

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ORAL KAVİTE SKUAMÖZ HÜCRELİ KANSERİNDE
VE LİKEN PLANUSTA TOLL-LİKE RESEPTÖR 3, 4, 9
EKSPRESYONU VE KLİNİKOPATOLOJİK
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİNİN
İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. MELİH SOLHAN

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. İSMET BAYRAMOĞLU

ANKARA
ARALIK 2024

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ORAL KAVİTE SKUAMÖZ HÜCRELİ KANSERİNDE
VE LİKEN PLANUSTA TOLL-LİKE RESEPTÖR 3, 4, 9
EKSPRESYONU VE KLİNİKOPATOLOJİK
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİNİN
İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. MELİH SOLHAN**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. İSMET BAYRAMOĞLU**

**Bu Tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Tarafından
2023-9032 Proje Numarası ile Desteklenmiştir**

**ANKARA
ARALIK 2024**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca sevgi, anlayış ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen ve beni her anlamda destekleyen, çok sevdiğim ve saygı duyduğum değerli tez danışman hocam Prof. Dr. İsmet BAYRAMOĞLU'na

Eğitim hayatımda bilgi ve birikimlerini bana aktaran ve destekleyen Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim dalındaki tüm hocalarıma,

Tez sürecinde bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan Patoloji Anabilim dalından Doç. Dr. Betül ÖĞÜT'e ve Arş. Gör. Dr. Melike URGANCI'ya,

Asistanlık eğitim sürecinde beraber çalışma fırsatı bulduğum başta Dr. Muhittin AKALIN, Dr. Drilon PULA, Dr. Emirhan AKYOL ve diğer tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

KBB polikliniğinde, servisinde ve ameliyathanesinde görev yapmakta olan hemşire ve personellerine,

Asistanlık hayatım boyunca maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, beni her zaman destekleyen ve yüreklendiren sevgili eşim Uzm. Dr. Nihan BURHANDAĞ SOLHAN'a

Son olarak bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan, her zaman yanımda olup desteklerini sunan annem Fatma SOLHAN, babam Hasan SOLHAN'a, kız kardeşlerim Melike Sena SOLHAN ve Merve Sude SOLHAN'a

Saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Melih SOLHAN

Aralık 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar DİZİNİ	v
GRAFİKLER DİZİNİ	vii
KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Embriyoloji	4
2.2. Anatomi.....	5
2.2.1. Dudaklar	5
2.2.2. Alveolar Ark	6
2.2.3. Retromolar Trigon.....	7
2.2.4. Dil	8
2.2.5. Sert Damak.....	9
2.2.7. Ağız Tabanı	10
2.3. Oral Kavite Histolojisi	11
2.4. Boyun Lenf Nodu Grupları	13
2.5. Boyun Diseksiyonu Sınıflandırması	15
2.5.1. Radikal Boyun Diseksiyonu.....	15
2.5.2. Modifiye Radikal Boyun Diseksiyonu.....	15
2.5.3. Selektif Boyun Diseksiyonu.....	16
2.5.4. Genişletilmiş Boyun Diseksiyonu.....	16
2.6. Oral Kavite Kanserleri	17
2.6.1. Epidemiyoloji.....	17
2.6.2. Etiyoloji.....	17
2.6.3. Belirti ve Bulgular.....	19
2.7. Oral Kavite Kanserleri Sınıflandırması.....	20
2.7.1 Dudak Kanserleri	20

2.7.2. Alveolar Ark Kanserleri.....	22
2.7.3. Retromolar Trigon Kanserleri.....	23
2.7.4. Dil Kanserleri.....	23
2.7.5. Sert Damak Kanserleri.....	24
2.7.6. Bukkal Mukoza Kanserleri.....	25
2.7.7. Ağız Tabanı Kanserleri.....	26
2.8. Evrelendirme.....	26
2.9. Prognostik Faktörler.....	29
2.10. Tedavi.....	31
2.10.1. N0 Boyunda Tedavi.....	36
2.10.2. N Pozitif Boyunda Tedavi.....	39
2.10.3. Radyoterapi.....	40
2.10.4. Kemoterapi.....	40
2.11. Oral Liken Planus.....	41
2.11.1. Epidemiyoloji.....	41
2.11.2. Etyopatogenez.....	41
2.11.3. Histopatoloji.....	44
2.11.4. Klinik.....	45
2.11.5. Tedavi.....	46
2.11.6. Malign Değişim Riski.....	47
2.12. Toll-like Reseptörler.....	49
2.12.1. Genel Bilgiler.....	49
2.12.2. Toll-like Reseptör Ailesi.....	51
2.12.3. Sinyalizasyon.....	53
2.12.4. TLR ve kanser ilişkisi.....	55
2.12.5. TLR ve Oral Kavite Kanser İlişkisi.....	57
2.12.6. TLR ve Oral Liken Planus İlişkisi.....	60
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	63
3.1. Hasta seçimi ve Yöntem.....	63
3.2. İmmünohistokimyasal Boyama ve Değerlendirme Yöntemi.....	65
3.3. İstatiksel Analiz.....	65

4. BULGULAR	67
5. TARTIŞMA.....	130
6. SONUÇ	151
7. ÖZET	153
8. ABSTRACT	155
9. KAYNAKLAR.....	157



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Oral Kavite Kanseri Evrelendirme	29
Tablo 2. Oral Kavite Kanseri Hastalarının Demografik ve Hastalıkla İlgili Özelliklerinin Dağılımı	69
Tablo 3. Oral Kavite Kanseri Hastalarının Demografik ve Hastalıkla İlgili Özelliklerinin Dağılımı	70
Tablo 4. Demografik ve Klinik Özelliklere Göre TLR-3 Boyanması ve Şiddeti..	72
Tablo 5. Demografik ve Klinik Özelliklere Göre TLR-3 Boyanması ve Şiddeti..	79
Tablo 6. Demografik ve Klinik Özelliklere Göre TLR-3 Boyanması ve Şiddeti..	80
Tablo 7. Oral Kavite Kanseri Hastalarının Demografik ve Klinik Özelliklerine Göre TLR-3 Yaygınlığının Karşılaştırılması	87
Tablo 8. Oral Kavite Kanseri Hastalarının Demografik ve Klinik Özelliklerine Göre TLR-3 Yaygınlığının Karşılaştırılması	88
Tablo 9. Demografik ve Klinik Özelliklere Göre TLR-4 Boyanması ve Şiddeti..	95
Tablo 10. Demografik ve Klinik Özelliklere Göre TLR-4 Boyanması ve Şiddeti	96
Tablo 11. Demografik ve Klinik Özelliklere Göre TLR-4 Boyanması ve Şiddeti	97
Tablo 12. Oral Kavite Kanseri Hastalarının Demografik ve Klinik Özelliklerine Göre TLR-4 Yaygınlığının Karşılaştırılması	102
Tablo 13. Oral Kavite Kanseri Hastalarının Demografik ve Klinik Özelliklerine	103
Tablo 14. Oral Kavite Kanseri Hastalarının Genel Sağkalım ve Hastalıksız Sağkalım Süreleri	105
Tablo 15. Oral Kavite Kanseri Hastalarının Demografik ve Klinik Özelliklerine Göre Sağkalımlarının Karşılaştırılması	110
Tablo 16. Oral Kavite Kanseri Hastalarının Klinik Özelliklerine Göre Sağkalımlarının Karşılaştırılması	111
Tablo 17. Oral Kavite Kanseri Hastalarının TLR-4 ve TLR-3 Boyanma Durumlarına Göre Sağkalımlarının Karşılaştırılması	111
Tablo 18. Liken Planus Hastalarının Demografik ve Klinik Özellikleri	121
Tablo 19. Liken Planus Hastalarının TLR-3 ve TLR-4 Boyanma Şiddeti ve Yaygınlığı	122

Tablo 20. Liken Planus Hastalarının Demografik ve Klinik Özelliklerine Göre TLR-3 Boyanma Şiddetinin Karşılaştırılması.....	126
Tablo 21. Liken Planus Hastalarının Demografik ve Klinik Özelliklerine Göre TLR-4 Boyanma Şiddetinin Karşılaştırılması.....	129



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Genel Sağkalım Grafiği	106
Grafik 2. Hastalıksız Sağkalım Grafiği	106
Grafik 3. Cinsiyete Göre Sağkalım Grafiği.....	112
Grafik 4. Sigara İçme Durumuna Göre Sağkalım Grafiği.....	112
Grafik 5. T Evresine Göre Sağkalım Grafiği	113
Grafik 6. N Evresine Göre Sağkalım Grafiği	113
Grafik 7. Genel Evreye Göre Sağkalım Grafiği	114
Grafik 8. Lenf Nodu Pozitifliğine Göre Sağkalım Grafiği.....	114
Grafik 9. İnvazyon Derinliğine Göre Sağkalım Grafiği.....	115
Grafik 10. TLR-3 Boyanma Durumuna Göre Sağkalım Grafiği.....	115
Grafik 11. TLR-4 Boyanma Durumuna Göre Sağkalım Grafiği.....	116
Grafik 12. Cerrahi Sınır Durumuna Göre Sağkalım Grafiği	116
Grafik 13. Lenfovasküler İnvazyona Göre Sağkalım Grafiği	117
Grafik 14. Perinöral İnvazyona Göre Sağkalım Grafiği.....	117
Grafik 15. Ekstranodal Yayılıma Göre Sağkalım Grafiği	118
Grafik 16. Patolojik Derece Durumuna Göre Sağkalım Grafiği	118

KISALTMALAR

AAOMP	: Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Patoloji Akademisi
ALRs	: AIM2-like Reseptörler
BCC	: Bazal Hücreli Karsinom
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CIRP	: Cold-inducible RNA-binding Protein
CLRs	: C-tip Lektin Reseptörler
ÇKYE	: Çok Katlı Yassı Epitel
DAMP	: Hasar İlişkili Moleküler Patern (Damage-associated Molecular Patterns)
DOI	: İnvazyon Derinliği (Depth Of Invasion)
FasL	: Fas Ligand
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HPV	: Human Papilloma Virüs
HSP	: Isı Şok Proteini (Heat Shock Protein)
KRT	: Kemoradyoterapi
LPS	: Lipopolisakkarit
MAMPs	: Mikrop İlişkili Moleküler Patern (Microbe-associated molecular pattern)
MD2	: Myeloid Diferansiyasyon Faktör-2
MHC-1	: Majör Doku Uyumluluk Kompleksi (Major Histocompatibility Complex)
MIF	: Migrasyon İnhibitör Faktör
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NEMO	: NF-kappa B Esansiyel Modülatörü
NLRs	: NOD-like Reseptörler
OLP	: Oral Liken Planus

PAMP	: Patojen İlişkili Moleküler Patern (Pathogen-associated Molecular Patterns)
Poli I:C	: Sentetik dsRNA Poliinosinik-Polisitidilik Asit
PTR	: Patern Tanıma Reseptörleri
RANTES (CCL-5)	: Regulated on activation, Normal T-cell expressed and secreted
RLRs	: Retinoik Asit Uyarılabilir (inducible) Gen (RIG) I-like Reseptörler
SARM	: 5-Steril Alfa ve Armadillo Motif İçeren Protein
SCC	: Skuamöz Hücreli Kanser
SKM	: Sternokleidomastoid
TIR	: Toll-IL 1 Reseptör
TIRAP/Mal	: TIR Alanı İçeren Adaptör Protein
TLR	: Toll-like Reseptör
TRAM	: TRIF İlişkili Adaptör Molekül
TRIF/TICAM 1	: IFN-beta İndükleyici Adaptör içeren TIR Alanı
UV	: Ultraviole
XAMPs	: Ksenobiyotik İlişkili Moleküler Patern (Xenobiotic-associated molecular pattern)

1. GİRİŞ

Dünya çapında her yıl 400.000'den fazla yeni oral kavite kanser vaka ortaya çıkmaktadır. 150.000'den fazla da ölüm görülmektedir. En sık görülen histolojik tip skuamöz hücreli kanserlerdir (SCC). Bunun dışında adenokarsinom, sarkom, lenfoma gibi kanser tipleri de görülebilmektedir. Standart tedavisi post operatif kemo/radyoterapi (KRT) ile veya tek başına cerrahidir [1, 2].

Sigara oral kavite kanserlerinde en önemli risk faktörüdür. Kullanılan tütün paketi yılı ile oral kavite kanseri arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır. Alkol ve sigaranın birlikte kullanılması kanser oluşumunda sinerjistik etki yaratmaktadır. Ayrıca sigara içmeyen alkol kullanıcılarında da kanser insidansının arttığı bilinmektedir [1].

Toll-like reseptörlerin (TLR), Model tanıma reseptörlerinden (PTR-Pattern Recognition Receptors) birisi olarak kabul edilmektedir. PTR'ler enfeksiyöz ajanların moleküler paternlerini (PAMP) ya da hasarlı hücrelerden salınan hücre komponentlerini (DAMP) tanıyabilirler [3]. Ayrıca TLR'lerin oral karsinogenez yolağında ve oral kavite kanserlerinde önemli rolü olabileceği düşünülmektedir [3, 4].

Premalign lezyonların olması da hastanın oral kavite malignitesine ilerlemesi için predispozan faktörleri oluşturmaktadır. Bu premalign lezyonlar arasında lökoplaki, eritroplaki, oral liken planus, oral submukozal fibrozis sayılabilir [1].

Liken planuslarda maligniteye dönüşme oranı %1-%5 arasında değişmekle beraber en yüksek risk eroziv liken planuslardadır. Liken planusun premalign bir lezyon olduğu düşünülse de hala kesin olarak ispatlanmamıştır [5].

Literatüre baktığımız zaman TLR'lerin etki mekanizmalarının anti-tümör ve pro-tümör etkileri açısından çift taraflı bir kılıç gibi davrandığını görmekteyiz. TLR aktivasyonu konak savunması, anti-tümör etki için önemli bir rol oynarken, anormal aktivasyon durumlarında salınan proinflamatuvar sitokinler tümörögenezise katkı sağlayabilmektedir. Halen bu iki yönlü kılıç mekanizmasının nasıl çalıştığı tam olarak aydınlatılamamıştır. TLR sinyal yolları neye göre tümörögenez etki neye göre anti-tümör etki gösterdiği halen araştırılmaktadır. Ayrıca eksojen ve endojen TLR ligandlarının tümörögenez oluşumuna olan katkısı halen tam olarak bilinmemektedir. Bir başka soru olan TLR'lerin tümör hücrelerinde aktive olup farklı biyolojik davranışlara neden olması halen araştırılmaktadır [6].

TLR reseptör aktivasyonunun inflamasyonda rol aldığı bilindiği için oral liken planus gibi inflamatuvar olduğu düşünülen hastalıklarla da ilişkisi önem arz etmektedir. Bir çalışmada hem TLR-4 hem de TLR-9 ifade düzeylerinde artış görülmüştür [7].

Bir başka çalışmada ise TLR-2, TLR-3, TLR-4 gen ekspresyon düzeylerinin azalmasına rağmen reseptörlerin halen ifade edildiği bulunmuştur[8].

Ohno ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise TLR-2 ekspresyon düzeylerinin arttığı gösterilmiş ancak TLR-4'ün ifadesinin azaldığı görülmüştür[9].

Ancak halen hem oral kavite kanserlerinde hem de oral liken planus etyolojisinde ve patofizyolojisinde TLR'lerin nasıl etki ettiği tam olarak anlaşılamamıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Embriyoloji

Oral kavite oluşumu embriyolojik dönemin 14. Gününde başlamaktadır. Prekordal plağın oluşması ile başlayan bu dönem geçici olarak oluşan orofarengeal membrana katkıda bulunarak oral kavitenin gelişmesinde ilk adımdır. Orofarengeal membran, stomodeum denilen ilkel ağzı oluşturan embriyolojik yapının derininde yer almaktadır. Stomodeumu oluşturan 5 çıkıntı bulunmaktadır. Bir tane frontonasal çıkıntı, 2 tane maksiller çıkıntı ve 2 tane mandibüler çıkıntıdan oluşur. 2 maksiller çıkıntı ile burun tip noktası, üst dudak ve sert damak oluşmaktadır. 2 mandibüler çıkıntı ise embriyolojik dönemde alt dudak ve mandibulayı oluşturmaktadır [10].

Fetal hayatın 28. Gününde geçici olan orofarengeal membran yırtılarak oral kavite ve orofarenks arasında bağlantı sağlanmış olur. Fetal hayatın 8. Haftasında oral kavite ve nazal kavite arasındaki boşluk kapanır [11].

Embriyolojik gelişimin 4. Haftasında 2 adet lateral dil şişliğinden ve 1 adet medyal dil şişliğinden (tuberculum impar) dil gelişmeye başlar. Lateral lingual şişlikler boyut olarak büyüyerek medyal şişliği aşarak dilin ön 2/3 bölgesini oluşturur. Dil ön 2/3 bölgesi ektodermal kökenlidir. Bu 3 şişlik 2. brankiyal arktan gelişmektedir. Dilin arka 1/3'ü 2, 3 ve 4. brankiyal arklardan gelişmektedir. Duyusal ve motor inervasyonlar dilin hangi brankiyal arktan geliştiğine göre değişmektedir [12].

2.2. Anatomi

Oral kavitenin sınırlarını önde dudakların vermilyon kenarı, lateralde tonsillerin anterior plikası, süperiorda sert damak-yumuşak damak birleşim yeri, inferiorda ise sirkumvallat papillaların olduğu linea terminalis hattı oluşturmaktadır. Oral kavite içerisinde 7 bölge bulunmaktadır. Bunlar; dudak, alveolar ark, dil ön 2/3'ü, retromolar trigon, ağız tabanı, bukkal mukoza, ve sert damaktır [1].

Oral kavitenin kanlanması büyük oranda eksternal karotis arter tarafından olmaktadır. Sert damağın kanlanmasını maksiller arterden kaynaklanan majör palatin ve süperior alveolar arter, bu iki arter aynı zamanda alveolar arkın da kanlanmasından sorumludur, dilin kanlanmasını eksternal arterden kaynaklanan lingual arter, dudak kanlanmasını fasyal arterden kaynaklanan labial arter, mandibular arkın kanlanmasını maksiller arterden kaynaklanan inferior alveolar arter, ağız tabanı kanlanmasını lingual arterden kaynaklanan sublingual arter ve fasyal arterden kaynaklanan submental arter, bukkal mukoza kanlanmasını maksiller arterden kaynaklanan bukkal arter sağlamaktadır [13-16]

2.2.1. Dudaklar

Alt ve üst dudaklar kutanöz bölüm, mukozal bölüm ve her iki bölümü birbirinden ayıran vermilyon yapılarından oluşmaktadır. Üst ve alt dudaklar laterallerde olan komissür adı verilen yapılarda birleşirler. Komissürler dudak hareketlerinde rol oynayan birçok kasın bağlandığı bir noktadır. Vermilyon keratinize olmayan çok katlı yassı epitel ile döşeli dudakların oral kavitedeki ön

sınırını oluşturmaktadır. Deri ekleri bu bölgede bulunmaz.

Eksternal karotis arterden kaynaklanan fasyal arterden çıkan süperior ve inferior labial arterler dudak kanlanmasında büyük rol oynamaktadır. Labial arterler vermilyon-mukoza geçiş bölgesinde orbicularis oris kasının derininde yer almaktadır. Venöz drenajı ise yine aynı isimli venler ile ipsilateral fasyal vene oradan da internal jugüler vene drene olmaktadır.

Üst dudak ve alt dudak lateral kenarlarının lenfatik drenajı submandibüler bölgeye, alt dudak santral kısmın lenf drenajı ise submental bölgedeki lenf nodlarına olmaktadır.

Fasyal sinirin bir dalı olan bukkal sinir orbicularis oris kasını ve dudağın elevasyonundan sorumlu olan kasları inerve etmektedir. Yine fasyal sinirin bir dalı olan marjinal mandibüler sinir ise dudak depresyonunun sağlayan kasları inerve etmektedir. Trigineminal sinirin maksiller dalının (V2) distal uzantısı olan infraorbital sinir üst dudağın, yine trigeminal sinirin mandibüler dalının (V3) distal uzantısı olan mental sinir alt dudağın duysal inervasyonundan sorumludur.

Dudağın esas kası dudağı çepeçevre saran orbicularis oris kasıdır. Onun yanı sıra dudak komissürlerinin 10-12mm süperolateralinde bulunan modiolus isminde bir fibromusküler doku da dudağa hareket sağlayan diğer kaslarının yapıştığı yerdir [17].

2.2.2. Alveolar Ark

Alveolar arklar altta mandibula, üstte ise maksilla olmak üzere dişlerin bulunduğu, lateralde bukkal mukoza ile devamlılığı olan üst medialde sert damak,

alt medialde ise ağız tabanı ile devamlılığı olan posterior sınırını altta mandibula ramusunun asendan parçasının, üstte ise pterigopalatin yapının süperiorunun oluşturduğu yapılardır [5].

Maksillanın kanlanması eksternal karotis arterin dalı olan maksiller arterden kaynaklanan pterigopalatin arterden olmaktadır. Mandibular arkın kanlanması ise maksiller arterden çıkan inferior alveolar arter ile olmaktadır. Venöz drenaj ise yine aynı isimli vasküler yapılar ve venöz pleksuslar ile olmaktadır.

Alveolar arkın sinirleri ise V2 ve V3 aracılığı ile gelmektedir.

Lenfatik drenajı submental ve submandibüler lenf nodlarına olmaktadır [18, 19].

2.2.3. Retromolar Trigon

Mandibulanın ramusunun üzerini örten mukozadır. Üstte maksilla, lateralde bukkal mukoza, medyalde tonsil ön plikası, önde ise ikinci mandibüler molar diş ile sınırlıdır. Bu bölgedeki mukoza altındaki mandibüler kemik ile yakın ilişki içindedir.

Kanlanmasını fasyal arterin dalları olan a. tonsillaris ve a. palatina descendens sağlamaktadır. Venöz drenajını yine benzer isimli venler ve pleksuslar yapmaktadır.

Lenfatik drenajı jugulodigastrik lenf nodlarına olmaktadır.

Maksiller sinirden dalı olan minör palatin sinir (posterior palatin sinir) ve glossofaringeus sinir (CN IX) ile duyuşal inervasyonu sağlanır [5, 20].

2.2.4. Dil

Oral dil linea terminalisin anteriorunda kalan kısımdır. Oral dil dilin serbest olan kısmıdır. Ekstrinsik ve instrensik 4'er tane kastan oluşmaktadır. İntrensik kaslar orta hatta fibröz bir septa ile birbirinden ayrılır. İntrensek kasları süperior ve inferior longitüdüinal kas, vertikal kas ve transvers kastan oluşmaktadır. Bu kaslar dilin şeklinin değiştirilmesine yardımcıdır. Ekstrenek kaslar ise dil dışından köken alıp bir kemik yapıya bağlıdırlar. Bunlar; genioglossus, hyoglossus, styloglossus, palatoglossusdur.

Palatoglossus kası hariç dilin tüm kasları hipoglossus siniri (CN XII) tarafından inerve edilir. Palatoglossus ise vagus sinirinin (CN X) faringeal dalı tarafından inerve edilmektedir. Ön 2/3 sensöriyal duyusunu lingual sinir, tat inervasyonunu ise lingual sinir aracılığı ile korda timpani (fasyal sinirin dalı) yapmaktadır. Dil kökünde ise her iki inervasyonu glossofarengeal sinir sağlamaktadır.

Arteryal kanlanmasını eksternal karotis arterden köken alan lingual arter yaparken, venöz drenajı aynı isimli ven internal juguler vene sağlamaktadır.

Lenfatik drenajı dilin bölgelerine göre farklılık göstermektedir. Ön kısmı submental lenf nodlarına drene olurken, lateral kısımlar submental, submandibüler ve üst derin servikal zincire drene olur. Lateral kısımlardaki malign kitlelerin lenfatik drenajı zaman zaman jugulo-omohyoid lenf nodlarına da olabilmektedir [5, 20, 21].

2.2.5. Sert Damak

Ön ve yanlarda maksiller alveolar çıkıntılar ile sınırlandırılan sert damağın posterior sınırını yumuşak damak yapmaktadır. Burun boşluğu ve maksiller sinüs ile yakın komşuluğu bulunmaktadır.

3 önemli kemik kanal bulunmaktadır. Maksillanın ön orta hattında, santral maksiller kesici dişlerin hemen arkasında nazopalatin sinir ve descendens palatin arteri içeren insisiv foramen; arkada, 3. molar dişin medialinde büyük palatin damarları ve sinirleri içeren majör palatin foramen; son olarak major palatin foramenin arkasında bulunan ve içinde minör palatin sinirin geçtiği minör palatin foramendir.

Ön kısmı nazopalatin sinirden arka kısmı ise majör palatin sinirden inerve olmaktadır. Çok sayıda minör tükürük bezi içermektedir.

Arteryal beslenmesinin birçoğunu majör palatin arter sağlamaktadır. Ascending palatin arter ve minör palatin arter ise sert damak kanlanmasına kollateraller ile katılmaktadır. Majör ve minör palatin arterler maksiller arterden kaynak alırken, ascending palatin arter fasyal arterin bir dalıdır. Venöz drenajı pterigoid pleksusa olmaktadır.

Tensör veli palatini kası hariç tüm damak kasları vagus sinirinden köken alan pleksus ile inerve olurken tensör veli palatini ise trigeminal sinirden köken alan medial pterigoid sinir ile inerve olur.

Lenfatik drenajı daha çok üst servikal lenf nodlarına ve lateral farengeal lenf nodlarına olmaktadır [5, 20, 22].

2.2.6. Bukkal Mukoza

Önde dudak posterior sınır, medialde alveolar arklar, posteriorda ise pterygomandibüler raphe tarafından sınırlandırılır.

Duyusal inervasyonu mandibüler sinirin bir dalı olan bukkal sinir tarafından sağlanmaktadır.

Arteriyal beslenmesi bukkal arter tarafından yapılmaktadır. Bukkal arter maksiller arterin bir dalıdır. Venöz drenaj aynı isimli ven ve plexus aracılığı ile olmaktadır.

Lenfatik drenajı submental ve submandibüler bölgeye olmaktadır [5, 20, 23, 24].

2.2.7. Ağız Tabanı

Posteriorda tonsillerin ön plikaları ile, medialde dil ile, lateral ve anteriorda ise inferior alveolar ark ile sınırlı olan mukozal bölümdür. Dilin altından öne doğru uzanan mukozal katlantı olan frenilum linguale tarafından 2 bölüme ayrılır. Mylohyoid kas bu bölümün tabanını oluşturmaktadır. Ağız tabanına destek sağlamaktadır.

Duyusu mandibüler sinirin dalı olan lingual sinir tarafından alınmaktadır. Hipoglossus ve lingual sinir bu bölgede yakın seyrettiği için önem arz etmektedir.

Lingual arter ve ven tarafından beslenmesi ve venöz dönüşü sağlanmaktadır.

Ön kısmın lenfatikleri ipsilateral veya kontralateral submental ve submandibüler lenf nodlarına olurken, posterior kısmın lenfatik drenajını üst servikal zincir almaktadır.

Submandibüler bezin kanalı olan wharton kanalı ağız tabanına açılmaktadır. Ayrıca sublingual bezden çıkan bartholin kanalı ve daha arkada olan rivinius kanalları olarak adlandırılan küçük kanallar ile ağız tabanına tükürük drenajı olmaktadır [5, 20, 23, 25].

2.3. Oral Kavite Histolojisi

Oral kaviteyi örten mukozaya oral mukoza denilmektedir. Önde vermillion sınırından başlayıp arkada tonsil ön plikasına kadar tüm oral kaviteyi sarmaktadır. 3 tabakadan oluşmaktadır. En üstte çok katlı yassı epitel (ÇKYE), bu epitel oral kavitenin farklı bölümlerine göre keratinize veya non-keratinize olabilmektedir. Çok katlı yassı epitelin altında gevşek bağ dokusu olan lamina propria onun altında ise daha sık olan submukozal bağ dokusu bulunmaktadır. Oral kavitenin bazı bölümlerinde lamina propria direkt olarak kemik veya kas ile bağlantılı olabilir. Oral mukoza ayırt edici histolojik, klinik ve fonksiyonel özelliklerine göre astar (lining-döşeyici) mukoza, çiğneme mukozası (mastikatör mukoza) ve özel mukoza olarak sınıflandırılabilir. Astar mukoza dudak, ağız tabanı, yanakta bulunmaktadır. Non-keratinize çok katlı yassı epitel ile örtülmektedir. Mastikatör mukoza; gingiva ve sert damakta bulunmakta olup keratinize veya parakeratinize çok katlı yassı epitel ile döşelidir. Bu tip epitel ile örtülmüş olması çiğneme sırasında daha iyi destek sağlanmaktadır. Özel mukoza ise dilin dorsumunda bulunmaktadır, keratinize veya non-keratinize olabilmektedir. Tat tomurcukları barındırdığı için bu isimle anılmaktadır.

Keratinize mukozada 4 katman bulunmaktadır. Derinden yukarı doğru

sırasıyla; stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum ve stratum korneumdur. Non-keratinize bölgelerde ise stratum granulosum olmamakla beraber ekstra bir katman bulunur. Stratum basalenin üzerine yerleşen stratum filamentosumdur.

Oral epitel hücreleri 14-21 günde bir hücre bölünmesi ile yenilenmektedir. Stratum basaleden başlayıp yukarı doğru devam etmektedir. Astar mukozada rejenerasyonun, mastikatör mukozaya göre daha hızlı olduğu bilinmektedir. Epitel homeostazisini sürdürebilmek için yüzeyde farklılaşma ve deskuamasyona ihtiyaç vardır. Homeostaz yaşlanma veya patolojik faktörler ile değiştiğinde hiperplazi veya atrofi ile sonuçlanabilir. Epitel tabakasında keratinositlerin dışında melanositler, langerhans hücreleri gibi hücreler de bulunmaktadır.

Epitel altında bulunan lamina propriada kan damarları, sinirler, fibroblast, makrofajlar, mast hücreleri, proteoglikanlar, glikoproteinler vb. bulunmaktadır. Lamina propria kendi içinde 2 katmana ayrılır. Daha yüzeysel olan papiller tabaka ve daha derin olan retiküler tabakadır. Papiller tabakada kollajenler daha seyrek ve irregüler dizilmiştir. Kapiller kan damarları yoğun olarak bulunmaktadır. Derin olan retiküler tabakada ise kollajenler daha yoğun olarak bulunmaktadır.

Lamina proprianın altında ise submukozal doku bulunmaktadır. Oral kavitede bulunduğu yere göre yağ dokusu, minör tükürük bezleri, lenfoid doku, kas içerebilir. Gingiva ve sert damakta bulunmamaktadır. Buralarda lamina propria direkt olarak periost ile komşudur.

Oral mukozanın birçok görevi vardır. Fiziksel ve immün bariyer oluşturmak bunlardan ilkidir. Ayrıca bünyesinde barındırdığı minör tükürük

bezleri ile oral kavitenin nemli kalması, korunması, beslenmede önemli görevleri olmaktadır. Ayrıca barındırdığı sinirler ile ağrı, sıcaklık, tat gibi duyuların alınmasında rol almaktadır. Oral kavitede meydana gelebilecek hastalıklar veya kanserler bu görevlerin yerine getirilmesini engelleyip hastalarda önemli sorunlara yol açacaklardır [26, 27].

2.4. Boyun Lenf Nodu Grupları

Seviye 1: Kendi içinde seviye 1A ve seviye 1B olarak ikiye ayrılır. Seviye 1A'yı submental lenf nodları, seviye 1B'yi ise submandibüler lenf nodları oluşturmaktadır. *Seviye 1A (submental lenf nodları)*; diğastrik ön karnı ve hyoid kemik arasında kalan bölgedir. Ağız tabanı, ön dil, alt alveolar ark ve alt dudaktan metastaz riski taşırlar. *Seviye 1B (submandibüler lenf nodları)*; diğastrik adele ön karnı-arka karnı ve mandibula arasındaki bölgeyi içermektedir. Lenf bezleri özellikle submandibüler bezin lateral ve inferior yüzüne yerleşmiştir. Mandibula korpusu kenarında yerleşen lenf nodları yüzeysel lenf nodlarıdır ve seviye 1B içinde yer almazlar. Submandibüler bezin patolojik numuneye dahil edilip edilmemesine göre ikiye ayrılabilir. Oral kavite, orta yüz yumuşak yapıların metastazları bu bölgeye olmaktadır [28].

Seviye 2: Bu bölge üst jugüler olarak adlandırılır. Süperior sınırını kafa tabanı inferior sınırı ise klinik olarak hyoid kemik, cerrahi olarak ise karotis bifurkasyonu oluşturmaktadır. Arkada sternodkleiodomastoid (SKM) kas, önde ise strep adaleler tarafından sınırlandırılmaktadır. 11. kranial sinir olan aksesuar sinir tarafından 2A ve 2B olarak ikiye ayrılır. Aksesuar sinir anteriorunda kalan

bölge 2A iken posteriorunda kalan bölge 2B'dir. Oral kavite, nazal kavite, orofarenks, hipofarenks, larinks ve parotis kaynaklı kitlelerin sık metastaz alanlarından birisidir [28].

Seviye 3: Bu bölge orta jugüler olarak adlandırılır. Üst sınırını klinik olarak hyoid kemik, cerrahi olarak ise karotis bifurkasyonu, alt sınırını klinik olarak krikoid kıkırdığın inferioru, cerrahi olarak omohyoid kas, anterior sınırı strep adaleler, posterior sınırı ise SKM kası yapmaktadır. Oral kavite, orofarenks, nazofarenks, hipofarenks, larenks kaynaklı kitleler metastaz yaparlar [28].

Seviye 4: Bu bölge alt jugüler olarak adlandırılır. Üstte krikoid kıkırdak (klinik) veya omohyoid kas (cerrahi) inferiorunda başlar, altta ise klavikulaya kadar devam etmektedir. Anterior sınırını strep adaleler, posterior sınırı ise SKM kası oluşturmaktadır. Hipofarenks, larinks, servikal özofagus kaynaklı kitlelerden metastaz alır [28].

Seviye 5: Posterior üçgen olarak da bilinir. Spinal aksesuar sinirin ve transvers servikal arterin alt yarısında bulunur. Ön sınırı SKM kası posterioru, üst sınırı SKM kası ve trapezius kasının kesişim noktası, posterior sınırı trapezius kasının önü, alt sınırı ise klavikula oluşturmaktadır. Krikoid kıkırdak alt sınırında çizilen yatay çizgi ile 5A ve 5B olarak ikiye ayrılır. Seviye 5A spinal aksesuar sinir boyunca olan lenf nodlarını içerirken, seviye 5B transvers servikal arter ve ven boyunca olan lenf nodlarının ve supraklaviküler lenf nodlarını içermektedir. Nazofarenks, orofarenks kaynaklı kitlelerin metastaz yapma ihtimali vardır [28].

Seviye 6: Anterior kompartmandır. Pretrakeal, paratrakeal, prekrikoid (delphian) ve rekürren laringeal sinir boyunca uzanan lenf nodlarından

oluşmaktadır. Lateral sınırını karotis, üst sınırını hyoid kemik, alt sınırını ise sternum oluşturmaktadır. Tiroid bezi, glottik, subglottik, piriform sinüs kaynaklı kitleler metastaz yapabilirler [28].

2.5. Boyun Diseksiyonu Sınıflandırması

Onkolojik veya cerrahi olarak sınıflandırılabilir. Onkolojik olarak 2 gruba ayrılır. N0 boyunda okült (gizli) metastaz için yapılan boyun diseksiyonu (elektif boyun diseksiyonu) ve N pozitif boyunda tedavi amaçlı yapılan boyun diseksiyonudur (terapötik boyun diseksiyonu). Elektif boyun diseksiyonu selektif boyun diseksiyonu şeklinde yapılmakla birlikte, terapötik boyun diseksiyonu hemen her zaman, kapsamlı boyun diseksiyonu şeklinde yapılmalıdır.

Cerrahi olarak da 4 grupta sınıflandırılabilir. Radikal boyun diseksiyonu, modifiye radikal boyun diseksiyonu, selektif boyun diseksiyonu, genişletilmiş boyun diseksiyonu.

2.5.1. Radikal Boyun Diseksiyonu

Seviye 1-5 tüm lenf nodlarının çıkarılmasını ifade etmektedir. Lenf nodlarının yanı sıra; internal jugüler ven, aksesuar sinir ve SKM kası da patolojiye dahil edilmektedir. Suboksipital, periparotid, retrofarengeal, buksinatör ve orta hat visseral lenf düğümlerinin çıkarılmasını içermemektedir [5, 28, 29].

2.5.2. Modifiye Radikal Boyun Diseksiyonu

Radikal boyun diseksiyonundan bir veya daha fazla lenf nodu olmayan yapının korunması ile ayrılmaktadır. İnternal jugüler ven, SKM kası veya

aksesuar sinirden en az birisi korunmaktadır. 3 gruba ayrılmaktadır. Tip 1; 11. kranial sinir korunur. Tip 2; 11. kranial sinir ve internal jugüler ven korunur. Tip 3; 11. kranial sinir, internal jugüler ven ve SKM kası korunur. Tip 3'e aynı zamanda fonksiyonel boyun diseksiyonu ismi verilmektedir [5, 28-30]

2.5.3. Selektif Boyun Diseksiyonu

En az bir veya daha fazla lenf nodu grubunun korunduğu boyun diseksiyonu çeşididir. Hastalığın metastaz yapma riskinin fazla olduğu lenf nodu grupları çıkarılır. Suprahyoid (seviye 1-2), supraomohyoid (seviye 1-2-3), lateral (seviye 2-3-4), santral-orta hat (seviye 6) ve posterolateral (seviye 2-3-4-5) olarak alt gruplara ayrılır. Suprahyoid diseksiyon alt dudak kanserlerinde; supraomohyoid diseksiyon oral kavite, ağız tabanı, dil, bukkal mukoza, gingiva vb. kanserlerde; lateral boyun diseksiyonu larinks, orofarenks, hipofarenks kanserlerinde; santral boyun diseksiyonu tiroid, hipofarenks, subglottik larinks kanserlerinde; posterolateral boyun diseksiyonu kutanöz melanomalarda vb. yapılır [5, 28-30].

2.5.4. Genişletilmiş Boyun Diseksiyonu

Radikal boyun diseksiyonunda çıkarılan yapılara ek olarak en az bir tane farklı lenf nodu grubunun (parafarengial, retrofarengial, perifasyal vb.) ve/veya lenfatik olmayan yapıların (karotis, vagus siniri, hipoglossal sinir vb.) çıkarıldığı boyun diseksiyonu tekniğidir [5, 28, 29]

2.6. Oral Kavite Kanserleri

Oral kavitedeki 7 farklı yapıdan kaynaklanan kanserlerdir. Gelişmiş ve gelişen ülkelerdeki en sık kanserlerin başında yer almaktadır. En sık görülen histolojik tip skuamöz hücreli kanserlerdir (SCC). Bunun dışında adenokarsinom, sarkom, lenfoma gibi kanser tipleri de görülebilmektedir. Erken tanı ihtimali yüksektir. Standart tedavisi post operatif kemo/radyoterapi (KRT) ile veya tek başına cerrahidir [1, 2].

2.6.1. Epidemiyoloji

Dünya çapında her yıl 400.000'den fazla yeni oral kavite kanser vaka ortaya çıkmaktadır. 150.000'den fazla da ölüm görülmektedir. Sri Lanka, Papua Yeni Gine, Hindistan, Pakistan, Bangladeş vakaların en yüksek görüldüğü ülkelerdir. Oral kavite kanserleri tüm kanserler içinde %2'lik bir yere sahiptir. Ölüm oranları açısından bakıldığında ise tüm kanserden ölümler arasında %1,9'luk orana sahiptir. Yaş standardize insidans ile bakıldığında her 100.000 kişide 21,2 oran ile erkeklerde; 12 oran ile kadınlarda en sık Papua Yeni Gine'nin de içinde bulunduğu Malenezya bölgesinde görülmektedir. İnsidansın en yüksek olduğu ikinci yer hem kadınlarda hem erkeklerde Güney Asya'dır. Daha sonra sırasıyla Avustralya ve Doğu Avrupa ve Batı Avrupa gelmektedir. Erkeklerde biraz daha sık görülmektedir. Genelde 5. dekatta görülmektedir [1, 2, 31, 32]

2.6.2. Etiyoloji

Sigara oral kavite kanserlerinde en önemli risk faktörüdür. Kullanılan

tütün paketi yılı ile oral kavite kanseri arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır. Sigara içinde barındırdığı polisiklik hidrokarbon ve nitrozaminler gibi kanserojen maddeler ile bu etkiyi göstermektedir [1]. Güney Asya’da çok sık görülmesinin sebeplerinde bir tanesi de tütünün çiğnenerek tüketilmesidir [32]. Alkol ve sigaranın birlikte kullanılması kanser oluşumunda sinerjistik etki yaratmaktadır. Ayrıca sigara içmeyen alkol kullanıcılarında da kanser insidansının arttığı bilinmektedir. Bunların yanı sıra yanmış kırmızı et tüketmek gibi diyetel faktörler, kötü ağız hijyeni gibi durumlar da risk yaratmaktadır [1].

Human Papilloma Virüs (HPV) orofarenks kanserleri ile ilişkili iken oral kavite skuamöz hücreli kanserleri ile ilişkisi gösterilememiştir [1]. Bazı yayınlarda ise normal mukozaya göre bireyin HPV barındırmasının kanser riskini arttırabileceği söylenmiştir [33, 34]. Hala kesin bir yargıya varılamamıştır.

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) olan hastalarda en sık görülen baş-boyun kanseri kaposi sarkomu ve Hodgkin dışı lenfomadır. Tütün-alkol kullanımından bağımsız olarak fırsatçı enfeksiyonlar, immün supresyon kanserogenez için risk faktörleridir [35].

Bunun yanı sıra bazı kalıtsal ve genetik risk faktörleri bulunmaktadır. Kseroderma pigmentozum, fanconi anemisi, diskeratozis konjenita gibi genetik bozukluklarda oral kavite kanserleri ortaya çıkabilir. Ayrıca 3p delesyonu, PIK3CA mutasyonu, NOTCH1 mutasyonu ve en sık görülen TP53 mutasyonları oral kavite kanser gelişiminde rol oynamaktadır [32]. Özellikle gençlerde ortaya çıkan oral kavite kanserlerinin oluşma mekanizmasında bazı kalıtsal ve genetik risk faktörlerinin olduğu göz ardı edilmemelidir.

Model tanıma reseptörlerinden (PTR-Pattern Recognition Receptors) birisi olan Toll-like reseptörlerin (TLR) malignite gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir. PTR'ler enfeksiyöz ajanların moleküler paternlerini (PAMP) yada hasarlı hücrelerden salınan hücre komponentlerini (DAMP) tanıyabilirler [3]. TLR'lerin oral karsinogenez yolağında ve oral kavite kanserlerinde önemli rolü olabileceği çalışmalarla incelenmiştir [4].

Premalign lezyonların olması da hastanın oral kavite malignitesine ilerlemesi için predispozan faktörleri oluşturmaktadır. Bu premalign lezyonlar arasında lökoplaki, eritroplaki, oral liken planus, oral submukozal fibrozis sayılabilir. En yüksek malignite dönüşme riski eritoplakide bulunmaktadır. Lökoplakiye göre 17 kat daha fazladır [1]. Liken planuslarda maligniteye dönüşme oranı %1-%5 arasında değişmekle beraber en yüksek risk eroziv liken planuslardadır. Liken planusun premalign bir lezyon olduğu düşünülse de hala kesin olarak ispatlanmamıştır [5].

2.6.3. Belirti ve Bulgular

Oral kavite ulaşılması ve fizik muayenesi kolay bir bölgedir. Görsel olarak asemptomatik kitlelerin görülmesi erken tanı için avantaj sağlamaktadır. Oral kavite kanseri olduğunu doğrulamak için mutlaka biyopsi almak gerekir [32].

Hastalar çeşitli klinik bulgular ile gelebilmektedir. Lezyonun nerede bulunduğuna bağlı olarak semptomlar ve fizik muayene bulguları değişebilir. Genelde ülsero-vejetan, sert bir lezyon şeklinde karşımıza çıkarlar. Hastalarda odinofaji, disfaji, ses bozuklukları, kulak ağrısı, kilo kaybı, boyunda ele gelen

lenfadenopati, trismus vb. şikayetler görülebilir. Çok iyi bir fizik muayene ile tanı erkenden konulabilir ayrıca boyun muayenesini olası lenf nodu metastazı varlığı açısından dikkatli bir şekilde yapmak gerekir. Hastaların erken evrelerde asemptomatik olabileceği unutulmamalıdır [2].

2.7. Oral Kavite Kanseri Sınıflandırması

2.7.1 Dudak Kanseri

Genel prevalansı %1-2 arasında değişmektedir. Tüm oral kavite kanserlerinin %23,6-%30'unun oluşturmaktadır. Baş-boyun bölgesinde deri kanserlerinde sonra görülen en sık ikinci kanserdir. Avustralya, Avrupa ve Kuzey Amerika'daki insidansı sırasıyla 100.000'de 13.5, 12 ve 12.7'dir. Genelde erkeklerde ve alt dudakta daha sık görülmektedir. Bunun sebebi olarak erkeklerin güneş altında çalışılan işlerde daha fazla yer alması ve alkol-tütün kullanımının erkeklerde daha yaygın olması olarak gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda erkek/kadın oranı 5-8/1 olarak bulunmuştur. Genelde 50-70 yaş arasında tanı konulmaktadır. Genelde ülseratif veya eroziv kitle olarak karşımıza çıkmaktadır [36].

Genelde iyi diferansiye olup geç evrede metastaz yapmak eğilimindedirler. Patolojik tanı %90 skuamöz hücreli karsinomdur (SCC). %85-95'i alt dudakta, %2-7'si üst dudakta, %1-4'ü ise komissür bölgesinde yer almaktadır. Bazal hücreli karsinomların (BCC) birçoğu ise daha çok üst dudağı tutmaktadır. Metastaz ihtimali ise neredeyse yok kadardır. Üst dudak kanserlerinin ise %60'ı kadınlarda görülmektedir [36]. 5 yıllık sağ kalım küçük infiltratif olmayan

tümörlerde %90'ın üzerindedir [37].

Etiyolojisinde tütün kullanımı, ultraviyole (UV) ışınlar, alkol tüketimi, travma, enfeksiyon ve kalıtsal faktörler yer almaktadır. Dudak kanserlerinin kolay tanınması erken tanı imkanı sunarak hastaların %100'e yakın bir kür oranı ile iyileşmesi sağlar [36].

Cerrahi ilk seçenek tedavi olmakla birlikte post-op KRT duruma göre verilebilmektedir. Minimum 6-10 mm cerrahi sınır ile lezyonun çıkarılması önerilmektedir. Tedavide ana amacın lezyonun tamamen çıkarılarak %100 kür elde etmek olduğu unutulmamalıdır bunun yanı sıra konuşma, yeme-içme gibi dudak fonksiyonlarının korunması için ve kozmetik açıdan da uygun bir şekilde tedavi verilmelidir. Bunun için primer onarım veya çeşitli lokal ve/veya serbest flepler ile onarım yapılmaktadır [36].

Metastaz olması, lezyonun büyük olması ve komissürü tutması durumunda prognozun kötü olduğu bilinmektedir [36].

Metastazlarını ipsilateral submental veya submandibüler lenf nodlarına yapmaktadırlar. Ancak alt dudak kanserlerinde kontralateral metastaz olabileceği unutulmamalıdır. Bazı çalışmalarda sadece boyunda aşık lenf nodu varlığında boyun diseksiyonu yapılması gerektiği söylenirken, bazı yazarlar okült metastaz olacağı için selektif olarak supraomohyoid lenf nodu diseksiyonunu önermektedir [38]. Çoğu yazar okült metastaz için yüksek risk söz konusu olduğunda (metastaz ihtimali>%20) elektif boyun diseksiyonu yapma konusunda hemfikirdir. Yüksek metastaz riskli kitlelerin primer tümörün boyutunun fazla olduğu, kötü diferansiye, rekürren, üst dudak ve komissür yerleşimli olan, tümör kalınlığının

fazla olduğu ve perinöral/lenfovasküler invazyonu olan kitleler olduğu bilinmektedir [38].

Görüntüleme yöntemleri ile okült metastazların tanısı kolayca konulabilir. Erken evre kanserler olan T1 ve T2 kanserlerde okült metastaz oranı %8'dir. Tanı anında genel metastaz oranı ise %3 ile %29 arasında değişmektedir [36].

2.7.2. Alveolar Ark Kanserleri

Alveolar ark kanserleri tüm oral kavite SCC'lerin %9'unu oluşturmaktadır. Patolojik tanıların çoğunu SCC oluşturmaktadır. Nadiren sarkomlar, tükürük bezi tümörleri olabilir [39].

Mandibula ark lezyonları diğer tüm oral kavite kanserleri arasında sağ kalım oranı en düşük olan malignitelerdir [40]. Mandibula ark karsinomları, maksiller ark karsinomlarına göre daha sık görülmektedir [41].

Gingivadaki lezyonlar, klinik olarak inflamatuvar hastalıkları taklit edebilirler [42].

Mandibula ark tümörleri genelde submandibüler bölgeye oradan da üst jugüler lenf nodlarına metastaz yapma eğilimi göstermektedir. Maksillar ark tümörleri ise iki farklı şekilde metastaz yapabilirler. Birincisi üst juguler lenf nodlarına, diğer yol ise çok nadir olarak retrofarengeal lenf nodlarına olur [39].

Tümör boyutu, rekürrens, diferansiyasyon, maksilla veya mandibula invazyon durumu, lenf nodu metastazı prognozu etkilemektedir [39].

Mandibula invazyonu bulunan veya kötü-orta diferansiye T1-T2 tümörlerde ve tüm T3-T4 tümörlerde elektif lenf nodu diseksiyonu endikasyonu

vardır. Üst alveolar ark lezyonlarında ise okült metastaz ihtimali az olmakla birlikte T2 ve üzerindeki lezyonlarda elektif boyun diseksiyonu önerilmektedir. [43-45].

Tedavide parsiyel veya total maksillektomi-mandibulektomi ve rekonstrüksiyon yapılmaktadır.

2.7.3. Retromolar Trigon Kanserleri

Retromolar trigon kanserleri çok nadir görülen ama agresif seyreden kanserlerdir. Genelde üst juguler lenf nodlarına nadiren ise periparotid veya retrofarengeal lenf nodlarına metastaz yapma eğiliminde olurlar[46]. Çoğu iyi-orta derece diferansiyedir ve lokal olarak bukkal mukoza, tonsil, dil köküne yayılma eğilimindedirler [47]. Lamina proprianın direkt olarak kemikle temas halinde olmasından ötürü kemik invazyonu çok sık olarak görülmektedir. Marjinal mandibulektomi genelde uygulanan işlemdir. Kitlenin kemik korteksini veya kemik medullasını tutması durumunda segmenter mandibulektomi gerekebilir [46].

Okült lenf nodu metastaz oranlarının yüksek olmasından dolayı selektif boyun diseksiyonu mutlaka tedaviye eklenmelidir [47].

2.7.4. Dil Kanserleri

İleri evre (T3-T4) kanserlerin %30-%35 oranında seyretmesine rağmen halen erken tanı ihtimali yüksek olan bir bölgedir [48]. En önemli bağımsız iki risk faktörü tütün ve alkoldür. Hastalarda ağrı, disfaji, odinofaji, dil hareketlerinde kısıtlılık, konuşma problemleri görülebilir. Ülsero-vejetan kitle şeklinde karşımıza

çıkabilir. Mutlaka bimanuel muayene ile kitlenin olası sınırları değerlendirilmelidir. Hastalık ilerledikçe hipoglossal sinir, lingual sinir tutulumları görülebilir [49].

Çoğunluğunu SCC oluşturmaktadır. %75'i dilin posterolateralinde görülmektedir. İkinci en sık görülen bölge ise kitlelerin %20'sinin görüldüğü anterolateral ön yüzdür. Dilin dorsal kısmında %3-5 oranında görülür ve genelde median romboid glossit, amiloidozis, erozif liken planus gibi başka patolojik tanılar ile karışmaktadır. Ayrıcı tanıları arasında mezenkim kaynaklı sarkomlar yer almaktadır. Ağız tabanına karşı dile posteriorda dil köküne yayılabilirler. Aşırı büyümeleri durumunda mandibula invazyonları dahi görülebilir [5].

Dil kanserlerinde erken evrede dahi okült metastaz riski yüksek olduğu için elektif boyun diseksiyonu endikasyonu vardır. Genelde seviye 1 ve 2'ye metastaz olmaktadır ancak zaman zaman seviye 3 ve 4'e atlama metastazları görülebilmektedir [5, 50].

2.7.5. Sert Damak Kanserleri

SCC en sık görülen malignite çeşididir. Daha sonrasında adenokistik karsinom, mukoepidermoid karsinom, adenokarsinom gibi minör tükürük bezi malign tümörleri izlemektedir. Ayrıca kaposi sarkomunun en sık görüldüğü oral kavite bölgesidir [5].

Oral kavite kanserleri %1-3.5 oranında sert damakta bulunmaktadır [51].

Hastalar genelde yaşlı ve tütün kullanan kişilerdir. Palatal kemik periostu lezyonun yayılmasını engellemek için bariyer görevi görmektedir. Primer

tedavisini cerrahi oluşturmaktadır. Küçük tümörler ağız içinde çıkarılabilirken büyük tümörler için Weber Ferguson gibi cilt insizyonları yapmak gerekebilir [5].

Hastada kanama, halitozis, disfaji, odinofaji, konuşma bozukluğu, dış kaybı şikayetlere sebep olabilir [52].

T2 tümörlerden itibaren okült metastaz riski artacağı için selektif boyun diseksiyonu önerilmektedir [5]. Orta hattı geçen tümörlerde bilateral boyun diseksiyonu yapılması gerekmektedir [51].

Prognostik faktörler arasında tümör boyutu, perinöral invazyon ve cerrahi sınır pozitifliği vardır [51].

2.7.6. Bukkal Mukoza Kanserleri

Bukkal mukoza kanserleri agresif seyreden, hızlı seyreden, yüksek rekürrens oranları olan malignitelerdir ve genelde ağrı ve ülserasyon ile karakterizedirler. Oral kavite kanserlerinin %10'unu oluşturmaktadır. Oral kavitenin diğer kanserlerine göre hızlı penetrasyon ve rekürrens göstermektedir. Maksilla, mandibula, retromolar trigon ve masseter kası ile bağlantılıdır. Bu bölgelere kolayca yayılabilir [53]. Erkeklerde görülme oranı kadınlara göre 4 kat daha fazladır. Genelde yaşamın 6.dekatında görülür [5]. Rekürrens oranlarının %30-80 arasında değiştiği gösterilmiştir [54-57]. Mastikatör kas, temporal kas, temporomandibüler eklem, mandibüler sinir, internal maksiller arter invazyona bağlı etkilenebilir. Tümör T evresi T2 ve üzerinde ise elektif boyun diseksiyonu önerilmektedir [53].

Bukkal mukozanın önünde olan lezyonlar genelde submandibüler lenf

nodlarına, posteriorunda yerleşen leyzonlar ise üst jugüler lenf nodlarına metastaz yapma eğilimindedirler [5]. Hastaların %72'si tanı anında N0'dır [5].

2.7.7. Ağız Tabanı Kanseri

Genelde erkeklerde ve 60'lı yaşlarda görülmektedir. Vakaların %35'i tanı anında ileri evredir (T3-T4). Ağız tabanında bulunan genioglossus, mylohyoid ve hyoglossus kasları kanserin yayılımını engellemek için bariyer görevi görmektedir. Bu kasların invazyonu dil hareketlerinde kısıtlılık ve dizartri yapabilir. Ayrıca bu bölgenin malignitelerinin dilin ön kısmını invaze etmesi çok olasıdır. Submandibüler, sublingual bez tutulumları olabilir. Hipoglossal sinir ve lingual sinir tutulumları görülebilir. Servikal lenf nodu metastazları hastaların yaklaşık %50'sinde görülmektedir [5]. En sık etkilenen bölge seviye 1B olmakla birlikte genelde bilateral metastaz görülmektedir. 5 yıllık sağ kalım evre 1'de %88, evre 2'de %80, evre 3'de %66, evre 4'te %32'dur [58].

2.8. Evrelendirme

Oral kavite kanserleri için kullanılan evreleme sistemi TNM evreleme sistemidir. TNM evreleme sistemi The American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından oluşturulmuştur. T; tümörün yaygınlığını, N; lenf nodu metastaz varlığını, M; uzak metastaz varlığını göstermektedir [5]. TNM evrelemesi, AJCC tarafından en son basılan 8. baskı ile son güncel halini almıştır [59]. Klinik evreleme veya patolojik evreleme vardır. Ana patolojik materyalin ve boyundaki lenf nodlarının çıkarılmadan hemen önce görüntüleme, fizik muayene ile yapılan evrelendirmeye klinik evrelendirme denir, önüne "c" harfi getirilerek

temsil edilir; kitlenin ve/veya lenf nodlarının çıkarılıp patolojide incelendikten sonra yapılan evrelendirmeye ise patolojik evrelendirme denilmektedir. Önüne “p” harfi getirilerek temsil edilir [5].

Tümör boyutu T evrelendirmesi için en önemli özellik görevi görmektedir. İnvazyon derinliğinin (DOI-depth of invasion) artmasının nodal metastaz riskini arttırdığının ve hastalıksız sağ kalımı düşürdüğünün gösterilmesinden sonra bu özellik AJCC 8. Baskıda oral kavite kanserlerinde T evrelendirmesine getirildi [60]. DOI 3 gruba ayrılmaktadır. $\leq 5\text{mm}$, $>5\text{mm}-\leq 10\text{mm}$ ve $>10\text{ mm}$ 'dir. Daha önceden dudak oral kaviteye dahil edilmekteydi. Son baskı ile dudak, kutanöz ve mukozal dudak olarak ikiye ayrılmış olup mukozal dudak oral kaviteye dahil edilmiştir [61]. Ayrıca N evrelemesinde de güncelleme yapılmıştır. Ektranodal yayılımın (ENY) prognozu etkilediği gösterilmiştir [62]. Bu sebeple son baskı ile ENY; N evrelendirmesine dahil edilmiştir.

Oral Kavite Tümörleri T Evrelendirmesi

TX:Primer tümör tespit edilmedi

Tis:Karsinoma in situ

T1:Tümör boyutu $\leq 2\text{cm}$ ve DOI $\leq 5\text{mm}$

T2:Tümör boyutu $\leq 2\text{cm}$ ve DOI $>5\text{mm}-\leq 10\text{mm}$ veya tümör boyutu $> 2\text{cm}-\leq 4\text{cm}$ ve DOI $\leq 10\text{mm}$

T3:Tümör boyutu $> 4\text{cm}$ ve DOI $\leq 10\text{ mm}$ veya tümör boyutu $\leq 4\text{ cm}$ ve DOI $>10\text{ mm}$

T4a:Tümör Boyutu $> 4\text{cm}$ ve DOI $>10\text{ mm}$ veya tümör çevre dokulara invaze (Örn: maksilla, mandibula, maksiller sinüs, yüz derisi vb.)

T4b:Tümör mastikatör boşluk, pterigoid tabaka, kafa tabanı, internal karotis arter

vb. invaze.

Oral Kavite Tümörleri Klinik N (cN) Evrelendirmesi

NX: Rejyonel lenf nodu tespit edilemiyor.

N0: Lenf nodu metastazı yok.

N1: $\leq 3\text{cm}$, ENY (-), ipsilateral tek lenf nodu

N2a: $>3\text{cm}-\leq 6\text{cm}$, ENY (-), ipsilateral tek lenf nodu

N2b: $\leq 6\text{cm}$, ENY (-), ipsilateral birden fazla lenf nodu

N2c: $\leq 6\text{cm}$, ENY (-), kontralateral veya bilateral birden fazla lenf nodu

N3a: $>6\text{cm}$, ENY (-)

N3b: Herhangi bir lenf nodu, klinik olarak ENY (+)

Oral Kavite Tümörleri Patolojik N (pN) Evrelendirmesi

NX: Rejyonel lenf nodu tespit edilemiyor.

N0: Lenf nodu metastazı yok.

N1: $\leq 3\text{cm}$, ENY (-), ipsilateral tek lenf nodu

N2a: $\leq 3\text{cm}$, ENY (+), ipsilateral tek lenf nodu veya $>3\text{cm}-\leq 6\text{cm}$, ENY (-), ipsilateral tek lenf nodu

N2b: $\leq 6\text{cm}$, ENY (-), ipsilateral birden fazla lenf nodu

N2c: $\leq 6\text{cm}$, ENY (-), kontralateral veya bilateral birden fazla lenf nodu

N3a: $>6\text{cm}$, ENY (-)

N3b: $\geq 3\text{cm}$, ENY (+), ipsilateral tek lenf nodu veya herhangi bir boyutta bilateral, ipsilateral, kontralateral birden fazla lenf nodu, ENY (+) veya herhangi bir boyutta kontralateral tek lenf nodu, ENY (+)

Oral Kavite Tümörleri M evrelemesi

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

Tablo 1. Oral Kavite Kanserleri Evrelendirme

	T Evresi	N Evresi	M Evresi
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T3	N0	M0
	T1-T3	N1	M0
Evre IVA	T4a	N0-1	M0
	T1-T4a	N2	M0
Evre IVB	Herhangi T	N3	M0
	T4b	Herhangi N	M0
Evre IVC	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.9. Prognostik Faktörler

Yapılan çalışmalarda primer tümör patolojisinin, tümör boyutunun, invazyon derinliğinin, lenf nodu metastazının prognozu etkilediği gösterilmiştir. Ayrıca lenf nodu metastaz sayısının artması ve ektranodal yayılımın pozitif olması uzak metastaz için risk faktörleridir. Kötü diferansiye tümörün olması da prognozu kötü etkilemektedir [5]. Yaşın da prognozda önemli olduğu göz ardı edilmemelidir. Yapılan bir çalışmada 65 yaşından büyük hastaların sağ kalımında azalma olduğu görülmüştür [63]. Mukozal dudak lezyonlarının lenf nodu metastaz oranının; alt alveolar ark, dil ve ağız tabanı lezyonlarının lenf nodu metastaz oranlarından daha az olduğu ve prognozunun daha iyi olduğu gösterilmiştir [63]. Yine aynı çalışmada retromolar trigon kanserlerinde hastalıksız sağ kalım ve

genel sağ kalımın sırasıyla 27,1 ve 34,8 ay olduğu gösterilmiştir. Bu değerler oral kavite kanserlerinde en düşük sağ kalım değerleri olarak bulunmuştur [63]. Moore ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 2 cm'den küçük tümörlerde 3 yıllık hastalıksız dönem başarısını %83,6 2 cm'den büyük tümörlerde ise %52 olarak bulmuşlardır [64]. Bir çalışmada ise tümör derinliğinin lenf nodu metastaz oranı ile ilişkisine bakılmış ve 5mm'den fazla derinliği olanlarda lenf nodu metastaz oranı %64.7 olarak bulunurken, 5 mm'den daha az derinliği olanlarda bu oran %5.9 olarak bulunmuş [65]. Tümör derinliği ile ilgili yapılan bir başka çalışmada tümör derinliğinin 2mm'den 10 mm'ye artmasının lenf nodu metastaz oranının %0'dan %61'e arttırdığı gösterilmiştir [66]. Perinöral invazyonun lokal rekürrensi ve lenf nodu metastazını arttırdığı, prognozu kötü yönde etkilediği gösterilmiştir [67]. Lenfovasküler invazyonun olması durumunda yine lenf nodu metastaz ve uzak metastaz olasılığının arttığı bilinmektedir [66].

Lenf nodu metastazının oral kavite kanserleri için en önemli prognostik faktör olduğu bilinmektedir [68]. Yapılan bir meta analizde, diseke edilen lenf nodu sayısının artmasının genel sağ kalımı arttırdığı gösterilmiştir. Yapılan bu çalışmalarda kesin bir sınır değer elde edilmemekle birlikte çalışmalarda 18, 21, 24, 36 vb. değerler aldığı görülmüştür [69, 70].

Ekstranodal invazyonun genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalıma etkisinin incelendiği bir çalışmada hastalar ekstranodal invazyonun olmadığı grupta olan gruba göre genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım daha iyi çıkmıştır. Sırasıyla genel sağ kalım %63,1; %26,9, hastalıksız sağ kalım %59,7; %23,7 [71].

2.10. Tedavi

Hastanın fiziksel ve psikolojik durumu mutlaka tedavi öncesinde göz önünde bulundurulmalıdır. Primer tedavisi cerrahidir. İleri evre kanserlerde adjuvan KRT gerekli olabilmektedir. Cerrahi sınırın olabildiğinde 1 cm'den büyük olması gerekmektedir. Küçük cerrahi sınırlarda lokorejyonel rekürrens oranı artmaktadır. Frozen denilen donuk kesit patoloji çalışılabilir böylece sınırlara olan uzaklık net bir şekilde belli olup intra-op genişletme ihtiyacı olursa genişletilerek rekürrens ihtimali azaltılmış olur [5]. Ayrıca kitle eksizyonunun yanı sıra mutlaka boyun diseksiyonu düşünülmelidir. Kitlenin çıkarıldıktan sonra hastanın olası post-op fonksiyon kayıpları değerlendirilmeli ve uygun şekilde normal veya normale yakın olacak şekilde rekonstrükte edilmelidir.

Dudak kanserleri: Erken evre kanserlerde eşit kür oranları ile cerrahi veya radyoterapi ile tedavi edilebilir. Ancak tümörsüz cerrahi sınırların histopatolojik onaylanabilmesi nedeniyle primer tedavisi hala cerrahidir. Dudak tümörlerinin çıkarıldığı bölgeye göre rekonstrüksiyon algoritmalarının bilinmesi sonrasında hastaya fonksiyonel ve estetik bir dudak kazandırmak için önemlidir. Alt dudağın 1/3'üne kadar olan lezyonlarda primer kapama ile onarım mümkündür. 1/3-2/3 arası defektlerde Abbe-Estlander lokal flep ile onarım yapılır. Estlander flebi daha çok oral komissürü tutan lezyonlarda yapılmaktadır [72]. Eğer 2/3'den fazla rezeksiyon yapılacaksa; bilateral ilerletme flepleri, Karapandzic flebi, radial ön kol serbest flebi gibi serbest doku nakilleri planlanabilir [5]. Geniş defektlerde Bernard-Webster, Gillies fan flepleri gibi bilateral geniş bukkal ilerletme flepleri hazırlanabilir [72]. Üst dudak lezyonlarında ise 1/2'den küçük lezyonlarda primer

kapanma uygulanabilir. 1/2-2/3 lezyonlarda ters Karapandzic Flebi, Abbe-Estlander Flebi ve peri alar kresentik flep yapılabilir. 2/3'den büyük lezyonlarda ise Burros-Difenbach Flep yada serbest flep yapılabilir [72]. Perinöral invazyon durumu mutlaka rezeksiyon sırasında değerlendirilmelidir. Yaygın bir perinöral invazyon olması durumunda mental sinirin turlanması hatta mandibülektomi dahi gerekebilir [5].

Alveolar ark kanserleri: Primer tedavisi cerrahidir. Periosteuma, kortikal kemiğe ya da medüller kemiğe invazyon durumuna göre marjinal veya segmenter rezeksiyonlar gerekebilir. Mandibula invazyonunu değerlendirmek için bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılır. MRG'nin sensitivitesi fazla iken BT'nin spesifitesi fazladır [73]. Tümör periostu invaze etmediyse, subperiostal rezeksiyon yapıp primer kapama veya split-thickness deri grefleri ile alveolar arkın korunması mümkün olabilir. Periost invaze ise alt alveolar ark kanserlerinde koronal veya sagittal marjinal mandibulektomi yapılarak lezyonun komşu olduğu mandibula segmenti çıkarılmalıdır. Üst alveolar arkta ise parsiyel maksillektomi veya total maksillektomi yapılabilir. Lezyon medüller kemiğe ulaştıysa segmenter mandibulektomi endikasyonu oluşur. Segmenter rezeksiyon ile birlikte oluşan defektin serbest fibula flep ile onarımı en doğru yaklaşımdır [5]. Anterior mandibuler lezyonlarda boyun diseksiyonu için yapılan apron insizyonunda fleplerin süperiora doğru taşınmasıyla mandibulanın anterioruna ulaşılabilir. Lateral kitlelerde ise apron insizyonu ile modifiyeli olarak lip-split insizyon denilen alt dudağın ortasından submental alana doğru insizyon yapıp

posterolateral pediküllü yanak flebi oluşturulmasıdır [73].

Retromolar trigon kanserleri: Bu bölgede mukozanın direkt olarak altta periost ile temas halinde olması cerrahi sırasında mandibula rezeksiyonunu gerekli kılmaktadır. L şeklinli coronal marjinal mandibulektomi, segmenter mandibulektomi veya hemimandibulektomi yapılabilir [5]. Tümörün süperiora yayılması durumunda parsiyel veya total maksillektomi de gerekebilmektedir [74]. Alt alveolar ark kanserlerinde olduğu gibi kemik tutulumunun nereye kadar uzandığını görmede BT ve MRG yararlı olur [73].

Dil kanserleri: Primer tedavisini cerrahi oluşturmaktadır. Erken evre T1 ve T2 tümörlerde transoral eksizyon yapılabilir. İleri evre kanserlerde ise görüş açısını arttırmak için mandibulotomi veya mandibula invazyonu var ise mandibulektomi yapılabilir. İntraoperatif frozen çalışılması rekonstrüksiyondan önce çok önemlidir. Cerrahi rezeksiyon parsiyel glossektomi veya total glossektomi şeklinde yapılabilir. Dilde oluşan defektler 5 gruba ayrılmıştır. Tip1 defekt; tek taraflı ve marjinal, dilin 1/3'ünü geçmez dil köküne uzanımı yoktur. Tip 2 defekt; dil köküne ve karşı tarafa uzanımı yoktur. Dilin 1/3'ünden fazlasını tutmaktadır. Tip3 defekt; dilin karşısına uzanır, defekt büyüklüğü 2/3'ten fazladır. Tip 4 defekt; dil kökünü %50'den az tutan defektler tip 4A, %50'den fazla tutan defektler tip 4B'dir. Tip 5 defekt; ağız tabanı defektinin olduğu herhangi bir dil defektidir. Kemik rezeksiyonu yoksa tip 5A var ise tip 5B olarak adlandırılır. Tip 1'de kama rezeksiyon (parsiyel glossektomi), tip 2'de hemiglossektomi, tip 3'te genişletilmiş hemiglossektomi, tip 4'te subtotal/total glossektomi, tip 5'te ise parsiyel/hemi/subtotal/total glossektomi, ağız tabanı kitle eksizyonu, kemik

tutulumu da var ise kemik rezeksiyonu yapılır [48]. Lezyonların dilin 1/4-1/3'ünü tuttuğu durumlarda iyileşmenin sekondere bırakılması iyi sonuçlar getirebilmektedir. Dilin 1/3-1/2'sini tutan lezyonlarda iyileşmenin sekondere bırakılması veya defektin primer kapatılması dil hacminde azalma yapacağı ve skar oluşumuna yol açabileceği için artikülasyon, yeme-içme problemlerine sebep olabilir. Bu sebeple bu gibi durumlarda dil hacminin kazandırılması, dil hareketlerinin sağlanması için radial ön kol, anterolateral uyluk flebi gibi serbest doku nakilleri rekonstrüksiyonda mutlaka düşünülmesi gerekmektedir. Serbest flep ile onarımın yapılamadığı durumlarda submental ada flebi, latismus dorsi flebi, pektoralis majör flep, myokütanöz flepler gibi lokorejyonel flepler ile onarım düşünülmelidir [5, 49].

Sert damak kanselleri: Cerrahi tedavi öncelikli tedavi seçeneğidir. Küçük lezyonlarda transoral kitle eksizyonu yapılabilir. Periost tutulumunun olması durumunda parsiyel veya total maksillektomi yapılmalıdır. Sert damakta önemli sinirlerin geçtiği foramenlerin olması dolayısıyla mutlaka intraop sinirlerden frozen çalışılarak perinöral invazyon durumu değerlendirilmelidir. Küçük-orta defektlerde temporalis, palatal ada, fasyal arter muskulomukozal flepler ile veya bukkal yağ yastık flepleri ile onarım düşünülebilir. Kitle eksizyon sonrasında maksiller protez bir başka rekonstrüksiyon yöntemidir. Çok iyi fonksiyonel sonuçlar alındığı gösterilmiştir. Deri greftleri açıkta kalan kemik sınırlarını örtmek amaçlı kullanılabilir [5, 45].

Bukkal mukoza kanserleri: Cerrahi tedavi primer yaklaşımdır. İleri evre kanserlerde adjuvan tedaviler gerekebilir. Küçük lezyonlar transoral yaklaşım ile

çıkartılabilir. Daha büyük lezyonlarda ise lip-split yöntemi ile lezyonların çıkarılması daha uygun olabilir. Yine küçük tümörlerde primer kapatma ile veya sekonder iyileşmeye bırakarak rekonstrüksiyon sağlanır. Daha büyük lezyonlarda ise fasyokutan lokal veya serbest flepler ile onarım sağlanarak skar formasyonundan ve trismusdan kaçınılmış olur [5]. Nazolabial flep, bukkal yağ yastıkçığı, palatal ada flebi, dil flebi, süperfisial temporal fasya flebi kullanılan lokorejyonel fleplerdir. Defektin büyüklüğüne göre, verici sahanın morbiditesinin en az olmasına göre uygun flep seçilir [75]. Yine deri greftlerinin kullanılması bir başka rekonstrüksiyon yöntemidir. Süperior veya inferiora lokal yayılım maksillektomi veya mandibulektomi işlemlerini de beraberinde getirebilir [5]. Yapılan bir çalışmada primer olarak bukkal bölgeyi tutan retromolar bölge ve yumuşak damak uzanımı olan 4-9 cm arası lezyonlarda posteriordan bukkal yağ yastıkçıları, anteriordan ise nazolabial flep uygulanmasının çok iyi sonuçlar gösterdiği bulunmuştur. Böyle geniş defektlerde serbest flep gibi büyük ameliyatların yerine alternatif olarak yapılabileceği gösterilmiştir [76].

Ağız tabanı kanserleri: Ağız tabanında bulunan musküler yapılar tümörün yayılımının şeklinde çok önemli rol oynamaktadır. Primer tedavisi cerrahidir. Dil ile olan yakın komşuluğu nedeniyle dilin tutulduğu vakalarda glossektomi gerekebilir. Anterior ağız tabanını tutan lezyonlarda sublingual ve submandibüler bezler ile komşuluk dolayısıyla bu bezlerin primer tümör ile birlikte eksize edilmesi gerekebilir. Anterior ve laterallerde mandibula ile çevrili olan ağız tabanında mandibulanın tutulum derecesine göre marjinal veya segmenter mandibulektomi yapılabilir. Erken evre küçük lezyonlarda transoral yaklaşım

sıklıkla kullanılır. Mandibula tutulumu olmayan daha büyük lezyonlarda ise mandibulotomi yapmadan pull-through tekniği ile kitle eksizyonu yapılabilir. Bu teknikte ağız tabanındaki lezyon ve boyundaki lenf nodları tek bir şekilde çıkartılır. Ağız tabanındaki lezyonun çıkartılmasından sonra en önemli aşama rekonstrüksiyondur. Lokal veya serbest flep ile onarım planlanabilir. Ağız tabanı lezyonlarında radial ön kol flebi en iyi serbest doku ile onarım şeklidir. Bunun yanı sıra submental ada flebi, supraklavikuler ada flebi, fasyal muskulomukozal flep, myokutanöz pektoral majör flep gibi lokorejyonel flepler kullanılarak da rekonstrüksiyon yapılabilir [5].

2.10.1. N0 Boyunda Tedavi

Primer bölgeyi drene eden lenfatik ağın anatomisi, hangi bölgelere drene olduğu çok iyi bilinmelidir. Boyundaki lenf nodlarına metastaz olasılığı primer bölgedeki tümöre göre değişiklik göstermektedir. Oral kavite ve dudak tümörleri tipik olarak çoğunlukla seviye 1, 2 ve 3'e metastaz yapma eğilimi gösterirler [5].

Oral kavite kanserlerinde klinik ve radyolojik olarak N0 olan hastaların okült metastaz riskinin %20'den fazla olması durumunda elektif boyun tedavisi endikasyonu doğmaktadır. 2 farklı tedavi seçeneği vardır. Birincisi boyuna radyoterapi, diğer tedavi ise elektif boyun diseksiyonudur [5].

Boyun diseksiyonu sadece tedavi sağlamaz aynı zamanda post-op kemoradyoterapi gerekliliği açısından da evrelemeye önemli katkılar sunmaktadır [5]. Bunun yanı sıra primer tedavi olarak boyuna radyoterapi verilmesi durumunda %10-40 ihtimalle radyasyona bağlı sekonder bir malignite gelişme

ihtimali vardır. Ayrıca radyasyona bağlı ciltte gelişen fibrozis neticesinde rekürrenslerin tanınması daha zor olabilmektedir [77]. Oral kavite kanserleri seviye 1, 2 ve 3'e metastaz yapabildiğinden supraomohyoid boyun diseksiyonu tedavi için yeterli olmaktadır. Seviye 2B'ye %10 insidans ile metastaz olması nedeniyle seviye 2B'nin de diseksiyonu katılması önerilmektedir. Submandibüler bezin direkt olarak seviye 1'den tutulumu çok nadir olmakla birlikte submandibüler bez, seviye 1B boyun diseksiyonu materyaline eklenmelidir [5]. N0 boyunda elektif boyun diseksiyonu yapılıp yapılmaması gerektiği hala tartışma konusudur.

Dudak Kanserleri: Üst dudak ve komissür lezyonlarında gizli metastaz ihtimali alt dudak lezyonlarına göre daha fazladır. Alt dudak lezyonları genellikle lenfatik ağın iki taraflı olmasından dolayı bilateral metastaz yapma eğilimindedirler. Erken evre kanserlerde bazı araştırmacılar gizli metastaz riski düşük olduğu için elektif lenf nodu diseksiyonu önermemektedir. Ancak okült metastazı tespit edebilmenin tek yolu boyun diseksiyonu yapmaktır [78]. 11 hasta ile yapılan bir çalışmada erken evre dudak kanserlerinde (T1-T2) boyun diseksiyon materyallerinde gizli metastaza rastlanmamış [79].

Alveolar ark kanserleri: Üst alveolar ark kanserleri jugulodigastrik lenf nodlarına metastaz yaparken, alt alveolar ark kanserleri submandibüler lenf nodlarına metastaz yapmaktadır. İleri evre kanserlerde (T3-T4) ve mandibüler simfizisi tutan veya kötü diferansiye T1-T2 kanserlerde seviye 1-3 boyun diseksiyonu endikedir [5]. Üst alveolar ark kanserlerinde ise T2 ve üzeri evrede elektif boyun diseksiyonu yapılması önerilmektedir [43, 45].

Retromolar trigon kanserleri: Yapılan bir araştırmada lenf nodu histopatolojik pozitiflik oranı %65 olarak bulunmuştur. Hastaların yarısından fazlası ileri evre olarak tanı almıştır. Genel sağ kalım lenf nodu pozitifliğinde %46 iken, negatif lenf nodu varlığında %85 olarak bulunmuş [74].

Dil kanserleri: Ganly ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada invazyon derinliği (DOI) 4mm'den büyük olanların %92'sinde, orta-kötü diferansiye olanların %93'ünde okült metastaz izlendiğini bildirmişlerdir. İyi diferansiye olanlarda ve DOI 2 mm'den küçük olanlarda okült metastaz bildirilmemiştir [80]. Bir başka çalışmada ise 1998 ve 2011 yılları arasında 7010 erken evre dil kanseri hastası incelenmiş ve orta-kötü diferansiye veya diferansiye olmayan ve 1 cm'den büyük lezyonlar ile iyi diferansiye ve 2 cm'den büyük lezyonlarda elektif boyun diseksiyonu yapılması gerektiğini göstermişlerdir [81].

Sert damak kanserleri: Literatürde okült metastaz riskleri değişik oranlarda verilmiştir. Bir çalışmada servikal metastaz oranı %40 olarak bulunmuştur. Fakat literatürdeki değerlerin %11,5 ile %26,3 arasında değiştiği diğer çalışmalarda gösterilmiştir. Servikal lenf nodu metastazının genel sağ kalımı düşürdüğü göz önüne alındığında elektif lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir [82].

Bukkal mukoza kanserleri: Tümör T evresinin artmasının ve DOI'nin artmasının servikal lenf nodu metastaz oranını arttırdığı gösterilmiştir [83]. Klinik T1N0 bukkal kanserlerde bekle gör politikası ile elektif boyun diseksiyonu arasında sağ kalım arasında anlamlı bir fark görülmemiştir [84]. Ancak literatürde karşıt görüşlerde olmakla birlikte hala ortak bir uzlaşma oluşmamıştır.

Ağız tabanı kanserleri: Servikal metastaz hastaların yaklaşık %50'sinde görülmektedir. DOI reyonel metastaz ve 5 yıllık sağ kalım ile yüksek ilişkili olarak bulunmuştur. DOI 2 mm'den az olan hastaların %13'ünde lenf nodu metastazına rastlanmıştır. 2-9 mm arasında bu oran %46'ya çıkmaktadır [5].

Literatür incelendiğinde elektif boyun diseksiyonu konusunda halen bir uzlaşma oluşmadığını göstermektedir. Kimi yazarlar erken evre, DOI az olan lezyonlarda elektif boyun diseksiyonu önermez iken, kimi yazarlar elektif boyun diseksiyonunu önermektedir.

2.10.2. N Pozitif Boyunda Tedavi

N0 boyunda primer bölgedeki lezyonun yerine göre selektif boyun diseksiyonu önerilirken, N pozitif boyunda her şeyden bağımsız olarak terapötik boyun diseksiyonu önerilmektedir [85]. N pozitif hastalarda seviye 1-4 metastaz riski olabilmektedir. Çok nadiren seviye 5 metastazları görülebilir [86]. N pozitif hastalıkta modifiye radikal boyun diseksiyonu yapmak gerekmektedir. Ancak kanserin ne kadar ilerlediğine bağlı olarak radikal boyun diseksiyonu veya genişletilmiş radikal boyun diseksiyonu da planlanabilir. Fakat N pozitif hastalıkta dahi seviye 5 metastazları nadiren görüldüğü için seviye 1-4' ü içeren selektif boyun diseksiyonu yapılabilir. Bunun için ameliyat öncesinde klinik evreleme ile yapılacak olan boyun diseksiyonuna karar verilir. N1, N2a, N2b, N2c'de selektif veya kapsamlı boyun diseksiyonu; N3'te ise kapsamlı boyun diseksiyonu önerilmektedir. [85]

2.10.3. Radyoterapi

Evre 3 ve 4 oral kavite kanserlerinde sadece cerrahiyi takiben lokorejyonel nüks sık görülmektedir. Patolojik evreleme, adjuvan radyoterapi gerekip gerekmeyeceğini belirlemektedir. Ekstranodal yayılım, pozitif veya yakın cerrahi sınır, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon, birden fazla seviyede pozitif lenf nodu tutulumunun olması adjuvan tedaviyi belirlemede kullanılan parametrelerdir [5].

Randomize kontrollü çalışmalarda ve yapılan meta analizlerde kemoradyoterapinin tek başına verilen radyoterapiye göre genel sağ kalımı, hastalıksız sağ kalımı daha iyi arttırdığı ve lokorejyonel kontrolü daha iyi sağladığı gösterilmiş [85].

Radyoterapinin sekonder kanser gelişimi, ciltte skar gelişimi, fistül gelişimi gibi birçok yan etkisi olabilmektedir.

2.10.4. Kemoterapi

Sistemik terapi rejimi hasta bazlı seçilmektedir. Kullanılan bir sürü kemoterapi rejimleri bulunmaktadır. Genelde sisplatin bazlı rejimler kullanılır. Hastaların kemoterapi alıp almayacağı patolojik evreleme ile belirlenmektedir. Lokal ileri oral kavite kanserlerinde indüksiyon kemoterapisinin yeri uzlaş olmaları üzerine önerilmemektedir. İndüksiyon kemoterapisinden sonra uygulanan cerrahi tedavinin sağ kalımı arttırdığı gösterilememiştir [5, 85]. Bunun yanı sıra hedefe yönelik tedaviler de geliştirilmeye çalışılmaktadır. Ayrıca yeni nesil gen dizilemenin tedavi seçeneklerine yön vermesi beklenmektedir.

2.11. Oral Liken Planus

2.11.1. Epidemiyoloji

İmmünolojik kaynaklı olduğu düşünülen mukokutanöz bir hastalıktır. Popülasyondaki sıklığı %0,2 ile %3 arasında değişmektedir [5]. Genellikle 50-60 yaş aralığında görülmekle birlikte her yaş grubunda rastlanabilir. Kadınlarda bir miktar daha fazla görülmektedir. Kadın/erkek oranı 1.4/1'dir [87, 88].

2.11.2. Etyopatogenez

Etyopatogenez ile ilgili olarak birçok araştırma yapılmış olup muhtemelen antijen spesifik veya spesifik olmayan inflamatuvar mekanizmaların etyopatogenezde rol oynayabileceği düşünülmektedir [88]. Ancak etiyojisi şu an için halen bilinmemektedir. Likenoid reaksiyon, klinik ve histolojik olarak OLP'ye benzeyen, ancak tanımlanabilir bir etiyojisi olan lezyonlar için kullanılan bir terimdir [89]. Likenoid lezyonlar ise OLP tanı kriterleri tam karşılamayan lezyonlar için kullanılmıştır. Bir çalışmada OLP ve likenoid lezyonları klinik veya histopatolojik olarak başka herhangi bir spesifik ağız hastalığı olarak teşhis edilemeyen, oral mukozanın potansiyel olarak malign bir bozukluğu olarak tanımladıkları "oral likenoid hastalığı" terimi altında gruplandırmayı önerdiler [90]. Bir meta analizde oral likenoid lezyon teriminin terkedilmesi gerektiği; OLP, OLL, likenoid reaksiyonların hepsinin benzer oranda kanser geliştirme potansiyeli olduğu vurgulanmıştır [91]. Görüldüğü üzere isimlendirme ve etiyojisi konusunda halen görüş birliği yoktur. Kronik bir inflamatuvar süreçtir [5]. T hücreli bağımlı bir immün hastalık olarak

görülmektedir. Sitotoksik CD8+ T hücrelerin oral mukoza epitelindeki bazal hücrelerde apoptozisi tetikleyerek patogeneze sorumlu olduğu düşünülmektedir. Hastalığın erken döneminde keratinositler kendi proteinlerini antijen olarak eksprese ederler ya da üretilen ısı şok proteinlerini antijen olarak sunarlar. Bu proteinlerin hangileri olduğu bilinmemektedir. Oral kavitedeki mikroorganizmalardan kaynaklanan PAMPs'ların TLR üzerinden aracılık ettiği bir mekanizma ile patogenezin aktive olduğu da düşünülmektedir [92]. HSP'nin (Isı Şok Proteini) otoantijen olarak sunulması 2 mekanizmaya bağlanmıştır. Stres altındaki keratinositler tarafından üretilen HSP gen ekspresyonunun bozulması diğeri ise HSP tanınmasını sağlayan immün sistemin baskılanmasıdır [93]. Liken planus antijeninin sadece lezyonun olduğu bölgede otoantijen olarak sunulduğu bilinmektedir [93]. Bunun üzerine çoğunluğu CD8+ olan az bir kısmı CD4+ olan T hücreleri epitel içine göç ederler [88]. Burada iki farklı hipotez vardır. İlkinde T hücrelerinin rastlantısal olarak keratinositler tarafından sunulan antijenler ile karşılaştığını savunan şans hipotezi, diğeri ise keratinositler tarafından salınan kemokinler aracılığı ile keratinositlerin yanına göç eden T hücrelerini savunan göç hipotezidir [93]. CD8+ T hücreleri keratinosit üzerindeki antijenin bağlandığı MHC-1 (majör doku uyumluluk kompleksi-major histocompatibility complex) ile bağlanarak veya CD4+ T hücreler aracılığı ile aktive olur. Aktive olan CD8+ T hücreleri TNF alfa, Fas-FasL(Fas Ligand), granzim B aracılığı ile bazal keratinositlerde apoptozisi tetiklemektedir [88]. Bunun yanı sıra matriks metalloproteinazlarının artması, mast hücre degranülasyonu, epitel bazal membranında bozulma, kemokin ailesinden bir protein olan RANTES (Regulated

on activation, Normal T-cell expressed and secreted) patogenezde rol almaktadır [88].

Oral liken planusta vasküler adezyon moleküllerinde artış görülmektedir. Bu sayede lenfositler bazal epitelyal tabakaya yerleşebilirler. Lenfositlerden salınan sitokinlerin vasküler adezyon moleküllerinin artışında rol aldığı bilinmektedir [88].

Keratinositler apoptozdan korunmak için bazal tabakadan gelen hücre hayatta kalma sinyaline ihtiyaç duyarlar. Apoptoza uğrayan keratinositler bu fonksiyonu daha yerine getiremeyecekleri için bazal tabakada bozulmalar meydana gelmektedir. Sağlam olmayan bir bazal tabaka hücre hayatta kalma sinyali gönderemez bu durumda da kronik bir döngüye girilmektedir [88].

Epitel bazal tabakasıyla alttaki bağ dokuyu bağlayan kolajen 4 proteinleri vardır. Matriks metalloproteinazlarından (MMP) birisi olan MMP-9 kollajen 4'ün parçalanmasında rol alır. MMP-9'nin ise oral liken planus'ta (OLP) ekspresyonu artmaktadır. Böylece bazal membranın bozulmasına katkı sağlar [88].

RANTES, OLP'de lenfositlerin ve mast hücrelerinin toplanmasını sağlayan önemli bir kemokindir. Aynı zamanda mast hücre degranülasyonuna katkıda bulunur. Mast hücreleri ise OLP'li hastalarda normal mukozaya göre daha fazla degranüle halde bulunmaktadır. Normal mukozada %20 oranında degranüle haldeyken, OLP'li hastaların mukozalarında %60 oranında degranüle halde bulunurlar. Mast hücre degranülasyonu ile beraber TNF-alfa, kimaz, triptaz gibi proinflamatuvar kimyasal mediyatörler salınırlar. Bunlar vasküler adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırırlar, T hücrelerinden RANTES salınmasına

aracılık ederler. Kimaz, MMP-9 aktivatörü olarka bilinmektedir [88].

2.11.3. Histopatoloji

Epitel yüzeyinde hiperkeratoz ve/veya parahiperkeratoz görülebilmektedir. Spinöz tabakada genellikle dejenerasyon ve vakuolizasyon görülmektedir. Epitel zamanla incelir ve testere dişi görünüm gelişmektedir. Epiteldeki antijen sunan dendritik hücrelerin sayısında artış görülmektedir. Bu dendritik hücreler epitel-bağ dokusu bileşkesinde bant benzeri görünüm oluşturlar. Ayrıca bu bileşke bölgesinde apoptotik keratinositlerden kalan kolloid veya Civatte cisimciği denilen ovoid şekilli, anükleotit, eozinofilik hyalin yapılar bulunmaktadır. Patognomik olmamasına rağmen Civatte cisimcikleri OLP tanısı için hayli destekleyicidir. Bazal tabakada spesifik olmayan fibrin birikimi direkt immünflorosan ile gösterilebilir. Bu birikim vakaları %90-%100'ünde görülmektedir [5, 93]. Bunun yanı sıra yüzeysel bağ doku tabakasında lenfosit birikimleri görülmektedir. Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Patoloji Akademisi (AAOMP) tarafından likenoid taklitleri dışlayan kolay tanı konulmasını sağlayan klinik ve histopatolojik tanı kriterleri tanımlanışlardır. Klinik kriterler: Multifokal simetrik dağılım olması; retiküler/papüler, atrofik (eritemli), eroziv (ülseratif), plak, büllöz biçimlerinden birisini veya daha fazlasını gösteren beyaz, kırmızı lezyonlar olması; lezyonların yalnızca dumansız tütün ürünlerinin yerleştirildiği yerlerde olmaması; lezyonların yalnızca dental aperelerin bitişiğinde veya temas olduğu yerlerde olmaması; lezyon başlangıcı ve ilaç kullanımının başlangıcı veya tarçın ürünlerinin kullanımının başlangıcı ilişkilendirilmemelidir. Histopatolojik

kriterler: Epitel-bağ doku bağlantı noktasında bant şeklinde lenfosit birikimi, bazal tabakada sıvılaşma dejenerasyonu, lenfosit ekzositozu, epitelyal displazi yokluğu ve verrüköz epitelyal yapı değişikliklerinin olmamasıdır [94-96].

2.11.4. Klinik

Hastaların 2/3'ü semptomatiktir. Alevlenme ve sessizlik periyotları ile ilerlemektedir. Semptomlar çeşitlilik göstermekle birlikte genelde baharatlı ve asitli yiyeceklere hassasiyet, ağrı, lezyonun olduğu yerde pürüzlülük ve takılma hissi, mukozada gerginlik görülmektedir. Birkaç alt tipi vardır. Bunlar; retiküler tip, plak tipi, atrofik veya eritematöz tip, eroziv tip.

Retiküler tip: En sık görülen OLP tipidir. Hiperkeratotik plaklarla birlikte Wickham çizgileri adı verilen beyaz ağlarla karakterizedir. Genellikle yuvarlak tarzda ve bukkal bölgelerde görülmektedir. Ayrıca dilin dorsum ve lateral kısımlarında daha az sıklıkla ise gingiva ve mukozal dudakta görülebilmektedir.

Eroziv tip: Genellikle multifokaldır. Dil lateral, ventral yüzünde ve bukkal mukozada görülür.

Plak tipi: Mukozadan hafif kabarıktır. Beyaz keratotik plaklar şeklindedir. Lökoplakiye benzemektedir.

Atrofik (eritematöz) tip: Genelde ağrı ve hassasiyete neden olan eritem ve ülserasyon ile karakterizedir. Genelde gingiva etkilenmektedir. Gingivada lezyonun olduğu yerde pembe renkte ve doku kalitesinde kaybolma vardır. Ayrıca kanamaya eğilim göstermektedir. Periferinde beyaz çizgiler izlenmektedir. Dental bakteriyel plak oluşumuna katkı sağlar. Bunun sebebi olarak hassas olan lezyon

bölgesinde oral hijyenin sağlanamaması olarak gösterilmektedir. Bu bakteriler liken planus patofizyolojisinde önemli olan inflamatuvar sürece katkıda bulunurlar [5, 94].

Lezyonların çoğu bukkal mukoza ve dilde görülmektedir. Sonrasında gingiva gelmektedir. En az görüldüğü yer ise dudak mukozasıdır. Bukkal mukoza ve dilde sık görülmesi mekanize travmaya bağlı olarak açıklanmaktadır [94].

2.11.5. Tedavi

Tedavide hastanın yaşı, semptomların durumu, lezyonların durumu önemlidir [87]. Asemptomatik retiküler oral liken planusta tedavi uygulamaya gerek yoktur. Gözlem yapmak yeterlidir [87]. Tedavide atrofik/eritematöz lezyonların ortadan kaldırılması, semptomların rahatlatılması amaçlanmaktadır. Mutlaka tedavi öncesinde eksojen ajanlar sorgulanmalı ve bunların ortamdan uzaklaştırılması gerekmektedir [87]. Semptomatik OLP’de ana tedaviyi topikal kortikosteroidler oluşturmaktadır. Topikal kortikosteroidlerin kontrendike olduğu durumlarda veya yaygın hastalığı olanlar gibi yetersiz kaldığı durumlarda topikal siklosporin uygulanması vakaların yönetiminde yardımcı olmaktadır. Topikal kortikosteroidlerin oral kandidiasis gibi yan etkilerinden kaçınmak için steroid olmayan topikal ilaçlar gündeme gelmiştir. Topikal olarak kullanılan takrolimusun ve pimekrolimusun semptomatik OLP tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir.

İnatçı lezyonlarda triamsinolon gibi intralezyonel kortikosteroidleri kullanılabilir.

Sistemik kortikosteroidler kısa bir süreliğine, ağır ve ileri lezyonları olan

hastalarda klinik iyileşmenin gözlendiği zamana kadar kullanılabilir. Sistemik kortikosteroidlere alternatif olarak hidroksiklorokin, azotiyoprin ve retinoidler kullanılabilir [5].

2.11.6. Malign Değişim Riski

Halen tam olarak net bir görüş birliği olmasa da oral liken planus vakalarının bir kısmında malign dönüşüm riski bulunmaktadır. Bu risk %1-%5 arasında değişmektedir. Bu risk daha çok eroziv ve atrofik oral liken planus alt tiplerinde görülmektedir [5].

İnsan kanserli dokularında yüksek oranda ısı şok proteinleri eksprese edilmektedir. Malign transformasyon gösteren oral liken planus lezyonlarına önceden var olan ve yüksek düzeyde ısı şok proteini eksprese eden tümör hücreleri tarafından oluşturulan bir tepki olarak bakılmaktadır [93]. Fakat halen oral liken planus zemininde gelişen malignitenin sebebi bilinmemektedir. OLP'li hastaların eksojen maddelere karşı (sigara, alkol, enfeksiyon) daha yatkın olduğu ve bu sayede olabileceği de tartışılmaktadır [93]. Bunun yanı sıra oral liken planus zemininde gelişen malignite vakalarının çoğunda tütün, alkol gibi risk faktörlerinin çoğunun olmadığı da savunulmaktadır [87]. Kronik inflamasyon ve epitelial yara iyileşme süreci kanser yatkınlığı yapan genlerde bazı mutasyonlar yaparak kanser zemini oluşturabilir. Bu hipotez T lenfositler tarafından salınan makrofaj migrasyon inhibitör faktöre (MIF) dayanarak geliştirilmiştir. MIF tümör hücre proliferasyonunu stimüle etmektedir. T hücrelerinde salınan MIF'in p53 tümör baskılayıcı proteinini inhibe ettiği bilinmektedir. p53'ün oral karsinogenez

gibi bir çok malignite gelişiminde engelleyici rolü olduğu bilinmektedir. p53 baskılanması sonucunda büyümeyi sağlayan genlerin mutasyonları kontrol edilemeyeceği için karsinogeneze yatkınlık olmaktadır [93, 97]

İnflamatuvar hücreler tarafından sekrete edilen MMP-9'un fare modellerinde epitelyal karsinogenezin farklı süreçlerinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir [98].

TGF-beta birden fazla yolakta görev yapabilen karsinogenezde, immün sistemde ve inflamatuvar süreçlerde yer alan bir sitokindir. Büyümeyi inhibe eder ve keratinositlerde apoptozisi indüklemektedir. Oral liken planus patogenezinde de TGF-beta'nın önemli rolü olduğu bilinmektedir. Dahası keratinositlerde fazla eksprese edilen TGF-beta'nın oral liken planus lezyonlarında malign dönüşümü tetiklediği düşünülmektedir [99]. Tümörögenезisin erken aşamasında TGF-beta'nın tümör süpresör olarak görev yaptığı bunun aksine tümörögenезisin geç aşamalarında paradoksik olarak karsinogenezi hızlandırdığı, agresif metastatik hastalığa katkı sağladığına inanılmaktadır [100]. Normal mukoza, displastik olmayan oral liken planus ve displatik oral liken planusun incelendiği bir çalışmada displatik oral liken planuslu grupta hem epitelyal hem de lenfositlerdeki TGF-beta düzeyinin arttığı gösterilmiştir [99].

Yapılan bir meta analizde ve sistemik derlemede oral liken planustan malignite dönüşümü için dahil edilme kriterleri belirlenmiştir. Hastalar 3 kriter üzerinden değerlendirilmiştir [101].

OLP kriterleri: (lezyonlar dumansız kullanılan tütün ürünlerinin ve dental aperielerin kontak yaptığı yerlerde olmamalı ayrıca lezyon başlangıcı ilaç

başlangıcı ve tarçın içeren ürünlerin başlangıcı ile beraber olmamalı)

- Klinik
 - Bilateral ve az ya da çok simetrik lezyonlar
 - Beyaz veya kırmızı lezyonlar
- Histopatolojik
 - Bazal tabaka ve bağ dokusu arasında çoğunlukla lenfositlerden oluşan bant şeklinde birikim
 - Bazal tabakada likefaksiyon dejenerasyonu
 - Lenfosit ekzositozu
 - Verrüköz epitelyal yapı değişikliklerinin yokluğu
 - Epitel displazi yokluğu [95, 96]

Oral karsinoma kriterleri:

- Oral karsinom mutlaka daha önce tanı alan OLP bölgesinden gelişmeli
- Eş zamanlı tanı olasılığı dışlamak için mutlaka 6 aylık bir takip süresi olması

Hasta kriterleri:

- Kanser tanısından önce en az 2 yıl boyunca immünsupresif tedavi almamış olması
- Daha önce baş-boyun kanseri öyküsü olmaması
- Organ nakli veya graft versus host hastalığı olmaması [101]

Oral liken planustan malign dönüşüm oldu demek için tüm kriterleri karşılaması gerekmektedir [101].

2.12. Toll-like Reseptörler

2.12.1. Genel Bilgiler

Toll-like reseptörler (TLR), patojen tanınmasında hayati öneme sahip olan

patern tanıma reseptörleri (PTR) ailesine ait bir reseptör grubudur. İnflamatuar reaksiyonların düzenlenmesi, doğal ve adaptif bağışıklık sisteminin patojenlere ve kanser hücrelerine karşı başlatılmasında görev alırlar [102].

TLR ilk olarak *Drosophila* embriyosunda dorso-ventral gelişimde esansiyel öneme sahip bir reseptör olarak keşfedilmiştir. Çalışmaların devamında erişkin *Drosophila*'larda antifungal cevap özelliği olduğu öğrenilmiştir [103].

Tüm PTR'ler patojenlerin üzerinde bulunan ve konaktan ayrılmasını sağlayan yabancı molekülleri (Örn; yağ, karbonhidrat, peptit ve nükleik asit) tanıma özelliğine sahiptir. PTR'ler sadece immün hücrelerde bulunmaz ayrıca diğer hücrelerde de bulunabilmektedir [102].

PTR'ler primer fonksiyonlarına, görevlerine, bağlandığı ligandlara göre 5 sınıfa ayrılmaktadır.

1. Toll-like reseptörler (TLRs)
2. AIM2-like reseptörler (ALRs)
3. C-tip lektin reseptörler (CLRs)
4. Retinoik asit uyarılabilir (inducible) gen (RIG) I-like reseptörler (RLRs)
5. NOD-like reseptörler (NLRs) [102]

PTR'lerin tanıyıp immün sistemi uyarılmasına neden olan yabancı moleküller

4 sınıfa ayrılabilir. Bunlar;

1. Patojen ilişkili moleküler patern (Pathogen-associated molecular pattern-PAMPs)
2. Hasar/tehlike ilişkili moleküler patern (Damage/danger-associated

molecular pattern-DAMPs)

3. Mikrop ilişkili moleküler patern (Microbe-associated molecular pattern-MAMPs)

4. Ksenobiyotik ilişkili moleküler patern (Xenobiotic-associated molecular pattern-XAMPs) [102]

PTR'lerin aktive olması ile bir takım transkripsiyonel aktivasyonlar meydana gelir ve çeşitli inflamatuvar mediatörler salınmaktadır. Bunlara ek olarak PTR aktivasyonu ile otofaji, fagositoz, hücre ölümü (apoptoz) gibi yolları da tetikleyebilmektedir [102].

TLR ve CLR'ler transmembran olarak da bulunabildiği için hücre dışında lokalize moleküler paternlere de hassastırlar [102].

2.12.2. Toll-like Reseptör Ailesi

TLR ailesi PTR grubunun en net anlaşılan gruplarından birisidir. Endojen ve eksojen ligandlara duyarlıdır. İnsanlarda 10 tane, farelerde ise 12 tane TLR ailesi bulunmuştur [104].

TLR-1: Triaçil lipopolisakkaritleri tanımaktadır. Hücre membranında bulunmaktadır [102, 103].

TLR-2: Patojenlerdeki lipoprotein, peptidoglikan, lipoteikoik asit, lipoarabinomannan, glikolipit, zimosan gibi moleküllere duyarlıdır. Peptidoglikan ve lipoprotein tanınmasında önemli rol oynamaktadır. Hücre membranında bulunmaktadır [102, 103]. TLR-1 ve TLR-6 ile heterodimer yapmaktadır [104].

TLR-3: Hücre içinde endoplazmik retikulum ve lizozom üzerinden

bulunmaktadır. Çift sarmallı RNA paternini tanımaktadır. Bilindiği üzere çift sarmallı RNA molekölü insanda üretilmemektedir. İnterferon artışına ve dentritik hücrelerin aktivasyonunda rol almaktadır. Dentritik hücrelere virüs ile enfekte hücrelerden antijen sunumunu tetiklemektedir [102-104].

TLR-4: Bakteri üzerinde bulunan lipopolisakkaritleri tanımaktadır. TLR-4; CD14 ve MD2 (myeloid diferansiyasyon faktör-2) molekülleri ile birlikte çalışarak lipopolisakkaritlere cevap oluşturmaktadır. Ayrıca HSP-60, HSP-70, hyalüronik asit ve fibronektin gibi ekstraselüler matriks proteinleri nekrotik hücre ölümü, doku ve hücre stresi gibi durumlarda TLR-4 üzerinden belirli fizyolojik ve patolojik kaskatları başlatabilmektedir. Hücre membranı, endoplazmik retikulum ve lizozomal yüzeylerde bulunmaktadır [102, 103]

TLR-5: Hücre membranında bulunmaktadır. Bakteri flagellasına karşı duyarlıdır. Daha çok bağırsak ve akciğer hücrelerinde immün sistemi uyarmak için bulunmaktadır [102, 103]

TLR-6: Mikoplazma kaynaklı diaçil lipopeptitlere yanıt vermektedir. Hücre yüzeyinde bulunmaktadır [102, 103].

TLR-7: Virüslerde bulunan guanozin ve üridinden zengin tek iplikli RNA moleküllerini tanırlar. Tek iplikli RNA insanda da olmasına rağmen TLR-7 tarafından tanınmamaktadır. Hücre membranı, endoplazmik retikulum ve lizozomal membranda bulunmaktadır [102, 103]

TLR-8: TLR-7 gibi tek iplikli RNA moleküllerini tanımaktadır. TLR-8 geni, TLR-7 genine çok benzemektedir. Endoplazmik retikulum ve lizozomal membranda bulunmaktadır [102, 103]

TLR-9: Bakteri ve viral DNA'yı tanımaktadır. Bu DNA özellikle CpG motifleri içermektedir. İnsan gibi vertebralılarda CpG motifleri metilasyona uğradığı için supresedir ve bu durum immünstimülatör aktiviteyi engellemektedir. Bakteri ve viral CpG DNA'sı ile uyarılma proinflatuar sitokinlerin salınmasını uyarmaktadır (IL-12, TNF-alfa, IFN-alfa). TLR-9'un otoimmün hastalıklarda rolü olabileceği düşünülmüştür. Bu mekanizmanın CpG motiflerindeki hipometilasyona sekonder gerçekleşen TLR-9 uyarımı sonrasında oluşan immün sistemin aktivasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Endoplazmik retikulum ve lizozomal membranda bulunmaktadır [102, 103]

TLR-10: Hangi liganda spesifik olduğu tam olarak bulunamamıştır. TLR-2 ligandlarının tanınmasında rol aldığı düşünülmektedir. Hücre membranı, endoplazmik retikulum ve lizozomal membranda bulunmaktadır [102, 103]

2.12.3. Sinyalizasyon

TLR proteinleri tip 1 integral membran proteinleri grubuna aittir. Yapısında lösinden zengin bir dış kısım, bir transmembran kısım ve iç tarafa sinyali aktaracak olan iç kısım bulunmaktadır [105]. İç kısma Toll-IL 1 reseptör (TIR) denilmektedir. Bazı bağlayıcı proteinler TLR uyarılmasından sonra TIR bölgesi ile etkileşime girerek yolakları aktive etmektedir [104, 105]. 5 tane TIR bölgesi ile etkileşime giren bağlayıcı protein vardır: 1-MyD88, 2- TIR domain containing adaptor inducing IFN-beta (TRIF/TICAM 1), 3- TIR domain containing adaptor protein (TIRAP/Mal), 4- TRIF related adaptor protein (TRAM), 5- Steril alfa and Armadillo motif containin protein (SARM) [104].

TLR sinyalizasyonunun 2 tane yolak tanımlanmıştır. Birisi MyD88 üzerinden olan yolak, diğeri ise TRIF üzerinden olan yolaktır [102].

MyD88 yoluğı: Tüm TLR tiplerinin kullandığı bir yolaktır. Sadece TLR-3 bu yoluğı kullanmamaktadır. Başlatılan kaskat ile proinflatuar sitokinlerde artış olur. TIR bölgesinde MyD88'in bağlanması için 2 bağlayıcı protein görev alır. Bunlardan birisi Mal diğeri ise TIRAP'tır. Mal bağlayıcı proteini tüm TLR tiplerinde kullanılırken, ek olarak TIRAP proteinine ise sadece TLR-1, 2, 4 ve 6'daki yollaklarda gerek olmaktadır. MyD88 bağlandıktan sonra IRAK 4, IRAK 1 ve IRAK 2'yi aktive eder. IRAK 4, 1 ve 2'nin aktive olmasından sonra kaskata TRAF 6 dahil olur. Kaskat daha sonra 2 yola ayrılır. Bir yolak MAP kinaz aktivasyonu üzerinden AP-1 transkripsiyon faktörünün aktivasyonu, diğeri yolak ise TAK1/TAB1/TAB2/TAB3 kompleksinin aktive olarak IKK-alfa, IKK-beta ve NF-kappa B esansiyel modölatöründen (NEMO) oluşan IKK kompleksini aktive eder. IKK kompleksi fosforilasyon ile NF-kappa B transkripsiyon faktörünün serbest kalmasını sağlar. Serbest kalan NF-kappa B transkripsiyon faktörü nükleusa yönelir. Bu transkripsiyon faktörü ile birlikte IL-1, IL-6, TNF-alfa, MCP-1 gibi inflamasyonu kontrol eden genlerin ekspresyonu artmaktadır. TLR-7 ve TLR- 9'un uyarılması ile birlikte NF-kappa B bağımlı sitokinler dışında IRF-7'nin aktive olması sonucu tip 1 IFN ekspresyonunu sağlayan genler aktive olur [102-104].

TRIF yoluğı: TLR-3 ve TLR-4 tarafından kullanılmaktadır. Bu kaskatın aktive olması ile tip 1 IFN gen ekspresyonu artar. TLR-3, TRIF proteininin direkt olarak kullanabilirken TLR-4 ise TRIF proteinini aktive etmek için TRAM

bağlayıcı proteinine ihtiyaç duymaktadır. TRIF proteininin aktivasyonu ile RIP-1 üzerinden NF-kappa B transkripsiyon faktörünün nukleusa geçerek inflamasyonu kontrol eden sitokinlerin gen ekspresyonu sağlanır. TRIF ayrıca TRAF-3 üzerinden TBK-1 ve IKKi (IKKe olarak da bilinir) aktivasyonu ile kaskatı devam ettirir. TBK-1 ve IKKi (IKKe) proteinleri, NF-kappa B transkripsiyon faktörü aracılığı ile tip 1 IFN üretimini arttıran IRF-3 proteinin aktive olmasını sağlamaktadır [103]. İnsanlarda SARM bağlayıcı proteini TRIF yolağının inhibitörü olarak görev yapmaktadır [104].

2.12.4. TLR ve kanser ilişkisi

TLR ve kanser ilişkisi çift taraflı bir etkiye sahiptir. Bir taraftan proinflamatuvar, anti apoptotik, proliferatif sinyalleri arttırarak karsinogenezi tetiklemekte olup diğer taraftan ise dendritik hücreleri, doğal katil hücrelerini ve T lenfositleri etkileyerek anti tümörojenik etki sağlamaktadır [102].

Tümörojenik etkisi: Tümörojenik etki ya TLR aracılı sitokin salınımı ile ya da TLR eksprese eden hücrelerin indüklenmesi ile oluşabilir. TLR aracılı inflamasyonu baktığımızda TLR aracılı sinyal yollarında en önemli tümör teşvik eden proteinlerde birisi olan NF-kappa B yer almaktadır. NF-kappa B proinflamatuvar sitokinlerin üretimini sağlayan bir transkripsiyon faktörü olarak çalışmaktadır. NF-kappa B aracılığı IL-1, TNF-alfa, IL-6 gibi birçok proinflamatuvar sitokin üretilmektedir. Bu sitokinlerin tümör teşvik edici sitokinler olduğu bilinmektedir. Bu sitokinler bağırsak, deri gibi birçok kanserin oluşmasını tetiklemektedir. Ayrıca inflamasyonun yanı sıra NF-kappa B aktivasyonu ile

apoptozdan korunma, çoğalma oksidatif stres gibi hücrel yanıtlar olmaktadır [106]. Kronik inflamasyon durumunda oluşan oksidatif stres halen tam olarak anlaşılamamıştır. Kronik inflamasyon sırasında, yaşlanan dokularda lipid oksidasyonun son ürünleri olan pirollerin arttığı bilinmektedir. Bu pirollerin TLR-2 tarafından tanınmaktadır ve VEGF bağımsız anjiyogenezi arttırmaktadır. Bunu ise TLR-2 ve MyD88 üzerinden yapmaktadır. Bu pirollerin bloklanması ile revaskülarizasyonda azalma tümör anjiyogenezinde azalma gösterilmiştir [107]. Kronik inflamasyon durumlarında ortaya çıkan oksidatif stres hem inflamatuvar sitokinlerinde üretilmesine hem de moleküler yapıda değişiklikler yaparak DAMPs'ların TLR'leri aktive edebilme özelliği kazanmasına katkıda bulunmaktadır ve böylece tümöröenez etkisi görülmektedir [106]. TLR-4 ile yapılan bir çalışmada TLR-4 ekspresyonu ve aktivasyonu artan tümör hücrelerinin T lenfositlere dirençli olduğu ve bunun da artan proinflamatuvar sitokinlere bağlı olduğu gösterilmiştir [108]. Ayrıca TLR-4 yolağının inhibe edilmesinin tümör büyümesini yavaşlattığı, tümör taşıyan farelerin hayatta kalma sürelerinin arttığı gözlenmiştir [108].

Ekstraselüler matriks proteoglikanlarından birisi olan versikan inflamasyon durumlarında artmaktadır. Kanseri mikro çevresinde de arttığı gösterilmiştir. TLR uyarılmasına sebep olan versikan proteoglikanı proinflamatuvar sitokinlerin artmasına yol açarak kanserogenezi arttırmakta, oluşan kanserde relaps ihtimalini yükseltmekte ve kötü hasta sonuçlarına neden olmaktadır [109, 110].

Tüm bu tümörojenik etkiye özellikle TLR-2 ve TLR-4 aktivasyonunu

neden olmaktadır [102].

Antitümörojenik etki: Özellikle TLR-3, TLR-5, TLR-7, TLR-8 ve TLR-9 antitümör immüniteyi artırarak katkı sağlamaktadır. Bu etkiyi ise tip 1 IFN üzerinden yapmaktadır [102]. Ayrıca dendritik hücre aktivitesi artırarak, doğal katil hücre ve sitotoksik T lenfositler üzerinde önemli rol oynar [102]. Dendritik hücre aktivitesinin artması tip 1 IFN ile olmaktadır. Tip 1 IFN'ler dendritik hücre matürasyonunu arttırırken diğer yandan antijen sunma kapasitelerini de arttırmaktadır [111]. Bir çalışmada TLR-3 ligandı olan Poli I:C kullanılarak TLR-3 uyarımı yapılan myeloid dendritik hücreler ile doğal katil hücrelerden oluşan hücre kültüründe doğal katil hücrelerin hücre-hücre teması ile aktivasyonu gerçekleşmiş ve bu doğal katil hücreler melanomlu farelere implante edildiğinde tümör regresyonu görülmüş [112]. T regülatör lenfositlerin fonksiyonlarının azaltılması da anti-tümör etki yaratmaktadır. TLR-8 aktivasyonun T regülatör lenfosit aktivitesini dendritik hücrelerden bağımsız olarak MyD88-IRAK 4 yolağı üzerinden azalttığı gösterilmiştir [113].

TLR reseptörlerinin tümör gelişimi üzerinde ikili rol oynamaktadır. Reseptör aktivasyonun uzunluğu ve şiddeti bu rolde önemlidir. Kronik ve düşük şiddette bir aktivasyonda tümörögenез etki olurken, yüksek şiddette kısa bir etkide ant-tümör etki ortaya çıkmaktadır [106]. Ancak halen etkisi tam olarak anlaşılamamıştır.

2.12.5. TLR ve Oral Kavite Kanseri İlişkisi

Oral kavite kanserlerinde yapılan bir çalışmada TLR-2 ekspresyonunun

arttığı gözlenmiş ve apoptoza karşı direnç mekanizması olarak gösterilmiştir [114]. Yapılan bir başka çalışmada ise oral kavite kanserlerinde TLR-3 ekspresyon düzeyinin arttığı gösterilmiş. TLR-3'ün yanı sıra TLR-1, TLR-2, TLR-4, TLR-6 ekspresyon düzeylerinin arttığı, TLR-5, TLR-7, TLR-8 ve TLR-10 ekspresyon düzeylerinin azaldığı bulunmuştur. Ayrıca TLR-3 ligandı olan sentetik dsRNA poliinosinik-polisitidilik asidin (poli I:C) TLR-3 reseptörü üzerinden oral kavite tümör hücrelerinde apoptozu indüklediği gözlemlenmiştir. Bu indüklemeyi ise tip 1 IFN üretiminde artma ve kaspaz 3, kaspaz 9 aktivasyonu aracılığı ile sağlamaktadır [115]. Yine TLR-3 ile yapılan bir oral kavite kanserleri çalışmasında ekspresyon düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra TLR-3 ekspresyonunun kötü prognoz ve perinöral invazyon ile korele olduğu gösterilmiştir [116]. TLR-3'ün epitelyal dokularda malign dönüşümde rolü olabileceği düşünülmüştür. Sigara içicilerinde oral mukozada TLR-3 ve NF-kappa B incelenmiş, kronik inflamasyona bağlı olarak NF-kappa B'nin arttığı gösterilmesine rağmen hiçbirinde TLR-3 ekspresyonu gösterilememiştir. Tümör dokularında TLR-3 ekspresyon düzeyinin arttığını gösterilmesi ile TLR-3'ün NF-kappa B üretimini daha da arttırarak malign dönüşümde rolü olabileceği düşünülmektedir [117].

Oral kavite kanserlerinde TLR-4'ün ekspresyon düzeyinin arttığı da gösterilmiştir. Özellikle iyi diferansiye oral kavite SCC'lerde artış bulunmuştur. Lipopolisakkarit ile uyarılan oral kavite SCC'lerinde sisplatin rezistansının olduğu gösterilmiş ve TLR-4 baskılanmasının sisplatin hassasiyetini arttırabileceği ve prognoza katkısı olabileceği düşünülmektedir [118].

TLR-4 ve TLR-9 ile yapılan bir çalışmada TLR-4 ekspresyonunun iyi, orta ve kötü diferansiye tüm oral kavite SCC'lerinde arttığı bulunmuştur. Buna rağmen TLR-9 ekspresyonu ise iyi diferansiye oral kavite SCC'lerinin hepsinde pozitifken, orta ve kötü diferansiye oral kavite SCC'lerinin hepsinde pozitif değildir. Vakaların hepsine bakıldığında TLR-4 pozitiflik oranı, TLR-9 pozitiflik oranına göre daha fazladır. TLR-4'un boyanma yoğunluğuna tüm diferansiyasyonlar içinde bakıldığında vakaların çoğunda yoğun olarak boyanma olmuştur. TLR-9'da ise sadece iyi ve orta diferansiye gösteren oral kavite SCC'lerinin çoğunluğunda yoğun boyanma görülürken kötü diferansiyasyon gösteren oral kavite SCC'lerde düşük yoğunlukta boyanma görülmüştür. Ancak TLR-4 ekspresyon düzeyinde diferansiyasyonlar arasında anlamlı fark bulunmazken TLR-9 için anlamlı fark bulunmuştur [119].

Dil kanserlerinde bakılan TLR-5 ekspresyonunda 70 yaş üstü hastalarda, kadın hastalarda ve hastalık rekürrensinde TLR-5 ekspresyonunun daha fazla olduğu görülmüş. Tümör diferansiyasyon derecesi ve evre ile ilişkisi bulunamamıştır. Çok değişkenli analizde TLR-5'in bağımsız bir faktör olarak mortaliteyi ve rekürrensi arttırdığı gösterilmiştir [120].

Yapılan bir çalışmada TLR-2, TLR-4 ve TLR-9 ekspresyon düzeyleri ile tümör invazyonu karşılaştırılmış ve yüksek düzeyde ekspresyon olan hastalarda daha derin tümör invazyonu bulunmuştur [121].

TLR-9'un ekspresyon düzeylerinin oral kavite SCC'lerinde kanser boyutu, tümör evresi ile ilişkili olduğu gösterilmiş. Yapılan hücre kültürü çalışmalarında kullanılan TLR-9 agonisti olan CpG-ODN'nin IL-1 ve IL-6 sekresyonunu

arttırarak tümör hücre proliferasyonunu arttırdığı bulunmuştur [122].

Literatüre baktığımız zaman TLR'lerin etki mekanizmalarının anti-tümör ve pro-tümör etkileri açısından çift taraflı bir kılıç gibi davrandığını görmekteyiz. TLR aktivasyonu konak savunması, anti-tümör etki için önemli bir rol oynarken, anormal aktivasyon durumlarında salınan proinflamatuvar sitokinler tümörögenezise katkı sağlayabilmektedir [6]. Halen bu iki yönlü kılıç mekanizmasının nasıl çalıştığı tam olarak aydınlatılamamıştır. TLR sinyal yolları neye göre tümörögenez etki neye göre anti-tümör etki gösterdiği halen araştırılmaktadır. Ayrıca eksojen ve endojen TLR ligandlarının tümörögenez oluşumuna olan katkısı halen tam olarak bilinmemektedir. Bir başka soru olan TLR'lerin tümör hücrelerinde aktive olup farklı biyolojik davranışlara neden olması halen araştırılmaktadır [6].

2.12.6. TLR ve Oral Liken Planus İlişkisi

TLR reseptör aktivasyonunun inflamasyonda rol aldığı bilindiği için oral liken planus gibi inflamatuvar olduğu düşünülen hastalıklarla ilişkisi önem arz etmektedir. TLR ve OLP ilişkisinin şu şekilde olduğu düşünülmektedir. DAMPs ya da PAMPs ile TLR aktivasyonu olmakta ve keratinositlerden sitokin salınmaktadır. Takiben salınan sitokinler dendritik hücreleri aktive etmektedir. Aktive olan dendritik hücreler bölgesel lenf nodlarında T lenfositlere antijen sunmaktadır. Subepitelyal toplanan lenfositler keratinositlerin apoptozisine sebep olmaktadır. Apoptoz sonucu hücreler arası ortama tekrardan DAMPs salınmaktadır [92].

Normal mukoza ve oral liken planuslu mukozanın karşılaştırıldığı bir çalışmada normal mukozada sadece bazal tabakada TLR-4 boyanması olurken, OLP’de tüm katmanlarda boyanma olmuş ayrıca bazal tabakanın boyanma yoğunluğu ara tabaklara göre daha fazla, ara tabakaların boyanma yoğunluğu, yüzeysel tabakaya göre daha fazla bulunmuştur. TLR-9’un da incelendiği bu araştırmada TLR-9’un normal mukozada sadece yüzeysel tabakada düşük yoğunlukta boyandığı görülmüş, OLP’de ise tüm katmanlarda boyanma olurken, boyanma yoğunluğuna göre bakıldığında en fazla yüzeysel tabakada, sonra ara tabakalarda, en az ise bazal tabakada boyanma izlenmiştir [7]. Artan TLR-4 ve TLR-9 ekspresyon düzeylerinin PAMPs’lardan kaynaklanabileceği hipotezi geliştirmiştir [7]. Bunun yanı sıra doku hasarı sonrası açığa çıkan endojen ligandların da TLR’leri aktive ettiği bilindiğinden hastalık etyolojisinin buna bağlı gelişebileceğinin de düşünülmesi istenmiştir [7].

Yapılan bir çalışmada TLR-3 rs5743312 gen polimorfizminin oral kavite kanserlerinde kötü prognostik değer olduğu bulunmuş [123]. TLR-3 rs5743312 gen polimorfizminin oral liken planus hastalarında ilişkisinin incelendiği çalışmada ise gen polimorfizmine sahip kişilerin oral liken planus geliştirme riskinin 15 kat daha fazla olduğu görülmüştür [124].

İmmünohistokimyasal ve gen ekspresyon düzeyleri olarak oral liken planusda keratinositler üzerinde bakılan bir çalışmada TLR-2, TLR-3, TLR-4 gen ekspresyon düzeylerinin azaldığı buna rağmen TLR-8 gen ekspresyon düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Gen ekspresyon düzeylerindeki azalmaya rağmen reseptörlerin halen eksprese olduğu bulunmuş. Ayrıca TLR yolağındaki ara

moleküllerinin de düzeylerinin azaldığı gösterilmiş. Buna göre TLR-8'in OLP patogenezinde önemli rolü olabileceği ancak henüz kesin rolünün belirlenemediği belirtilmiştir [8].

Ohno ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada TLR-2 ekspresyon düzeyinin OLP'li lezyonlarda arttığı gözlemlenirken, TLR-4'ün artmadığı görülmüştür [9]. Yapılan bir başka çalışmada ise OLP'li hastalarda epitelde TLR-2 ekspresyon düzeylerinin azaldığı aksine TLR-4 ekspresyon düzeylerinin ise arttığı gözlemlenmiştir [125]. Bu farklılığın kullanılan antikor ve yöntemlerden kaynaklı olabileceği söylenmiştir.

Literatürde de görüldüğü üzere halen oral liken planus etyolojisinde ve patofizyolojisinde TLR'lerin nasıl etki ettiği tam olarak anlaşılamamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi ve Yöntem

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 30/10/2023 tarihli toplantısında 797 karar numarası ile Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim dalı ve Patoloji Anabilim dalında gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada kullanılan boyama materyalleri Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP) tarafından TTU-2023-9032 proje koduyla desteklenmiştir.

Oral kavite kanseri hastaları için 118 numaralı kaynak referans alınarak güç analizi (G power 3.1.9.7) yapılmıştır. Hata payı 0.05, güç 0.80 ve serbestlik derecesi: 2 alınarak analiz yapıldığında örneklem büyüklüğü 39 olarak bulunmuştur.

Çalışmamıza 2015-2020 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim dalına başvuran, biyopsi ve/veya cerrahi işlemi yapılan ve patoloji spesmenlerine Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalı tarafından bakılan 53 oral kavite skuamöz hücreli kanser tanılı hasta ile yine aynı yıllar arasında patolojik olarak oral liken planus tanısı konulan 25 hasta dahil edilmiştir. Skuamöz hücreli kanser veya oral liken planus tanısı dışında patolojik tanı konulan, patoloji arşivlerinde yeterli ve/veya hiç doku örneği bulunmayan ve 18 yaş altındaki hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hasta bilgilerine hastanemiz bilgisayar sisteminden ve bölümümüzün

yazılı arşivinden ulaşılmıştır.

Çalışmamız restrospektif kohort olarak planlanmıştır.

Oral liken planus patolojik tanısı konulan hastalar için demografik bilgiler, sigara/alkol durumu, ilaç kullanımı, dental apere kullanımı, sistemik hastalık durumu, immüsupresif durumu, tanı öncesi ve/veya sonrası malignite gelişip gelişmeme durumu ve ölüm durumu sorgulanmıştır.

Patolojik olarak oral kavite SCC tanısı konulan hastalar için demografik bilgiler, sigara kullanımı, patolojik TNM evresi, invazyon derinliği (DOI), cerrahi sınır durumu (negatif, yakın, pozitif), lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon durumu, patolojik derecelendirmesi (az, orta, iyi diferansiye), lenf nodu pozitiflik durumu, ektranodal yayılım durumu, pozitif lenf nodu sayısının total diseke edilen lenf nodu sayısına oranı, adjuvan tedavi durumu (RT, KRT), nüks durumları, sağ kalım durumu (ölüm-sağ) sorgulanmıştır.

H0: TLR 3,4,9 ekspresyon düzeyi ile T evresi, N evresi, LVİ, PNİ, ENY, DOI, patolojik derece vb. prognostik faktörler arasında ilişki yoktur. OLP’de TLR ekspresyonu izlenmemektedir ve liken planus malignite dönüşümü arasında ilişki yoktur.

H1: TLR 3,4,9 ekspresyon düzeyi ile T evresi, N evresi, LVİ, PNİ, ENY, DOI, patolojik derece vb. prognostik faktörler arasında ilişki vardır. OLP’de TLR ekspresyonu izlenmektedir ve liken planus malignite dönüşümü arasında ilişki vardır.

3.2. İmmünohistokimyasal Boyama ve Değerlendirme Yöntemi

Klinik olarak seçilen hastaların biyopsi materyallerinden hazırlanan hematoxilen & eozin boyalı preparatlar arşivden seçilerek patoloji uzmanı tarafından tekrar incelenmiş, tümör ya da lezyonu içeren uygun parafin bloklar seçilmiştir. Hastalara ait formalin ile fikse, parafine gömülü dokulara ait 4 mikrometre kalınlığındaki kesitler pozitif şarjlı lamlara alınmıştır. TLR3 (İnvitrogen, Poliklonal, 1:500 dilüsyon), TLR4 (Huabio, Poliklonal, 1:500 dilüsyon) ve TLR9 (İnvitrogen, Poliklonal, 1:500 dilüsyon) ekspresyonlarını belirlemek için, Ultraview Universal DAB Detection Kit kullanılarak streptacidin-biyotin üçlü indirekt immünoperoksidaz ile otomatik immünohistokimyasal boyama yöntemiyle Ventana Benchmark XT cihazında boyama yapılmıştır. Pozitif kontrol olarak tonsil dokusu kullanılmıştır. Değerlendirme yapılırken hücrelerin membranöz olarak pozitif olması dikkate alınmıştır. Pozitif hücrelerin boyanma skorları hafif (1) ve şiddetli (2) olarak skorlanmış, ek olarak ekspresyon yüzdeleri (Pozitif tümör hücresi sayısı/Tüm tümör hücreleri x100) verilmiştir.

3.3. İstatiksel Analiz

İstatistiksel Analiz için IBM SPSS sürüm 26.0 kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler sayı, yüzde verilerek; sürekli değişkenler ise ortalama $\pm$ standart sapma, medyan(minimum-maksimum) ile sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk

testleri) kullanılarak değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan bağımsız iki grup karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi, normal dağılıma uymayan ikiden fazla bağımsız grup karşılaştırmaları Kruskal Wallis testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımda tek değişkenli analiz Kaplan-Meier Sağkalım analizi ile değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenler arasında sağkalım sũrelerinin karşılaştırılmasında Log Rank (Mantel-Cox) analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık dũzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 2010-2015 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim dalına başvuran biyopsi ve/veya cerrahi işlemi yapılan ve patoloji spesmenlerine Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalı tarafından bakılan 25 oral liken planus tanılı hasta ile 53 oral kavite skuamöz hücreli kanser tanılı hasta dahil edilmiştir.

Tablo 2 ve Tablo 3'te oral kavite kanseri hastalarının demografik ve hastalıkla ilgili özelliklerinin dağılımı sunulmuştur.

Hastaların %41,5'i (n=22) erkek, %58,5'i (n=31) kadın cinsiyettedir. Hastaların tanı yaşı ortalama 61.34 ± 13.76 , medyan(minimum-maksimum) 64 (27-85) olarak bulunmuştur. (Tablo 2)

Hastaların %67,9'u (n=36) sigara içmiyorken %32,1'i (n=17) sigara içmektedir. (Tablo 2)

Hastaların %64,1'inde (n=34) dil, %11,3'ünde (n=6) bukkal mukoza, %11,3'ünde (n=6) alt alveolar ark, %3,8'inde (n=2) alt dudak, %3,8'inde (n=2) retromolar trigon, %3,8'inde (n=2) ağız tabanı, %1,9'unda (n=1) sert damak bölgesinden kaynaklanmaktadır. (Tablo 2)

Hastaların T evresi incelendiğinde; %26,5'i (n=14) T1, %35,8'i (n=19) T2, %24,5'i (n=13) T3, %13,2'si (n=7) T4a evresindedir. N evresi değerlendirildiğinde; hastaların %66,1'i (n=35) N0 evresinde, %13,2'si (n=7) N1 evresinde, %7,5'i (n=4) N2b evresinde, %13,2'si (n=7) N3b evresindedir.

Genel evre değerlendirildiğinde; %24,5'i (n=13) Evre 1, %24,5'i (n=13) Evre 2, %20,8'i (n=11) Evre 3, %17'si (n=9) Evre 4a, %13,2'si (n=7) Evre 4b

evresindedir. (Tablo 2)

İnvazyon derinliği ortalama 8.15 ± 6.77 , medyan (minimum-maksimum) 6 (1-29) mm olarak bulunmuştur. (Tablo 2)

Cerrahi sınır durumu değerlendirildiğinde; hastaların %24,5'inde (n=12) cerrahi sınır $<1\text{mm}$ (pozitif), %49'unda (n=24) cerrahi sınır 1-5mm (yakın), %26,5'inde cerrahi sınır $>5\text{mm}$ (negatif) olarak saptanmıştır. (Tablo 2)

Hastaların %83'ünde (n=44) lenfovasküler invazyon yokken %17'sinde (n=9) lenfovasküler invazyon vardır. (Tablo 2)

Tablo 2. Oral Kavite Kanseri Hastalarının Demografik ve Hastalıkla İlgili Özelliklerinin Dağılımı

Cinsiyet [N(%)]	
Erkek	22 (41,5)
Kadın	31 (58,5)
Tanı Yaşı	
Ort±SS	61.34±13.76
Medyan (Min-Maks)	64 (27-85)
Sigara [N(%)]	
İçmiyor	36 (67,9)
İçiyor	17 (32,1)
Alt Birim [N(%)]	
Alt Dudak	2 (3,8)
Dil	34 (64,1)
Bukkal Mukoza	6 (11,3)
Sert Damak	1 (1,9)
Retromolar Trigon	2 (3,8)
Ağız Tabanı	2 (3,8)
Alt Alveolar Ark	6 (11,3)
T Evresi [N(%)]	
T1	14 (26,5)
T2	19 (35,8)
T3	13 (24,5)
T4a	7 (13,2)
N Evresi [N(%)]	
N0	35 (66,1)
N1	7 (13,2)
N2b	4 (7,5)
N3b	7 (13,2)
Genel Evre [N(%)]	
Evre 1	13 (24,5)
Evre 2	13 (24,5)
Evre 3	11 (20,8)
Evre 4a	9 (17,0)
Evre 4b	7 (13,2)
İnvazyon Derinliği (mm)	
Ort±SS	8.15±6.77
Medyan (Min-Maks)	6 (1-29)
Cerrahi Sınır Durumu* [N(%)]	
<1 mm (Pozitif)	12 (24,5)
1-5 mm (Yakın)	24 (49,0)
>5 mm (Negatif)	13 (26,5)
Lenfovasküler İnvazyon [N(%)]	
Yok	44 (83,0)
Var	9 (17,0)

% : Sütun yüzdesidir

*: Patoloji raporlarında cerrahi sınır durumu belirtilmeyen 4 hasta dahil edilmemiştir.

Tablo 3. Oral Kavite Kanseri Hastalarının Demografik ve Hastalıkla İlgili Özelliklerinin Dağılımı

Perinöral İnvazyon [N(%)] Yok Var	40 (75,5) 13 (24,5)
Patolojik Derece [N(%)] Az Diferansiye Orta Diferansiye İyi Diferansiye	2 (3,8) 11 (21,2) 39 (75,0)
Ekstranodal Yayılım [N(%)] Yok Var	46 (86,8) 7 (13,2)
Lenf Nodu Pozitifliği [N(%)] Negatif Pozitif	35 (66,0) 18 (34,0)
Lenf Nodu Pozitiflik Oranı Ort±SS Medyan (Min-Maks)	0.019±0.033 0 (0-0.154)
Adjuvan Tedavi [N(%)] Yok Radyoterapi Kemoradyoterapi	27 (50,9) 11 (20,8) 15 (28,3)
Rekürrens [N(%)] Yok Lokal Rekürrens Uzak Metastaz	38 (71,7) 13 (24,5) 2 (3,8)
Ölüm Durumu [N(%)] Sağ Ölü	33 (62,3) 20 (37,7)
TLR 4 Şiddeti [N(%)] Boyanma Yok Hafif Boyanma Şiddetli Boyanma	31 (58,5) 18 (34,0) 4 (7,5)
TLR 4 Yaygınlığı Ort±SS Medyan (Min-Maks)	9.64±18.36 0 (0-80)
TLR 3 Şiddeti [N(%)] Boyanma Yok Hafif Boyanma Şiddetli Boyanma	28 (52,8) 20 (37,7) 5 (9,5)
TLR 3 Yaygınlığı Ort±SS Medyan (Min-Maks)	15.94±24.75 0 (0-90)

% : Sütun yüzdesidir

Hastaların %75,5’inde (n=40) perinöral invazyon yokken %24,5’inde (n=13) perinöral invazyon saptanmıştır. (Tablo 3)

Patolojik derece değerlendirildiğinde %3,8’i (n=2) az diferansiye,

%21,2'si (n=11) orta diferansiye, %75'i (n=39) iyi diferansiye olarak bulunmuştur. (Tablo 3)

Hastaların %86,8'inde (n=46) ektranodal yayılım yokken hastaların %13,2'sinde ektranodal yayılım saptanmıştır. (Tablo 3)

Hastaların %34'ünde (n=18) lenf nodu pozitifken hastaların %66'sında (n=35) lenf nodu negatiftir. Lenf nodu pozitiflik oranı ortalama 0.019 ± 0.033 , medyan (minimum-maksimum) 0 (0-0.154) olarak bulunmuştur. (Tablo 3)

Hastaların %50,9'u (n=27) adjuvan tedavi almamışken, %20,8'i (n=11) radyoterapi, %28,3'ü (n=15) kemoradyoterapi almıştır. (Tablo 3)

Hastaların %71,7'sinde (n=38) rekürrens yokken, %24,5'inde (n=13) lokal rekürrens, %3,8'inde (n=2) uzak metastaz saptanmıştır. (Tablo 3)

Hastaların takipte %62,3'ü (n=33) hayattayken %37,7'si (n=20) vefat etmiştir. (Tablo 3)

TLR-4 şiddeti değerlendirildiğinde; hastaların %58,5'i (n=31) TLR-4 ile boyanmamış, %34'ü (n=18) TLR-4 ile hafif boyanmış, %7,5'i (n=4) TLR-4 ile şiddetli boyanmıştır. TLR-4 yaygınlığı ortalama 9.64 ± 18.36 , medyan (minimum-maksimum) 0 (0-80) olarak bulunmuştur. (Tablo 3)

TLR-3 şiddeti değerlendirildiğinde; hastaların %52,8'i (n=28) TLR-3 ile boyanmamış, %37,7'si (n=20) TLR-3 ile hafif boyanmış, %9,5'inde (n=5) TLR-3 ile şiddetli boyanmıştır. TLR-3 yaygınlığı ortalama 15.94 ± 24.75 , medyan (minimum-maksimum) 0 (0-90) olarak saptanmıştır. (Tablo 3)

Tablo 4. Demografik ve Klinik Özelliklere Göre TLR-3 Boyanması ve Şiddeti

		TLR-3 Boyanma Şiddeti			TLR-3 Boyanma Durumu	
		Boyanma Yok n (%)	Hafif Boyanma n (%)	Ağır Boyanma n (%)	Boyanmamış n (%)	Boyanmış n (%)
Cinsiyet						
	Erkek	9 (40,9)	11 (50,0)	2 (9,1)	9 (40,9)	13 (59,1)
	Kadın	19 (61,3)	9 (29,0)	3 (9,7)	19 (61,3)	12 (38,7)
		p=0.284*			p=0.143*	
Sigara						
	İçmiyor	21 (58,3)	11 (30,6)	4 (11,1)	21 (58,3)	15 (41,7)
	İçiyor	7 (41,2)	9 (52,9)	1 (5,9)	7 (41,2)	10 (58,8)
		p=0.285*			p=0.243*	
T Evresi						
	T1	10 (71,4)	4 (28,6)	0 (0)	10 (71,4)	4 (28,6)
	T2	11 (57,9)	5 (26,3)	3 (15,8)	11 (57,9)	8 (42,1)
	T3	6 (46,2)	7 (53,8)	0 (0)	6 (46,2)	7 (53,8)
	T4a	1 (14,3)	4 (57,1)	2 (28,6)	1 (14,3)	6 (85,7)
		p=0.068*			p=0.088*	
		21 (63,6)	9 (27,3)	3 (9,1)	21 (63,6)	12 (36,4)
	T1-T2	21 (63,6)	9 (27,3)	3 (9,1)	21 (63,6)	12 (36,4)
	T3-T4	7 (35)	11 (55)	2 (10)	7 (35)	13 (65)
		p=0.106*			p=0.082*	
N Evresi						
	N0	19 (54,3)	12 (34,3)	4 (11,4)	19 (54,3)	16 (45,7)
	N1	5 (71,4)	2 (28,6)	0 (0)	5 (71,4)	2 (28,6)
	N2b	2 (50,0)	2 (50,0)	0 (0)	2 (50,0)	2 (50,0)
	N3b	2 (28,6)	4 (57,1)	1 (14,3)	2 (28,6)	5 (71,4)
		p=0.711*			p=0.446*	
	N0	19 (54,3)	12 (34,3)	4 (11,4)	19 (54,3)	16 (45,7)
	N+	9 (50)	8 (44,4)	1 (5,6)	9 (50)	9 (50)
		p=0.670*			p=0.996*	
Genel Evre						
	Evre 1	9 (69,2)	4 (30,8)	0 (0)	9 (69,2)	4 (30,8)
	Evre 2	8 (61,5)	3 (23,1)	2 (15,4)	8 (61,5)	5 (38,5)
	Evre 3	6 (54,5)	5 (45,5)	0 (0)	6 (54,5)	5 (45,5)
	Evre 4a	3 (33,4)	4 (44,4)	2 (22,2)	3 (33,4)	6 (66,7)
	Evre 4b	2 (28,6)	4 (57,1)	1 (14,3)	2 (28,6)	5 (71,4)
		p=0.372*			p=0.304*	
	Erken Evre	17 (65,4)	7 (26,9)	2 (7,7)	17 (65,4)	9 (34,6)
	İleri Evre	11 (40,7)	13 (48,1)	3 (11,2)	11 (40,7)	16 (59,3)
		p=0.195*			p=0.128*	
Cerrahi Sınır						
	<1 mm (pozitif)	6 (50,0)	6 (50,0)	0 (0)	6 (50,0)	6 (50,0)
	1-5 mm	14 (58,3)	8 (33,3)	2 (8,3)	14 (58,3)	10 (41,7)
	>5 mm (negatif)	7 (53,8)	4 (30,8)	2 (15,4)	7 (53,8)	6 (46,2)
		p=0.610*			p=0.889*	
Lenfovasküler İnvazyon						
	Yok	24 (54,5)	15 (34,1)	5 (11,4)	24 (54,5)	20 (45,5)
	Var	4 (44,4)	5 (55,6)	0 (0)	4 (44,4)	5 (55,6)
		p=0.354*			p=0.580*	

*: Satır Yüzdesidir

*: Ki-kare Testi

Tablo 4, Tablo 5 ve Tablo 6’da oral kavite kanseri olan hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre TLR-3 ile boyanma durumu ve şiddetinin karşılaştırılması sunulmuştur.

Erkeklerin %40,9’unda (n=9) TLR-3 ile boyanma olmamış, %50’sinde (n=11) TLR-3 ile hafif boyanmış ve %9,1’inde (n=2) TLR-3 ile ağır boyanmıştır. Kadınların %61,3’ünde (n=19) TLR-3 ile boyanma olmamış, %29,0’ında (n=9) TLR-3 ile hafif boyanmış ve %9,7’sinde (n=3) TLR-3 ile ağır boyanmıştır. Cinsiyetler arasında TLR-3 boyanma şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.284). Boyanma ve boyanmama durumuna da bakıldığında cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.143). (Tablo 4)

Sigara içmeyenlerin %58,3’ünde (n=21) TLR-3 ile boyanma olmamış, %30,6’sında (n=11) TLR-3 ile hafif boyanmış ve %11,1’inde (n=4) TLR-3 ile ağır boyanmıştır. Sigara içenlerin %41,2’sinde (n=7) TLR-3 ile boyanma olmamış, %52,9’unda (n=9) TLR-3 ile hafif boyanmış ve %5,9’unda (n=1) TLR-3 ile ağır boyanmıştır. Sigara içme durumuna göre TLR-3 boyanma şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.285). Hastalar boyanma ve boyanmama olarak bölündüğünde de gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.243). (Tablo 4)

T1 evresindeki hastaların %71,4’ünde (n=10) TLR-3 ile boyanma olmamış, %28,6’sında (n=4) TLR-3 ile hafif boyanmıştır. T2 evresindeki hastaların %57,9’unda (n=11) TLR-3 ile boyanma olmamış, %26,3’ünde (n=5) TLR-3 ile hafif boyanmış ve %15,8’inde (n=3) TLR-3 ile ağır boyanmıştır. T3

evresindeki hastaların %46,2'sinde (n=6) TLR-3 ile boyanma olmamış, %53,8'inde (n=7) TLR-3 ile hafif boyanmıştır. T4a evresindeki hastaların %14,3'ünde (n=1) TLR-3 ile boyanma olmamış, %57,1'inde (n=4) TLR-3 ile hafif boyanmış ve %28,6'sında (n=2) TLR-3 ile ağır boyanmıştır. T evreleri arasında TLR-3 boyanma şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.068). (Tablo 4)

N0 evresindeki hastaların %54,3'ünde (n=19) TLR-3 ile boyanma olmamış, %34,3'ünde (n=12) TLR-3 ile hafif boyanmış ve %11,4'ünde (n=4) TLR-3 ile ağır boyanmıştır. N1 evresindeki hastaların %71,4'ünde (n=5) TLR-3 ile boyanma olmamış, %28,6'sında (n=2) TLR-3 ile hafif boyanmıştır. N2b evresindeki hastaların %50'sinde (n=2) TLR-3 ile boyanma olmamış, %50'sinde (n=2) TLR-3 ile hafif boyanmıştır. N3b evresindeki hastaların %28,6'sında (n=2) TLR-3 ile boyanma olmamış, %57,1'inde (n=4) TLR-3 ile hafif boyanmış ve %14,3'ünde (n=1) TLR-3 ile ağır boyanmıştır. N evreleri arasında TLR-3 boyanma şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.711). Boyanma durumu ve N evre ilişkisi incelendiğinde de anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.446). (Tablo 4)

Evre 1'deki hastaların %69,2'sinde (n=9) TLR-3 ile boyanma olmamış, %30,8'inde (n=4) TLR-3 ile hafif boyanmıştır. Evre 2'deki hastaların %61,5'inde (n=8) TLR-3 ile boyanma olmamış, %23,1'inde (n=3) TLR-3 ile hafif boyanmış ve %15,4'ünde (n=2) TLR-3 ile ağır boyanmıştır. Evre 3'teki hastaların %54,5'inde (n=6) TLR-3 ile boyanma olmamış, %45,5'inde (n=5) TLR-3 ile hafif boyanmıştır. Evre 4a'daki hastaların %33,4'ünde (n=3) TLR-3 ile boyanma

olmamış, %44,4'ünde (n=4) TLR-3 ile hafif boyanmış ve %22,2'sinde (n=2) TLR-3 ile ağır boyanmıştır. Evre 4b'deki hastaların %28,6'sında (n=2) TLR-3 ile boyanma olmamış, %57,1'inde (n=4) TLR-3 ile hafif boyanmış ve %14,3'ünde (n=1) TLR-3 ile ağır boyanmıştır. Genel evreye göre TLR-3 boyanma şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.372). Genel evre ve boyanma-boyanmama durumu karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.304). (Tablo 4)

Cerrahi sınır<1 mm(pozitif) olan hastaların %50'sinde (n=6) TLR-3 ile boyanma olmamış, %50'sinde (n=6) TLR-3 ile hafif boyanmıştır. Cerrahi sınır 1-5 mm(yakın) olan hastaların %58,3'ünde (n=14) TLR-3 ile boyanma olmamış, %33,3'ünde (n=8) TLR-3 ile hafif boyanmış ve %8,3'ünde (n=2) TLR-3 ile ağır boyanmıştır. Cerrahi sınır>5mm(negatif) olan hastaların %53,8'inde (n=7) TLR-3 ile boyanma olmamış, %30,8'inde (n=4) TLR-3 ile hafif boyanmış ve %15,4'ünde (n=2) TLR-3 ile ağır boyanmıştır. Cerrahi sınır durumuna göre TLR-3 boyanma şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.610). Cerrahi sınır alt grupları ve boyanma durumu karşılaştırıldığında da istatistiksel anlamlı fark yoktur (p=0.889). (Tablo 4)

Lenfovasküler invazyon olmayan hastaların %54,5'inde (n=24) TLR-3 ile boyanma olmamış, %34,1'inde (n=15) TLR-3 ile hafif boyanmış ve %11,4'ünde (n=5) TLR-3 ile ağır boyanmıştır. Lenfovasküler invazyonu olan hastaların %44,4'ünde (n=4) TLR-3 ile boyanma olmamış, %55,6'sında (n=5) TLR-3 ile hafif boyanmıştır. Lenfovasküler invazyona göre TLR-3 boyanma şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.354). Boyanma

durumuna göre de bakıldığında gruplar arasında anlamlı fark çıkmamıştır (p=0.580). (Tablo 4)

Perinöral invazyon olmayan hastaların %57,5'inde (n=23) TLR-3 ile boyanma olmamış, %32,5'inde (n=13) TLR-3 ile hafif boyanmış ve %10'unda (n=4) TLR-3 ile ağır boyanmıştır. Perinöral invazyon olan hastaların %38,5'inde (n=5) TLR-3 ile boyanma olmamış, %53,8'inde (n=7) TLR-3 ile hafif boyanmış ve %7,7'sinde (n=1) TLR-3 ile ağır boyanmıştır. Perinöral invazyona göre TLR-3 boyanma şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.384). Perinöral invazyon durumu ile boyanma durumunun karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p=0.232). (Tablo 5)

Patolojik derecesi az diferansiye olan hastaların %50'sinde (n=1) TLR-3 ile boyanma olmamış, %50'sinde (n=1) TLR-3 ile hafif boyanmıştır. Orta diferansiye olan hastaların %63,6'sında (n=7) TLR-3 ile boyanma olmamış, %18,2'sinde (n=2) TLR-3 ile hafif boyanmış ve %18,2'sinde (n=2) TLR-3 ile ağır boyanmıştır. İyi diferansiye olan hastaların %51,3'ünde (n=20) TLR-3 ile boyanma olmamış, %41'inde (n=16) TLR-3 ile hafif boyanmış ve %7,7'sinde (n=3) TLR-3 ile ağır boyanmıştır. Patolojik dereceye göre TLR-3 boyanma şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.599). TLR-3 boyanma durumu ile az diferansiye, orta diferansiye, iyi diferansiye patolojik grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.764). (Tablo 5)

Ekstranodal yayılım olmayan hastaların %56,5'inde (n=26) TLR-3 ile

boyanma olmamış, %34,8'inde (n=16) TLR-3 ile hafif boyanmış ve %8,7'sinde (n=4) TLR-3 ile ağır boyanmıştır. Ekstranodal yayılım olan hastaların %28,6'sında (n=2) TLR-3 ile boyanma olmamış, %57,1'inde (n=4) TLR-3 ile hafif boyanmış ve %14,3'ünde (n=1) TLR-3 ile ağır boyanmıştır. Ekstranodal yayılıma göre TLR-3 boyanma şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır(p=0.386). Ekstranodal yayılım durumu ile TLR-3 boyanma durumunun karşılaştırılmasında anlamlı bir fark elde edilememiştir (p=0.234). (Tablo 5)

Lenf nodu negatif olan hastaların %54,3'ünde (n=19) TLR-3 ile boyanma olmamış, %34,3'ünde (n=12) TLR-3 ile hafif boyanmış ve %11,4'ünde (n=4) TLR-3 ile ağır boyanmıştır. Lenf nodu pozitif olan hastaların %50'sinde (n=9) TLR-3 ile boyanma olmamış, %44,4'ünde (n=8) TLR-3 ile hafif boyanmış ve %5,6'sında (n=1) TLR-3 ile ağır boyanmıştır. Lenf nodu pozitifliğine göre TLR-3 boyanma şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.670). Lenf nodu pozitiflik durumu, TLR-3 boyanma olup olmamasına göre bakıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir (p=0.767). (Tablo 5)

Adjuvan tedavi almayan hastaların %66,7'sinde (n=18) TLR-3 ile boyanma olmamış, %22,2'sinde (n=6) TLR-3 ile hafif boyanmış ve %11,1'inde (n=3) TLR-3 ile ağır boyanmıştır. Adjuvan tedavi olarak radyoterapi alan hastaların %36,4'ünde (n=4) TLR-3 ile boyanma olmamış, %63,6'sında (n=7) TLR-3 ile hafif boyanmıştır. Kemoradyoterapi alan hastaların %40'ında (n=6) TLR-3 ile boyanma olmamış, %46,7'sinde (n=7) TLR-3 ile hafif boyanmış ve %13,3'ünde (n=2) TLR-3 ile ağır boyanmıştır. Adjuvan tedaviye göre TLR-3

boyanma şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.118$). TLR-3 boyanma durumu adjuvan tedavi alt grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark elde edilememiştir ($p=0.119$). (Tablo 5)

Sağ olan hastaların %54,5'inde ($n=18$) TLR-3 ile boyanma olmamış, %36,4'ünde ($n=12$) TLR-3 ile hafif boyanmış ve %9,1'inde ($n=3$) TLR-3 ile ağır boyanmıştır. Vefat eden hastaların %50'sinde ($n=10$) TLR-3 ile boyanma olmamış, %40'ında ($n=8$) TLR-3 ile hafif boyanmış ve %10'u ($n=2$) TLR-3 ile ağır boyanmıştır. Ölüm durumuna göre TLR-3 boyanma şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.950$). Boyanma durumu ile hastaların sağ-ölü ilişkisine bakıldığında istatistiksel anlamlı bir fark elde edilememiştir ($p=0.748$). (Tablo 5)

Rekürrens olmayan hastaların %50'sinde ($n=19$) TLR-3 ile boyanma olmamış, %36,8'inde ($n=14$) TLR-3 ile hafif boyanmış ve %13,2'sinde ($n=5$) TLR-3 ile ağır boyanmıştır. Lokal rekürrens olan hastaların %69,2'sinde ($n=6$) TLR-3 ile boyanma olmamış, %30,8'inde ($n=4$) TLR-3 ile hafif boyanmıştır. Uzak metastaz gösteren hastaların %100'ünde ($n=2$) hafif TLR-3 ile boyanma gözlenmiştir. Rekürrense göre TLR-3 boyanma şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.201$). TLR-3 boyanma durumu ile rekürrens ilişkisine incelendiğinde yine anlamlı bir fark elde edilememiştir ($p=0.152$). (Tablo 5)

Tablo 5. Demografik ve Klinik Özelliklere Göre TLR-3 Boyanması ve Şiddeti

		TLR-3 Boyanma Şiddeti			TLR-3Boyanma Durumu	
		Boyanma Yok n (%)	Hafif Boyanma n (%)	Ağır Boyanma n (%)	Boyanmamış n (%)	Boyanmış n (%)
Perinöral İnvazyon						
	Yok	23 (57,5)	13 (32,5)	4 (10,0)	23 (57,5)	17 (42,5)
	Var	5 (38,5)	7 (53,8)	1 (7,7)	5 (38,5)	8 (61,5)
		p=0.384*			p=0.232*	
Patolojik Derece						
	Az Diferansiye	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0)	1 (50,0)	1 (50,0)
	Orta Diferansiye	7 (63,6)	2 (18,2)	2 (18,2)	7 (63,6)	4 (36,4)
	İyi Diferansiye	20 (51,3)	16 (41,0)	3 (7,7)	20 (51,3)	19 (48,7)
		p=0.599*			p=0.764*	
Ekstranodal Yayılım						
	Yok	26 (56,5)	16 (34,8)	4 (8,7)	26 (56,5)	20 (43,5)
	Var	2 (28,6)	4 (57,1)	1 (14,3)	2 (28,6)	5 (71,4)
		p=0.386*			p=0.234*	
Lenf Nodu Pozitifliği						
	Negatif	19 (54,3)	12 (34,3)	4 (11,4)	19 (54,3)	16 (45,7)
	Pozitif	9 (50,0)	8 (44,4)	1 (5,6)	9 (50,0)	9 (50,0)
		p=0.670*			p=0.767*	
Adjuvan Tedavi						
	Yok	18 (66,7)	6 (22,2)	3 (11,1)	18 (66,7)	9 (33,3)
	Radyoterapi	4 (36,4)	7 (63,6)	0 (0)	4 (36,4)	7 (63,6)
	Kemoradyoterapi	6 (40,0)	7 (46,7)	2 (13,3)	6 (40,0)	9 (60,0)
		p=0.118*			p=0.119*	
Ölüm Durumu						
	Sağ	18 (54,5)	12 (36,4)	3 (9,1)	18 (54,5)	15 (45,5)
	Ölü	10 (50,0)	8 (40,0)	2 (10,0)	10 (50,0)	10 (50,0)
		p=0.950*			p=0.748*	
Rekürrens						
	Yok	19 (50,0)	14 (36,8)	5 (13,2)	19 (50,0)	19 (50,0)
	Lokal Rekürrens	6 (69,2)	4 (30,8)	0 (0)	6 (69,2)	4 (30,8)
	Uzak Metastaz	0 (0)	2 (100,0)	0 (0)	0 (0)	2 (100,0)
		p=0.201*			p=0.152*	

*: Satır Yüzdesidir

*: Ki-kare Testi

Tablo 6. Demografik ve Klinik Özelliklere Göre TLR-3 Boyanması ve Şiddeti

		TLR-3 Boyanma Şiddeti			TLR-3 Boyanma Durumu	
		Boyanma Yok	Hafif Boyanma	Ağır Boyanma	Boyanmamış	Boyanmış
İnvazyon Derinliği (mm)						
	Ort±SS Medyan(Min-Maks)	7.28±6.06 6 (2-28)	8.57±6.85 8 (1-29)	11.60±10.16 6 (3-25)	7.28±6.06 6 (2-28)	9.32±7.63 7 (1-29)
		p=0.658*			p=0.388**	
Cerrahi Sınır (mm)						
	Ort±SS Medyan(Min-Maks)	3.93±3.37 3 (0-12)	3.83±3.75 4 (0-15)	5.50±3.70 5 (2-10)	3.93±3.37 3 (0-12)	4.14±3.71 4 (0-15)
		p=0.605*			p=0.919**	
Lenf Nodu Pozitiflik Oranı						
	Ort±SS Medyan(Min-Maks)	0.015±0.024 0 (0-0.071)	0.021±0.034 0 (0-0.132)	0.031±0.069 0 (0-0.153)	0.015±0.024 0 (0-0.071)	0.018±0.033 0 (0-0.153)
		p=0.812*			p=0.704**	

*: Kruskal Wallis Testi

**: Mann Whitney U Testi

TLR-3 ile boyanma olmayan hastalarda invazyon derinliği ortalama 7.28 ± 6.06 , medyan (minimum-maksimum) 6 (2-28) mm; TLR-3 ile hafif boyanan hastalarda invazyon derinliği ortalama 8.57 ± 6.85 , medyan (minimum-maksimum) 8 (1-29) mm; TLR-3 ile ağır boyanan hastalarda invazyon derinliği ortalama 11.60 ± 10.16 , medyan (minimum-maksimum) 6 (3-25) mm bulunmuştur. İnvazyon derinliği ile TLR-3 boyanma şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.658$). Boyanma durumu ve invazyon derinliği karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark elde edilememiştir ($p=0.388$). (Tablo 6)

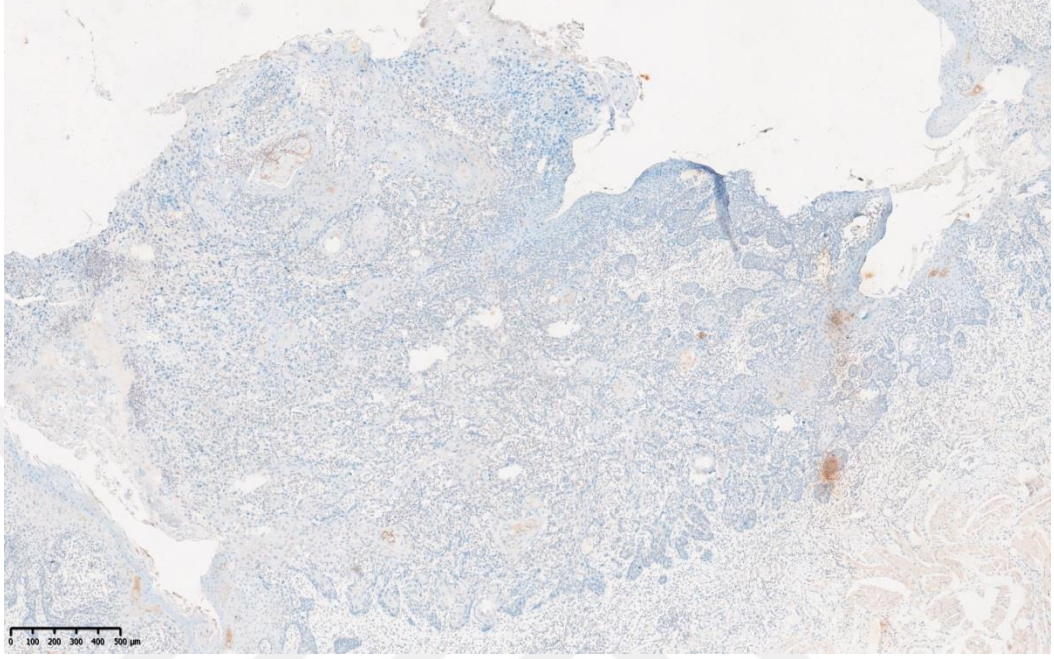
Cerrahi sınır durumu incelendiğinde TLR-3 ile boyanmayan hastalarda ortalama 3.93 ± 3.37 , medyan (minimum-maksimum) 3 (0-12) mm; TLR-3 ile hafif boyanan hastalarda ortalama 3.83 ± 3.75 , medyan (minimum-maksimum) 4 (0-15)

mm; TLR-3 ile ağır boyanan hastalarda ortalama 5.50 ± 3.70 , medyan (minimum-maksimum) 5 (2-10) mm bulunmuştur. Cerrahi sınır ile TLR-3 boyanma şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.605$). Cerrahi sınır ile boyanma ve boyanmama durumu incelendiğinde anlamlı bir fark elde edilememiştir ($p=0.919$). (Tablo 6)

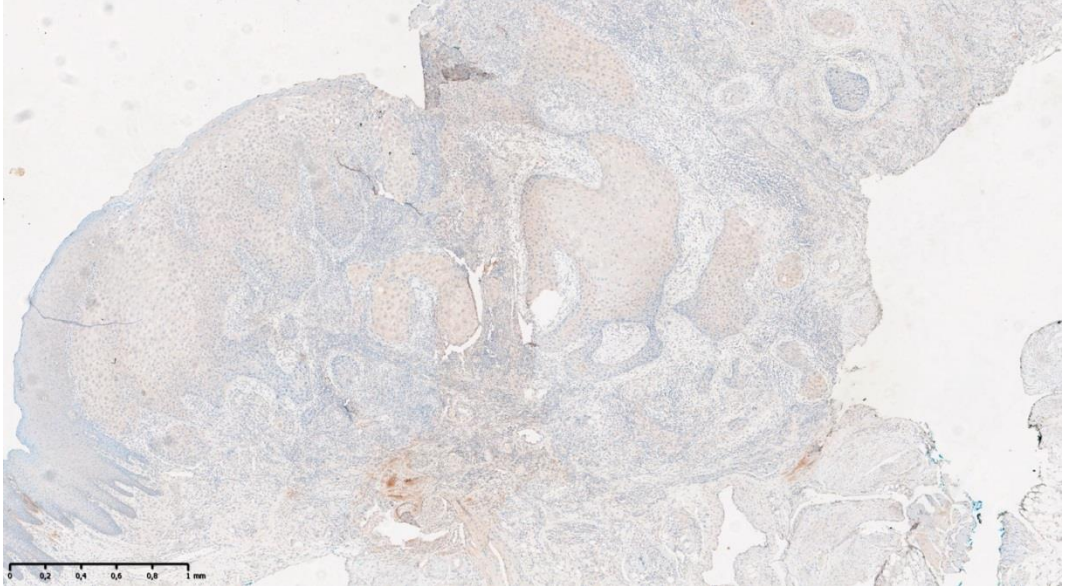
TLR-3 ile boyanma olmayan hastalarda lenf nodu pozitiflik oranı ortalama 0.015 ± 0.024 , medyan (minimum-maksimum) 0 (0-0.071); TLR-3 ile hafif boyanan hastalarda ortalama 0.021 ± 0.034 , medyan (minimum-maksimum) 0 (0-0.132); TLR-3 ile ağır boyanan hastalarda ortalama 0.031 ± 0.069 , medyan (minimum-maksimum) 0 (0-0.153) bulunmuştur. Lenf nodu pozitiflik oranı ile TLR-3 boyanma şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.812$). Boyanma durumu ve lenf nodu pozitiflik oranı arasındaki ilişki araştırıldığında istatistiksel bir fark bulunmamıştır ($p=0.704$). (Tablo 6)

Şekil 1’de TLR-3 ile boyanma olmayan patoloji örneğini görmekteyiz. Şekil 2’de TLR-3 ile hafif boyanma izlenirken, Şekil 3’te ise TLR-3 ile şiddetli boyanma örneği görülmektedir.

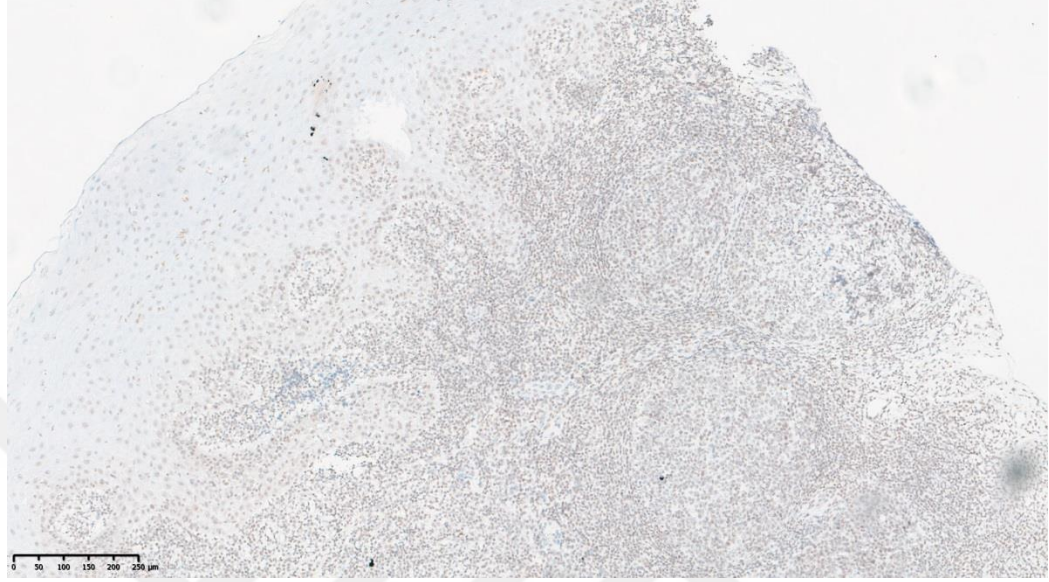
Şekil 1. TLR-3; Skor 0, hücrelerde boyanma izlenmemiştir.



Şekil 2. TLR-3 Skor 1, Hücrelerde Zayıf Pozitiflik İzlenmektedir



Şekil 3. TLR-3 Skor 2, Hücrelerde Şiddetli Pozitiflik İzlenmektedir



Tablo 7 ve tablo 8’de oral kavite kanserli hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre TLR-3 yaygınlığının karşılaştırılması sunulmuştur.

TLR-3 yaygınlığı erkeklerde ortalama 21.59 ± 30.02 , medyan (minimum-maksimum) 5 (0-90); kadınlarda ortalama 11.94 ± 19.78 , medyan (minimum-maksimum) 0 (0-80) bulunmuş ancak cinsiyetler arasında TLR-3 yaygınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.156$). (Tablo 7)

Sigara içmeyenlerde TLR-3 yaygınlığı ortalama 13.19 ± 22.78 , medyan (minimum-maksimum) 0 (0-90); sigara içenlerde TLR-3 yaygınlığı ortalama 21.76 ± 28.34 , medyan (minimum-maksimum) 10 (0-90) olarak bulunmuştur. Sigara kullanımı ile TLR-3 yaygınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.186$). (Tablo 7)

T evresine göre değerlendirildiğinde; T1 evresindeki hastalarda TLR-3 yaygınlığı ortalama 13.21 ± 27.71 , medyan (minimum-maksimum) 0 (0-90); T2

evresindeki hastalarda TLR-3 yaygınlığı ortalama 17.63 ± 30.29 , medyan (minimum-maksimum) 0 (0-90); T3 evresindeki hastalarda TLR-3 yaygınlığı ortalama 14.23 ± 18.35 , medyan (minimum-maksimum) 5 (0-50); T4a evresindeki hastalarda TLR-3 yaygınlığı ortalama 20.00 ± 13.23 , medyan (minimum-maksimum) 20 (0-40) bulunmuştur. T evresine göre TLR-3 yaygınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.272$). (Tablo 7)

N0 evresindeki hastalarda TLR-3 yaygınlığı ortalama 19.57 ± 28.86 , medyan (minimum-maksimum) 0 (0-90); N1 evresindeki hastalarda TLR-3 yaygınlığı ortalama 2.86 ± 5.67 , medyan (minimum-maksimum) 0 (0-15); N2b evresindeki hastalarda TLR-3 yaygınlığı ortalama 8.75 ± 14.36 , medyan (minimum-maksimum) 2.5 (0-30); N3b evresindeki hastalarda TLR-3 yaygınlığı ortalama 15.00 ± 11.90 medyan (minimum-maksimum) 20 (0-30) bulunmuş ancak N evresine göre TLR-3 yaygınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır ($p=0.430$). (Tablo 7)

Genel evreye göre değerlendirildiğinde Evre 1 olan hastalarda TLR-3 yaygınlığı ortalama 14.23 ± 28.57 , medyan (minimum-maksimum) 0 (0-90); Evre 2 olan hastalarda TLR-3 yaygınlığı ortalama 21.54 ± 35.38 , medyan (minimum-maksimum) 0 (0-90); Evre 3 olan hastalarda TLR-3 yaygınlığı ortalama 12.73 ± 19.67 , medyan (minimum-maksimum) 0 (0-50); Evre 4a olan hastalarda TLR-3 yaygınlığı ortalama 15.00 ± 14.79 , medyan (minimum-maksimum) 15 (0-40); Evre 4b olan hastalarda TLR-3 yaygınlığı ortalama 15.00 ± 11.90 , medyan (minimum-maksimum) 20 (0-30) bulunmuş ancak genel evreye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark saptanmamıştır ($p=0.692$). (Tablo 7)

Cerrahi sınır<1mm (pozitif) olan hastalarda TLR-3 yaygınlığı ortalama 7.92 ± 9.64 , medyan (minimum-maksimum) 2.5 (0-25); cerrahi sınır 1-5mm (yakın) olan hastalarda TLR-3 yaygınlığı ortalama 14.79 ± 22.77 , medyan (minimum-maksimum) 0 (0-80); cerrahi sınır >5mm (negatif) olan hastalarda TLR-3 yaygınlığı ortalama 27.69 ± 36.38 , medyan (minimum-maksimum) 0 (0-90) bulunmuştur. Cerrahi sınır durumuna göre TLR-3 yaygınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.645$). (Tablo 7)

Lenfovasküler invazyon olmayan hastalarda TLR-3 yaygınlığı ortalama 17.16 ± 26.58 , medyan (minimum-maksimum) 0 (0-90), lenfovasküler invazyon olan hastalarda TLR-3 yaygınlığı ortalama 10.00 ± 11.73 , medyan (minimum-maksimum) 5 (0-30) bulunmuştur. Lenfovasküler invazyona göre TLR-3 yaygınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.980$). (Tablo 7)

Perinöral invazyon olmayan hastalarda TLR-3 yaygınlığı ortalama 14.38 ± 25.30 , medyan (minimum-maksimum) 0 (0-90); perinöral invazyon olan hastalarda TLR-3 yaygınlığı ortalama 20.77 ± 23.26 , medyan (minimum-maksimum) 15 (0-75) bulunmuş ancak TLR-3 yaygınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.206$). (Tablo 8)

Patolojik derecesi az diferansiye olan hastalarda TLR-3 yaygınlığı ortalama 15.00 ± 21.21 , medyan (minimum-maksimum) 15 (0-30); patolojik derecesi orta diferansiye olan hastalarda TLR-3 yaygınlığı ortalama 12.27 ± 26.96 , medyan (minimum-maksimum) 0 (0-90); patolojik derecesi iyi diferansiye olan hastalarda TLR-3 yaygınlığı ortalama 17.31 ± 25.02 , medyan (minimum-

maksimum) 0 (0-90) bulunmuştur. Patolojik derece ile TLR-3 yaygınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.673$). (Tablo 8)

Ekstranodal yayılım olmayan hastalarda TLR-3 yaygınlığı ortalama 16.09 ± 26.25 , medyan (minimum-maksimum) 0 (0-90); ekstranodal yayılım olan hastalarda ortalama 15.00 ± 11.90 , medyan (minimum-maksimum) 20 (0-30) bulunmuş ancak ekstranodal yayılıma göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.355$). (Tablo 8)

TLR-3 yaygınlığı lenf nodu negatif olan hastalarda ortalama 19.57 ± 28.86 , medyan (minimum-maksimum) 0 (0-90); lenf nodu pozitif olan hastalarda ortalama 8.89 ± 11.32 , medyan (minimum-maksimum) 2.5 (0-30) bulunmuştur. Lenf nodu pozitifliği ile TLR-3 yaygınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.618$). (Tablo 8)

Adjuvan tedavi almayan hastalarda TLR-3 yaygınlığı ortalama 16.30 ± 29.40 , medyan (minimum-maksimum) 0 (0-90); adjuvan tedavi olarak radyoterapi alan hastalarda TLR-3 yaygınlığı ortalama 23.18 ± 26.01 , medyan (minimum-maksimum) 15 (0-75); adjuvan tedavi olarak kemoradyoterapi alan hastalarda TLR-3 yaygınlığı ortalama 10.00 ± 10.35 medyan (minimum-maksimum) 5 (0-25) bulunmuştur. Adjuvan tedaviye göre TLR-3 yaygınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.314$). (Tablo 8)

Sağ olan hastalarda TLR-3 yaygınlığı ortalama 19.09 ± 29.43 , medyan (minimum-maksimum) 0 (0-90); ölen hastalarda TLR-3 yaygınlığı ortalama 10.75 ± 13.11 , medyan (minimum-maksimum) 2.5 (0-40) bulunmuştur. Ölüm durumuna göre TLR-3 yaygınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark

bulunmamıştır (p=0.835). (Tablo 8)

Rekürrens olmayan hastalarda TLR-3 yaygınlığı ortalama 18.29 ± 27.44 , medyan (minimum-maksimum) 2.5 (0-90); lokal rekürrens olan hastalarda TLR-3 yaygınlığı ortalama 8.08 ± 15.48 , medyan (minimum-maksimum) 0 (0-50); uzak metastaz olan hastalarda TLR-3 yaygınlığı ortalama 22.50 ± 3.54 , medyan (minimum-maksimum) 22.5 (20-25) bulunmuş olup rekürrens durumuna göre TLR-3 yaygınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.211). (Tablo 8)

Tablo 7. Oral Kavite Kanserli Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerine Göre TLR-3 Yaygınlığının Karşılaştırılması

	TLR-3 Yaygınlık		p-değeri
	Ortalama $\pm$ SS	Medyan(Min-Maks)	
Cinsiyet			
Erkek	21.59 $\pm$ 30.02	5 (0-90)	0.156*
Kadın	11.94 $\pm$ 19.78	0 (0-80)	
Sigara			
İçmiyor	13.19 $\pm$ 22.78	0 (0-90)	0.186*
İçiyor	21.76 $\pm$ 28.34	10 (0-90)	
T Evresi			
T1	13.21 $\pm$ 27.71	0 (0-90)	0.272**
T2	17.63 $\pm$ 30.29	0 (0-90)	
T3	14.23 $\pm$ 18.35	5 (0-50)	
T4a	20.00 $\pm$ 13.23	20 (0-40)	
N Evresi			
N0	19.57 $\pm$ 28.86	0 (0-90)	0.430**
N1	2.86 $\pm$ 5.67	0 (0-15)	
N2b	8.75 $\pm$ 14.36	2.5 (0-30)	
N3b	15.00 $\pm$ 11.90	20 (0-30)	
Genel Evre			
Evre 1	14.23 $\pm$ 28.57	0 (0-90)	0.692**
Evre 2	21.54 $\pm$ 35.38	0 (0-90)	
Evre 3	12.73 $\pm$ 19.67	0 (0-50)	
Evre 4a	15.00 $\pm$ 14.79	15 (0-40)	
Evre 4b	15.00 $\pm$ 11.90	20 (0-30)	
Cerrahi Sınır Durumu			
<1mm (pozitif)	7.92 $\pm$ 9.64	2.5 (0-25)	0.645**
1-5 mm	14.79 $\pm$ 22.77	0 (0-80)	
>5mm (negatif)	27.69 $\pm$ 36.38	0 (0-90)	
Lenfovasküler İnvazyon			
Yok	17.16 $\pm$ 26.58	0 (0-90)	0.980*
Var	10.00 $\pm$ 11.73	5 (0-30)	

*: Mann-Whitney U Testi **: Kruskal Wallis Testi

Tablo 8. Oral Kavite Kanserli Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerine Göre TLR-3 Yaygınlığının Karşılaştırılması

	TLR-3 Yaygınlık		p-değeri
	Ortalama±SS	Medyan(Min-Maks)	
Perinöral İnvazyon			
Yok	14.38±25.30	0 (0-90)	0.206*
Var	20.77±23.26	15 (0-75)	
Patolojik Derece			
Az Diferansiye	15.00±21.21	15 (0-30)	0.673**
Orta Diferansiye	12.27±26.96	0 (0-90)	
İyi Diferansiye	17.31±25.02	0 (0-90)	
Ekstranodal Yayılım			
Yok	16.09±26.25	0 (0-90)	0.355*
Var	15.00±11.90	20 (0-30)	
Lenf Nodu Pozitifliği			
Negatif	19.57±28.86	0 (0-90)	0.618*
Pozitif	8.89±11.32	2.5 (0-30)	
Adjuvan Tedavi			
Yok	16.30±29.40	0 (0-90)	0.314**
RT	23.18±26.01	15 (0-75)	
KRT	10.00±10.35	5 (0-25)	
Ölüm Durumu			
Sağ	19.09±29.43	0 (0-90)	0.835*
Ölü	10.75±13.11	2.5 (0-40)	
Rekürrens Durumu			
Yok	18.29±27.44	2.5 (0-90)	0.211**
Lokal Rekürrens	8.08±15.48	0 (0-50)	
Uzak Metastaz	22.50±3.54	22.5 (20-25)	

*: Mann-Whitney U Testi **: Kruskal Wallis Testi

Tablo 9, tablo 10 ve tablo 11’de oral kavite kanseri olan hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre TLR-4 boyanma durumu ve şiddetinin karşılaştırılması sunulmuştur.

Erkeklerin %72,7’sinde (n=16) TLR-4 ile boyanma olmamış, %22,7’sinde (n=5) TLR-4 hafif boyanmış, %4,6’sında (n=1) TLR-4 ağır boyanmıştır. Kadınların %48,4’ünde (n=15) TLR-4 ile boyanma olmamış, %41,9’unda (n=13) TLR-4 hafif boyanmış, %9,7’sinde (n=3) TLR-4 ağır boyanmıştır. Cinsiyetler arasında TLR-4 boyanma şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark

saptanmamıştır ($p=0.207$). Boyanma durumu ile cinsiyet grupları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark elde edilememiştir ($p=0.076$). (Tablo 9)

Sigara içmeyenlerin %58,3'ünde ($n=21$) TLR-4 boyanma olmamış, %33,3'ünde ($n=12$) TLR-4 hafif boyanmış, %8,4'ünde ($n=3$) TLR-4 ağır boyanmıştır. Sigara içenlerin %58,8'inde ($n=10$) TLR-4 boyanma olmamış, %35,3'ünde ($n=6$) TLR-4 hafif boyanmış, %5,9'unda ($n=1$) TLR-4 ağır boyanmıştır. Sigara kullanımı ile TLR-4 boyanma şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p=0.979$). Sigara içiciliği ile TLR-4 boyanma durumu arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0.973$). (Tablo 9)

T1 evresindeki hastaların %64,3'ünde ($n=9$) TLR-4 ile boyanma olmamış, %35,7'sinde ($n=5$) TLR-4 ile hafif boyanmıştır. T2 evresindeki hastaların %63,2'sinde ($n=12$) TLR-4 ile boyanma olmamış, %31,6'sında ($n=6$) TLR-4 ile hafif boyanmış ve %5,2'sinde ($n=1$) TLR-4 ile ağır boyanmıştır. T3 evresindeki hastaların %38,5'inde ($n=5$) TLR-4 ile boyanma olmamış, %38,5'inde ($n=5$) TLR-4 ile hafif boyanmış ve %23'ünde ($n=3$) TLR-4 ile ağır boyanmıştır. T4a evresindeki hastaların %71,4'ünde ($n=5$) TLR-4 ile boyanma olmamış, %28,6'sında ($n=2$) TLR-4 ile hafif boyanmıştır. T evreleri arasında TLR-4 boyanma şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.294$). TLR-4 boyanma ve boyanmama durumu ile T evre alt grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p=0.392$). (Tablo 9)

N0 evresindeki hastaların %60'ında ($n=21$) TLR-4 ile boyanma olmamış,

%34,3'ünde (n=12) TLR-4 ile hafif boyanmış ve %5,7'sinde (n=2) TLR-4 ile ağır boyanmıştır. N1 evresindeki hastaların %57,1'inde (n=4) TLR-4 ile boyanma olmamış, %42,9'unda (n=3) TLR-4 ile hafif boyanmıştır. N2b evresindeki hastaların %50'sinde (n=2) TLR-4 ile boyanma olmamış, %50'sinde (n=2) TLR-4 ile ağır boyanmıştır. N3b evresindeki hastaların %57,1'inde (n=4) TLR-4 ile boyanma olmamış, %42,9'unda (n=3) TLR-4 ile hafif boyanmıştır. N evreleri arasında TLR-4 boyanma şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.051). N evresi ve boyanma durumu incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.983). (Tablo 9)

Evre 1'deki hastaların %69,2'sinde (n=9) TLR-4 ile boyanma olmamış, %30,8'inde (n=4) TLR-4 ile hafif boyanmıştır. Evre 2'deki hastaların %53,8'inde (n=7) TLR-4 ile boyanma olmamış, %38,5'inde (n=5) TLR-4 ile hafif boyanmış ve %7,7'sinde (n=1) TLR-4 ile ağır boyanmıştır. Evre 3'teki hastaların %54,5'inde (n=6) TLR-4 ile boyanma olmamış, %36,4'ünde (n=4) TLR-4 ile hafif boyanmış ve %9,1'inde (n=1) TLR-4 ile ağır boyanmıştır. Evre 4a'daki hastaların %55,6'sında (n=5) TLR-4 ile boyanma olmamış, %22,2'sinde (n=2) TLR-4 ile hafif boyanmış ve %22,2'sinde (n=2) TLR-4 ile ağır boyanmıştır. Evre 4b'deki hastaların %57,1'inde (n=4) TLR-4 ile boyanma olmamış, %42,9'unda (n=3) TLR-4 ile hafif boyanmıştır. Genel evreye göre TLR-4 boyanma şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.744). TLR-4 boyanma durumu, evre alt grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark elde edilememiştir (p=0.933). (Tablo 9)

Cerrahi sınır <1 mm (negatif) olan hastaların %66,6'sında (n=8) TLR-4 ile

boyanma olmamış, %16,7'sinde (n=2) TLR-4 ile hafif boyanmış ve %16,7'sinde (n=2) TLR-4 ile ağır boyanmıştır. Cerrahi sınır 1-5 mm (yakın) olan hastaların %54,2'sinde (n=13) TLR-4 ile boyanma olmamış, %37,5'inde (n=9) TLR-4 ile hafif boyanmış ve %8,3'ünde (n=2) TLR-4 ile ağır boyanmıştır. Cerrahi sınır >5 mm olan hastaların %61,5'inde (n=8) TLR-4 ile boyanma olmamış, %38,5'inde (n=5) TLR-4 hafif boyanmıştır. Cerrahi sınır durumuna göre TLR-4 boyanma şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.463). Cerrahi sınır alt grupları ile TLR-4 boyanması karşılaştırıldığında anlamlı sonuç bulunamamıştır (p=0.757). (Tablo 9)

Lenfovasküler invazyon olmayan hastaların %59,1'inde (n=26) TLR-4 ile boyanma olmamış, %36,4'ünde (n=16) TLR-4 ile hafif boyanmış ve %4,5'inde (n=2) TLR-4 ile ağır boyanmıştır. Lenfovasküler invazyon olan hastaların %55,6'sında (n=5) TLR-4 ile boyanma olmamış, %22,2'sinde (n=2) TLR-4 ile hafif boyanmış ve %22,2'sinde (n=2) TLR-4 ile ağır boyanma gözlenmiştir. Lenfovasküler invazyon durumuna göre TLR-4 boyanma şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.170). Lenfovasküler invazyon ile boyanma durumu incelendiğinde istatistiksel anlamlı bir fark elde edilememiştir (0.845). (Tablo 9)

Perinöral invazyon olmayan hastaların %60'ında (n=24) TLR-4 ile boyanma olmamış, %32,5'inde (n=13) TLR-4 ile hafif boyanmış ve %7,5'inde (n=3) TLR-4 ile ağır boyanmıştır. Perinöral invazyonu olan hastaların %53,8'inde (n=7) TLR-4 ile boyanma olmamış, %38,5'inde (n=5) TLR-4 ile hafif boyanmış ve %7,7'sinde (n=1) TLR-4 ile ağır boyanmıştır. Perinöral invazyon durumuna

göre TLR-4 boyanma şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.920$). Perinöral invazyon durumu ve boyanma durumu incelendiğinde anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.696$). (Tablo 10)

Patolojik derecesi az diferansiye hastaların %50'sinde ($n=1$) TLR-4 ile boyanma olmamış ve %50'sinde ($n=1$) TLR-4 ile ağır boyanmıştır. Orta diferansiye hastaların %63,6'sında ($n=7$) TLR-4 ile boyanma olmamış, %36,4'ünde ($n=4$) TLR-4 ile hafif boyanmıştır. İyi diferansiye hastaların %56,4'ünde ($n=22$) TLR-4 ile boyanma olmamış, %35,9'unda ($n=14$) TLR-4 ile hafif boyanmış ve %7,7'sinde ($n=3$) TLR-4 ile ağır boyanmıştır. Patolojik derece düzeyine göre TLR-4 boyanma şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.177$). TLR-4 boyanma durumu ile patolojik farklılaşma alt grupları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.890$). (Tablo 10)

Ekstranodal yayılım olmayan hastaların %58,7'sinde ($n=27$) TLR-4 ile boyanma olmamış, %32,6'sında ($n=15$) TLR-4 ile hafif boyanmış ve %8,7'sinde ($n=4$) TLR-4 ile ağır boyanmıştır. Ekstranodal yayılımı olan hastaların %57,1'inde ($n=4$) TLR-4 ile boyanma olmamış, %42,9'unda ($n=3$) TLR-4 ile hafif boyanmıştır. Ekstranodal yayılıma göre TLR-4 boyanma şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.671$). Ekstranodal yayılım olup olmaması ile boyanma durumu arasında ilişki yoktur ($p=0.938$). (Tablo 10)

Lenf nodu negatif olan hastaların %60'ında ($n=21$) TLR-4 ile boyanma olmamış, %34,3'ünde ($n=12$) TLR-4 ile hafif boyanmış ve %5,7'sinde ($n=2$) ağır boyanmıştır. Lenf nodu pozitif olan hastaların %55,6'sında ($n=10$) TLR-4 ile

boyanma olmamış, %33,3'ünde (n=6) TLR-4 ile hafif boyanmış ve %11,1'inde (n=2) TLR-4 ile ağır boyanmıştır. Lenf nodu pozitifliği durumuna göre TLR-4 boyanma şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır(p=0.778). Lenf nodu pozitifliği ve TLR-4 boyanma durumu incelendiğinde istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0.756). (Tablo 10)

Adjuvan tedavi almayan hastaların %63'ünde (n=17) TLR-4 ile boyanma olmamış, %33,3'ünde (n=9) TLR-4 ile hafif boyanmış ve %3,7'sinde (n=1) TLR-4 ile ağır boyanmıştır. Radyoterapi alan hastaların %54,5'inde (n=6) TLR-4 ile boyanma olmamış, %27,3'ünde (n=3) TLR-4 ile hafif boyanmış ve %18,2'sinde (n=2) TLR-4 ile ağır boyanmıştır. Kemoradyoterapi alan hastaların %53,3'ünde (n=8) TLR-4 ile boyanma olmamış, %40'ında (n=6) TLR-4 ile hafif boyanmış ve %6,7'sinde (n=1) TLR-4 ile ağır boyanmıştır. Adjuvan tedaviye göre TLR-4 boyanma şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.611). TLR-4 boyanma ve boyanmama durumu ile adjuvan tedavi ilişkisinde anlamlı bir fark yoktur (p=0.796). (Tablo 10)

Sağ olan hastaların %60,6'sında (n=20) TLR-4 ile boyanma olmamış, %30,3'ünde (n=10) TLR-4 ile hafif boyanmış ve %9,1'inde (n=3) TLR-4 ile ağır boyanmıştır. Vefat eden hastaların %55'inde (n=11) TLR-4 ile boyanma olmamış, %40'ında (n=8) TLR-4 ile hafif boyanmış ve %5'inde (n=1) TLR-4 ile ağır boyanmıştır. Ölüm durumuna göre TLR-4 boyanma şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.688). Hastaların ölüm durumları incelendiğinde TLR-4 ile boyanma ve boyanmama arasında bir ilişki tespit edilememiştir (p=0.688). (Tablo 10)

Rekürrens olmayan hastaların %63,2'sinde (n=24) TLR-4 ile boyanma olmamış, %31,6'sında (n=12) TLR-4 ile hafif boyanmış ve %5,3'ünde (n=2) TLR-4 ile ağır boyanmıştır. Lokal rekürrens olan hastaların %46,2'sinde (n=6) TLR-4 ile boyanma olmamış, %38,5'inde (n=5) TLR-4 ile hafif boyanmış ve %15,4'ünde (n=2) TLR-4 ile ağır boyanmıştır. Uzak metastazı olan hastaların %50'sinde (n=1) TLR-4 ile boyanma olmamış, %50'sinde (n=1) TLR-4 ile hafif boyanmıştır. Rekürrense göre TLR-4 boyanma şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.686). TLR-4 boyanma durumu ile rekürrens karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0.545). (Tablo 10)

Tablo 9. Demografik ve Klinik Özelliklere Göre TLR-4 Boyanması ve Şiddeti

		TLR-4 Boyanma Şiddeti			TLR-4 Boyanma Durumu	
		Boyanma Yok n (%)	Hafif Boyanma n (%)	Ağır Boyanma n (%)	Boyanmamış n (%)	Boyanmış n (%)
Cinsiyet						
	Erkek	16 (72,7)	5 (22,7)	1 (4,6)	16 (72,7)	6 (27,3)
	Kadın	15 (48,4)	13 (41,9)	3 (9,7)	15 (48,4)	16 (51,6)
		p=0.207*			p=0.076*	
Sigara						
	İçmiyor	21 (58,3)	12 (33,3)	3 (8,4)	21 (58,3)	15 (41,7)
	İçiyor	10 (58,8)	6 (35,3)	1 (5,9)	10 (58,8)	7 (41,2)
		p=0.979*			p=0.973*	
T Evresi						
	T1	9 (64,3)	5 (35,7)	0 (0)	9 (64,3)	5 (35,7)
	T2	12 (63,2)	6 (31,6)	1 (5,2)	12 (63,2)	7 (36,8)
	T3	5 (38,5)	5 (38,5)	3 (23,0)	5 (38,5)	8 (61,5)
	T4a	5 (71,4)	2 (28,6)	0 (0)	5 (71,4)	2 (28,6)
		p=0.294*			p=0.392*	
	T1-T2	21 (63,6)	11 (33,3)	1 (3,1)	21 (63,6)	12 (36,4)
	T3-T4	10 (50)	7 (35)	3 (15)	10 (50)	10 (50)
		p=0.250*			p=0.329*	
N Evresi						
	N0	21 (60,0)	12 (34,3)	2 (5,7)	21 (60,0)	14 (40,0)
	N1	4 (57,1)	3 (42,9)	0 (0)	4 (57,1)	3 (42,9)
	N2b	2 (50,0)	0 (0)	2 (50,0)	2 (50,0)	2 (50,0)
	N3b	4 (57,1)	3 (42,9)	0 (0)	4 (57,1)	3 (42,9)
		p=0.051*			p=0.983*	
	N0	21 (60)	12 (34,3)	2 (5,7)	21 (60)	14 (40)
	N+	10 (55,6)	6 (33,3)	2 (11,1)	10 (55,6)	8 (44,4)
		p=0.778*			p=0.756*	
Genel Evre						
	Evre 1	9 (69,2)	4(30,8)	0 (0)	9 (69,2)	4(30,8)
	Evre 2	7 (53,8)	5 (38,5)	1 (7,7)	7 (53,8)	6 (46,2)
	Evre 3	6 (54,5)	4 (36,4)	1 (9,1)	6 (54,5)	5 (45,5)
	Evre 4a	5 (55,6)	2 (22,2)	2 (22,2)	5 (55,6)	4 (44,4)
	Evre 4b	4 (57,1)	3 (42,9)	0 (0)	4 (57,1)	3 (42,9)
		p=0.744*			p=0.933*	
	Erken Evre	16 (61,5)	9 (34,6)	1 (3,9)	16 (61,5)	12 (38,5)
	İleri Evre	15 (55,6)	9 (33,3)	3 (11,1)	15 (55,6)	12 (44,4)
		p=0.602*			p=0.659*	
Cerrahi Sınır						
	<1 mm (pozitif)	8 (66,6)	2 (16,7)	2 (16,7)	8 (66,6)	4 (33,4)
	1-5 mm	13 (54,2)	9 (37,5)	2 (8,3)	13 (54,2)	11 (45,8)
	>5 mm (negatif)	8 (61,5)	5 (38,5)	0 (0)	8 (61,5)	5 (38,5)
		p=0.463*			p=0.757*	
Lenfovasküler İnvazyon						
	Yok	26 (59,1)	16 (36,4)	2 (4,5)	26 (59,1)	18 (40,9)
	Var	5 (55,6)	2 (22,2)	2 (22,2)	5 (55,6)	4 (44,4)
		p=0.170*			p=0.845*	

*: Satır Yüzdesidir

*: Ki-kare Testi

Tablo 10. Demografik ve Klinik Özelliklere Göre TLR-4 Boyanması ve Şiddeti

		TLR-4 Boyanma Şiddeti			TLR-4 Boyanma Durumu	
		Boyanma Yok n (%)	Hafif Boyanma n (%)	Ağır Boyanma n (%)	Boyanmamış n (%)	Boyanmış n (%)
Perinöral İnvazyon						
	Yok	24 (60,0)	13 (32,5)	3 (7,5)	24 (60,0)	16 (40,0)
	Var	7 (53,8)	5 (38,5)	1 (7,7)	7 (53,8)	6 (46,2)
					p=0.920*	
Patolojik Derece						
	Az Diferansiye	1 (50,0)	0 (0)	1 (50,0)	1 (50,0)	1 (50,0)
	Orta Diferansiye	7 (63,6)	4 (36,4)	0 (0)	7 (63,6)	4 (36,4)
	İyi Diferansiye	22 (56,4)	14 (35,9)	3 (7,7)	22 (56,4)	17 (43,6)
					p=0.177*	
Ekstranodal Yayılım						
	Yok	27 (58,7)	15 (32,6)	4 (8,7)	27 (58,7)	19 (41,3)
	Var	4 (57,1)	3 (42,9)	0 (0)	4 (57,1)	3 (42,9)
					p=0.671*	
Lenf Nodu Pozitifliği						
	Negatif	21 (60,0)	12 (34,3)	2 (5,7)	21 (60,0)	14 (40,0)
	Pozitif	10 (55,6)	6 (33,3)	2 (11,1)	10 (55,6)	8 (44,4)
					p=0.778*	
Adjuvan Tedavi						
	Yok	17 (63,0)	9 (33,3)	1 (3,7)	17 (63,0)	10 (37,0)
	Radyoterapi	6 (54,5)	3 (27,3)	2 (18,2)	6 (54,5)	5 (45,5)
	Kemoradyoterapi	8 (53,3)	6 (40,0)	1 (6,7)	8 (53,3)	7 (46,7)
					p=0.611*	
Ölüm Durumu						
	Sağ	20 (60,6)	10 (30,3)	3 (9,1)	20 (60,6)	13 (39,4)
	Ölü	11 (55,0)	8 (40,0)	1 (5,0)	11 (55,0)	9 (45,0)
					p=0.688*	
Rekürrens						
	Yok	24 (63,2)	12 (31,6)	2 (5,3)	24 (63,2)	14 (36,8)
	Lokal Rekürrens	6 (46,2)	5 (38,5)	2 (15,4)	6 (46,2)	7 (53,8)
	Uzak Metastaz	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0)	1 (50,0)	1(50,0)
					p=0.686*	
					p=0.545*	

*: Satır Yüzdesidir

*: Ki-kare Testi

Tablo 11. Demografik ve Klinik Özelliklere Göre TLR-4 Boyanması ve Şiddeti

		TLR-4 Boyanma Şiddeti			TLR-4 Boyanma Durumu	
		Boyanma Yok	Hafif Boyanma	Ağır Boyanma	Boyanmamış	Boyanmış
İnvazyon Derinliği (mm)						
	Ort±SS	6.34±4.43	9.92±9.10	11.50±3.87	6.34±4.43	10.20±8.34
	Medyan(Min-Maks)	5 (1-20)	6.5 (2-29)	12.5 (6-15)	5 (1-20)	7.5 (2-29)
		p=0.120*			p=0.126**	
Cerrahi Sınır (mm)						
	Ort±SS	3.62±3.00	5.06±4.20	2.75±2.63	3.62±3.00	4.60±3.99
	Medyan(Min-Maks)	3 (0-10)	4 (0-15)	3 (0-5)	3 (0-10)	4 (0-15)
		p=0.509*			p=0.552**	
Lenf Nodu Pozitiflik Oranı						
	Ort±SS	0.016±0.030	0.021±0.039	0.030±0.036	0.016±0.030	0.017±0.025
	Medyan(Min-Maks)	0 (0-0.132)	0(0-0.154)	0.023(0-0.071)	0 (0-0.132)	0 (0-0.071)
		p=0.641*			p=0.608**	

*: Kruskal Wallis Testi

**: Mann Whitney U Testi

TLR-4 ile boyanma olmayan hastalarda invazyon derinliği ortalama 6.34±4.43, medyan (min-maks) 5 (1-20) mm; TLR-4 ile hafif boyanan hastalarda invazyon derinliği ortalama 9.92±9.10, medyan (min-maks) 6.5 (2-29) mm; TLR-4 ile ağır boyanan hastalarda invazyon derinliği ortalama 11.50±3.87, medyan (min-maks) 12.5 (6-15) mm bulunmuştur. İnvazyon derinliği ile TLR-4 boyanma şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.120). Ayrıca bakılan boyanma durumu ile ilişkisinde de anlamlı bir fark çıkmamıştır (p=0.126). (Tablo 11)

Cerrahi sınır durumu incelendiğinde TLR-4 ile boyanmayan hastalarda ortalama 3.62±3.00, medyan (min-maks) 3 (0-10) mm; TLR-4 ile hafif boyanan hastalarda ortalama 5.06±4.20, medyan (min-maks) 4 (0-15) mm; TLR-4 ile ağır boyanan hastalarda ortalama 2.75±2.63, medyan (min-maks) 3 (0-5) mm bulunmuştur. Cerrahi sınır ile TLR-4 boyanma şiddeti arasında istatistiksel olarak

anlamli bir fark bulunmamıştır($p=0.509$). Boyanma durumu ve cerrahi sınır ilişkisinde istatistiksel olarak anlamli bir fark çıkmamıştır ($p=0.552$). (Tablo 11)

TLR-4 ile boyanma olmayan hastalarda lenf nodu pozitiflik oranı ortalama 0.016 ± 0.030 , medyan (min-maks) 0 (0-0.132); TLR-4 ile hafif boyanan hastalarda ortalama 0.021 ± 0.039 , medyan (min-maks) 0(0-0.154); TLR-4 ile ağır boyanan hastalarda ortalama 0.030 ± 0.036 , medyan (min-maks) 0.023(0-0.071) bulunmuştur. Lenf nodu pozitiflik oranı ile TLR-4 boyanma şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamli bir fark saptanmamıştır ($p=0.641$). Boyanma ve boyanmama durumu ile lenf nodu pozitifliği karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamli çıkmamıştır ($p=0.608$). (Tablo 11)

Tablo 12 ve tablo 13'te oral kavite kanserli hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre TLR-4 yaygınlığının karşılaştırılması sunulmuştur.

TLR-4 yaygınlığı erkeklerde ortalama 6.36 ± 13.64 , medyan (min-maks) 0 (0-50); kadınlarda ortalama 11.97 ± 20.99 , medyan (min-maks) 1 (0-80) bulunmuş ancak cinsiyetler arasında TLR-4 yaygınlığı açısından istatistiksel olarak anlamli bir fark saptanmamıştır ($p=0.082$). (Tablo 12)

Sigara içmeyenlerde TLR-4 yaygınlığı ortalama 8.78 ± 16.70 , medyan (min-maks) 0 (0-75); sigara içenlerde TLR-4 yaygınlığı ortalama 11.47 ± 21.92 medyan (min-maks) 0 (0-80) olarak bulunmuştur. Sigara kullanımı ile TLR-4 yaygınlığı arasında istatistiksel olarak anlamli bir fark bulunmamıştır ($p=0.922$). (Tablo 12)

T evresine göre değerlendirildiğinde T1 evresindeki hastalarda TLR-4 yaygınlığı ortalama 12.93 ± 25.28 , medyan (min-maks) 0 (0-75); T2 evresindeki

hastalarda TLR-4 yaygınlığı ortalama 5.26 ± 10.07 , medyan (min-maks) 0 (0-40); T3 evresindeki hastalarda TLR-4 yaygınlığı ortalama 10.00 ± 10.61 , medyan (min-maks) 0 (0-30); T4a evresindeki hastalarda TLR-4 yaygınlığı ortalama 14.29 ± 29.92 , medyan (min-maks) 0 (0-80) bulunmuştur. T evresine göre TLR-4 yaygınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.497$). (Tablo 12)

N0 evresindeki hastalarda TLR-4 yaygınlığı ortalama 8.89 ± 17.27 , medyan (min-maks) 0 (0-75); N1 evresindeki hastalarda TLR-4 yaygınlığı ortalama 13.57 ± 29.54 , medyan (min-maks) 0 (0-80); N2b evresindeki hastalarda TLR-4 yaygınlığı ortalama 12.50 ± 15.00 , medyan (min-maks) 10 (0-30); N3b evresindeki hastalarda TLR-4 yaygınlığı ortalama 7.86 ± 14.68 , medyan (min-maks) 0 (0-40) bulunmuş ancak N evresine göre TLR-4 yaygınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır ($p=0.939$). (Tablo 12)

Genel evreye göre değerlendirildiğinde Evre 1 olan hastalarda TLR-4 yaygınlığı ortalama 13.85 ± 26.07 , medyan (min-maks) 0 (0-75); Evre 2 olan hastalarda TLR-4 yaygınlığı ortalama 4.31 ± 6.36 , medyan (min-maks) 0 (0-20); Evre 3 olan hastalarda TLR-4 yaygınlığı ortalama 6.36 ± 8.97 , medyan (min-maks) 0 (0-25); Evre 4a olan hastalarda TLR-4 yaygınlığı ortalama 16.67 ± 26.46 , medyan (min-maks) 0 (0-80); Evre 4b olan hastalarda TLR-4 yaygınlığı ortalama 7.86 ± 14.68 , medyan (min-maks) 0 (0-40) bulunmuş ancak genel evreye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark saptanmamıştır ($p=0.960$). (Tablo 12)

Cerrahi sınır $<1\text{mm}$ (pozitif) olan hastalarda TLR-4 yaygınlığı ortalama 7.08 ± 11.37 , medyan (min-maks) 0 (0-30); cerrahi sınır 1-5mm (yakın) olan

hastalarda TLR-4 yaygınlığı ortalama 9.63 ± 18.91 , medyan (min-maks) 0 (0-80); cerrahi sınır $>5\text{mm}$ (negatif) olan hastalarda TLR-4 yaygınlığı ortalama 6.15 ± 13.72 , medyan (min-maks) 0 (0-50) bulunmuştur. Cerrahi sınır durumuna göre TLR-4 yaygınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.831$). (Tablo 12)

Lenfovasküler invazyon olmayan hastalarda TLR-4 yaygınlığı ortalama 8.43 ± 16.37 , medyan (min-maks) 0 (0-75); lenfovasküler invazyon olan hastalarda TLR-4 yaygınlığı ortalama 15.56 ± 26.51 , medyan (min-maks) 0 (0-80) bulunmuştur. Lenfovasküler invazyona göre TLR-4 yaygınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.616$). (Tablo 12)

Perinöral invazyon olmayan hastalarda TLR-4 yaygınlığı ortalama 9.15 ± 17.16 , medyan (min-maks) 0 (0-75); perinöral invazyon olan hastalarda TLR-4 yaygınlığı ortalama 11.15 ± 22.38 , medyan (min-maks) 0 (0-80) bulunmuş ancak TLR-4 yaygınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.728$). (Tablo 13)

Patolojik derecesi az diferansiye olan hastalarda TLR-4 yaygınlığı ortalama 15.00 ± 21.21 , medyan (min-maks) 15 (0-30); patolojik derecesi orta diferansiye olan hastalarda TLR-4 yaygınlığı ortalama 11.91 ± 25.58 , medyan (min-maks) 0 (0-80); patolojik derecesi iyi diferansiye olan hastalarda TLR-4 yaygınlığı ortalama 8.97 ± 16.47 , medyan (min-maks) 0 (0-75) bulunmuştur. Patolojik derece ile TLR-4 yaygınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.846$). (Tablo 13)

Ekstranodal yayılım olmayan hastalarda TLR-4 yaygınlığı ortalama

9.91±18.98, medyan (min-maks) 0 (0-80); ektranodal yayılım olan hastalarda ortalama 7.86±14.68, medyan (min-maks) 0 (0-40) bulunmuş ancak ektranodal yayılıma göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.953). (Tablo 13)

TLR-4 yaygınlığı lenf nodu negatif olan hastalarda ortalama 8.89±17.27, medyan (min-maks) 0 (0-75); lenf nodu pozitif olan hastalarda ortalama 11.11±20.76, medyan (min-maks) 0 (0-80) bulunmuştur. Lenf nodu pozitifliği ile TLR-4 yaygınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.729). (Tablo 13)

Adjuvan tedavi almayan hastalarda TLR-4 yaygınlığı ortalama 11.48±23.32, medyan (min-maks) 0 (0-80); adjuvan tedavi olarak kemoterapi alan hastalarda TLR-4 yaygınlığı ortalama 6.45±10.21, medyan (min-maks) 0 (0-30); adjuvan tedavi olarak kemoradyoterapi alan hastalarda TLR-4 yaygınlığı ortalama 8.67±12.35, medyan (min-maks) 0 (0-40) bulunmuştur. Adjuvan tedaviye göre TLR-4 yaygınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.871). (Tablo 13)

Sağ olan hastalarda TLR-4 yaygınlığı ortalama 8.48±16.23, medyan (min-maks) 0 (0-75); ölen hastalarda TLR-4 yaygınlığı ortalama 11.55±21.74, medyan (min-maks) 0 (0-80) bulunmuştur. Ölüm durumuna göre TLR-4 yaygınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.735). (Tablo 13)

Rekürrens olmayan hastalarda TLR-4 yaygınlığı ortalama 10.13±19.85, medyan (min-maks) 0 (0-80); lokal rekürrens olan hastalarda TLR-4 yaygınlığı ortalama 9.31±15.34, medyan (min-maks) 0 (0-50); uzak metastaz olan hastalarda

TLR-4 yaygınlığı ortalama 2.50 ± 3.54 , medyan (min-maks) 2.5 (0-5) bulunmuş olup rekürrens durumuna göre TLR-4 yaygınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.800$). (Tablo 13)

Tablo 12. Oral Kavite Kanserli Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerine Göre TLR-4 Yaygınlığının Karşılaştırılması

	TLR-4 Yaygınlık		p-değeri
	Ortalama $\pm$ SS	Medyan(Min-Maks)	
Cinsiyet			
Erkek	6.36 $\pm$ 13.64	0 (0-50)	0.082*
Kadın	11.97 $\pm$ 20.99	1 (0-80)	
Sigara			
İçmiyor	8.78 $\pm$ 16.70	0 (0-75)	0.922*
İçiyor	11.47 $\pm$ 21.92	0 (0-80)	
T Evresi			
T1	12.93 $\pm$ 25.28	0 (0-75)	0.497**
T2	5.26 $\pm$ 10.07	0 (0-40)	
T3	10.00 $\pm$ 10.61	0 (0-30)	
T4a	14.29 $\pm$ 29.92	0 (0-80)	
N Evresi			
N0	8.89 $\pm$ 17.27	0 (0-75)	0.939**
N1	13.57 $\pm$ 29.54	0 (0-80)	
N2b	12.50 $\pm$ 15.00	10 (0-30)	
N3b	7.86 $\pm$ 14.68	0 (0-40)	
Genel Evre			
Evre 1	13.85 $\pm$ 26.07	0 (0-75)	0.960**
Evre 2	4.31 $\pm$ 6.36	0 (0-20)	
Evre 3	6.36 $\pm$ 8.97	0 (0-25)	
Evre 4a	16.67 $\pm$ 26.46	0 (0-80)	
Evre 4b	7.86 $\pm$ 14.68	0 (0-40)	
Cerrahi Sınır Durumu			
<1mm (pozitif)	7.08 $\pm$ 11.37	0 (0-30)	0.831**
1-5 mm	9.63 $\pm$ 18.91	0 (0-80)	
>5mm (negatif)	6.15 $\pm$ 13.72	0 (0-50)	
Lenfovasküler İnvazyon			
Yok	8.43 $\pm$ 16.37	0(0-75)	0.616*
Var	15.56 $\pm$ 26.51	0 (0-80)	

*: Mann-Whitney U Testi **: Kruskal Wallis Testi

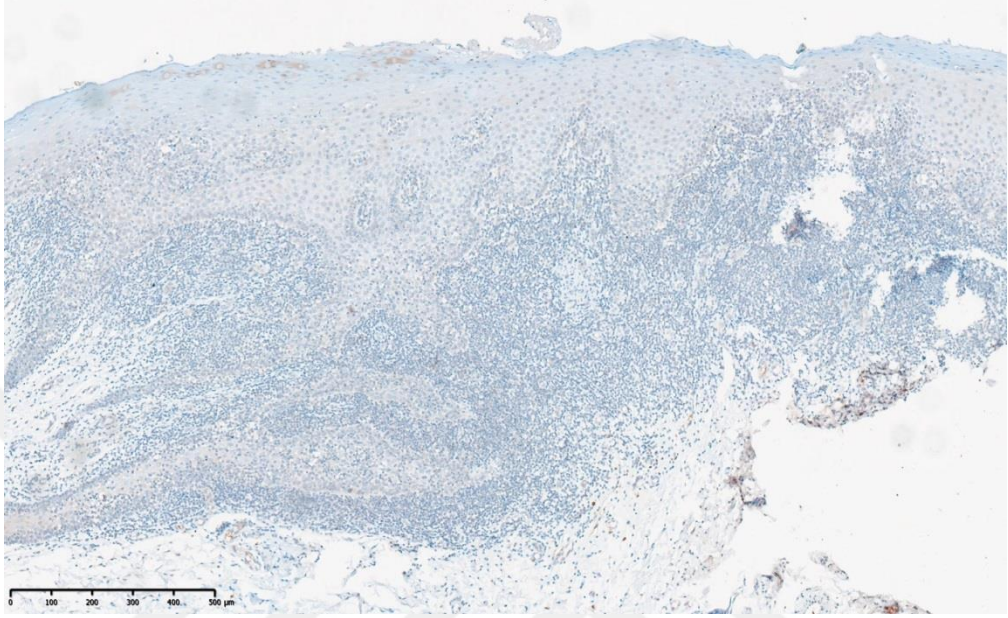
Tablo 13. Oral Kavite Kanserli Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerine Göre TLR-4 Yaygınlığının Karşılaştırılması

	TLR-4 Yaygınlık		p-değeri
	Ortalama±SS	Medyan(Min-Maks)	
Perinöral İnvazyon			
Yok	9.15±17.16	0 (0-75)	0.728*
Var	11.15±22.38	0 (0-80)	
Patolojik Derece			
Az Diferansiye	15.00±21.21	15 (0-30)	0.846**
Orta Diferansiye	11.91±25.58	0 (0-80)	
İyi Diferansiye	8.97±16.47	0 (0-75)	
Ekstranodal Yayılım			
Yok	9.91±18.98	0 (0-80)	0.953*
Var	7.86±14.68	0 (0-40)	
Lenf Nodu Pozitifliği			
Negatif	8.89±17.27	0 (0-75)	0.729*
Pozitif	11.11±20.76	0 (0-80)	
Adjuvan Tedavi			
Yok	11.48±23.32	0 (0-80)	0.871**
RT	6.45±10.21	0 (0-30)	
KRT	8.67±12.35	0 (0-40)	
Ölüm Durumu			
Sağ	8.48±16.23	0 (0-75)	0.735*
Ölü	11.55±21.74	0 (0-80)	
Rekürrens Durumu			
Yok	10.13±19.85	0 (0-80)	0.800*
Lokal Rekürrens	9.31±15.34	1 (0-50)	
Uzak Metastaz	2.50±3.54	2.5 (0-5)	

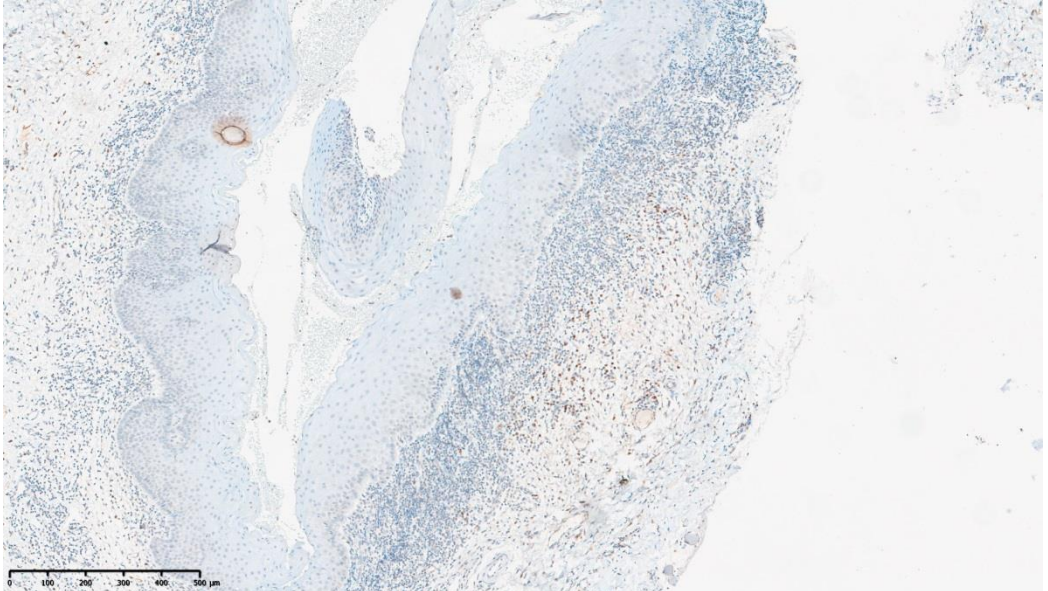
*: Mann-Whitney U Testi **: Kruskal Wallis Testi

Şekil 4, şekil 5 ve şekil 6’da sırasıyla TLR-4 reseptörü için boyanma yok, zayıf pozitif boyanma ve şiddetli pozitif boyanma görülmektedir.

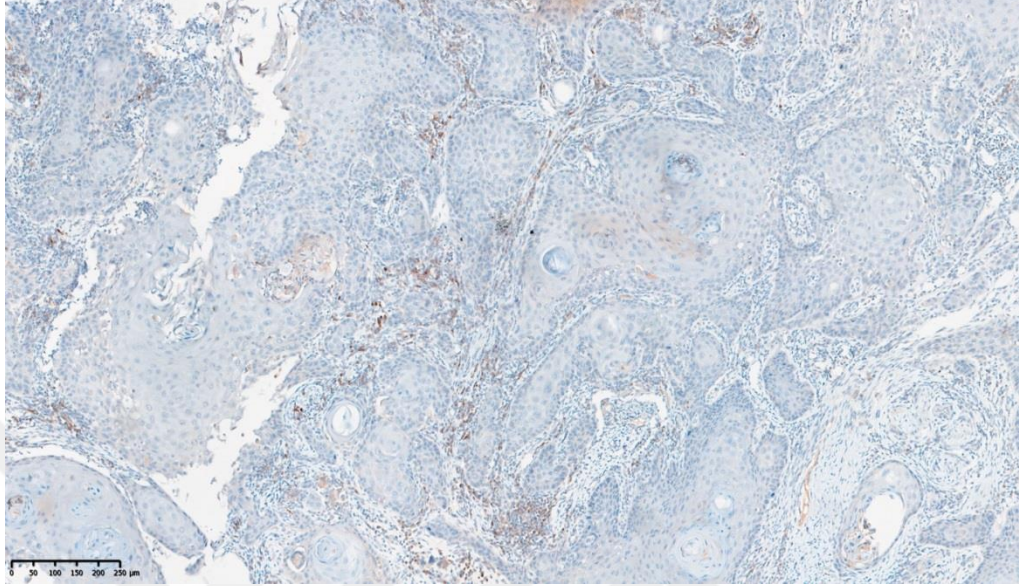
Şekil 4. TLR-4 Skor 0, Hücrelerde Boyanma İzlenmemiştir



Şekil 5. TLR-4 Skor 1, Hücrelerde Zayıf Pozitiflik İzlenmektedir



Şekil 6. TLR-4 Skor 2, Hücrelerde Şiddetli Boyanma İzlenmektedir



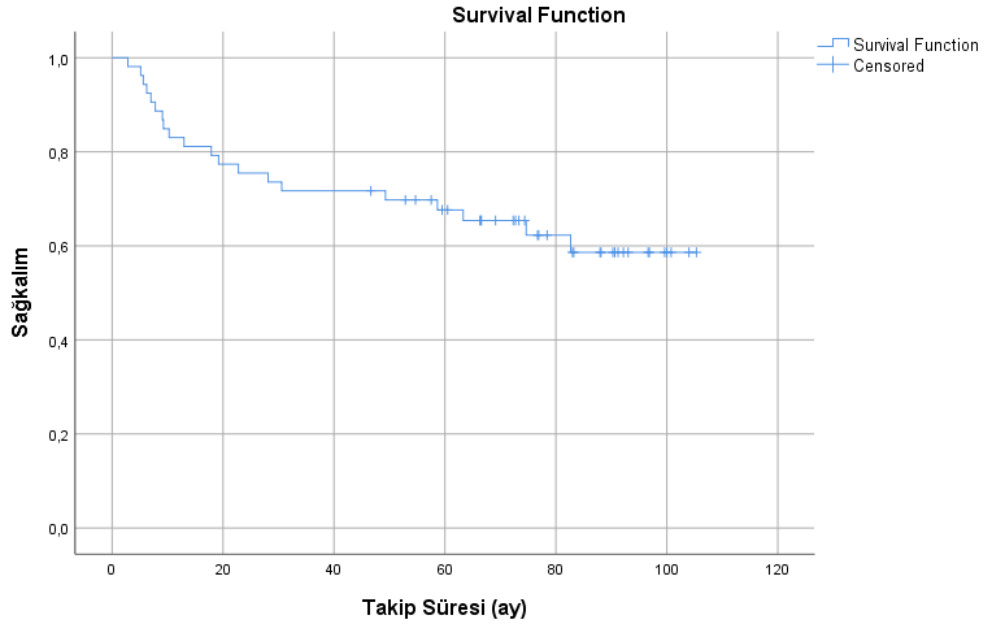
Tablo 14’de oral kavite kanserli hastaların genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım süreleri verilmiştir. Hastaların genel sağkalım süresi ortalama 74,38 ay, hastalıksız sağkalım süresi ise 70,16 ay olarak saptanmıştır.

Tablo 14. Oral Kavite Kanserli Hastaların Genel Sağkalım ve Hastalıksız Sağkalım Süreleri

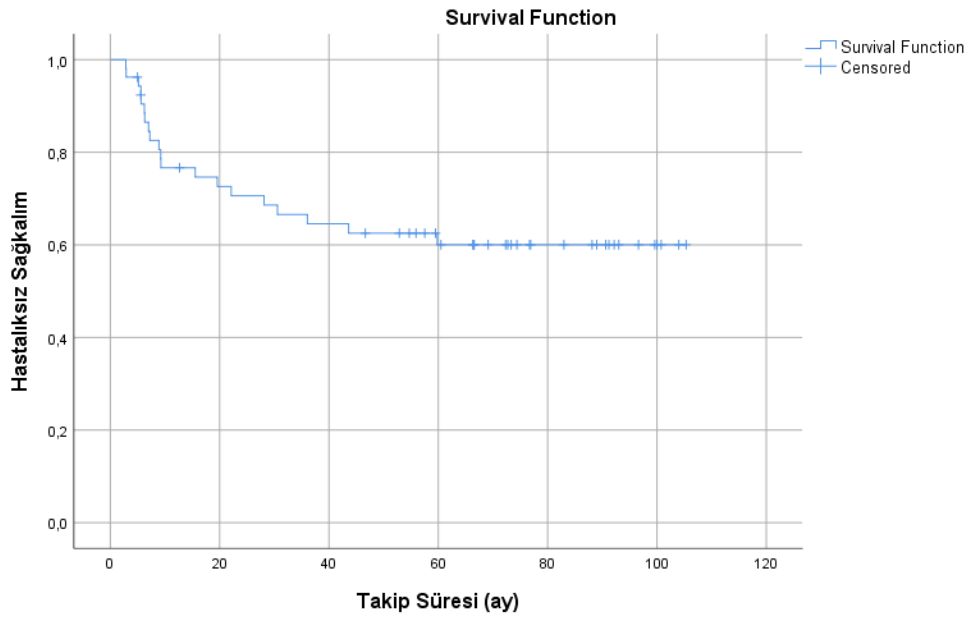
	Ortalama (ay)	Standart Hata	%95 Güven Aralığı
Genel Sağkalım	74,38	5.69	63.32-85.54
Hastalıksız Sağkalım	70,16	6.24	57.94-82.39

Genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım grafikleri grafik 1 ve grafik 2’de gösterilmiştir.

Grafik 1. Genel Sağkalım Grafiği



Grafik 2. Hastalıksız Sağkalım Grafiği



Tablo 15, tablo 16 ve tablo 17’da oral kavite kanserli hastaların klinik özelliklerine göre sağkalım sürelerinin karşılaştırılması sunulmuştur.

Erkek hastalarda sağkalım ortalama 69,10 ay, kadın hastalarda sağkalım ortalama 76,82 ay bulunmuştur. Cinsiyete göre sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.347$). (Tablo 15)

Sigara içmeyenlerde sağkalım ortalama 79,17 ay, sigara içen hastalarda sağkalım ortalama 60,41 ay bulunmuş ancak sigara içme durumuna göre sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p=0.153$). (Tablo 15)

T1 evresindeki hastalarda ortalama sağkalım 91,29 ay, T2 evresindeki hastalarda ortalama sağkalım 85,01 ay, T3 evresindeki hastalarda ortalama sağkalım 56,91 ay, T4a evresindeki hastalarda ortalama sağkalım 31,85 ay bulunmuştur. T evresi arttıkça sağkalım süresi istatistiksel olarak azalmaktadır ($p=0.003$). (Tablo 15)

N0 evresindeki hastalarda sağkalım ortalama 86,69 ay, N1 evresindeki hastalarda sağkalım ortalama 64,19 ay, N2b evresindeki hastalarda sağkalım ortalama 55,34 ay, N3b evresindeki hastalarda sağkalım ortalama 18,40 ay olarak bulunmuştur. N evresi arttıkça sağkalım süreleri istatistiksel olarak azalmaktadır ($p<0.001$). (Tablo 15)

Genel evre incelendiğinde; Evre 1 hastalarda sağkalım süresi ortalama 93,60 ay, evre 2 hastalarda sağkalım süresi ortalama 91,87 ay, evre 3 hastalarda sağkalım süresi ortalama 75,11 ay, evre 4a hastalarda sağkalım süresi ortalama 47,58 ay, evre 4b hastalarda sağkalım süresi ortalama 18,40 ay olarak bulunmuştur. Genel evre arttıkça sağkalım süreleri istatistiksel olarak

azalmaktadır ($p<0.001$). (Tablo 15)

Lenf nodu negatif olan hastalarda sağkalım süresi ortalama 86,69 ay, lenf nodu pozitif olan hastalarda sağkalım süresi ortalama 47,64 ay olarak bulunmuştur. Lenf nodu pozitif olan hastalarda sağkalım süreleri istatistiksel olarak daha uzundur ($p=0.003$). (Tablo 15)

İnvazyon derinliği incelendiğinde; D1(≤ 5 mm) olan hastalarda sağkalım süresi ortalama 90,49 ay, D2 (>5 mm, ≤ 10 mm) olan hastalarda sağkalım süresi ortalama 76,32 ay, D3 (>10 mm) olan hastalarda sağkalım süresi ortalama 48,92 ay olarak bulunmuştur. İnvazyon derinliği arttıkça sağkalım süresi istatistiksel olarak azalmaktadır ($p=0.020$). (Tablo 15)

Cerrahi sınır <1 mm (pozitif) olan hastalarda sağkalım ortalama 68,95 ay, cerrahi sınır 1-5 mm (yakın) olan hastalarda sağkalım ortalama 61,83 ay, cerrahi sınır >5 mm (negatif) olan hastalarda ortalama sağkalım 93,69 ay olarak bulunmuştur. Cerrahi sınır negatif olan hastalarda sağkalım süreleri istatistiksel olarak daha uzun bulunmuştur ($p=0.048$). (Tablo 16)

Lenfovasküler invazyon olmayan hastalarda ortalama sağkalım 81,68 ay, lenfovasküler invazyon olan hastalarda ortalama sağkalım 37,64 ay olarak bulunmuştur. Lenfovasküler invazyon olmayan hastalarda sağkalım süresi istatistiksel olarak daha uzundur ($p=0.002$). (Tablo 16)

Perinöral invazyon olmayan hastalarda sağkalım süresi ortalama 84,42 ay, perinöral invazyon olan hastalarda sağkalım süresi ortalama 35,75 ay bulunmuştur. Perinöral invazyon olmayan hastalarda sağkalım süreleri istatistiksel olarak daha uzundur ($p=0.001$). (Tablo 16)

Ekstranodal yayılım olmayan hastalarda sağkalım süresi ortalama 81,88 ay, ekstranodal yayılım olan hastalarda sağkalım süresi ortalama 18,4 ay saptanmıştır. Ekstranodal yayılım olmayan hastalarda sağkalım süreleri istatistiksel olarak daha uzundur ($p<0.001$). (Tablo 16)

Patolojik olarak az diferansiye olan hastalarda sağkalım süresi ortalama 20,42 ay, orta diferansiye olan hastalarda sağkalım süresi ortalama 46,41 ay, iyi diferansiye olan hastalarda sağkalım süresi ortalama 83,77 ay bulunmuştur. Diferansiyasyon arttıkça sağkalım süresi istatistiksel olarak artmaktadır ($p=0.003$). (Tablo 16)

Tablo 17’de oral kavite kanserli hastaların TLR-4 ve TLR-3 boyanma durumlarına göre sağkalım sürelerinin karşılaştırılması sunulmuştur.

TLR-4 ile boyanma olmayan hastalarda sağkalım süresi ortalama 71,83 ay, TLR-4 ile boyanan hastalarda sağkalım süresi ortalama 73,77 ay olarak bulunmuştur. TLR-4 boyanma durumu ile sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.892$). (Tablo 17)

TLR-3 ile boyanma olmayan hastalarda sağkalım süresi ortalama 79,66 ay, TLR-3 ile boyanan hastalarda sağkalım süresi ortalama 68,01 ay olarak bulunmuştur. TLR-3 boyanma durumu ile sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.544$). (Tablo 17)

Oral kavite skuamöz hücreli kanser tanılı hastaların klinik özelliklerine ve TLR-3 ve TLR-4 ile boyanma durumlarına göre sağkalım süreleri grafik halinde gösterilmiştir. (Grafik 3-16)

Tablo 15. Oral Kavite Kanserli Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerine Göre Sağkalımlarının Karşılaştırılması

	Ortalama (ay)	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	p-değeri
Cinsiyet				
Erkek	69,10	8.68	52.08-86.11	0.347*
Kadın	76,82	7.38	62.36-91.28	
Sigara				
İçmiyor	79,17	6.75	65.94-92.40	0.153*
İçiyor	60,41	9.16	42.47-78.35	
T Evresi				
T1	91,29	4.11	83.24-99.34	0.003*
T2	85,01	7.99	69.34-100.69	
T3	56,91	12.42	32.57-81.24	
T4a	31,85	14.29	3.85-59.85	
N Evresi				
N0	86,69	5.71	75.50-97.89	<0.001*
N1	64,19	13.36	38.00-90.38	
N2b	55,34	20.68	14.81-95.87	
N3b	18,40	6.06	6.53-30.27	
Genel Evre				
Evre 1	93,60	3.85	86.05-101.15	<0.001*
Evre 2	91,87	6.50	78.25-105.49	
Evre 3	75,11	11.86	51.87-98.36	
Evre 4a	47,58	14.68	18.81-76.35	
Evre 4b	18,40	6.06	6.53-30.27	
Lenf Nodu Pozitifliği				
Negatif	86,69	5.71	75.50-97.89	0.003*
Pozitif	47,64	9.50	29.02-66.27	
İnvazyon Derinliği				
D1 (≤5mm)	90,49	6.27	78.21-102.76	0.020*
D2 (>5mm, ≤10mm)	76,32	10.33	56.07-96.58	
D3 (>10mm)	48,92	12.45	24.51-73.33	

*: Log Rank (Mantel-Cox) Testi

Tablo 16. Oral Kavite Kanserli Hastaların Klinik Özelliklerine Göre Sağkalımlarının Karşılaştırılması

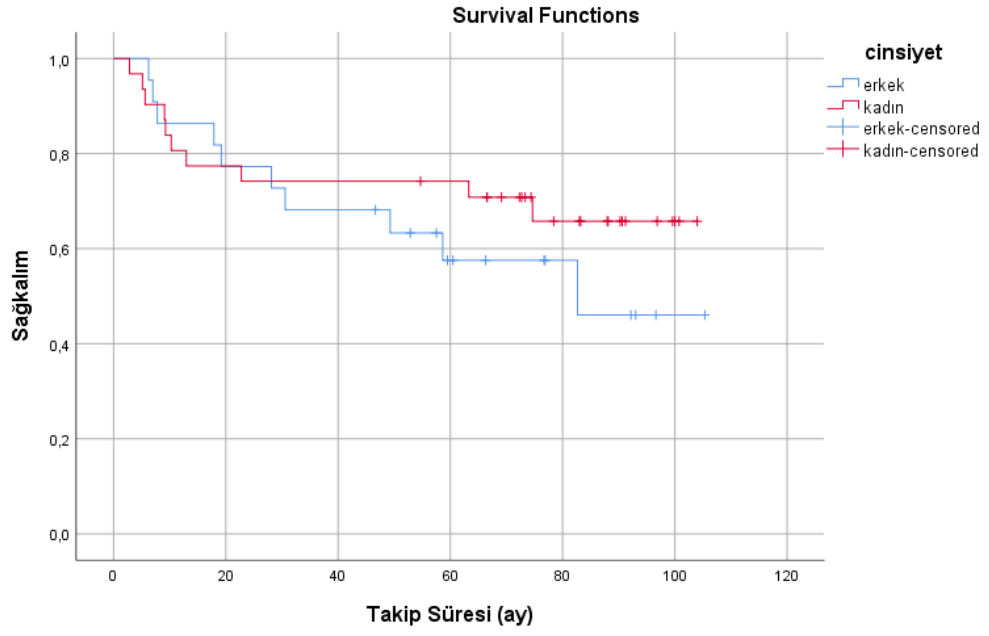
	Ortalama (ay)	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	p-değeri
Cerrahi Sınır Durumu				
<1mm (Pozitif)	68,95	12.95	43.57-94.32	0.048*
1-5 mm	61,83	8.07	46.00-77.65	
>5mm (Negatif)	93,69	5.68	82.56-104.82	
Lenfovasküler İnvazyon				
Yok	81,68	5.75	70.42-92.94	0.002*
Var	37,64	11.92	14.28-60.70	
Perinöral İnvazyon				
Yok	84,42	5.66	73.33-95.51	0.001*
Var	35,75	8.51	19.07-52.44	
Ekstranodal Yayılım				
Yok	81,88	5.50	71.10-92.66	<0.001*
Var	18,40	6.06	6.53-30.27	
Patolojik derece				
Az Diferansiye	20,42	10.15	0.53-40.31	0.003*
Orta Diferansiye	46,41	10.04	26.74-66.09	
İyi Diferansiye	83,77	6.08	71.86-95.67	

Tablo 17. Oral Kavite Kanserli Hastaların TLR-4ve TLR-3 Boyanma Durumlarına Göre Sağkalımlarının Karşılaştırılması

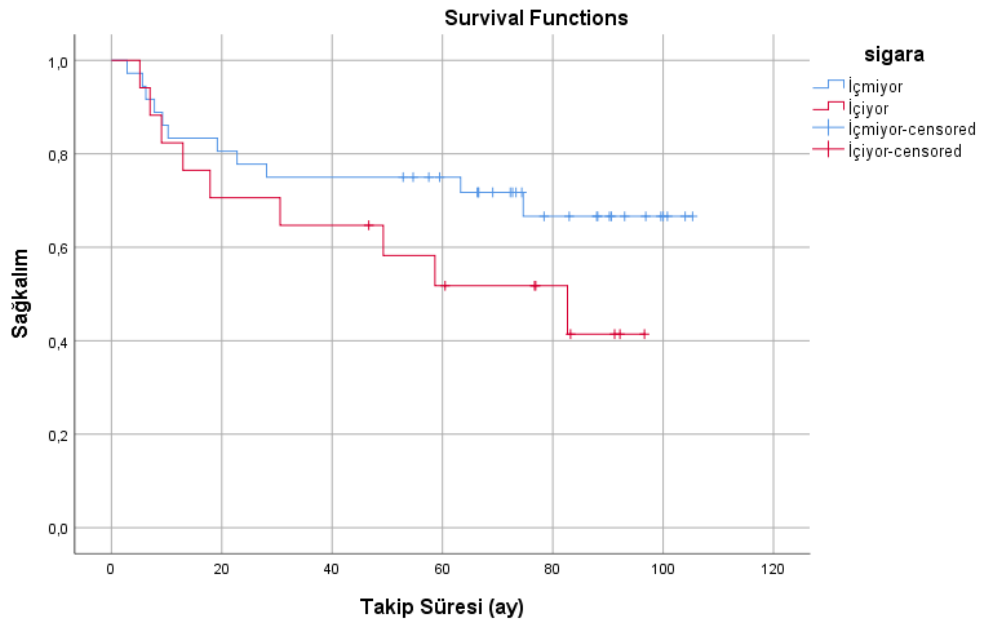
	Ortalama (ay)	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	p-değeri
TLR-4 Boyanma				
Boyanma Yok	71,83	7.03	58.06-85.60	0.892*
Boyanma Var	73,77	8.77	56.57-90.96	
TLR-3 Boyanma				
Boyanma Yok	79,66	6.99	65.97-93.35	0.544*
Boyanma Var	68,01	8.89	50.59-85.44	

*: Log Rank (Mantel-Cox) Testi

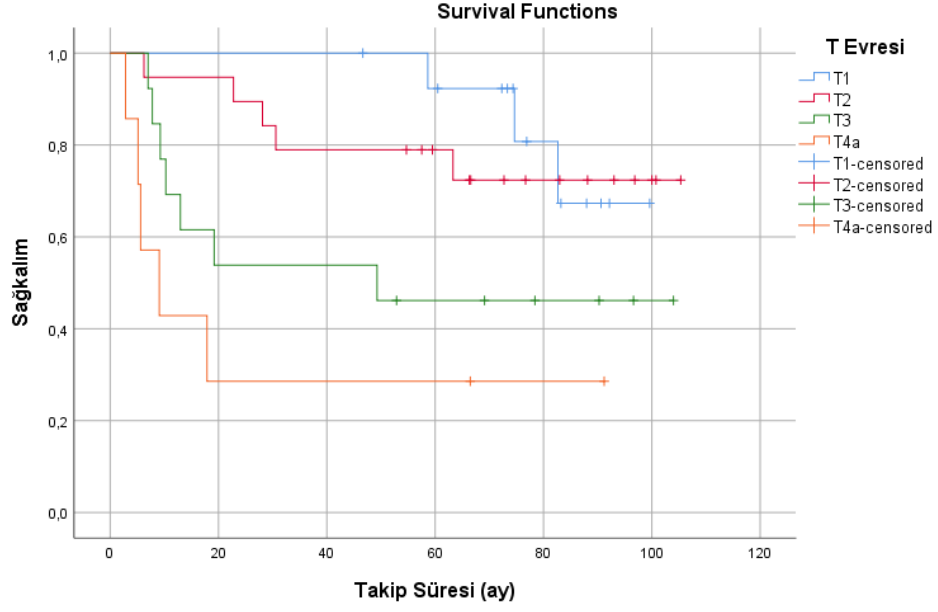
Grafik 3. Cinsiyete Göre Sağkalım Grafiği



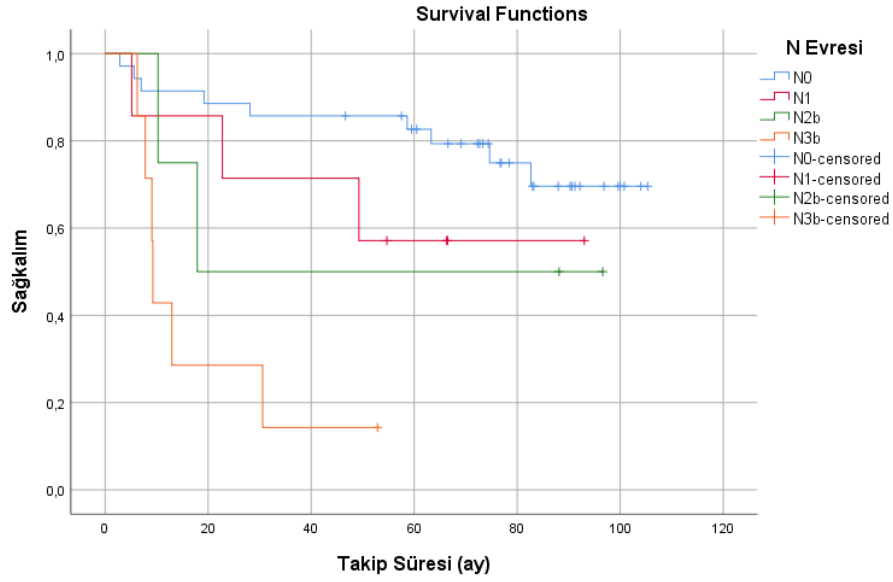
Grafik 4. Sigara İçme Durumuna Göre Sağkalım Grafiği



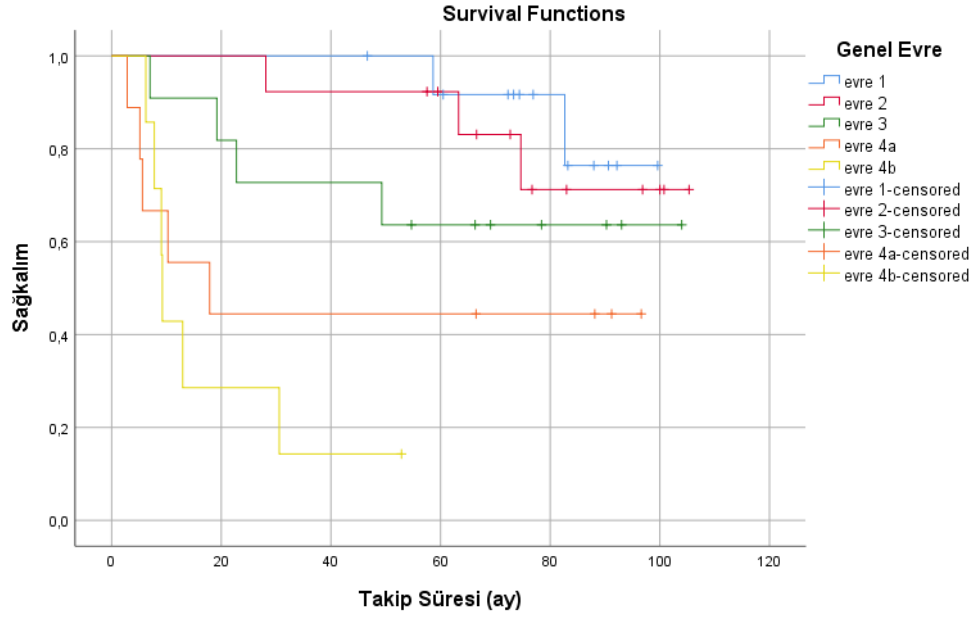
Grafik 5. T Evresine Göre Sağkalım Grafiği



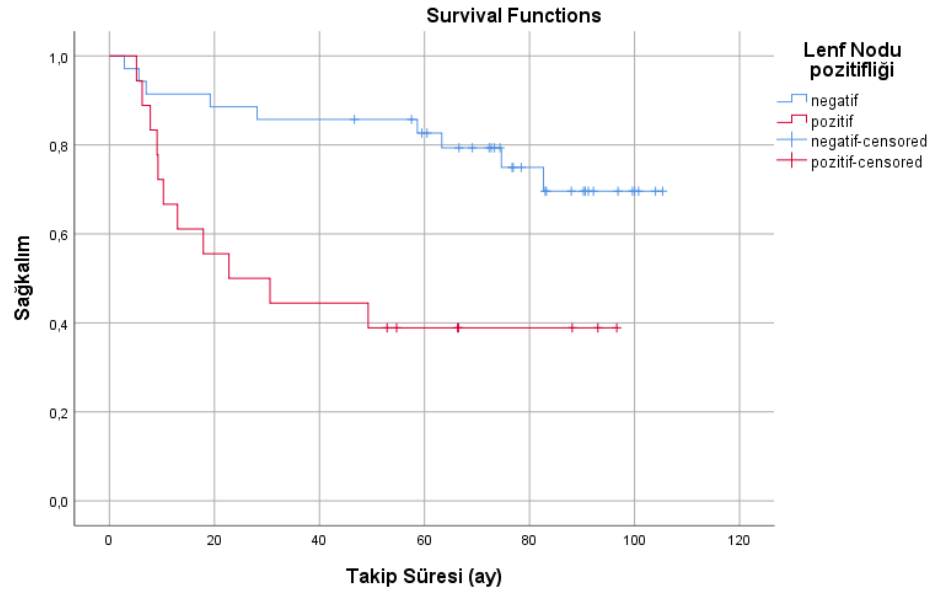
Grafik 6. N Evresine Göre Sağkalım Grafiği



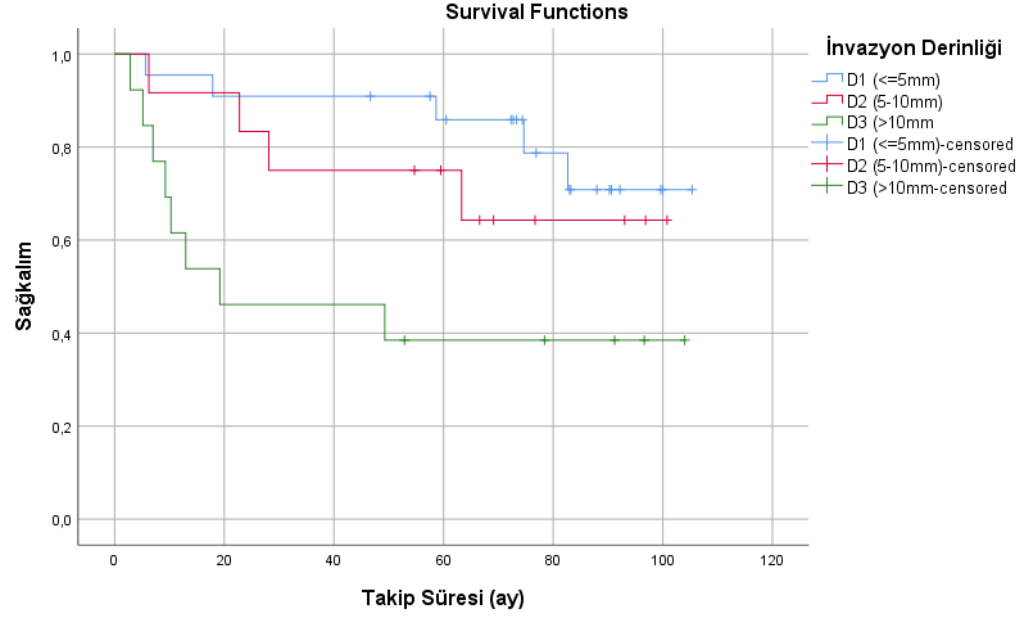
Grafik 7. Genel Evreye Göre Sağkalım Grafiği



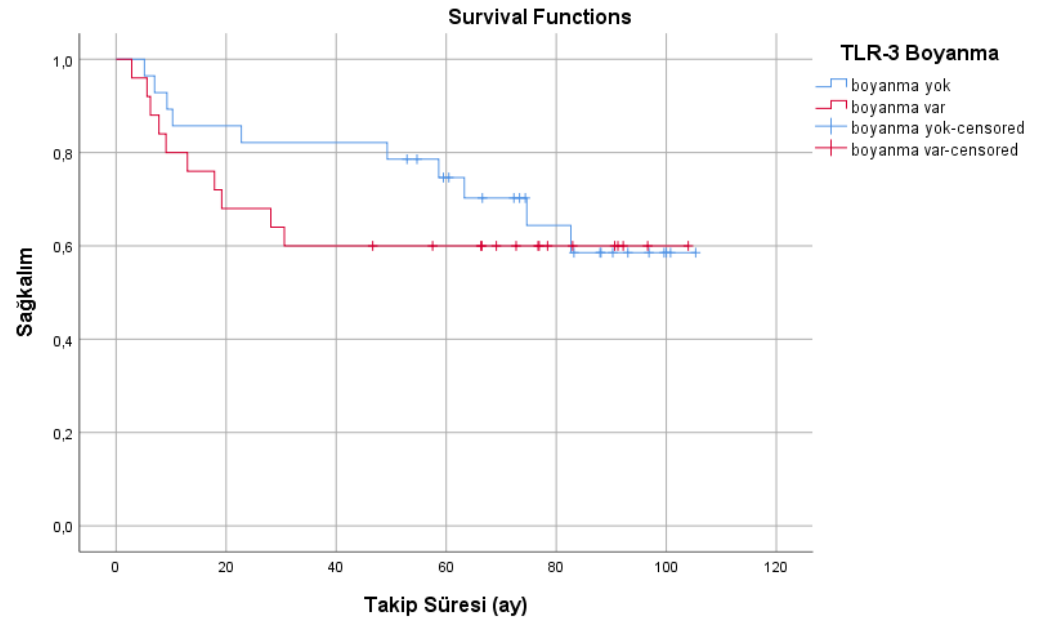
Grafik 8. Lenf Nodu Pozitifliğine Göre Sağkalım Grafiği



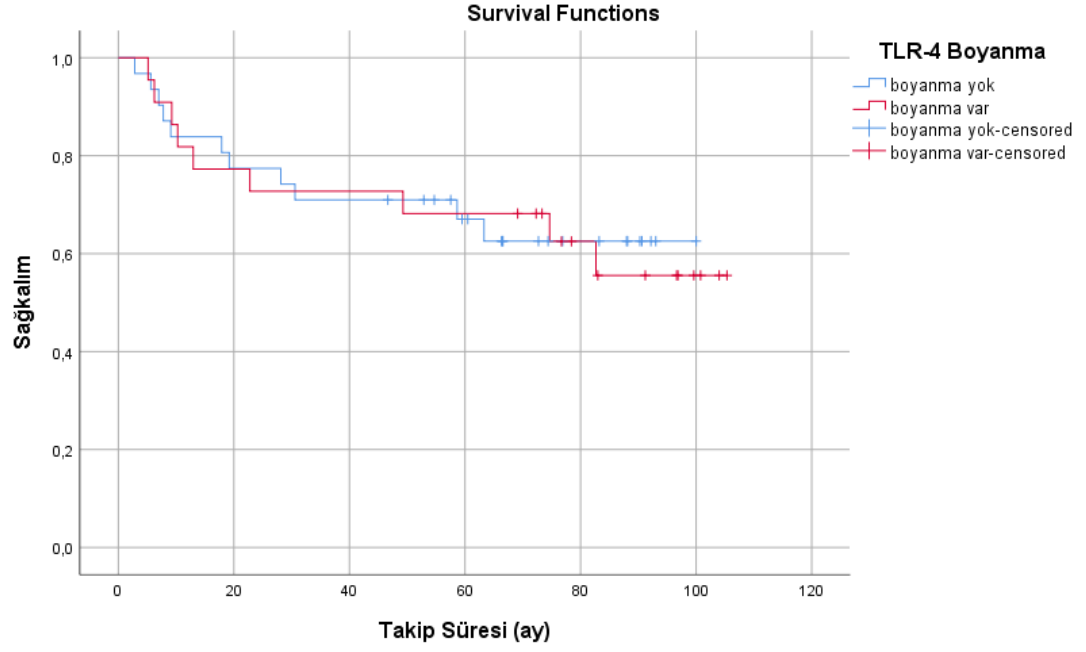
Grafik 9. İnvazyon Derinliğine Göre Sağkalım Grafiği



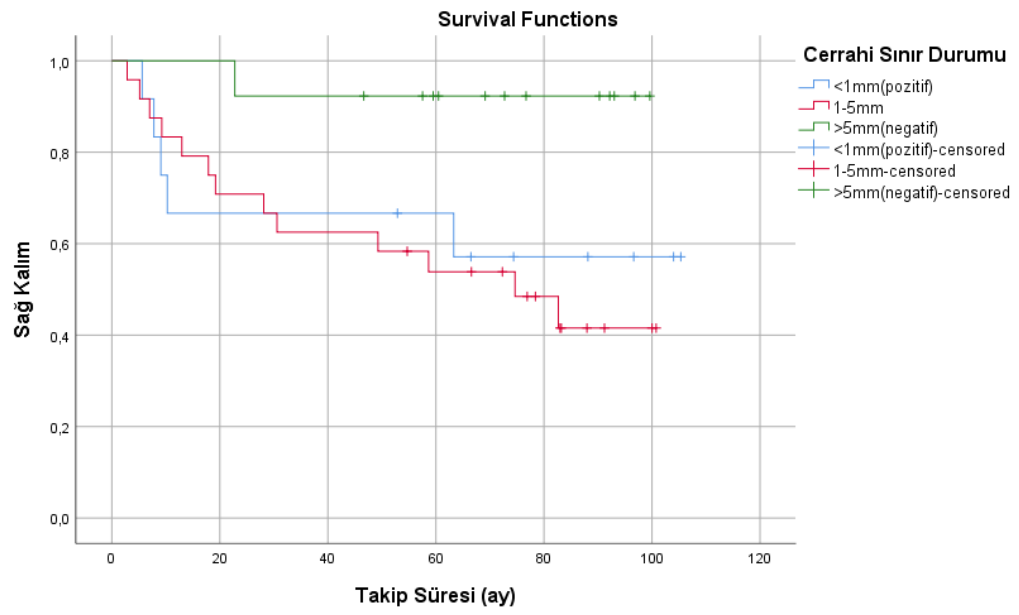
Grafik 10. TLR-3 Boyanma Durumuna Göre Sağkalım Grafiği



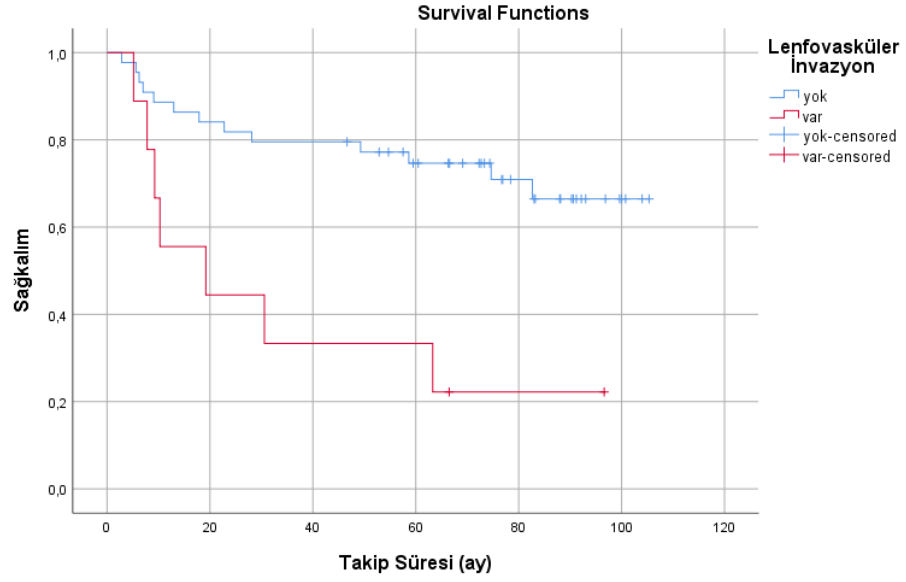
Grafik 11. TLR-4 Boyanma Durumuna Göre Sağkalım Grafiği



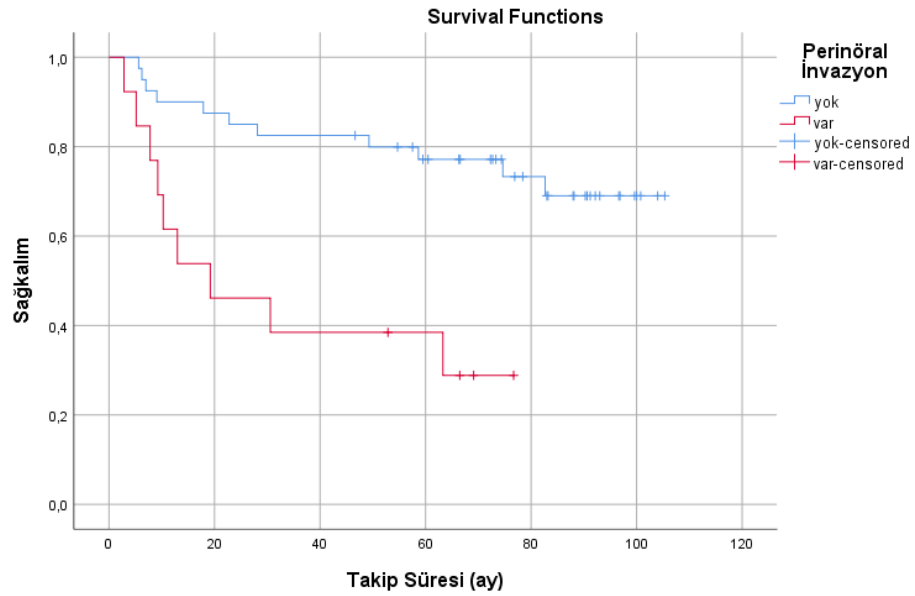
Grafik 12. Cerrahi Sınır Durumuna Göre Sağkalım Grafiği



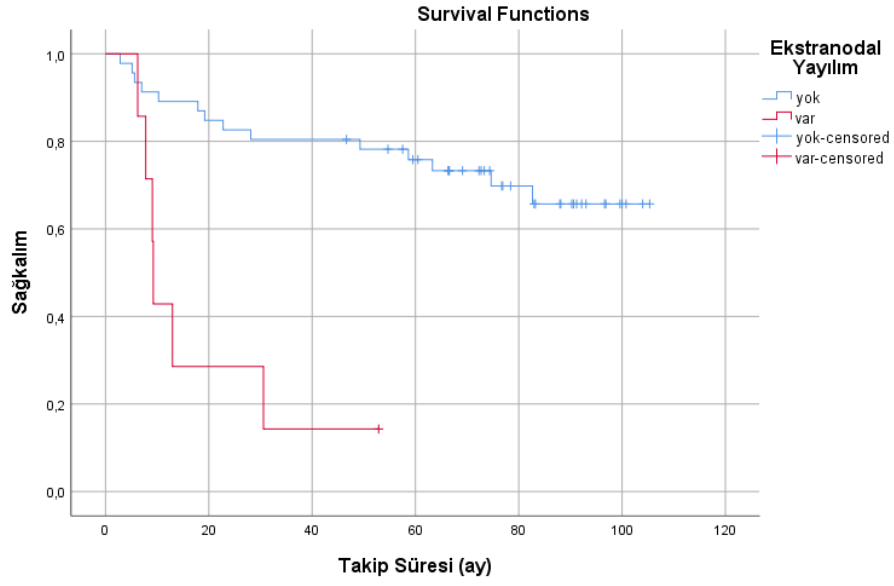
Grafik 13. Lenfovasküler İnvazyona Göre Sağkalım Grafiği



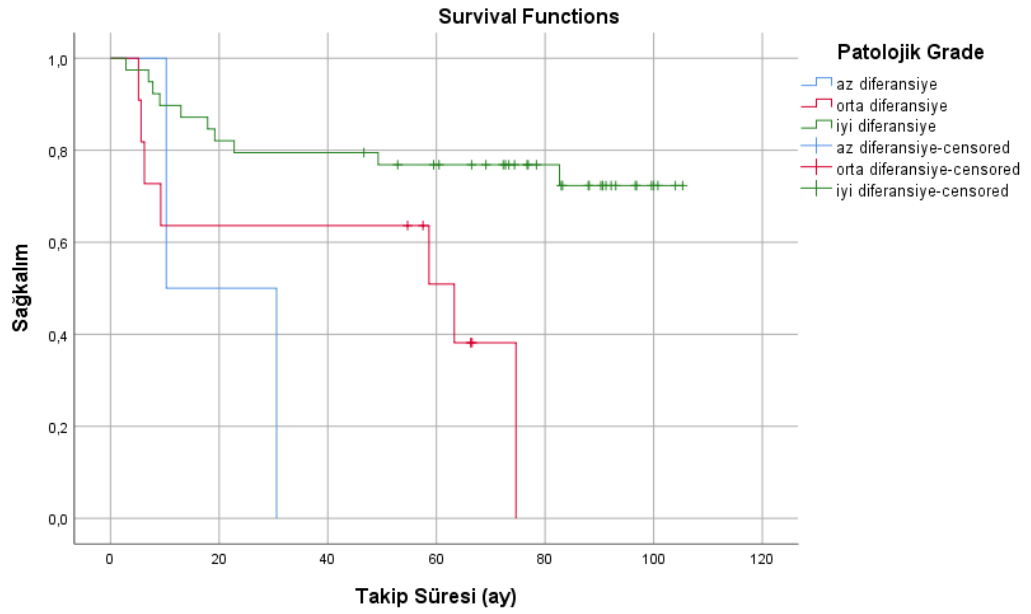
Grafik 14. Perinöral İnvazyona Göre Sağkalım Grafiği



Grafik 15. Ekstranodal Yayılıma Göre Sağkalım Grafiği



Grafik 16. Patolojik Derece Durumuna Göre Sağkalım Grafiği



Tablo 18’de Liken Planus hastalarının demografik ve klinik özellikleri sunulmuştur.

Hastaların %40’ı (n=10) erkek, yüzde 60’ı (n=15) kadındır. Hastaların yaş ortalaması 45.44 ± 14.73 yıl olup medyan yaş 42 (18-54) olarak bulunmuştur. (Tablo 18)

Alt birimler değerlendirildiğinde; %68’i (n=17) bukkal mukoza, %16’sı (n=4) dil, %4’ü (n=1) gingiva, %4’ü (n=1) damak, %4’ü (n=1) dudak kaynaklıdır. Hastaların %4’ünde (n=1) alt birim bilinmemektedir. (Tablo 18)

Hastaların %56’sı (n=14) sigara içmemekte, %4’ü (n=1) ex-smoker, %8’i (n=2) ise sigara içmektedir. Hastaların %32’sinde (n=8) sigara öyküsü bilinmemektedir. (Tablo 18)

Hastaların %64’ü (n=16) alkol tüketmiyorken %4’ü (n=1) alkol tüketmektedir. Hastaların %32’sinde (n=8) alkol öyküsü bilinmemektedir. (Tablo 18)

Hastaların %40’ı (n=10) ilaç kullanıyorken %28’i (n=7) ilaç kullanmaktadır. Hastaların %32’sinin (n=8) ilaç kullanımı bilinmemektedir. (Tablo 18)

Hastaların %64’ü (n=16) dental apere kullanmıyorken %4’ü dental apere kullanmaktadır. Hastaların %32’sinin (n=8) dental apere kullanımı bilinmemektedir. (Tablo 18)

Hastaların %48’inde (n=12) sistemik hastalık yokken %20’sinde (n=5) sistemik hastalık bulunmaktadır. 8 hastanın sistemik hastalık öyküsü bilinmemektedir. (Tablo 18)

Hastaların %60'ı (n=15) immün supresif tedavi almıyorken, %8'i (n=2) immün supresif tedavi almaktadır. 8 hastanın immün supresif tedavi öyküsü bilinmemektedir. (Tablo 18)

Hastaların %60'ında tanı sonrası malignite gelişmemişken %8'inde (n=2) tanı sonrası malignite gelişmiştir. 8 hastanın tanı sonrası malignite gelişme durumu bilinmemektedir. Hastaların %68'inin (n=17) tanı öncesi malignitesi yokken %32'sinin (n=8) tanı öncesi malignite öyküsü bilinmemektedir. (Tablo 18)

Hastaların %88'i (n=22) hayattayken %12'si (n=3) vefat etmiştir. (Tablo 18)

Tablo 18. Liken Planus Hastalarının Demografik ve Klinik Özellikleri

Cinsiyet [N(%)] Erkek Kadın	10 (40.0) 15 (60.0)
Yaş Ort±SS Medyan (Min-Maks)	45.44±14.73 42 (18-54)
Alt Birim [N(%)] Bukkal Mukoza Dil Gingiva Damak Dudak Bilinmiyor	17 (68.0) 4 (16.0) 1 (4.0) 1 (4.0) 1 (4.0) 1 (4.0)
Sigara [N(%)] İçmiyor Ex-smoker İçiyor Bilinmiyor	14 (56.0) 1 (4.0) 2 (8.0) 8 (32.0)
Alkol [N(%)] İçmiyor İçiyor Bilinmiyor	16 (64.0) 1 (4.0) 8 (32.0)
İlaç Kullanımı [N(%)] Yok Var Bilinmiyor	10 (40.0) 7 (28.0) 8 (32.0)
Dental Apere [N(%)] Yok Var Bilinmiyor	16 (64.0) 1 (4.0) 8 (32.0)
Sistemik Hastalık [N(%)] Yok Var Bilinmiyor	12 (48.0) 5 (20.0) 8 (32.0)
İmmünsüpresif Tedavi [N(%)] Yok Var Bilinmiyor	15 (60.0) 2 (8.0) 8 (32.0)
Tanı Sonrası Malignite [N(%)] Yok Var Bilinmiyor	15 (60.0) 2 (8.0) 8 (32.0)
Tanı Öncesi Malignite [N(%)] Yok Bilinmiyor	17 (68.0) 8 (32.0)
Ölüm Durumu [N(%)] Yok Var	22 (88.0) 3 (12.0)

Tablo 19’da Liken Planus hastalarının TLR-3 ve TLR-4 boyanma şiddeti ve yaygınlığı sunulmuştur.

TLR-4 ile boyanma değerlendirildiğinde; %92’si (n=23) TLR-4 ile boyanmamış ve %8’i (n=2) TLR-4 ile hafif boyanmıştır. (Tablo 19)

Liken Planus hastalarının TLR-4 yaygınlığı ortalama 4.80 ± 17.59 medyan (min-maks) 0 (0-80) bulunmuştur. (Tablo 19)

TLR-3 ile boyanma değerlendirildiğinde; %80’i (n=20) TLR-3 ile boyanmamış, %12’si (n=3) TLR-3 ile hafif boyanmış, %4’ü (n=1) TLR-3 ile ağır boyanmıştır. 1 hastanın ise TLR-3 ile boyanma durumu bilinmemektedir. (Tablo 19)

Liken Planus hastalarının TLR-3 yaygınlığı ortalama 6.20 ± 15.23 medyan (min-maks) 0 (0-50) bulunmuştur. (Tablo 19)

TLR-4 ile hafif boyanan iki hastanın TLR-4 yaygınlıkları sırayla 80 ve 40 bulunmuştur. TLR-3 ile ağır boyanan bir hastanın TLR-3 yaygınlığı 50; TLR-3 ile hafif boyanan 3 hastanın TLR-3 yaygınlığı sırasıyla 50, 30 ve 25 bulunmuştur.

Tablo 19. Liken Planus Hastalarının TLR-3 ve TLR-4 Boyanma Şiddeti ve Yaygınlığı

TLR-4 ile Boyanma [N(%)]	
Boyanma yok	23 (92.0)
Hafif Boyanma	2 (8.0)
Ağır Boyanma	0 (0)
TLR-4 Yaygınlığı	
Ort $\pm$ SS	4.80 ± 17.59
Medyan (Min-Maks)	0 (0-80)
TLR-3 ile Boyanma [N(%)]	
Boyanma yok	21 (84.0)
Hafif Boyanma	3 (12.0)
Ağır Boyanma	1 (4.0)
TLR-3 Yaygınlığı	
Ort $\pm$ SS	6.20 ± 15.23
Medyan (Min-Maks)	0 (0-50)

Tablo 20’de Liken Planus hastalarının demografik ve klinik özelliklerine göre TLR-3 boyanma şiddetinin karşılaştırılması sunulmuştur.

Sigara içmeyen hastaların %71,4’ünde (n=10) TLR-3 ile boyanma olmamış, %21,4’ünde (n=3) TLR-3 ile hafif boyanmış ve %7,2’sinde (n=1) TLR-3 ile ağır boyanmıştır. Ex-smoker hastaların %100’ünde (n=1) TLR-3 ile boyanma olmamıştır. Sigara içen hastaların %100’ünde (n=2) TLR-3 ile boyanma olmamıştır. Sigara kullanımı ile TLR-3 boyanma şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.891). Ayrıca TLR-3 boyanma durumuna göre de bakıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur (p=0.571). (Tablo 20)

Alkol kullanmayan hastaların %75’inde (n=12) TLR-3 ile boyanma olmamış, %18,8’inde (n=3) TLR-3 ile hafif boyanmış ve %6,2’sinde (n=1) TLR-3 ile ağır boyanmıştır. Alkol kullanan hastaların %100’ünde (n=1) TLR-3 boyanma olmamıştır. Alkol kullanımı ile TLR-3 boyanma şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.849). Boyanma durumu ve alkol kullanımı arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel anlamlı bir fark yoktur (p=0.765). (Tablo 20)

İlaç kullanmayan hastaların %70’inde (n=7) TLR-3 ile boyanma olmamış, %20’sinde (n=2) TLR-3 ile hafif boyanmış ve %10’unda (n=1) TLR-3 ile ağır boyanma gözlenmiştir. İlaç kullanan hastaların %85,7’sinde (n=6) TLR-3 ile boyanma olmamış, %14,3’ünde (n=1) TLR-3 ile hafif boyanmıştır. İlaç kullanımına göre TLR-3 boyanma şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.635). Yine bakıldığında ilaç kullanımı ve boyanma

durumu arasında anlamlı bir fark yoktur ($p=0.441$). (Tablo 20)

Dental apare kullanmayan hastaların %75'inde ($n=12$) TLR-3 ile boyanma olmamış, %18,8'inde ($n=3$) TLR-3 ile hafif boyanmış ve %6,2'sinde ($n=1$) TLR-3 ile ağır boyanmıştır. Dental apare kullanan hastaların %100'ünde ($n=1$) TLR-3 ile boyanma olmamıştır. Dental apare kullanımına göre TLR-3 boyanma şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.849$). Ayrıca dental apere kullanımı ve boyanma durumu arasında da istatistiksel bir fark bulunamamıştır ($p=0.765$). (Tablo 20)

Sistemik hastalığı olmayan hastaların %75'inde ($n=9$) TLR-3 ile boyanma olmamış, %16,7'sinde ($n=2$) TLR-3 ile hafif boyanmış ve %8,3'ünde ($n=1$) TLR-3 ile ağır boyanmıştır. Sistemik hastalığı olan hastaların %80'inde ($n=4$) TLR-3 ile boyanma olmamış, %20'sinde ($n=1$) TLR-3 ile hafif boyanma gözlenmiştir. Sistemik hastalık durumuna göre TLR-3 boyanma şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.798$). Sistemik hastalık olup olmaması ile TLR-3 boyanma durumu arasında da istatistiksel anlamlı bir fark yoktur ($p=0.670$). (Tablo 20)

İmmünsüpresif tedavi almayan hastaların %73,3'ünde ($n=11$) TLR-3 ile boyanma olmamış, %20'sinde ($n=3$) TLR-3 ile hafif boyanmış ve %6,7'sinde ($n=1$) TLR-3 ile ağır boyanmıştır. İmmünsüpresif tedavi alan hastaların %100'ünde ($n=2$) TLR-3 ile boyanma olmamıştır. İmmünsüpresif tedavi alma durumuna göre TLR-3 boyanma şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.706$). Boyanma durumu ile immünsüpresif tedavi arasında da anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p=0.574$). (Tablo 20)

Tanı sonrası malignite gelişmeyen hastaların %73,3'ünde (n=11) TLR-3 ile boyanma olmamış, %20'sinde (n=3) TLR-3 ile hafif boyanmış ve %6,7'sinde (n=1) TLR-3 ile ağır boyanmamıştır. Tanı sonrası malignite gelişen hastaların %100'ünde (n=2) TLR-3 ile boyanma olmamıştır. Tanı sonrası malignite gelişmesine göre TLR-3 boyanma şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.706). Boyanma durumu ile de anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (p=0.574). (Tablo 20) Bir hastada oral liken planus olan bölgeden 3 ay sonra oral kavite SCC gelişmiştir. Ancak hasta oral liken planustan oral kavite SCC malign dönüşüm kriterlerini karşılamadığı için çalışmaya dahil edilmemiştir. Malignite gelişen hastaların hiçbirinde oral kavite kanseri gelişmemiştir. Bir hastada over kanseri diğer hastada ise meme kanseri gelişmiştir.

Sağ olan hastaların %73,3'ünde (n=11) TLR-3 ile boyanma olmamış, %20'sinde (n=3) TLR-3 ile hafif boyanmış ve %6,7'sinde (n=1) TLR-3 ile ağır boyanmıştır. Vefat eden hastaların %100'ünde (n=2) TLR-3 ile boyanma olmamıştır. Ölüm durumuna göre TLR-3 boyanma şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.706). Ölüm durumu ile TLR-3 boyanıp boyanmama arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır (p=0.574). (Tablo 20)

Tablo 20. Liken Planus Hastalarının Demografik ve Klinik Özelliklerine Göre TLR-3 Boyanma Şiddetinin Karşılaştırılması

N=17*	TLR-3 Boyanma Şiddeti			TLR-3 Boyanma Durumu	
	Boyanma Yok N(%)	Hafif Boyanma N(%)	Ağır Boyanma N(%)	Boyanma Yok N(%)	Boyanma Var N(%)
Sigara Kullanımı					
İçmiyor	10 (71,4)	3 (21,4)	1 (7,2)	10 (71,4)	4 (28,6)
Ex-smoker	1 (100,0)	0 (0)	0 (0)	1 (100,0)	0 (0)
İçiyor	2 (100,0)	0 (0)	0 (0)	2 (100,0)	0 (0)
	p=0.891**			p=0.571*	
Alkol Kullanımı					
İçmiyor	12 (75,0)	3 (18,8)	1 (6,2)	12 (75,0)	4 (25,0)
İçiyor	1 (100,0)	0 (0)	0 (0)	1 (100,0)	0 (0)
	p=0.849**			p=0.765*	
İlaç Kullanımı					
Yok	7 (70,0)	2 (20,0)	1 (10,0)	7 (70,0)	3 (30,0)
Var	6 (85,7)	1 (14,3)	0 (0)	6 (85,7)	1 (14,3)
	p=0.635**			p=0.441*	
Dental Apere					
Yok	12 (75,0)	3 (18,8)	1 (6,2)	12 (75,0)	4 (25,0)
Var	1 (100,0)	0 (0)	0 (0)	1 (100,0)	0 (0)
	p=0.849**			p=0.765*	
Sistemik Hastalık					
Yok	9 (75,0)	2 (16,7)	1 (8,3)	9 (75,0)	3 (25,0)
Var	4 (80,0)	1 (20,0)	0 (0)	4 (80,0)	1 (20,0)
	p=0.798**			p=0.670*	
İmmünsüpresif Tedavi					
Yok	11 (73,3)	3 (20,0)	1 (6,7)	11 (73,3)	4 (26,7)
Var	2 (100,0)	0 (0)	0 (0)	2 (100,0)	0 (0)
	p=0.706**			p=0.574*	
Tamı Sonrası Malignite					
Yok	11 (73,3)	3 (20,0)	1 (6,7)	11 (73,3)	4 (26,7)
Var	2 (100,0)	0 (0)	0 (0)	2 (100,0)	0 (0)
	p=0.706**			p=0.574*	
Ölüm Durumu					
Sağ	11 (73,3)	3 (20,0)	1 (6,7)	11 (73,3)	4 (26,7)
Ölü	2 (100,0)	0 (0)	0 (0)	2 (100,0)	0 (0)
	p=0.706**			p=0.574*	

?: Satır yüzdesidir

*: Klinik ve Demografik özellikleri bilinmeyen 8 liken planus hastası analize dahil edilmemiştir.

**: Ki kare testi

Tablo 21’te Liken Planus hastalarının demografik ve klinik özelliklerine göre TLR-4 boyanma şiddetinin karşılaştırılması sunulmuştur.

Sigara içmeyen hastaların %85,7’sinde (n=12) TLR-4 ile boyanma olmamış, %14,3’ünde (n=2) TLR-4 ile hafif boyanmıştır. Ex-smoker grubundaki hastaların %100’ünde (n=1) TLR-4 ile boyanma olmamıştır. Sigara içen hastaların %100’ünde (n=2) TLR-4 ile boyanma olmamıştır. Sigara kullanımı ile TLR-4 boyanma şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.784). (Tablo 21)

Alkol kullanmayan hastaların %87,5’inde (n=14) TLR-4 ile boyanma olmamış, %12,5’inde (n=2) TLR-4 ile hafif boyanmıştır. Alkol kullanan hastaların %100’ünde (n=1) TLR-4 ile boyanma olmamıştır. Alkol kullanımı ile TLR-4 boyanma şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=1.000). (Tablo 21)

İlaç kullanmayan hastaların %90’ında (n=9) TLR-4 ile boyanma olmamış, %10’unda (n=1) TLR-4 ile hafif boyanma gözlenmiştir. İlaç kullanan hastaların %85,7’sinde (n=6) TLR-4 ile boyanma olmamış, %14,3’ünde (n=1) TLR-4 ile hafif boyanma gözlenmiştir. İlaç kullanımı ile TLR-4 boyanma şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=1.000). (Tablo 21)

Dental apare kullanmayan hastaların %87,5’inde (n=14) TLR-4 ile boyanma olmamış, %12,5’inde (n=2) TLR-4 ile hafif boyanmıştır. Dental apare kullanan hastaların %100,0’ünde (n=1) TLR-4 ile boyanma olmamıştır. Dental apare kullanımı ile TLR-4 boyanma şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=1.000). (Tablo 21)

Sistemik hastalığı olmayan hastaların %91,7'sinde (n=11) TLR-4 ile boyanma olmamış, %8,3'ünde (n=1) TLR-4 ile hafif boyanma gözlenmiştir. Sistemik hastalığı olan hastaların %80'inde (n=4) TLR-4 ile boyanma olmamış, %20'sinde (n=1) TLR-4 ile hafif boyanma gözlenmiştir. Sistemik hastalık durumu ile TLR-4 boyanma şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.515). (Tablo 21)

İmmünsüpresif tedavi almayan hastaların %86,7'sinde (n=13) TLR-4 ile boyanma olmamış, %13,3'ünde (n=2) TLR-4 ile hafif boyanmıştır. İmmünsüpresif tedavi alan hastaların %100'ünde (n=2) TLR-4 boyanma olmamıştır. İmmünsüpresif tedavi ile TLR-4 boyanma şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=1.000). (Tablo 21)

Tanı sonrası malignite gelişmeyen hastaların %86,7'sinde (n=13) TLR-4 ile boyanma olmamış, %13,3'ünde (n=2) TLR-4 ile hafif boyanmıştır. Malignite gelişen hastaların %100'ünde (n=2) TLR-4 boyanma olmamıştır. Tanı sonrası malignite gelişme durumu ile TLR-4 boyanma şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=1.000). (Tablo 21)

Sağ hastaların %86,7'sinde (n=13) TLR-4 ile boyanma olmamış, %13,3'ünde (n=2) TLR-4 ile hafif boyanmıştır. Vefat eden hastaların %100'ünde (n=2) TLR-4 boyanma olmamıştır. Ölüm durumu ile TLR-4 boyanma şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=1.000) (Tablo 21)

TLR-9 kiti ile yapılan çalışmada patoloji örneklerinin hiçbir şekilde boya tutmaması üzerine çalışmaya dahil edilmemiştir.

Tablo 21. Liken Planus Hastalarının Demografik ve Klinik Özelliklerine Göre TLR-4 Boyanma Şiddetinin Karşılaştırılması

N=17*	TLR-4 Boyanma Şiddeti	
	Boyanma Yok N (%)	Hafif Boyanma N (%)
Sigara Kullanımı		
İçmiyor	12 (85,7)	2 (14,3)
Ex-smoker	1 (100,0)	0 (0)
İçiyor	2 (100,0)	0 (0)
	p=0.784**	
Alkol Kullanımı		
İçmiyor	14 (87,5)	2 (12,5)
İçiyor	1 (100,0)	0 (0)
	p=1.000**	
İlaç Kullanımı		
Yok	9 (90,0)	1 (10,0)
Var	6 (85,7)	1 (14,3)
	p=1.000**	
Dental Apere		
Yok	14 (87,5)	2 (12,5)
Var	1 (100,0)	0 (0)
	p=1.000**	
Sistemik Hastalık		
Yok	11 (91,7)	1 (8,3)
Var	4 (80,0)	1 (20,0)
	p=0.515**	
İmmünsüpresif Tedavi		
Yok	13 (86,7)	2 (13,3)
Var	2 (100,0)	0 (0)
	p=1.000**	
Tanı Sonrası Malignite		
Yok	13 (86,7)	2 (13,3)
Var	2 (100,0)	0 (0)
	p=1.000**	
Ölüm Durumu		
Sağ	13 (86,7)	2 (13,3)
Ölü	2 (100,0)	0 (0)
	p=1.000**	

%%: Satır yüzdesidir

*: Klinik ve Demografik özellikleri bilinmeyen 8 liken planus hastası analize dahil edilmemiştir.

**: Ki kare testi

5. TARTIŞMA

Dünyada her yıl 400.000'den fazla yeni oral kavite kanseri vakası görülmektedir. Tüm kanserler arasındaki ölüm oranlarına bakıldığında %1,9'luk bir oran bulunmuştur. Erkeklerde daha sık görülmektedir. Genellikle 5.dekatta ortaya çıkmaktadır. Bu vakalarda en sık görülen histolojik alt tip ise skuamöz hücreli kanserdir. Erken tanı ile yüksek kür oranları vardır. Standart tedavisini post operatif kemo/radyoterapi ile birlikte veya tek başına cerrahi eksizyon oluşturmaktadır [1, 2].

Sigara içinde bulundurduğu kanserojen maddeler ile önemli bir risk faktörüdür [1]. HIV ile olan belli başlı enfeksiyon durumlarında ve bazı genetik bozukluklarda oral kavite kanser riski artmaktadır [32, 35].

TLR'lerin oral karsinogenez yolağında ve oral kavite kanserlerinde önemli rolü olabileceği düşünülmektedir [4]. TLR'ler Patern tanıma reseptör (PTR) ailesinden olup enfeksiyöz ajanların moleküler paternlerini (PAMP) ya da hasarlı hücrelerden salgılanan bazı molekülleri (DAMP) tanırlar [3].

Ayrıca belli başlı premalign lezyonların oral kavite kanserlerine dönüşebildiği bilinmektedir. Bu premalign lezyonlar arasında lökoplaki, eritroplaki, oral liken planus vb. sayılabilir. En yüksek risk eritroplakide vardır [1]. Oral liken planusların malignite dönüşme oranları çeşitli çalışmalarda çok değişken bulunmakla birlikte en yüksek risk eroziv liken planustadır. Oral liken planus premalign olarak düşünülse de hala yapılan çalışmalarda dönüşüm oranları net bir şekilde bulunamadığından premalign olup olmadığı konusunda görüş birliği yoktur [5].

TLR ile oral kavite kanserleri arasındaki ilişkinin incelenmesi son zamanlarda artış göstermiştir. Yine aynı şekilde TLR ve oral liken planus ilişkisi yine son zamanlarda önem kazanmıştır. Bu çalışmada TLR ile oral kavite kanserleri arasındaki ve TLR ile oral liken planus arasındaki ilişki incelenmiş ayrıca oral liken planus tanısı alan hastalardan malign dönüşüm süreci yaşayan hasta olup olmadığını da araştırılmıştır.

Çalışmamızda 53 oral kavite SCC hastası, 25 oral liken planus hastası bulunmaktadır. Oral kavite kanseri hastalarının ortalama tanı yaşı $61,34(\pm 13,76)$ olarak bulunmuştur. Hastaların %64,1'ini dil alt grubu oluşturmaktadır. İkinci en sık olarak %11,3'lük oran ile bukkal mukoza ve alt alveolar ark bölgeleri yer almaktadır. İnvazyon derinliği ortalama 8,15 mm olarak bulunmuştur. Hastaların 39'u iyi diferansiye, 11'i orta diferansiye, 2 tanesi ise kötü diferansiye olarak tespit edilmiştir. %34'ünde lenf nodu pozitifliği var iken %66'sında lenf nodu metastazı yoktur. Hastaların 15'inde nüks olmuş olup bunların 2 tanesi uzak metastaz şeklindedir. Hastaların %52,8'inde TLR-3 ile boyanma olmamışken %37,7'sinde hafif boyanma, %9,5'inde şiddetli boyanma olmuştur. Yine bakılan TLR-4 ile boyanmada hastaların %58,5'inde boyanma olmamış olup, %34'ünde hafif boyanma, %7,5'inde şiddetli boyanma olmuştur.

TLR-3 boyanma şiddeti ve yaygınlığı ile sigara durumu, T evresi, N evresi, cerrahi sınır durumu, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, patolojik derece, ektranodal yayılım, invazyon derinliği, lenf nodu pozitifliği, nüks ve ölüm durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmamıştır. Yine bakılan TLR-4 yaygınlığı ve boyanma şiddeti ile sigara durumu, T evresi, N evresi,

cerrahi sınır durumu, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, patolojik derece, ektranodal yayılım, lenf nodu pozitifliği, invazyon derinliği, nüks durumu ve ölüm durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmamıştır.

Hastaliksız sağ kalım 70,16 ay, genel sağ kalım ise 74,38 ay olarak bulunmuştur. T ve N evresinin, lenf nodu pozitifliğinin, invazyon derinliğinin, cerrahi sınır durumunun, lenfovasküler ve perinöral invazyonun, ektranodal yayılımın, patolojik diferansiyasyonun istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde sağ kalımı etkilediği bulunmuştur. TLR-3 ve TLR-4 boyanma durumunun sağ kalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi tespit edilememiştir.

25 liken hastası incelendiğinde en sık bukkal bölgede (%68) olduğu görülmüştür. Hastaların %56'sı sigara kullanmıyordu. 1 tanesi daha önce içip bırakmış, 2 tanesi halen aktif olarak kullanmaktaydı. Verilerine ulaşabildiğimiz hastalardan 2 tanesi oral liken planus tanısı sonrası malignite geliştirmişti. Ancak hiçbirisi baş-boyun bölgesini içeren maligniteler değildi. Bir hastada over kanseri diğer hastada ise meme kanseri çıkmıştır. Bir hastada oral liken planus tanısı sonrası 3. ayda oral liken planusun geliştiği bölgede oral kavite kanseri gelişmiş olup oral malign dönüşüm kriterlerine uymadığı için dahil edilmemiştir. 3 hastada TLR-3 ile hafif boyanma, 1 hasta ise şiddetli boyanma izlenmiştir. 2 hastada ise TLR-4 ile hafif boyanma izlenmiştir. Şiddetli boyanma izlenmemiştir. TLR-3 ve TLR-4 boyanma şiddeti ile bakılan klinikopatolojik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir.

Mâkinen ve arkadaşlarının oral kavite SCC tanılı 73 hastada yaptıkları bir çalışmada ise TLR-2, TLR-4, TLR-5, TLR-7, TLR-9 immünohistokimyasal

olarak incelenmiş ve ekspresyon durumları araştırılmıştır. Çalışmaya sadece T1 ve T2 hastalar dahil edilmiş olup 73 hastanın 35'i (%48) T1, 38'i (%52) T2 olarak bulunmuştur. Yüksek TLR-2 ve TLR-4 ekspresyonu hem derin tümör invazyonu ile ($p<0,026$ - $p<0,008$) hem de kötü diferansiyasyon ile ($p<0,021$ - $p<0,005$) ilişkili bulunmuştur. Kötü diferansiyasyon ile ilişki bir başka TLR ise TLR-5 olarak tespit edilmiştir. Yüksek TLR-5 ekspresyon düzeyleri ile kötü diferansiyasyon arasında ilişki bulunmuştur ($p<0,039$). Ayrıca yüksek TLR-9 ekspresyon düzeyleri ile tümör boyutu, derin tümör invazyonu ilişkili tespit edilmiştir ($p<0,003$ - $p<0,012$). Hastalık nüksü ile çalışmamıza benzer şekilde TLR ekspresyon düzeyleri arasında bir ilişki bulunmamıştır [121].

Bu çalışmada ise toplam 53 oral kavite hastası yer almaktadır. Bunların 22'si kadın, 31'i ise erkek şeklinde tespit edilmiştir. Hastaların 11'i (%26,5) T1, 19'u (%35,8) T2, 13'ü (%24,5) T3, 7'si (%13,2) T4a idi. Bu çalışmada TLR-3 ve TLR-4 diğer çalışmaya kıyasla membranöz boyanma açısından incelenmiştir. TLR-3 ve TLR-4 ile boyanma şiddeti artan hastaların invazyon derinliğinin de artmasına rağmen hem TLR-3 hem de yukardaki çalışmanın aksine TLR-4 ile boyanmada tümör invazyon derinliği ($p=0,658$ - $p=0,120$) istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Ayrıca TLR-3 ve TLR-4 ile boyanma ile diferansiyasyon derecesi ($p=0,599$ - $p=0,177$) arasında da anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Tümör nüksü ile hiçbir TLR boyanması arasında da anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir ($p<0,201$ - $p<0,686$). Çalışmamızın metodolojisi Mäkinen ve arkadaşlarının çalışmasındaki metodolojiden farklılık göstermektedir. Bu durum istatistiksel farklılıkların sebebi olarak gösterilebilir.

2001-2010 yılları arasında Helsinki Üniversitesi'nde Omar ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 63 oral SCC ve kutanöz SCC hastasında TLR-4 ve TLR-5 ekspresyon düzeyi ile klinikopatolojik özellikler ve invazyon derinliği karşılaştırılmış ve 63 hastanın 27'si oral kavite SCC hastası olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Ayrıca oral kavite SCC hastalarının evreleri T1 ve T2 olanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Bunların %47,2'si iyi derece diferansiye, %38,9'u orta derece diferansiye, %13,9'u kötü derece diferansiye olarak bulunmuştur. Hem TLR-4 hem de TLR-5 ile yaş, T evresi, diferansiyasyon derecesi ve invazyon derinliği arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır [126].

Bu çalışmada tüm evrelerden hastalar dahil edilmiştir. Hastaların %75'i iyi diferansiye, %21,2'si orta diferansiye, %3,8'i ise kötü diferansiye olarak tespit edilmiştir. Yukarıdaki çalışmadakine benzer şekilde bakılan TLR-4 ekspresyon düzeyleri ile hastalığın T evresi, diferansiyasyon derecesi ve invazyon derinliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,294$ - $p=0,177$ - $p=0,120$).

Ren Wen Hao ve arkadaşları Xi'an Jiao Tong Üniversitesinde Ocak 1992-Mart 2007 yılları arasında 61 oral kavite kanseri nedeniyle tedavi edilen hastayı çalışmaya dahil etmişlerdir. Hastalarda TLR-4 ve TLR-4 reseptörü üzerinden inflamasyonu tetikleyen CIRP (cold-inducible RNA-binding protein) molekülünün ekspresyon düzeylerine bakılmıştır. Bunların 37'sinde lenf nodu metastazı negatifken 24 vakada pozitif tespit edilmiştir. Çalışmada yüksek TLR-4 ekspresyon düzeyleri T evresi ($p=0,005$), klinik evre ($p=0,005$), patolojik diferansiyasyon ($p=0,023$) ve lenf nodu metastazı ($p=0,014$) ile ilişkili bulunmuştur. Cinsiyet ($p=0,942$) ve yaş ($p=0,820$) gibi diğer klinik parametrelerle

arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. TLR-4 yüksek ekspresyonunun kötü sağ kalım ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir ($p=0,004$). Ayrıca T evresi ($p<0,001$) ve lenf nodu metastazı da ($p=0,001$) sağ kalım için kötü prognostik faktör olarak belirlenmiştir [127]. Yine Yang, Jian ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yüksek sitoplazmik TLR-4 ekspresyon düzeyi ile T evresi, N evresi, patolojik diferansiyasyon, genel evre, invazyon derinliği ile ilişki bulunmuştur. Ayrıca yüksek ekspresyon düzeylerinin genel sağ kalım ile önemli ölçüde ilişkili olduğu görülmüştür. Yine T evresi ($p=0,010$) ve invazyon derinliği ($p=0,008$) sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur [128].

Çalışmamızda TLR-4 ekspresyon düzeyleri ile T evresi ($p=0,294$), klinik evre ($p=0,744$), patolojik diferansiyasyon ($p=0,177$), lenf nodu metastazı ($p=0,778$) ve invazyon derinliği ($p=0,120$) arasında anlamlı bir ilişki çıkmamıştır. Yine Ren Wen Hao ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile Yang, Jian ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın aksine yüksek TLR-4 düzeyleri ile sağ kalım arasında ilişki bulunamamıştır ($p=0,892$). Bunun aksine cinsiyet ile TLR-4 ekspresyon düzeyleri arasında ilişki olmaması ($p=0,207$) Ren Wen Hao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer olarak bulunmuştur. Yine klinikopatolojik parametreler ile sağ kalım ilişkisine bakıldığında N evresi ($p<0,001$), genel evre ($p<0,001$), lenfovasküler invazyon ($p=0,002$), perinöral invazyon ($p=0,001$), ektranodal yayılım ($p<0,001$), patolojik diferansiyasyon ($p=0,003$), Ren Wen Hao ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde T evresi ($p=0,003$), lenf nodu pozitifliği ($p=0,003$), Yang, Jian ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde ise invazyon derinliği ($p=0,020$) ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir

ilişki tespit edilmiştir. Ren Wen Hao ve arkadaşları ile Yang, Jian ve arkadaşlarının çalışması metodolojik olarak çalışmamızdan farklı planlanmıştır. Ayrıca çalışılan etnik gruplar arasında farklılıklar bulunmaktadır. Çalışmalar arasındaki istatistiksel farklılığın sebebi buna bağlı olarak gelişmiş olabilir.

Kotrashetti VS ve arkadaşlarının yaptığı 65 vakalık retrospektif bir çalışmada TLR-4 için sitoplazmik veya membranöz, TLR-9 için sitoplazmik immünohistokimyasal incelemesi yapılmıştır. Bu 65 vakanın 27'si oral kavite SCC tanısı almışken 28 tanesi oral epitelyal displazi tanısı almıştı. Çalışmada patolojik diferansiyasyon ve displazi derecesi ile TLR-4 ve TLR-9 ekspresyon düzeyleri karşılaştırılmıştır. Tüm iyi ve orta derece diferansiye tümörlerde TLR-4 ekspresyonu olurken kötü diferansiye 7 vakanın 6'sında TLR-4 ile boyanma olmuştur. İyi diferansiyelerin hepsi şiddetli boyanmış, orta derece diferansiyelerin 6'sı şiddetli boyanırken 4'ü hafif boyanmıştır. Kötü derece diferansiyelerin ise 4'ü şiddetli boyanırken 2'si hafif boyanmıştır. Tüm iyi diferansiye vakalarda TLR-9 ekspresyonu olurken (10'u şiddetli boyanmış), orta derece diferansiyelerde 7 vakada (4'ü şiddetli, 3'ü hafif boyanmış), kötü derece diferansiyelerde ise 3 vakada (3'ü hafif boyanmış) TLR-9 ekspresyonu olmuştur. TLR-4 ekspresyon düzeyi ile patolojik diferansiyasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir ($p=0,098$). Patolojik diferansiyasyon ile TLR-9 arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmiştir ($p=0,001$) [119].

Çalışmamızda TLR-4 ile diferansiyasyon derecesi karşılaştırıldığında az diferansiye SCC tanılı 2 hastanın 1'si şiddetli boyanırken diğerinde boyanma olmamıştır. 11 orta diferansiye SCC hastasının 7'sinde boyanma olmamışken

4'ünde hafif derecede boyanma olmuştur. 39 iyi diferansiye SCC hastasının 3'ünde şiddetli boyanma olurken, 14'ünde hafif boyanma olmuştur. Geriye kalan iyi diferansiye hastalarda ise TLR-4 ile boyanma olmamıştır. TLR-4 ile patolojik diferansiyasyon arasındaki ilişki incelendiğinde Kotrashetti VS ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmamıştır ($p=0,177$). TLR-3 ve patolojik farklılaşma arasındaki ilişkiye bakıldığında yine anlamlı bir fark çıkmamıştır ($p=0,599$). Çalışmamızda patoloji preparatlarında TLR-9 'un hiçbir şekilde boya tutmaması nedeniyle TLR-9 ile değerlendirme yapılamamıştır.

Kong, Qianying ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 32 oral kavite SCC tanılı hasta ile 10 normal mukoza hastası TLR-4 ekspresyonu yönünde karşılaştırılmıştır. Hastaların TLR-4 ekspresyonu ile klinikopatolojik özellikleri arasındaki fark incelenmiştir. Ayrıca in-vitro olarak bakılan lipopolisakkarit uyarımı ile kanser hücrelerinin istila ve göç yeteneklerinin arttığı, reseptör inhibisyonu ile göç yeteneklerinin azaltıldığı gösterilmiştir ($p<0,05$). Hastaların immünohistokimyasal olarak yüksek TLR-4 ekspresyonu ile servikal lenf nodu metastazı riskinin arttığı gösterilmiştir ($p=0,036$). Ayrıca yüksek TLR-4 düzeylerinin sağ kalımı düşürdüğü izlenmiştir ($p=0,032$). Cinsiyet ($p=0,599$), yaş ($p=0,430$), genel evre ($p=0,149$), T evresi ($p=0,464$) ve patolojik diferansiyasyonunun ($p=0,982$) TLR-4 ifade düzeyleri ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olmadığı bulunmuştur [129].

Çalışmamızda ise Hem TLR-3 hem de TLR-4 ekspresyon düzeyleri ile servikal lenf nodu metastazı riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

çıkamamıştır ($p=0,670$ - $p=0,778$). Ancak Kong, Qianying ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde TLR-4 ifade düzeyleri ile cinsiyet ($p=0,207$), genel evre ($P=0,744$), T evresi ($p=0,294$) ve patolojik diferansiyasyon ($p=0,177$) arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. TLR-3 ile T evre grupları ve patolojik diferansiyasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Sun, Zujun ve arkadaşlarının Çin’de yaptığı bir çalışmada 30 oral kavite SCC tanılı hastanın TLR-4 ifade düzeyleri ve adaptör molekülü olan MyD88 ifade düzeyleri incelenmiştir. TLR-4’ün iyi derece ve orta derece farklılaşmış tümörlerde yaygın olarak eksprese edilmesine rağmen kötü diferansiye tümörlerde az yaygınlıkta ifade edilmiştir ($p=0,018$). TLR-4 yaygınlığı ve sigara kullanımı ($p=0,919$), cinsiyet ($p=0,196$), T evresi ($p=0,637$), N evresi ($p=0,621$), tümör bölgesi ($p=0,652$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmamıştır [118]. Yine aynı çalışmada hücre kültüründe oral bakterilerden kaynaklanan LPS’nin TLR-4 aracılı uyarımı sonrasında IL-6, IL-8 ve VEGF gibi sitokinlerin arttığı ve bu durumun sisplatin direncinde rol aldığı gösterilmiştir [118].

Çalışmamızda TLR-4 yaygınlığı ile cinsiyet ($p=0,082$), sigara durumu ($p=0,922$), T evresi ($p=0,497$), N evresi ($p=0,939$) arasındaki ilişki Sun, Zujun ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde anlamsız çıkmıştır. Çalışmamızda farklı olarak patolojik diferansiyasyon ile TLR-4 yaygınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulamadık ($p=0,846$). Çalışmamızda hücre kültürlerinde LPS’nin TLR-4 uyarımını incelemedik ancak literatür incelendiğinde IL-6, IL-8 gibi sitokinlerin kanser prognozunda kötü faktör olduğu görülmektedir [130-132]. Oral kavite kanserlerinde de Sun, Zujun ve arkadaşlarının çalışması gelecekte medikal

tedavi planlamasında bazı değışikliklerin olabileceğini düşündürmektedir.

Tano, Tomoyuki ve arkadaşlarının Japonya’da yaptıkları bir çalışmada 12 farklı oral kavite SCC hücre kültüründe TLR-4 mRNA ekspresyon düzeylerini incelemişler ve hepsinde yüksek olarak tespit etmişlerdir. Ayrıca TLR-4 ligandları olan OK-PSA (OK-432 aktif komponenti) ve LPS ile TLR-4 uyarımının sonuçlarını incelemişlerdir. Her ikisi de ligand olmasına rağmen NF-kappa B aktivasyonunun LPS’ye kıyasla OK-PSA’da daha yavaş olduğu izlenmiştir. Ayrıca LPS’nin hücre proliferasyonunu arttırdığı bulunmasına rağmen OK-PSA’nın kanser hücre proliferasyonunu durdurduğu görülmüştür. Ayrıca OK-PSA’nın kanser hücrelerinde apoptozu indüklediği gösterilmiştir [133]. OK-432’nin birçok kanser türünde immünoterapötik ajan olarak kullanıldığı bilinmektedir [134-136]. Bu bulgular, OK-432 aktif bileşenlerinin hem konak bağışıklığını artırarak hem de TLR-4 sinyali aracılığıyla oral kavite kanserlerinde hücre büyümesi inhibisyonu yaparak ve apoptozu doğrudan uyararak kanser tedavisinde önemli bir yer alabileceğini düşündürmektedir.

TLR-3 ifade düzeyleri ile ilgili Chuang, Hui-Ching ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 153 oral kavite SCC hastası incelenmiştir. Yüksek sitoplazmik TLR-3 ekspresyonu ile kötü diferansiye tümörler arasında ilişki bulunmuştur ($p=0,028$). Ayrıca perinöral invazyonu olan hastalarda da yüksek TLR-3 ekspresyonu olduğu görülmüştür ($p=0,023$). Bakılan diğer klinikopatolojik parametrelerden T evresi ($p=0,113$), lenf nodu pozitifliği ($p=0,713$), tümör nekrozu ($p=0,739$), lenfovasküler invazyon ($P=0,585$), rekürrens ($p=0,821$) ve metastaz ($p=0,869$) ile TLR-3 ifade düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir

ilişki bulunamamıştır. Ayrıca hücre kültüründe TLR-3 agonisti olan Poli I:C'nin hücre göçünü, CCL5 ve IL-6 gibi sitokinleri arttırıp arttırmadığı incelenmiştir. Poli I:C'nin doz ve zamana bağlı olarak CCL5 ve IL-6 sekresyonunu uyardığı gösterilmiştir ($p<0,05$). Aynı zamanda Poli I:C uyarımı ile hücre göçünün arttığı ve bu göçün CCL5 üzerinden yapıldığı bulunmuştur ($p=0,037$) [116].

Çalışmamızda TLR-3 ifade düzeyleri ile patolojik diferansiyasyon ve perinöral invazyon ilişkisi incelendiğinde Chuang, Hui-Ching ve arkadaşlarının bulduğu bulgulardan farklı olarak istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir ($p=0,599$ - $p=0,384$). TLR-3 ile T evresi ($p=0,082$), lenf nodu pozitifliği ($p=0,670$), lenfovasküler invazyon ($p=0,354$), rekürrens ve metastaz ($p=0,201$) arasında Chuang, Hui-Ching ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde anlamlı bir fark elde edilememiştir.

Çin'de bir çalışmada 20 oral kavite SCC hücresi TLR-3 boyanması açısından ve oral kavite SCC hücre kültürlerinde TLR-3 mRNA ekspresyon düzeyleri çalışılmıştır. He, Zhifeng ve arkadaşları T evresi, N evresi ve patolojik diferansiyasyon ile TLR-3 ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemişler ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır ($p=0,197$ - $p=0,157$ - $p=0,07$). Hücre kültürlerinde ise TLR-3 mRNA ekspresyon düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur. Ayrıca hücre kültürlerinde TLR-3 agonisti olan poli I:C ile olan uyarılmaya bakılmış olup uyarılma sonucundan kanser hücre büyümesini, göçünü inhibe ettiği, apoptozu indüklediği bulunmuştur. Farklı çalışmalarda poli I:C ile değişik sonuçların elde edilmesinin kullanılan hücre tiplerinden kaynaklanabileceği söylenmiştir [137]. He, Zhifeng ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmanın bir benzeri, hücre kültürlerinin farelerin deri altına enjekte edilmesiyle yapılmıştır. Daha sonra poli I:C in vivo etkisi incelenmiş olup poli I:C grubundaki tümör ağırlıklarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı görülmüştür [115].

Çalışmamızda TLR-3 ve hastalığın klinikopatolojik özellikleri incelendiğinde ekspresyon durumları ile T evresi ($p=0.082$), N evresi ($p=0.711$) patolojik diferansiyasyon ($p=0.599$) ile He, Zhifeng ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Çalışmamızda in-vivo veya in-vitro olarak poli I:C etkisi incelenmemiştir. Literatüre bakıldığında ise farklı yayınlarda farklı sonuçların elde edildiği görülmektedir. Yapılacak daha kapsamlı çalışmalar ile agonistlerin TLR-3 reseptörü üzerinden kanser patogeneze etkileri detaylı öğrenilebilir ve tedavi planlamaları yapılabilir. Tüm bunlar gelecekte oral karsinogenezi anlama ve hedefe yönelik tedavi planlaması açısından önemli olabilir.

Literatür incelendiğinde TLR ile oral karsinogenez ilişkisi, oral kanser patogeneze etkisi, klinikopatolojik özellikleri etkileme biçimi halen net bir şekilde ortaya konamamıştır. Çalışmalardan farklı sonuçlar elde edildiği görülmektedir. Çalışmalardaki bu farklılıkların kullanılan metodoloji, çalışmaya dahil edilen hastaların etnisitesi ve hasta sayılarından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda bulguların literatürdeki bazı yayınlardan farklı çıkmasındaki sebebin buna bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Yapılacak daha kapsamlı çalışmalar ile TLR ifade düzeylerinin oral karsinogenezdeki yeri, patogeneze etkisi, klinik ve patolojik özelliklere etkisi çok net bir şekilde ortaya

konabilir.

Almanya’da 135 oral kavite kanserli hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların klinikopatolojik özellikleri ile sağ kalım arasındaki ilişki incelenmiştir. Genel sağ kalım 1618,83 gün (53,96 ay) olarak bulunmuştur. Genel evre ($p=0,013$), lenf nodu metastazı ($p=0,004$), invazyon derinliği ($p=0,021$), lenfovasküler invazyon ($p=0,013$), perinöral invazyon ($p=0,023$) ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur [138].

Çalışmamızda Wunschel, Michael ve arkadaşlarının bulgularına benzer şekilde genel evre ($p<0,001$), lenf nodu metastazı ($p=0,003$), invazyon derinliği ($p=0,020$), lenfovasküler invazyon ($p=0,002$), perinöral invazyon ($p=0,001$) ile genel sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki çıkmıştır. Genel sağ kalım 74,38 ay olarak hesaplanmıştır.

Chatterjee, Debajyoti ve arkadaşları Hindistan’da yaptıkları bir çalışmada erken evre (T1, T2) oral kanserlerinde invazyon derinliği ve lenfovasküler invazyonun istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sağ kalımı düşürdüğünü göstermişlerdir [139]. Çalışmamızda ise invazyon derinliğinin ve lenfovasküler invazyonu istatistiksel olarak anlamlı derecede sağ kalımı düşürdüğü bulunmuştur. Çalışmadaki istatistiksel farklılığın hasta sayılarından ve/veya takip sürelerinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Ayrıca metodolojideki farklılıklarında da bu sonuçlara yol açmış olabileceği göz ardı edilemez.

ABD’de yapılan bir çalışmada genel evre ile patolojik diferansiyasyonun sağ kalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur. (Sırasıyla $p=0,014$ - $p=0,026$). Bunun aksine yaş, cinsiyet, tümör bölgesinin ve pozitif cerrahi sınırların sağ kalım ile

ilişkisi tespit edilememiştir ($p>0,05$) [140].

Çalışmamızda Kademani, Deepak ve arkadaşlarının bulgularına benzer olarak genel evre ve patolojik diferansiyasyon ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. (Sırasıyla $p<0,001$ - $p=0,003$). Ayrıca cinsiyet ile sağ kalım arasında yine benzer şekilde anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p=0,347$). Ancak Kademani, Deepak ve arkadaşlarının bulduğunun aksine bulgularımızda pozitif cerrahi sınır ile sağ kalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($p=0,048$). Bu çalışmada yaş ve tümör bölgeleri ile sağ kalım arasındaki ilişkiye bakılmamıştır.

Zanoni, Daniella Karassawa ve arkadaşlarının ABD’de yaptıkları bir çalışmada yaş, cerrahi sınır durumu, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, invazyon derinliği, T evresi, N evresi, patolojik diferansiyasyonun genel sağ kalım ile istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) [141].

Bu çalışmada Zanoni, Daniella Karassawa ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde cerrahi sınır durumunun, lenfovasküler ve perinöral invazyonun, invazyon derinliğinin, T ve N evresinin, patolojik diferansiyasyonun genel sağ kalımı etkilediği gösterilmiştir ($p<0,05$).

Çalışmamızda bulduğumuz T evresi, N evresi, genel evre, lenfovasküler ve perinöral invazyon, ektranodal yayılım, patolojik derece, invazyon derinliği, cerrahi sınır durumu gibi klinikopatolojik özellikler ile sağ kalım ilişkisi genel olarak literatürdeki çalışmalara benzer ve istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır.

İtalya’da Bardellini, Elena ve arkadaşlarının OLP hastalarının klinikopatolojik özelliklerinin incelendiği bir çalışmada 12 yıllık retrospektif

tarama sonucunda 204 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların 41 tanesi erkek, 163 tanesi kadın olarak bulunmuştur. Ortalama tanı yaşının 59 olduğu görülmüştür. Kadınlardan 5 tanesi sigara içmekte veya daha önce sigara içen hastalardır. 4 tanesi alkol kullanmakta ve bir tanesi ise hem alkol hem sigara tüketmektedir. Erkeklerin 5 tanesi sigara kullanmakta veya daha önce sigara içmiştir. 2 tanesi alkol tüketmekte ve 3 tanesi hem alkol hem sigara kullanmaktadır. 204 hastanın 107 tanesinde sistemik hastalık bulunmaktadır. 5 kişide otoimmün hastalık, 6 kişide ise neoplastik bir süreç tespit edilmiştir. En fazla görüldüğü bölge ise bukkal mukoza olarak bulunmuştur. Yine en fazla görülen alt tip retiküler tiptir [142]. Brezilya’da yapılan OLP klinikopatolojik özellikleri ile ilgili bir çalışmada kadınların oranının %70 olduğu görüşmüştür. En sık görülen lokasyon %68,2 ile bukkal mukoza tespit edilmiştir. Yine en sık görülen alt tipin retiküler OLP olduğu görülmüştür [143]. Shen, Zheng-Yu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kadın/erkek oranı 2:1 olarak bulunmuştur. OLP tanısının en sık konulduğu bölge bukkal mukoza olarak tespit edilmiştir. Ortalama tanı yaşının 46,3 olduğu görülmüştür. Sigara içme oranı %8,3, alkol tüketim oranı %7,9 bulunmuştur. Sistemik hastalığa sahip OLP tanılı hastaların oranı %43,3 olarak tespit edilmiştir [144]. Bir başka çalışmada 187 OLP hastası incelenmiş ve ortalama tanı yaşı 46,19 olarak bulunmuştur. En sık görülen bölge %72,9 ile bukkal mukoza olarak tespit edilmiştir [145].

Bu çalışmada ise hastaların %60’ını kadınlar oluşturmaktaydı. Ortalama tanı yaşı 45,44 olarak bulunmuştur. Yine en sık görülen bölge bukkal mukoza tespit edilmiştir. 25 hastanın 2’si sigara içmekte, bir tanesi ise sigara içip bırakmış

olarak bulunmuştur. Bir hastada alkol tüketimi olduğu görülmüştür. Hastaların %20'sinde sistemik hastalık olduğu bulunmuştur. OLP tanısı sırasında malignitesi olan hasta izlenmemiştir. Bu çalışma sonuçlarının literatürdeki OLP ve klinikopatolojik özellik ilişkisini inceleyen diğer çalışmalara benzer olduğu görülmektedir.

Çin'de Cao, T ve arkadaşları OLP tanısı olan 48 hastadan bukkal mukoza örnekleri toplayarak patolojik inceleme ve in vitro kültür çalışması için 2 grup oluşturdu. Kültürlenmiş OLP keratinositlerinde normal keratinositlere göre daha yüksek oranda TLR-4 ve NF-kappa B ifadesi izlenmiştir. Ayrıca inflamatuvar sitokinler olan IL-1 Beta, IL-6 ve TNF-alfa'nın kültürlenmiş OLP keratinositlerinde arttığı gösterilmiştir [146]. Yine Çin'de yapılan bir çalışmada 2009-2010 yılları arasında 35 OLP tanılı hastanın patolojik örnekleri incelenmiş ve TLR-4 ekspresyonu açısından araştırılmıştır. Ayrıca deksametazon ve siklosporin A'nın anti-inflamatuvar etkilerini araştırmak için OLP taklit edilmiş hücre kültürleri temin edilmiştir. İmmünohistokimyasal boyamada hem sitoplazmik hem de membranöz TLR-4 ifade düzeyleri kontrol gruplarına göre yüksek bulunmuştur ($p=0,020$). Ayrıca NF-kappa B, IL-1 Beta, TNF-alfa'nın da ekspresyon düzeylerinin arttığı immünohistokimyasal çalışmalarda gösterilmiştir. Hücre kültüründe TLR-4 agonisti olan LPS ile uyarım sonucunda TNF-alfa ve IL-1 beta'nın ifade düzeylerinde artış tespit edilmiştir. Ayrıca LPS eklenen grupta doza ve zamana bağlı olarak TLR-4 ifade düzeylerinde de artış gösterilmiştir. Deksametazon ve siklosporin A ile bakılan gruplarda ise LPS'nin TLR-4 aktivasyonu üzerindeki etkilerinin baskılandığı bulunmuştur. Siklosporin A'nın

apoptozu indüklediği yine hücre kültür çalışmalarında gösterilmiştir [147]. Janardhanam, Srihari B ve arkadaşlarının ABD’de yaptığı bir çalışmada OLP tanılı hastaların immünohistokimyasal incelemesinde TLR-2 ifade düzeylerinde düşüş olmasına karşın TLR-4 ifade düzeylerinde artış tespit edilmiştir[125]. Japonya’da 32 hasta ile yapılan bir çalışmada OLP hastalarında TLR düzeyleri hem gen ekspresyonu hem de proteinlerin immünohistokimyasal olarak incelenmesiyle araştırılmıştır. TLR-1,2,3,5,6 ve 10 gen ekspresyon düzeylerinin arttığı, TLR-7,8,9 gen ekspresyon düzeylerinin ise azaldığı tespit edilmiştir. TLR-4 gen ekspresyon düzeyleri ise örneklerin yarısında hafif artmış diğer yarısında ise hafif azalmış olarak bulunduğu aynı olarak kabul edilmiştir. Hem TLR-2 hem de TLR-4’ün oral birçok patojenle etkileşime girdiği bilindiğinden bu iki reseptör üzerinde yoğunlaşmıştır. TLR-4 protein ekspresyonu immünohistokimyasal olarak incelendiğinde 32 hastanın 4’ünde spinöz tabakada, birinde ise granüler tabakada gözlenmiştir. TLR-2 için ise 32 hastanın 24’ünde bazal tabakada 25’inde ise spinöz tabakada immünohistokimyasal olarak pozitif boyanma izlenmiştir. TLR-2’nin örneklerin çoğunda pozitif olduğu, TLR-4’ün ise örneklerin neredeyse tamamına yakınında boyanmadığı gösterilmiştir [9]. Rusanen, Peter ve arkadaşları 2007-2011 yılları arasında 30 oral liken hastalığına sahip hastaları toplamışlardır. Bunların 10’u patolojik olarak oral liken planus olarak, 14’ü likenoid reaksiyon olarak kalan 6 tanesi ise hiperkeratoz, displazi vb. şeklinde raporlanmıştır. Çalışmaya 24 hasta dahil edilerek TLR-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10 immünohistokimyasal olarak incelenmiştir. TLR-3 ve TLR-4 için orta ve üst katmanlarda yüksek ifade düzeyleri elde edilmiştir. Genel olarak diğer TLR ekspresyonlarında da artış

izlenmiştir. TLR ekspresyon düzeyleri ile yaş arasında korelasyon bulunmamıştır [148]. Sinon, Suraya H. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 12 OLP hastası ve kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Hastaların TLR-4 ekspresyon düzeylerine immünohistokimyasal olarak bakıldığında artış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca TLR-3 gen ifade düzeyleri incelenmiş ve aşağı regüle olduğu tespit edilmiştir [8]. Yine bir başka çalışmada TLR-1,2,4,7,8,9 genlerinin yukarı regüle olduğu, TLR-3,5,6 genlerinin ise aşağı regüle olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bakılan immünohistokimyasal boyamada TLR-5 reseptörünün ifadesinin az olduğu ancak TLR-3 ve TLR-6 reseptör ekspresyonunun fazla olduğu izlenmiştir. Gen ekspresyonları ile reseptör yoğunluğu arasındaki bu farklılığın karmaşık bir geri besleme mekanizması ile olabileceği düşünülmüştür [149].

Bu çalışmada TLR-3 ile immünohistokimyasal olarak boyanma görülen 4 hasta bulunmaktadır. Bunlardan bir tanesi şiddetli boyanma göstermiştir. Geri kalan 21 hastada boyanma görülmemiştir. TLR-4 ile olan boyanmaya bakıldığında 2 hastada hafif şiddette boyanma görülmekle birlikte kalan 23 hastada boyanma izlenmemiştir. TLR-4 ifadesinin az olması Ohno, S ve arkadaşlarının çalışmasında bakılan TLR-4 ekspresyonunun azalmasına benzemektedir. Yine literatüre bakıldığında bu çalışmanın aksine TLR-4 ekspresyon düzeylerinin arttığına gösterildiği çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaya göre farklılıkların bulunması hasta popülasyonundaki ve çalışmanın tasarlanma aşamasında farklılıklardan kaynaklanabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Literatür incelendiğinde TLR-3 ekspresyon düzeyinin az olduğunu gösteren çalışmalara rastlanmamıştır. Bu çalışma farklı bir bakış açısı kazandırması açısından önem arz etmektedir. Ayrıca

OLP tanısında halen eksiklikler ve görüş farklılıkları bulunmaktadır. Ek olarak patogenezi hakkında yeterince bilgi bulunmamaktadır. Ancak yine de daha geniş hasta popülasyonları ile çalışılması, tanı kriterleri açısından görüş birliğinin sağlanması ve patogenezi hakkında detaylı araştırma sonuçlarının çıkması durumunda oral liken planus hastalarında Toll-like reseptör ekspresyonunun azalması veya artması ve TLR ekspresyon düzeylerinin oral liken planus patogenezi nasıl etkilediği ile ilgili daha doğru sonuçlar elde edileceği düşünülmektedir.

OLP ve malign dönüşümün incelendiği birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada biz de bu dönüşümün olup olmadığı inceledik. Hollanda’da yapılan bir çalışmada 67 OLP hastası ve 125 oral likenoid lezyon (OLL) tanılı hasta incelenmiştir. Takiplerde 4 hastada oral kavite SCC tanısı gelişmiş olup bu hastaların hepsinin daha önceden OLL tanısı konulan hastalar olduğu görülmüştür. OLP tanılı hastaların hiçbirinde oral kavite malign dönüşümü izlenmemiştir [150]. Yapılan bir meta analizde 7806 OLP hastası ve 125 OLL hastası incelenmiştir. OLP hastalarının 85’inde takiplerde SCC izlenmiş olup ayrıca 5 farklı hastada in-situ SCC görülmüştür. OLL hastalarının 4’ünde malignite izlenmiştir. Meta analizde çalışmalardaki OLP malign dönüşüm oranının %0-3,5 arasında değiştiği görülmüştür. Ortalaması alındığında malign dönüşüm oranı OLP için %1,09 olarak tespit edilmiştir [151]. İspanya’da yapılan bir başka meta analizde 26.742 OLP hastasının olduğu 82 çalışma incelenmiş ve ortalama malign dönüşüm oranının %1,14 olduğu görülmüştür. Malign dönüşüm risk faktörleri arasında OLP’nin dilde olması, OLP alt tipinin atrofik-eroziv tipte olması, sigara

ve alkol tüketimi, hepatit C virüs enfeksiyonu gösterilmiştir [91]. Tsushima, Fumihiko ve arkadaşlarının OLP tanılı 565 hasta ile yaptıkları retrospektif çalışmada OLP'nin malign dönüşüm riski incelenmiştir. Erkek/kadın oranı 1:3,6 olarak bulunmuştur. En sık alt bölge bukkal mukoza olarak tespit edilmiştir. Takiplerde 4 hastada (%0,7) SCC geliştiği görülmüştür. 3 hastada alkol tüketimi olduğu görülmüş ve hastaların hiçbirinin sigara tüketmediği izlenmiştir. Ortalama malignite gelişme süresi 52,5 ay olarak bulunmuştur [152]. Avustralya'da yapılan bir meta analizde 33 çalışmadan 12.838 OLP tanılı hasta bulunmuş ve bunların 151'nin (%1,2) malign dönüşüm geçirdiği izlenmiştir. Daha sonra bu 151 hastaya OLP malign dönüşüm tanı kriterleri katı bir şekilde uygulandığında sadece 56 vaka kalmıştır. Bunların dönüşüm oranı ise %0.44'e düşmüştür [101].

Bu çalışmada patolojik olarak OLP tanısı konan hastalardan takiplerde tanı kriterlerine uygun (Idrees, Majdy ve arkadaşları) malign dönüşüm geçiren hasta izlenmemiştir. Bir hastamız OLP tanısı konulduktan 3 ay sonra yine aynı bölgede oral kavite SCC tanısı almıştır. Ancak en az 6 aylık takip kriterini karşılamadığı için çalışmadan çıkarılmıştır. Literatüre bakıldığında oral kavite malign dönüşümünün az olduğu görülmektedir ve bu çalışmada malign dönüşümün görülmemesi hasta sayısının az olmasına ve hasta dokümantasyonundaki bazı eksikliklere bağlı olabileceğini düşündürmektedir. OLP malign dönüşüm riskini belirlemenin en başarılı yolu iyi planlanmış prospektif bir çalışma tasarlamaktır. Bazı çalışmalarda OLP'nin yüksek malign dönüşüm riski nedeniyle sıkı takip edilmesi gerektiği belirtilmesine karşın buna desteklemeyen görüşler de mevcuttur. Gerçekte düşük malign dönüşüm oranları olduğu düşünülen

Çalışmalarda OLP hastalığının taranmasının yüksek ekonomik getirisi olacağı düşünülmektedir [153]. Bu farklılık OLP tanı kriterlerinin tanı koyma gücünün halen tam olarak yeterli olmadığını, kriterler hakkında görüş farklılıklarının olduğunu ve malign dönüşüm kriterlerinde görüş birliğine varılması gerektiğini düşündürtmektedir. Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Patoloji Akademisi (AAOMP) 2016 yılında yayınladığı yeni tanı kriterlerinin OLP tanısındaki farklılıkları gidermeye katkıda bulunulduğu bilinse de, kriterler konusunda yeterli araştırma yapılması gerektiği düşünülmektedir [101].

6. SONUÇ

Oral kavite kanserlerinin erken tanısı ile yüksek kür oranları elde edilebilmektedir. Belli başlı risk faktörleri vardır bunların içinde en önemlisi sigara kullanımıdır. Ayrıca oral liken planus gibi bazı premalign lezyonlara sekonder olarak da gelişebilir. Oral kavite kanserleri, oral liken planus ile Toll-like reseptör ilişkisi ve oral liken planusun malign dönüşüm süreci son yıllarda en çok araştırılan konuların başında gelmektedir. Biz de çalışmamızda oral kavite SCC'lerinde, oral liken planus'da TLR ifade düzeylerini ve oral liken planus hastalarındaki malign dönüşüm sürecini inceledik. Ayrıca klinikopatolojik özellikler ile sağ kalım ilişkisine baktık. TLR-3 ve TLR-4 ekspresyon düzeyleri ile klinikopatolojik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulamadık. Oral liken planus tanılı hastalar malign dönüşüm kriterleri ile incelendiğinde SCC gelişimi izlenmemiştir. Hastaların klinikopatolojik özellikleri ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulduk. Literatür incelendiğinde toll-like reseptörlerin gerek oral kavite kanserlerinde gerekse oral liken planus hastalarında patogeneze rol alabileceği görülmüştür. Ancak çalışmalarda bazı farklılıklar bulunmaktadır. Bu farklılıkların hasta sayılarından, hastaların etnisitelerinden, çalışma metodolojisindeki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bu farklılıklardan görüldüğü üzere toll-like reseptörlerin oral karsinogenezdeki ve oral liken planus patogenezindeki rolü halen net bir şekilde ortaya konulamamıştır. Literatüre kazandırılacak çalışmaların bu rolü anlamamızda çok büyük katkısı olacağı düşünülmektedir. TLR etki mekanizması daha net anlaşıldıktan sonra ileride bu reseptörler için geliştirilecek

hedefe yönelik moleküller ile tümör biyolojisinin, kanser prognozunun, ilaç duyarlılığı ve direncinin, tedavi planlamalarının değişebileceği kanaatindeyiz. Çalışmamızda bulduğumuz bulguların hasta sayılarının arttırıldığı, diğer metodolojilerle kombine edildiği yeni yapılacak çalışmalara yol göstereceğine inanıyoruz.



7. ÖZET

AMAÇ: Oral kavite skuamöz hücreli kanserlerinde ve oral liken planusta TLR-3, TLR-4 ve TLR-9 ifade düzeylerinin araştırılması, klinikopatolojik parametreler üzerine etkisi ve oral liken planus malign dönüşüm süreci incelenmiştir.

MATERYAL VE METOT: Çalışmamıza 2015-2020 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim dalına başvuran biyopsi ve/veya cerrahi işlemi yapılan ve patoloji örneklerine Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalı tarafından bakılan 25 oral liken planus tanılı hasta ile 53 oral kavite kanseri tanılı hasta dahil edilmiştir. Skuamöz hücreli kanser veya oral liken planus tanısı dışında patolojik tanı konulan, patoloji arşivlerinde yeterli ve/veya hiç doku örneği bulunmayan ve 18 yaş altındaki hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Patolojik olarak oral liken planus tanısı konulan hastalar ve oral kavite SCC tanısı konulan hastalar demografik veriler ve klinikopatolojik parametreler açısından sorgulanmıştır. Klinik olarak seçilen hastaların biyopsi materyallerinden hazırlanan hematoksilen & eozin boyalı preparatlar arşivden seçilerek patoloji uzmanı tarafından tekrar incelenmiş, tümör ya da lezyonu içeren uygun parafin bloklar seçilmiştir. TLR-3, TLR-4 ve TLR-9 için immünohistokimyasal boyama yapılmıştır.

BULGULAR: TLR-3, TLR-4 boyanma durumu ve yaygınlığı ile sigara durumu, T evresi, N evresi, cerrahi sınır durumu, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, patolojik derece, ektranodal yayılım, invazyon derinliği, lenf nodu pozitifliği, nüks ve ölüm durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

çıkamamıştır ($p>0,05$). Ayrıca TLR-3 ve TLR-4 ifade düzeylerinin sağ kalım ile arasında ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$). Sağ kalım ile T ve N evresi, genel evre, cerrahi sınır durumu, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, patolojik derece, ektranodal yayılım, invazyon derinliği, lenf nodu pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Oral liken planus hastalarında sigara/alkol durumu, ilaç kullanımı, dental apere kullanımı, sistemik hastalık durumu, immünsupresif durumu, tanı öncesi ve/veya sonrası malignite gelişip gelişmeme durumu sorgulanmış ve TLR-3, TLR-4 boyanma durumu ve yaygınlığı ile arasında ilişki bulunamamıştır. Oral liken planus hastalarından malign dönüşüm olmadığı görülmüştür. TLR-9 boyamasında, patoloji örneklerinin boya tutmaması üzerine çalışmaya dahil edilememiştir.

SONUÇ: TLR ekspresyon düzeyleri ile klinikopatolojik parametreler arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki yoktur. Oral liken planus hastalarında malign dönüşüm izlenmemiştir. Klinikopatolojik parametrelerin sağ kalım üzerinde etkisi olduğu görülmüştür. Toll-like reseptörlerin oral karsinogenezdeki ve oral liken planus patogenezindeki rolü halen net bir şekilde ortaya konulamamıştır. Literatüre kazandırılacak çalışmaların bu rolü anlamamızda çok büyük katkısı olacağı düşünülmektedir. Bu alanda halen daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Oral kavite, skuamöz hücreli kanser, oral liken planus, Toll-like reseptör

8. ABSTRACT

OBJECTIVE: The study investigates the expression levels of TLR-3, TLR-4, and TLR-9 in oral cavity squamous cell carcinoma (SCC) and oral lichen planus, examines their impact on clinicopathological parameters, and explores the malignant transformation process of oral lichen planus.

MATERIALS AND METHODS: This study included 25 patients diagnosed with oral lichen planus and 53 patients diagnosed with oral cavity SCC, all of whom underwent biopsy and/or surgical procedures at the Department of Otolaryngology, Gazi University Faculty of Medicine between 2015 and 2020. Pathological analysis was performed by the Department of Pathology, Gazi University Faculty of Medicine. Patients diagnosed with pathological conditions other than SCC or oral lichen planus, those with insufficient or no tissue samples in pathology archives, and patients under 18 years of age were excluded from the study. Demographic and clinicopathological data were collected from patients diagnosed with SCC and oral lichen planus. Hematoxylin & eosin-stained slides of selected clinical cases were reviewed by a pathology expert, and suitable paraffin blocks containing tumor or lesion samples were selected for immunohistochemical staining of TLR-3, TLR-4, and TLR-9.

RESULTS: There is no statistically significant relationship between TLR-3 and TLR-4 staining status or extent and smoking status, T stages, N stages, surgical margin status, lymphovascular invasion, perineural invasion, pathological grade, extranodal spread, depth of invasion, lymph node positivity, recurrence, or mortality ($p>0.05$). Additionally, TLR-3 and TLR-4 expression levels were not

correlated with survival ($p>0.05$). However, a statistically significant relationship was observed between survival and T and N stages, overall stage, surgical margin status, lymphovascular invasion, perineural invasion, pathological grade, extranodal spread, depth of invasion, and lymph node positivity ($p<0.05$). In oral lichen planus patients, no association was found between TLR-3 and TLR-4 staining status or extent and smoking/alcohol use, medication use, dental appliance use, systemic disease status, immunosuppressive status, or the presence of malignancy before or after diagnosis. Malignant transformation was not observed in oral lichen planus patients. TLR-9 staining was not included in the study due to the inability of pathology samples to retain stain.

CONCLUSION: There is no statistically significant relationship between TLR expression levels and clinicopathological parameters. Malignant transformation was not observed in oral lichen planus patients. It was found that clinicopathological parameters impact survival. The role of Toll-like receptors in oral carcinogenesis and the pathogenesis of oral lichen planus remains unclear. Future studies to be added to the literature are expected to significantly contribute to understanding this role, indicating the need for further research in this field.

KEY WORDS: Oral cavity, squamous cell carcinoma, oral lichen planus, Toll-like receptor

9. KAYNAKLAR

1. Montero, P.H. and S.G. Patel, *Cancer of the oral cavity*. Surg Oncol Clin N Am, 2015. **24**(3): p. 491-508.
2. Watters, C., S. Brar, and T. Pepper, *Oral Mucosa Cancer*, in *StatPearls*. 2024, StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

3. Pisani, L.P., D. Estadella, and D.A. Ribeiro, *The Role of Toll Like Receptors (TLRs) in Oral Carcinogenesis*. Anticancer Res, 2017. **37**(10): p. 5389-5394.
4. Park, J.H., et al., *Activation of TLR2 and TLR5 did not affect tumor progression of an oral squamous cell carcinoma, YD-10B cells*. J Oral Pathol Med, 2010. **39**(10): p. 781-5.
5. Cummings, C.W. and P.W. Flint, *Cummings otolaryngology--head & neck surgery*. Seventh edition ed. 2021, Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders Philadelphia, PA.
6. Basith, S., et al., *Roles of toll-like receptors in cancer: a double-edged sword for defense and offense*. Arch Pharm Res, 2012. **35**(8): p. 1297-316.
7. Siponen, M., et al., *TLR4 and TLR9 are induced in oral lichen planus*. J Oral Pathol Med, 2012. **41**(10): p. 741-7.
8. Sinon, S.H., et al., *Downregulation of toll-like receptor-mediated signalling pathways in oral lichen planus*. J Oral Pathol Med, 2016. **45**(1): p. 28-34.
9. Ohno, S., et al., *Enhanced expression of Toll-like receptor 2 in lesional tissues and peripheral blood monocytes of patients with oral lichen planus*. J Dermatol, 2011. **38**(4): p. 335-44.
10. Al-Hoqail, R.A. and E.M. Abdel Meguid, *The lip: a histologic and analytical approach of relevance to esthetic plastic surgery*. J Craniofac Surg, 2009. **20**(3): p. 726-32.
11. Roth, D.M., et al., *Craniofacial Development: Neural Crest in Molecular Embryology*. Head Neck Pathol, 2021. **15**(1): p. 1-15.
12. Magreni, A. and J.G. May, *Embryology of the oral structures*. Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 2015. **26**(3): p.

110-114.

13. Mun, M.J., et al., *Histopathologic Evaluations of the Lingual Artery in Healthy Tongue of Adult Cadaver*. Clin Exp Otorhinolaryngol, 2016. **9**(3): p. 257-62.
14. Shahbazi, A., et al., *Analysis of blood supply in the hard palate and maxillary tuberosity-clinical implications for flap design and soft tissue graft harvesting (a human cadaver study)*. Clin Oral Investig, 2019. **23**(3): p. 1153-1160.
15. Dupoirieux, L., et al., *Anatomical basis and results of the facial artery musculomucosal flap for oral reconstruction*. Br J Oral Maxillofac Surg, 1999. **37**(1): p. 25-8.
16. Resnik, R.R., 7 - *Intraoperative Complications: Bleeding*, in *Misch's Avoiding Complications in Oral Implantology*, R.R. Resnik and C.E. Misch, Editors. 2018, Mosby. p. 267-293.
17. Piccinin, M.A. and P.M. Zito, *Anatomy, Head and Neck, Lips*, in *StatPearls*. 2024, StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

18. Soriano, R.M. and M.D. J, *Anatomy, Head and Neck, Maxilla*, in *StatPearls*. 2024, StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

19. Nguyen, J.D. and H. Duong, *Anatomy, Head and Neck: Inferior Alveolar Arteries*, in *StatPearls*. 2024, StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

20. Standring, S. and H. Gray, *Gray's anatomy : the anatomical basis of clinical practice*. 40th , anniversary ed. 2008, [Edinburgh]: Churchill Livingstone/Elsevier [Edinburgh].
21. Dotiwala, A.K. and N.S. Samra, *Anatomy, Head and Neck, Tongue*, in *StatPearls*. 2024, StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

22. Helwany, M. and M. Rathee, *Anatomy, Head and Neck, Palate*, in *StatPearls*. 2024, StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

23. Moore, K.L., A.F. Dalley, and A.M.R. Agur, *Clinically Oriented Anatomy*. 2013: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health.

24. Siddik, A.B. and A. Sapra, *Anatomy, Head and Neck: Buccal Nerve*, in *StatPearls*. 2024, StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

25. Kamrani, P. and N.M. Sadiq, *Anatomy, Head and Neck, Oral Cavity (Mouth)*, in *StatPearls*. 2024, StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

26. Brizuela, M. and R. Winters, *Histology, Oral Mucosa*, in *StatPearls*. 2024, StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

27. Ovalle, W.K., P.C. Nahirney, and F.H. Netter, *Netter's essential histology*. 2nd ed. Essential histology. 2013, Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders.

28. Robbins, K.T., et al., *Neck Dissection Classification Update: Revisions Proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery, 2002. **128**(7): p. 751-758.

29. Ferlito, A., et al., *Classification of neck dissections: an evolving system*. Auris Nasus Larynx, 2009. **36**(2): p. 127-34.

30. Gogna, S., S. Kashyap, and N. Gupta, *Neck Cancer Resection and Dissection*, in *StatPearls*. 2024, StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

31. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin, 2018. **68**(6): p. 394-424.

32. Chamoli, A., et al., *Overview of oral cavity squamous cell carcinoma: Risk factors, mechanisms, and diagnostics*. Oral Oncol, 2021. **121**: p. 105451.

33. Hübbers, C.U. and B. Akgül, *HPV and cancer of the oral cavity*. Virulence, 2015. **6**(3): p. 244-8.

34. Candotto, V., et al., *HPV infection in the oral cavity: epidemiology, clinical manifestations and relationship with oral cancer*. Oral Implantol (Rome), 2017. **10**(3): p. 209-220.

35. Ficarra, G. and L.E. Eversole, *HIV-related tumors of the oral cavity*. Crit Rev Oral Biol Med, 1994. **5**(2): p. 159-85.
36. Alhabbab, R. and R. Johar, *Lip cancer prevalence, epidemiology, diagnosis, and management: A review of the literature*. Advances in Oral and Maxillofacial Surgery, 2022. **6**: p. 100276.
37. Salgarelli, A.C., et al., *Treatment of lower lip cancer: an experience of 48 cases*. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2005. **34**(1): p. 27-32.
38. Vartanian, J.G., et al., *Predictive factors and distribution of lymph node metastasis in lip cancer patients and their implications on the treatment of the neck*. Oral Oncol, 2004. **40**(2): p. 223-7.
39. Ildstad, S.T., M.E. Bigelow, and J.P. Remensnyder, *Squamous cell carcinoma of the alveolar ridge and palate. A 15-year survey*. Ann Surg, 1984. **199**(4): p. 445-53.
40. De Vicente, J.C., et al., *Oral squamous cell carcinoma of the mandibular region: A survival study*. Head & Neck, 2001. **23**(7): p. 536-543.
41. Effiom, O.A., et al., *Oral Squamous Cell Carcinoma: A Clinicopathologic Review of 233 Cases in Lagos, Nigeria*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2008. **66**(8): p. 1595-1599.
42. Abraham, S., et al., *An Atypical Case of Oral Squamous Cell Carcinoma of Mandibular Alveolus*. Case Reports in Dentistry, 2019. **2019**: p. 2521685.
43. Beltramini, G.A., et al., *Is neck dissection needed in squamous-cell carcinoma of the maxillary gingiva, alveolus, and hard palate? A multicentre Italian study of 65 cases and literature review*. Oral Oncol, 2012. **48**(2): p. 97-101.
44. Eicher, S.A., et al., *Lower gingival carcinoma. Clinical and pathologic determinants of regional metastases*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1996. **122**(6): p. 634-8.
45. Simental, A.A. and E.N. Myers, *Cancer of the hard palate and maxillary alveolar ridge: Technique and applications*. Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 2005. **16**(1): p. 28-35.
46. Horta, R., et al., *The Retromolar Trigone: Anatomy, Cancer Treatment Modalities, Reconstruction, and a Classification System*. J Craniofac Surg, 2016. **27**(4): p. 1070-6.
47. Huang, C.J., et al., *Cancer of retromolar trigone: long-term radiation*

therapy outcome. Head Neck, 2001. **23**(9): p. 758-63.

48. Mannelli, G., et al., *Classification of tongue cancer resection and treatment algorithm.* J Surg Oncol, 2018. **117**(5): p. 1092-1099.
49. Gonzalez, M. and A. Riera March, *Tongue Cancer*, in *StatPearls*. 2024, StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

50. Huang, S.-F., et al., *Neck treatment of patients with early stage oral tongue cancer.* Cancer, 2008. **112**(5): p. 1066-1075.
51. Hammouda, Y., et al., *Malignant tumors of the hard palate: Report of 4 cases and review of the literature.* Int J Surg Case Rep, 2021. **78**: p. 228-234.
52. Young, A. and O.T. Okuyemi, *Malignant Tumors of the Palate*, in *StatPearls*. 2024, StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

53. Kim, I.H. and H. Myoung, *Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa involving the masticator space: a case report.* J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg, 2017. **43**(3): p. 191-196.
54. Conley, J. and J.A. Sadoyama, *Squamous cell cancer of the buccal mucosa. A review of 90 cases.* Arch Otolaryngol, 1973. **97**(4): p. 330-3.
55. Strome, S.E., et al., *Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa.* Otolaryngol Head Neck Surg, 1999. **120**(3): p. 375-9.
56. Urist, M.M., et al., *Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: analysis of prognostic factors.* Am J Surg, 1987. **154**(4): p. 411-4.
57. Bloom, N.D. and R.H. Spiro, *Carcinoma of the cheek mucosa. A retrospective analysis.* Am J Surg, 1980. **140**(4): p. 556-9.
58. Shaha, A.R., et al., *Squamous carcinoma of the floor of the mouth.* Am J Surg, 1984. **148**(4): p. 455-9.
59. Amin, M.B., et al., *The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging.* CA Cancer J Clin, 2017. **67**(2): p. 93-99.
60. Ebrahimi, A., et al., *Primary tumor staging for oral cancer and a proposed modification incorporating depth of invasion: an international multicenter*

retrospective study. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2014. **140**(12): p. 1138-48.

61. Zandoni, D.K., S.G. Patel, and J.P. Shah, *Changes in the 8th Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging of Head and Neck Cancer: Rationale and Implications.* Curr Oncol Rep, 2019. **21**(6): p. 52.
62. Wreesmann, V.B., et al., *Influence of extracapsular nodal spread extent on prognosis of oral squamous cell carcinoma.* Head Neck, 2016. **38 Suppl 1**(Suppl 1): p. E1192-9.
63. Suresh, G.M., et al., *Prognostic Indicators of Oral Squamous Cell Carcinoma.* Ann Maxillofac Surg, 2019. **9**(2): p. 364-370.
64. Moore, C., M.B. Flynn, and R.A. Greenberg, *Evaluation of size in prognosis of oral cancer.* Cancer, 1986. **58**(1): p. 158-62.
65. Fukano, H., et al., *Depth of invasion as a predictive factor for cervical lymph node metastasis in tongue carcinoma.* Head Neck, 1997. **19**(3): p. 205-10.
66. Larsen, S.R., et al., *The prognostic significance of histological features in oral squamous cell carcinoma.* J Oral Pathol Med, 2009. **38**(8): p. 657-62.
67. Fagan, J.J., et al., *Perineural invasion in squamous cell carcinoma of the head and neck.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1998. **124**(6): p. 637-40.
68. Mamellet, G., et al., *Lymph node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas.* Am J Surg, 1994. **168**(5): p. 494-8.
69. AlTuwaijri, A.A., et al., *Lymph node yield as a prognostic factor in clinically node negative oral cavity squamous cell carcinoma.* Saudi Med J, 2021. **42**(12): p. 1357-1361.
70. de Kort, W.W.B., et al., *Prognostic value of the nodal yield in head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review.* Head Neck, 2019. **41**(8): p. 2801-2810.
71. Best, D.L., et al., *Extent of Extranodal Extension in Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma is Not Independently Associated With Overall or Disease-Free Survival at a 2.0-mm Threshold.* J Oral Maxillofac Surg, 2022. **80**(12): p. 1978-1988.
72. Kerawala, C., et al., *Oral cavity and lip cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines.* J Laryngol Otol, 2016. **130**(S2): p. S83-s89.
73. *12 Cancer of the Lower Alveolar Ridge and Retromolar Trigone, in Oral*

Cancer: Diagnosis, Management, and Rehabilitation. 2007, Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart.

74. Demir, U.L. and H. Öztürk Yanaşma, *Treatment Outcomes for Primary Retromolar Trigone Carcinoma: A Single Institution Experience*. Turk Arch Otorhinolaryngol, 2020. **58**(2): p. 87-92.
75. Patel, U.A., et al., *Locoregional Flaps for Oral Cavity Reconstruction: A Review of Modern Options*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2017. **157**(2): p. 201-209.
76. Dhara, V., et al., *Reconstruction of buccal mucosa: A minimalist symbiotic approach with local flaps*. Oral Oncol, 2021. **114**: p. 105081.
77. Dünne, A.A., et al., *Management of N0 neck in head and neck cancer: current controversies*. Onkologie, 2004. **27**(4): p. 363-7.
78. Agostini, T., et al., *Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Lower Lip: Analysis of the 5-Year Survival Rate*. Arch Craniofac Surg, 2017. **18**(2): p. 105-111.
79. Olgun, Y., et al., *Role of Elective Neck Dissection in Early Stage Lip Cancers*. Turk Arch Otorhinolaryngol, 2015. **53**(1): p. 23-25.
80. Ganly, I., S. Patel, and J. Shah, *Early stage squamous cell cancer of the oral tongue--clinicopathologic features affecting outcome*. Cancer, 2012. **118**(1): p. 101-11.
81. Patel, T.D., et al., *Efficacy of Elective Neck Dissection in T1/T2N0M0 Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma*. Otolaryngology–Head and Neck Surgery, 2016. **155**(4): p. 588-597.
82. Li, Q., et al., *Survival impact of cervical metastasis in squamous cell carcinoma of hard palate*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology, 2013. **116**(1): p. 23-27.
83. Jing, J., et al., *Prognostic predictors of squamous cell carcinoma of the buccal mucosa with negative surgical margins*. J Oral Maxillofac Surg, 2006. **64**(6): p. 896-901.
84. Fang, Q., et al., *Elective neck dissection versus wait-and-see policy in cT1N0 buccal squamous cell carcinoma*. BMC Cancer, 2020. **20**(1): p. 537.
85. Network, N.C.C. *Head and neck cancers Version 2.2024*. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf.
86. Rani, P., et al., *Neck dissection for oral squamous cell carcinoma: our*

experience and a review of the literature. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg, 2015. **41**(6): p. 299-305.

87. Eisen, D., *Evaluating and treating patients with oral lichen planus.* Dermatologic Therapy, 2002. **15**(3): p. 206-217.
88. Lavanya, N., et al., *Oral lichen planus: An update on pathogenesis and treatment.* J Oral Maxillofac Pathol, 2011. **15**(2): p. 127-32.
89. Scully, C. and M. Carrozzo, *Oral mucosal disease: Lichen planus.* British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2008. **46**(1): p. 15-21.
90. Aguirre-Urizar, J.M., *Proliferative multifocal leukoplakia better name than proliferative verrucous leukoplakia.* World J Surg Oncol, 2011. **9**: p. 122.
91. González-Moles, M.Á., et al., *Malignant transformation risk of oral lichen planus: A systematic review and comprehensive meta-analysis.* Oral Oncology, 2019. **96**: p. 121-130.
92. Osorio-Osorno, Y.A., et al., *Oral lichen planus: A chronic inflammatory model to study the regulation of the Toll-like receptor signaling in oral keratinocytes.* J Oral Biosci, 2020. **62**(2): p. 115-122.
93. Sugerman, P.B., et al., *The pathogenesis of oral lichen planus.* Crit Rev Oral Biol Med, 2002. **13**(4): p. 350-65.
94. Raj, G. and M. Raj, *Oral Lichen Planus*, in *StatPearls*. 2024, StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

95. Cheng, Y.S., et al., *Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2016. **122**(3): p. 332-54.
96. van der Meij, E.H. and I. van der Waal, *Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications.* J Oral Pathol Med, 2003. **32**(9): p. 507-12.
97. Sun, H.W., et al., *Crystal structure at 2.6-Å resolution of human macrophage migration inhibitory factor.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1996. **93**(11): p. 5191-6.
98. Coussens, L.M., et al., *MMP-9 supplied by bone marrow-derived cells contributes to skin carcinogenesis.* Cell, 2000. **103**(3): p. 481-90.
99. Ghazi, N., et al., *Immunohistochemical Evaluation of Transforming*

Growth Factor- β Expression in Oral Lichen Planus. Int J Cancer Manag, 2021. **14**(12): p. e116421.

100. Iamaroon, A., K. Pattamapun, and S.O. Piboonniyom, *Aberrant expression of Smad4, a TGF-beta signaling molecule, in oral squamous cell carcinoma*. J Oral Sci, 2006. **48**(3): p. 105-9.
101. Idrees, M., et al., *Oral lichen planus has a very low malignant transformation rate: A systematic review and meta-analysis using strict diagnostic and inclusion criteria*. J Oral Pathol Med, 2021. **50**(3): p. 287-298.
102. Sameer, A.S. and S. Nissar, *Toll-Like Receptors (TLRs): Structure, Functions, Signaling, and Role of Their Polymorphisms in Colorectal Cancer Susceptibility*. Biomed Res Int, 2021. **2021**: p. 1157023.
103. Takeda, K. and S. Akira, *Toll-like receptors*. Curr Protoc Immunol, 2015. **109**: p. 14.12.1-14.12.10.
104. Takeuchi, O. and S. Akira, *Pattern recognition receptors and inflammation*. Cell, 2010. **140**(6): p. 805-20.
105. Bell, J.K., et al., *Leucine-rich repeats and pathogen recognition in Toll-like receptors*. Trends Immunol, 2003. **24**(10): p. 528-33.
106. Pradere, J.P., D.H. Dapito, and R.F. Schwabe, *The Yin and Yang of Toll-like receptors in cancer*. Oncogene, 2014. **33**(27): p. 3485-95.
107. West, X.Z., et al., *Oxidative stress induces angiogenesis by activating TLR2 with novel endogenous ligands*. Nature, 2010. **467**(7318): p. 972-6.
108. Huang, B., et al., *Toll-like receptors on tumor cells facilitate evasion of immune surveillance*. Cancer Res, 2005. **65**(12): p. 5009-14.
109. Du, W.W., W. Yang, and A.J. Yee, *Roles of versican in cancer biology--tumorigenesis, progression and metastasis*. Histol Histopathol, 2013. **28**(6): p. 701-13.
110. Wight, T.N., et al., *Versican-A Critical Extracellular Matrix Regulator of Immunity and Inflammation*. Front Immunol, 2020. **11**: p. 512.
111. Diamond, M.S., et al., *Type I interferon is selectively required by dendritic cells for immune rejection of tumors*. J Exp Med, 2011. **208**(10): p. 1989-2003.
112. Ebihara, T., et al., *Identification of a polyI:C-inducible membrane protein that participates in dendritic cell-mediated natural killer cell activation*. J Exp Med, 2010. **207**(12): p. 2675-87.

113. Peng, G., et al., *Toll-like receptor 8-mediated reversal of CD4⁺ regulatory T cell function*. Science, 2005. **309**(5739): p. 1380-4.
114. Ng, L.K., et al., *Toll-like receptor 2 is present in the microenvironment of oral squamous cell carcinoma*. Br J Cancer, 2011. **104**(3): p. 460-3.
115. Luo, Q., et al., *Activation of Toll-like receptor 3 induces apoptosis of oral squamous carcinoma cells in vitro and in vivo*. Int J Biochem Cell Biol, 2012. **44**(8): p. 1266-75.
116. Chuang, H.C., et al., *Toll-like receptor 3-mediated tumor invasion in head and neck cancer*. Oral Oncol, 2012. **48**(3): p. 226-32.
117. Pries, R., et al., *Induction of c-Myc-dependent cell proliferation through toll-like receptor 3 in head and neck cancer*. Int J Mol Med, 2008. **21**(2): p. 209-215.
118. Sun, Z., et al., *Role of toll-like receptor 4 on the immune escape of human oral squamous cell carcinoma and resistance of cisplatin-induced apoptosis*. Mol Cancer, 2012. **11**: p. 33.
119. Kotrashetti, V.S., et al., *Immunohistochemical expression of TLR4 and TLR9 in various grades of oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma, and their roles in tumor progression: a pilot study*. Biotech Histochem, 2013. **88**(6): p. 311-22.
120. Kauppila, J.H., et al., *Toll-like receptor 5 (TLR5) expression is a novel predictive marker for recurrence and survival in squamous cell carcinoma of the tongue*. Br J Cancer, 2013. **108**(3): p. 638-43.
121. Mäkinen, L.K., et al., *Predictive role of Toll-like receptors 2, 4, and 9 in oral tongue squamous cell carcinoma*. Oral Oncol, 2015. **51**(1): p. 96-102.
122. Min, R., et al., *Increased expression of Toll-like receptor-9 has close relation with tumour cell proliferation in oral squamous cell carcinoma*. Arch Oral Biol, 2011. **56**(9): p. 877-84.
123. Zeljic, K., et al., *Association of TLR2, TLR3, TLR4 and CD14 genes polymorphisms with oral cancer risk and survival*. Oral Diseases, 2014. **20**(4): p. 416-424.
124. Stanimirovic, D., et al., *TLR2, TLR3, TLR4 and CD14 gene polymorphisms associated with oral lichen planus risk*. European Journal of Oral Sciences, 2013. **121**(5): p. 421-426.
125. Janardhanam, S.B., et al., *Differential expression of TLR-2 and TLR-4 in the epithelial cells in oral lichen planus*. Archives of Oral Biology, 2012. **57**(5): p. 495-502.

126. Ahmed Haji Omar, A., et al., *Toll-like receptors -4 and -5 in oral and cutaneous squamous cell carcinomas*. Journal of Oral Pathology & Medicine, 2015. **44**(4): p. 258-265.
127. Ren, W.H., et al., *Protein overexpression of CIRP and TLR4 in oral squamous cell carcinoma: an immunohistochemical and clinical correlation analysis*. Med Oncol, 2014. **31**(8): p. 120.
128. Yang, J., et al., *Prognostic value of toll-like receptor 4 and nuclear factor- κ Bp65 in oral squamous cell carcinoma patients*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2016. **122**(6): p. 753-764.e1.
129. Kong, Q., et al., *Autophagy inhibits TLR4-mediated invasiveness of oral cancer cells via the NF- κ B pathway*. Oral Dis, 2020. **26**(6): p. 1165-1174.
130. Penson, R.T., et al., *Cytokines IL-1beta, IL-2, IL-6, IL-8, MCP-1, GM-CSF and TNFalpha in patients with epithelial ovarian cancer and their relationship to treatment with paclitaxel*. Int J Gynecol Cancer, 2000. **10**(1): p. 33-41.
131. Hefler, L.A., et al., *An interleukin-6 gene promoter polymorphism influences the biological phenotype of ovarian cancer*. Cancer Res, 2003. **63**(12): p. 3066-8.
132. Clinchy, B., et al., *Preoperative interleukin-6 production by mononuclear blood cells predicts survival after radical surgery for colorectal carcinoma*. Cancer, 2007. **109**(9): p. 1742-9.
133. Tano, T., et al., *Growth inhibition and apoptosis by an active component of OK-432, a streptococcal agent, via Toll-like receptor 4 in human head and neck cancer cell lines*. Oral Oncol, 2012. **48**(8): p. 678-85.
134. Watanabe, Y. and T. Iwa, *Clinical Value of Immunotherapy with the Streptococcal Preparation OK-432 in Non-Small Cell Lung Cancer*. Journal of Immunotherapy, 1987. **6**(2).
135. Torisu, M., et al., *New approach to management of malignant ascites with a streptococcal preparation, OK-432. I. Improvement of host immunity and prolongation of survival*. Surgery, 1983. **93**(3): p. 357-364.
136. Kitahara, S., et al., *Inhibition of head and neck metastatic and/or recurrent cancer by local administration of multi-cytokine inducer OK-432*. The Journal of Laryngology & Otology, 1996. **110**(5): p. 449-453.
137. He, Z., et al., *Functional toll-like receptor 3 expressed by oral squamous cell carcinoma induced cell apoptosis and decreased migration*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2014. **118**(1): p. 92-100.

138. Wunschel, M., et al., *Staging more important than grading? Evaluation of malignancy grading, depth of invasion, and resection margins in oral squamous cell carcinoma*. Clin Oral Investig, 2021. **25**(3): p. 1169-1182.
139. Chatterjee, D., et al., *Tumor Budding and Worse Pattern of Invasion Can Predict Nodal Metastasis in Oral Cancers and Associated With Poor Survival in Early-Stage Tumors*. Ear Nose Throat J, 2019. **98**(7): p. E112-e119.
140. Kademani, D., et al., *Prognostic Factors in Intraoral Squamous Cell Carcinoma: The Influence of Histologic Grade*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2005. **63**(11): p. 1599-1605.
141. Zanoni, D.K., et al., *Survival outcomes after treatment of cancer of the oral cavity (1985-2015)*. Oral Oncol, 2019. **90**: p. 115-121.
142. Bardellini, E., et al., *Clinicopathological features and malignant transformation of oral lichen planus: a 12-years retrospective study*. Acta Odontol Scand, 2013. **71**(3-4): p. 834-40.
143. de Lima, S.L., et al., *Clinicopathologic data of individuals with oral lichen planus: A Brazilian case series*. J Clin Exp Dent, 2019. **11**(12): p. e1109-e1119.
144. Shen, Z.Y., et al., *A retrospective clinicopathological study on oral lichen planus and malignant transformation: analysis of 518 cases*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2012. **17**(6): p. e943-7.
145. Aminzadeh, A., G. Jahanshahi, and M. Ahmadi, *A retrospective comparative study on clinico-pathologic features of oral lichen planus and oral lichenoid lesions*. Dent Res J (Isfahan), 2013. **10**(2): p. 168-72.
146. Cao, T., et al., *In vitro cell culture system optimization of keratinocytes from oral lichen planus (OLP) patients*. Oral Dis, 2017. **23**(2): p. 225-232.
147. Ge, Y., et al., *The molecular mechanisms of the effect of Dexamethasone and Cyclosporin A on TLR4 /NF- κ B signaling pathway activation in oral lichen planus*. Gene, 2012. **508**(2): p. 157-64.
148. Rusanen, P., et al., *TLR1-10, NF- κ B and p53 expression is increased in oral lichenoid disease*. PLoS One, 2017. **12**(7): p. e0181361.
149. Salem, A., et al., *Altered Expression of Toll-like Receptors in Human Oral Epithelium in Oral Lichenoid Reactions*. Am J Dermatopathol, 2017. **39**(11): p. 811-818.
150. van der Meij, E.H., H. Mast, and I. van der Waal, *The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a*

prospective five-year follow-up study of 192 patients. Oral Oncol, 2007. **43**(8): p. 742-8.

151. Fitzpatrick, S.G., S.A. Hirsch, and S.C. Gordon, *The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a systematic review*. J Am Dent Assoc, 2014. **145**(1): p. 45-56.
152. Tsushima, F., et al., *Malignant transformation of oral lichen planus: a retrospective study of 565 Japanese patients*. BMC Oral Health, 2021. **21**(1): p. 298.
153. Mattsson, U., M. Jontell, and P. Holmstrup, *Oral lichen planus and malignant transformation: is a recall of patients justified?* Crit Rev Oral Biol Med, 2002. **13**(5): p. 390-6.