



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ
ANABİLİM DALI

SİNONAZAL İNVERTED PAPİLLOMALI HASTALARDA P53, Kİ67, HUMAN PAPİLLOMAVİRÜS ARAŞTIRILMASI VE KLİNİK SONUÇLARIMIZ

Dr. Fercan URLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. Mete KIROĞLU

ADANA-2015



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ
ANABİLİM DALI

SİNONAZAL İNVERTED PAPİLLOMALI HASTALARDA P53,Kİ67, HUMAN PAPİLLOMAVİRÜS ARAŞTIRILMASI VE KLİNİK SONUÇLARIMIZ

Dr. Fercan URLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. Mete KIROĞLU

Bu çalışma Ç.Ü. Araştırma Fonu tarafından TTU2014 – 3088 nolu araştırma olarak desteklenmiştir.

ADANA-2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca eğitim ve öğrenimime verdikleri değerli katkılarından dolayı değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Fikret Çetik'e, Sayın Prof. Dr. Ülkü Tuncer'e, Sayın Doç. Dr. Özgür Tarkan'a, Sayın Doç. Dr. Süleyman Özdemir'e, Sayın Yrd. Doç. Dr. Özgür Sürmelioglu'na, Sayın Uzm. Dr. Muhammed Dağkiran'a şükranlarımı ve saygılarımı sunarım. Asistanlık döneminde olduğu gibi özellikle tezimin hazırlık aşamasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, katkılarını esirgemeyen tez hocam Sayın Prof. Dr. Mete Kıroğlu'na saygılarımı ve teşekkürlerimi sunuyorum. Tezimin gerçekleşmesinde her türlü bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Aysun Uğuz'a, başta Dr. Sevil Karabağ olmak üzere patoloji bölümü asistanlarına ve özveriyle çalışmaları için biyolog Demet Aras'a, teknisyen Kezban Bostaner'e, Şakir Uçar'a ve Sinan Özbulat'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Asistanlık dönemim boyunca dostluklarını ve desteklerini daima yanımda hissettiğim asistan arkadaşlarıma, Kulak Burun Boğaz Bölümünde görevli tüm hemşire, teknisyen ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Beni bu günlere gelmem konusunda her türlü özveri ve sabırla yetiştiren, maddi ve manevi imkanlarını sunan saygıdeğer babam Fevzi Urlu'ya ve annem Mihriban Urlu'ya, tüm hayatım boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen çok sevgili abim Can Deniz Urlu'ya ve beni yalnız bırakmayan ve hayatıma sonsuz mutluluklar katan eşim Işıl Urlu'ya teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
KISALTMA LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Burun ve Paranasal Sinüslerin Anatomisi, Histolojisi, Fizyolojisi ve Fonksiyonları	3
2.1.1. Burun ve Paranasal Sinüslerin Embriyolojisi	3
2.1.2. Burun ve Paranasal Sinüslerin Histolojisi	4
2.1.3. Burun ve Paranasal Sinüsler Anatomisi	4
2.1.4. Burun ve Paranasal Sinüslerin Fizyolojisi	8
2.1.5. Burun ve Paranasal Sinüslerin Fonksiyonları.....	9
2.1.5.1. Solunum	9
2.1.5.2. Olfaksiyon.....	11
2.2. Nazal Kavite ve Paranasal Sinüs Tümörleri	11
2.2.1. BENİGN TÜMÖRLER	12
2.2.1.1. İnverted Papilloma.....	12
2.2.2. Malign Tümörler.....	16
2.2.2.1. Epiteyal Malign Tümörler:	16
2.2.2.1.1. Yassı Hücreli Karsinom.....	16
2.3. Evreleme ve Prognostik Faktörler	18
2.4. Cerrahi	20
2.5. P53	23
2.6. Ki-67	26
2.7. Human Papilloma Virüs.....	26

2.7.1. Human Papilloma virüsün Karsinogenezdeki Rolü.....	27
3.GEREÇ ve YÖNTEM	32
3.1. Strept avidin-biotin boyama yöntemi	32
3.2. PCR yöntemi ile Poliklonal HPV, HPV Tip 16 ve 18 Araştırılması	33
3.3. İmmünohistokimyasal Bulguların Değerlendirilmesi.....	37
4. BULGULAR.....	38
5.TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	61
KAYNAKLAR	62
ÖZGEÇMİŞ	71

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo No:	Sayfa No:
Tablo 1. İverted Papillomda Krouse Evreleme Sistemi (Krouse 2000) ⁴⁴	20
Tablo 2. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve şikayet durumu ile ilgili tablo	39
Tablo 3. Tümör evresi, HPV pozitifliği, Rekürrens, Rekürrens zamanı ve takip süresi.....	39
Tablo 4. P53 ve ki67'nin evre ile ilişkisi	40
Tablo 5. Tümörün kaynaklandığı ve tutulum gösterdiği lokalizasyonlar	41
Tablo 6. Tümör lokalizasyonu ve operasyon tipi	42
Tablo 7. Nüks eden hastalarda tümörün genel özellikleri. (A): İlk başvuru sırasındaki hastalar, (B): Nüks eden hastalar	45
Tablo 8. P53 ve ki67 oranı ile rekürrens arasındaki ilişki.	43
Tablo 9. P53, ki67 ve HPV pozitiflik oranı vaka ve kontrol grubu arasındaki ilişki.....	46
Tablo 10. Yaş ile p53 ve ki67 oranı arasındaki ilişki	47
Tablo 11. P53 ve ki 67 oranlarının malignite ile ilişkisi	48

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No:	Sayfa No:
Şekil 1. Burun eksternal anatomisi ¹⁵	5
Şekil 2. Septumu oluşturan yapılar ¹⁵	5
Şekil 3. Burun lateral duvarını oluşturan kemik yapılar ¹⁵	6
Şekil 4. Burun boşluğu duvarındaki konka yapıları ¹⁵	7
Şekil 5. Fizyolojik nazal siklus ve etkileri ¹⁵	10
Şekil 6. İnverted papilloma endoskopik görünümü	14
Şekil 7. BT (koronal kesit) sağ paranasal sinüs kaynaklı inverted papilloma	15
Şekil 8. MR (koronal kesit) sol paranasal sinüs kaynaklı inverted papilloma	15
Şekil 9. Medial maksillektomi yapılmış SNIP'lı hastanın peroperatif görünümü	16
Şekil 10. MR (koronal kesit) sol maksiller sinüsü dolduran sol nazal kaviteye ve ciltaltı dokuya doğru uzanan sinüs duvarlarını destrükte eden inverted papilloma zemininde skuamöz hücreli karsinom	17
Şekil 11. MR (aksiyal kesit) sol maksiller sinüsü dolduran sol nazal kaviteye ve ciltaltı dokuya doğru uzanan inverted papilloma zemininde skuamöz hücreli karsinom	18
Şekil 12. Human Papilloma Virüs ⁷⁸	28
Şekil 13. HPV'nin etki mekanizması ⁸²	28
Şekil 14. HPV'nin yaşam döngüsü ⁸³	29
Şekil 15. Hastaların Tümör Krouse Evresi	40
Şekil 16. Evre ile p53, ki67 oranının karşılaştırılması	41
Şekil 17. p53 ve ki67'nin rekürrensle ilişkisi	45
Şekil 18. p53'ün vaka grubu ve kontrol grubu kıyaslaması	47
Şekil 19. ki67'nin vaka grubu ve kontrol grubu kıyaslaması	47
Şekil 20. Malignite ile p53 ve ki67 arasındaki ilişki	48
Şekil 21. Beta Globulin'in %1.5'lik Agaroze Jel'deki görüntüsü	48
Şekil 22. Poliklonal HPV'nin %1.5'lik Agaroze Jel'deki Görüntüsü	49
Şekil 23. HPV 16'nın PAGE (polyakrilamide jel) görüntüsü	49
Şekil 24. HPV 18'in PAGE (polyakrilamide jel) görüntüsü	50
Şekil 25. İmmünohistokimyasal olarak P53 (+1) boyanma gösteren hastanın mikroskopik incelemeleri. (H&E ile boyanan x100 büyütmedeki görüntüsü)	50
Şekil 26. İmmünohistokimyasal olarak P53 (+2) boyanma gösteren hastanın mikroskopik incelemeleri. (H&E ile boyanan x100 büyütmedeki görüntüsü)	51
Şekil 27. İmmünohistokimyasal olarak P53 (+3) boyanma gösteren hastanın mikroskopik incelemeleri. (H&E ile boyanan x100 büyütmedeki görüntüsü.)	51

Şekil 28. İmmünohistokimyasal olarak Ki-67 (+1) boyanma gösteren hastanın mikroskopik incelemeleri (H&E ile boyanan x200 büyütmedeki görüntüsü.).....	52
Şekil 29. İmmünohistokimyasal olarak Ki-67 (+2) boyanma gösteren hastanın mikroskopik incelemeleri (H&E ile boyanan x400 büyütmedeki görüntüsü.).....	52
Şekil 30. İmmünohistokimyasal olarak Ki-67 (+3) boyanma gösteren hastanın mikroskopik incelemeleri (H&E ile boyanan x100 büyütmedeki görüntüsü.).....	53

KISALTMA LİSTESİ

AJCC	: American joint committe on cancer
Ark	: Arkadaşları
Cdk	: Siklin bağımlı kinaz
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
EDTA	: Etilen diamin tetra asetik asit
FISH	: Fluorescence in situ hybridization
HE	: Hematoksilen eozin
HPV	: Human Papilloma virüs
İHK	: İmmünohistokimya
JNA	: Juvenil nazofaringeal anjofibrom
KT	: Kemoterapi
LN	: Lenf Nodu
M	: Muskulus
N	: Nervus
PCR	: Polymerase chain reaction (polimeraz zincir reaksiyonu)
PAGE	: Polyakrilamide jel
RT	: Radyoterapi
SNIP	: Sinonazal inverted papilloma
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Sinonazal Inverted Papillomalı Hastalarda P53, Ki67, Human Papillomavirüs Araştırılması Ve Klinik Sonuçlarımız

Amaç: Bu çalışmada sinonazal inverted papillomalı hastalarda tümör süpresör gen olan p53, hücre proliferasyon belirleyicisi ki67 düzeyi ve etyolojik ajan olarak human papilloma virüs varlığı araştırılması, p53 ve ki67 ekspresyonlarının yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı, tümör lokalizasyonu, malign transformasyon, rekürrens, tümör Krause evresi gibi değişkenlerle olan ilişkisini saptamak, tümörün evresine göre seçilen tedavi yöntemlerini ve bunların postoperatif klinik sonuçlarını (rekürrens, maligniteye dönüşüm) analiz etmek amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 2006 ve 2014 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalında sinonazal inverted papilloma tanısıyla opere edilen 41 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların patolojik doku örnekleri ve on adet normal nazal mukoza doku örnekleri değerlendirildi. Doku örnekleri immünohistokimyasal yöntem ile uygulanan p53 ve ki67 antikoru ile immünohistokimyasal özellikler, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile poliklonal human papilloma virüs varlığı araştırıldı. Human papilloma virüs pozitif olgularda PCR ile HPV 16 ve 18 tiplerinin varlığı değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 32'si (% 78) erkek, 9'u (% 22) ise kadındı. Ortalama yaş 54,46 (32-81) olarak bulundu. Erkeklerde görülme oranı kadınlara göre 3,55 kat fazla idi. Çalışmamızda ortalama takip süresi 36,8 ay olup (3-86 ay), bir vakada iki defa, on vakada bir kez rekürrens (% 26,8) izlendi. Nüks izlenen 11 vakanın onu maksiller sinüs kaynaklıydı. Bu on vakanın yedisinde ilk operasyonda medial maksillektomi yapılmadığı görüldü. Medial maksillektomi yapılmayan hastalarda nüks daha fazla görüldü.

Değerlendirilen 41 hastanın 38'inde malign transformasyon gözlenmedi, üç tanesinde malign transformasyon gözlemlendi. Malign dönüşümü olmayan 38 inverted papillomalı vakanın hiçbirinde polimeraz zincir reaksiyonunda (PCR) human papilloma virüs saptanmadı. Malign dönüşümü olan inverted papillomalı üç vakada (% 7,3) da human papilloma virüs saptandı. Bu üç olguda saptanan human papilloma virüs tip 16 (2 olgu) ve tip 18 (1 olgu) olup bunlar yüksek riskli human papilloma virüs tipleridir.

P53 ekspresyonu ile; rekürrens ve malignite arasında anlamlı ilişki saptandı. Yaş, cinsiyet, sigara ve Krause tümör evrelemesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Ki67 ekspresyonu ile; malignite arasında ilişki olduğu saptandı. Cinsiyet, sigara, Krause tümör evrelemesi ve rekürrens arasında ilişkisi olmadığı saptandı.

Sonuç: P53 ekspresyonunun rekürrens ve malign transformasyonda, ki67 ekspresyonunun malign transformasyonda etkili olduğu saptandı. Malign transformasyonu olan sinonazal inverted papillomalı hastaların hepsinde HPV pozitifliği görüldü. Malignitenin öngörülmesi konusunda primer tümöre ait p53 ve ki67 ekspresyonları, human papilloma virüs varlığı klinisyen için aydınlatıcı sonuçlar verebilir.

Anahtar Kelimeler: Inverted papilloma, p53, ki67, HPV, sinonazal

ABSTRACT

Role of P53, Ki67, Human Papilloma Virus in Sinonasal Inverted Papilloma and Clinical Outcomes

Objective: The aim of this study is to determine the role of tumor suppressor gene p53, cell proliferation marker ki67 and human papilloma virus in patients with sinonasal inverted papilloma. Also to understand the relationship between p53 and ki67 expression with age, gender, smoking, tumor localisation, malignant transformation, recurrence, tumor Krause stage is objected. Finally it is aimed to analyse the treatment choices regarding to tumor stage and clinical outcome such as recurrence and malignant transformation.

Material and Method: In this study 41 patients operated in Cukurova University Faculty of Medicine Otolaryngology Department between 2006 and 2014 were included. Patients pathological tissue and ten samples of normal nasal mucosa were evaluated. Tissue samples were studied with p53 and ki67 antibodies for immunophenotyping and polymerase chain reaction (PCR) for polyclonal human papillomavirus. Patients with human papillomavirus were also searched for subtypes 16 and 18.

Results: 32 patients (78%) were male and 9 patients (22%) were female. Mean age was 54,46 (32-81). The risk was 3,55 times higher for male patients. Mean follow-up time was 36,8 months (3-86). One patient had 2 recurrence and 10 patients had one recurrence (26,8%). 10 of patients with recurrence had tumor originated from maxillary sinus. Medial maxillectomy was not performed in 7 of patients with recurrence in first operation. Patients not had medial maxillectomy were shown to have higher risk for recurrence.

Malignant transformation was seen in 3 patients. Human papilloma virus was shown in these 3 patients (7,3%) tissue samples with polymerase chain reaction. Two patients had HPV subtype 16 and one patient had HPV subtype 18. None of the patients without malignant transformation had HPV.

Correlation between p53 expression and recurrence and malignancy was statistically significant. There were no correlation with age, gender, smoking and Krause tumor staging.

Correlation between ki67 expression and malignancy was statistically significant. There were no correlation with recurrence, age, gender, smoking and Krause tumor staging.

Conclusion: p53 expression was shown to be effective on recurrence and malignant transformation and ki67 on malignant transformation only. HPV was positive in all patients with malignant transformation. Human papilloma virus positivity and expression of p53 and ki67 can be valuable for clinicians for prediction of malignancy.

Keywords: Inverted papilloma, p53, ki67, HPV, sinonasal

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Sinonazal inverted papilloma lokal agresif, rekürrens ve malign transformasyon eğiliminde olan nadir görülen, nazal kavitenin benign epitelyal tümörleridir. Tüm nazal ve paranazal bölge tümörlerinin % 0,5-5'ini oluşturmaktadır.¹ Schneiderian papillomu ve yumuşak papilloma olarak da adlandırılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), histolojik olarak sinonazal papillomları inverted papilloma, ekzofitik papilloma, kolumnar hücreli papilloma olmak üzere üç gruba ayırmıştır.^{2,3} Inverted papilloma alttaki stroma içinde yayılım gösteren gerçek bir hiperplastik epitelyal neoplazmdir. Inverted papilloma etyolojisi hala belirsiz olmakla birlikte, kronik enflamasyon, alerji, kronik sinüzit, çevresel faktörler ve virüsler ön plana çıkmaktadır. Inverted papilloma etyolojisinde human papillomavirüs'ün (HPV) de rol alabileceği son yıllarda yapılan çalışmalarda belirtilmektedir.⁴ HPV DNA pozitifliği inverted papillomalı hastalarda % 0 - 86 arasında değişmektedir. Syrjanen⁵ ve arkadaşlarının çalışmasında HPV DNA prevalansı % 33 olarak bulunmuştur. Bu büyük varyasyonun sebebi kullanılan tanı metodu ve coğrafi farklılıklara bağlı olabilir.

TP53 genindeki mutasyonlar insan tümörlerinde en sık rastlanan genetik değişiklikler olma özelliğini taşır.^{6, 7} İnsanlarda görülen tümörlerin % 50' sinden fazlasında TP53 geninde mutasyon saptanmıştır. TP53 tümör süpresör bir gendir ve gen ürünü p53 olarak bilinir. İlk tanımlandığı yıllarda sadece bir onkogen olarak görev yaptığı düşünülen bu genin, daha sonraları sadece mutant formunun anormal hücre büyümesinde rol oynadığı, normal TP53 geninin ise tümör oluşumunu baskıladığı saptanmıştır.^{6,8} Yapılan çalışmalarda p53 mutasyonu inverted papilloma oluşumunda gösterilmiştir. P53 mutasyonu sıklığı malign transformasyonu olan inverted papillomalarda benign formlar ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda p53 ekspresyonu benign inverted papillomalarda % 0 - 26 değişmektedir, ama malign transformasyon formu karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde farklılık görülmektedir. P53 mutasyonu ile rekürrens ve tümörün evresi arasındaki ilişki net olarak ortaya koyulamamıştır.^{9, 10}

Proliferasyon markırı olan ki67 antijeni hücre siklusunun tüm aktif fazlarında (G1, S, G2 ve mitoz) varlığını gösteren bir nükleer antijendir. Hücrelerin prolifer

olmadığı G0 fazında izlenmez. Ki67 ekspresyonu bazı tümörlerin davranışıyla korelasyon göstermektedir ve inverted papillomanın Krouse tümör evresi, erken rekürrens ile ilişkili olduğu bulundu.^{11, 12}

Bu çalışmaya , Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB kliniğine başvurmuş Ocak 2006 - Mayıs 2014 tarihleri arasında Patoloji bölümü tarafından sinonazal inverted papilloma tanısı konulmuş 41 hasta dahil edildi.

Bu çalışmada SNIP'lı hastaların; HPV varlığının saptanması, mümkünse pozitif olguların alt tiplerinin belirlenmesi, tümör progresyonu için önemli olan p53 proteini ve hücre proliferasyon indeksi molekülü olan ki67 ekspresyonlarının saptanması, tüm sonuçların birbirleri ile ve klinikopatolojik değişkenlerle ilişkisini saptamak amaçlandı. Ayrıca bu faktörlerin rekürrens ve malignite gelişimi üzerine etkileri incelenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Burun ve Paranasal Sinüslerin Anatomisi, Histolojisi, Fizyolojisi ve Fonksiyonları

2.1.1. Burun ve Paranasal Sinüslerin Embriyolojisi

Dört haftalık bir embriyonun yüzünde ektodermden gelişen iki lateral nazal çıkıntı ve mezodermden gelişen , orta hatta yer alan bir frontonazal çıkıntı görülebilir.¹³ Nazal çıkıntılardan nazal kavite ve nazal mukoza, frontonazal çıkıntıdan da nazal septum gelişir. Gelişim ilerledikçe, nazal çıkıntılardan invajinasyonla nazal girintiler oluşur. Nazal girintiler oral kavite ve nazofarinksten bukkonazal membranla ayrılır. Bukkonazal membranın posterior kısmı zamanla kaybolarak, koanayı oluşturur. Kırk günlük fetüste nazal kavite genişledikçe, lateral duvarda alt ve orta meayı oluşturacak girintiler belirir. Bu girintilerin arasındaki maksillotürbinat mezenşim lümeninin içine doğru çoğalarak alt konkayı oluşturur. Diğer konkalar ise daha sonra ortaya çıkacak olan etmoidotürbinat çıkıntılardan gelişir.

Maksiller Sinüs: Fetal hayatın yaklaşık üçüncü ayında lateral nazal duvarın etmoid bölümünde bir tomurcuk şeklinde belirir. Doğumdan sonra maksiller sinüsün büyümesi üç yaşına kadar hızlı bir şekilde sürer, yedi yaşına kadar bu büyüme yavaşlar, yedi yaşından on iki yaşına kadar ikinci bir ivmelenme dönemi görülür. Maksiller sinüsün tabanı doğumda burun tabanından dört mm daha yukarıda iken, sekiz yaşlarında aynı seviyeye gelir, yetişkinde ise genellikle dört, beş mm aşağıya iner.¹⁴

Etmoid Sinüs: Fetal yaşamın üçüncü ayında, ön ve orta etmoid hücreler orta meatusa uyan bölgede, lateral nazal duvarda çıkıntı şeklinde belirirler.¹⁴

Frontal Sinüs: Frontal sinüsün gelişmesi nazal kapsülün etmoid bölümünde (frontal reses) başlar. Ön etmoid hücrelerin frontal kemiğe doğru ilerlemesiyle oluşur. Doğumda frontal sinüs ön etmoid hücrelerden ayrılamaz. Postnatal büyüme yavaştır ve sinüs bir yaşında görülür hale gelir.¹⁴

Sfenoid Sinüs: Sfenoid sinüs, sfenoetmoid reseste mukozanın evajinasyonu ile üçüncü fetal ayda belirmeye başlar. Beş yaşından sonra sfenoid kemiğin invazyonu daha hızlıdır. Yedi yaşına kadar arkaya doğru ilerleyerek sella tursika seviyesine ulaşır.

Daha sonra yetişkin döneme kadar büyümeye devam eder. Paranasal sinüsler içerisinde erişkin boyutuna ilk ulaşan sinüstür.¹⁴

2.1.2. Burun ve Paranasal Sinüslerin Histolojisi

Nazal vestibül ter bezleri, sebace bezler ve kıl içeren deriyle kaplıdır. Olfaktör mukoza dışında, nazal kavitenin geriye kalan kısmı silyalı, yalancı çok katlı epitelle kaplıdır. Solunum mukozası olarak da adlandırılan bu mukozaya yüzeyden derine doğru epitel, lamina propria, submukozal tabaka ve periosteal tabaka oluşturur. Solunum mukozasında silyalı hücrelere ek olarak mukozal salgı bezleri ve goblet hücreleri de yer alır. Goblet hücreleri nazal mukusun glikoproteinlerini oluşturan ekzokrin salgısından sorumludur. Mukozal salgı bezleri ise mukus örtüsünün seröz kısmını salgırlar. Mukozanın damar ve sinirleri lamina proprianın altındaki submüköz tabakada bulunur.

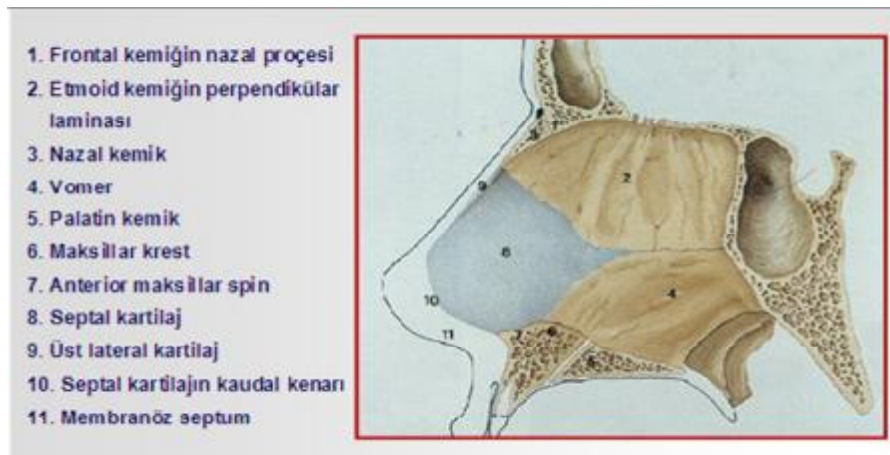
2.1.3. Burun ve Paranasal Sinüsler Anatomisi

Nazal Piramit: Burun tabanı aşağıda, tepesi yukarıda piramit şeklinde kemik ve kıkırdaktan yapıli bir organdır. (Şekil 1) Kemik kısmı, maksillanın frontal çıkıntısı ve orta hatta birleşen nazal kemikler oluşturur. Nazal kemikler frontal kemikle nazofrontal sütürü yaparlar. Nazal piramidin kıkırdak kısmını ise üst lateral kartilajlar, alar kartilajlar ve sesamoid kartilajlar oluşturur. Üst lateral kartilajlar, nazal kemiklerin hemen kaudalinde yer alan, üçgen şeklinde oluşumlardır ve üst kenarları nazal kemiklerin altına girer. Nazal kemiklere ve alar kartilajlara fibröz bantlarla bağlanırlar. Üst lateral kartilajın medial kenarları ise, nazal septumun 'y' şeklindeki üst kenarına bağlanır. Alar kartilajlar burnun alt 1/3' lük kısmını oluşturur. Alar kartilaj ve üst lateral kartilajın lateral kısımları arasında gözenekli bağ dokusu ve sayıları bir - dört arasında değişen sesamoid kartilajlar bulunur.

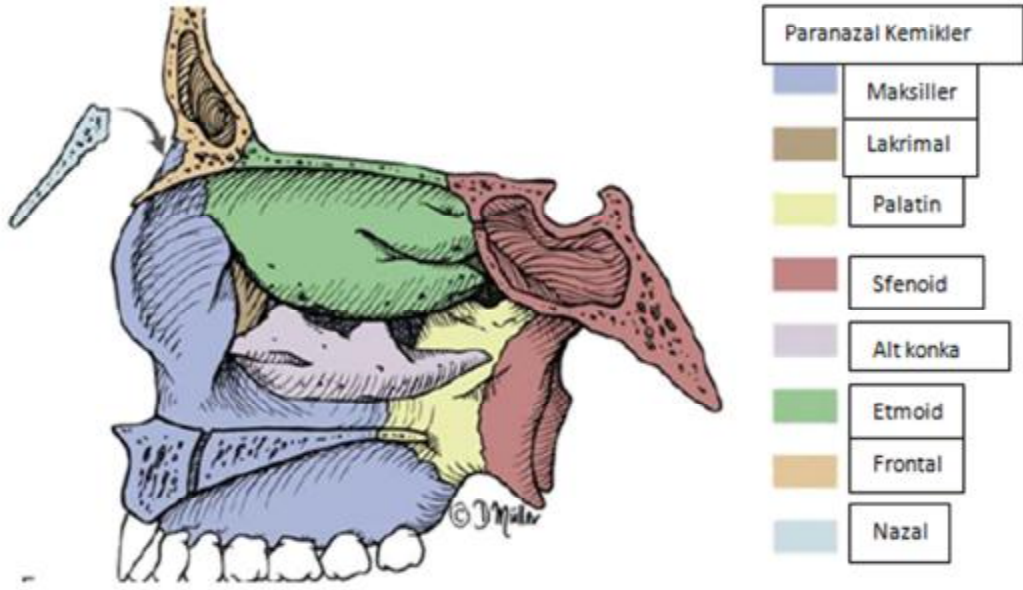


Şekil 1. Burun eksternal anatomisi¹⁵

Nazal Septum: Nazal kaviteyi sağ ve sol olmak üzere iki kısma ayıran, membranöz, kıkırdak ve kemik bölümlerden oluşan bir yapıdır. Membranöz septum en kaudalde yer alan kısımdır. Alar kartilajların medial krusu ile septal kartilaj arasında yer alır. Septal kartilaj önde membranöz septumla arkada vomer ve etmoidin perpendiküler lamina kadar uzanır. Süperiorda üst lateral kartilajlara, inferiorda da maksillanın nazal krestine kollajen liflerle sıkı sıkıya bağlıdır. Kemik septumun anterosüperior bölümünü etmoidin perpendiküler laminası, posteriorinferior bölümünü ise vomer oluşturur. (Şekil 2)



Şekil 2. Septumu oluşturan yapılar¹⁵



Şekil 3.Burun lateral duvarını oluşturan kemik yapılar¹⁵

Nazal Kavite: Nazal kavite anteriorda nostrillerden posteriorda koanalara kadar uzanan, orta hatta nazal septumla ikiye ayrılan, irregüler konturlu tüp şeklinde oluşumdur. Nazal kavite tabanının anterior 3/4'ünü maksillanın palatin çıkıntısı, posterior 1/4 'ünü ise palatin kemiğin horizontal çıkıntısı yapar. Tavanını anteriordan posteriora doğru frontonazal, etmoidal ve sfenoidal kısımlar oluşturur. Nazal kavite tavanının en yüksek kısmında etmoid kemiğin kribriform laminası bulunur. Her iki nazal kavitenin medial duvarını nazal septum, lateral duvarını alt, orta ve üst konkalar oluşturur. İnsanların yüzde ellisinde , üst konkanın üzerinde suprema konka yer alır.¹⁶

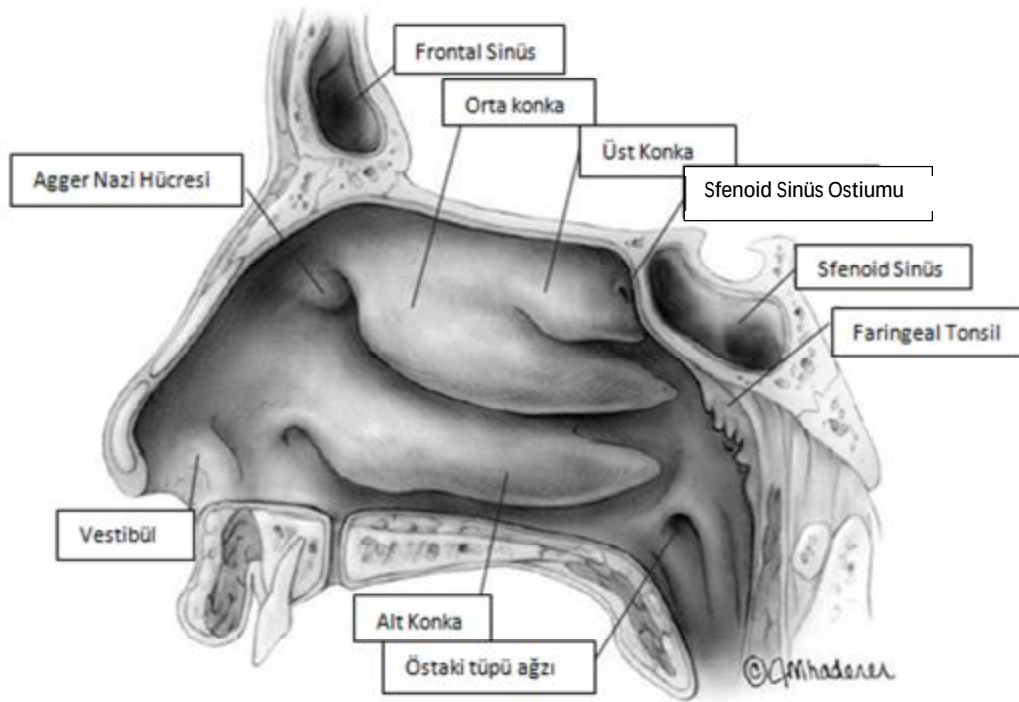
Burun boşluğunun en dar kısmı nazal valv bölgesidir. Bu bölge üst lateral kartilajların alt kenarları ile nazal septum arasındadır.¹⁷

Burun boşluklarının lateral kısımlarında konkalar bulunur. Konkalar her iki burun boşluğu lateralinde aşağıdan yukarıya alt, orta ve üst konka olmak üzere üç çifttir. (Şekil 4)

Alt Konka: Nazal konkaların en büyüğüdür. Kemiği diğer nazal yapılardan bağımsız bir kemiktir. Maksiller hiatusun alt kısmına yapışarak koanaya kadar uzanır ve etmoid, palatin ve lakrimal kemikle eklem yapar. Alt konkanın submukozal bölgesinde geniş bir kavernöz pleksus vardır. Bu yapı otonomik kontrol altındadır ve nazal

rezistansın kontrolünü büyük oranda üstlenir. Alt konkanın lateralinde kalan alan alt mea olarak adlandırılır, buranın anterior kısmına nazolakrimal kanal açılır.¹⁸

Orta ve üst konka: Etmoid kemiğin birer çıkıntısıdır.



Şekil 4. Burun boşluğu duvarındaki konka yapıları¹⁵

Orta konka, endoskopik sinüs cerrahisinde önemli bir anatomik landmark'dır. Posteriorunda orta konka palatin kemiğin lamina perpendikülaristeki krista etmoidalise yapışır. Bu yapışma yerine bazal (ground) lamella denilir. Bu yapı etmoid hücreleri anterior ve posterior olmak üzere ikiye ayırır. Orta konkanın anterioru ise kafa tabanında kribriform laminanın yan kenarlarına yapışır.

Paranasal Sinüsler: Maksiller, etmoid, frontal ve sfenoid sinüsler dört sağda, dört solda olmak üzere sekiz tanedir.

Maksiller Sinüs: Genellikle paranasal sinüslerin en büyük olanıdır. Maksiller kemik gövdesi içerisinde yer alır. Yetişkinlerde 25 mm genişlik, 34 mm derinlik, 33 mm yükseklikte ve hacmi 15 ml olup tabanı nazal kavitenin laterali, tepesi zigomatik çıkıntıya doğru olan üçgen piramid şekilli kavitedir.¹⁴ Maksiller sinüs altta maksillanın

alveolar ve palatin çıkıntısı ile komşudur. İkinci üst biküspid, birinci ve ikinci molar dişlerin apikalleri sinüs tabanı ile yakın ilişkide olabilir. Sinüs ön duvarı, maksiller kanin - insisiv dişler ve çevre periodontal dokuların inervasyonunu sağlayan infraorbital sinir ile komşudur. Sinüsün arkasında ve lateralinde posterior superior alveoler sinirler ve kan damarları bulunur. Maksiller sinüsün arka-medial duvarı, pterigopalatin fossanın ön sınırındır.¹⁹ Maksiller sinüsün ostiumu medial duvarın arka üst bölümünde lokalizedir. Sıklıkla yerleşim yeri infundibulum alt arka yarısı ve etmoid bulla ön alt yüzlerinin kesişme bölgesindedir.²⁰ Popülasyonun % 25-30'unda aksesuar ostiumlara rastlanır.²¹

Etmoid Sinüs: Nazal kavite ile orbita arasında, etmoid kemiğin lateralinde yer alırlar. Etmoid sinüslerin sayıları değişkendir. Her bir tarafta iki ile sekiz arasında ön etmoid hücre, bir ile beş arasında arka etmoid hücreler bulunur. Her bir etmoid, tabanı arkada, tepesi önde olan piramide benzemektedir. Yetişkinlerde ortalama olarak; uzunluğu dört - beş cm, yüksekliği iki buçuk - üç cm, genişliği arkada bir buçuk, önde yarım cm'dir. Bir etmoid sinüsün ortalama hacmi 14 ml'dir. Etmoid labirent lateralde orbitanın içerikleriyle ince bir kemik lamel olan lamina papirasea ile ayrılır.¹⁴

Frontal Sinüs: Frontal kemik içine uzanan bir çift sinüştür. Yetişkinlerde frontal sinüs ortalama olarak üç cm yüksekliğinde, iki buçuk cm genişliğinde, iki cm derinliğinde ve altı - yedi ml hacmindedir.¹⁴

Sfenoid Sinüs: Sfenoid kemik içinde lokalize bir çift sinüştür. Yetişkinlerde ortalama olarak 20 mm uzunluğunda, 22 mm derinliğinde, 17 mm genişliğinde ve yedi buçuk ml hacmindedir.¹⁴ Sinüsün üstünde serebral hipofiz, traktus olfaktorius, frontal lob bulunur. Ön - üst kısmında optik kiazma bulunur. Sinüsün alt duvarı nazofarinksin tavanı ile komşudur. Sinüs tabanının hemen altından vidian sinir geçer. Lateral duvarda optik sinir, internal karotis arter, kavernoöz sinüs ile komşudur. Optik sinir olguların yüzde altısında sinüs içine girer, karotis arter üzerinde % 25 olguda dehissans olduğu bildirilmiştir.²¹

2.1.4. Burun ve Parazanazal Sinüslerin Fizyolojisi

Paranazal sinüsler solunum kavitesinin içindedirler ve solunum mukozası ile örtülüdürler. Burun ile paranazal sinüsler birbirlerinin devamı olduklarından fizyolojik fonksiyonları beraber değerlendirilir. Paranazal sinüslerin fizyolojik fonksiyonları hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak sinüslerin fonksiyonları hakkında çeşitli teoriler

üretmiştir.²² Havayolunu sağlamak, kafatası ağırlığını azaltmak, önemli yapıları (orbita, beyin gibi) dış travmaların etkisinden korumak, solunum havasını akciğerlere uygun basınçta ve hacimde ulaşmasını sağlamak, solunum havasını filtre etmek, nemlendirmek, ısıtmak, vokal rezonansa katkıda bulunmak, yüz iskeletinin gelişiminde rol oynamak ve olfaktör sahanın alanını genişletmektir.

2.1.5. Burun ve Paranasal Sinüslerin Fonksiyonları

2.1.5.1. Solunum

A. Solunan Havanın Isıtılması, Nemlendirilmesi ve Filtrasyonu

Solunum fizyolojik şartlar içinde ve sağlıklı yapılabilmesi için, burunun üç ana görevi vardır:

- ü Solunum havasını ısıtma,
- ü Solunum havasını nemlendirme
- ü Solunum havasını yabancı cisimlerden süzerek filtre etmek.

Isıtma: Bulunulan yere göre dış ortamın ısısı -50 ile 50 °C arasında olabilir. Burun solunum sırasında bu havayı 31 -37 °C arasına getirebilme yetisine sahiptir. Bu ısıtma, ısının konveksiyon yoluyla nazal konkalardan solunan havaya iletilmesiyle olur. Nazal konkaların kanlanması sfenopalatin arterle olduğundan, nazal konkalardaki kanlanma arkadan öne doğru olmaktadır. Solunan havanın önden arkaya doğru hareket etmesi ve kan akımıyla hava akımının ters yönlerde olması, ısı transferinin daha etkin bir şekilde olmasını sağlar.

Nemlendirme: Mukus, epitel tabakasındaki kadeh (goblet) hücreleri ve lamina propriadaki müköz ve seröz bezler tarafından salgılanır. Solunan havadaki nem oranı hava nazofarinkse ulaştığında % 100'e ulaşabilmektedir.

Filtrasyon: Solunan havanın temizlenmesi havadaki büyük partiküller, nazal vestibüldeki kıllar ve nazal valv tarafından tutularak burun içine girmeleri engellenir. Partikül çapı üç mm'den büyük olan partiküller burun ön kısmında, çapı yarım mm ile üç mm arasında olan partiküller de nazal mukus tarafından tutulabilmektedir. Çapı yarım mm'den daha küçük olan partiküller ise alt havayollarına geçebilirler.²³

B . Nazal Hava Akımı ve Nazal Rezistans

Solunum sistemi rezistansının % 50'sinden burun sorumludur. Nazal rezistans, ekspiryumda akciğer alveollerinin daha uzun süre havayla dolu kalmasına yardımcı olur. İstirahat halindeki bir insanın inspirasyonu sırasında burunda daha çok laminar bir hava akımı söz konusudur. Yine istirahatte, ekspirasyondaki akım ise türbülant karakterdedir. Nazal hava akımında en önemli bölgelerden birisi, nazal pasajın en dar yeri olan nazal valv bölgesidir. Bernoulli etkisi nedeniyle, nazal hava akımı en çok bu bölgede negatif basınca neden olur ve alar kollaps ortaya çıkabilir.

Nazal hava akımı ve nazal rezistansın kontrolü nazal mukozadaki kan damarlarının yardımıyla olur. Burun mukozasında ve özellikle alt konkada bulunan venöz sinüzoidler (kapasitans damarları) otonom sinir sisteminin kontrolündedir.

C. Nazal Siklus: Nazal rezistans hem fizyolojik hem de patolojik olaylar nedeniyle değişikliğe uğrayabilir. Nazal siklus, nazal havayolu direncinin siklik bir şekilde ve fizyolojik olarak değişmesidir. Sağlıklı kişilerin % 80'inde nazal siklusun bulunduğu bildirilmiştir.²⁴

Burunun spontan konjesyon ve dekonjesyonu, 3 saatlik sikluslar halinde meydana gelir. Bu fizyolojik bir fenomendir (Şekil 5).



Şekil 5. Fizyolojik nazal siklus ve etkileri¹⁵

Nazal siklusta burun toplam havayolu direnci değişmez ve bu nedenle burunda anatomik bir bozukluğu olmayan insanlar nazal siklusu genellikle hissetmez.

2.1.5.2. Olfaksiyon

Çeşitli kokuların burun üst kısmına ulaşması ile koku end organ stimüle edilir ve koku duyulur. Olfaktör nöroepitel burun çatısında üst konkanın üstünde iki – dört cm²'lik alana yerleşmiştir. Bunun yanında orta konkanın ön yapışma bölgesinin üst ve altında da olfaktör reseptör nöronlar bulunur.²⁵ Burada olfaktör sinir hücreleri sayısı 100 milyon kadardır. Olfaktör nöroepitel çevre ile direk temas etmesi ve zedelenmiş nöronların yenilenebilmesi nedeniyle santral sinir sistemi içinde taktır.

2.2. Nazal Kavite ve Paranasal Sinüs Tümörleri

A.Benign tümörler:

- İnverted Papilloma
- Menenjioma
- Nöroma (schwannoma)
- Hemanjioma
- Jüvenil nazofaringeal anjiofibroma
- Kemiksel tümörler
- Ø Osteomlar
- Ø Ameloblastomlar
- Ø Fibröz displazi

B.Malign Tümörler:

- 1) **Epitelyal malign tümörler:** Skuamöz hücreli karsinom, transisyonel karsinom, adenokarsinom, adenoid kistik karsinom, malign melanom, olfaktör nöroblastom, indiferansiye karsinom
- 2) **Epitelyal Olmayan Malign Tümörler:**
 - a) Yumuşak doku sarkomları: Rabdomyosarkom, leiomyosarkom, fibrosarkom, liposarkom, anjiosarkom, miksosarkom, hemanjiyoperisitom
 - b) Bağ Doku Sarkomları: Kondrosarkom, osteosarkom
 - c) Lenforetiküler Tümörler: Lenfoma, plazmasitom, dev hücreli tümör
- 3) **Metastatik Kanserler:** Sinüslere metastaz yapan tümörler içinde en sık olarak hipernefrom ile göğüs ve akciğer kanserleri görölmektedir.

2.2.1. BENİGN TÜMÖRLER

2.2.1.1. Inverted Papilloma

Nazal vestibül mukozası skuamöz epitelle, nazal kavitenin superior kısmı ise olfaktör mukoza ile örtülüdür. Geri kalan nazal bölümler silli kolumnar epitelle döşeli olup, Schneiderien membran adı verilen ektodermden köken alır. Schneiderien papilloma ve yumuşak papilloma olarak da adlandırılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), histolojik olarak sinonazal papillomları inverted (endofitik) papilloma, ekzofitik (mantarimsı, fungiform, everted) papilloma, kolumnar hücreli (onkositik, silindirik) papilloma olmak üzere üç gruba ayırmıştır.^{2, 3} Inverted papilloma alttaki stroma içinde yayılım gösteren gerçek bir hiperplastik epitelyal neoplazmdır. Inverted papilloma griden kırmızıya kadar değişen renklerde , poliplere göre daha vasküler, daha sert, ışık geçirgenliği düşük, polipoid ve büyük hacimli lezyonlardır.^{26, 27} Tüm sinonazal tümörlerin % 0,5-4'ünü oluşturur.^{3, 26}

İnsidansı 5-15/1000000'dur.¹ Erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre dört kat daha fazla, ileri yaşlarda (5 - 8. dekad) sıktır. ¹ Çok sık rastlanmayan bu tümör nazal poliplere göre 1/25 sıklıkta görülür.^{3,26} Nadir görülse de, sık rekürrense eğilimi , lokal agresif ve maligniteyle ilişkisi nedeniyle bu benign tümöre ilgiyi arttırmaktadır. Kramer²⁸ 1874'de karnıbahar görünümlü mukozal tümörü tariflemek için 'papilleri olan tümör' terimini kullanmıştır. İlk olarak Ward²⁹ tarafından 1854 ve Bilroth tarafından 1855 yılında nazal kavitenin gerçek papillomu tariflenmiştir. 1935'de Kramer ve Som³⁰ bunların enflamatuar poliplerden patolojik farkını ortaya koymuştur . 1938'de Ringetz³¹ çevre dokulara lokal invaziv ve rekürrens potansiyeli olan lezyonun içe doğru büyüyen (invert) tabiatını tariflemiştir. 1963'de Lampertico²⁶ 'inverted' kelimesini isimlendirmeye ilave etmiştir.

Inverted papilloma % 10-15 skuamöz hücreli karsinomaya dönüşebileceği belirtilmiştir.³³ Bu dönüşüm iki yolla olmaktadır. Birincisi vakaların büyük çoğunluğu olan inverted papilloma ile simültane olarak skuamöz hücreli karsinomun küçük fokus halinde veya dominant parçası olarak yer alması (senkron karsinoma), ikincisi daha önce inverted papillomanın eksize edildiği yerden karsinomanın gelişmesidir (metakron karsinoma). Bu iki durum inverted papillomanın skuamöz hücreli karsinoma dönüşümünde prekürsör lezyon olduğunu akla getirmektedir. Yeni çalışmalarla inverted

papilloma oluşum mekanizması ve karsinomaya dönüşümünün etyolojisini aydınlatılmaya çalışılmıştır. Bunun bize malign transformasyon gösterme eğiliminde olan yüksek riskli hastaları belirlemede çok önemli faydası olmaktadır.

Sinonazal papillomaların üç tipi mevcuttur. Birincisi inverted papilloma (endofitik) en yaygın tip, sıklıkla lateral nazal duvar kaynaklı, makroskopik görünümü yüzeyi girintili çıkıntılı, parlak nodüler büyüme paterni gösteren sert, polipoid, bazen kesit yüzünde yarıklanmaların dikkat çektiğı, gri beyaz renkte lezyonlardır. Mikroskopik bulgularında nonkeratinize transizyonel tipte oldukça kalın katmanlar yapan skuamöz hücreler vardır. Inverted alanlarda iyi seçilen bir bazal membran izlenir ve invaziv büyüme yoktur. Makrofaj, musin ve hücrel debri içeren intraepitelyal mikrokistler karakteristiktir. Stromada ödem, fibrozis sık olup seromüköz glandlar belli belirsizdir. Inverted papillomalarda malign dönüşüm ender değildir ve bunun bir öncüsü olabilecek şiddetli displazik değışiklikler her papillomda dikkatle aranmalıdır. Malign transformasyon oranı % 2 - 27 arasında değışmektedir. İkincisi ekzofitik (fungiform, septal) papilloma, sıklıkla nazal septum kaynaklıdır. Makroskopik görünüm olarak papiller ya da verrükopapiller proliferasyon alttaki mukozayı tutmuştur. Mikroskopik olarak incelendiğinde, iyi differansiye skuamöz epitelle dōşeli dallanan fibrovasküler korlar oluşturdukları görölür. Epitel içinde veya lümende sil veya goblet hücreleri izlenebilir. Stromada seromüköz glandlar mevcut olup, mitoz, atipi ya da malign transformasyon son derece nadirdir. Üçüncüsü onkositik (silindirik, kolumnar hücreli) papilloma en nadir tiptir. Sıklıkla lateral nazal duvar kaynaklıdır. Makroskopik olarak; küçük, pembe, kahverenkte fragmente doku parçacıkları izlenir. Mikroskopik bulgularında; çok katlı onkositik veya kolumnar hücre proliferasyonları olup bu hücrelerin uzun papiller dallanmalar yaptığı bir kor çevresinde yerleştiğı görölür. Küçük epitel içi mikrokistler bu lezyonlarda da tipik olarak göze çarpar. Submukozada seromüköz glandlar vardır. Malign transformasyon % 4 - 17 olarak görölmektedir.³⁴

Inverted papilloma etyolojisi hala belirsiz olmakla birlikte, kronik enflamasyon, alerji, kronik sinüzit, çevresel faktörler ve virüsler ön plana çıkmaktadır.^{26, 27, 32} Muhtemel viral etyolojiyle ilgili bir çok çalışma yapılmıştır. Esas üzerinde durulan HPV, SNIP'lı vakalarda pozitif bulunmuştur, ama HPV DNA bütün olgularda görölmemiştir.⁴

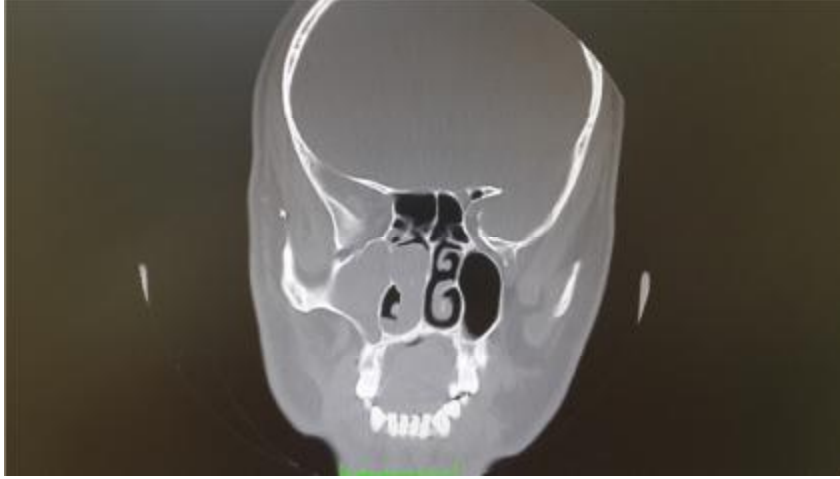


Şekil 6. İnverted papilloma endoskopik görünümü

En sık lateral nazal duvarda, orta meatus alanında yerleşirler.³⁵ Tanı konulduğunda genellikle nazal kaviteyi tamamen doldurmuş olarak görülür. Komşu yapıları da tutmuş olabilirler. En sık maksiller sinus ve etmoid sinüsleri tutarlar, fakat orbita, frontal ve sfenoid sinüsler de tümör içerebilir.

Malignensi olmadığı zaman çevre dokulara gerçek invazyon yoktur. Çevresel yapılarda daha çok itilme, basınç nekrozunun neden olduğu destrüksiyon görülmektedir. En genel semptomu tek taraflı nazal tıkanıklıktır. Beraberinde rinore, epistaksis, postnazal akıntı, ağırlık hissi, hipoosmi, anosmi, epifora şikayetleri olabilir. Fakat sekonder bir enfeksiyon ya da malignensi olmadıkça hafif bir ağrı vardır. BT tümörün değerlendirilmesinde gerekli bir tetkiktir. Her ne kadar patognomik radyolojik bulgusu yoksa da hastalığın erken döneminde yumuşak doku dansitesi şeklinde tutulum, daha ileri evrelerde opasifikasyon, mukozada inceltme ve kemik yapıda destrüksiyon izlenmektedir. Senkronize kronik sinüzit ve sekonder kemiksel sklerozis bulunabilir. Lee³⁵ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada inverted papillomalı hastalarda BT'deki fokal hiperostozis görünümü % 63,2 oranında görüldü, bunlarında % 89,1 oranında tümörün kaynaklandığı lokalizasyonu doğru bir şekilde göstermektedir. Fokal hiperostozis, tümörün kaynaklandığı yeri ve yapılacak cerrahinin planı ve genişliğini belirlemekte faydalıdır. Ojiri³⁶ ve arkadaşlarına göre BT'de spesifik olmayan bulguların MR ile üstesinden gelinebilir, tümör dokusu inflamatuvar değişikliklerden ayrımı yapılabilir, T2 sekansında ve kontrastlı (gadolinium) T1 sekansı serebriform patern % 80'inde belirlenmektedir. Bu serebriform patern görünümü diğer sinonazal tümörlerde sıklıkla

izlenmemektedir.³⁶ T1 sekansında kas dokusu ile izointens veya çok hafif hiperintens, T2 sekansında hiperintens görünüm mevcuttur.³⁶



Şekil 7. BT (koronal kesit) sağ paranasal sinüs kaynaklı inverted papilloma



Şekil 8. MR (koronal kesit) sol paranasal sinüs kaynaklı inverted papilloma

Tanı biyopsiyle teyit edilmelidir. Tümörün lokalizasyonu ve yayılımına göre cerrahi yaklaşım belirlenmektedir. Cerrahi planlarken geniş ekspozisyon ve tam bir eksizyon sağlayacak yaklaşım tercih edilmelidir. Ameliyat sonrası dönemde hastanın yakın klinik takibi en az ameliyat kadar önem taşımaktadır. Rekürrenslerden korunmak için komplet eksizyon gereklidir. Yüksek rekürrens oranına tümörün nazofrontal

duktusa, supraorbital etmoid hücrelere, lakrimal fossaya, maksiller sinüsün infraorbital bölgesi yayılımı eşlik eder.³⁷ Rekürrenslerin çoğu ilk iki yıl içinde olmaktadır. Sigaranın rekürrensi arttırdığı bildirilmiştir.³⁷ İnverted papillomanın tedavisi tümör dokusu bırakmadan geniş cerrahi eksizyondur. SNIP'lı vakaların tedavisinde cerrahi tedavi ve radyoterapinin karşılaştırıldığı literatürde çalışma yoktur.



Şekil 9. Medial maksillektomi yapılmış SNIP'lı hastanın peroperatif görünümü

Lawson³² ve ark. radyoterapiyi malign vakalarda cerrahiye ek tedavi olarak veya tümörün tamamen çıkarılması mümkün olmayan vakalarda önermişlerdir. Kemoterapi tedavisi ile Podd³⁸ ve ark. maligniteyle ilişkili vakalarda kullanılabileceği belirtiliyor, yalnız bununla ilgili çalışmalar oldukça kısıtlıdır.

2.2.2. Malign Tümörler

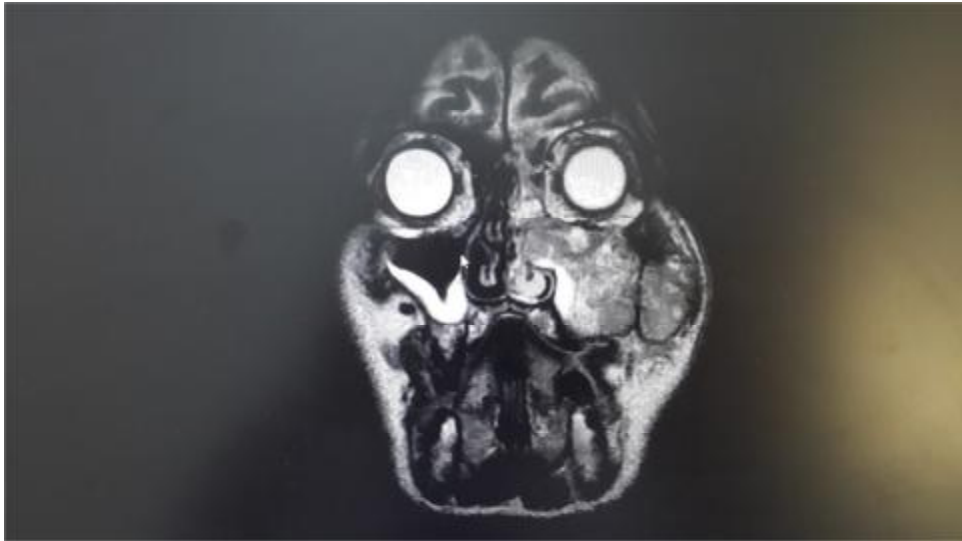
2.2.2.1. Epitelyal Malign Tümörler:

2.2.2.1.1. Yassı Hücreli Karsinom

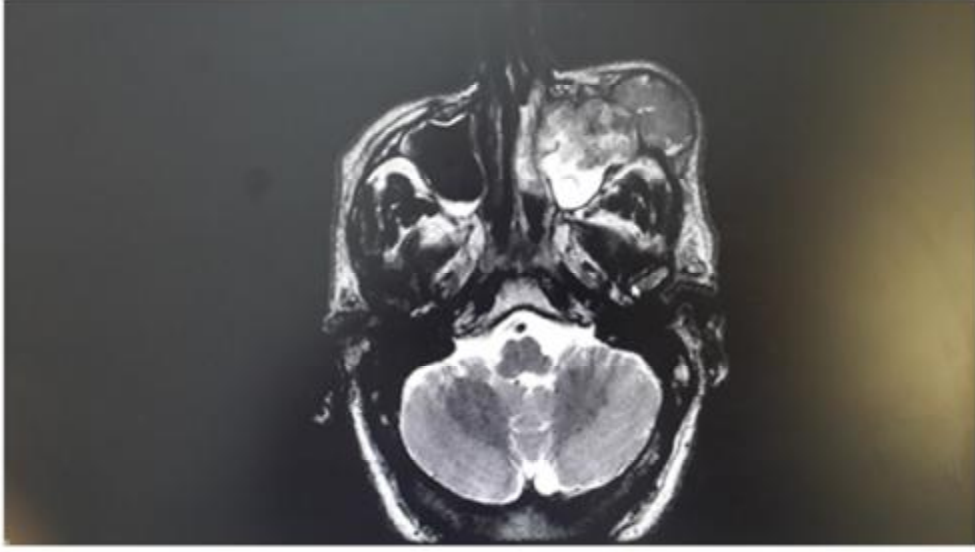
Nazal kavite ve paranazal sinüs kanserleri tüm baş - boyun malignitelerinin % 3'ünü oluşturmaktadır. Yassı hücreli karsinomların % 70'i maksiller sinüste, % 12'si nazal kavitede, % 10'u diğer sinüslerde ve % 7'si nazal vestibülde yerleşir. Nazal vestibül tümörlerinde sigara, nazal kavite tümörlerinde sigara ve endüstriyel nikel

maruziyeti, maksiller sinüs tümörlerinde de endüstriyel krom, hardal gazı, izopropil, alkol ve medikal radyonüklid thorotrast maruziyeti etyolojide sorumlu tutulmaktadır. Bunlar dışında kronik sinüzit, oroantral fistül, rinoskleroma gibi yassı metaplaziyi tetikleyen kronik enflamatuvar durumlar da yassı hücreli karsinom gelişimine yol açabilir. Yassı hücreli karsinom en sık 55 - 65 yaşlarında ve erkeklerde görülür. Olguların % 15'inde septal perforasyona sekonder çift taraflı tümörler izlenir. % 15'inde de senkron ya da metakron ikinci primer tümör eşlik eder.

Histopatolojik olarak keratinize ve nonkeratinize karsinom olarak ikiye ayrılıyor. Keratinize yassı hücreli karsinom nükleer sitolojik differansiyasyon, keratin incileri oluşumu ve çeşitli stromal invazyon paternleriyle karakterizedir. Nonkeratinize ise; bazal membranla çevrili neoplastik hücre yuvalarının itici ya da pleksiform invaziv paterniyle karakterizedir. Her iki tipte de nazal tümörler paranasal yerleşimlere göre daha iyi prognoza sahiptir. Nazal ve paranasal yerleşimli nonkeratinize karsinomlar yassı hücreli karsinoma göre daha iyi prognoza sahiptir.^{41, 42}



Şekil 10. MR (koronal kesit) sol maksiller sinüsü dolduran sol nazal kaviteye ve ciltaltı dokuya doğru uzanan sinüs duvarlarını destrükte eden inverted papilloma zemininde skuamöz hücreli karsinom



Şekil 11. MR (aksiyal kesit) sol maksiller sinüsü dolduran sol nazal kaviteye ve ciltaltı dokuya doğru uzanan inverted papilloma zemininde skuamöz hücreli karsinom

2.3. Evreleme ve Prognostik Faktörler

Nazal kavite ve paranasal sinüs tümörlerinin evrenmesi konusunda henüz yeterli bilgi birikimi ile ortak görüş oluşturulamamıştır. Bunun nedenleri arasında; bu bölge tümörlerinin daha az sıklıkta görülmesi, her bir ayrı sinüs yerleşimi için ayrı evreleme sisteminin tanımlanması gerekliliği sayılabilir. Ayrıca bu bölgede yerleşen küçük boyutlu lezyonların da sıklıkla kemik invazyonu yapabilmesi, belirsizlik ve karışıklıklara yol açabilmektedir. Evreleme için klinik muayene, endoskopik yöntemler, BT, MR incelemeleri esastır.

Maksiller ve etmoid sinüs tümörleri için AJCC'nin 2010 yılında güncellediği TNM evreleme sistemi önerilmiştir.

Maksiller sinüs

- T1: Kemik erozyonu veya destrüksiyonu yapmadan maksiller sinüs mukozasında sınırlı tümör
- T2: Tümör kemik erozyonu veya destrüksiyonu yapmış, sert damağa ve/veya orta meatusa yayılmış, maksiller sinüs arka duvarı ve pterigoid plate'leri tutmamış
- T3: Maksiller sinüs arka duvar kemiği, subkutan dokular, orbita tabanı ya da iç duvarı, pterigoid fossa, etmoid sinüse yayılmış tümör
- T4a: Tümör anterior orbital içeriği, yanak derisi, pterigoid plate'ler, infratemporal

fossa, kribriiform plate, sfenoid veya frontal sinüsleri invaze etmiştir.

T4b: Tümör orbital apeks, dura, beyin, orta kranial fossa, trigeminal sinirin maksiller dalı hariç diğer kranial sinirler, nazofarinks veya klivus

Etmoid sinüs

T1: Tümör kemik tutulumu yaparak veya yapmadan herhangi bir alt anatomik bölgeyi tutmuş

T2: Tümör kemik tutulumu yaparak veya yapmadan bir bölgede iki alt anatomik bölümü tutmuş veya nazoetmoidal komplekste komşu bölgeye uzanmış

T3: Tümör orbita tabanı veya medial duvarını, maksiller sinüsü, damağı veya kribriiform plate'i invaze etmiş.

T4a: Tümör anterior orbital içeriği, burun veya yanak derisi, minimal anterior kranial fossayı, pterigoid plate'leri, sfenoid veya frontal sinüsleri invaze etmiş

T4b: Tümör orbital apeks, dura, beyin, orta kranial fossa, trigeminal sinirin maksiller dalı hariç diğer kranial sinirler, nazofarinks veya klivus.

Bölgesel Lenf Nodları

N0: Nodül yok.

N1: Aynı tarafta üç cm veya daha küçük tek nodül.

N2a: Aynı tarafta üç cm ile altı cm arasında çapı olan tek nodül.

N2b: Aynı tarafta altı cm'den daha küçük multipl nodüller.

N2c: İki taraflı veya karşı taraf boyun bölgesinde altı cm'den küçük multipl nodüller.

N3: Altı cm'den daha büyük metastatik lenf nodu/nodları.

Uzak Metastaz

M0 : Uzak metastaz yok , M1: Uzak metastaz var.

Evreleme

Evre 1: T1N0M0

Evre 2: T2N0M0

Evre 3: T3 veya N1

Evre 4a: T4a veya N2

Evre 4b: T4b veya N3

Evre 4c: M1

Prognozu etkileyen en önemli faktör evre olup, tümör ya da nodal evresi ileri olgularda etkin lokal kontrol ve uzun süreli sağkalım olasılığı azalır. Evre, histolojik özellikler dışında hastaya bağlı faktörlerde prognoza etkili olabilir.

Krouse, SNIP'lı vakaları endoskopik bulguları, BT ve MR görüntüleme yöntemlerine göre evrelendirmiştir (tablo 1). Boyut, lokalizasyon ve maligniteyle ilişkili olarak dört gruba ayırmıştır.

Tablo 1. İnverted Papillomda Krouse Evreleme Sistemi (Krouse 2000)⁴⁴

T1 Tümör tamamen nazal kavitede lokalizedir. Sinüslere ve ektranazal yapılara uzanmamıştır. Malignensi yok.
T2 Tümör osteomeatal komplekse, etmoid sinüslere ve maksiller sinüs medial ve üst duvarında sınırlı. Nazal kavite tutulumuyla beraber veya izole olabilir. Malignite yok.
T3 Tümör maksiller sinüs lateral, anterior, posterior, inferior duvarları ile sfenoid sinüs veya frontal sinüslerden birinde tutulum mevcuttur. Malignite yok.
T4 Tümör nazal kavite veya sinüs sınırlarının dışına uzanmıştır. Orbita, intrakraniyal bölge ya da pterygomaksiller fossa invazyonu mevcuttur. Malignite var ya da yok.

SNIP ile ilgili çeşitli prognostik faktörler önerilmiştir. Lawson³² ve ark. rekürrens ile ilgili tek prognostik faktör tümörün büyüklüğü olduğunu belirtmişlerdir. HPV ve subtipinin önemi bugünkü bilgiler ışığında henüz net değildir. Bazı otörler HPV subtipinin rekürrens prognozunu etkileyebileceğini belirtmişlerdir. Beck⁴⁵ ve ark. HPV tip 6 veya 11 pozitif olan SNIP'lı hastalarda HPV tip 16 veya 18 pozitif olan hastalara göre rekürrens oranını daha düşük bulmuşlardır.

2.4. Cerrahi

Paranasal sinüs tümörlerinin rezeksiyonu, 3 önemli aşaması olan bir cerrahi planlamayı gerektirir. 1. aşama; tümörün en blok çıkarılabilmesi için, ameliyatta rezeke

edilecek kemik ve yumuşak doku yapılarının belirlenmesi, 2. aşama; gerek estetiğın gerekse fonksiyonel dokuların mümkün olduğunca korunmasına dikkat edilmekle beraber, yeterli bir cerrahi görüşün sağlanması için uygun yaklaşım yolunun tasarlanması ve 3. aşama; en iyi avantajı sağlayacak prostetik ve/veya yumuşak doku teknikleri kullanarak onarım işleminin de planlanmasıdır. Bu bölgenin benign ve malign tümörlerinin cerrahisinde çeşitli cerrahi yöntemler uygulanmaktadır.

1. Eksternal etmoidektomi: Etmoid bölgesindeki benign tümörlerin çıkarılması, orbitanın medial kısmının ve sfenoetmoidal bölgenin drenajı veya biyopsisi için, en uygun ve basit yöntemdir. Burnun lateralinden yapılan insizyonla başlanır. Orbitanın medial duvarı ve etmoid labirent gibi kemik yapılar rezeke edilebilir.
2. Inferior medial maksillektomi: Maksiller sinüsün medial duvarı ile alt konkanın çıkarılması için planlanan girişimdir. En çok inverted papilloma için kullanılmaktadır. Burnun lateralinden yapılan insizyonla girilir. Bu bölgeye sublabial yaklaşımla da ulaşılabilir, fakat bu durumda en blok olarak çıkarılması zor olur. Kemik eksizyonlarının sınırları, yanda infraorbital foramenin medialinden geçen vertikal çizgiyi, aşağıda burun tabanını, yukarıda lakrimal fossa ve orta meatusu, arkada da alt konkanın posterior sınırını içermektedir.
3. Midfasiyal degloving- iki taraflı inferior medial maksillektomi: Burunda membranöz septuma transfiksion insizyonu yapılır ve bu yana doğru transkartilajin z insizyonla birleştirilir. Sonra ağız içinde gingiva-bukkal insizyon yapılır ve yanlara yani orta hattın maksiller çıkıntılara doğru uzatılır. Cerrahi alanın ortaya konabilmesi için nazal kemik yapıdan deriye doğru makasla transkartilajin z insizyon yapılır. Maksilla üzerinde subperiostal planda diseksiyon uygulanır. Bu diseksiyon nazal deglovingi apertura piriformisle birleştirir.
4. Medial maksillektomi: Genişletilmiş rinotomi eksternal insizyonu ile girilir. Bu ameliyatta tüm lateral duvar kaldırılır, etmoid ve maksiller sinüsün içi boşaltılır. Burun i ini tamamen dolduran tümörlerde, çift taraflı rinotomi insizyonu ile girilerek, çift taraflı medial maksillektomi ve damak rezeksiyonu yapılabilir.
5. Radikal maksillektomi: Maksilla ile birlikte nazal kemik, etmoid sinüs ve bazı durumlarda pterigoid platelerin çıkarılmasıdır. Cerrahi yaklaşımda Weber -

Ferguson insizyon kullanılır. Tümörün lateral uzantısı fazla ise, görüş alanını uzatmak için insizyon göz altında uzatılabilir. Bu ameliyat maksillaya sınırlı kalmış malign tümörlerde yeterli olmaktadır.

6. Kraniyofasiyal rezeksiyon: İleri evre paranazal sinüs malign tümörlerinde kafa içine yayılım saptanmış olgularda, nöroşirurji ekibi ile beraber uygulanan kraniyofasiyal rezeksiyonda; kraniotomi ile frontal osteoplastik flep kaldırıldıktan sonra ön kafa çukuru açığa koyulmaktadır. Bu yolla frontal lob yukarıya doğru çekilerek hem dura infiltrasyonu kafa içinden de kontrol ve gerekirse eksize edilmiş, hem de transsfenoidal yaklaşım ile tümör rezeksiyonu tamamlanmış olmaktadır. Ayrıca kraniyofasiyal rezeksiyonda tümör ile infiltre olan durayı geniş olarak çıkardıktan sonra duraplasti de uygulanabilmektedir.
7. Endoskopik Sinüs Cerrahisi: Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi tekniği Messerklinger ve Wigand tarafından tanımlanan yaklaşımlardan geliştirilmiştir.⁴⁶ Messerklinger tekniği kronik enfeksiyona sebep olan normal paranazal sinüs mukosiliyer temizlenmesini bozan inflamatuvar veya anatomik patolojilerin giderilmesi ile anterior ve posterior yaklaşımları içerir.⁴⁷ İşlem infundibulumu göstermek için orak bıçakla unsinat prosesin çıkartılması ile başlar. Klinikte tanımlandığı gibi parçalara ayırma işlemi frontal sinüs ostiumunun görünüşü ve etmoidin çatısının tanımlanması için etmoid bullanın kaldırılması ile devam eder. Kafa tabanı tanımlandığında parçalara ayırma işlemi geride kalan anterior etmoidal hücrelerin, posterior etmoidal hücreler ve son olarak sfenoid sinüsün doğrudan görüş altında açılarak çıkarılması ile devam eder. Maksiller sinüs ostiumu 30 derece teleskop kullanılarak tanımlanır ve gerekirse genişletilir. Wigand, Messerklinger tarafından ana hatları belirlenen birçok prensibi vurgular. Ameliyat sonrası normal mukosiliyer temizlemeyi desteklemek için mukozal korumayı ve doğal ostiumu muhafaza etmeyi içerir. Wigand⁴⁸ tekniğinin ana farkı tam etmoidektomi için posteroanterior görüşü içerir. Bu teknik orta konkanın parsiyel çıkarılması ile başlar, posterior etmoidal hücrelerin açılması ve sfenoid sinüs ön duvarının kaldırılmasını içerir. Kafa tabanı sfenoid sinüs içerisinde tanımlandıktan sonra, keserek çıkarma işlemi önde posterior ve anterior etmoidler içinde devam eder. Bu tekniğin ana avantajı etmoidin geriye doğru görüşü sırasında erken olarak kafa tabanının görüşüdür.

Endoskopik sinüs cerrahisinin kapsamı patolojiyi ortadan kaldırmak, sinüslerin drenajını sağlamak ve fizyolojik fonksiyon için mukozanın korunması ile cerrahi işlevsel olmalıdır.

SNIP cerrahisi öncesinde mutlaka BT veya MR görüntülemesi cerrahi planı yapmak için gerekmektedir.³³ Cerrahinin amacı ilk girişimde hastalığı eradike etmektir. Cerrahinin diğer önemli amacı ameliyat sonrası takibe izin verecek şekilde geniş görüş sağlamasıdır. Lateral rinotomi uzun yıllardır SNIP tedavisinde kullanılan cerrahi yöntemlerden biridir. Cerrahi sırasında geniş görüş alanı sağlar ve rekürrens oranı düşüktür. Fakat bu prosedür epifora, kronik dakriosistit, yüzde skar oluşumu, östaki tüpü disfonksiyonuna ve diplopiye sebep olabilir.⁴⁹ Alternatif tedavi yöntemi midfasiyal degloving yöntem ile geniş intraoperatif görüş alanı sağlar ve bilateral SNIP'lı vakalarda geniş eksizyona izin verir.⁵⁰ Krouse ve ark. yaptığı çalışmada daha az agresif yöntem olan Caldwell-Luc yaklaşımı yüksek rekürrens göstermiştir.⁵¹ Waitz ve Wigand ilk defa endoskopik cerrahi sonuçlarını bildirmişlerdir, açık tekniklere göre rekürrens oranı kötü değildir (sırasıyla % 17 ve 19).⁵² SNIP vakaların çoğunluğu lateral nazal duvar kaynaklı olduğu için medial maksillektomiyle en iyi sonuçlar alınmaktadır.⁵³

2.5. P53

P53 geni ilk defa 1979 yılında Lane ve Crawford, bunların hemen arkasından da Linzer ve Levine tarafından tanımlanmıştır. David Lane^{54, 55} ise immunhistokimyasal yöntemlerle insan tümörlerinde p53 genini göstermiştir. P53 proteini 53 kilodalton (kDa) ağırlığında olup, hücre siklus kontrolü, DNA tamiri, hücre diferansiasyonu ve apoptozda görevli nükleer fosfoproteindir. Genomda mutasyon olmasını önleyerek genom stabilitesini koruyan bir transkripsiyon faktörü olarak görev yapar. Bu nedenle p53'e "genomun gardiyanı" denir. P53 geni 17. kromozomun kısa kolu üzerinde 17p13-1 pozisyonunda bulunan bir tümör supressor gendir. 16-20 kb uzunluğunda olan bu gen 11 eksondan oluşmaktadır. 2. ve 11. eksonda bulunan DNA kısmı 8-10 kb uzunluğunda olup kodlama yapamaz.^{56,57, 58}

Kanserler üzerine yapılan moleküler, biyolojik son çalışmalar tümör süpressör genlerin fonksiyon kaybının tümör oluşumunda önemli bir rol aldığını göstermiştir. En iyi bilinen tümör süpressör genlerinden biri p53'tür. P53, proteini DNA tamiri, hücre

döngüsünün kontrolü, genomik kararlılığın sağlanması, kromozom ayrılmasının düzenlenmesi, gen ifadesinin düzenlenmesi, yaşlanma ve programlı hücre ölümü gibi birçok hücrel olayda rol transkripsiyonlarını düzenleyerek ya da diğer proteinler ile veya doğrudan DNA ile fiziksel olarak etkileşerek gerçekleştirmektedir.⁵⁹ P53'ü normal olan hücreler p53 immün reaktivitesi göstermezler ama mutant p53'lü hücreler çok yüksek miktarlarda p53 proteini sentezlerler ve bunlar immünohistokimyasal olarak belirlenir hale geçer. Mutant p53 birikimi şu ana kadar meme, akciğer, mide, kolon ve mesane karsinomlarında azalmış yaşam süresi ile ilişkisi gösterilmiştir.⁶⁰

P53 geninin iki tipi vardır. Wild tip normal fonksiyonel tiptir. Kısa ömürlü olup, ömrü 6 - 20 dakika kadardır.^{61, 62, 63} Dokularda saptanması zordur.^{64, 65, 66, 67} Diğer tip ise mutant tip olup ömrü 3 - 6 saat kadardır. İmmunhistokimyasal olarak dokularda kolayca saptanır. P53 genindeki mutasyonlar insan tümörlerinde en sık rastlanan genetik değişiklikler olma özelliğini taşır.^{62, 63, 64, 65} İnsanlarda görülen tümörlerin % 50'sinden fazlasında p53 geninde mutasyon saptanmıştır. İlk tanımlandığı yıllarda sadece bir onkogen olarak görev yaptığı düşünülen p53 geninin daha sonraları sadece mutant formunun anormal hücre büyümesinde rol oynadığı, normal p53 geninin ise tümör oluşumunu baskıladığı anlaşılmıştır. Kolon, meme, akciğer, mesane, endometrium gibi birçok organın epitelyal tümörleri yanısıra mezenkimal, nöronal ve lenfoid kökenli çeşitli tümörlerde p53 geninin homozigot kaybı saptanmıştır.^{61, 62, 64, 67}

İlk olarak Vogelstein^{68, 69}, kolorektal kanserlerde 17. kromozomda p53 geninin mutasyona uğradığını göstermiştir. Çeşitli mutasyonlar sonucu normal hücrelerden salınan p53 geninin iki allelden biri kaybolmaktadır.^{67,69} P53 gen kaybı nokta mutasyon, delesyon, rearanjman, insersio ile olmaktadır. P53 geninde görülen en büyük mutasyon şekli nokta mutasyondur.⁶⁹ Gen mutasyonları özellikle DNA'ya spesifik bağlanma bölgeleri olan 100-300. aminoasit bölgeleri arasında gelişir.⁶⁹ Bu geni diğer tümör baskılayıcı genlerden ayıran en önemli özellik, tümör baskılayıcı fonksiyonunun kaybı için hücrede tek bir allelin inaktivasyonunun yeterli olmasıdır. Bunun nedeni bazı mutant p53 proteinlerinin hücrel heat shock protein "hsc 70" ile bağlanması, bunlara normal p53 proteinin de bağlanıp uzun yarı ömürlü ve fonksiyon görmeyen kompleksler oluşturmasıdır. Bunun sonucunda mutant p53 proteini, normal p53 proteinini inaktive etmiş olur. Bir mutant ve bir normal allel taşıyan hücre hiç fonksiyonel p53 proteini yokmuş gibi davranır. Bu tip mutasyonlara "dominant negatif" denir. Çünkü mutant

allel dominant olarak davranır ve normal allelin fonksiyonunu engeller.^{55, 62, 64, 69} Nokta mutasyon sonucunda konformasyon değişikliği olan p53 proteininin yarı ömrü 3-6 saate kadar uzar ve bu nedenle normal p53'den farklı olarak immünohistokimyasal olarak saptanır.^{54, 64} P53 hücrede normal koşullarda bazal seviyede ve inaktif halde bulunur. Fizyolojik şartlar altında yaşam süresi 20 dakika gibi oldukça kısadır ve ubiquitin aracılığı ile proteolize uğrar. Hücre bölünmesine ya da hücrenin hayatını sürdürmesine müdahale etmez. P53 seviyesinin düşük fakat sabit bir seviyede tutulması p53'ün mdm2 adlı proteinle olan döngü halindeki ilişkisi sayesinde sağlanır. Yani p53'ü bazal seviyede tutan mdm2 proteindir.^{54, 61, 62} Mdm2 proteini p53'ü inaktive eder ve onkogen olarak davranır.

Hipoksi, DNA hasarı, düzensiz büyüme sinyalleri, onkogenler, ısı şoku, nitrik okside maruz kalma gibi çeşitli stres koşulları p53'ü hızla aktive eder. P53 özellikle DNA hasarına hızla tepki verip DNA'nın tamirini sağlayacak mekanizmaları aktive edebilir. Stres koşullarında p53 miktarı hızla artar ve aktif hale gelir. P53 miktarının artması hem yarı ömrünün arttırılması ile hem de yüksek oranda p53 mRNA'sından protein translasyonu yapılması sayesinde sağlanır.

P53'ün en önemli iki temel etkisi:

- 1) Hücre siklusunun bloke edilerek büyümenin durdurulması
- 2) Apoptozisin başlatılmasıdır.^{62, 64}

P53'ün ana mekanizması p16, CyclinD, cdk4 ve Rb'den oluşan ve hücre bölünmesi sırasında G1'den S fazına geçisi kontrol eden mekanizmadır. Kanserlerin % 25'inde bu dört proteinden birinde mutasyon görülmektedir. Rb proteini E2F proteinine bağlanarak, E2F'nin asıl görevi olan DNA'ya bağlanmasını engeller. E2F DNA'ya bağlanarak, hücre siklusunu devam ettirmek için gerekli olan siklin ve cdk'lerin mRNA'larının üretimini sağlar. Dolayısıyla Rb hücre bölünmesini engelleyici bir proteindir. Cdk4'ün görevi ise Rb'yi inhibe etmektir. Cdk4, Rb'ye bağlanarak Rb'nin E2F'ye bağlanmasını engeller. Cdk4'e etki eden üç değişik protein vardır:

Bunlar siklinD, p16, p21'dir. p21, p53 tarafından aktive edilmiş olup cdk4'ü inhibe eden bir proteindir. P53 stres anında p21'in üretimini arttırır ve bu şekilde hücre siklusunu durdurur. Buna hücrenin G1 fazında tutuklanması denir. p21 yüksek

oranlarda üretildiğinde PCNA adlı proteine de bağlanmak suretiyle, PCNA'nın DNA'nın polimerizasyonundaki görevini inhibe eder. PCNA'nın başka bir görevi ise DNA'nın tamirinde aldığı roldür, fakat bu p21 tarafından inhibe edilmez. P53'ün G2 fazında hücrenin tutuklanmasında da rol oynayabileceğine dair bir takım bilgiler mevcuttur. Hücredeki kromozomların yavru hücrelere eşit bir şekilde dağıtılmasından sorumlu mekanizmada aksaklık olması durumunda p53 aktive edilir ve hücre bölünmesi bu aşamada durdurulur. Bu da p53'e "genomun gardiyanı" denilmesini destekleyen başka bir korunma mekanizmasıdır: Eksik ya da ekstra kromozomlu hücrelerin üretilmesi bu şekilde önlenmiş olur.^{61, 62, 64, 70, 71} Sonuçta; p53 DNA'daki hasarı bilinmeyen mekanizmalarla hisseder ve DNA tamir genlerini aktive eder, böylece meydana gelen hasarın tamirini sağlar ve siklusu kaldığı aşamadan devam ettirir. Zarar görmüş DNA'sı olan ve bunu tamir edemeyen hücre p53 tarafından apoptozise gönderilir.^{62, 64, 67, 70}

P53'ün homozigotik kaybı durumunda hasar görmüş DNA tamir edilemez ve hücre içerisinde mutasyonlar sabitlenir. Sonuçta hücre malign transformasyona doğru giden tek yönlü bir yola girmiş olur.

2.6. Ki-67

Ki-67 antijeni; 10. kromozomun uzun koluna lokalize (10q 25) bir gen tarafından kodlanır. Hücre siklusunun tüm aktif fazlarında (G1, S, G2 ve mitoz) varlığını gösteren bir nükleer antijendir. Hücrelerin proliferasyon olmadığı G0 fazında izlenmez. G2 ve M fazında en yüksek seviyededir.^{72, 73, 74}

İmmunhistokimya ile Ki67 için pozitif nükleer boyanma gösteren hücre yüzdesi, proliferatif fraksiyonu gösterir. Agresif tümörlerde bu oran yüksektir.⁷⁴ Birçok sistem tümörlerinde (meme, akciğer, özofagus, böbrek, prostat kanseri, malign melanom, nonhodgkin lenfoma, glial tümörler) yüksek Ki67 oranı, kötü prognostik faktör olarak gösterilmiştir.^{75, 76}

2.7. Human Papilloma Virüs

HPV rahim ağzında ve mukozalarda (ağız içi ve vajina mukozası gibi) enfeksiyon yapan ve kondilom adı verilen siğil şeklinde kitlelerin oluşumuna neden olan bir virüstür. Vücuda girdiğinde hücreler içine yerleşir, kişinin vücudunun zayıf düştüğü

zamanlarda (stres, uykusuzluk, beslenme bozukluğu gibi) enfeksiyonundan yıllar sonra bile alevlenerek rahim ağzı kanserinin gelişmesinde ana etken olarak rol oynar. HPV, hem erkeklerde hem kadınlarda, cinsel temas ile bulaşan en yaygın hastalıklardan biridir. Bu yüzden HPV enfeksiyonunun erken teşhisi çok önemlidir. HPV cinsel yolla bulaşır. Özellikle çok sayıda cinsel partneri olan kişilerde yaygındır. Oldukça bulaşıcı bir virüstür. Virüs, oral ve anal cinsel ilişki ile yayıldığı için toplumdaki cinsel yönden aktif pek çok kişiye bulaşabilir.

HPV'nin tespitinde kullanılan yöntemler:

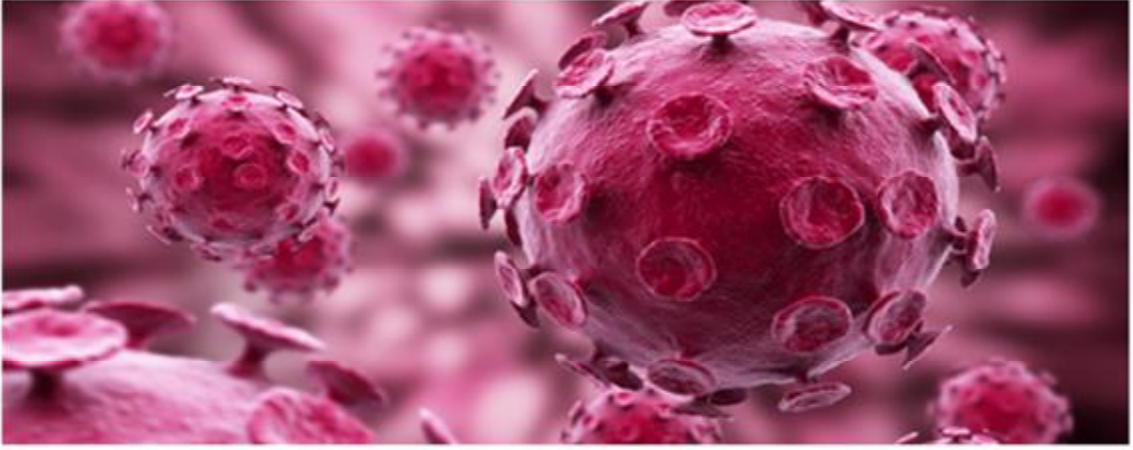
- 1) Smear testi
- 2) Kolposkopik muayene
- 3) Hibrid capture HPV DNA testi pap-smear testi gibi ucu pamuklu bir çubuk ile rahim ağzından sürüntü alınır ve laboratuvarında bir DNA testi ile servikal hücrelerde ve dokularda HPV DNA'sını yakalamaktadır. Bu HPV testi görülebilir hücre değişiklikleri olmadan bile HPV'nin varlığını gösterebilir ve mevcut HPV tipini düşük risk veya yüksek risk olarak tanımlayabilir.

Tedavide vücuttaki virüs yok edilemez. Sadece oluşturduğu lezyonlar tedavi edilebilir. Son yıllarda HPV aşılı da uygulanmaktadır.

2.7.1. Human Papilloma virüsün Karsinogenezdeki Rolü

Son yapılan araştırmalarla birlikte 200'e yakın HPV tipi bulunmuştur.⁷⁷ Serviks kanserinin etyolojisinde % 100'e yakın oranlarda HPV suçlanmaktadır.⁷⁷ Serviks karsinomlarının dışında vulvar, anal ve penil kanserlerin bir kısmının HPV ile ilişkili olduğu görülmüştür. Orofaringeal kanserlerin ise % 20'sinde HPV saptanmıştır. Son çalışmalar, derinin yassı epitel hücreli karsinomunda da HPV'nin rol oynamasının mümkün olabileceğine dikkat çekmiştir.⁷⁷

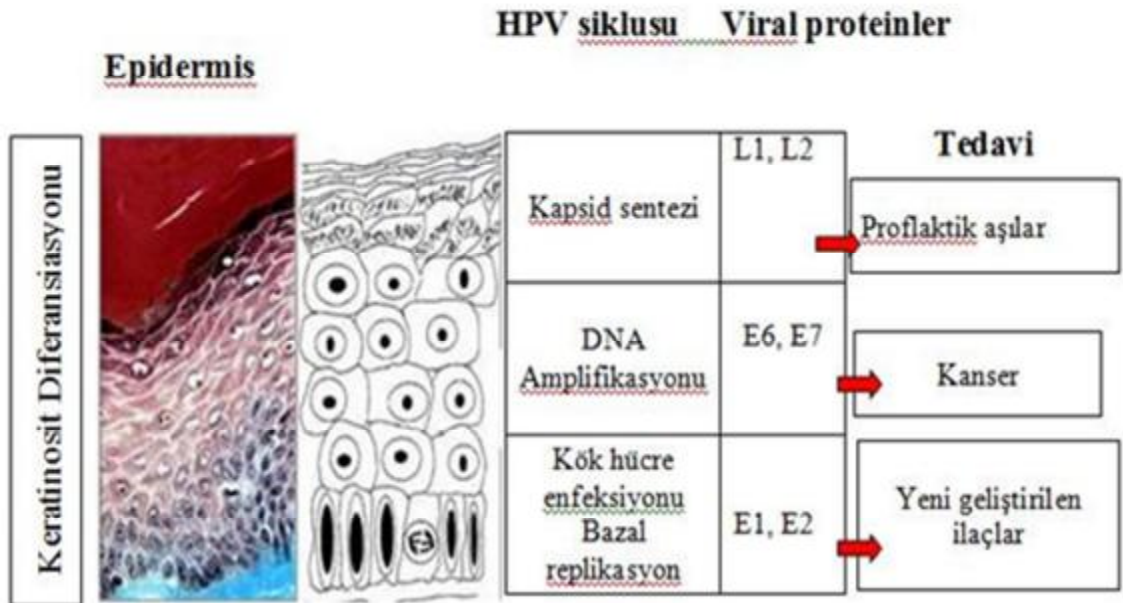
HPV; papova virüs ailesinden küçük, zarfsız, ikozahedral DNA virüsüdür (şekil 12).⁷⁸ Skuamöz epitelyal hücrelerin nükleusunda çoğalır. Çift zincirli DNA'ya sahiptir.⁷⁹



Şekil 12. Human Papilloma Virüs⁷⁸

HPV genomu 6.500-8.000 baz çiftinden oluşmakta ve sekiz adet açık okuma çerçevesi (open reading frame) içermektedir. Bunlar E1, E2, E4, E5, E6, E7, L1, L2'dir. E grubu erken (early), L grubu ise geç (late) fonksiyonları yansıtmaktadır.^{80, 81}

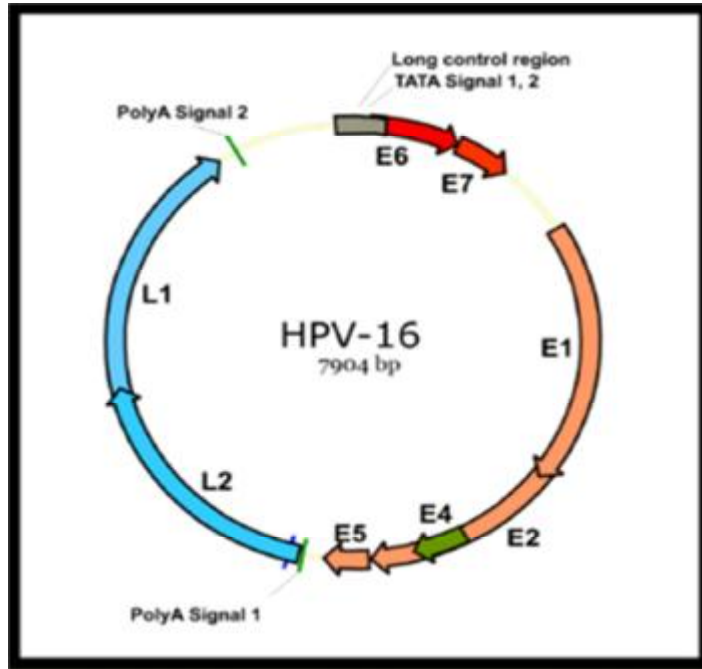
Erken Proteinler: Yapısal olmayan, içlerinde transkripsiyon düzenleyicilerinin de bulunduğu proteinlerdir. DNA replikasyonu, transkripsiyonu ve hücresel transformasyonu düzenlerler.



Şekil 13. HPV'nin etki mekanizması⁸²

- E 1: Genom replikasyonu
- E 2: Viral transkripsiyon
- E 4: Virüs salınımı
- E 5: Epidermal büyüme faktörü reseptör aktivasyonu
- E 6 ve E 7: E6 proteini p53'ü, E7 ise Rb genini inaktive ederek malign transformasyona neden olur. Bu sebeple HPV aşıları HPV 16 ve 18'in onkojenik potansiyelden sorumlu E 6 ve E 7 proteinlerine karşı geliştirilmiştir.

Geç Proteinler: Viral kapsid proteinleri Majör kapsid proteini (L1) ve Minör kapsid proteini (L2) olup, 72 kapsomerden oluşan ikozahedral kapsid oluştururlar.^{80, 81}



Şekil 14. HPV'nin yaşam döngüsü⁸³

HPV'nin, farklı genotipte çok sayıda tipi vardır. Tüm tanımlanan tipler epiteliotropiktir. Deri, anogenital ve orofaringeal epitelyal hücreleri enfekte ederler. Nedeni henüz bilinmemekte olup; bu güne kadar gastrik, ileojejunal ve kolonal mukozada HPV görülmemiştir.⁷⁷ HPV'nin en sık maligniteden sorumlu tipleri HPV 16, 18, 31, 33, 39, 45, 52, 58 ve 69'dur.⁵⁷ Bu tipler "yüksek riskli" tiplerdir.

Servikal ve diğer anogenital kanserlerde rol oynarlar. HPV 6 ve 11 “düşük riskli” tipler olup, malign lezyonlarda çok nadiren bulunurlar.

Esas olarak genital siğillerde ve laringeal papillomlarda saptanırlar.^{84, 85, 86} Son yıllarda yapılan çalışmalarda HPV’nin indüklediği ölümsüz hücrelerin oluşması (immortalization) ve karsinogenezin moleküler mekanizmasıyla ilgili yeni bilgilere ulaşılmıştır.⁸⁷ Kanser gelişim sürecinde viral DNA konak hücre DNA’sına entegre olmaktadır. Viral halka, E2 açık okuma çerçevesinden başlayarak açılmaktadır. p53 ve Rb gibi tümör supresör proteinleri inaktive ettiği kanıtlanan E6 ve E7 onkoproteinleri, HPV 16 ve 18 gibi yüksek riskli genotip varlığında malignitenin ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

HPV’nin enfekte edebilmesi için epidermal veya mukozal epitelyal hücrelerin proliferere olabilmesi yani bazal tabakalarının olması gerekir. İlk olarak HPV’nin “erken” viral genleri eksprese edilir (E5, E6, E7 gibi).

Suprabazal tabakaya girişi takiben “geç” viral gen ekspresyonu başlar. Sirküler viral genom çoğalır ve yapısal proteinler oluşur. Epidermis veya mukozanın üst tabakalarında komplet viral partiküller toplanır ve açığa çıkar.⁷⁹ Enfeksiyonun olabilmesi için bazal tabaka hücrelerinin uygunluğu yani deri veya mukozada mikro lezyonlar gereklidir. Enfekte hücreler bölünürler ve popülasyon lateral olarak yayılır. Yavru hücrelerin bir kısmı ise diferansiye olan suprabazal tabakaya göçeder. Burada viral genler aktive olur. Viral DNA replikasyonu ve kapsid proteinlerin oluşumu sonrasında viral partiküller oluşur. Yüzeyde bu partiküller salınır ve başka dokuları enfekte ederler. Yüksek riskli HPV’ler; büyümeyi stimüle edici ve transforme edici özelliklere sahip en az üç protein kodlarlar: E5, E6, E7.⁷⁷

E5 Protein: Golgi aparatı ve endoplazmik retikulumda bulunan hidrofobik bir proteindir. Enfeksiyonun erken safhasında eksprese olur. Epitel hücre proliferasyonunda ve apoptozisin önlenmesinde rol alır. HPV ile enfekte lezyon; servikal kansere ilerlerken epizomal viral DNA sıklıkla konak hücre DNA’sına entegre olur, bu sırada E5 ve bazı genler kaybolur. Bu da HPV aracılı karsinogenezin geç dönem olaylarında ve malign fenotipin kazanılmasında E5 proteininin rolü olmadığını gösterir.

E6 Protein: E6 ve E7 proteinleri birçok hücrede ölümsüzlüğe sebep olmakta ve malignite gelişimine zemin hazırlamaktadır. E6 proteini p53 genine yüksek derecede afinite gösterir ve E6 ilişkili proteine bağlanarak p53 yıkımını sağlar. p53 geninin

inaktive olması ile siklin B tekrar düzenlenir. Siklin B, siklin bağımlı kinaz (cdk)1'e bağlanarak "mitoz ilerletici faktör" ü oluşturur. HSIL ve invaziv kanserlerde Siklin B ve cdk1'in artışı saptanmıştır. E6 proteini yabancı DNA'nın konak hücreye girişine de yardımcı olur.

E7 Protein: E7 proteininin en önemli fonksiyonu Rb genini fosforile ederek yıkımına sebep olmaktır. Bunun sonucunda E2F ailesine ait transkripsiyon faktörleri açığa çıkar ve hücre siklusu aktive olur. Yüksek riskli HPV tiplerinin E6 ve E7 proteinleri maligniteye zemin hazırlarken, düşük riskli tiplerin E6 ve E7 proteinleri ile malign değişim görülmez. HPV'nin diğer "erken" proteinlerinin (E1, E2, E4) ise malign değişime katkısı gösterilememiştir.^{80, 81}

Mukozal enfeksiyon yapanlardan yüksek onkojenik potansiyele sahip olan 16 ve 18 suşlarının genital kansere yol açma oranı % 70 iken, düşük onkojenik potansiyele sahip 6 ve 11'in genital siğile yol açma oranı % 90 olarak bilinmektedir.

Virüs genomunun onkojenik mekanizmadan sorumlu tutulan genleri E6 ve E7 olarak bilinmektedir. E6 geni p53'ü yıkarak, E7 ise Rb genini inaktive ederek servikal karsinogenezin gelişmesine neden olmaktadır.

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz kliniğinde opere edilen ve Patoloji Anabilim Dalı tarafından SNIP tanısı alan 41 hasta çalışma grubuna alındı, kontrol grubu olarak konka bülloza nedeniyle konkaplasti yapılan on hastanın normal nazal mukozası değerlendirildi. Hasta dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, preoperatif görüntüleme yöntemine ve operasyon notuna göre tümörün evrelemesi, lokalizasyonu, rekürrens, rekürrens süresi, malignitenin ve uygulanan tedavi yönteminin değerlendirilmesi, p53, ki67 ve HPV araştırılması yapıldı.

%10'luk formaldehite tespit edilen dokular, 5 mikronluk parafin bloklarından hazırlanan kesitlere Ventana Marka Bench Mark XT model otomatik immünohistokimya boyama cihazında Basic Aec Detection kit (Ventana 5266041 – 760 - 020) ile p53 Monoclonal Mouse Anti-Human (Dako, Clone DO-07) ve ki67 Monoclonal Mouse Anti Human (Dako, Clone MIB - 1) uygulandı. immünohistokimya boyama cihazında kit ile p53 ve ki67 uygulandı. Işık mikroskopunda değerlendirildi. Ayrıca olguların parafin bloklarından hazırlanan kesitlere PCR yöntemiyle önce poliklonal HPV, daha sonra HPV tip 16 ve 18 çalışıldı.

3.1. Strept avidin-biotin boyama yöntemi

Dokuların hazırlanması Parafin bloklardan 5 mikron kalınlığında alınan kesitler 60 °C'lik ısıda etüvde 30 - 45 dakika arası sürede üzerindeki parafin eriyene dek bekletildi. Kesitler, aynı etüv içerisindeki ksilollü sale içerisinde 10 dakika tutuldu. Etüvden çıkarılan kesitler önce üç ayrı ksilollü salede, sonra % 95 alkollü üç ayrı salede beşer dakika tutularak distile suda iyice yıkanarak deparafinize edildi. Endojen peroksidaz aktivitesini bloke etmek için % 3'lük H₂O₂ (hidrojen peroksit) distile sudaki solüsyonunda beş dakika inkübe edildi ve distile suda iyice yıkandı.

Boyanma evreleri:

- 1) Lamlar mikrodalgaya dayanıklı özel salelerde pH 6 sitrat buffer solüsyonu içerisine sıralanarak mikrodalga fırında medium konumunda yedişer dakika iki kez çevrilerek inkübe edildi. Daha sonra oda ısısında 40 - 45 dakika soğumaya

bırakıldı.

- 2) pH 7,2 - 7,4 PBS (0,01 M Phosphate Buffer Saline)'de 3 - 5 dakika yıkandı.
- 3) Doku çevresi silinerek dokular nemli bir ortamda yatay konularak üzerine
- 4) PAB (primary antibody) damlatıldı.
 - a) 1/50 oranında dilüe edilen primer antikör (P53, DAKO Monoklonal Mouse Anti-human) +4 °C'de bir gece bekletildi.
 - b) 1/100 oranında dilüe edilen primer antikör (E-kaderin, Novocastra Monoclonal Mouse) +4 °C'de 1 gece bekletildi.
- 5) PBS'de 3 - 5 dakika yıkandı.
- 6) Kesit çevresi silindikten sonra biotin (DAKO, LSAB + System - HRP) damlatılarak 20 dakika oda ısısında inkübe edildi.
- 7) PBS'de 3 - 5 yıkandı.
- 8) Kesit çevresi silindikten sonra avidin (DAKO, LSAB + System - HRP) damlatılarak 30 dakika oda ısısında inkübe edildi.
- 9) PBS'de 3 - 5 dakika yıkandı. Kesit çevresi silindi.
- 10) AEC kromojen damlatıldı. 5 - 20 dakika sonra mikroskop altında boyanma olup olmadığı kontrol edilerek dokular distile suya alındı.
- 11) Mayer hematoksilin'de 1 - 3 dakika zemin boyaması yapıldı ve musluk suyunda 3 - 5 dakika yıkandı.
- 12) Kesitler distile sudan geçirildi, su bazlı kapatma maddesi (DAKO Faramount Aqueous Mounting Medium) ile kapatıldı.

3.2. PCR yöntemi ile Poliklonal HPV, HPV Tip 16 ve 18 Araştırılması

Parafin doku 10 – 20 mm'lik 10 - 15 adet (yaprak) ince kesit yapıldı. Bu yaprakları bir kürdan yardımı ile 1,5 ml'lik Dnase - Rnase free ependorf tüpüne kesitler steril bir şekilde alındı ve aşağıdaki işlemler yapıldı:

I-Parafin Bloktan Nükleik Asit DNA İzolasyonu

A-Parafinden Uzaklaştırma

- 1) 25 – 50 mgr. formal ile fikse edilmiş parafin bloğa gömülmüş doku örnekleri, mikrotomla 10 - 20 yaprak kesildi.
- 2) 1 ml. ksilen koyuldu, 30 dk. deparafinize için bekletildi (56 °C'de 15 dakika beklenildi 5 dk. santrifüj edilip, üst sıvısı atıldı)

- 3) 1 ml. % 100 etanol koyuldu ve 10 sn. spindoown yapıldı (5 dk. 13.000 rpm'de santrifüj yapıldı) üst sıvısı alındı.
- 4) 1 ml. % 80 etanol koyuldu ve 10 sn. spindoown yapıldı (5 dk. 13.000 rpm'de santrifüj yapıldı) üst sıvısı alındı.
- 5) 1 ml. % 60 etanol koyuldu ve 10 sn. spindoown yapıldı (5 dk. 13.000 rpm'de santrifüj yapıldı) üst sıvısı alındı.
- 6) 1 ml. % 40 etanol koyuldu ve 10 sn. spindoown yapıldı (5 dk. 13.000 rpm'de santrifüj yapıldı) üst sıvısı alındı.
- 7) 1 ml. double distilled su koyuldu ve 10 sn. spindoown yapıldı (5 dk. 13.000 rpm'de santrifüj yapıldı) üst sıvısı pipetle alındı.

B-DNA Eldesi:

- 1) 25 – 50 mgr'lık dokular üzerine (200 ml. Serum/Plasma veya Kan) + 200 ml. Binding Buffer karışımı Poly(A) + 50 ml Protein K koyuldu ve karıştırıldı.
- 2) Karıştırdıktan sonra +70 °C'de 10 dk. bekletildi.
- 3) Sonra karışımın üzerine 100 ml. Binding Buffer (Yeşil kapaklı) koyuldu.
- 4) Filtreli tüpün altına örnek sayısı kadar dizildi üzerine filtreli tüp koyuldu.
- 5) Bu karışımı filtreli tüplere koyuldu 1 dk. 8000 g'de santrifüj yapıldı.
- 6) Filtreli tüpün üzerine 500 ml. Inhibitor Removal Buffer (Siyah kapaklı tüp) koyuldu ve alt üst etildi 1 dk. 8000 g'de santrifüj yapıldı.
- 7) Filtreli tüpün üzerine 450 ml. Wash Buffer (Mavi kapaklı tüp) koyuldu ve alt üst etildi 1 dk. 8000 g'de santrifüj yapıldı. Alttaki tüpü atıldı ve yerine temiz tüp koyuldu.
- 8) Filtreli tüpün üzerine 450 ml. Wash Buffer (Mavi kapaklı tüp) koyuldu ve alt üst etildi 1 dk. 8000 g'de santrifüj yapıldı. Sonra alttaki tüpün içindeki sıvısı dököldü ve tekrar filtreli tüpün altına koyuldu ve maksimum hızda 13.000 Xg'de tekrar santrifüj edildi.
- 9) Normal 1.5 ml. ependorf tüpü alındı. Filtreli tüpü bu ependorfun içine koyuldu. Üzerine 50 ml. Elution Buffer (Renksiz kapaklı tüp) koyuldu ve 1 dk. 8000X g 'de santrifüj edildi.
- 10) Purified edilmiş Viral Nükleik Asid miks edildi.

II-PCR Miks Hazırlama

A-Beta Globilin-PCR

a-PCR Amplikasyonu: b - globilin Hind III - X bölgesine ait **268 bp**

Primer1(PCO4)=5'-CAA-CTT-CAT-CCA-CGT-TCA-CC-3'

Primer2(GH20)=5'-GAA-GAG-CCA-AGG-ACA-GGT-AC-3'

PCR Amplikasyonu için her tüpe: PCR core kit ve yukarıdaki şekilde düzenlenen primerler kullanılarak, steril 0.2 ml.'lik mikrosantrifüj tüpünün içine her bir örnek için aşağıda belirtilen miktarlar kullanılarak PCR karışımı hazırlandı.

ektrasyon örneği (hasta DNA örneği) = 5ml.

10 X PCR(10 mmol/L Tris HCl, pH 8.3, 50 mmol/L KCl) = 2,5 µl. (Final konsantrasyon 1XPCR buf.)

25 Mm MgCl₂ =3 ml. (Final konsantrasyon 3.25mmol/L)

10 mmol/L dNTP =0,5 ml. (Final konsantrasyon 0.2 mmol/L)

Spermidin =1,25 ml. (Final konsantrasyon 0.01 gr/L)

50 kU/L Taq DNA Polimerase =0,125 ml.

Primer 1 (PCO4) = 0,25 ml.

Primer 2 (PCO4) =0,25 ml.

Distile su =12,125 ml.

Toplam 25ml

b-Bio-rad my-Cycler system tipi termal Cycler'da:

	<u>saat</u>	<u>dak</u>	<u>sn.</u>
1step 95°C	0	5	0
2step 94°C	0	1	0
3step 55°C	0	1	30
4step 72°C	0	2	0
5step go to 2 git	cycle 35'da		
7step 72°C	0	7	0
7step +4°C	24	0	0
8step	END olacak şekilde programlandı.		

c-PCR Ürünlerinin Görüntülenmesi: PCR amplikasyonundan sonra 1 ml loading buffer +10 ml. PCR ürünü 0.5 mgr/L etidyum bromid ile boyanmış % 1.5'lik agaroz jelinde uygulanan elektroforez işlemi 100 V da 60 – 80 dk. yürütüldü. Örneklerde b-globulin Hind III - X bölgesine ait **268 bp**'lık DNA fragmanlarının varlığı araştırıldı.

B- HPV (Genel)

a- PCR Amplikasyonu: Genel HPV Hind III - X bölgesine ait **150 bp**'lık

HPV(Genel) Primer dizisi

Upstream (Forward) (GP5+):5'-TTT-GTT-ACT-GTG-GTA-GAT-ACT-AC-3'

Downstream(Reverse)(GP6+):5'-GAA-AAA-TAA-ACT-GTA-AAT-CAT-ATT-C-3'

b- PCR Ürünlerinin Görüntülenmesi: PCR amplikasyonundan sonra 1 ml loading buffer +10 ml. PCR ürünü 0.5 mgr/L etidyum bromid ile boyanmış %1.5'lik agaroz jelinde uygulanan elektroforez işlemi 100 V da 60 – 80 dk. yürütüldü. Örneklerde HPV Hind III - X bölgesine ait **150 bp**'lık DNA fragmanlarının varlığı araştırıldı.

C- HPV-16

a- PCR Amplikasyonu: HPV-16 Hind III - X bölgesine ait **152 bp**'lık

HPV-16 Primer dizisi

Upstream (Forward) :5'-TGC-TAG-TGC-TTA-TGC-AGC-AA-3'

Downstream(Reverse):5'-ATT-TAC-TGC-AAC-ATT-GGT-AC-3'

PCR amplikasyonu için her tüpe, PCR core kit (Promega M7660) ve yukardaki şekilde düzenlenen primerler kullanılarak, steril 0.2 ml.'lik mikrosantrifüj tüpünün içine her bir örnek için aşağıda belirtilen miktarlar kullanılarak PCR karışımı hazırlandı.

b- PCR Ürünlerinin Görüntülenmesi: PCR amplikasyonundan sonra 1 ml loading buffer +10 ml. PCR ürünü 0.5 mgr/L etidyum bromid ile boyanmış %1.5'lik agaroz jelinde uygulanan elektroforez işlemi 100 V da 60 – 80 dk. yürütüldü. Ayrıca PAGE'de yapıldı. Örneklerde HPV-16 Hind III - X bölgesine ait **152 bp**'lık DNA fragmanlarının varlığı araştırıldı.

D- HPV - 18

a- PCR Amplikasyonu: HPV- 18 Hind III - X bölgesine ait **216 bp**'lık

HPV - 18 Primer dizisi

Upstream (Forward) :5'-AAG-GAT-GCT-GCA-CCG-GCT-GA-3'

Downstream(Reverse):5'-CAC-GCA-CAC-GCT-TGG-CAG-GT-3'

b- PCR Ürünlerinin Görüntülenmesi: Örneklerde HPV - 18 Hind III - X bölgesine ait 216 bp'lık DNA fragmanlarının varlığı araştırıldı.

3.3. İmmünohistokimyasal Bulguların Değerlendirilmesi

Olguların p53 pozitifliği; pozitif tümör hücreleri / bütün tümörlü hücreler x 100 olarak hesaplandı. P53 +1 pozitifliği olanların skoru 0 - 29 arasında iken, +2 pozitifliği olanların skoru 30 - 49 olarak belirlendi. +3 pozitifliği olanların skoru 50 - 100 arası olarak kabul edildi.

Olguların ki67 pozitifliği; pozitif tümör hücreleri / bütün tümörlü hücreler x 100 olarak hesaplandı. Ki67 +1 pozitifliği olanların skoru 0 - 29 arasında iken, +2 pozitifliği olanların skoru 30 - 49 olarak belirlendi. +3 pozitifliği olanların skoru 50 - 100 arası olarak kabul edildi.

İstatistiksel yöntem: Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Nitel verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Korelasyon analizinde spearman korelasyon analizi kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır. Sonuçlar $p < 0.05$ olacak şekilde anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı kliniğinde Ocak 2006 - Aralık 2014 tarihleri arasında sinonazal inverted papilloma tanısı alan 41 hasta dahil edildi.

P53 ve ki67 için immünohistokimyasal boyama yöntemiyle formolle fikse parafin biyopsi dokuları ve kontrol grubu olarak 10 adet normal nazal mukoza kullanıldı, HPV ve subtipinin belirlenmesinde PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemi kullanıldı.

Hastaların 32'si (% 78) erkek, 9'u (% 22) ise kadındı. Yaş ortalaması 54,46 (32-81) idi (standart sapma: 14,32). Erkeklerde görülme oranı kadınlara göre 3,55 kat fazla idi.

Hastaların tümü burun tıkanıklığı şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Ayrıca iki hastada (% 4,87) epistaksis, yedi hastada (% 17,07) baş ağrısı, altı hastada (% 14,63) postnazal akıntı, sekiz hastada (% 19,51) koku alamama, bir hastada (% 2,43) göz yaşarması, iki hastada (% 4,87) horlama, iki hastada (% 4,87) halitozis ve bir hastada (% 2,43) ise yanakta şişlik şikayeti mevcuttu.

Operasyon sonrası takip süresi 36,8 (3 - 86) ay olarak tespit edildi (standart sapma: 29,63). İnverted papilloma, 22 hastada (% 53,65) sağ tarafta, 17 hastada (% 41,46) sol tarafta ve iki hastada (% 4,87) bilateral olarak izlendi.

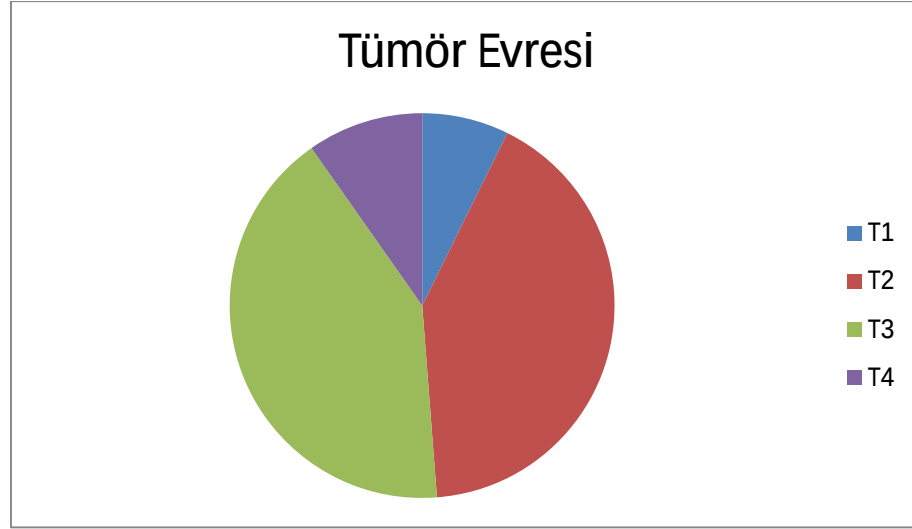
Tablo 2. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve şikayet durumu ile ilgili tablo

		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
Yaş		32 - 81	54	54,5 ± 14,3
Cinsiyet	Erkek			32 78%
	Kadın			9 22%
Sigara	İçiyor			12 29%
	İçmiyor			29 71%
Şikayet	Burun tıkanıklığı			41 100%
	Epistaksis			2 5%
	Postnazal Akıntı			6 15%
	Anosmi			8 20%
	Baş Ağrısı			7 17%
	Göz Yaşarması			1 2%
	Horlama			2 5%
	Ağız Kokusu			2 5%
	Yanakta Şişlik			1 2%

Tablo 3. Tümör evresi, HPV pozitifliği, Rekürrens, Rekürrens zamanı ve takip süresi

		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
Tümör Evresi	I			3 7%
	II			17 41%
	III			17 41%
	IV			4 10%
Hpv	Negatif			38 93%
	Pozitif			3 7%
Rekürrens	Var			11 27%
	Yok			30 73%
Rekürrens Zamanı (ay)		6 - 72	0	17
Takip süresi (Ay)		3 - 86	27	36,8 ± 29,6

Krouse sınıflandırılmasına göre hastaların üçü (% 7,31) T1, 17'si (% 41,46) T2, 17'si (% 41,46) ise T3, dördü ise (% 9,75) T4 tümör olarak evrelendirildi.



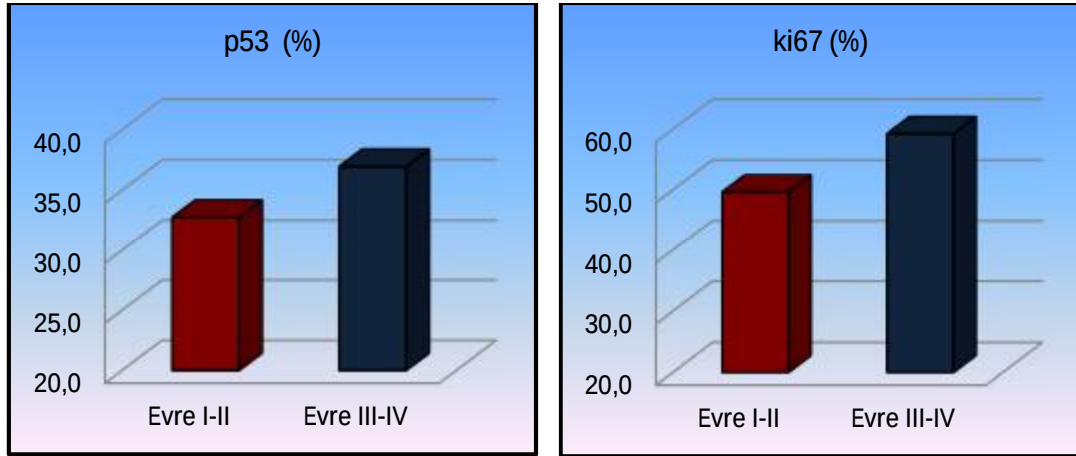
Şekil 15. Hastaların Tümör Krouse Evresi

Evre I - II ve evre III - IV olanlarda p53 (%) oranı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir ($p: 0,863$). Evre I - II ve evre III - IV olanlarda ki67 (%) oranı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir ($p: 0,227$). (Tablo 4)

Tablo 4. p53 ve ki67'nin evre ile ilişkisi

		Evre I-II		Evre III-IV		p
		Ort.±s.s./n-%	Med(Min-Mak)	Ort.±s.s./n-%	Med(Min-Mak)	
p53 (%)		32,8 ± 15,7	40 0 - 60	37,0 ± 23,4	30 1 - 90	0,863
	%0-29	6 30%		9 43%		
p53	%30-49	10 50%		5 24%		
	%50-100	4 20%		7 33%		
ki67 (%)		49,6 ± 31,0	60 0 - 90	59,2 ± 32,8	70 0 - 100	0,227
	%0-29	4 20%		4 19%		
ki67	%30-49	1 5%		2 10%		
	%50-100	15 75%		15 71%		

Mann-whitney u test



Şekil 16. Evre ile p53, ki67 oranının karşılaştırılması

Lokalizasyonuna göre tümör; 31 hastada (% 75,60) orta meatus ve maksiller sinüs, beş hastada orta konka (% 12,19), iki hastada sfenoid sinüs (% 4,87), bir hastada alt konka (% 2,43), bir hastada septum (% 2,43) ve bir hastada etmoid sinüs (% 2,43) kaynaklıydı. Ayrıca tutulum yönünden incelendiğinde; tümör 36 hastada (% 87,80) orta meatus ve maksiler sinüs, 11 hastada (% 26,82) etmoid sinüs, beş hastada (% 12,19) frontal reses ve ostiumu çevresi, dört hastada (% 9,75) sfenoid sinüs ve ostiumu çevresi, bir hastada septum (% 2,43), 6 hastada (% 14,63) orta konka, üç hastada (% 7,31) alt konka yerleşimliyd.

Tablo 5. Tümörün kaynaklandığı ve tutulum gösterdiği lokalizasyonlar

Lokalizasyon	Kaynaklandığı bölge	Tutulduğu bölge
Maksiller sinüs ve orta meatus	31	36
Orta konka	5	6
Frontal reses ve ostiumu çevresi	0	5
Sfenoid sinüs ve ostiumu çevresi	2	4
Septum	1	1
Etmoid	1	11
Alt konka	1	3

Tablo 6. Tümör lokalizasyonu ve operasyon tipi

		n	%
Taraf	Sağ	22	54%
	Sol	17	41%
	Bilateral	2	5%
Lokalizasyon	Maksiller Sinüs	31	76%
	Orta Konka	5	12%
	Sfenoid	2	5%
	Septum	1	2%
	Alt Konka	1	2%
	Etmoid	1	2%
Primer hastaların Operasyonları	Endoskopik Kitle Eks.	38	93%
	End. Medial Maksillektomi	26	63%
	End. Alt Konka Rezeksiyonu	14	34%
	End.Orta Konka Rezeksiyonu	8	20%
	Caldwell -Luc Operasyonu	2	5%
	Total Maksillektomi	1	2%
	Kemoradyoterapi	1	2%
	Operasyonu Kabul Etmedi	1	2%

İlk başvuru sırasında inverted papilloma tanısı koyulan hastaların 38'inde (% 92,68) endoskopik kitle eksizyonu yapıldı. Endoskopik kitle eksizyonu yapılan hastaların 26'sına (% 63,41) endoskopik medial maksillektomi yapıldı. İki hastada ESC + Caldwell-Luc operasyonu (% 4,86) yapıldı. 14 hastada (% 34,14) alt konka eksizyonu yapıldı. Sekiz hastada (% 19,51) orta konkanın bir kısmı eksize edildi.

Toplamda 11 hastada (% 26,8) nüks saptandı. Bir hastada (% 2,43) iki defa nüks görüldü. Nüks vakaların biri sfenoid sinüs kaynaklıydı, kalan on vakanın hepsi maksiller sinüs kaynaklıydı. Rekürrens gösteren on maksiller sinüs kaynaklı hastaların yedisinde ilk operasyonda medial maksillektomi yapılmadığı görüldü (tablo 7). Bunlardan ikisinin ilk operasyonları dış merkezde yapılmıştı. Sfenoid sinüs kaynaklı bir

hastaya ise endoskopik kitle eksizyonu yapıldı, sonrasında nüks olunca hastaya operasyon önerildi, kabul etmedi.

Tablo 7. Nüks eden hastalarda tümörün genel özellikleri. (A): İlk başvuru sırasındaki hastalar, (B): Nüks eden hastalar.

	Yaş,cinsiyet	tutulduğu yer	operasyon	takip
1A	67y, E	sağ maksiller sinüs tüm duvarları ve sağ orta mea	Endoskopik kitle eks. + medial maksillektomi	Postoperatif 7. ay takibinde nüks
1B	67y,E	Sağ maksiller sinüs ve ön etmoid hücreler	Lateral rinotomi	Postoperatif 50. ay takibinde normal
2A	42y, E	sağ orta mea ve sağ maksiller sinüs	Endoskopik kitle eks.	Postoperatif 6. ay takibinde nüks
2B	42y,E	Sağ maksiller sinüs ve ön etmoid hücreler	Lateral rinotomi+ medial maksillektomi	Postoperatif 72. ay takibinde normal
3A	60y,E	sol maksiller sinüs ve sol orta mea	Endoskopik kitle eks.	Postoperatif 72. ay takibinde nüks
3B	66y,E	Sol maksiller sinüs ön,süperior ve lateral duvar	Endoskopik kitle eks. + medial maksillektomi	Postoperatif 12. ay takibinde normal
4A	42y,E	Sağ orta konka	Endoskopik kitle eks. + medial maksillektomi +Caldwell - Luc op. 2. Endoskopik kitle eks. + Caldwell-Luc op.	1.nüks Postoperatif 50.ay 2.nüks postop 14.ay
4B	46y,E	Sağ maksiller sinüs lateral duvarı	Endoskopik kitle eks. + Caldwell-luc op.	Postoperatif 10. ay takibinde normal
5A	72y,E	sağ orta mea ve sağ maksiller sinüs	Endoskopik kitle eks.	Postoperatif 6. ay takibinde nüks
5B	72y,E	Sağ maksiller sinüs medial duvarı	Endoskopik kitle eks. + medial maksillektomi	Postoperatif 4. ay takibinde normal
6A	45y,K	sağ maksiller sinüs	Endoskopik kitle eks. + orta konka eks.	Postoperatif 7. ay takibinde nüks

6B	45Y,K	sağ maksiller sinüs	Endoskopik kitle eks. +Caldwell-luc op.	Postoperatif 39. ay takibinde normal
7A	34y,K	sol orta konka ve maksiller sinüs	Endoskopik kitle eks. (dış merkez)	Postoperatif 7. ay takibinde nüks
7B	34y,K	sol maksiller sinüs medial ve inferior duvarı	Endoskopik kitle eks. + medial maksillektomi Orta ve alt konka eks.	Postoperatif 27. ay takibinde normal
8A	42y,E	sol maksiller sinüs	Endoskopik kitle eks. + medial maksillektomi +alt konka eks.	Postoperatif 12. ay takibinde nüks
8B	42y,E	sol maksiller sinüs lateral duvarı	Endoskopik kitle eks.	Postoperatif 28. ay takibinde normal
9A	38y,E	sol maksiller sinüs, orta mea ve sol frontal sinüs ostiumu	Endoskopik kitle eks.	Postoperatif 12. ay takibinde nüks
9B	40y,E	Sol maksiller sinüs tüm duvarları ve frontal sinüs	Endoskopik kitle eks. + medial maksillektomi Orta ve alt konka eks.	Postoperatif 18. ay takibinde normal
10A	56y,E	bilateral sfenoid sinüs	Endoskopik kitle eks.	Postoperatif 7. ay takibinde nüks
10B	56y,E	bilateral sfenoid sinüs	Hasta operasyonu kabul etmedi.	MR ile takip ediliyor.
11A	61y,K	sol maksiller sinüs	Endoskopik kitle eks. (dış merkez)	Postoperatif 12. ay takibinde nüks
11B	62y,K	sol maksiller sinüs	Endoskopik kitle eks. + medial maksillektomi	Postoperatif 15. ay takibinde normal

Bu çalışmaya göre, T1 tümörü olup sadece endoskopik kitle eksizyonu uygulanan hastaların hiçbirinde nüks izlenmedi. T2 tümörü olup sadece endoskopik kitle eksizyonu uygulanan hastaların üçünde (% 7,31) nüks izlendi. T3 tümörü olup sadece endoskopik kitle eksizyonu uygulanan hastaların dördünde (% 9,75) nüks izlendi. Toplamda 11 hastada nüks izlendi. Bunlardan beş hasta Krause evresi T2 idi,

altı hastanın Krause evresi T3 idi. Nüks gözlenen olguların birinde tümör sfenoid sinüs, on vakada maksiller sinüsü tutmaktaydı.

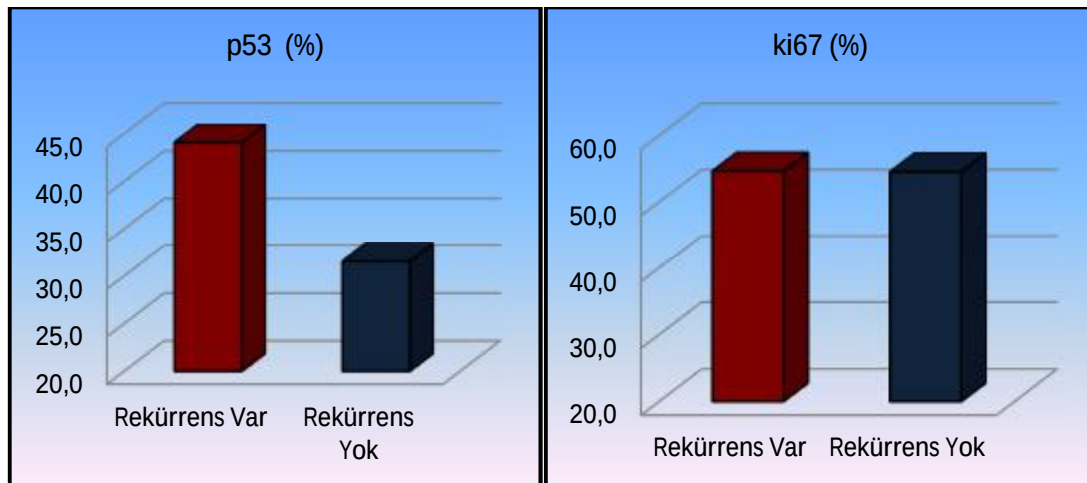
Üç hastada inverted papilloma zemininde skuamöz hücreli karsinom (yassı hücreli karsinom) tanısı konuldu. Bu hastaların birine (% 2,43) total maksillektomi yapıldı. Bir hastaya cerrahi kabul etmemesi üzerine kemoradyoterapiye yönlendirildi. Bir hastada da endoskopik kitle eksizyonu, medial ve posterior maksillektomi, alt konka eksizyonu ve orta konka eksizyonu yapıldı.

Rekürrens olan hastalarda p53 oranı rekürrens olmayanlardan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti ($p: 0,027$). Rekürrens olanlarda ve olmayanlarda ki67 oranı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir ($p: 0,859$). (Tablo 8)

Tablo 8. p53 ve ki67 oranı ile rekürrens arasındaki ilişki

		Rekürrens Var		Rekürrens Yok		P
		Ort.±s.s./n-%	Med(Min-Mak)	Ort.±s.s./n-%	Med(Min-Mak)	
p53 (%)		44,1 ± 13,9	40 20 - 70	31,5 ± 20,8	28 0 - 90	0,027
p53	%0-29	0	0%	15	50%	
	%30-49	6	55%	9	30%	
	%50-100	5	45%	6	20%	
ki67 (%)		54,6 ± 30,6	50 0 - 90	54,5 ± 32,9	65 0 - 100	0,859
ki67	%0-29	2	18%	6	20%	
	%30-49	0	0%	3	10%	
	%50-100	9	82%	21	70%	

Mann-whitney u test



Şekil 17. p53 ve ki67'nin rekürrensle ilişkisi

Erkek ve kadınlarda p53 ekspresyonu anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir ($p: 0,848$). Erkek ve kadınlarda ki67 ekspresyonu anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir ($p: 0,240$).

Sigara içen ve içmeyenlerde p53 ekspresyonu anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir ($p: 0,163$). Sigara içen ve içmeyenlerde ki67 ekspresyonu anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir ($p: 0,411$). Sigara kullanımı ile rekürrens arasında ilişki bulunmamıştır ($p: 0,545$).

Vaka grubunda p53 ekspresyon oranı (%34,9) kontrol grubundan (%15,9) anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti ($p: 0,006$). (Tablo 9)

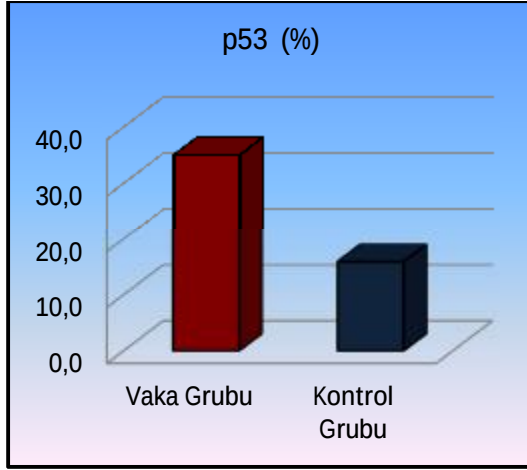
Vaka grubunda ki67 ekspresyon oranı (%54,6) kontrol grubundan (%0,9) anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti ($p: 0,000$). (Tablo 9)

Vaka ve kontrol grubunda HPV pozitiflik oranı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 9)

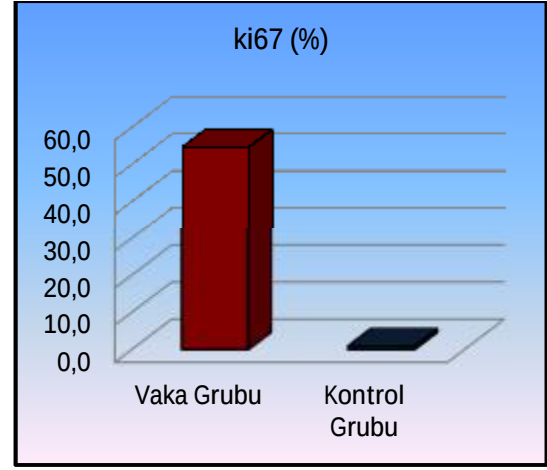
Tablo 9. P53, ki67 ve HPV pozitiflik oranı vaka ve kontrol grubu arasındaki ilişki

	Vaka Grubu			Kontrol Grubu			p
	Ort.±s.s./n-%	Med(Min-Mak)		Ort.±s.s./n-%	Med(Min-Mak)		
p53 (%)	34,9 ± 19,9	35	0 - 90	15,9 ± 15,6	15	1 - 50	0,006
p53	%0-29	15	37%	8	80%		0,013
	%30-49	15	37%	1	10%		
	%50-100	11	27%	1	10%		
ki67 (%)	54,6 ± 31,9	60	0 - 100	0,9 ± 0,6	1	0 - 2	0,000
ki67	%0-29	8	20%	10	100%		0,000
	%30-49	3	7%	0	0%		
	%50-100	30	73%	0	0%		
HPV	Negatif	38	93%	10	100%		1
	Pozitif	3	7%	0	0%		

Mann-whitney u test / Ki-kare test (Fischer test)



Şekil 18. P53'ün vaka grubu ve kontrol grubu kıyaslaması



Şekil 19. Ki67'nin vaka grubu ve kontrol grubu kıyaslaması

Yaş ile p53 ekspresyonu arasında anlamlı ($p > 0,05$) korelasyon yoktu ($p: 0,108$). Yaş ile ki-67 ekspresyonu arasında anlamlı ($p < 0,05$) negatif korelasyon mevcuttu ($p: 0,030$). (Tablo 10)

Tablo 10. Yaş ile p53 ve ki67 oranı arasındaki ilişki

	p53 (%)		ki67 (%)	
	r	p	r	p
Yaş	-0,255	0,108	-0,339	0,030

Spearman Korelasyon

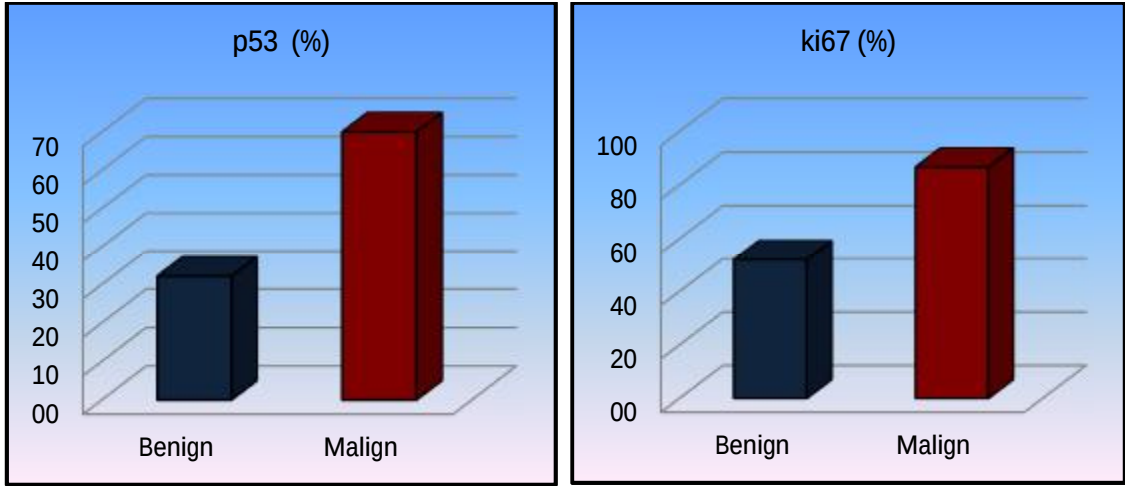
Olguların üçünde (% 7,31) PCR yöntemi ile poliklonal HPV pozitifliği saptandı. Bu olguların ikisinde (% 66,6) HPV 16, birinde (% 33,1) HPV 18 pozitif idi. HPV pozitif olguların p53 ve ki67 ekspresyonu yüksek bulundu. HPV pozitif olguların üçü grade 4'dü ve bu üç vakada aynı zamanda inverted papilloma zemininde gelişen skuamöz hücreli karsinom izlendi.

Malign olan üç hastada p53 ekspresyonu benign olan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksek saptandı ($p: 0,025$). Malign olan grupta ki67 ekspresyonu benign olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı şekilde ($p < 0,05$) daha yüksek saptandı ($p: 0,046$). (Tablo 11)

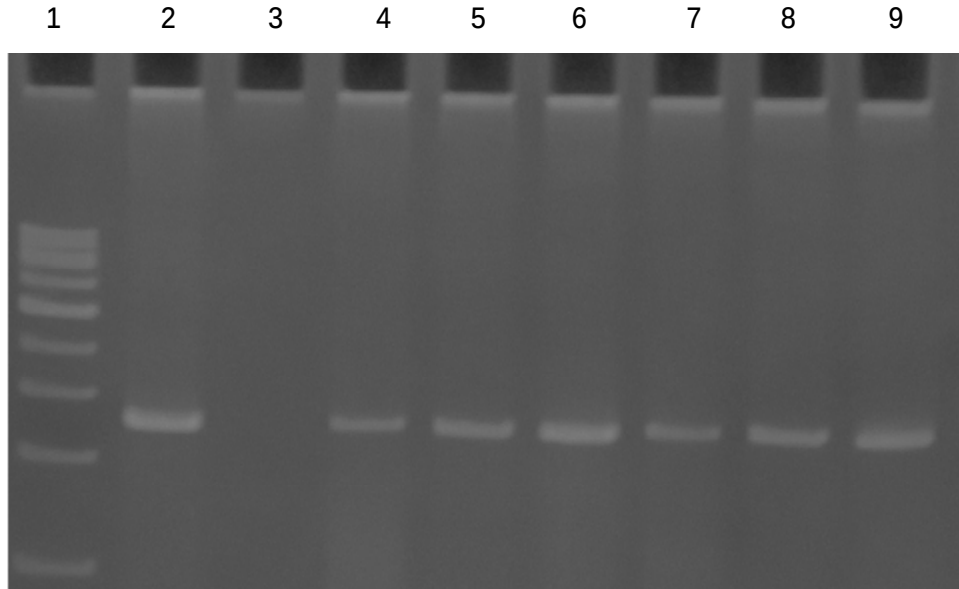
Tablo 11. P53 ve ki 67 oranlarının malignite ile ilişkisi

	Benign			Malign			p
	Ort.±s.s.	Med(Min-Mak)		Ort.±s.s.	Med(Min-Mak)		
p53 (%)	32.1 ± 16.8	30	0 - 70	70.0 ± 26.5	80	40 - 90	0.025
ki67 (%)	52.0 ± 31.6	60	0 - 100	86.7 ± 15.3	90	70 - 100	0.046

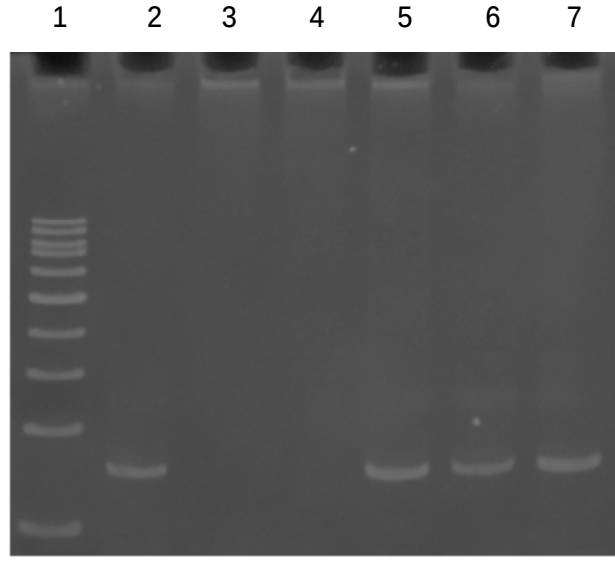
Mann-whitney u test



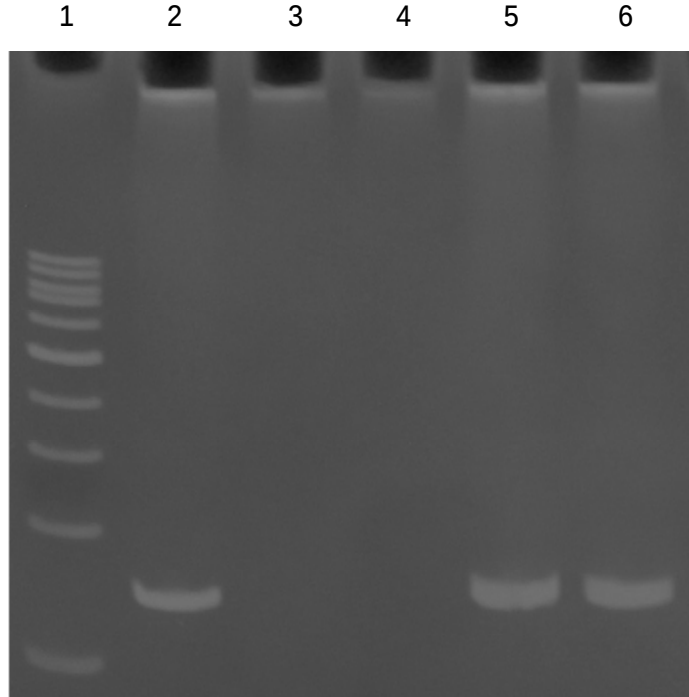
Şekil 20. Malignite ile p53 ve ki67 arasındaki ilişki



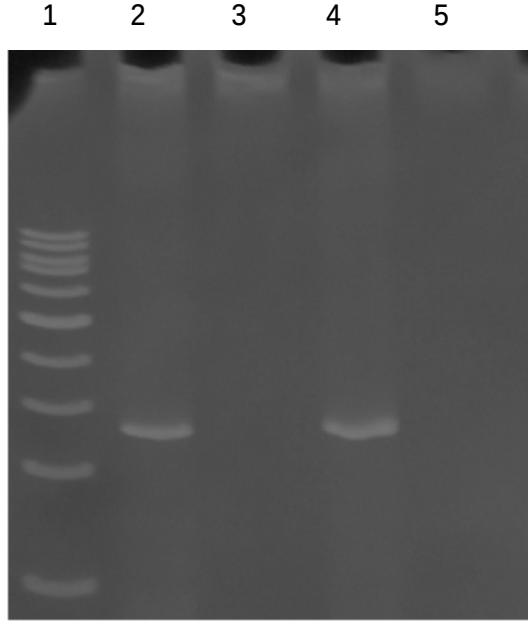
Şekil 21. Beta Globulin'in %1.5'lik Agaroze Jel'deki görüntüsü. 1. kuyucuk; marker, 2. kuyucuk pozitif kontrol, 3. kuyucuk negatif kontrol 4., 5., 6., 7., 8. ve 9. kuyucuk pozitif olgular.



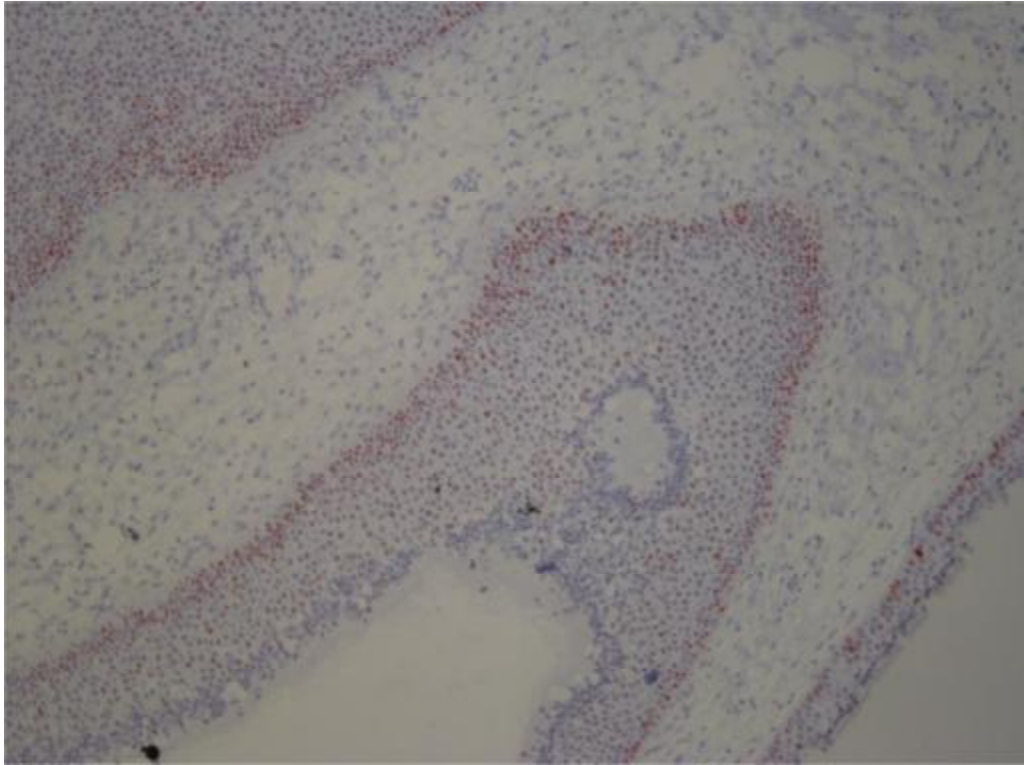
Şekil 22. Poliklonal HPV'nin %1.5'lik Agaroz Jel'deki Görüntüsü. 1. kuyucuk; marker, 2. kuyucuk HPV pozitif (150 bp), 3.kuyucuk HPV negatif kontrol 4.kuyucuk HPV negatif hasta 5., 6. ve 7. kuyucuk; pozitif olgular.



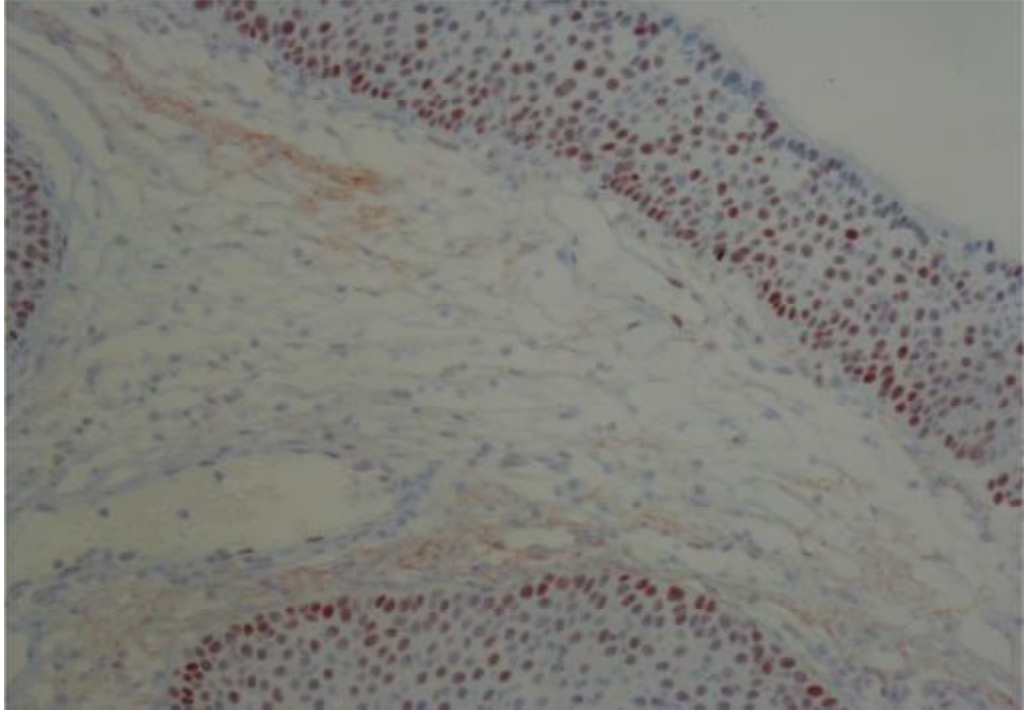
Şekil 23. HPV 16'nın PAGE (polyakrilamide jel) görüntüsü 1. kuyucuk; marker (100 bp), 2. kuyucuk; HPV-16 pozitif kontrol (152 bp), 3. kuyucuk HPV-16 negatif kontrol 4. kuyucuk HPV- 16 negatif hasta, 5., 6. kuyucuk; pozitif olgular



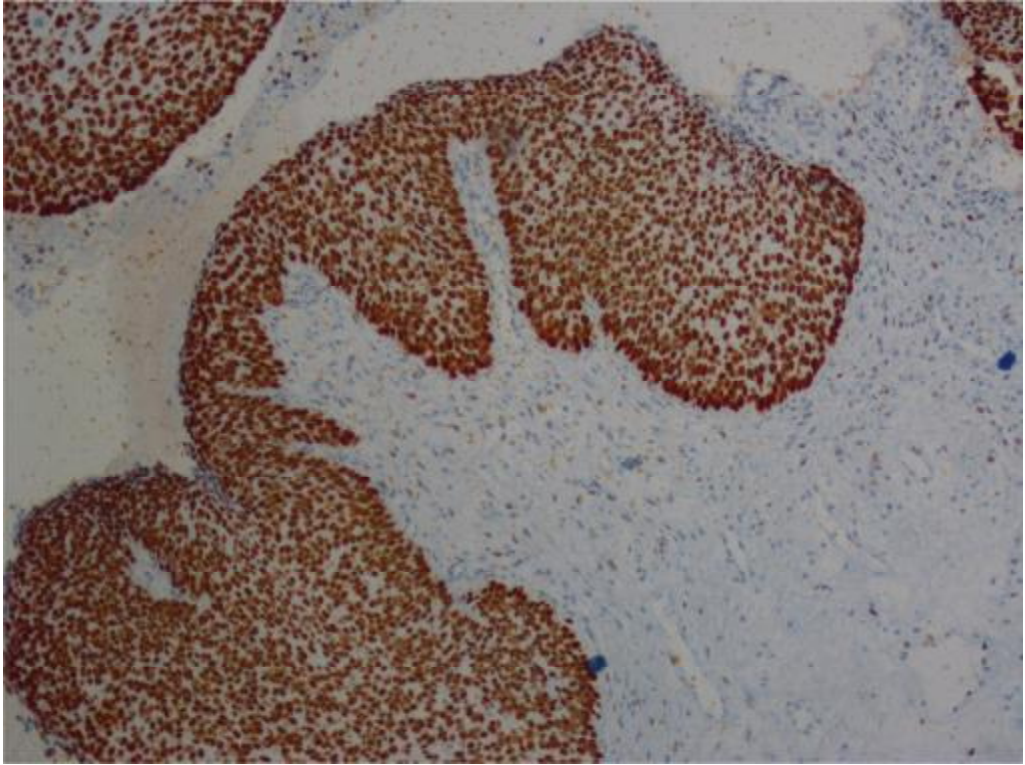
Şekil 24. HPV 18'in PAGE (polyakrilamide jel) görüntüsü 1. kuyucuk; marker(100 bp), 2. kuyucuk; HPV- 18 pozitif (216 bp), 3. kuyucuk; HPV- 18 negatif kontrol 4.kuyucuk HPV- 18 pozitif olgu 5.kuyucuk HPV- 18 negatif olgu



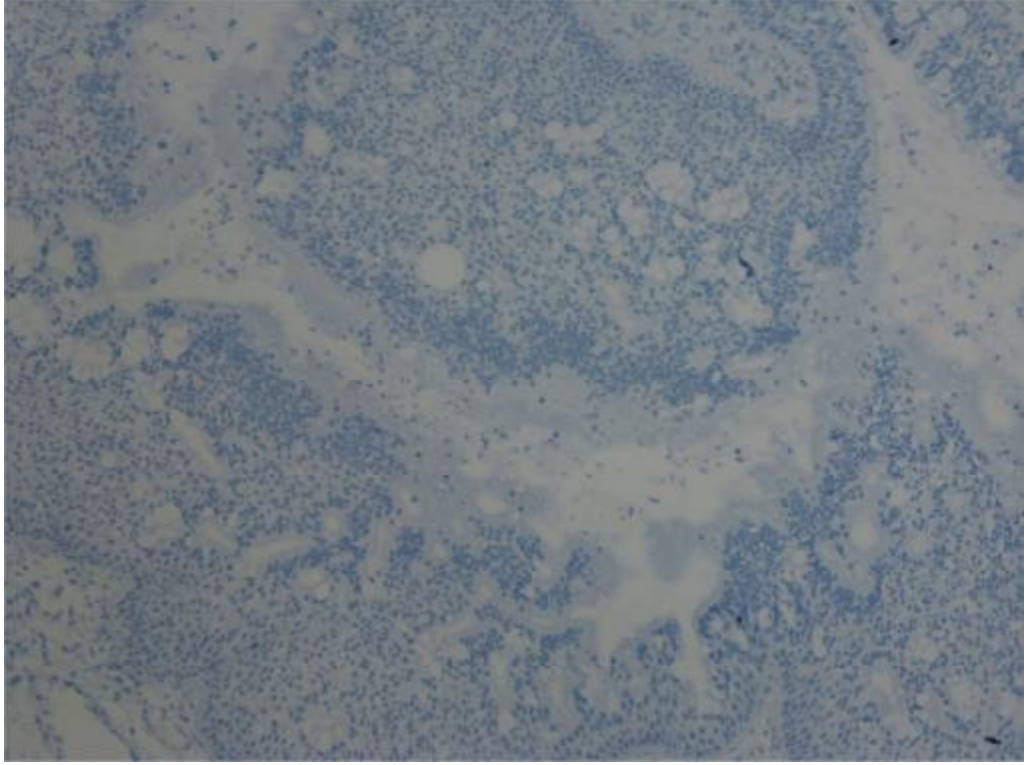
Şekil 25. İmmünohistokimyasal olarak P53 (+1) boyanma gösteren hastanın mikroskopik incelemeleri. (H&E ile boyanan x100 büyütmedeki görüntüsü)



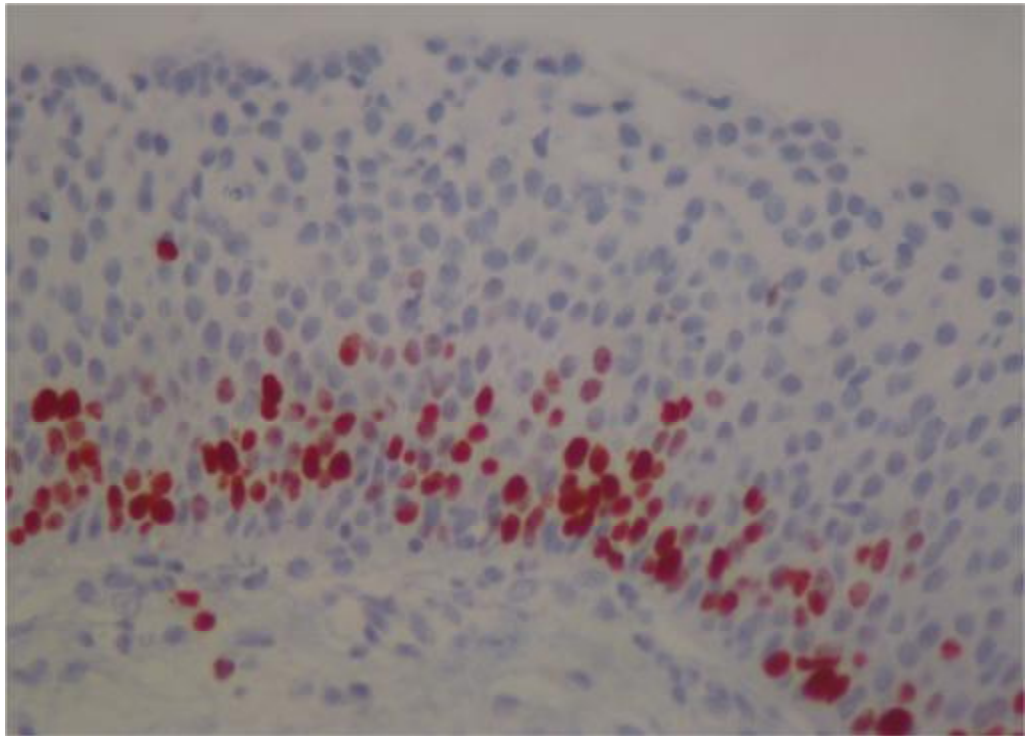
Şekil 26. İmmünohistokimyasal olarak P53 (+2) boyanma gösteren hastanın mikroskopik incelemeleri. (H&E ile boyanan x100 büyütmedeki görüntüsü)



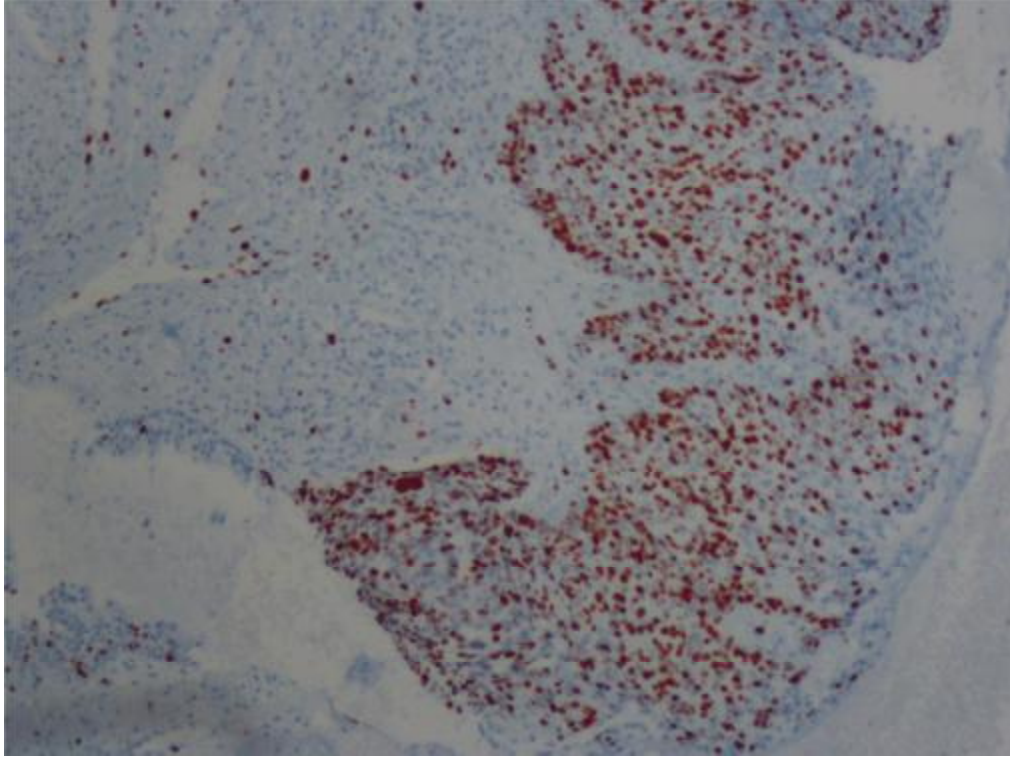
Şekil 27. İmmünohistokimyasal olarak P53 (+3) boyanma gösteren hastanın mikroskopik incelemeleri. (H&E ile boyanan x100 büyütmedeki görüntüsü)



Şekil 28. İmmünohistokimyasal olarak Ki-67 (+1) boyanma gösteren hastanın mikroskopik incelemeleri (H&E ile boyanan x200 büyütmedeki görüntüsü)



Şekil 29. İmmünohistokimyasal olarak Ki-67 (+2) boyanma gösteren hastanın mikroskopik incelemeleri (H&E ile boyanan x400 büyütmedeki görüntüsü)



Şekil 30. İmmünohistokimyasal olarak Ki-67 (+3) boyanma gösteren hastanın mikroskopik incelemeleri (H&E ile boyanan x100 büyütmedeki görüntüsü)

5.TARTIŞMA

Sinonazal inverted papilloma lokal agresif, rekürrens ve malign transformasyon eğiliminde olan nadir görülen, nazal ve paranazal sinüs mukozasındaki epitelin stromaya doğru invajinasyonu ile karakterize benign tümörlerdir. Tüm sinonazal tümörlerin % 0,5 - 4'ünü oluşturur.¹ İnsidansı 5-15/1000000'dur.¹ Çok sık rastlanmayan bu tümör nazal poliplere göre 1/25 sıklıkta görülür.¹ Son yıllarda yapılan çalışmalarda HPV türlerinin de tümör oluşumu ve gelişiminde rol oynayabileceği bildirilmektedir. İlk defa 1983 yılında yapılan bir çalışmada HPV'nin inverted papillomada etyolojik ajan olabileceği ve malignleşme ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir.^{88,89} Bu çalışma bundan sonraki yapılan çalışmaların temelini oluşturmuştur.

Sıklıkla 50 - 60 yaş arası gözlenir, ortalama 53 yaşlarında görülür.⁹⁰ Bizim çalışmamızda en küçük olgu 32 yaşında, en büyük olgu 81 yaşındaydı. Ortalama yaş 54 olarak bulundu. Inverted papilloma erkeklerde 2 - 4 kat daha fazla görülür.⁹¹ Bizim serimizde bu oran % 78'i erkek idi. 41 inverted papillomalı hastanın 32'si erkek 9'u kadın hastaydı.

SINIP en sık lateral nazal duvardan kaynaklanır (%80)^{32, 33}. Bizim vakalarımızın lokalizasyonlarına göre dağılımı 31 hastada (% 75,6) orta meatus ve maksiller sinüs, beş hastada orta konka (% 12,19), ikisinde sfenoid sinüs (% 4,87), birinde alt konka (% 2,43), birinde septum (% 2,43) ve birinde ise etmoid sinüs (% 2,43) kaynaklıydı.

HPV'nin multistep karsinogeneziste düşük ve yüksek riskli tipleri vardır. Düşük riskli tipler laringeal papillomatozis ve genital siğiller gibi benign lezyonlarda rol alırken, yüksek riskli tipler malign lezyonlarda karşımıza çıkar.⁵⁹ Yüksek riskli HPV tiplerinin E6 ve E7 proteinleri maligniteye zemin hazırlarken, düşük riskli tiplerin E6 ve E7 proteinleri ile malign değişim görülmemiştir. Bu yüzden serviks karsinomları için geliştirilen aşılar öncelikli olarak en sık görülen ve yüksek riskli HPV tiplerinin E6 ve E7 proteinlerine yönelik olarak hazırlanmıştır.^{80, 81}

Baş ve boyundaki skuamöz hücreli karsinomlardaki HPV prevalansı orofarinks, hipofarinks ve larinks karsinomaları için % 20 ile % 30 arasında değişmektedir.⁹² Waldeyer halkasındaki skuamöz hücreli karsinomaların HPV prevalansı ise % 50'nin üzerindedir.⁹² Baş ve boyun bölgesindeki skuamöz hücreli karsinomalı HPV pozitif

vakalar, negatif olan vakalara göre daha agresif davranış gösterir. HPV pozitif olan baş boyun skuamöz hücreli karsinomlu hastalarda ilk tanı aldıklarında genellikle (% 57,5) lenf nodu tutulumu saptanmaktadır ve bu hastalarda yaşam süresinin daha kısa olduğu görülmektedir.⁹² Ancak HPV pozitif vakaların radyoterapiye daha duyarlı olduğu ve aynı zamanda yaşam süresinin daha uzun olduğu da bildirilmektedir.⁹²

HPV enfeksiyonunun nazal ve paranazal inverted papillomalı hastalarla ilişkili olabileceğine yönelik bir çok çalışma yapılmıştır. Altavilla⁹³ ve arkadaşları HPV DNA'nın SNIP'li hastalarının % 70'inde pozitif olduğunu gözlemlemişlerdir. Caruana⁹⁴ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu ilişkiyi % 38 olarak bulmuşlardır. HPV pozitif olan vakaların % 78'inde HPV tip 16 bulunmuştur. Skuamöz hücreli karsinom ile beraber olan vakalarda ise HPV pozitiflik oranını daha yüksek olarak bulmuşlardır. Giotakis⁹⁵ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada % 31,3 pozitiflik oranı bulunmuştur. Lin⁹⁶ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HPV DNA pozitiflik oranı % 53,6 (15/28) olarak belirlenmiştir. Rekürrens gösteren vakalarda ve Krouse evresi yüksek (T3+T4) olan vakalarda HPV enfeksiyon oranı yüksek bulunmuştur. Xiao⁹⁷ ve arkadaşlarının meta-analiz raporlarında HPV'nin inverted papilloma oluşumunda, rekürrens ve progresyon göstermesinde önemli bir etken olduğu gözlenmiştir.

Shawn⁹⁸ ve arkadaşlarının çalışmasında 14 inverted papillomalı vakanın üçünde (% 21,7) HPV pozitif bulunmuştur, üç inverted papillomalı hastanın sinonazal SCC ile ilişkili olduğu bulunmuş ve bunların ikisinde HPV pozitif bulunmuştur. Malignite izlenmeyen 11 hastanın yalnızca birinde (% 9) HPV DNA pozitif bulunmuştur. Çalışmamızda ise HPV DNA pozitifliği % 7,3 (3/41) olarak bulunmuştur. HPV pozitif olan üç vakada inverted papilloma beraberinde skuamöz hücreli karsinomanın olduğu görülmüştür. Üç malign vakanın ikisinde HPV tip 16, bir vakada ise HPV tip 18 pozitif bulunmuştur. Çalışmamızdaki bu üç malign hastanın da Krause evresi 4' idi. Krause evre yüksekliği ile HPV pozitifliği arasında ki ilişki anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ama vaka sayısının kısıtlı olmasından dolayı anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Sham⁹⁹ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada malign transformasyon oranı % 1,4 (1/73) olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda % 7,3 olarak belirlenmiştir, bu oran birçok çalışmanın ortalaması olan % 10,7'den daha düşük bulunmuştur. Daha önce yapılan çalışmalarda malign transformasyon göstermeyen inverted papillomalı vakalarda HPV oranı % 26 (188/712), malign transformasyon gösteren inverted papillomalı vakalarda

HPV oranı % 44 (28/63) olarak belirlenmiştir.⁹⁹ Syrjanen'in⁵ yaptığı çalışmada 1041 sinonazal inverted papillomalı hasta incelenmiş, 347'sinde (% 33,3) HPV pozitif bulunmuş ve bunların çoğunun tip 6 ve 11 olduğu bulunmuştur. Skuamöz hücreli karsinomalı 322 vakanın 70'inde (% 21,7) HPV DNA pozitif bulunmuş, bunlarda ise en sık sırasıyla HPV tip 16 ve 18 izlenmiştir. Çalışmamızdaki malign olmayan inverted papillomalı vakalardaki HPV oranı % 0 (0/38), malign inverted papillomalı vakalarımızın HPV oranı % 100 (3/3) olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlarla inverted papillomada HPV'nin oldukça nadir görüldüğü, HPV pozitifliği ile malign transformasyona dönüşüm arasında güçlü bir ilişki olduğu görülmüştür. Ancak bu bulgular vaka sayısı kısıtlı olmasından dolayı geniş serili çalışmalar ile desteklenmelidir. HPV'nin tümörögenezisteki katkısı coğrafi farklılıklar göstermektedir. Bunun asıl nedeni ise toplumlar arası cinsel davranışlardaki farklılıklara bağlı olarak virüs taşıyıcılığının farklı oranlarda görülmesi olarak yorumlanabilir.

Yapılan birçok çalışmada nazal mukoza biopsisi yapılan vakaların spesmenlerinde HPV bulunmamıştır. Eika¹⁰⁰ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nazal smear tekniği ile yapılan örneklerde 48 vakanın sadece birinde HPV izlenmiştir. Saegusa¹⁰¹ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 34 normal nazal ve paranazal mukoza biyopsisinde HPV izlenmemiştir. Sham⁹⁹ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kontrol grubu olan nazal polipli ve hipertrofik konkali olgularda HPV saptanmamıştır. Çalışmamızda da on adet normal nazal mukozadan oluşan kontrol grubunun hiçbirinde HPV izlenmemiştir.

Malign transformasyonu olmayan ancak HPV (+) inverted papillomlu olguların % 52'sinde düşük risk HPV (tip 6 - 11) saptanırken, yüksek riskli HPV (tip 16 ve 18) % 12'sinde görülmüştür. Buna karşın malign transformasyonu olan ve HPV (+) inverted papilloma vakalarının % 55'inde HPV tip 16 ve 18, % 28'inde HPV tip 6 ve 11 pozitif bulunmuştur.⁹⁹ Çalışmamızda ise malign dönüşümü olmayan 38 inverted papillomalı vakamızın hiçbirinde HPV izlenmemiştir. Malign dönüşümü olan inverted papillomalı üç hastanın üçünde de HPV izlenmiştir. Bu olguların ikisinde HPV tip 16, birinde HPV tip 18 belirlenmiş olup bunlar yüksek riskli HPV tipleridir.

Ogura¹⁰² ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HPV prevalansı rekürrens gösteren inverted papillomalı vakalarda % 80, rekürrens göstermeyen vakalarda % 14,3 olarak bulunmuştur. Beck ve arkadaşlarının yayınlarında rekürrens gösterenlerde HPV pozitifliği % 87, bunun yanında rekürrens göstermeyen vakalarda HPV pozitifliği

görülmemiştir. Öte yandan Kraft ve arkadaşları HPV ve rekürrens arasında ilişki bulamamıştır. Sham⁹⁹ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HPV pozitif ve negatif olan vakalarda eşit oranda(% 33,3) rekürrens görülmüştür. Çalışmamızdaki rekürrens oranı % 26,8 olarak bulundu. HPV pozitifliği ile rekürrens arasında bir ilişki bulunmamakla birlikte HPV pozitif olgu sayımızın kısıtlılığı (3 olgu) bu sonucu etkilemiş görülmektedir.

Tümör süpresör gen olan p53 geni 17. Kromozomun kısa kolu üzerinde yer almaktadır ve hücre siklusu dinamiğinde çok önemli görev almaktadır. P53 proteini genom kontrolörüdür. Uygun olmayan hücre proliferasyonunda, yaşlı hücrelerin apoptozise uğratılmasında ve DNA tamirinde rol oynamaktadır.

Tümör süpresör gen olan p53'ün bir çok kanserin oluşumunda rol oynadığı anlaşılmıştır, neoplastik bir proliferasyon olan inverted papillomaların oluşumunda da p53'ün etkin olabileceği düşünülmüş ve çeşitli çalışmalarda p53 mutasyonu SNIP hastalarında gösterilmiştir.^{93,94} P53 mutasyonu sıklık olarak inverted papillomalı malign formlarda benign forma göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Önceki çalışmalar analiz edildiğinde malignite transformasyonu göstermeyen SNIP'lı hastaların p53 ekspresyonu % 0'dan % 89'a kadar izlenmekte olup (ortalama % 31), bu oran malign transformasyon gösteren SNIP'lı hastalarda % 0'dan % 100'e (ortalama % 67) kadar değişmektedir. Kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında nazal poliplerde % 10 - 75 oranında, normal nazal mukozalarda % 0 - 10 arasında görülmektedir. Bu sonuçlardaki farklılıkların sebebi uygulanan metodlardaki ve skorlama sistemindeki farklılıklar ve coğrafik lokalizasyonlardaki çeşitliliklere bağlı olabilir.⁹⁹ Bura¹⁰³ ve ark. ile Altavilla⁹³ ve ark. malign olmayan SNIP hastalarında p53 oranını düşük bulmuşlardır (sırasıyla % 8 ve % 22). Diğer yandan Affolter¹⁰⁴ ve ark. bu oranı % 83 gibi yüksek bir değerde bulmuşlardır. Bunun yanında normal sinonazal mukozada bu oranlar çok düşük bulunmuştur. Gujrathi¹⁰⁵ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 5 maligniteyle ilişkili inverted papillomalı hastanın 4'ünde p53 aşırı ekspresyonu görülmüş ve buna bağlı olarak p53'ün inverted papillomanın malign transformasyonunda önemli olabileceği belirtilmiştir.

Çalışmamızda p53 ekspresyonu % 34,9 olarak bulunmuştur. P53 ekspresyonu malign transformasyon gösteren vakalarda anlamlı bir şekilde yüksek (% 70) bulunmuştur (p:0,025).

Hücre proliferasyonunun artması inverted papilloma gelişmesinde önemli bir faktör olarak görülmektedir. Yapılan son çalışmalar gösteriyor ki proliferasyon indeksi olarak kullanılan ki67, paranazal tümörlerde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.¹⁰⁶ Katori¹⁰⁷ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SNIP'a eşlik eden şiddetli displazi veya karsinoması olan hastalar, hafif ve orta derecede displazili ve nazal polipli hastalar ile karşılaştırıldığında bu hastalarda ki67 immünreaktivitesinin anlamlı olarak yüksek olduğunu bulmuşlardır. İkegawa¹¹⁷ ve ark. yaptığı çalışmada ki67 ekspresyonu paranazal SCC'li hastalarda, SNIP hastalarıyla karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuşlardır.

Çalışmamızda ki67 proliferasyon indeks yüksekliği SNIP hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p:0,000). Malign transformasyon gösteren SNIP hastaları malign transformasyon göstermeyen SNIP hastalarıyla karşılaştırıldığında ki67 proliferasyon indeksi bu hastalarda anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p:0,046). Rekürrens gösteren vakalar ile, göstermeyenler arasında (11/30) ki67 düzeyinde anlamlı fark bulunmamıştır (p:0,859). Bu sonuç olgu sayısının azlığından kaynaklanıyor olabilir. Bura¹⁰³ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da rekürrens gösteren benign ve malign vakalar arasında p53 veya ki67 ekspresyon düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda ortalama takip süresi 36,8 ay olup (3-86 ay) , bir vakamızda iki kez , on vakamızda bir kez rekürrens izlenmiştir. Rekürrens zamanı ortalama 17,6 ay (6 - 72 ay)'idi. Rekürrensler SNIP'lı hastalarda genellikle 2-3 yıl sonra cerrahiyi takiben oluşmakta, cerrahinin tipi rekürrens oranını belirlemektedir.¹⁰⁸ Tümörün tutulum bölgesine göre cerrahi yöntem çeşitlilik arz eder. Lateral rinotomi ve midfasiyal degloving yaklaşımları uzun yıllar boyunca uygulanan geleneksel yaklaşımlardır. Günümüzde ise endonazal endoskopik cerrahinin başarılı olduğu izlenmiştir. Ayrıca fasiyal insizyonun olmaması, morbiditenin düşük olması, kanamanın ve postoperatif ağrının az olması, eksternal yaklaşıma göre avantajlarıdır.^{108, 109}

Maksiller sinüste medial, posterior veya inferior bölge tutulumu gösteren tümörlerde, transnazal endoskopik medial maksillektomi uygulanabilir.¹¹⁰ Maksiller sinüs anterior ve lateral bölge tutulumu gösteren tümörlerde ise endoskopik cerrahi ve Caldwell-Luc yaklaşımı birlikte uygulanmalıdır.¹¹¹ Lateral rinotomi, pnömatizasyonu iyi olan maksiller sinüsün lateral reses bölgesinde veya nazolakrimal bölgede tutulumu

olan tümörlerde uygulanabilen bir yaklaşımdır.¹¹² Agresif endoskopik rezeksiyon yöntemi ise lateral rinotomi ve medial maksillektomiye alternatif tedavi yöntemidir. Bu yöntemle tümör rezeksiyonu sonrasında rezidüel mukoza kalıntıları elmas tur yardımıyla kemik üzerinden temizlenir.¹¹³ Üç tip endoskopik rezeksiyon yöntemi kullanılabilir.⁴⁹ Tip 1 rezeksiyon, orta meza, ön ve arka etmoid sinüs veya sfenoetmoidal resese sınırlı SNIP’larda, geniş antrostomiyle birlikte etmoidektomi, sfenoidotomi ve parsiyel orta konka eksizyonu yapılır. Tip 2 rezeksiyon, tümör orta meadan maksiller sinüse uzanıyorsa veya maksiller sinüs medial duvarından kaynaklanıyorsa yapılır. Tip 1 rezeksiyona ek olarak medial maksillektomi yapılır ve tümörün ön kısımdaki uzantısına göre nazolakrimal kanal kesilebilir veya korunabilir. Tip 3 rezeksiyon (Sturmann – Canfield op.), tümör maksiller sinüsün posterior – lateral, ön veya alt duvarından kaynaklanıyor veya uzanıyorsa yapılır. Bu teknikte alt konkanın önünden insizyon yapılır, piriform krest ortaya koyulur, nazolakrimal kese kesilir, infraorbital sinir korunur, maksiller sinüs ön duvarı turlanır. Diseksiyonun subperiosteal plandan yapılması ve altındaki kemik dokusunun turlanması nüks gelişmemesi açısından çok önemlidir.⁴⁹ Maksiller bölge tutulumlarında en sık nüks, anterior ve lateral duvarda izlenir.¹¹¹

Rekürrens gösteren 11 olgunun 10’u maksiller sinüs ostiumu ve orta meatus kaynaklı, bir olguda sfenoid sinüs kaynaklıydı. On maksiller sinüs kaynaklı rekürrens gösteren olgunun yedisine medial maksillektomi yapılmadan endoskopik sinüs cerrahisi uygulanmıştı. Yedi olgunun ikisinin ilk cerrahi tedavileri dış merkezde yapıldı, nüks cerrahileri kliniğimizde yapıldı. Bir olguda endoskopik kitle eksizyonu ve medial maksillektomi, bir olguda endoskopik kitle eksizyonu, Caldwell-Luc yaklaşımı ve medial maksillektomi, bir olguda endoskopik kitle eksizyonu, medial maksillektomi ve alt konka eksizyonu uygulanmasına rağmen nüks izlendi. Revizyon vakalarda ise on maksiller sinüs kaynaklı vakanın beşine endoskopik medial maksillektomi, bir vakaya lateral rinotomi ve medial maksillektomi, bir vakaya lateral rinotomi, iki vakaya endoskopik kitle eksizyonu ve Caldwell -Luc yaklaşımı, bir vakaya daha önceki vakada medial maksillektomi yapıldığından dolayı endoskopik kitle eksizyonu yapılmıştır. Lateral maksiller sinüs duvarı kaynaklı SNIP vakalarında medial maksillektomi ile iyi sonuçlar alınabilmektedir.¹¹⁴

Sonuç olarak malign transformasyonu olan SNIP'lı vakaların hepsinde HPV pozitifliği görüldü. HPV'nin malign transformasyona dönüşümde etken olabileceği düşünüldü. P53 ve ki67 ekspresyonlarının SNIP'lı vakalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. P53 ekspresyonunun yüksek olması, rekürrens riskinin arttırmasından dolayı, p53 ve ki67 ekspresyon yüksekliği, inverted papillomalı hastaların malign transformasyon göstermesinden dolayı operasyon sonrası yakın takiplerinin yapılması açısından önemlidir. Kısıtlı sayıda vakada malign transformasyon izlendiğinden dolayı bu sonuçların geniş olgu serileriyle desteklenmesi gerekmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. SNIP olgularının 3' ünde beraberinde skuamöz hücreli karsinom (%7,3) saptandı.
2. HPV DNA, olguların 3'ünde (%7,3) pozitif saptandı. HPV pozitif olguların hepsinde malign transformasyon mevcuttu.
3. HPV DNA pozitifliği saptanan olguların ikisinde (% 66,6) HPV tip 16 ve birinde (% 33,3) HPV tip 18 pozitif saptandı.
4. HPV DNA pozitifliği; malignite, Krause evrelemesi, p53 ve ki67 yüksekliği ile ilişkili bulunmuştur.
5. HPV DNA pozitifliği ile malignite arasında ilişki saptandı, ancak olgu sayısının azlığı nedeniyle bu sonuçlar genelleme yapmak için kısıtlıdır.
6. P53 ekspresyonu yüksekliği ile cinsiyet, yaş, evre, sigara kullanımı arasında ilişki saptanmadı.
7. P53 ekspresyonu yüksekliği ile rekürrens oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p:0.027). P53 yüksekliği malign transformasyonu olan vakalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p:0,025).
8. Ki67 ekspresyonu yüksekliği ile cinsiyet, Krause evrelemesi, sigara kullanımı ve rekürrens arasında ilişki saptanmadı.
9. Ki67 ekspresyonu yüksekliği malign transformasyonu olan vakalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur (p:0,046).
10. Medial maksillektomi yapılmayan hastalarda nüks daha fazla izlenmiştir. Medial, posterior, lateral ve inferior maksiller sinüs duvarı kaynaklı SNIP vakalarında endoskopik medial maksillektomi tercih edilebilir.
11. Malign transformasyon gösteren SNIP vakalarında HPV varlığının gösterilmesi, gelecekte sinonazal ve üst solunum yolları kanserlerinden korunmada HPV aşılmasının gerekliliğini destekleyici bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır.
12. Neoplastik proliferasyonların ortaya çıkma süreci, çok basamaklı olup moleküler temelini anlaşılabilmesi için daha geniş olgu serileri ile çalışma yapmak gereklidir. Ayrıca uygulanan teknik metodun kontrol olguları ile birlikte kalibrasyonu ve sonuçların doğruluğunun farklı tekniklerle (İHK, ISH, FISH, PCR vb) desteklenmesi yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. **Constantino Gde T, Abdo TT, Romano FR, Voegels RL, Butugan O.** The role of endoscopic surgery in the treatment of nasal inverted papilloma. *Braz J Otorhinolaryngoloji* **2007**;73(1):65-8.
2. **Shanmugaratnam K, Soben LH.** The World health organization histological classification of tumors upper respiratory tract and ear. A commentary on the second edition. *Cancer* 71 (8):2689-97,**1993**.
3. **Dragonetti A, Gera R, Sciuto A, Scotti A, Bigoni A, Barbaro E, Minni A.** Sinonasal inverted papilloma : 84 patients treated by endoscopy and proposal for a new classification. *Rhinology* . **2011** Jun;49(2): 207-13.
4. **Cheung FM, Lau TW, Cheung LK, Li AS, Chow SK, Lo AW.** Schneiderian papillomas and carcinomas: a retrospective study with special reference to p53 and p16 tumor suppressor gene expression and association with HPV. *Ear Nose Throat J*. **2010** Oct;89(10):E5-E12.
5. **Syrjanen KJ.** HPV infectios in benign and malignant sinonasal lesions . *J Clin Pathol* **2003**;56:174-181.
6. **Levine JA.** P53, the cellular gatekeeper for growth and division, *Cell* **1997**; 88:323-331.
7. **Greenbatt MS, Bennett WP, Hollstein M, Harris CC,** Mutations in the p53 tumor supressor gene:clues to cancer etiology and moleculer pathogenesis. *Cancer Res* **1994**; 54: 4855-4877.
8. **Baker S, Fearon ER, Nigro JM, Hamilton SR, Preisinger C, Jessup JM, Van Tumen P, Ledbetter DH, Barker D, Nakamura Y, Vogelstein B.** Chromosome 17 deletions and p53 gene mutations in colorectal carcinomas, *Science* **1989**; 244:217-220.
9. **Fang SY, Yan JJ, Ohyama M.** *Oncology*, 55 (1998)
10. **Mirza N, Nofsinger YC, Kroger H, Sato Y, Furth EE, Montone KT.** *Am J Rhinol*, 13(1999) 427.
11. **S.Oncel, T.Cosgul ,A.Calli, C.Calli and E.Pınar,** Evaluation of p53, p63,p21, p27, ki67 in paranasal sinüs squamous cell carsinoma and inverted papilloma,' *Indian Journal of Otalaryngology and head and neck surgery* , vol.65, no.2, pp. 172-177,**2011**.
12. **Y,Shin, N.T.Sung, Y.S.Lee et al.,**'The expression of multiple proteins as prognostics factors in colorectal cancer: cathepsin D, P53, COX-2, EGFR, C-erb b-2 and Kİ67,' *Gut Liver* , vol.8, no.1, pp. 13-23, **2014**.

13. **Dolgin SR, Zaveri VD, Casiano RR, Maniglia AJ.** Different options for treatment of inverting papilloma of the nose and paranasal sinuses , *Laryngoscope* **1992**; 102 :231-236.
14. **Evans R.** Anatomy of the nose and paranasal sinuses In: Kerr AG, general editör. *Scott-Brown's Otolaryngolgy*. 5th ed. Butterworth İnternational Edition, **1987**. p.138-161.
15. <http://kbb.uludag.edu.tr> >burun anatomi fizyolojisi. Erişim tarihi: 08.01.2015.
16. **Holt GR, Garner ET, Mclarey D.** Postoperative sequelae and complications of rhinoplasty. *Otolaryngol Clin North Am* 20(4):853-76, **1987**.
17. **Cole P.** The four components of the nasal valve. *Am J Rhinol* 17(2):107-10, **2003**.
18. **Nordin S, Bramerson A, Murphy C, Bende M.** A Scandinavian adaptation of the multi-clinic smell and taste questionnaire evaluation of questions about olfaction. *Acta Otolaryngol* **2003**;123:536-542.
19. **Som PM.** CT of the paranasal sinuses. *Neuroradiology* **1985**,27(3):189-201.
20. **Van Aylea, O.E.** The ostium maxilla; anatomic study of its surgical accessibility. *Arch Otolaryngol* **1936**, 24:553.
21. **Önerci M.** Endoskopik sinüs cerrahisi. 2. Baskı. Ankara, Kutsan Ofset, **1999**. P.1-17.
22. **Lee D.** Physiology of the nose and paranasal sinuses. In: Kerr AG, general editor. *Scott-Brown's Otolaryngolgy*. 5th ed. Butterworth İnternational Edition, **1987**.p.162-182.
23. **Schwab JA, Zenkel M.** Filtration of particulates in the human nose. *Laryngoscope* **1998**;108 (1 PT 1):120-4.
24. **Drake-Lee A.** The physiology of the nose and paranasal sinuses. In: *Scott-Brown's Otolaryngology*, 6th edition. Volume 1, ed. Gleeson M. Oxford: Butterworth-Heinemanni, **1997**, sf: 1/6/1-1/6/21.
25. **Leopold DA, Hummel T, Schwob JE, Hong SC, Knect M, Kobal G.** Anterior distribution of human olfactory epithelium. *Laryngoscope* **2000**;110:417-21.
26. **Lampertico P, Russel WO , MacComb WS.** Squamous papilloma of upper respiratory epithelium . *Acta Pathol* **1963**;75:293-302
27. **Lawson W, Biller HF , Jacobson A ,Som P.** The role of conservative surgery in the management of inverted papilloma . *Laryngoscope* **1983**; 93 :148-155
28. **Kramer R, Som ML.** True papillomas of the nasal cavity . *Arch otolaryngol* **1935**;22:22-43.
29. **Ward N.** Follicular tumor involving nasal bones , nasal process of superior maxillary bone and septum of nose . *Lancet* **1855**; 460.

30. **Bielamowicz S, Calcaterra TC, Watson D.** Inverting papilloma of the head and neck: the UCLA update . *Otolaryngology-head and neck surgery* **1993**;109,1:71-76.
31. **Ringetz N.** Pathology of malignant tumors arising in the nasal and paranasal cavities and maxilla . *Acta otolaryngol* **1938**; 27:31-42
32. **Lawson W, Ho BT, Shaari CM, Biller HF.** Inverted papilloma : a report of 112 cases. *Laryngoscope* **1995**;105: 282-288.
33. **Myers EN, Fernau JL, Johnson JT, Tabet JC, Barnes EL.** *Laryngoscope*, 100 (1990) 481.
34. Atlas of head and neck pathology, Bruce M. Wenig, second edition p 65-71.
35. **D. K. Lee, S. K. Chung, H. J. Dhong.** Focal hyperostosis on CT of sinonasal inverted papilloma as a predictor of tumor origin. *AJNR* April **2007**. 28:618-621.
36. **Ojiri H, Ujita M, Tada S, Fukuda K:** Potentially distinctive features of sinonasal inverted papilloma on MR imaging. *Am J Roentgenol* 175: 465-468, **2000**.
37. **Moon IJ, Lee DY, Suh MW, Han DH, Kim ST, Min YG, Lee CH, Rhee CS.** Cigarette smoking increases risk of recurrence for sinonasal inverted papilloma. *Am J Rhinol Allergy*. **2010** Sep-Oct;24(5):325-9.
38. **Podd TJ, Dawes PK, Marshall HF:** Malignant inverted papillomas:a review of seven cases and implications for treatment. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 6: 305–307, **1994**.
39. **Krespi YE Levine TM:** Tumors of the nose and paranasal sinuses. In Paperella MM, Shumrick DA, Gluckman L, Meyerhoff WL. *Otolaryngology* . philadelphia: WB Saunders Company , **1991**:3:1951-6.
40. **Devaiah AK, Andreoli MT.** Treatment of esthesioneuroblastoma: a 16-year meta analysis of 361 patients. *Laryngoscope*. **2009** Jul ;119(7):1412-6 .
41. **Clifton N, Harrison L, Bradley PJ, Jones NS.** Malignant melanoma of nasal cavity and paranasal sinuses: report of 24 patients and literature review . *J Laryngol Otol*.**2011** May :125(5) 479-85
42. **Frympas G, Wurm J, Athanassiadou F, Papageorgiou T, Beck JD, Iro H, Constantinidis J.** Management of pediatric sinonasal rhabdomyosarcoma . *Laryngol Otol*.**2009** Sep;123(9): 990-6
43. **Levine PA, Gallagher R, Cantrell RW:** Esthesioneuroblastoma: reflections of a 21-year experience . *Laryngoscope* **1999**,109:1539-1543
44. **Krouse JH:** Development of a staging system for inverted papilloma. *Laryngoscope* 110: 965–968, **2000**.

45. **Beck JC, McClatchey KD, Lesperance MM, Esclamado RM, Carey TE, Bradford CR:** Presence of human papillomavirus predicts recurrence of inverted papilloma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 113: 49–55, **1995**.
46. **Messerklinger W:** On the drainage of the normal frontal sinus of man, *Acta Otolaryngol* 63:176,**1967**.
47. **Kennedy DW:** Functional endoscopic sinus surgery, *Tech Arch Otolaryngol* 111:643-649,**1985**.
48. **Wigand ME.** Endoscopic surgery of the paranasal sinuses and anterior skull base. New York, Thieme, **1990**.
49. **Tomenzoli D, Castelnovo P, Pagella F, Berlucchi M, Pianta L, Delu` G, Maroldi R, Nicolai P:** Different endoscopic surgical strategies in the management of inverted papilloma of the sinonasal tract: experience with 47 patients. *Laryngoscope* 114: 193–200, **2004**.
50. **Buchwald C, Franzmann MB, Tos M:** Sinonasal papillomas: a report of 82 cases in Copenhagen county, including a longitudinal epidemiological study. *Laryngoscope* 105: 72–79, **1995**.
51. **Krouse JH:** Endoscopic treatment of inverted papilloma: safety and efficacy. *Am J Otolaryngol* 22: 87–99, **2001**.
52. **Waitz G, Wigand ME:** Results of endoscopic sinus surgery for the treatment of inverted papillomas. *Laryngoscope* 102: 917–921, **1992**.
53. **Weissler MC, Montgomery WW, Turner PA, Montgomery SK and Joseph MP:** Inverted papilloma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 95: 215-221, **1986**.
54. **Varley JM, Evans DGR, Birch JM,** Li-Fraumeni syndrome-a molecular and clinicalreview, *British Journal of Cancer*, **1997**;76(1):1-14
55. **Harris CC.** Structure and function of the p53 tumor suppressor gene: clues for rationalcancer therapeutic strategies. *J. Nat. Can. Inst.*, **1996**; 88: 1442-1455
56. **Harris CC, Hollstein M.** Clinical implications of the p53 tumor suppressor gene. *N Engl J Med* **1993**; 329:1318-27.
57. **Charles E. Moore, Brian J. Wiatrak, Kenneth D. McClatchey, Charles F. Koopmann, Giovanna R. Thomas, Carol R. Bradford, Thomas E. Carey.** High-risk human papillomavirus types and squamous cell carcinoma in patients with respiratory papillomas. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* **1999**, 120; 5: 698-705.
58. **Deilson Elgui de Oliveira, Maura M. Bacchi, Ricardo S.S. Macarenco, José Vicente Tagliarini, Ricardo C. Cordeiro, and Carlos E. Bacchi.** Human Papillomavirus and Epstein- Barr Virus Infection, p53 Expression, and Cellular Proliferation in Laryngeal Carcinoma. *Am J Clin Pathol* **2006**,126:284-293.

59. **Manjarrez ME, Ocadiz R, Valle L, Pacheco C, Marroquin A, De la Torre C, Selman M, Gariglio P.** Detection of human papillomavirus and relevant tumor suppressors and oncoproteins in laryngeal tumors. *Clin Cancer Re* **2006**, Dec 1;12(23):6946-51.
60. **Khleif SN, Degregori J, Yee CL.** Inhibition of cyclin D-CDK4/CDK6 activity is associated with an E2F-mediated induction of cyclin kinase inhibitor activity. *Cell Biology* **1996**; 93: 4350-4354.
61. **Ambros RA.** Simple hyperplasia of the endometrium: an evalation of proliferative activity by Ki-67 immunostaining. *Int J Gynecol Pathol* **2000**; 19: 206-211.
62. **Grzanka A, Sujkowska R, Janiak A, Adamska M.** Immunogold labelling of PCNA and Ki67 antigen at the ultrastructural level in laryngeal squamous cell carcinoma and its correlation with lymph node metastasis and histological grade. *Acta Histochem* **2002**; 102:139-149.
63. **Tavassoli FA.** General consideration. *In:Patholgy of the Breast.* Connecticut: Appelton & Lange, **1999**. p. 26-62.
64. **Bai M, Agnantis NJ, Kamina S, Demou A, Zagorianakou P, Katsaraki A, Kanavaros P.** In vivo cell kinetics in breast carcinogenesis. *Breast Cancer Res* **2001**; 3: 276-283.
65. **Batur Ş.** Larinks skuamöz hücreli karsinomlarında Fas, Fas Ligand ve Ki67 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle karşılaştırılması. (uzmanlık tezi). İstanbul:Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi;**2004**.
66. **Heilmann V, Kreienberg R.** Molecular biology of cervical cancer and its precursors. *Current Science Inc* **2002**; 2: 27-33.
67. **Yugawa T, Kiyono T.** Molecular mechanisms of cervical carcinogenesis by high-risk human papillomaviruses: novel functions of E6 and E7 oncoproteins. *Rev Med Viro* **2009** Mar;19(2):97- 113.
68. <http://thecoupmagazine.com/content/view/98/47/>. Erisim tarihi : 06/12/2014.
69. **Harald zur Hausen:** Papillomavirusus and cancer: from basic studies to clinical application. *Nature Publishing Group* **2002**; 2: 342-350.
70. http://en.citizendium.org/wiki/Human_papillomavirus. Erisim tarihi: 06/12/2014.
71. **Garcea RL, DiMaio D.** The papillomaviruses. *Springer* **2007**: p:181.
72. **Cotran RS, Kumar V, Collins T.** *Robbins Pathologic Basis of Disease.* 6 th Ed., Philadelphia, **1999**.
73. **Oren M.** Regulation of The p53 Tumor Suppressor Protein. *The Journal of Biological Chemistry* **1999**; 51: 36031-36034.

74. **Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD**, Molecular Biology of the cell, 3th Ed., *Garland Puplicing*, New york, 1255-1295. , **1994**.
75. **Levine JA, Momand J, Finlay CA**, The p53 Suppressor gene. *Nature* **1991**; 351: 435-455.
76. **Nigro MJ, Baker SJ, Preisinger AC, Jessup JM, Hostetter R, ClearyK,Bigner SH, Davidson N, Baylin**. Mutations in the p53 gene occur in diverse human tumour types. *Nature* **1989**; 340: 705-707.
77. **Münger K, Baldwin A, Edwards EM, Hayakawa H**. Mechanisms of human papillomavirus induced oncogenesis. *J Virol* **2004**;78:11451–60.
78. <http://www.saude.consultaclick.com.br> erişim tarihi:11.05.2015
79. **Heilmann V, Kreienberg R**. Molecular biology of cervical cancer and its precursors. *Current Science Inc* **2002**; 2: 27-33.
80. **Kubar A**. Papillomavirusların genel özellikleri. *XXXII.Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kongre Kitabı* S:231-233.
81. **Gerald L.Mandell, John E.Bennat, Raphel Dolin**. Principles and Practice of infection Disease . Fifth Edition, Volume 2, S:1160-71.
82. http://en.citizendium.org/wiki/Human_papillomavirus. Erisim tarihi: 11.05.2015
83. <http://wikipedia.org/hpv> Erişim tarihi:11.05.2015
84. **Charles E. Moore, Brian J. Wiatrak, Kenneth D. McClatchey, Charles F. Koopmann, Giovanna R. Thomas, Carol R. Bradford, Thomas E. Carey**. High-risk human papillomavirus types and squamous cell carcinoma in patients with respiratory papillomas. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* **1999**, 120; 5: 698-705.
85. **Deilson Elgui de Oliveira, Maura M. Bacchi, Ricardo S.S. Macarenco, José Vicente Tagliarini, Ricardo C. Cordeiro, and Carlos E. Bacchi**. Human Papillomavirus and Epstein- Barr Virus Infection, p53 Expression, and Cellular Proliferation in Laryngeal Carcinoma. *Am J Clin Pathol* **2006**,126:284-293.
86. **Manjarrez ME, Ocadiz R, Valle L, Pacheco C, Marroquin A, De la Torre C, Selman M, Gariglio P**. Detection of human papillomavirus and relevant tumor suppressors and oncoproteins in laryngeal tumors. *Clin Cancer Re* **2006**, Dec 1;12(23):6946-51.
87. **Khleif SN, Degregori J, Yee CL**. Inhibition of cyclin D-CDK4/CDK6 activity is associated with an E2F-mediated induction of cyclin kinase inhibitor activity. *Cell Biology* **1996**; 93: 4350-4354.
88. **Bernard HU**. The clinical importance of nomenclature, evolutionand taxonomy of human papillomaviruses. *J Clin Virol* **2005**;32S:S1-6.

89. **Hausen H.** Papillomaviruses causing cancer: Evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *Journal of the National Cancer Institute* **2000**; 92: 690-98.
90. **Lele SM, Pou AM, Ventura K, Gatalica Z, Payne D.** Molecular events in the progression of recurrent papillomatosis to carcinoma. *Arch pathol lab med* **2002**; 126: 1184-1188.
91. **Herrero R, Castellsague X, Pawlita M.** Human Papillomavirus and Oral Cancer: The agency for research on cancer multicenter study. *Journal of the National Cancer Institute* **2003**; 95(23): 1772-1782.
92. **M.Hoffmann,T.Goeroegh,S.Gottschlich,C.Lohrey,W.Rittgen,P.Ambrosch,E.Schwarz,T.Kahn,** Human Papillomaviruses in head and neck cancer :8 year follow up of 73 analyzed patients, *Cancer Lett.*218(2005)199-206.
93. **G. Altavilla, A. Staffieri, G. Busatto, et al.,** Expression of p53, p16INK4A, pRb, p21WAF1/CIP1, cyclin D1, Ki67 and HPV DNA in sinonasal endophytic Schneiderian(inverted) papilloma . *Acta Otolaryngol.* 129(2009) 1242-1249.
94. **S.M Caruana, N. Zwiebel, R. Cocker, et al.,** P53 alteration and human papilloma virus infection in paranasal sinüs cancer, *Cancer* **79 (1997)** 320-328.
95. **E.Giotakis, I.Gomatos, L.Alevizos.** Apoptotic and proliferative status in HPV (+) and HPV (-) inverted papilloma patients. Correlation with local recurrence and clinicopathological variables. *Pathology research and practice* 208 (**2012**) 338-343.
96. **H. Lin, D. Lin, X. Xiong.** Roles of HPV infection and Stathmin in SNiP. **2014.**
97. **Xiao W.** Meta analysis of the relationship between human papilloma virüs and nasal inverted papilloma. **1998** Mar; 12 (3) : 118-9.
98. **Shawn P.McKay, Lucie Gregoire, Fulvio Lonardo.** Human Papillomavirus transcripts in malignant inverted papilloma are from integrated HPV DNA. *Larynoscope*,115:1428-1431,2005.
99. **C.L.Sham,K.F.To, Paul K.S.Chan , Dennis L.Y.Lee.** Prevalance of human papillomavirus, epstein-barr virus , p21,and p53 expression in sinonasal inverted papilloma, nasal polyp, and hypertrophied turbinate in hong kong patients.*Wiley online library* **2011**;10.1002:520-533.
100. **Eika A, Buckwald C, Rolighed J, Lindeberg H.** Human papilloma virus is rarely present in normal oral and nasal mucosa. *Clin Otolaryngol* **1995**;20:171-173
101. **Saegusa M, Nitta H, Hashimura M, Okayasu I.** Down regulation of p27Kip1 expression is correlated with increased cell proliferation but not expression of p21waf1 and p53, and human papillomavirus infection in benign and malignant tumours of sinonasal regions . *Histopathology* **1999**;35:55-64.

102. **Ogura H, Fukushima K, Watanabe S.** A high prevalence of human papillomavirus DNA in recurrent nasal papillomas. *J Med Microbiol* 1996;4:162-166.
103. **Bura M, Seiwerth S, Vladika I.** Possible prognostic significance of p53 and ki67 in inverted papilloma . *Coll Antropol* 2007;31:545-549.
104. **Affolter A, Helmbrecht S, Finger S, Hormann K, Gotte K.** Altered expression of cell cycle regulators p21,p27 and p53 in tumors of salivary glands and paranasal sinuses . *Oncol Rep* 2005;13:1089-1094.
105. **Gujrathi C, Pathak I, Freeman J, Asa S** Expression of p53 in inverted papilloma and malignancy associated with inverted papilloma. *J Otolaryngol* 32(1):48–50(2003).
106. **M.J.Schwerer, A.Sailer,K.Kraft, and H.Maier,** ‘Cell proliferation and p27Kip1 expression in endophytic schneiderian papillomas .’ *Laryngoscope*, vol.112,no.5,pp.852-857,2002.
107. **Katori H, Nozawat A, Tsukuda M.** Relationship between p21 and p53 expression , human papilloma virus infection and malignant transformation in sinonasal inverted papilloma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 18(4):300-305(2006).
108. **Gras-Cabrerizo JR, Montserrat-Gili JR, Mas -segur-Solench H, León-Vintró X, De Juan J,Fabra-Llopis JM.** Management of sinonasal inverted papillomas and comparison of classification staging systems. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24(1):66-9.
109. **Sousa AM, Vicenti AB, Speck Filho J, Cahali MB.** Retrospective analysis of 26 cases of inverted nasal papillomas. *Braz J Otorhinolaryngol* 2012;78(1):26-30.
110. **Liu Q, Yu H, Minovi A, Wei W, Wang D, Zheng C, et al.** Management of maxillary sinus inverted papilloma via transnasal endoscopic anterior and medial maxillectomy. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2010;72(5):247-51.
111. **Lian F, Juan H.** Different endoscopic strategies in the management of recurrent sinonasal inverted papilloma. *J Craniofac Surg* 2012;23(1):e44-8.
112. **Lawson W, Patel ZM.** The evolution of management for inverted papilloma: an analysis of 200 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;140(3):330-5.
113. **Schlosser RJ, Mason JC, Gross CW.** Aggressive endoscopic resection of inverted papilloma: an update. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125(1):49-53.
114. **Weissler MC, Montgomery WW, Turner PA, Montgomery SK and Joseph MP:** Inverted papilloma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 95: 215-221, 1986.
115. **Koç C.** Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi 1. Baskı Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti, 2013: 635-650.

116. **İ.Gürkan Keskin, Kadri İ, Mete İ.** Management of Sinonasal Inverted Papillomas and Clinic Outcomes. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* **2013**;33(4): 958-64.
117. **Kari Syrjanen, Stina Syrjanen:** Detection of Human Papillomavirus in Sinonasal Papillomas, Systematic Review and Meta-Analysis, *Laryngoscope*, 123:181–192, **2013**.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Fercan URLU
Doğum Tarihi / Yeri : 31.10.1986 Dörtyol/ HATAY
Medeni Durumu : Evli
Adres : Huzurevleri Mh. 77003 Sk. Elmassatan Sit. B blok
K:4 D:12
Çukurova / ADANA
Telefon : 0 (536) 988 83 55
Faks : -
E-mail : dr.ferjhan@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri : TSM Harran/ URFA
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
KBB Anabilim Dalı / ADANA
Dernek Üyelikleri : Çukurova KBB Derneği
Alınan Burslar : -
Yabancı Dil(ler) : İngilizce
Diğer Hususlar : -