

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

SİNONAZAL İNVERTED PAPİLLOMALI
HASTALARDA P16 VE HUMAN
PAPİLLOMAVİRÜS POZİTİFLİĞİNİN
BELİRLENMESİ, NÜKS VE SKUAMUZ HÜCRELİ
KARSİNOM PROGRESYONU İLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. İBRAHİM KUYUMCU

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MEHMET BİROL UĞUR

ANKARA
MAYIS 2022

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

SİNONAZAL İNVERTED PAPİLLOMALI
HASTALARDA P16 VE HUMAN
PAPİLLOMAVİRÜS POZİTİFLİĞİNİN
BELİRLENMESİ, NÜKS VE SKUAMUZ HÜCRELİ
KARSİNOM PROGRESYONU İLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. İBRAHİM KUYUMCU

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MEHMET BİROL UĞUR

Bu Tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Tarafından

2021-7370 Proje Numarası ile Desteklenmiştir

ANKARA
MAYIS 2022

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının hazırlanmasında bilgi ve tecrübesi ile bana her zaman destek olan, uzmanlık eğitimime ilgi ve deneyimleri ile büyük katkı sağlayan çok değerli tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Mehmet Birol UĞUR'a ve tezin hazırlık sürecinde her zaman yol gösterici olan, yardımını asla esirgemeyen Sayın Dr. Öğ. Üyesi Muammer Melih ŞAHİN ve Dr. Öğ. Gör. Mehmet Arda İNAN'a a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve tecrübeleri ile emekleri olan ve bundan sonraki meslek hayatım boyunca da benden desteklerini esirgemeyecek tüm değerli Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı hocalarıma teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tez yazımda yapmış olduğu çizimler ile bana destek olan başta Dr. Metin Emin Demirkan olmak üzere, Asistanlık hayatım boyunca ameliyathanede, poliklinikte ve nöbetlerde beraber mesai ve emek harcadığım tüm değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma çok teşekkür ederim. Kulak Burun Boğaz servis, poliklinik ve ameliyathane hemşire ve personellerine çok teşekkür ederim.

Varlıklarıyla her zaman bana en büyük destek olan sevgili eşim Şeyda ve biricik kızım Vera'ya teşekkür ederim.

Dr. İbrahim KUYUMCU

Mayıs 2022 Ankara

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Burun embriyolojisi, anatomisi, histolojisi ve fizyolojisi	4
2.1.1. Burun embriyolojisi	4
2.1.2. Burun anatomisi	9
2.1.3 Burun histolojisi	14
2.1.4 Burun fizyolojisi	15
2.2 Paranasal sinüslerin embriyolojisi, anatomisi, histolojisi, fizyolojisi	18
2.2.1 Paranasal sinüslerin embriyolojisi	18
2.2.2 Paranasal sinüslerin anatomisi	19
2.2.3 Paranasal sinüslerin histolojisi ve fizyolojisi	29
2.3 Sinonazal bölgenin benign tümörleri	29
2.3.1 Sinonazal papillomlar	31
2.3.1.1 Inverted papilloma	31
2.4 Sinonazal bölgenin malign tümörleri	37
2.4.1 Skuamöz hücreli karsinom	40
2.5. Human Papilloma Virus	42
2.6. p16 Tümör Süpresör Geni	47
3. GEREÇ VE YÖNTEM	52
3.1. Örnekler ve Verilerin Toplanması	52
3.2. İmmünohistokimyasal Boyama	53
3.3. Kromojen in Stü Hibridizasyon	56
3.4 Boyamaların Değerlendirilmesi	58
3.5. İstatistiksel Yöntem	58

4. BULGULAR	59
4.1 Cinsiyet	59
4.2 Yaş	60
4.3 Hastaların nüks durumu	60
4.4 Malignite bulguları(Ağır displazi/KİS/SCC) izlenen hastalar	61
4.5 Başvuru Şikâyeti	62
4.6 Sigara Kullanımı	62
4.7 Alkol Kullanımı	63
4.8 Krouse Evresi	64
4.9 Yapılan Cerrahi	64
4.10 Hastaların düşük riskli HPV pozitifliği durumu	65
4.11 Hastaların yüksek riskli HPV pozitifliği durumu	65
4.12 Hastaların p16 pozitifliği durumu	66
4.13 Nüksü Etkileyen Değişkenler	67
4.14 Ağır Displazi/KİS/SCC'yi Etkileyen Değişkenler	71
4.15 Sigara Kullanımının Etkilediği Değişkenler	75
4.16 p16 ile düşük ve yüksek riskli HPV ilişkisi	76
5. TARTIŞMA	77
6. ÖZET	89
7. ABSTRACT	91
8. KAYNAKÇA	93
9. EKLER	99
9.1. Etik Kurul Onayı	99
10. ÖZGEÇMİŞ	101
11. KABUL VE ONAY	103

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Krouse evreleme sistemi.....	37
Tablo 2. Nazal ve PNS'ler için TNM evreleme sistemi.....	39
Tablo 3. Nüksü etkileyen değişkenler.....	69
Tablo 4. Ağır Displazi/ KİS/ SCC'yi etkileyen değişkenler.....	74
Tablo 5. Sigara kullanımının etkilediği değişkenler.....	75
Tablo 6. P16 ile düşük/yüksek riskli HPV ilişkisi.....	76

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Nazal embriyolojik gelişim.....	5
Şekil 2. 5-10 haftalık embriyoda nazal embriyolojik gelişim.....	6
Şekil 3. 4-7 haftalık embriyonun önden görünümü.....	7
Şekil 4. Nazal septum gelişimi.....	8
Şekil 5. Burun dış kıkırdak çatısı.....	10
Şekil 6. Burun dış iskeletin duysal innervasyonu.....	11
Şekil 7. Septum ve lateral nazal duvarın arteriyel beslenmesi.....	13
Şekil 8. Osteomeatal kompleks.....	19
Şekil 9. Uncinat proses bağlantıları.....	21
Şekil 10. Orta konka bağlantıları.....	22
Şekil 11. Agger nasi hücreleri.....	24
Şekil 12. Haller hücresi.....	25
Şekil 13. Onodi hücresi.....	25
Şekil 14. Sfenoid sinüs ostiumunun lokalizasyonu.....	27
Şekil 15. Kuhn'un tariflediği hücreler.....	28
Şekil 16. İnverted papilloma mikroskopik görüntüsü.....	32
Şekil 17. İnverted papillomun endoskopik görüntüsü.....	34
Şekil 18. İnverted papillomun MRG görüntüsü.....	35
Şekil 19. p16 gen lokusu.....	48
Şekil 20. Ankirin tekrarları.....	49
Şekil 21. Hücre siklusu.....	50
Şekil 22. Yamasal p16 pozitifliği.....	55
Şekil 23. Diffüz p16 negatifliği.....	55
Şekil 24. Yüksek riskli HPV negatifliğinin mikroskopik görünümü.....	57
Şekil 25. Yüksek riskli HPV pozitifliğinin mikroskopik görünümü.....	57
Şekil 26. Çalışma grubunun cinsiyet dağılımı.....	59

Şekil 27. Çalışma grubunun yaş ortalaması.....	60
Şekil 28. Çalışma grubundaki nüks eden hastaların oranı.....	61
Şekil 29. Çalışma grubundaki malignite bulguları saptanan hastaların oranı.....	61
Şekil 30. Hastaların başvuru şikayetlerinin dağılımı.....	62
Şekil 31. Çalışma grubundaki hastaların sigara kullanım oranları.....	63
Şekil 32. Çalışma grubundaki hastaların alkol kullanım oranları.....	63
Şekil 33. Çalışma grubundaki hastaların Krouse evrelerinin dağılımı.....	64
Şekil 34. Çalışma grubundaki hastalara yapılan cerrahi dağılımı.....	64
Şekil 35. Çalışma grubundaki hastaların düşük riskli HPV pozitifliği durumu...	65
Şekil 36. Çalışma grubundaki hastaların yüksek riskli HPV pozitifliği durumu.	66
Şekil 37. Çalışma grubundaki hastaların p16 pozitifliği durumu.....	66

KISALTMALAR

- ANC:** Agger nasi hücresi
- ACC:** Adenoid kistik kanser
- AR:** Ankirin tekrarı
- BT:** Bilgisayarlı tomografi
- CDK6:** Siklin bağımlı kinaz 6
- CISH:** Kromojen in situ hibridizasyon
- DAB:** Diaminobenzidin
- DNA:** Deoksiribo nükleik asit
- ESC:** Endoskopik sinüs cerrahisi
- HC:** Hibrit capture
- HCT:** Hibrit capture tube test
- H&E:** Hematoksilen-eozin
- HPV:** Human papilloma virüs
- ICA:** İnternal karotid arter
- IHC:** İmmünohistokimya
- INK4A:** Siklin bağımlı kinaz 4a inhibitörü
- LCR:** Long control region
- MHC:** Major histocompatibility complex
- MRG:** Manyetik rezonans görüntüleme
- MTS-1:** Major tümör süpresör-1
- OMC:** Osteomeatal kompleks
- ORF:** Open reading frame
- PNS:** Paranasal sinüs

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

Rb: Retinoblastoma geni

RRP: Rekürren respiratuar papillomatozis

SCC: Skuamöz hücreli kanser

SNİP: Sinonazal inverted papilloma

TNM: Tümör, node, metastaz evreleme sistemi

WHO: Dünya sağlık örgütü



1. GİRİŞ

2017 dünya sağlık örgütü (WHO) baş boyun tümör sınıflamasına göre sinonazal papillomlar inverted, onkositik ve ekzofitik tiplere ayrılırken Schneiderian terimi kaldırılmıştır.

İnverted papillom, sinonazal yolun osteomdan sonra en sık görülen benign tümörüdür ve sinonazal papillomun en sık görülen formudur. Lezyonun, yılda 100.000 kişi başına 0.74 ila 2.3 yeni vaka arasında değişen bir insidansla, cerrahi olarak çıkarılan tüm nazal tümörlerin %0.4 ila %4.7'sini temsil ettiği tahmin edilmektedir(2). Erkekler kadınlardan daha sık etkilenir (2 ila 3: 1 erkek / kadın oranı) ve lezyon en sık yaşamın beşinci ve altıncı dekatlarında görülür (3).

İnverted papillom ağırlıklı olarak lateral nazal duvar ve maksiller sinüsten kaynaklanır: özellikle fontaneller bölgesinde maksiller medial duvar en yaygın orijin bölgesidir. Frontal ve sfenoid sinüsler nadiren primer olarak tutulur. Çoğu zaman lezyon, birden fazla bölgeyi (vakaların %30'u) kapsayarak, kökenini tam olarak değerlendirmeyi zorlaştırır.

Histolojik görünümle ilgili olarak, inverted papillom neredeyse sadece alttaki stromaya doğru büyüyen, bazal membranla çevrili epitelin hiperplastik şeritlerinden oluşur. Epitel çok katmanlıdır; skuamöz veya silli kolumnar hücreler ile birlikte mukositler ve göç eden nötrofillerden oluşur. İnverted papillom bazen sinonazal hamartomlarla birlikte bulunabilir (4).

Malign dönüşüm vakaların %5 ila %15'inde gözlenir; senkron oluşum, metakrondan daha sıktır. İnverted papillomlardan kaynaklanan malign tümörlerin büyük çoğunluğu skuamöz hücreli karsinomlardır, ancak sinonazal farklılaşmamış karsinomlar, mukoepidermoid karsinom ve verrüköz karsinom gibi diğer tümörler nadiren ortaya çıkabilir (5).

Farklı etiyolojik faktörler araştırılmıştır. Organik çözücülere maruziyet daha yüksek inverted papilloma riskiyle önemli ölçüde ilişkili bulunurken, sigara veya alkol ile herhangi bir ilişki gösterilmemiştir (6). Ancak, sigara son zamanlarda nüks ve malign transformasyon için bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (7, 8). Hong ve ark. 162 inverted papillom hastasından oluşan retrospektif bir çalışmada, 17 hastada malign dejenerasyon saptadı. Sigara içen 53 kişinin 14'ünde (%26,4) skuamöz hücreli karsinom saptanırken, sigara içmeyen 109 kişinin sadece üç tanesinde (%2,8) skuamöz hücreli karsinom saptandı. Sigaranın 12 kat daha yüksek malign transformasyon riski ile ilişkili olduğu görüldü (8).

İnverted papillomada human papilloma virüsünün (HPV) varlığı kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır, ancak rolü belirsizliğini korumaktadır. Aslında HPV pozitifliğinin saf bir kolonizasyonu mu temsil ettiği yoksa virüsün etiyolojik bir faktör olduğunu mu gösterdiği hala tartışma konusudur (9). 2008'de Lawson ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde, inverted papillom hastalarında genel HPV insidansı %22 ila %26 saptanmış olup yüksek riskli HPV alt tiplerinin displazi (%56) ve karsinom ex-inverted papillom (%55) vakalarında daha yüksek oranda tespit edildiği görülmüştür(10). Bu bulgu, özellikle malign transformasyon

vakalarında HPV için etiyolojik bir rolü destekliyor gibi görünmektedir. Yapılan çalışmalarda sinonazal inverted papilloma örneklerinde p16 pozitifliği ile HPV varlığı arasında korelasyon net olarak gösterilememiştir (11).

Bu çalışmaya , Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz kliniğine başvurmuş Ocak 2008- Ocak 2021 tarihleri arasında Patoloji bölümü tarafından sinonazal inverted papilloma (SNİP) tanısı konulmuş 56 hasta dahil edildi.

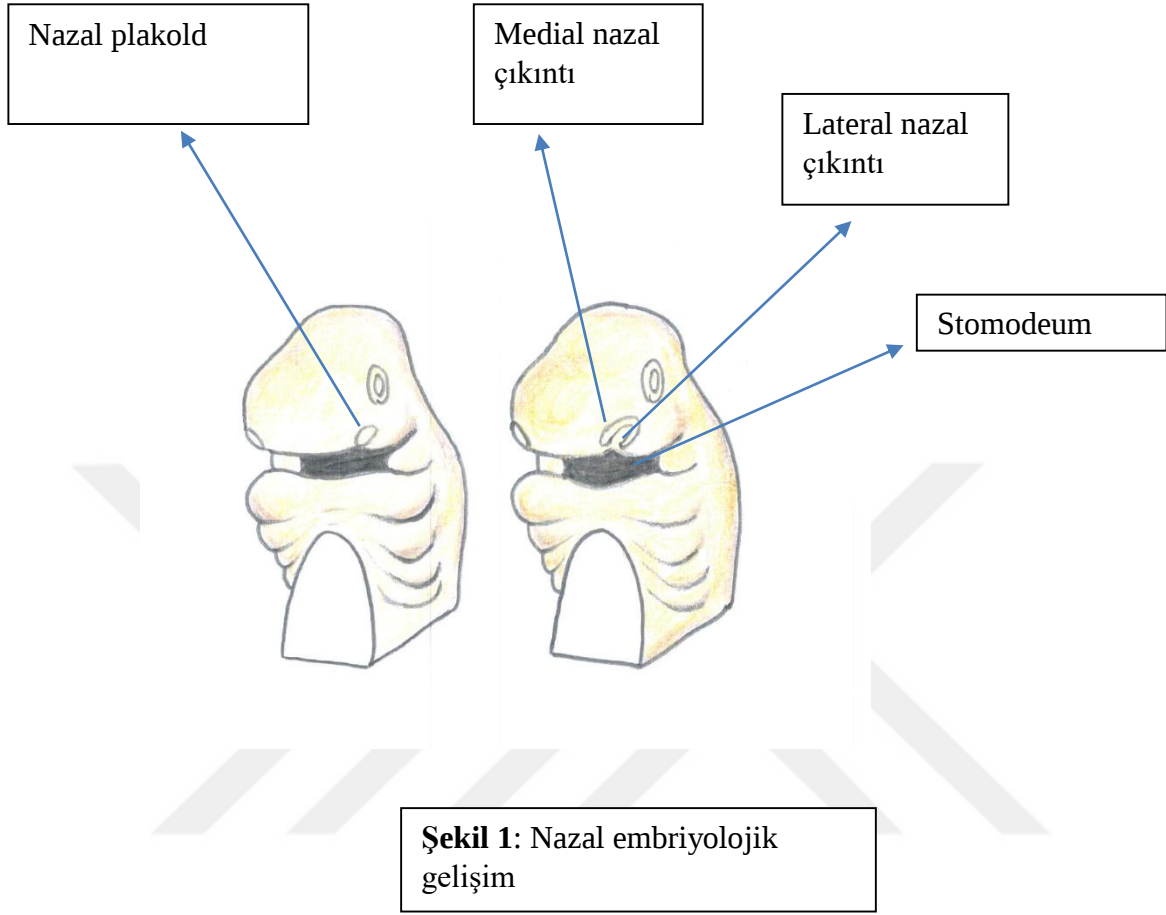
Bu çalışmada sinonazal inverted papillomalı hastalarda; düşük ve yüksek riskli HPV varlığının saptanması, ayrıca p16 ekspresyon özelliklerinin belirlenmesi, tüm sonuçların birbirleri ile, klinikopatolojik değişkenlerle, nüks ve malign progresyon durumu ile ilişkisini saptamak amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

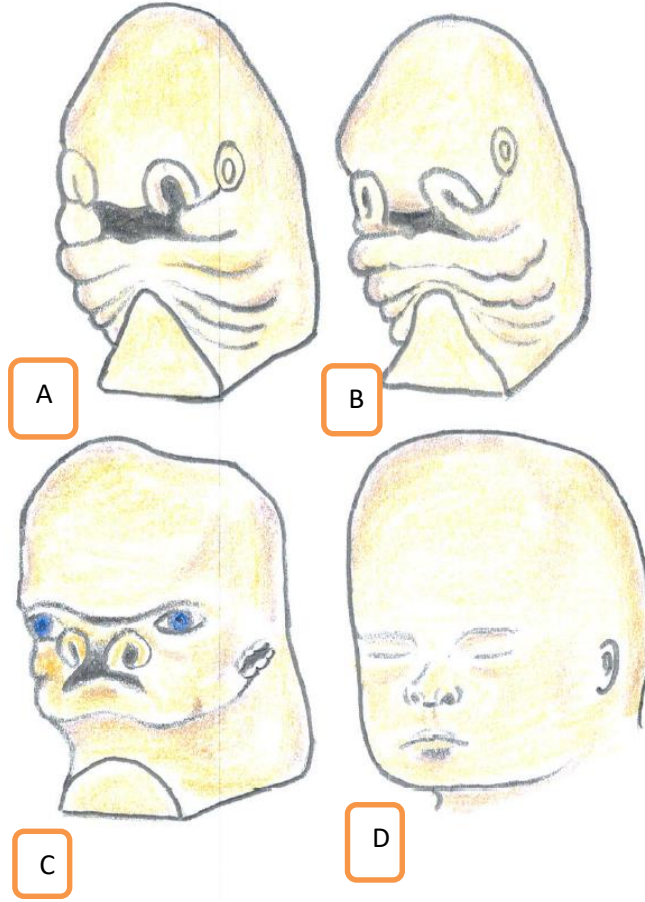
2.1. Burun embriyolojisi, anatomisi, histolojisi ve fizyolojisi

2.1.1. Burun embriyolojisi

Burun gelişimi gebeliğin dördüncü haftasında başlar ve çoğunlukla sekizinci haftada tamamlanır. Embriyoya ait 3 tabakanın farklılaşması (ektoderm, mezoderm ve endoderm) ile organ ve doku sistemleri gelişir. Nöroektodermden gelişen nöral oluk ve onun kapanması ile gelişen nöral tüp merkezi sinir sisteminin ilkel taslağıdır. Önceleri nöral tüpün 2 ucu açıktır. Bunlar kranialde anterior nöropor kaudalde posterior nöropor olarak bilinir. 3. haftanın sonu 4. haftanın başında anterior nöropor kapandıktan kısa bir süre sonra ön beyin genişleyerek üstteki ektodermi ileri ve laterale doğru iterek frontonazal prosesi oluşturur. Nöral krest hücreleri frontonazal prosese göç ederek nazal plakodları oluşturur, nazal plakodlar ise derinleşerek nazal çukurları(pit) oluşturur (12). Bu nazal çukurların etrafı mezenşimal hücreler ile çevrilidir ve her iki tarafta çoğalarak at nalı şeklindeki medial ve lateral nazal çıkıntıları oluşturur (**Şekil 1**) ve bu yapının açık olan kenarı stomodeumla ilişkilidir (13).



Yüzün bu gelişimi sırasında medial nazal çıkıntı ile maksiller çıkıntılar arasında bukkonazal oluk denilen bir girinti vardır. Maksiller çıkıntının mediale doğru büyümesi ile bu çıkıntılar birleşir ve eksternal burun şekillenmeye başlar (Şekil 2). Bu birleşme ile anteriorda alt nostril bölgesi gelişirken, arkada bukkonazal oluk boyunca birleşme ile nazal sakın tabanı oluşur. En arkada ise bu birleşme füzyonla değil, epitelin çoğalması ile oluşur ki bu yapı bukkonazal membran olarak isimlendirilir. Bu yapı ile nazal kavite ağız boşluğundan ayrılır.



Şekil 2A: 5 haftalık bir embriyonun ön oblik çizimi, medial ve lateral proseslerin daha fazla büyümesini ve nazal kesenin gelişimini göstermekte, medial nazal çıkıntı ile maksiller çıkıntı arasında bukkonazal oluk izlenmekte.

Şekil 2B: 6 haftalık embriyonun ön oblik çizimi, esas olarak medial nazal proseslerin ventrolateral büyümesinin bir sonucu olarak burun boşluğunun tabanını tamamlayan bukkonazal oluğun kapanmasını ve nazal kese açıklıklarının ilerleyici düzleşmesini gösterir.

Şekil 2C: 7 haftalık embriyonun ön oblik çizimi, maksiller çıkıntılar büyüdükçe nazal sac orta hatta doğru itilir.

Şekil 2D: 10 haftalık embriyonun ön oblik çizimi, nazal keselerin progresif medial hareketi sonucu frontonazal prosesin yukarı doğru itilmesini gösterir.

Maksiller çıkıntılar ve medial nazal çıkıntılar ve bunların birleşmesi ile ileride üst dudak ve yanak bölgesi şekillenir. Medial nazal çıkıntılar birleşerek filtrum ve columellayı oluşturur (14). Tüm bu gelişmeler olurken lateral nazal çıkıntılar da bazı aşamaları tamamlayarak ala nazi, burun yan duvarı ve nostrillerin lateral duvarlarını oluşturur. Başın her iki tarafında maksiller ve lateral nazal çıkıntılar arasında nazolakrimal oluk vardır. Nazolakrimal oluk alt lateral burun ile orbita mediali arasında uzanır (**Şekil 3**). Bu oluktaki epitel kalınlaşarak önce epitelyal bir kord oluşturur sonradan bu kord lakrimal kanal ve lakrimal keseye farklılaşır. Bu kanal fetüsün son dönemlerinde medial orbital duvar ile inferior nazal meaya açılır. Nazolakrimal oluğun kapanması ile burun yan duvarı ve yanak devamlı hale gelir.



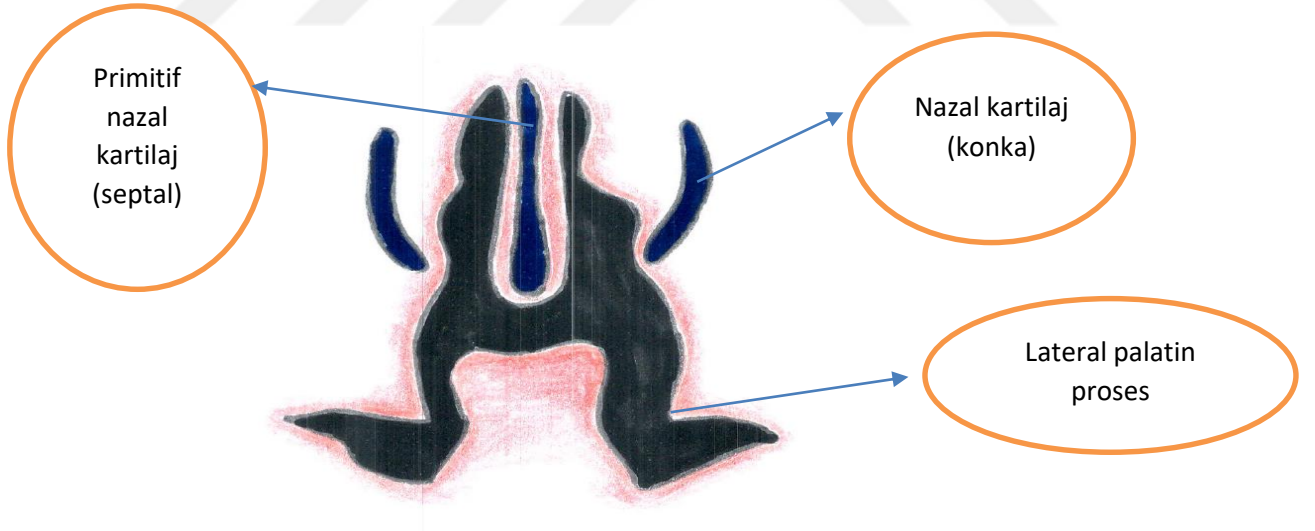
Şekil 3

A : 4-5 haftalık embriyonun önden görünüşü

B : 5-6 haftalık embriyonun önden görünüşü

C : 6-7 haftalık embriyonun önden görünüşü, nazolakrimal oluk gelişimi.

Frontonazal çıkıntıdan inferiora doğru mezenşimal çıkıntı uzanarak prekartilajinöz nazal septumu oluşturur (**Şekil 4**). Nazal septum burun içini ikiye ayırır. Aynı anda kafa ve yüz kemikleri de gelişmeye devam eder. İşte bu sırada gelişen sfenoid kemikten burun içine doğru kıkırdak büyüyerek kartilaj septumu meydana getirir (15). Nazal kapsülün çatısı nazal septum kartilajı ve sfenoidden gelen kartilajın birleşmesi ayrıca burun kapsülünün lateralindeki ikincil merkezlerin birleşmesi ile oluşur. Başlangıçta kıkırdak septumun iki tarafındaki kıkırdak olfaktör fasikülün girmesi için açıktır. 3. ayda kıkırdak sinirlerin çevresini sararak kribriform tabakayı oluşturur. Kıkırdağın lateral parçaları arkaya doğru uzanarak sfenoid ile birleşir. Nazal septum gelişme sürecinde 9. haftalarda palatal çıkıntılar ile birleşmeye başlar. Bu birleşme 12. haftada tamamlanır.



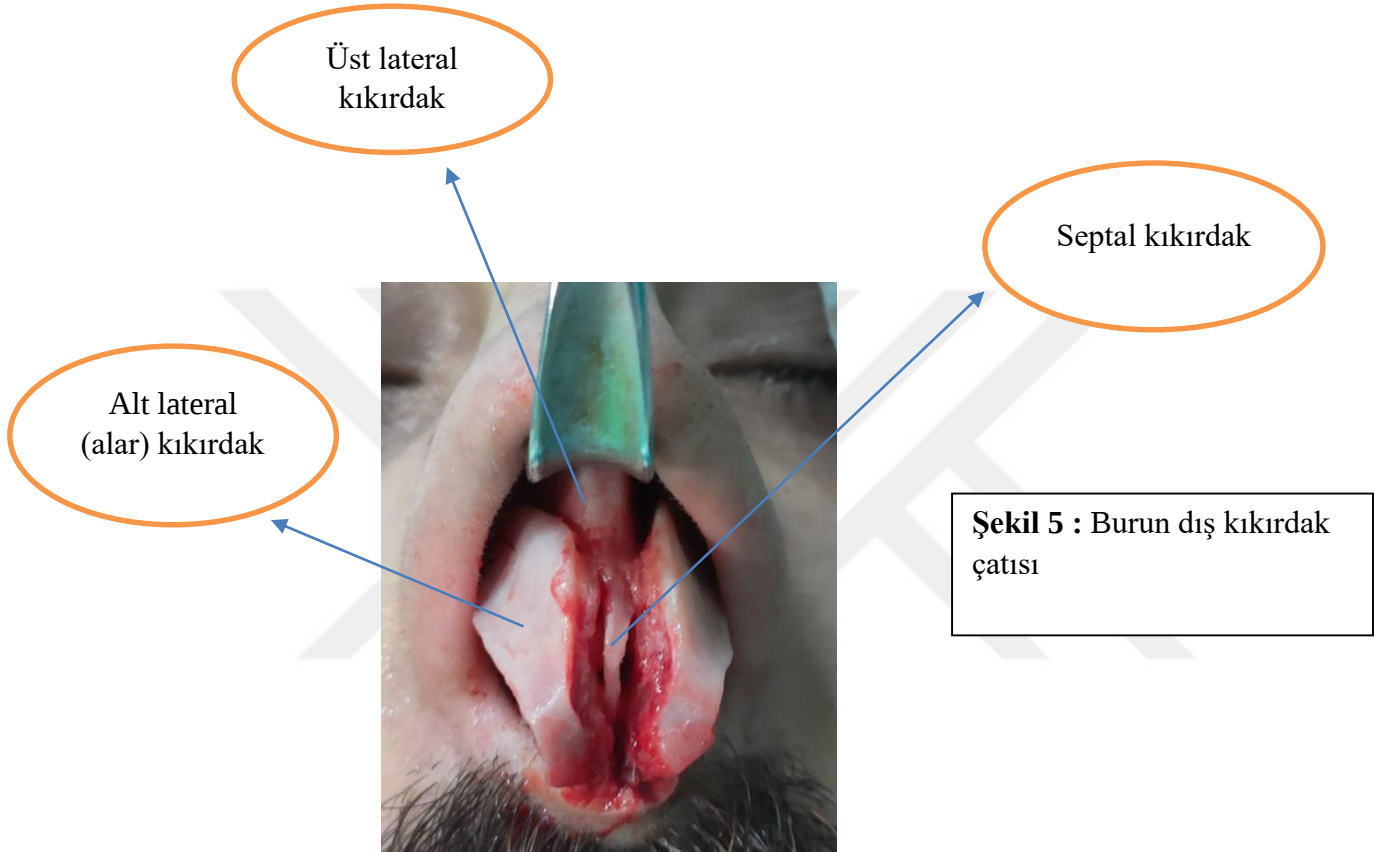
Şekil 4 : Nazal septum gelişimi

Nazal kapsül kırıkdağı nazal septum ve nazal kavitelerin etrafında iki bölgede gelişimini tamamlar. Medial kısım nazal septuma farklılaşırken lateral kısım burun lateral duvarını oluşturur. Gebeliğin 25-28. haftalarında, burnun lateral duvarında mediale doğru 3 çıkıntı belirir. Bu paranasal sinüslerin gelişimine başlangıç yapar. Bu çıkıntıların arasından koanaya doğru gelişen küçük lateral divertikül burun pasajını oluşturur. Burnun lateral duvarındaki çıkıntılardan antriordaki çıkıntı agger naziyi oluşturur, inferior çıkıntı(maksillotürbinat) inferior konka ve maksiller sinüsü oluşturur, süperior çıkıntı(ethmoidotürbinat) süperior konka, orta konka ve ethmoid hücreleri oluşturur. Inferior çıkıntı 7. ayda burun lateral duvarından ayrılarak erişkinde ayrı bir kemik şeklinde kalır.

2.1.2. Burun anatomisi

Burun, yüz estetiğinde önemli bir dönüm noktasıdır ve genellikle gözlerimizin ilk dikkat çektiği yapıdır. Yüzün odak noktası olarak hizmet etmenin yanı sıra, burun solunum fizyolojisinde de eşit derecede önemli bir role sahiptir. Burun dış iskeletini kemik ve fibrokartilajinöz dokular oluşturur. Kemik çatıyı oluşturan en önemli yapı nazal kemiktir. Nazal kemik süperiorda frontal kemik , inferiorda üst lateral kartilajlar lateralde ise maksillanın frontal prosesleri ile devamlıdır. Burunun dış kırıkdağ çatısını süperiorda üst lateral kartilajlar , inferiorda alar kartilajlar dorsum bölgesinde ise septal kartilaj oluşturur (**Şekil 5**). Yumuşak doku iskeletini ise osteokartilajinöz yapıyı saran periost ve perikondriyum yapıları, yağ dokusu ve kas dokusu oluşturur. Burun dış iskeletinde

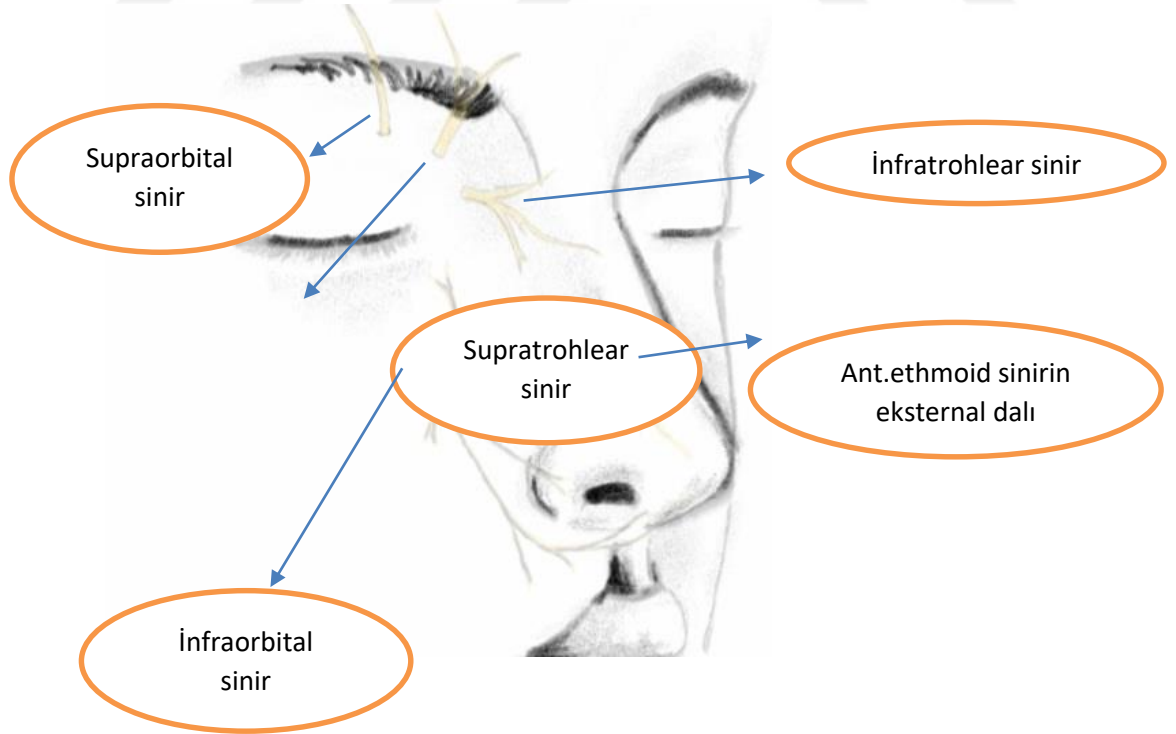
5 adet kas yapısı göze çarpar bunlar ; nazalis kası, levatör labii süperior alaque nasi kası, dilatör nasi kası, proserus kası ve depresör septi nasi kasıdır (16).



Burun dış kısmının kanlanması eksternal ve internal karotid arterden gelen dallar sağlar, internal karotid arterden kaynaklanan oftalmik arterin dorsal nazal arter dalı ile, eksternal karotid arterden kaynaklanan fasiyal arterin anguler ve superior labial arter dalları burnun dış kısmının kanlanmasında rol oynayan en önemli arterlerdir. Burun dış kısmının venleri arterler ile aynı ismi taşır. Burun dış kısmı venleri, fasiyal ven, pterigoid pleksusu ve oftalmik ven aracılığı ile kavernöz

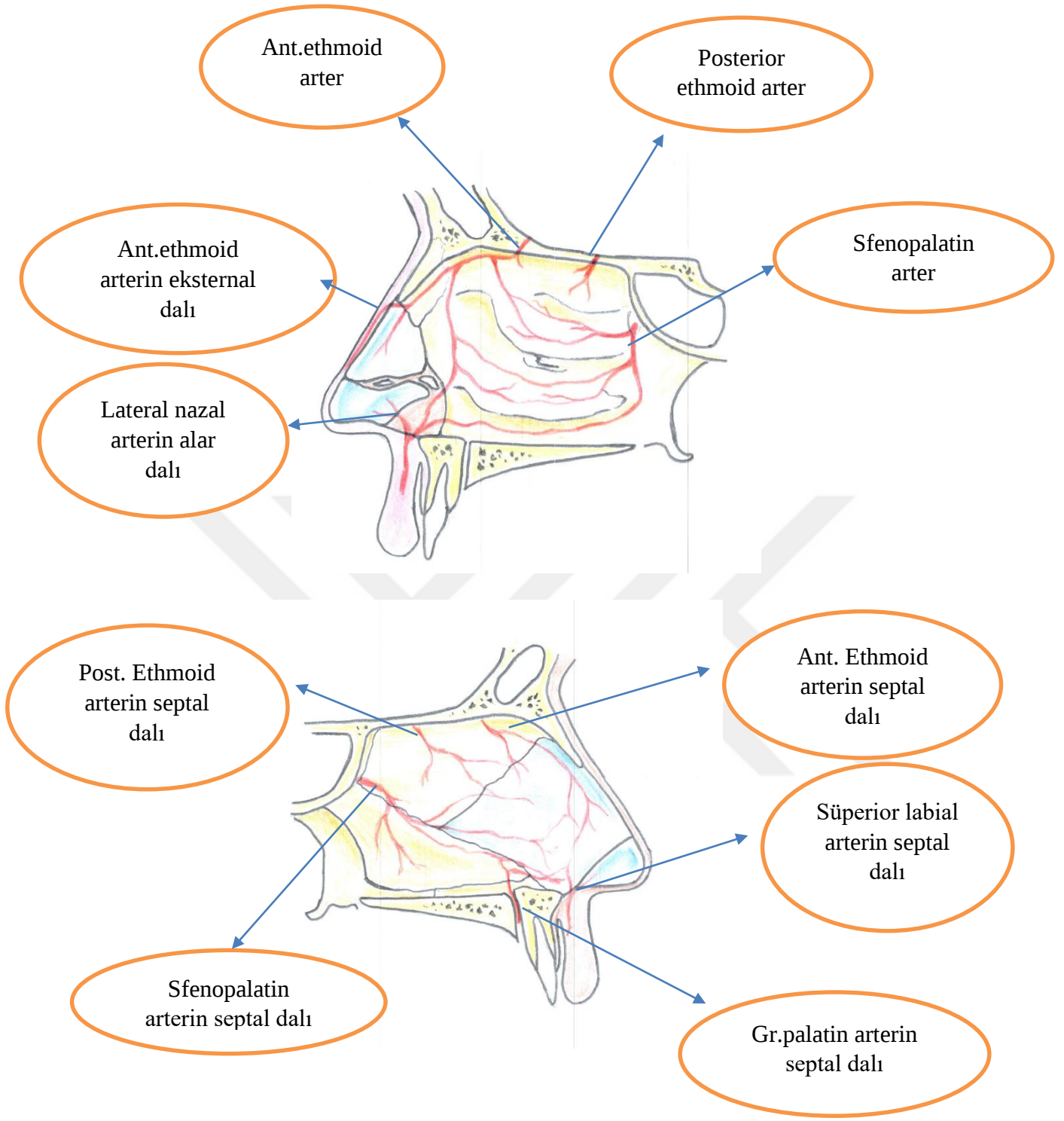
sinüse drene olur (17). Bu drenaj intrakraniyal enfeksiyon gelişme riski açısından önemlidir.

Burun dış çatısının duyusal innervasyonu, trigeminal sinirin oftalmik ve maksiller dalları tarafından sağlanır. Oftalmik bölüm, burnu supratrokleare, infratrokleare ve dış nazal sinirler yoluyla innerve eder (Şekil 6). Dış nazal sinirler, burun kemikleri ve üst lateral kıkırdaklar arasındaki burun boşluğundan dorsum ve tip bölgesini innerve etmek için çıkan aynı isimli damarlara eşlik eder. Maksiller bölüm, burnu infraorbital sinir ve nazoplatin sinir yoluyla innerve eder. Infraorbital sinir, orbita tabanı boyunca ilerler ve burun yan duvarını, ala ve ucunu innerve etmek için infraorbital foramenden çıkar. Maksiller sinirin diğer bir terminal dalı olan nazopalatin sinir, insiziv foramen yoluyla nazal septumu innerve eder.



Şekil 6 : Burun dış iskeletinin duyusal innervasyonu.

Burun iç kısmında ise her iki nazal pasajı birbirinden ayıran septum adı verilen perde bulunur. Bu yapı anteriorda kıkırdak posteriorda ise kemikten oluşur. Kıkırdak septum üstte üst lateral kartilajlar, inferiorda maksillanın nazal kreşti, posteriorda ise kemik septum ile ilişki halindedir. Kemik septumu ise 2 ana yapı oluşturur. Bunlardan biri vomer diğeri ise ethmoid kemiğin perpendiküler plate'i dir. Burun lateral duvarında ise 3 adet mukoperiostium ile kaplı konka adı verilen çıkıntı bulunur, bu çıkıntılar meatus adı verilen burun pasajlarını oluşturur. Alt konka en büyük olan konkadır ve erektıl dokular ve kavernöz yapılar içerir. Orta konka ise bağlantı yeri bakımından süperiorda kafa tabanına veya lamina papriseaya yapışır. Septum'un kanlanması süperiorda internal karotisin dalı olan oftalmik arterlerin vermiş olduğu anterior ve posterior ethmoid arterler yapar. Anteriorda fasial arterin dalı olan süperior labial arter, posteriorda ise maksiller arterin dalı olan sfenopalatin arterler sağlar. Lateral nazal duvarın kanlanması ve sinirsel innervasyonu septumun kanlanmasına çok benzemektedir. Kaudal bölge vasküleritesi bir takım farklılıklar göstermektedir. Septumun labial arter dallarından destek almasına karşın lateral duvar kaudali, fasial arterin lateral nazal arteri ve anguler arterinden kan almaktadır (**Şekil 7**).



Şekil 7: Septum ve lateral nazal duvarın arteriyel beslenmesi

2.1.3 Burun histolojisi

Burunun iç astarı hem çok katlı yassı epitel hem de solunum epitelinden oluşur. Nazal vestibülün derisi, eksternal burun cildi ile devamlıdır ve keratinize çok katlı yassı epitelden oluşur (18). İlginç bir şekilde, alt konkanın başı da çok katlı yassı epitele sahiptir. Burunda arkada, piriform açıklığın hemen dışındaki bölgede, çok katlı yassı epitelden yalancı çok katlı kolumnar solunum epiteline bir geçiş vardır. Bu solunum epiteli yalancı çok katlı silli silindirik yapıdadır ve solunan havayı filtrelemeye yardımcı olan goblet hücreleri bakımından zengindir. Nazal epitel, silyalı, bazal ve goblet hücreler olmak üzere 3 tip hücre içerir. Silyalı hücreye ya da salgı hücresine farklılaşan bazal hücreler, ince bazal lamina üzerinde yer alırlar. Goblet hücreleri solunum epitelini kaplayan nazal müköz salgıdan sorumludur. Her bir silyalı hücre, uzunlukları yaklaşık 5 pm olan 200'den fazla hücrenin lümene bakan yüzünde yerleşmiş silya denilen parmaklı çıkıntıları nedeniyle böyle isimlendirilirler. Silyalı hücrelerin görevi, silyaların koordineli süpürme hareketi sayesinde koruyucu müköz tabakayı farinkse doğru ilerletmektir. Silyalar saniyede 10-20 vurum yaparlar. Her vurumun ilk fazı ilerletici hızlı fazdır, ikinci faz ise yavaş geri dönüş fazıdır. Silyalar ortamın ısısı, nemi ve pH değeri gibi birçok etkenden etkilenirler. Silier aktivite normal nazal ısı olan yaklaşık 30°C'da, %85 nemlilik oranında ve pH 7-8 aralığında en etkindir. Bu mukosilier tabaka mukozanın ilk savunma mekanizmasıdır.

Epitel altında küçük seröz ve müköz bezler içeren lamina propriya tabakası yer alır. Bezlerin salgıları yüzeye lobüler kanallarla ulaşır. Bu bezler lamina

propriya derininde yer alan vasküler fibrokonnektif tabakaya gömülüdür. Damar ve sinirler bu tabakada bezlerin derininde yer alır. Bu tabakanın da altında kıkırdak ve kemiklerin perikondrium ve periostiumu vardır.

2.1.4 Burun fizyolojisi

Burun yüz estetiği için önemli bir dönüm noktası olmasına rağmen, en önemli işlevi solunum fizyolojisinde yatmaktadır. Burun, solunan havadan büyük partiküllü kirleticileri uzaklaştırmak için bir filtre görevi görerek bağışıklık savunmasında rol oynar. Ek olarak, geniş mukozal yüzey alanı, burnun solunan havayı verimli bir şekilde ısıtılmasını ve nemlendirilmesini sağlar. Ayrıca burnun çatısı, koku almada önemli rol oynayan olfaktör duyu reseptörlerini barındırır.

Hava buruna nostrillerden girdikten sonra, nazal vestibül tarafından nazal valve iletilir. Nazal valv burnun en dar yeridir. Valv bölgesinden geçen hava Bernoulli etkisiyle hızlanır ve internal nazal ostiumun konveks yapısı nedeniyle, aynı konveks bir merceğin ışın demetini asal eksenden uzaklaştırdığı gibi, hava akımını merkezden uzaklaştırır. Bu şekilde türbülant bir akım ortaya çıkar. Böylece nostrilden giren hava akımının konka bölgesindeki bütün mukozalarla temas etmesini sağlar, internal nazal ostium, alt konka ve aynı bölgede yerleşen nazal septal intümesans sayesinde kesitsel alanını azaltıp çoğaltabilir. Bu yolla da konka düzeyinde ortaya çıkan türbülant akım miktarını kontrol edebilir (19). Solunum

sistemi direncinin %50'sinden burun sorumludur. Nazal valv, burnun en dar yeridir, bu nedenle de nazal hava akımına en çok direnç gösteren bölgedir. Nazal kavite içerisindeki konkalar ve nazal septumda bulunan erektıl dokular dinamik yapılarıdır ve nazal hava akımı ve nazal direnci kontrol ederler. Bu kontrol, nazal mukozadaki kan damarlarının yardımıyla olur (20). 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 başlıca 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. Solunum sırasında burundaki havanın sıcaklığının anteriordan posteriora doğru arttığı gösterilmiştir (21). Burun aynı zamanda vücut sıcaklığı arttığında termoregülatör sistemin bir parçası olarak çalışır. Vücut sıcaklığı arttığında burun kan akımının artması bu görüşü desteklemektedir (22).

Nazal siklus, nazal havayolu direncinin siklik bir şekilde ve fizyolojik olarak değişmesidir. Nazal siklusun varlığı 100 yıldan daha uzun süredir bilinmektedir. Sağlıklı kişilerin %80'inde nazal siklusun bulunduğu bildirilmiştir (19). Nazal siklusun süresi 2-6 saat arasında değişir. Bu sürede, burnun bir tarafında konjesyon, diğer tarafında dekonjesyon olur. Bir sonraki siklusa konjesyon ve dekonjesyon taraf değiştirir. Nazal siklusa burnun toplam havayolu direnci değişmez ve bu nedenle burunda anatomik bir bozukluğu olmayan insanlar

nazal siklusu genellikle hissetmez. Septum deviasyonu gibi bir anatomik bozukluk varlığında ise konjesyon deviasyonla aynı tarafta olduğunda, siklik burun tıkanıklığı hissedilebilir (19). Nazal siklusta dekonjeste olan, yani burun boşluğunun kesitsel alanının arttığı nazal boşluk aktif taraf, konjesyon olan taraf ise pasif taraftır. Aktif tarafta hava akımının türbülansı burun boşluğunun genişlemesi nedeniyle artmıştır ve solunan havanın ısıtılıp nemlendirilmesi başlıca dekonjeste olan tarafta olur. Konjeste olan taraf dinlenme safhasındayken alt konkada sekresyon artışı gözlenir ve nazal siklusta tarafların yer değiştirmesiyle, hava akımı sekresyonların biriktiği ve solunan havayı nemlendirmeye hazır tarafa geçer (19).

Solunan havanın temizlenmesi iki aşamada gerçekleşir. Birinci aşamada havadaki büyük partiküller, nazal vestibüldeki kıllar ve nazal valv tarafından tutularak burun içine girmeleri engellenir. İkinci aşamada ise daha küçük partiküller burundaki mukus tabakasına yapışırlar ve burunda kalırlar. Bu aşamada hava akımının türbülant olması havayla temas eden mukoza yüzeyini artırır ve partiküllerin mukusa yapışma ihtimali de bu şekilde artmış olur(19). Partikül çapı 0,5 nm'den daha büyük olan partiküller burnun ön kısmında, çapı 0,5 nm ile 3 nm arasında olan partiküller de nazal mukus tarafından tutulabilmektedir (23). Çapı 0.5 nm'den daha küçük olan partiküller ise alt havayollarına geçebilirler.

2.2 Paranasal sinüslerin embriyolojisi, anatomisi, histolojisi, fizyolojisi

2.2.1 Paranasal sinüslerin embriyolojisi

Orta meatus embriyonik infundibulum ve unsinat prosesi oluşturmak için laterale doğru invajine olur. 10. haftada kıkırdak kapsülünden unsinat prosesi gelişmeye başlar. 10 ve 11. haftalarda unsinatın lateralinde hava kanalı oluşur ki bu ilkel infundibulumdur. Embriyonik maksilla kemiği 9- 10. haftalarda görünmeye başlar ve nazal kavite ile beraber büyür. 13. ve 14. haftalarda maksilla inferior meatusun lateral duvarını oluştururken nazal kapsül de regrese olur. 13. haftada embriyonik infundibulum süperiora doğru büyüyerek frontal reses bölgesini oluşturur. 16. haftaya kadar ilkel maksiller sinüs infundibulumun inferior kenarından oluşmaya başlar.

Maksiller sinüs ilk olarak 7. ve 10. haftalarda görülmeye başlar. Sığ bir oluk şeklinde infundibulumdan maksilla içine doğru büyür. 17 yaşına kadar büyümesi devam eder.

Gebeliğin 9 ve 10. haftalarında etmoid sinüsler gelişmeye başlar. Nazal kapsülün lateral duvarında 6-7 katlantı şeklindedir. Bu katlantıların arasında girintiler vardır. Bu katlantılar 3-4 hücre oluşturacak şekilde birleşirler. Bütün etmoid yapılar bu yuvalardan gelişirler.

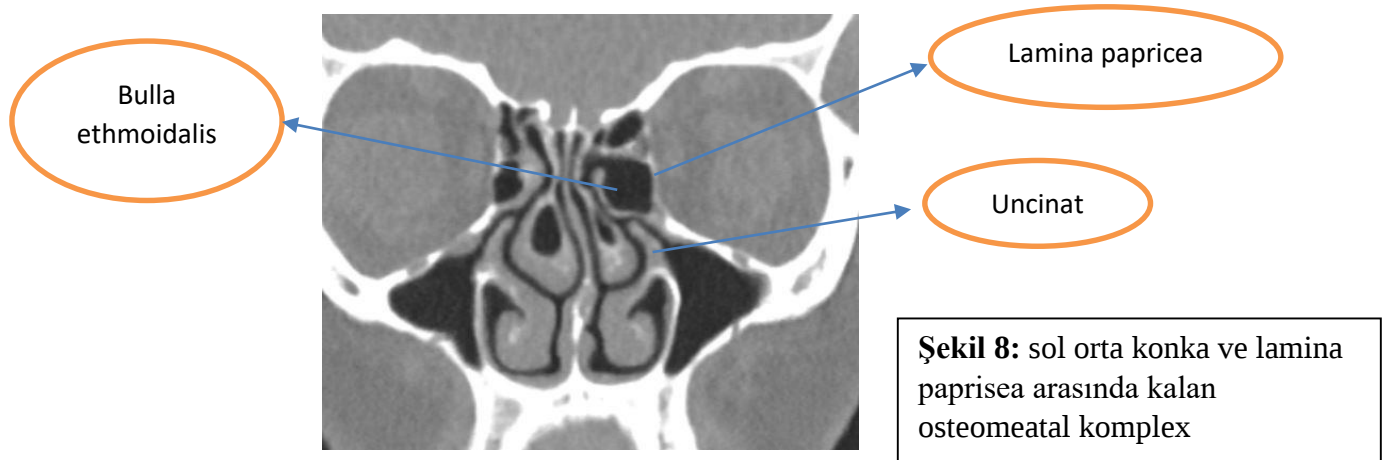
Sfenoid sinüs 3. ayda sfenoetmoidal reseste girinti şeklinde ortaya çıkar. Doğumda küçük bir kavite şeklindedir. 7. yaşta tam büyüklüğüne kavuşur. Çok geniş havalanması olan sfenoid sinüslerde optik sinirler ve internal karotid arterler sinüs içinde korumasız uzanabilirler.

Frontal sinüs gelişimi en değişken olandır. Anterior etmoid hücrelerden gelişir, infundibulum ve frontal reses ile direkt ilişki içindedir.

2.2.2 Paranasal sinüslerin anatomisi

Anatomik yer işaretlerin tanımlanması ve varyasyonların tanınması, ESC'nin yararlarını en üst düzeye çıkarmak ve komplikasyonları sınırlamak için zorunludur(24).

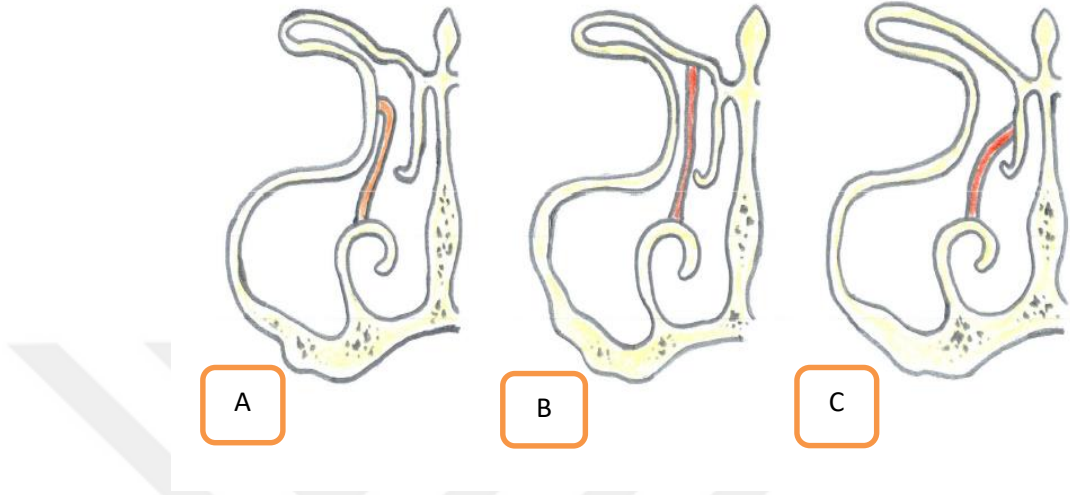
OMC tanımlanmış sınırları olan bir anatomik yapıdan ziyade fonksiyonel bir kavramdır. Etmoidal, maksiller ve frontal sinüslerin drenajı ve ventilasyonu için ortak yolu temsil eder. OMC'nin kesin sınırları tanımlanmamasına rağmen, orbita medial duvarı ve orta konka arasındaki bağlantılı yapıları içerir. OMC, unsinat proses, etmoidal infundibulum, hiatus semilunaris, anterior etmoidal hücreler ve anterior etmoidal, maksiller ve frontal sinüslerin ostiumunu içerir (Şekil 8).



Orta konka medialize edildiğinde orta meada ilk karşılaşılan yapı unsinat çıkıntısıdır. Lateral nazal duvar boyunca fibröz ve kemik ekleri ile anterosuperior ve posteroinferior arasında uzanan orak şeklinde bir kemiktir. Sagittal planda yer alır ve etmoidal infundibulumun medial duvarını oluşturur.

Etmoidal infundibulum, medialde unsinat çıkıntısı ile lateralde lamina papiracea arasında yer alan anterior sinüslerin drene olduğu huni şeklinde üç boyutlu bir boşluktur. Maksiller sinüs, etmoidal infundibulumun inferior bölümüne 45 derecelik bir açıyla açılır, ayrıca infundibulum superior bölümüne frontal sinüs de drene olabilir. Hiatus semilunaris, unsinat çıkıntısının serbest kenarı ile etmoidal bulla arasında uzanan iki boyutlu bir yarıktır ve orta meatus lateraldeki infundibulumla bağlar.

Unsinat çıkıntısının üst bağlantısı, frontal sinüslerin drenajı üzerinde etkilere sahiptir. Unsinat prosesi ya lamina papiracea, ya kafa tabanına ya da orta konkaya yapışabilir (**Şekil 9**). Unsinat kafa tabanına veya orta konkaya tutunduğunda, frontal sinüs infundibulumun superior bölümüne drene olur. Bununla birlikte, daha yaygın olarak, unsinat çıkıntısı, frontal ostiumun altında orbitaya lateral olarak yapışır ve girinti oluşturur buna da recessus terminalis adı verilir. Recessus terminalis varlığında, frontal sinüs, unsinat çıkıntısının medialinden, etmoidal infundibulumla değil, unsinat çıkıntısının lateralinden orta meaya drene olur. Unsinat çıkıntısının posteroinferior kısmı maksiller sinüs ostiumunun üzerindedir ve doğal maksiller ostiumu tanımlamak için çıkarılmalıdır.



Şekil 9:

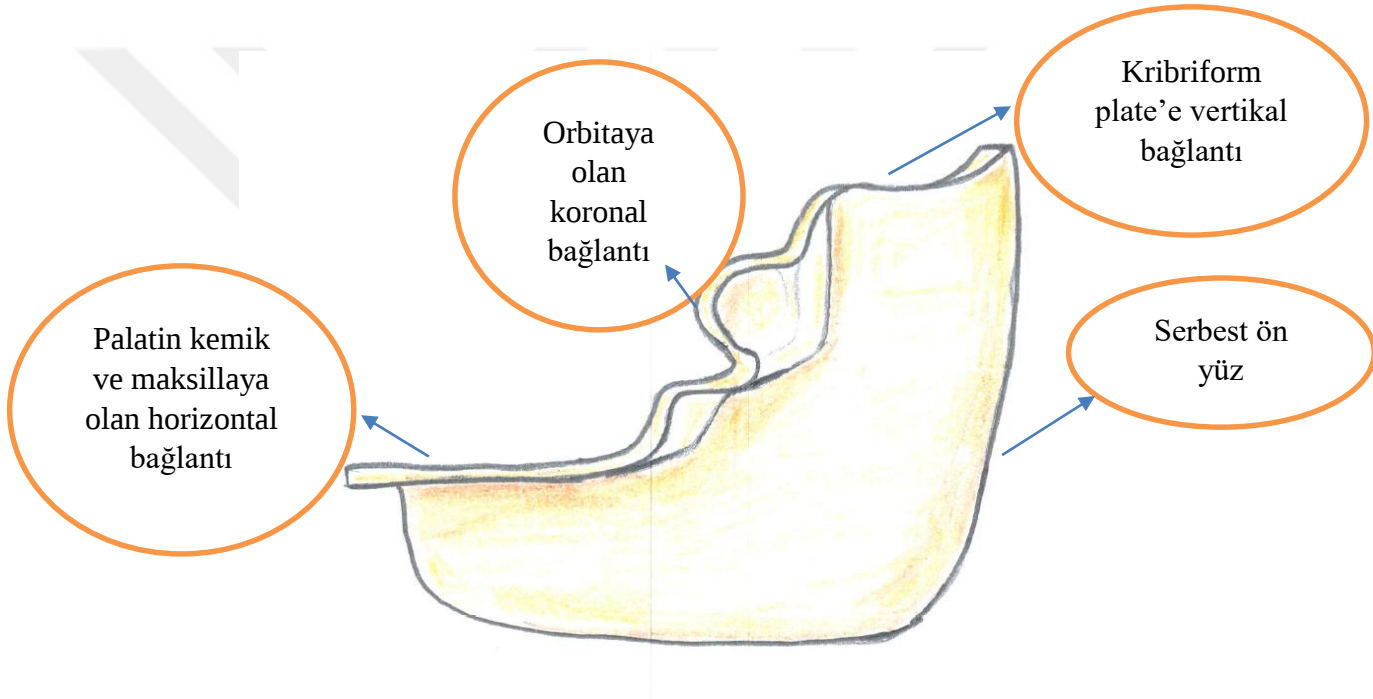
A: Unsinat çıkıntının orbita medialine yapışması ve frontal sinüsün orta meaya drene olması

B: Unsinat çıkıntının kafa tabanına yapışması ve frontal sinüsün infundibulum üst bölümüne drenajı

C: uncinat çıkıntının orta konkaya yapışması ve frontal sinüsün infundibulumuna drenajı

Orta konka bumerang şeklinde bir yapıdır (**Şekil 10**). Orta konka bazal lamellası, önden arkaya doğru üç kısımda düşünülebilir. Nazal endoskopi sırasında ilk karşılaşılan kısım, önde agger nasi bölgesine, daha sonra üstte kribriform plakaya bağlanan vertikal kısımdır ve bu kısım sagittal düzlemde yer almaktadır. İkinci kısım, koronal düzlemde medial orbita duvarına bağlanan oblik bir

oryantasyona sahiptir. Genellikle horizontal bazal lamella olarak adlandırılan üçüncü ve en arka kısım, aksiyel düzlemde uzanan ve lamina papiracea, maksilla ve palatin kemiğin perpendiküler procces'i ile lateral burun duvarına bağlanan bölümdür. Bazal lamellanın oblik kısmı, konka bütünlüğünden ödün vermeden feda edilebilecek orta konkanın tek kısmıdır, eğer dikey veya yatay bağlantı hasarlanırsa orta konka lateralize olur ve osteomeatal kompleksi daraltır.

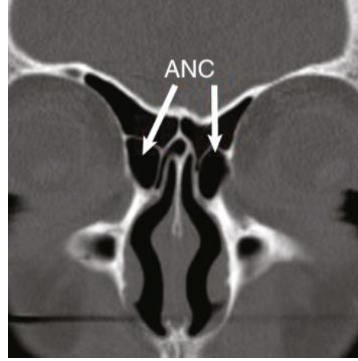


Şekil 10: Orta konka bağlantıları

Etmoidal kompleks, orta konka bazal lamellasının oblik kısmı ile ön ve arka etmoid hücrelere bölünür. Orta meaya drene olan herhangi bir hücre ön etmoid hücre olarak kabul edilir ve üst meaya açılanlar arka etmoid hücreler olarak kabul edilir. Bazen etmoid hücreler komşu sinüslere doğru pnömatize olur ve drenajlarını

etkiler, maksiller sinüse (infraorbital veya Haller hücresi), frontal recess (frontoetmoidal ve supraorbital hücreler) ve sfenoid sinüse (sfenoetmoidal veya Onodi hücresi) uzanır. Etmoid bulla bir ön etmoid hücredir ve etmoid kompleksinin en büyük ve en belirgin hücreleridir. Ön etmoidal komplekse giriş sırasında unsinat çıkıntısının arkasında karşılaşılan ilk hücredir. Sıklıkla etmoidal bulla, bulla lamellası adı verilen kemik bir bağlantı ile kafa tabanına uzanır. Etmoidal bullanın lateral duvarı orbitanın medial duvarıdır ve drenajı suprabullar veya retrobullar recess'e doğru gerçekleşir. Suprabullar recess ve retrobullar recess, hücrelerden ziyade yarıklar olup, üstte etmoidal çatı, lateralde lamina papiracea, altta etmoid bullanın çatısı ve arkada orta konkanın bazal lamellası ile sınırlanmıştır. Her iki recess'e birlikte sinüs lateralis adı da verilmektedir.

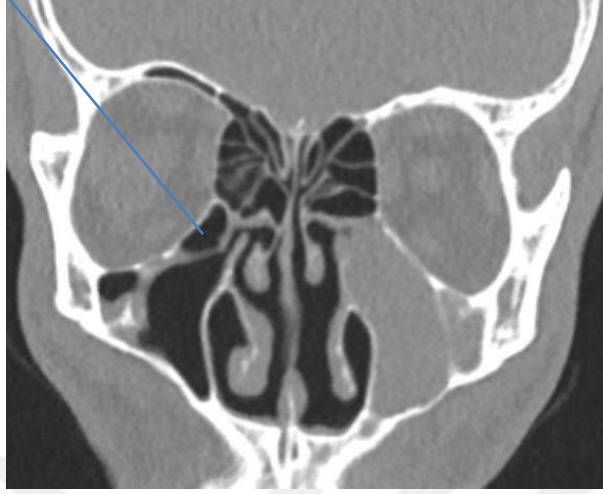
ANC, etmoid hücrelerin lakrimal kemiği pnömatize etmesi ile oluşur, tüm etmoidal hücrelerin en önde olanıdır ve bilgisayarlı tomografi (BT) taramalarının %98,5'inde saptanan en sabit referans noktalardan biridir (**Şekil 11**). ANC'lerin nazolakrimal drenaj sistemi ile yakın bir ilişkisi vardır, nazolakrimal kanalın ve lakrimal kesenin üst kısmının hemen arkasında yer alır. ANC, frontal sinüs cerrahisinde anahtar noktaların başında gelir (25). ESC sırasında aşağıdan endoskopik olarak bakıldığında sinüsün kendisi ile karıştırılacak kadar üstte frontal sinüse doğru pnömatize olabilir.



Şekil 11: agger nasi hücreleri

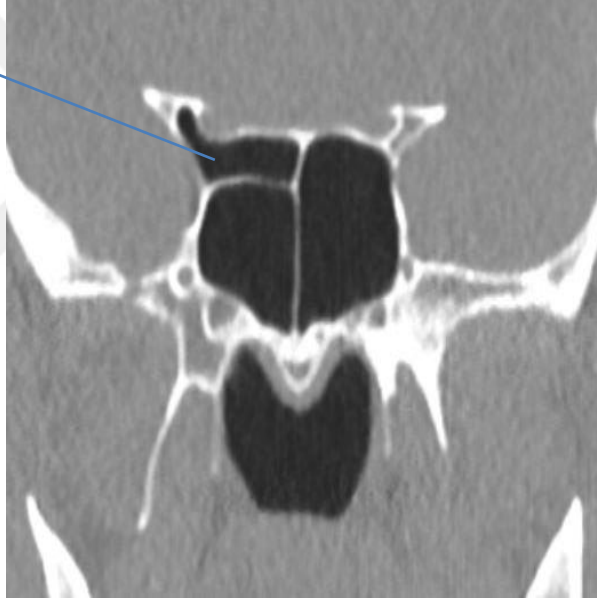
Önceden Haller hücresi olarak adlandırılan infraorbital etmoid hücre, maksiller sinüs ostiumunun üzerinde orbita tabanına doğru pnömatize olan bir ön etmoid hücredir ve maksiller sinüs ostiumunu daraltarak tekrarlayan sinüzit bulgularına yol açabilmektedir (Şekil 12). İnfraorbital hücrenin lateral duvarı, infraorbital sinir kanalına yapışık olabilir ve bu nedenle cerrahi sırasında dikkatli bir şekilde çıkarılmalıdır. Posterior etmoidal kompleks, üst meatusa drene olan bir ila beş hücreden oluşur. Aşırı derecede pnömatize olduğunda , arka etmoid hücreler orbitanın üzerine (supraorbital etmoidal hücre) ve sfenoid sinüsün üzerine uzanabilir. Sfenoid sinüs, Onodi hücresi), sfenoid sinüsün üstünü ve lateralini pnömatize eden arka etmoid bir hücredir (Şekil 13). Sfenoid sinüs, Onodi hücresinin inferomedialinde yer alır. Hem internal karotid arter (ICA) hem de optik sinir onodi hücresi içerisinde tanınabilir.

Haller
hücresi



Şekil 12: infraorbital ethmoid hücre, haller hücresi.

Onodi hücresi

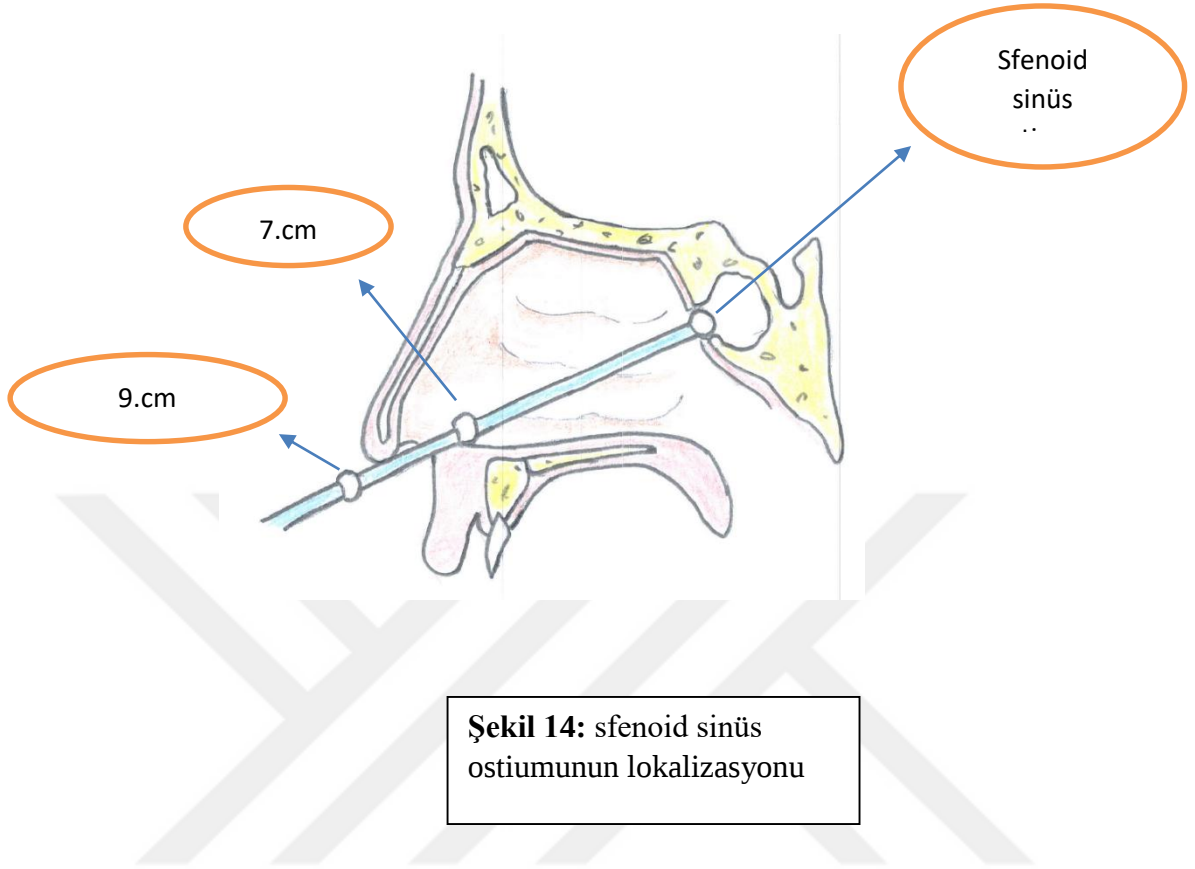


Şekil 13: Sfenoid sinüsü, onodi hücresi. Sfenoid sinüsün süpero-lateralinde yer alır.

Maksiller sinüsün doğal ostiumu etmoidal infundibulumun alt tarafına 45 derecelik bir açıyla drene olur ve sinüsün medial duvarında orbita tabanının hemen altında bulunur. Genellikle sinüsün ön ve arka duvarlarının ortasında yer alır (26). Vakaların %10'unda infundibulumun üst 1/3'ünde, %25'inde orta 1/3'ünde ve %65'inde alt 1/3'ünde yer alır (27). Doğal ostium elips şeklindedir; aksesuar ostiumlar yuvarlaktır ve hastaların en az %10'unda fontanellede bulunur (26).

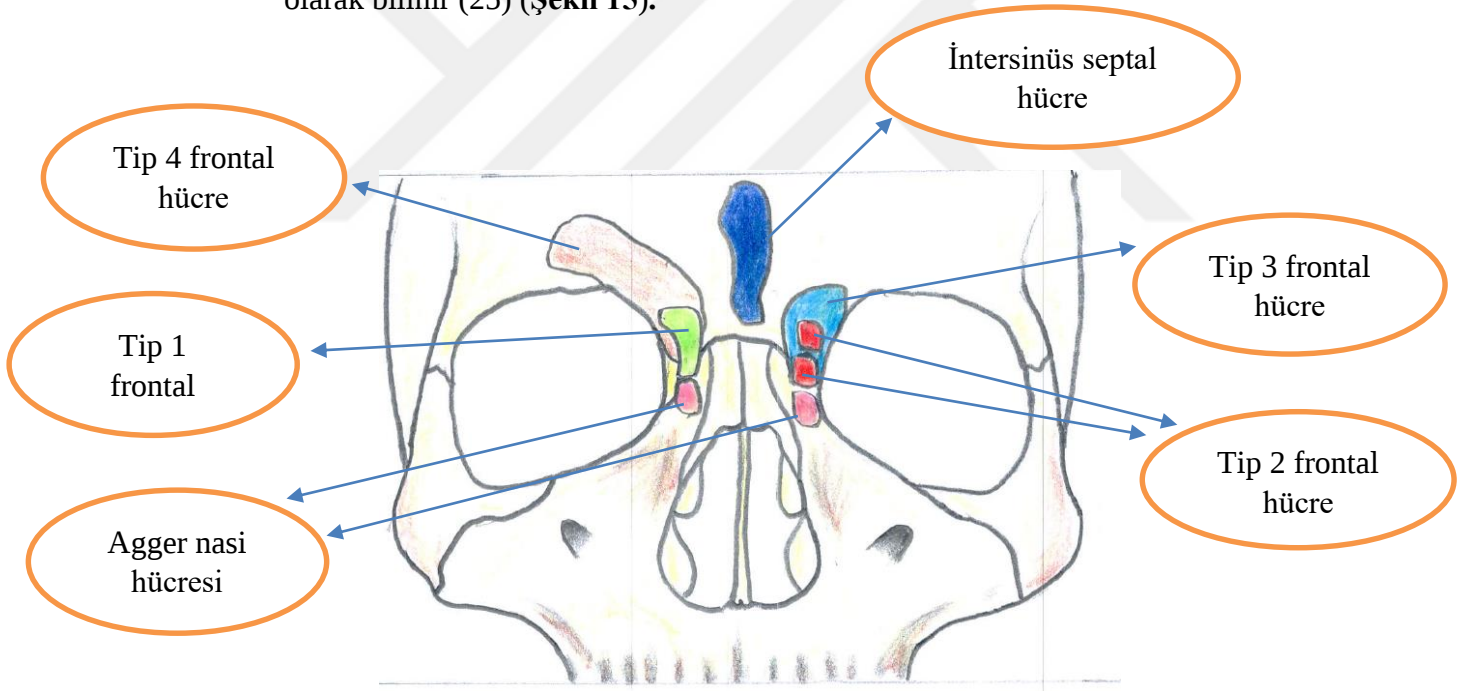
Maksiller sinüs ostiumu infundibulumun alt kısmına açıldığı için, ancak o bölgede unsinat kemik rezeke edilmişse nazal endoskopide görüntülenebileceğini anlamak çok önemlidir. Sağlam bir unsinat çıkıntı varlığında görülebilen medial maksiller duvardaki açıklıklar, muhtemelen ön veya arka fontanel alanından açılan aksesuar ostiumlardır. Gerçek maksiller sinüs ostiumunun cerrahi antrostomiye dahil edilmemesi, maksiller antrostomi başarısızlığının en yaygın nedeni olmaya devam etmektedir.

Sfenoid sinüs en posteriorda yer alan paranasal sinüstür. Doğal ostiumu sfenoetmoidal recess'e açılır. Bu recess, üst konkanın medialinde ve arkasında, sfenoidin ön duvarının önünde ve nazal septumun medialinde yer alır. Sfenoid sinüsün ostiumu, ön duvarının 2/3 üst kısmında yer alır ve her zaman maksiller çatı seviyesinden daha aşağıdadır. Ostiumun, nazal pasaj başlangıcından 6,2 ila 8,0 cm (ortalama 7,1 cm) uzaklıkta, zeminle 30 ila 34 derecelik bir açıyla uzandığı tarif edilmiştir (**Şekil 14**) (28). Ancak bu mesafeler hastadan hastaya değişebilir ve cerrahın sinüse güvenli bir şekilde girebilmesi için doğal ostiumu endoskopik olarak tanımlaması gerekir. Cerrahi olarak maksiller sinüs çatı seviyesinin altında ve horizontal bazal lamellanın hemen üstünde kalan üst konkanın alt yarısının görselleştirilmesi, sfenoid ostiumu bulmak için en tutarlı endoskopik işarettir. Sfenoid sinüs, ICA, optik sinir ve kafa tabanı gibi birkaç kritik yapı ile çevrilidir. Sfenoiddeki septasyonların sıklıkla ICA'ya uzantıları vardır ve gerekirse, artere zarar vermemek için bu septasyonlar dikkatlice çıkarılmalıdır.



Frontal sinüs embriyolojik olarak ön etmoidal hücrelerden köken alır. Frontal sinüsler iki taraflı olarak frontal kemiklerin ön ve arka tabulaları arasına yerleşmiş, değişik boyutlarda olabilen sinüslerdir. Ön tabula arkadan iki kat daha kalın bir kemiktir. Sağ ve sol frontal sinüsler genellikle eşit büyüklükte değildirler ve ikisini ayıran intersinüs septum tam ortada yer almayabilir. Frontal sinüs tabanı, supraorbital tavanı oluşturur. Frontal sinüs drenajı, bu bölgedeki anatomik çeşitlilikler nedeniyle önem gösterir. Drenaj, sinüs tabanında posteromedialdeki bir ostium aracılığıyla frontal resese olmaktadır. Frontal sinüs ile ön etmoidal kompleks arasındaki bağlantı bir tüp veya kanal şeklinde değil, kum saati şeklindedir. Buranın en dar kısmı geleneksel olarak frontal ostium olarak adlandırılmıştır, ancak bu gerçek bir ostium değildir (29). Frontal sinüs, frontal

recces'ten orta meatusa veya infundibulumun superior yönüne drene olur . Frontal recces medial duvarını orta konka, lateral duvarını lamina papiresea, arka duvarını etmoid bulla, ön duvarını unsinat çıkıntı ve agger nazi hücreleri yapar. Fazla havalanan agger nazi hücresi ve etmoid bulla veya frontal hücreler de drenajı olumsuz yönde etkileyebilir. 4 tip frontal hücre bulunmaktadır. Frontal sinüse uzanmayan agger nazi üstündeki tek hücre Tip 1, aynı özelliklerle birden fazla hücre Tip 2, frontal sinüse uzanan hücre Tip 3 ve frontal sinüs içerisinde yer alan veya hacminin %50'sinden fazlasını frontal sinüste bulunduran hücre Tip 4 hücre olarak bilinir (25) (Şekil 15).



Şekil 15: Kuhn'un tariflediği frontal hücreler.

2.2.3 Paranasal sinüslerin histolojisi ve fizyolojisi

Paranasal sinüs epiteli nazal kavite epitelinin devamı şeklindedir, yalancı çok katlı silli silindirik epitel ile döşelidir. Paranasal sinüslerde epitel ve lamina propriya tabakaları nazal kaviteden daha incedir. Silya hareketi sayesinde paranasal sinüslerdeki mukus ostiyumlara doğru ilerler. Goblet hücreleri çok azdır. Serömüköz bezler seyrek ve olanlar da ostium çevresinde yerleşmiştir. Submukozal belirgin bir damarsal ağ bulunmamaktadır.

2.3 Sinonazal bölgenin benign tümörleri

Görüntüleme tekniklerindeki önemli iyileştirmeler ve endoskopik cerrahinin yaygın bir şekilde uygulanması, sinonazal yolun iyi huylu tümörlerinin tedavisine olan ilginin yeniden canlanmasına yol açmıştır. Sinonazal bölgedeki tümörler, Hipokrat ve Galen'den bu yana bilinmekle birlikte, günlük hayatta çok sık karşılaşılan hastalıklar arasında değildir. Ayrıca, bu bölgenin anatomik yapısı gereği, girintili çıkıntılı olması, geniş ve saklı boşluklardan oluşması nedeniyle tanıda gecikmeler olabilmektedir. Bir diğer özellik de, semptomlarının rinosinüzit, alerji gibi durumlarla ortak noktalarının olmasıdır. Bu nedenlerle, özellikle tek taraflı ve giderek artan şikayet durumunda akılda olması gereken durumlardır.

sinonazal tümörü olan hastalardaki en sık başvuru nedeni, burun tıkanıklığıdır. Burun tıkanıklığının tek taraflı ve zamanla artan nitelikte olması oldukça anlamlıdır. Buna ek olarak, yerleşim yerine bağlı olmak kaydıyla, yüz veya damakta şişme, ağrı, akıntı veya burun kanamasına da rastlanabilir. Diş çekimi sonrası kalıcı oroantral fistüller de tümör şüphesi uyandırmalıdır. Endoskopik nazal muayene sırasında kitlenin kendisi görülebileceği gibi, burun boşluğunun yan duvarında bombelik, nazal kavitede daralma gibi dolaylı bulgulara da rastlanabilir.

Tümör şüphesi varsa, bu bölgenin kemik dokudan zengin olması nedeniyle öncelik bilgisayarlı tomografidedir (BT). BT kemik erozyonunu gösterir. Erozyon için, özellikle kafa tabanı, maksiller sinüs arka duvarı, pterigoid plate, sfenoid sinüs, orbita duvarı ve frontal sinüs arka duvarı incelenir. BT'de tümör varlığı söz konusu ise ya da hastanın kliniğine göre doğrudan istenecek olan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile tümör cinsi, uzanımı ve cerrahi planlama açısından değerli bilgiler elde edilebilir. Sinonazal tümörler hücreden zengin olduğu için sıvı komponenti düşüktür ve T 1 ile T2'de düşük-orta sinyal yoğunluğu gösterirler. Kontrast kullanımı ek ayrıntı sunar. Bir çok sinonazal tümör, kontrastla orta derecede ve diffüz olarak parlar.

WHO sınıflamasına göre benign paranazal tümörler; epitelyal tümörleri (papilloma ve tükürük bezi adenomu), yumuşak doku tümörlerini (leiomyoma, hemanjiyom, schwannoma ve nörofibroma) ve kemik ve kıkırdak tümörlerini (kondrom, osteoma, kondroblastom, osteokondrom, osteoid osteoma, osteoblastoma, kondromiksoid fibromaamel, sinonazal) içerir.

2.3.1 Sinonazal papillomlar

2017 WHO baş boyun tümör sınıflamasına göre sinonazal papillomlar inverted, onkositik ve ekzofitik tiplere ayrılırken Schneiderian terimi kaldırılmıştır.

2.3.1.1 İnverted papilloma

İnverted papillom, sinonazal yolun osteomdan sonra en sık görülen benign tümörüdür ve sinonazal papillomun en sık görülen formudur. Lezyonun, yılda 100.000 kişi başına 0.74 ila 2.3 yeni vaka arasında değişen bir insidansla, cerrahi olarak çıkarılan tüm nazal tümörlerin %0.4 ila %4.7'sini temsil ettiği tahmin edilmektedir(30). Erkekler kadınlardan daha sık etkilenir ve lezyon en sık yaşamın beşinci ve altıncı dekatlarında görülür.

İnverted papillom ağırlıklı olarak lateral nazal duvar ve maksiller sinüsten kaynaklanır: özellikle fontaneller bölgesinde maksiller medial duvar en yaygın orijin bölgesidir. Frontal ve sfenoid sinüsler nadiren primer olarak tutulur. Çoğu zaman lezyon, birden fazla bölgeyi (vakaların %30'unu) kapsayarak, kökenini tam olarak değerlendirmeyi zorlaştırır. İnverted papilloma alttaki stroma içinde yayılım gösteren gerçek bir hiperplastik epitelyal neoplazmdır (**şekil 16**). İnverted papilloma griden kırmızıya kadar değişen renklerde , poliplere göre daha vasküler, daha sert, ışık geçirgenliği düşük, polipoid ve büyük hacimli lezyonlardır (31).



Şekil 16: x40 H&E Bazal tabakaları korunmuş ancak stromaya doğru büyüme gösteren skuamöz adalar izlenmektedir.

Malign dönüşüm vakaların %5 ila %15'inde gözlenir; senkron oluşum, metakron'dan daha sıktır. İnverted papillomlardan kaynaklanan malign tümörlerin büyük çoğunluğu skuamöz hücreli karsinomlardır, ancak sinonazal farklılaşmamış karsinomlar, mukoepidermoid karsinom ve verrüköz karsinom gibi diğer tümörler nadiren ortaya çıkabilir (32).

Farklı etiyolojik faktörler araştırılmıştır. Organik çözücüye maruz kalma, doz-yanıt ilişkisi ile daha yüksek inverted papilloma riski ile önemli ölçüde ilişkilidir, ancak sigara veya alkol ile herhangi bir ilişki gösterilmemiştir. 7 Bunun yerine, duman son zamanlarda tekrarlama için bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (6). Bunun yerine, sigara son zamanlarda nüks ve malign transformasyon için bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (7).

İnverted papillomada HPV varlığı kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır, ancak rolü belirsizliğini korumaktadır. Aslında HPV pozitifliğinin saf bir kolonizasyonu mu temsil ettiği yoksa virüsün etiyolojik bir faktör olduğunu mu gösterdiği hala tartışma konusudur (8). 2008'de Lawson ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde, inverted papillom hastalarında genel HPV insidansı %22 ila %26 saptanmış olup yüksek riskli HPV alt tiplerinin displazi (%56) ve karsinom ex-inverted papillom (%55) vakalarında daha yüksek oranda tespit edildiği görülmüştür (9). Rooper ve ark. 52 inverted papillom vakasını retrospektif olarak analiz etmiş; bunların 30'u benign, 6'sı displazili ve 16'sı malign transformasyonlu olarak tespit edilmiş (33). Bunların hiçbirinde transkripsiyonel olarak aktif HPV saptanmamış, bu da yazarların çoğu durumda inverted papillomların karsinomatöz dönüşümünün HPV dışı mekanizmalar tarafından yönlendirildiği sonucuna varmasına yol açmıştır. Sonuç olarak, HPV'nin inverted papillom gelişiminde ve malign transformasyonunda etiyolojik bir faktör olarak olası rolü şu anda belirsizdir ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

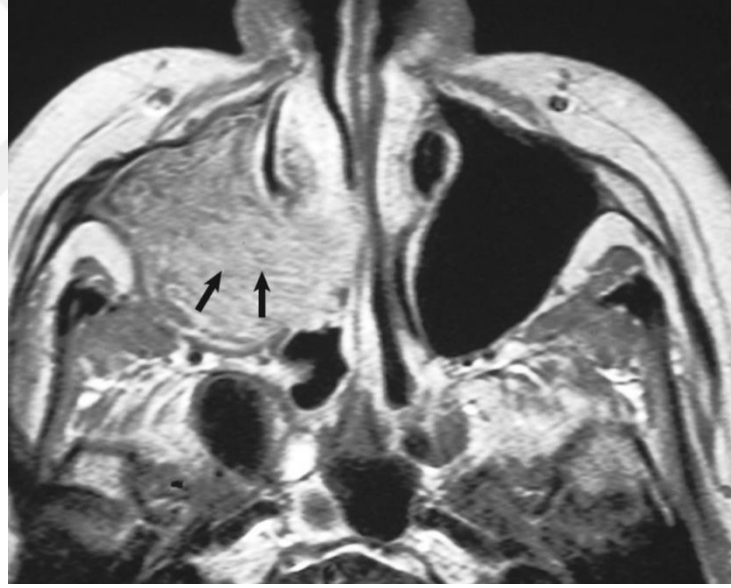
Sulu rinore ile birlikte tek taraflı burun tıkanıklığı, hastayı kulak burun boğaz hekimine yönlendiren en yaygın semptomdur; Baş ağrısı ve yüz ağrısı gibi

ilgili semptomları olan tek taraflı rinosinüzit, sinüs drenajının mekanik olarak tıkanmasından kaynaklanabilir. Epifora, proptozis ve diplopi, orbitayı içeren ileri lezyonlarla ilişkili olabilir ve malign transformasyon şüphesini artırmalıdır. Nazal endoskopi tipik olarak orta meadan çıkıntı yapan papiller veya serebriform görünüme sahip soluk, polipoid bir kitle gösterir (**Şekil 17**). Bazen inflamatuvar poliplerin bir arada bulunması endoskopik tanıyı zorlaştırabilir. Her durumda, kesin histolojiyi belirlemek için endoskopik kılavuzluk altında yapılan bir biyopsi endikedir.



Şekil 17: Sağ orta meayı dolduran makroskopik olarak inverted papilloma ile uyumlu lezyon

Tümörün köken ve kapsamını değerlendirmek, çevreleyen yapılarla (ör. orbita, kafa tabanı, optik sinir ve internal karotid arter) ilişkisini ortaya çıkarmak ve olası maligniteyi değerlendirmek için görüntüleme çalışmaları gereklidir. Inverted papillomu yüksek oranda öngören serebriform-kolumnar patern, MRG ile kolaylıkla tespit edilebilir (Şekil 18). Bu radyolojik bulgu, yüksek oranda hücresel metaplastik epitelden ve altta daha az hücreli bir stroma nedeniyle oluşan paralel kıvrımlardan kaynaklanır (34). BT’de lezyonun orijin bölgesinde, fokal hiperostoz ve osteitik değişiklikler tanımlanabilir (35).



Şekil 18: Aksiyel kesit T1 ağırlıklı MRG görüntüsü, Maksiller sinüsten aksesuar bir ostium yoluyla nazal kaviteye doğru uzanan solid kitle. Lezyon, tipik olarak inverted papillomda (oklar) görülen bir serebriform-kolumnar patern sergiler.

Endoskopik endonazal cerrahi, inverted papillom için altın standart tedavidir. Endoskopik ve eksternal yaklaşımları karşılaştıran 2006 tarihli bir meta-analiz sonucuna göre endoskopik cerrahi ile tedavi edilen hastaların önemli ölçüde daha düşük bölgesel rekürrens oranına sahip olduğunu göstermiştir (36). Daha yakın tarihli iki meta-analizde bu bulguyu doğrulamıştır ve endoskopik rezeksiyonun nüks riskinde %30 ila %50 arasında bir azalma ile ilişkili olduğunu gösterdi (37, 38). Ayrıca endoskopik cerrahinin eksternal yaklaşımlara göre tartışılmaz avantajları, yüzde kesi yapılmaması, yüzde ihmal edilebilir şişlik, daha kısa hastanede yatış süresi, postoperatif ağrı ve parestezide azalmadır (39).

Eksik veya yetersiz rezeksiyon, ileri evre, rekürren tümör ve sigara, nüks için en önemli risk faktörleridir (40). Yakın tarihli bir meta-analizde, Krouse evre 3 tutulumun evre 2'ye kıyasla nüks riskinde (%51) önemli bir artışa neden olduğu gösterilmiştir (41).

Krouse evreleme sistemi (**Tablo 1**) inverted papilloma evrelemesinde oldukça sık kullanılan evreleme sistemlerinden biridir, ancak inverted papilloma özgü sayısız sınıflandırmanın hiçbirisi bir referans standardı olarak geniş çapta kabul edilmemiştir (42).

Tablo 1: Krouse evreleme sistemi

EVRE	
T1	TÜMÖR NAZAL KAVİTEDE SİNÜSLERE UZANIM YOK
T2	TÜMÖR MAKSİLLER SİNÜS MEDİAL DUVARI,ETHMOİD SİNÜS VEYA OSTEOMETAL KOMPLEKSİ TUTMUŞ
T3	TÜMÖR MAKSİLLER SİNÜS SÜPERİOR,İNFERİOR,ANTERİOR,POSTERİOR VEYA LATERAL DUVARI,FRONTAL SİNÜS VEYA SFENOİD SİNÜSE UZANMIŞ
T4	SİNONAZAL BÖLGE DIŞINA UZANAN TÜMÖR VEYA MALİGNANSİ

2.4 Sinonazal bölgenin malign tümörleri

Paranasal sinüs maligniteleri yaygın değildir, tüm baş ve boyun kanserlerinin %5'inden azını oluştururlar ve insidansı Batı ülkelerinde 100.000 kişide 0.5 ile 1.0 arasında değişir (43). Tümörlerin önemli bir çoğunluğu ileri yaşlarda (>50 ila 60 yaş) ortaya çıkar (44). Erkeklerde kadınlara göre iki kat daha sık görülür (45). Maksiller sinüs, paranasal sinüs malignitelerinin en yaygın bölgesi olmaya devam etmektedir (%50 ila %70), bunu burun boşluğu (%15 ila %30) ve etmoid sinüs (%10 ila %20) takip etmektedir (46). Frontal ve sfenoid sinüslerden kaynaklanan tümörler nadirdir, ancak tümör yayılımı yoluyla tutulumları ileri derecede hastalık ve kötü prognoz düşündürür. Genel olarak tüm paranasal sinüs maligniteleri için 5 yıllık sağkalım yaklaşık %50'dir. Boyun metastazı hastaların

sadece %3 ila %20'sinde görülürken, uzak metastaz hastaların %17 ila %25'inde görülür (47).

Paranasal sinüs maligniteleri epitelyal ve epitelyal olmayan tümörler olarak sınıflandırılabilir. En sık karşılaşılan epitelyal alt tipleri SCC, ACC ve adenokarsinomdur. İyi bilinen epitelyal olmayan alt tipler arasında lenfoma, estezinöroblastom, SNUC'ler ve mukozal melanom bulunur. Dünya Sağlık Örgütü, 44 farklı histolojik varyantla, sinonazal malignitelerin geniş bir yelpazesini kapsamlı bir şekilde sınıflandırır (48). Nazal ve paranasal sinüslerin malign tümörlerinin TNM sınıflaması tedavi planlamasında büyük kolaylıklar sağlamaktadır (**Tablo 2**).

Tablo 2: Nazal ve PNS' ler için TNM evreleme sistemi

TX	PRİMER TÜMÖR BELİRLENEMİYOR	TX	PRİMER TÜMÖR BELİRLENEMİYOR
T0	PRİMER TÜMÖR BELİRTİSİ YOK	T0	PRİMER TÜMÖR BELİRTİSİ YOK
T1	KEMİK YIKIMI OLMADAN MAKSİLLER SİNÜS MUKOZASINA SINIRLI TÜMÖR	T1	KEMİK İNVAZYONU OLMADAN BİR ALT BİRİME SINIRLI TÜMÖR
Tis	KEMİK YIKIMI OLMADAN MAKSİLLER SİNÜS MUKOZASINA SINIRLI TÜMÖR	Tis	KEMİK İNVAZYONU OLMADAN BİR ALT BİRİME SINIRLI TÜMÖR
T2	SERT DAMAK VEYA ORTA MEATUSA UZANARAK (MAKSİLLER SİNÜS POSTERİOR DUVARINA VE PTERİGOİD PLATELERE UZANMADAN) KEMİK EROZYONU VEYA YIKIMI YAPAN TÜMÖR	T2	BİR BÖLGEDE İKİ ALT BİRİME YAYILMIŞ VEYA KEMİK EROZYONU İLE VEYA KEMİK EROZYONU OLMADAN NAZOETMOİD KOMPLEKS İÇİNDE OLMAK ÜZERE KOMŞU BÖLGEYİ TUTMUŞ TÜMÖR
T3	MAKSİLLER SİNÜSÜN POSTERİOR KEMİK DUVARI, SUBKUTAN DOKULAR, ORBİTA TABANI VE MEDİALİ, PTERİGOİD FOSSA VE ETMOİD SİNÜSLERDEN BİRİNE YAYILMIŞ TÜMÖR	T3	ORBİTA MEDİAL DUVARI VEYA TABANI, MAKSİLLER SİNÜS, KRİBRİFORM PLATE VE SERT DAMAĞA YAYILMIŞ TÜMÖR
T4a	ORTA İLERİ LOKAL HASTALIK: ORBİTAL İÇERİKLERE, YANAK DERİSİNE, PTERİGOİD PLATELERE, İNFRATEMPORAL FOSSAYA, KRİBRİFORM PLATE, SFENOİD SİNÜS VEYA FRONTAL SİNÜSE YAYILMIŞ TÜMÖR	T4a	ORTA İLERİ LOKAL HASTALIK: ANTERİOR OBİTAL İÇERİK, DERİ, BURUN VEYA YANAĞI TUTMUŞ, SFENOİD SİNÜSE, PTERİGOİD PLATELERE, FRONTAL SİNÜSLER VE ÖN Kafa TABANINA MİNİMAL YAYILIM YAPMIŞ TÜMÖR
T4b	ÇOK İLERLEMİŞ LOKAL HASTALIK: ORBİTAL APEX, DURA, BEYİN, ORTA KRANİAL FOSSA, V2 HARIÇ KRANİAL SİNİRLER, NAZOFARENKS VEYA KLİVUTAN BİRİNE YAYILMIŞ TÜMÖR	T4b	ÇOK İLERLEMİŞ LOKAL HASTALIK: ORBİTAL APEX, DURA, BEYİN, ORTA KRANİAL FOSSA, V2 HARIÇ KRANİAL SİNİRLER, NAZOFARENKS VE KLİVUSTAN BİRİNE YAYILMIŞ TÜMÖR.

2.4.1 Skuamöz hücreli karsinom

Paranasal sinüs maligniteleri arasında en sık görülen histolojik alt tip skuamöz hücreli karsinomdur. Keratinize, nonkeratinize, verrüköz, papiller, bazaloid, spindle hücreli, adenoskuamoz, akantolitik, bazaloid yassı epitel hücreli karsinoma gibi alt tiplerinden bahsedilebilir. Keratinize yassı epitel hücreli karsinoma en sık görülen formudur. Skuamöz hücreli kanser (SCC) etiyolojisinde en önemli risk faktörlerinden biri olarak sigara gösterilmektedir. SCC ile bağlantılı diğer risk faktörleri arasında aflatoksin, krom, nikel ve arsenik bulunur. Sinonazal SCC ile viral bir etiyoloji de ilişkilidir: HPV alt tipleri 6 ve 11, yaklaşık %10'u skuamöz hücreli maligniteye dönüşen inverted papilloma ile ilişkilidir. SCC'ler diğer sinonazal alt tiplerden daha hızlı tekrarlama eğilimindedir ve ortalama rekürrens 2 ila 3 yıl olduğu bildirilmiştir (49). Etmoid sinüslerden kaynaklanan yassı epitel hücreli karsinomada servikal lenf nodu metastazı ihtimali çok az iken, maksiller sinüs tümörlerinde bu ihtimal %10'dur. Servikal lenf nodu metastazı ile gelen hastalarda yaşam süresi önemli derecede düşmektedir. Bu tümörlerde perinöral invazyon %22 oranındadır. Gil ve arkadaşlarının 2009 yılında yapmış oldukları çalışmaya göre perinöral invazyonu bulunmayan yassı epitel hücreli karsinomalı hastalarda 5 yıllık yaşam süresi %66 iken, perinöral invazyonu olanlarda bu oran %57'ye düşmektedir(50). Bölgesel boyun metastazı insidansı %20 ile %25 arasında nispeten daha yüksek olabilir, 1 bu da elektif boyun diseksiyonu için olası ihtiyacı düşündürür.

Paranasal sinüs maligniteleri genellikle tek taraflı sinüs opasifikasyonu veya sinüzit ile kendini gösterir. Ancak bu tür tek taraflı bulgular gerçekçi olarak daha

sık inflamatuvar durumlara bağlıdır; Ayırıcı tanı daha büyük olasılıkla mantar veya bakteriyel enfeksiyonları, çıkış yollarını engelleyen önceki travmayı veya tipik olarak iyatrojenik diş manipülasyonu veya implantlardan kaynaklanan yabancı cisimleri içerir. Bununla birlikte, bazı semptomlar hastalığın yaygınlığını ve yayılma derecesini gösterebilir. Epifora, proksimalde lakrimal kesenin yakınında veya distalde Hasner valfinin yakınında, lakrimal kanalın tıkanmasını veya infiltrasyonunu düşündürür. Diplopi, orbital bası, orbital invazyon veya orbital apeks veya kavernoöz sinüs tutulumu ile görülür. Trismus, pterygoid kas sistemine ileri uzanım ile gözlenir. Yüzde uyuşma, maksiller ve mandibular sinirlerin perinöral invazyonu nedeniyle trigeminal sinirin Meckel mağarasına girmesinden kaynaklanır. İşitme kaybı, tümörün östaki tüpüne ve bitişik prevertebral kas sistemine ilerlediğini işaret eder.

BT, esas olarak lamina papiracea ve kafa tabanının kemik bütünlüğünü göstererek, intraorbital ve intrakraniyal tutulumun varlığı hakkında ön ayrıntı sağlar. Ayrıca kemik fissürlerinin ve foramenlerin genişlemesi ve nihai erozyonu yoluyla dolaylı olarak perinöral invazyon gösterebilir. Bununla birlikte, BT'nin başlıca sınırlamaları, postobstrüktif değişiklikleri, periorbita, dura ve diğer doku planlarını tümörden açıkça ayırt edememesidir (51).

T1 veya T2 gibi erken evre lezyonlar, özellikle alt nazal kavite, septum veya maksiller sinüslere lokalize düşük dereceli lezyonlar için cerrahinin kullanımı kabul edilebilir olmaya devam etmektedir. Daha ileri lezyonlar neredeyse her zaman kombine tedavi modalitesini gerektirir. Cerrahi planlama, rezeke edilmesi gereken kemik ve yumuşak doku yapılarının değerlendirilmesini, uygun ekspozur sağlayan

optimal yaklaşımın tasarlanmasını ve hastanın fonksiyon ve kozmetik için ihtiyaç duyacağı rekonstrüksiyon ve rehabilitasyonun öngörülmesini içerir. Endoskopik kafa tabanı cerrahisi, hastanede kalış sürelerini kısaltma ve yüz kesilerinden kaçınma potansiyelinden dolayı uygun bir seçenek haline gelmiştir. Seçilen prosedürün türü, tümörün konumuna, histolojiye ve cerrahın deneyimine bağlıdır.

2.5. Human Papilloma Virus

İnsan papilloma virüsü, papillomaviridae ailesinde bulunur, bu ailede 12 cins yer almaktadır. Bunlar alfa, beta, gamma, mu ve nu cinsleri ile bunların dışında kalan ve hayvan papilloma virüsleri oluşturan yedi cinsi içermektedir (52). Alfa papilloma cinsi, en büyük grup olup, bu grupta mukozayı enfekte eden tipler ile deride yaygın siğillere sebep olan kutanöz tipler yer almaktadır. Bu virüsler 50–55 nm çapında zarfsız, çift sarmallı, ikozahedral nükleokapsitli ve proteinle çevrili DNA genomu içermektedirler (53).

HPV virüsü diğer birçok virüsün aksine, antijenik yapılarından çok DNA yapısına göre sınıflandırıldığından serotipler yerine genotipler olarak ve keşfedildikleri sıraya göre numaralandırılmaktadır (54). Günümüzde 200’den fazla HPV tipi tanımlanmıştır. Papilloma virüslerin tiplerinin, alt tiplerinin ve varyantlarının taksonomik sınıflandırılmasında ise major viral protein L1 gen bölgesinin homolojisi göz önünde bulundurulmuştur. Birbirinden en uzak tipler de dahi %40 benzerlik görülmektedir (54).

İnsan papilloma virüsü tipleri klinik olarak da üç kategoriye ayrılmaktadır. Bunlar; kanser açısından düşük riskli HPV'ler (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55 ve 62), olası yüksek riskli HPV'ler (26,53 ve 66) ve yüksek riskli HPV'ler (16 başta olmak üzere 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59, 68, 73 ve 82) olarak gruplandırılmaktadırlar (55).

Papilloma virüsler ikozahedral simetrlili ve genomu çevreleyen 72 kapsomerli zarfsız DNA virüsleri olup virüsün dış protein kılıfı, majör ve minör olmak üzere iki protein içermektedir. Virüsün genetik bilgisi ise yaklaşık 8.000 baz çifti içeren halkasal, çift zincirli bir DNA molekülünde kodlanmaktadır (55). Bu yapı, fonksiyonel olarak erken bölge (early: E), geç bölge (late: L) ve uzun kontrol bölgesi (long control region: LCR) olmak üzere üç bölgeye bölünür. Tüm papilloma virüslerde bu üç bölge Erken pA ve geç pA adı verilen iki poliadenilasyon (pA) bölgesi tarafından ayrılmaktadır. Erken bölgede altı ORF (Open reading frame-açık okuma bölgesi) ve geç bölgede iki ORF bulunur. Bütün HPV ORF'leri virüsün sadece bir sarmalı üzerinde yer almaktadır ve sekiz ORF viral hayat siklusundaki gen ekspresyon sırasına göre erken ve geç olarak isimlendirilir. Erken proteinler E1, E2, E4, E5, E6 ve E7 viral replikasyon ve hücre transformasyonunda rol alır(56). Geç gen bölgesinde ise L1 ve L2 ile kodlanmaktadır. L1 geni major kapsid proteini, L2 geni minör kapsid proteinini kodlar. Tüm bu proteinler transmembranın uyarılması, hücre siklusunun düzenlenmesi ve transformasyon aktivitesinin denetlenmesi gibi pleotropik fonksiyonlara sahiptir(57).

Entegrasyon genom boyunca rastgele meydana gelebilir, ancak genel olarak viral entegrasyon tipik olarak viral E1 ve E2 bölgelerinde meydana gelmektedir. Bu

genler viral gen ekspresyonu ve replikasyonunu düzenleyen proteinleri kodlamaktadır. HPV tiplerinin yüksek risk taşıması, tümör supressör proteini p53 ve retinoblastoma (Rb) ile ilişkili olan E6 ve E7 proteinlerine sahip olmasından kaynaklanmaktadır. E6 proteini iki sıra halinde birbirine bağlı 158 aminoasit içermektedir. E6 proteini, p53 ve hücresel ubiquitinasyon enzim E6-AP'yi kapsayan üçlü bir kompleksin oluşumuyla tümör supressör p53 proteininin parçalanmasını uyararak hücre proliferasyonuna teşvik eder. E6 ile aktive edilen parçalanma sonucunda hücre siklusunun ilerlemesi bozularak tümör hücre gelişiminde artma gerçekleşir(58). E7 proteini HPV 16 ve HPV 18 gibi yüksek riskli HPV tipleri tarafından kodlanır ve Rb'ye yüksek afiniteyle bağlanır. E7 proteini RB'ye 'cep domaini' adı verilen bir bölgeden bağlanır. RB'nin cep domain dizisi tümör supressör fonksiyonu için önemlidir. Rb'nin önemli biyokimyasal fonksiyonlarından biri de, E2F-transkripsiyon faktörlerine bağlanmak ve replikasyonda görevli olan enzim genlerinin ekspresyonunu inhibe etmektir. Replikasyonda görevli enzim genlerinin baskılanma yeteneği, Rb'nin tümör supresyon fonksiyonu ile ilişkilidir (59).

Geç gen bölgesinde yer alan L1 geni, viral protein kılıfının büyük bir kısmını meydana getiren majör kapsid proteinini oluştururken, L2 geni minör kapsid proteinini oluşturmaktadır (60). L1 bölgesi yeni virüslerin tanımlanmasında kullanılmaktadır. Yeni bir papilloma virüs izolatu, L1 bölgesindeki DNA dizisinde mevcut papilloma virüslerden %10'dan fazla farklılık taşıyorsa yeni bir papilloma virüs olarak tanımlanmaktadır. %2–10 arasındaki farklılık veya %2'den az çeşitlilik gösteriyorsa alt tip olarak adlandırılmaktadır (54).

İnsan papilloma virüsü birçok şekilde bulaşmaktadır; kontamine yüzeylerden, ciltteki lezyonlardan ve doğum kanalından olmak üzere direkt veya indirekt olarak bulaş görülmektedir (61). Şiddetli enfeksiyonlar için, cinsel aktivite esnasında skuamöz ya da mukozal epiteldeki aşınmalar veya hasarlarla bazal hücrelere doğru HPV'nin ulaşması gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda seksüel aktif kadınların %75'inde HPV varlığı bildirilmektedir. Ayrıca, HPV'nin cinsel ilişki olmaksızın indirekt bulaş ile kontamine yüzeylerden (havlu vb.) ve deriden deriye temasla da bulaşabileceği bilinmektedir. Nadir görülen bir durum olarak da, anneden bebeğe doğum kanalıyla fetal olabilen rekkürent solunum papillomatozis (recurrent respiratory papillomatosis, RRP) bulaşı olabileceği rapor edilmiştir. Bazı çalışmalarda servikal HPV taşıyan kadınlardan doğan çocukların nazofarinks sekresyonlarında %4–87 oranında HPV DNA pozitifliği belirlenmiştir (62).

İnsan papilloma virüsü sadece serviks kanserlerinde değil aynı zamanda deri ve faringeal kanserler gibi diğer malignansilerle ilişkili olan vulvar, vajinal, penil ve anal kanserlerden de sorumludur. Düşük riskli tipler genital siğiller ve düşük dereceli genital anormallikleri içeren benign lezyonlara sebep olur. Ancak genital kanserlerde bulunmazlar. Bu nedenle “düşük riskli” olarak adlandırılırlar. Yüksek riskli tipler hem düşük hem de yüksek dereceli prekanseröz lezyonlara sebep olurlar. Ayrıca, invaziv kanserlerde görülen tipler için “yüksek riskli” tanımlaması yapılmaktadır (61).

İnsan papilloma virüsü enfeksiyonuna karşı immün yanıt, genellikle diğer viral enfeksiyonlara göre daha geç gelişir. Bunun nedeni, HPV konak immün cevabından kaçmaktadır. Bu kaçış esnasında bazı immün sistem fonksiyonlarını da

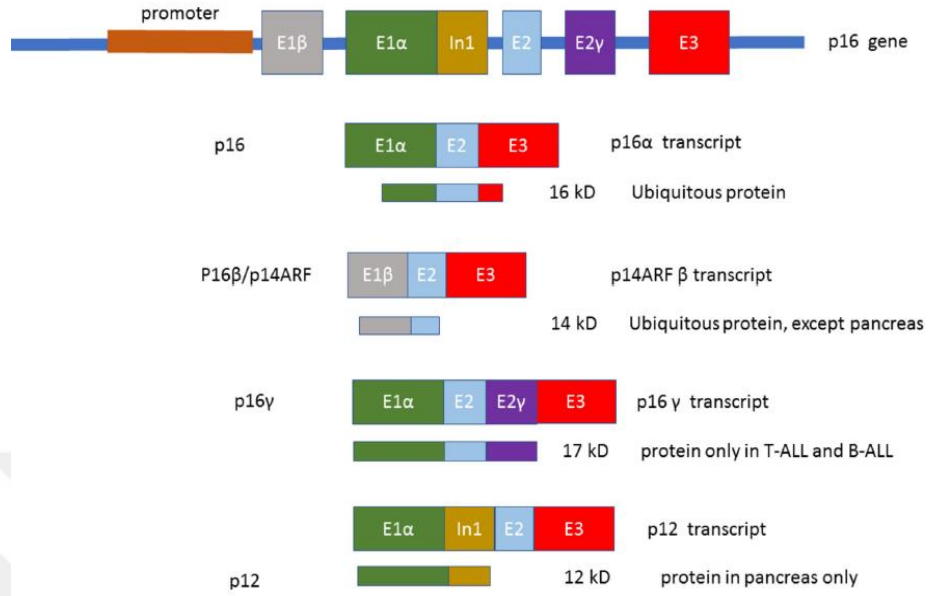
baskılayabilir. Bu sebeple HPV enfeksiyonlarının iyileşmesi uzun zaman almaktadır. Virüs immun sistemden kaçabilmek için birçok mekanizma geliştirmiştir. Enfeksiyonun epitelyum hücrelerinin lizisine yol açmaması ve farklılaşmaya bağımlı viral protein ekspresyonunun immun sistem hücrelerinden uzakta epitelin üst tabakalarında olması doğal immun cevabın uyarılmasını azaltmaktadır. İmmun cevaptan kaçıştaki diğer önemli faktör keratinositlerin iyi antijen sunamamasıdır. Böylece adaptif immun sistemin aktivasyonu da geciktirilmektedir. Ayrıca, HPV doğal immunitiyi de engelleyen bazı mekanizmaları da içermektedir. Yüksek riskli HPV'lerde bulunan E6 ve E7 proteinleri hücre yüzeyinde MHC I ekspresyonunu azaltır, Tip-1 interferon ekspresyonunu ve sinyal iletimini de bozmaktadır (63).

HPV varlığının belirlenmesi için iki ana teknik bulunmaktadır. Bunlar polimeraz zinciri reaksiyonu (PCR) ve hibrid yakalama (Hybrid Capture-HC) yöntemleridir. Polimeraz zincir reaksiyonu nükleik asitlerin in-vitro koşullarda replikasyonu için geliştirilmiş çok yaygın olarak kullanılan bir test tüp sistemidir. Hedef DNA'nın selektif olarak amplifi kasyonuna izin verir. PCR amplifikasyonu sonunda hedef DNA logaritmik olarak artar ve 30 döngü sonrasında 1 milyondan fazla hedef DNA oluşturulur. Hybrid capture testinin iki çeşidi bulunmaktadır. Bunlar birinci jenerasyon hibrid yakalama tüp testi (HCT) ve yeni olan hibrid yakalama II (HCII) testidir. Her iki test de kullanılarak yüksek riskli HPV tipleri saptanabilir ancak bu yöntemle gruplar halinde tanımlama yapılabilmektedir (64).

2.6. p16 Tumor Süpresör Geni

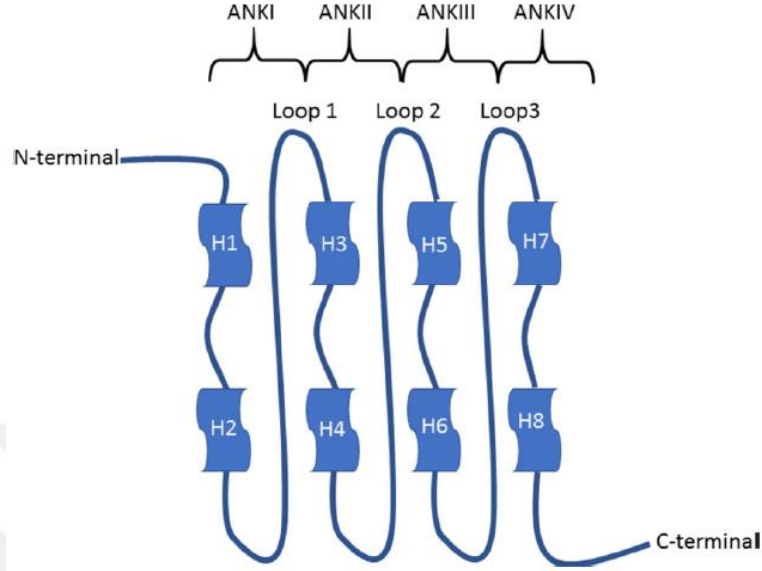
P16 bir tümör süpresör gendir ve şu isimlerle de adlandırılır; MTS-1(majör tümör süpresör-1), INK4a(siklin bağımlı kinaz 4a inhibitörü) ve CDKN2A(siklin bağımlı kinaz inhibitör 2A) . INK4 ailesi dört üye içerir; p16INK4A, p15INK4B, p18INK4C, p19INK4D, bunlar hücre büyümesinin inhibisyonunda ve tümör baskılanmasında rol oynayan benzer biyolojik özellikler gösterir (65).

INK4A lokusu, 9.kromozomun kısa kolunda 9p21.3 konum bandında lokalizedir(66). P16 geni alternatif ekzonlar kullanarak 4 farklı transkripsiyonel varyant üretir; p16INK4a, p14ARF, p12 ve p16 γ . P16 geninin yapısı E1 β , E1 α , E2, E2 γ ve E3 ekzonlarını içerir (**şekil 19**). Ekzon E1 α p16 geninin 5' bölgesinde bulunur. E2 γ , E1 α ve E2 ekzonları arasında bulunan alternatif olarak eklenmiş bir ekzondur. E1 α içeren transkript p16INK4a'yı kodlarken, E1 β içeren transkript p14ARF'yi kodlar. Bu nedenle ekzon E1 α 'nın E2 ve E3 ekzonları üzerine eklenmesi tümör süpresör p16'yı oluşturur (67).



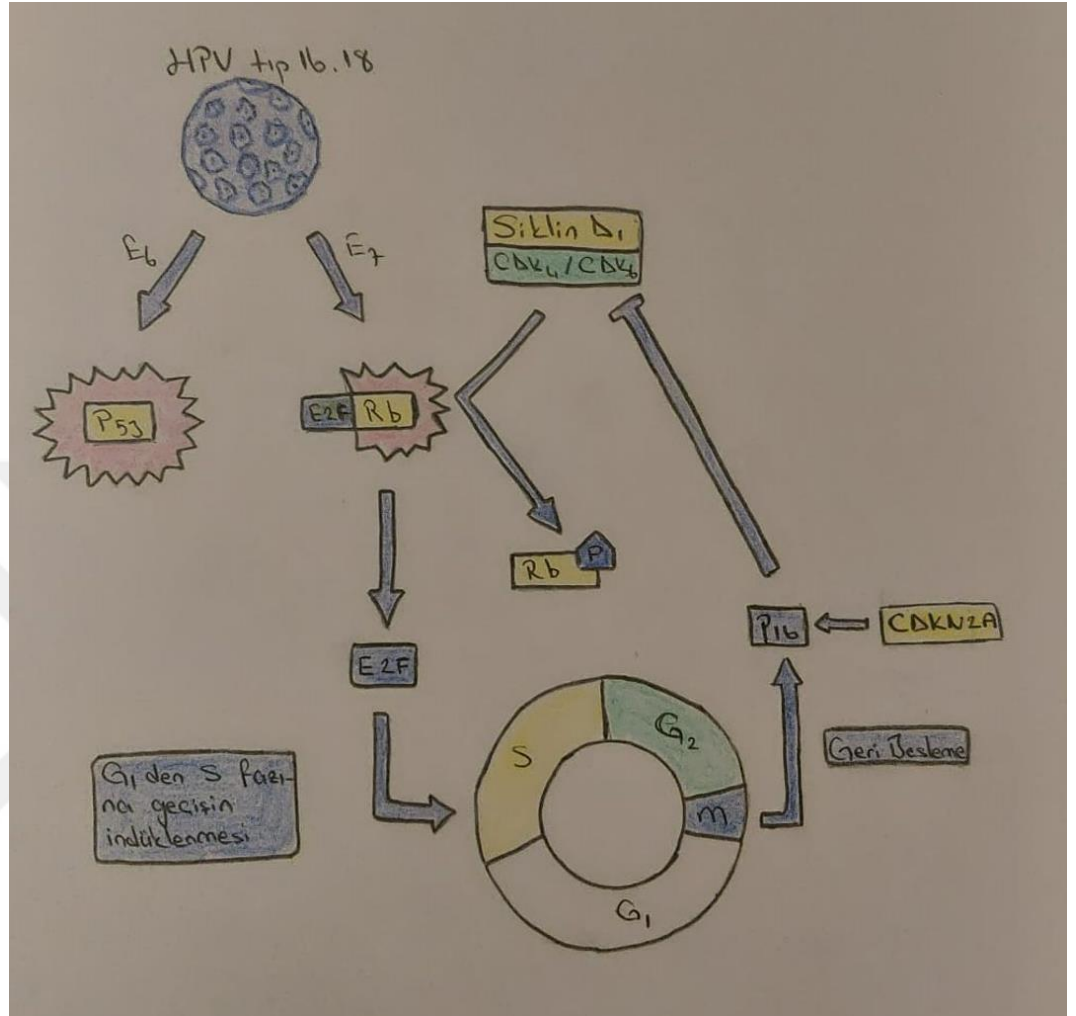
Şekil 19: p16 gen lokusu ve ürettiği 4 farklı transkripsiyonel varyant.(1)

P16 proteini dört ankirin tekrarından (AR) oluşur (şekil 20). AR'ler , yaklaşık 31-34 kalıntıdan oluşon oldukça korunmuş motiflerdir ve sarmal dönüşlü konformasyondan oluşur. Bitişik AR'ler, sarmal eksenlere dik olarak yönlendirilen farklı uzunluktaki halkalarla birbirine bağlanır. CDK6, p16 ile bağlandığında p16'nın D84'ü ve CDK6'nın R31'i arasında elektrostatik bir etkileşim indüklenir ve CDK6'nın kinaz aktivitesinde bir azalma söz konusu olur. P16'nın D84 kalıntısındaki bazı mutasyonlar bu inhibitör etkinin baskılanmasına neden olabilir ve kontrolsüz hücre proliferasyonunu tetikleyebilir.



Şekil 20: p16 proteinini oluşturan ankirin tekrarları.(1)

p16, CDK4 ve CDK6'yı inhibe ederek Rb fosforilasyonunu önler. HPV- ilişkisiz kanserlerde p16 geni silik veya mutanttır. HPV- ilişkili kanserlerde ise p16 dolaylı olarak aşırı ekspresedir. Bunun nedeni, HPV pozitif kanserlerde E-7 onkoprotein Rb'yi inaktive etmesi ve buna bağlı olarak p16'nın aşırı ekspres edilmesidir(Şekil21).



Şekil 21: hücre siklusunda CDK4-CDK6'nın Rb'nin fosforilizasyonunu arttırarak hücreyi prolifere edici etkisi. P16'nın bunu inhibe etmesi.

Bir tümör dokusunda HPV tip 16 veya 18'in gösterilmiş olması 0 hücrenin enfekte olduğunu gösterir; ancak HPV nedeniyle kanserleşmenin olduğunu göstermez(68). Bir hücrede p16'nın aşırı ekspresyonunun gösterilmesi ise, HPV ile enfekte olmuş ve E-7 onkoproteinini aktifleşip Rb'yi bağladığını göstermektedir. Bu

nedenle, p16 aşırı ekspresyonunun immunohistokimyasal olarak gösterilmesi tümörün HPV ile olan ilişkisini göstermede daha değerlidir (69).

Hemen hemen her türden maligniteler p16'nın mutasyonlarını veya moleküler değişikliklerini içerebilmektedir. Ligged ve Sidransky, p16 inaktivasyon sıklığının tüm malignitelerin yaklaşık %26'sında meydana geldiğini ve bu nedenle kanser tutulumu sıklığı açısından p53 mutasyonundan sonra en sık görülen ikinci mutasyonun p16 mutasyonu olduğunu önde sürmüşlerdir (70).

P16, HPV için bir proksi oluşturucusu olarak kullanılır. Ancak yalancı pozitif p16 immun reaktivitesinden söz edilmiştir (71). Tutarsızlığın nedeni; tümör pozitifliği yüzdesi, boyama yoğunluğu ve boyamanın hücresel dağılımı ile ilgili olarak tekrarlanabilirliğinin olmamasıdır. Tümörün HPV ile ilişkili olarak etiketlenmesi için tümör hücrelerinin %70'inin güçlü, yaygın, nükleer veya hem nükleer hem sitoplazmik p16 pozitif boyaması göstermesi gerekir (72).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Örnekler ve Verilerin Toplanması

Araştırma Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 07.09.2021 tarihli ve 13 sayılı toplantıda görüşülüp onay almış ve bütçesi Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından 2021-7370 proje numarası ile sağlanmıştır. Araştırma Gazi Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı ve Gazi Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı merkezlerinde yürütülmüştür.

Gazi Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalında Ocak 2008-Aralık 2020 arası dönemde başvuran ve klinik öyküye ek olarak nazal endoskopi veya BT ile sinonazal inverted papilloma ön tanısı alıp cerrahisi yapılan erişkin hastaların Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde yer alan, formol ile tespitlenmiş parafine gömülü hazır parafin blokları çalışmaya dahil edilmiştir

Gerekli kitlerin ve laboratuvar malzemelerinin temini sonrası Gazi Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalında hastaların tüm preparatları arşivden temin edildi ve en uygun kesitlerin yer aldığı lamalar incelenerek o lamlara ait parafin bloklara arşivde ulaşıldı ve çalışma için her birinden yeni kesitler alındı.

Çalışmaya 56 hastanın parafine gömülmüş hazır preparatları dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar nüks geliştirip geliştirmemesi, malignite bulgularının(ağır displazi, karsinoma in situ, invaziv SCC) olup olmaması açısından gruplara ayrılarak incelenmiştir. Bu gruplar sigara kullanımı, alkol kullanımı, yaş, cinsiyet, yapılan cerrahinin genişliği, hastaların ilk tanı anındaki krause evresi,

düşük- yüksek riskli HPV pozitifliği ve p16 pozitifliği açısından incelenmiştir. Yapılan cerrahinin genişliğinde; sınırlı cerrahi yapılanlar olarak tanımlanan gruptaki hastalar tam bir sfenoethmoidektomi yapılmayan hastalardan, kapsamlı cerrahi yapılanlar olarak tanımlanan hastalar ise tam bir sfenoethmoidektomi yapılan ayrıca beraberinde caldwell-luc ya da endoskopik medial maksillektomi de duruma göre yapılmış olan hastalardan oluşmaktadır.

3.2. İmmünohistokimyasal Boyama

Gazi Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalında Ocak 2008-Aralık 2020 arası dönemde başvuran ve klinik öyküye ek olarak nazal endoskopi veya BT ile sinonazal inverted papilloma ön tanısı alıp cerrahisi yapılan erişkin hastaların Patoloji Anabilim Dalı'nda bulunan ve %10'luk formaldehit içerisinde fikse edilmiş, rutin doku takibi uygulanarak parafine gömülmüş, Hematoksilen-Eozin (H&E) ile boyanmış arşiv preparatları yeniden incelendi. En uygun doku spesmenleri immünohistokimyasal (IHC) ve kromojen in situ hibridizasyon (CISH) incelemeleri için seçildi.

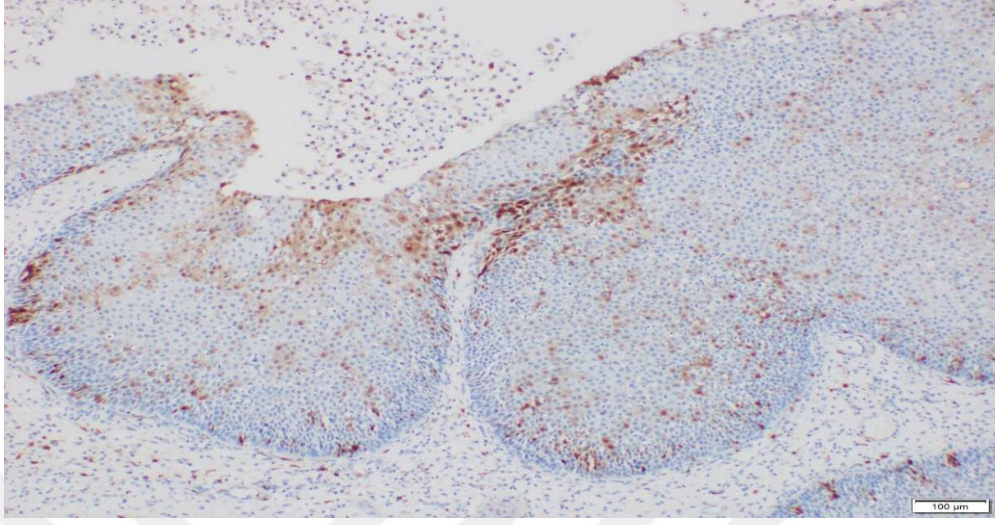
Seçilen her doku bloğundan 4 mikrometre kalınlığında kesitler alınmış, p16 ekspresyonunu belirlemek için IHC boyama prosedürü, düşük ve yüksek riskli HPV DNA ekspresyon tespiti için CISH prosedürü uygulanmıştır.

- Mouse monoclonal anti-p16 antibody clone E6H4

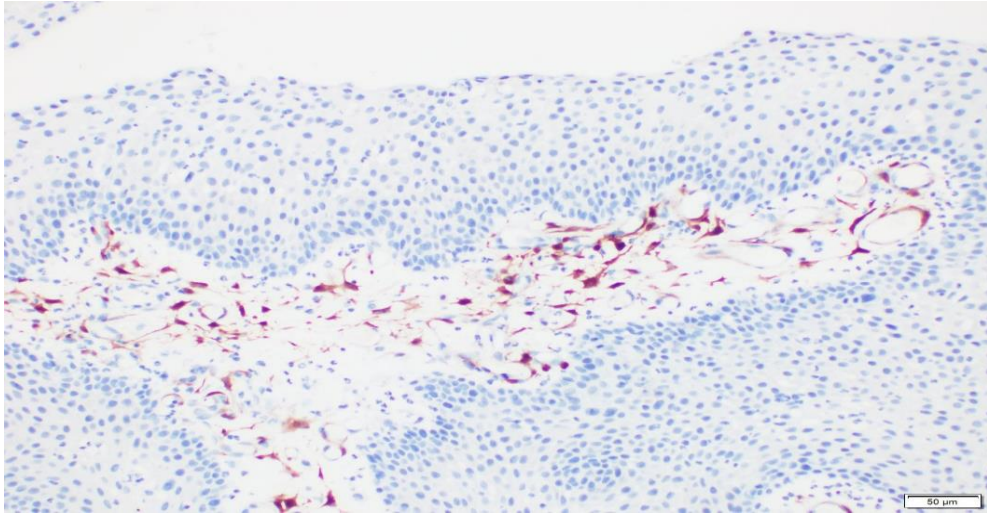
%10'luk formaldehit ile tespit edilen dokulara ait 4 mikrometre kalınlığındaki kesitler pozitif şarjlı lambalara alınmıştır. Primer antikör olarak The CINtec® E6H4 p16 clone kullanılmış olup, streptavidin-biyotin üçlü indirekt immünperoksidaz yöntemi kullanılarak, otomatik IHC boyama yöntemi ile Ventana Benchmark XT kapalı cihazında boyama yapılmıştır. Biyotinlenmiş bağlayıcı (sekonder) antikorun, streptavidin-biyotin kompleksinin ve kromojen olarak kullanılan 3,3'-diaminobenzidinin (DAB) ticari olarak kullanıma hazır kitleri kullanılmıştır.

Pozitif kontrol olarak yüksek dereceli servikal intraepitelyal neoplazi içeren serviks dokusu kullanılmıştır. Uygulanan IHC boyama yönteminin basamakları şöyledir:

1. Pozitif şarjlı lambalara 4 mikrometrelik kesitler alınmıştır.
2. Ventana cihazına yerleştirilmiştir.
3. Antijen retrieval için p16 EDTA buffer (pH:8.0) içinde 30 dakika bekletilmiştir.
4. Primer antikör inkübasyonu için p16 cihazda 20 dakika bekletilmiştir.
5. Renk vererek görüntüyü sağlaması için —Ultraview universal DAB detection kit'i kullanılmıştır.
6. Ventana marka hemotoksilen I ile zıt boyama tamamlanmıştır.
7. Lamlar çeşme suyunda yıkanmış, sırasıyla 2 dakika alkolde ve 2 dakika ksilolde tutulmuştur.
8. Entellan kullanılarak lamlar kapatılmıştır.



Şekil 22: Yamasal p16 pozitifliği



Şekil 23: Diffüz p16 negatifliği

3.3. Kromojen in Stü Hibridizasyon

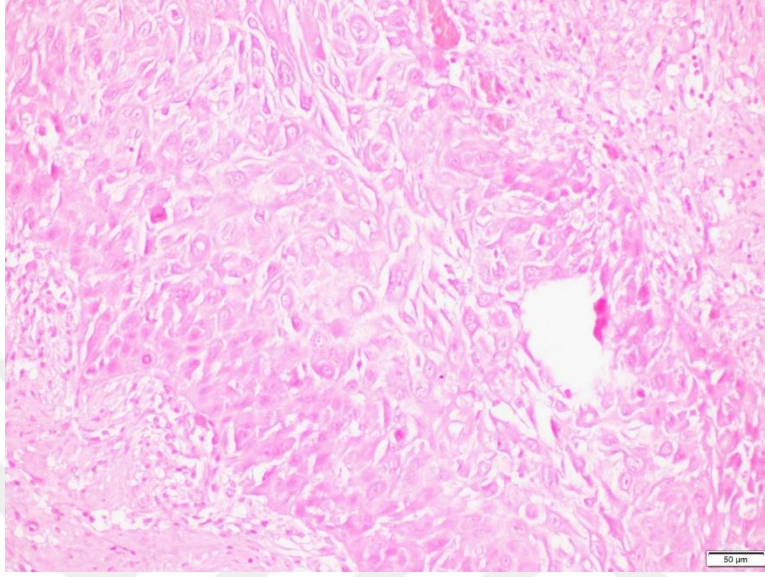
- INFORM HPV III FAMILY 16 ve INFORM HPV II FAMILY 6 Probe

%10'luk formaldehid ile tespit edilen dokulara ait 4 mikrometre kalınlığındaki kesitler pozitif şarjlı lambalara alınmıştır. INFORM HPV III FAMILY 16 ve INFORM HPV II FAMILY 6 probe ekspresyonunu belirlemek için ISH iVIEW Blue Plus Detection Kit ile indirekt streptavidin-biyotin yöntemi kullanılarak, otomatik kromojenik in situ hibridizasyon (CISH) yöntemi ile Ventana Benchmark XT kapalı cihazında boyama yapılmıştır.

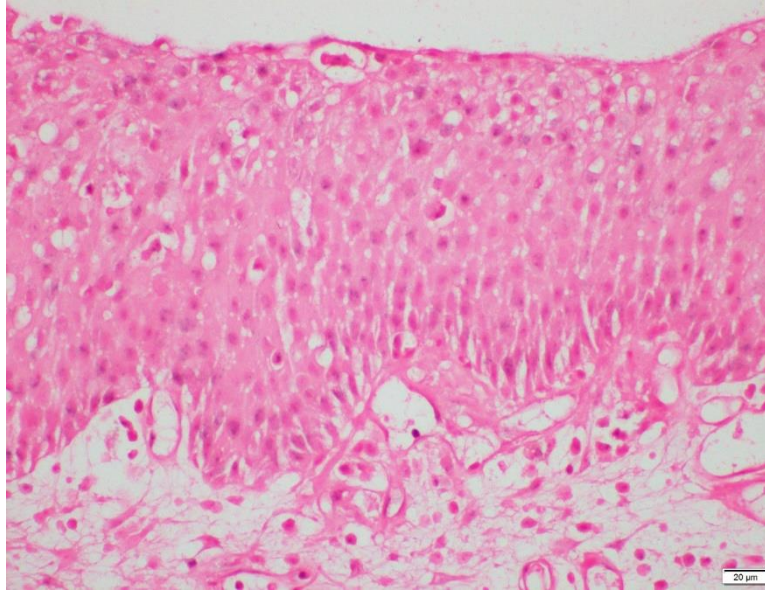
Pozitif kontrol olarak HPV ile enfekte serviks dokusu kullanılmıştır. Uygulanan CISH boyama yönteminin basamakları şöyledir:

1. Pozitif şarjlı lambalara 4 mikrometrelık kesitler alınmıştır.
2. Ventana cihazına yerleştirilmiştir.
3. Antijen retrieval için 1 saat cihazda bekletilmiştir.
4. ISH Proteaz 3 ile 16 dakika inkübasyon yapılmış, INFORM HPV III FAMILY 16 ve INFORM HPV II FAMILY 6 Probe kullanılmıştır.
5. Renk vererek görüntüyü sağlaması için —ISH iVIEW Blue Plus detection kit kullanılmıştır.
6. Ventana marka Red Stain II ile zıt boyama tamamlanmıştır.
7. Lamlar çeşme suyunda yıkanmış, sırasıyla 2 dakika alkolde ve 2 dakika ksilolde tutulmuştur.

8. Entellan kullanılarak lamlar kapatılmıştır.



Şekil 24: High risk HPV negatifliği



Şekil 25: High risk HPV pozitifliği

3.4 Boyamaların Değerlendirilmesi

Kesitler Işık mikroskopunda (Olympus Bx50), x12,5, x40, x100, x200, x400 (objektif lens x 10x oküler lens) büyütmelemlerde incelenmiştir.

P16 için nükleer ve sitoplazmik boyanma pozitif veya negatif olarak incelenmiştir. Hücrelerdeki nükleer ve sitoplazik yamasal boyanma negatif, diffüz boyanma ise pozitif şeklinde not edilmiştir.

Pozitif HPV DNA için kuvvetli nükleer boyanma pozitif veya negatif olarak incelenmiştir. Boyanmanın hücrelerin %1'inden azında görülmesi veya hiç boyanmanın olmaması negatif, %1 ile %100 arasındaki boyanma pozitif şeklinde not edilmiştir.

3.5. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analiz Windows için SPSS 22.0 sürüm yazılım programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler; frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, min-max. değerler olarak ifade edilmiştir.

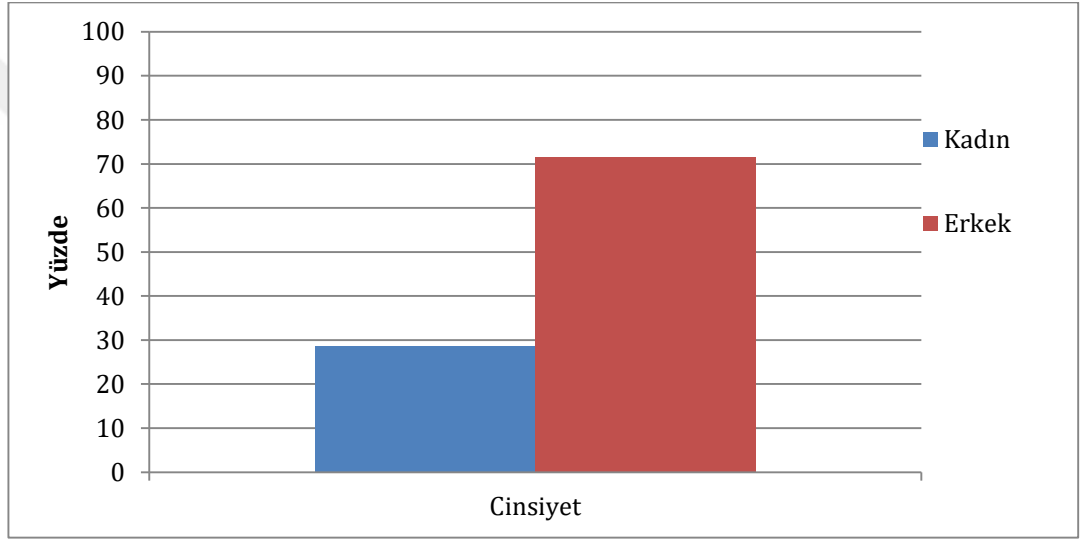
Grup başına düşen kişi sayısının 30'un altında kalması üzerine parametrik olmayan test prosedürleri işletilmiştir. Bu kapsamda parametreler arasındaki ilişkilerin tespiti için Mann Whitney U Testi kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde Ki-kare testi kullanıldı.

Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilmiş olup $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Cinsiyet

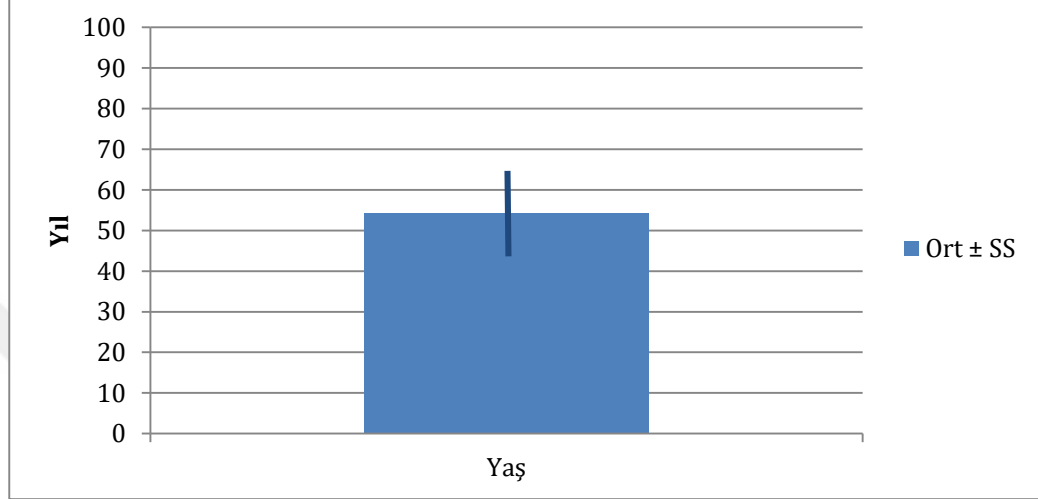
Çalışmaya dâhil edilen 56 hastanın 16'sı (%28,6) kadın, 40'ı (%71,4) erkekti.



Şekil 26. Çalışma grubunun cinsiyet dağılımı

4.2 Yaş

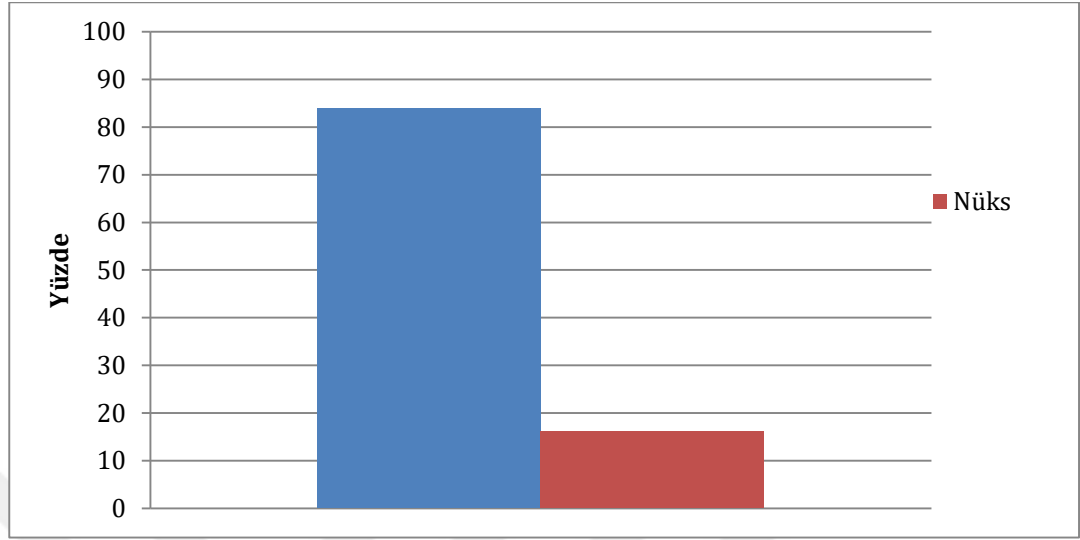
Çalışmaya dâhil edilen 56 hastanın yaş ortalaması $54,36 \pm 9,92$ yıldır.



Şekil 27. Çalışma grubunun yaşı

4.3 Hastaların nüks durumu

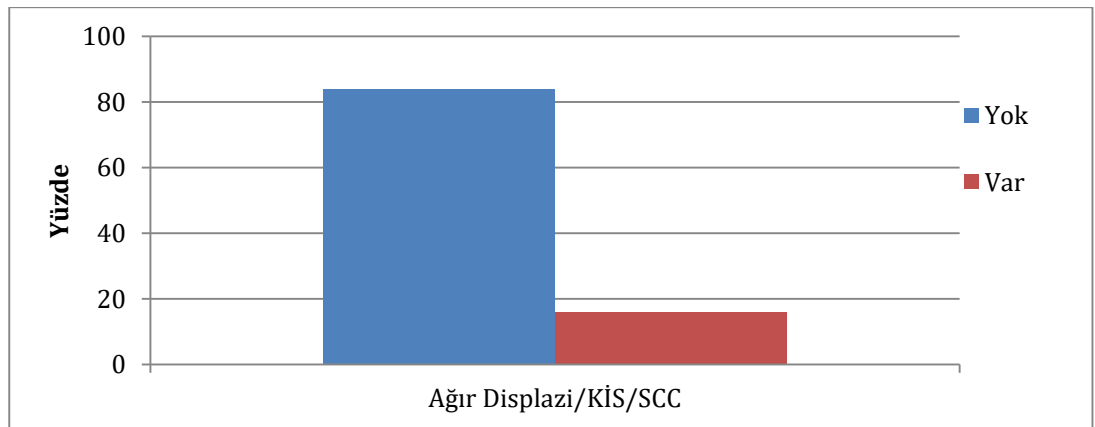
Çalışmaya dâhil edilen 56 hastanın 47'si (%83,9) ilk operasyonlarının ardından nüks geliştirmemiş , 9'u (%16,1) ise takiplerinde nüks geliştirip tekrardan opere edilmiştir. Nüks sonrası tekrar opere edilen hastaların hiçbirinde ikinci defa nüks izlenmemiştir.



Şekil 28. Çalışma grubundaki nüks eden hastaların oranı

4.4 Malignite bulguları(Ağır displazi/KİS/SCC) izlenen hastalar

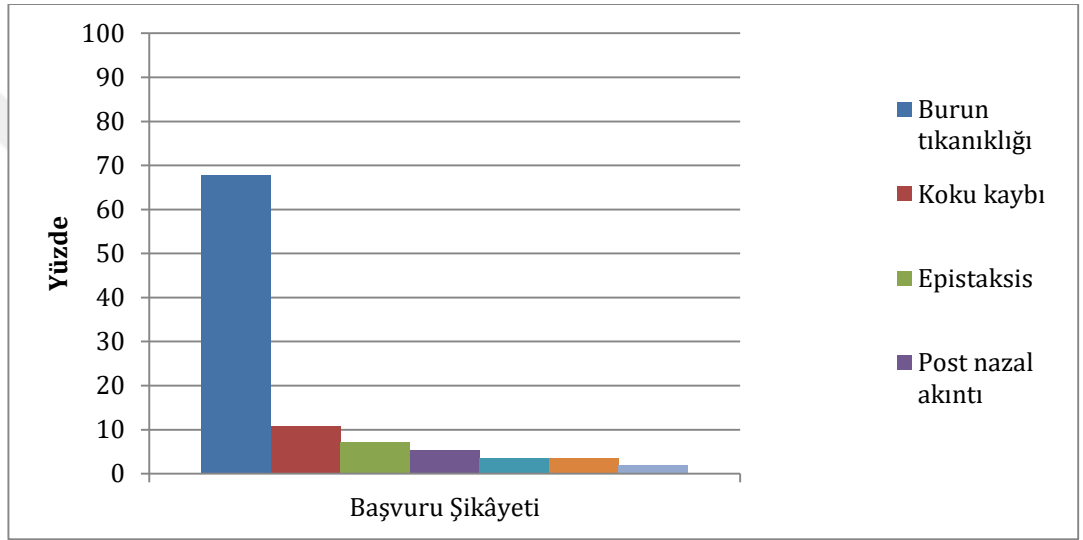
Çalışmaya dâhil edilen hastaların 47'sinde (%83,9) operasyon sonrası kesin patoloji raporunda malignite bulguları yoktu, 9'unda (%16,1) ise ilk operasyonunun kesin patolojik sonucunda ağır displazi, karsinoma in situ veya invaziv SCC bulguları mevcuttu.



Şekil 29. Çalışma grubundaki hastalardan ilk operasyonunda malignite bulguları saptanan hastaların oranı

4.5 Başvuru Şikâyeti

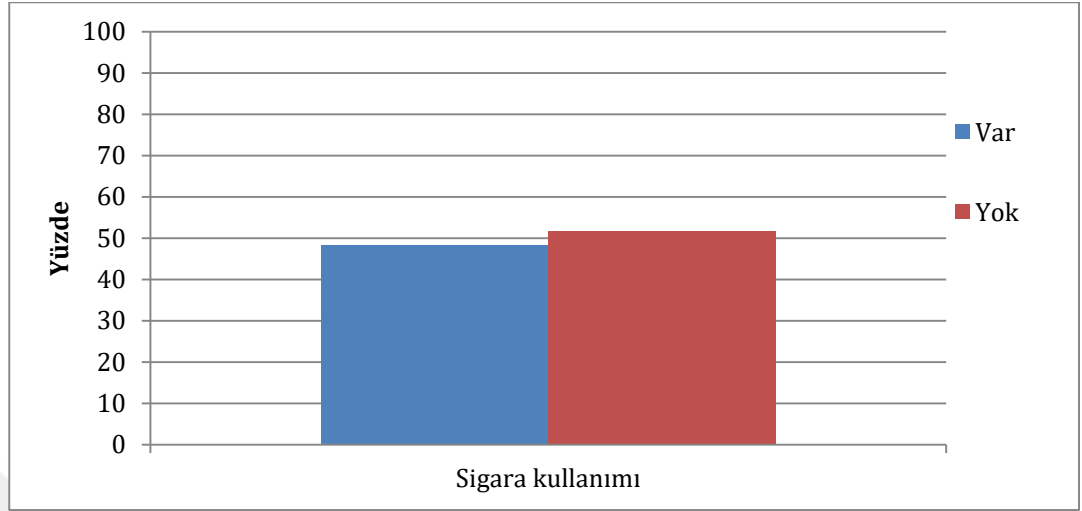
Çalışmaya dâhil edilen 56 hastanın 38'i (%67,9) burun tıkanıklığıyla, 6'sı (%10,8) koku kaybıyla, 4'ü (%7,1) epistaksisle, 3'ü (%5,4) post nazal akıntıyla, 2'si (%3,6) horlamayla, 2'si (%3,6) yüzde dolgunluk/ağrı ile, 1'i (%1,8) yüzde şişlikle başvurdu.



Şekil 30. Hastaların başvuru şikâyetlerinin dağılımı

4.6 Sigara Kullanımı

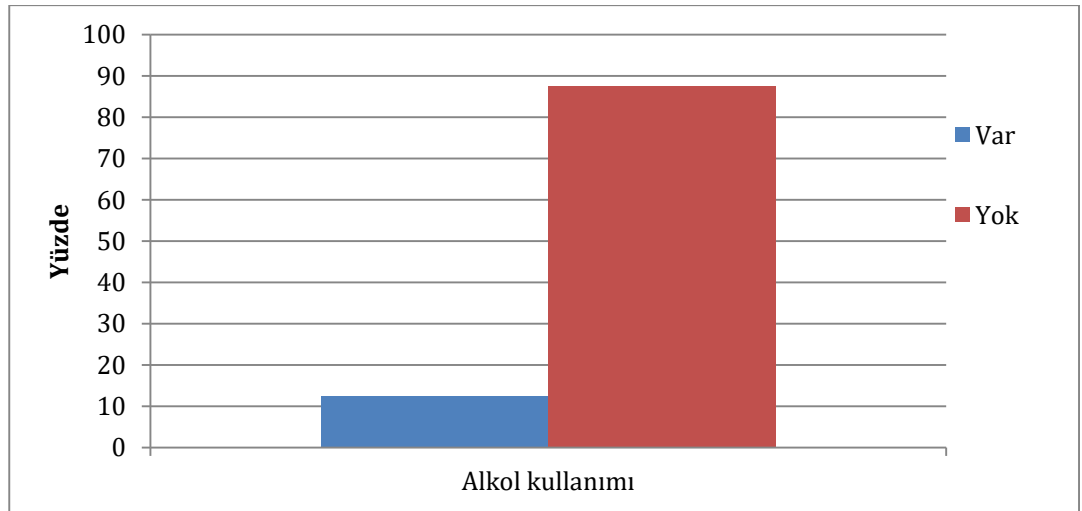
Çalışmaya dâhil edilen 56 hastanın 27'si (%48,2) sigara kullanıyor, 29'u (%51,8) sigara kullanmıyordu.



Şekil 31. Çalışma grubundaki hastaların sigara kullanımı

4.7 Alkol Kullanımı

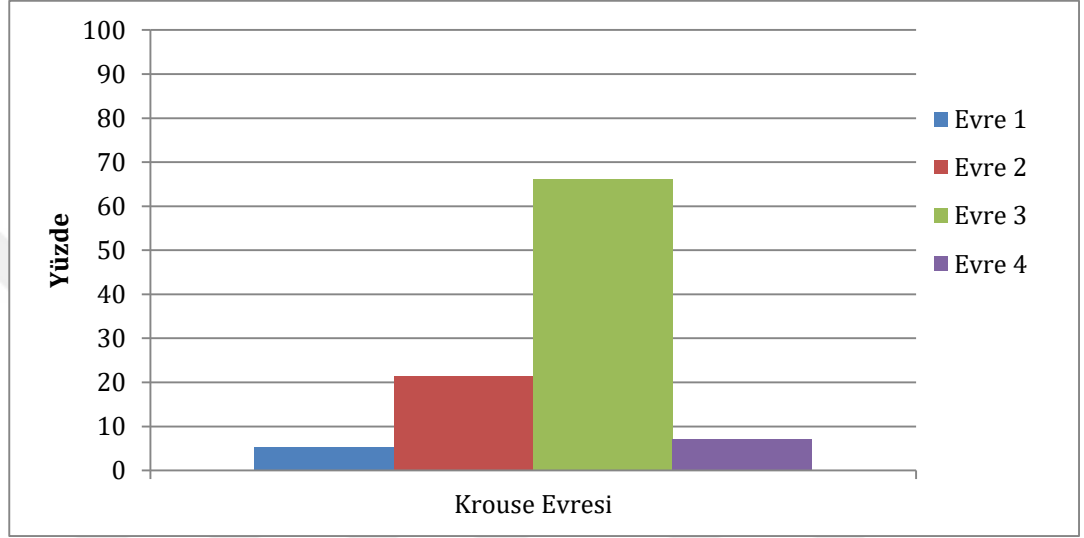
Çalışmaya dâhil edilenlerin 7'si (%12,5) alkol kullanıyor, 49'u (%87,5) alkol kullanmıyordu.



Şekil 32. Çalışma grubundaki hastaların alkol kullanımı

4.8 Krouse Evresi

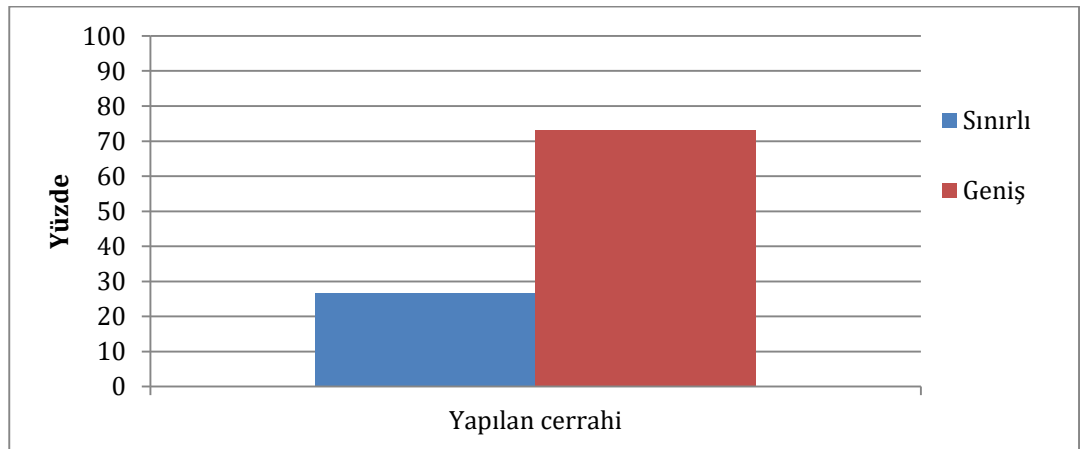
Çalışmaya dâhil edilen 56 hastanın Krouse evreleri incelendiğinde; 3'ü (%5,4) Evre 1, 12'si (%21,4) Evre 2, 37'si (%66,1) Evre 3, 4'ü (%7,1) Evre 4 idi.



Şekil 33. Çalışma grubundaki hastaların Krouse evrelerinin dağılımı

4.9 Yapılan Cerrahi

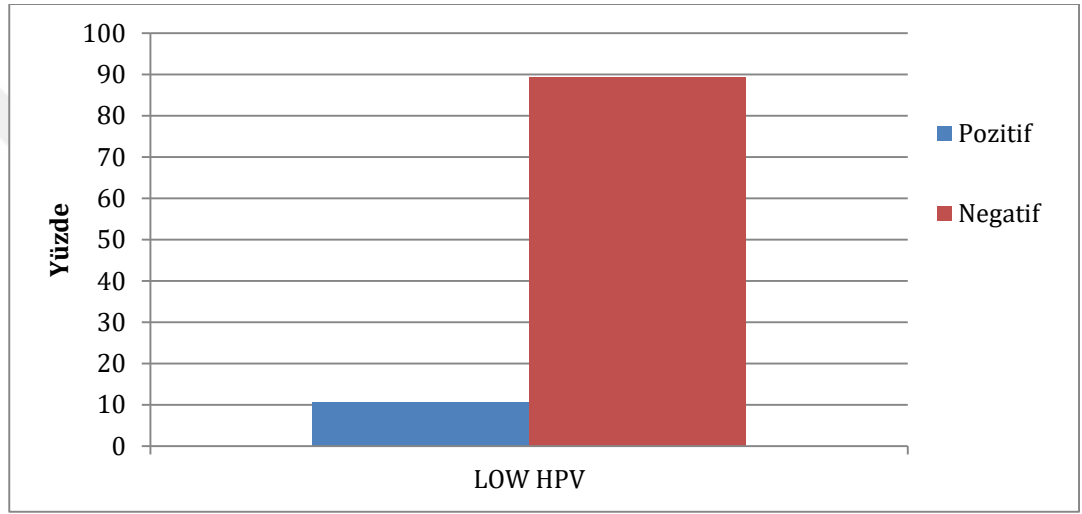
Çalışmaya dâhil edilen 56 hastanın 15'ine (%26,8) sınırlı cerrahi, 41'ine (%73,2) geniş cerrahi uygulandı.



Şekil 34. Çalışma grubundaki hastalara yapılan cerrahi dağılımı

4.10 Hastaların düşük riskli HPV pozitifliği durumu

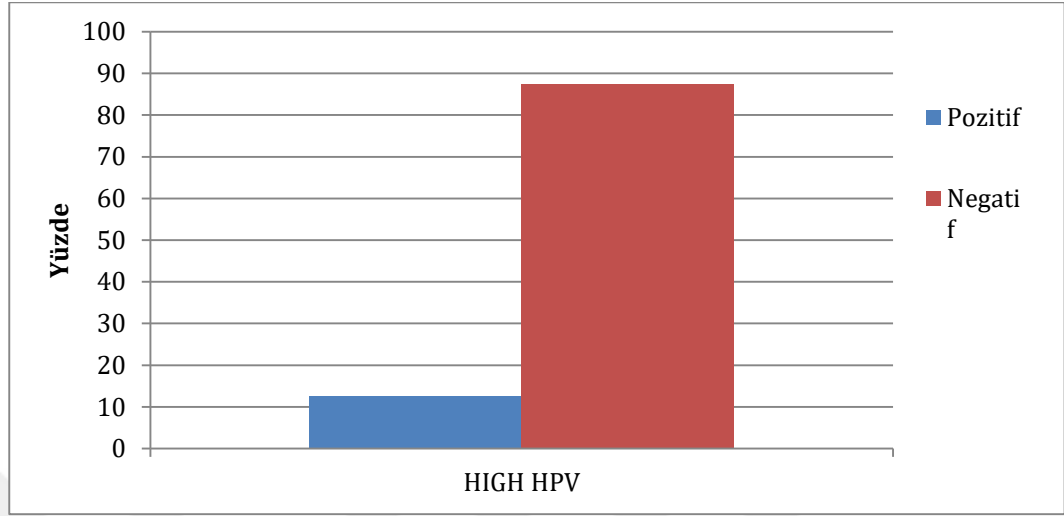
Çalışmaya dâhil edilen 56 hastanın 6'sında (%10,7) düşük riskli HPV pozitif, 50'sinde (%89,3) düşük riskli HPV negatif saptandı. Düşük riskli HPV pozitifliği saptanan 6 hastanın 3 tanesinde (%50) aynı zamanda yüksek riskli HPV'de pozitif saptanmıştır.



Şekil 35. Çalışma grubundaki hastaların düşük riskli HPV pozitifliği durumu

4.11 Hastaların yüksek riskli HPV pozitifliği durumu

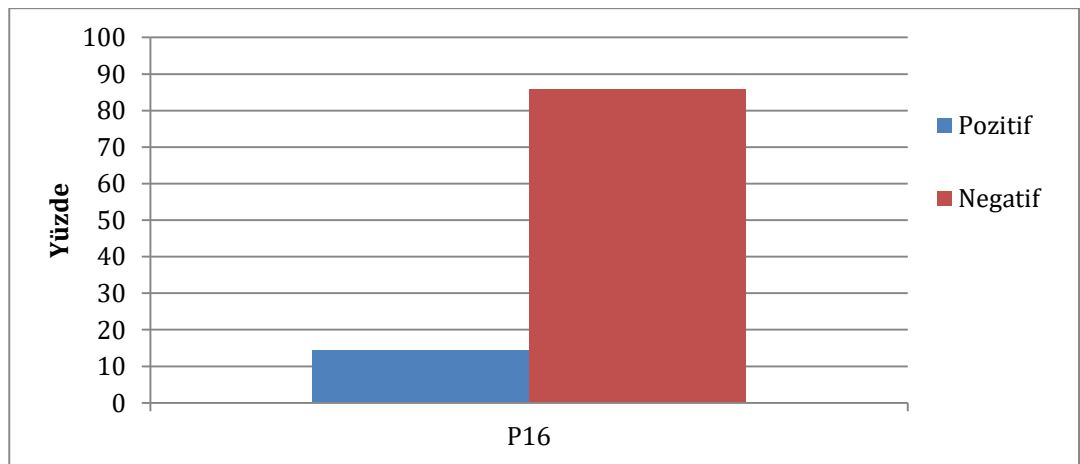
Çalışmaya dâhil edilen 56 hastanın 7'sinde (%12,5) yüksek riskli HPV pozitif, 49'unda (%87,5) yüksek riskli HPV negatif saptandı. Yüksek riskli HPV pozitifliği saptanan 7 hastanın 3 tanesinde aynı zamanda düşük riskli HPV'de pozitif saptanmıştır.



Şekil 36. Çalışma grubundaki hastaların yüksek riskli HPV pozitifliği durumu

4.12 Hastaların p16 pozitifliği durumu

Çalışmaya dâhil edilen 56 hastanın 8'inde (%14,3) p16 pozitif, 48'inde (%85,7) p16 negatif saptandı. p16 pozitifliği saptanan 8 hastanın 3'ünde hem düşük hem yüksek riskli HPV, 2 tanesinde sadece düşük riskli HPV, 2 tanesinde de sadece yüksek riskli HPV pozitif saptanmıştır. P16 pozitifliği izlenen 1 hastada ise hem düşük hem yüksek riskli HPV negatif olarak saptanmıştır.



Şekil 37. Çalışma grubundaki hastaların p16 pozitifliği durumu

4.13 Nüksü Etkileyen Değişkenler

Takiplerinde Nüks tespit edilen hastaların 6'sı (%15,0) erkek, 3'ü (%18,7) kadındır. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark yoktur ($p=0,705$). Nüks olan hastaların yaş ortalaması $57,00\pm10,33$ yıldır, takiplerinde nüks saptanmayan hastaların yaş ortalaması ise $53,85\pm9,87$ yıldır. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark yoktur ($p=0,441$). Nüks olan hastaların ortalama takip süresi $109,56\pm34,02$ aydır, takiplerinde nüks izlenmeyen hastaların takip süresi ise $88,57\pm41,94$ aydır. Gruplar arasında takip süresi açısından anlamlı fark yoktur ($p=0,170$). Nüks tespit edilen hastaların 5'i (%13,2) burun tıkanıklığı, 1'i (%25,0) epistaksis, 1'i (%16,7) koku kaybı, 2'si (%100,0) yüzde dolgunluk/ağrı şikâyetiyle başvurmuştur. Takiplerinde nüks saptanmayan hastaların 33'ü (%86,8) burun tıkanıklığı, 3'ü (%75,0) epistaksis, 2'si (%100,0) horlama, 5'i (%83,3) koku kaybı, 1'i (%100,0) yüzde şişlik şikâyetiyle başvurmuştur. Gruplar arasında başvuru şikâyeti açısından anlamlı fark yoktur ($p=0,131$). Nüks tespit edilen hastaların 6'sında (%12,8) ilk operasyonunun kesin patolojik değerlendirilmesinde malignite bulguları izlenmemiş, 3'ünde (%33,3) ise ilk operasyonlarının kesin patolojik incelenmesinde malignite bulguları saptanmıştır. Takiplerinde nüks saptanmayan hastaların 41'inde (%87,2) operasyon sonucunda kesin patolojik incelemede malignite bulguları saptanmamış, 6'sında (%66,7) ise kesin patolojik incelemede malignite bulguları saptanmıştır. Gruplar arasında ilk operasyonlarında malignite bulgularının olması ile nüks gelişimi açısından anlamlı fark yoktur ($p=0,148$). Takiplerinde nüks tespit edilen hastaların ilk başvuru anındaki krause evrelemelerinde 1'i (%33,3) Evre 1, 2'si (%16,7) Evre 2, 4'ü (%10,8) Evre 3, 2'si

(%50,0) Evre 4'tür. Takiplerinde nüks tespit edilmeyen hastaların 2'si (%66,7) Evre 1, 10'u (%83,3) Evre 2, 33'ü (%89,2) Evre 3, 2'si (%50,0) Evre 4'tür. Gruplar arasında Krouse Evresi açısından anlamlı fark yoktur ($p=0,106$). Takiplerinde nüks tespit edilen hastaların 3'ünde (%20,0) sınırlı cerrahi yapılmış, 6'sında (%14,6) geniş cerrahi yapılmıştır. Takiplerinde nüks saptanmayanların 12'sinde (%80,0) sınırlı cerrahi yapılmış, 35'inde (%85,4) geniş cerrahi yapılmıştır. Gruplar arasında yapılan cerrahi açısından anlamlı fark yoktur ($p=0,688$). Takiplerinde nüks tespit edilen hastaların 8'i (%29,6) sigara kullanıyor, 1'i (%3,4) sigara kullanmıyordu. Nüks saptanmayan hastaların ise 19'u (%70,4) sigara kullanıyor, 28'i (%96,6) sigara kullanmıyordu. Gruplar arasında sigara kullanımı açısından anlamlı fark vardır ($p=0,010$). Sigara kullanan hastalarda nüks görülme oranı sigara kullanmayanlara göre daha yüksektir. Nüks tespit edilen hastaların 2'si (%28,6) alkol kullanıyor, 7'si (%14,3) alkol kullanmıyordu. Nüks saptanmayan hastaların 5'i (%71,4) alkol kullanıyor, 42'si (%85,7) alkol kullanmıyordu. Gruplar arasında alkol kullanımı açısından anlamlı fark yoktur ($p=0,312$). Takiplerinde nüks tespit edilen hastaların 1'inde (%16,7) düşük riskli HPV pozitif, 8'inde (%16,0) düşük riskli HPV negatiftir. Nüks saptanmayan hastaların 5'inde (%83,3) düşük riskli HPV pozitif, 42'sinde (%84,0) düşük riskli HPV negatiftir. Gruplar arasında düşük riskli HPV pozitifliği açısından anlamlı fark yoktur ($p=1,000$). Takiplerinde nüks tespit edilen hastaların 3'ünde (%42,9) yüksek riskli HPV pozitif, 6'sında (%12,2) yüksek riskli HPV negatiftir. Nüks saptanmayan hastaların ise 4'ünde (%57,1) yüksek riskli HPV pozitif, 43'ünde (%87,8) yüksek riskli HPV negatiftir. Gruplar arasında yüksek riskli HPV pozitifliği açısından anlamlı fark yoktur ($p=0,074$).

Takiplerinde nüks tespit edilen hastaların 2'sinde (%25,0) p16 pozitif, 7'sinde (%14,6) p16 negatiftir. Nüks saptanmayan hastaların ise 6'sında (%75,0) p16 pozitif, 41'inde (%85,4) p16 negatiftir. Gruplar arasında p16 açısından anlamlı fark yoktur (p=0,602).

Tablo 3. Nüksü Etkileyen Değişkenler

DEĞİŞKENLER		Nüks		Mean±SD	p
		Yok n (%)	Var n (%)		
Cinsiyet	Kadın	13 (81,3)	3 (18,7)		0,705
	Erkek	34 (85,0)	6 (15,0)		
Yaş (Yıl)		Yok		53,85±9,87	0,441
		Var		57,00±10,33	
Takip Süresi (Ay)		Yok		88,57±41,94	0,170
		Var		109,56±34,02	
Başyuru Şikâyeti	Burun Tıkanıklığı	33 (86,8)	5 (13,2)		0,131
	Epistaksis	3 (75,0)	1 (25,0)		
	Horlama	2 (100,0)	0 (0,0)		
	Koku Kaybı	5 (83,3)	1 (16,7)		
	Post Nazal Akıntı	3 (100,0)	0 (0,0)		
	Yüzde Dolgunluk/Ağrı	0 (0,0)	2 (100,0)		
	Yüzde Şişlik	1 (100,0)	0 (0,0)		
Ağır Displazi/ KİS/SCC	Yok	41 (87,2)	6 (12,8)		0,148
	Var	6 (66,7)	3 (33,3)		
Krouse Evresi	Evre 1	2 (66,7)	1 (33,3)		0,106

	Evre 2	10 (83,3)	2 (16,7)		
	Evre 3	33 (89,2)	4 (10,8)		
	Evre 4	2 (50,0)	2 (50,0)		
Yapılan Cerrahi	Sınırlı	12 (80,0)	3 (20,0)		0,688
	Geniş	35 (85,4)	6 (14,6)		
Sigara Kullanımı	Yok	28 (96,6)	1 (3,4)		0,010
	Var	19 (70,4)	8 (29,6)		
Alkol Kullanımı	Yok	42 (85,7)	7 (14,3)		0,312
	Var	5 (71,4)	2 (28,6)		
LOW HPV	Negatif	42 (84,0)	8 (16,0)		1,000
	Pozitif	5 (83,3)	1 (16,7)		
HIGH HPV	Negatif	43 (87,8)	6 (12,2)		0,074
	Pozitif	4 (57,1)	3 (42,9)		
P16	Negatif	41 (85,4)	7 (14,6)		0,602
	Pozitif	6 (75,0)	2 (25,0)		

4.14 Ağır Displazi/KİS/SCC'yi Etkileyen Değişkenler

Ameliyat sonrası kesin patolojik tanısında ağır Displazi/KİS/SCC saptanan hastaların 5'i (%12,5) erkek, 4'ü (%25,0) kadındır. Kesin patoloji sonucunda malignite bulguları saptanmayan hastalar ile arasında cinsiyet açısından anlamlı fark yoktur ($p=0,259$). Kesin patoloji sonucunda ağır Displazi/KİS/SCC saptanan hastaların yaş ortalaması $58,00 \pm 7,14$ yıldır, Ağır Displazi/KİS/SCC saptanmayan hastaların yaş ortalaması $53,66 \pm 10,28$ yıldır. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark yoktur ($p=0,274$). Ağır Displazi/KİS/SCC saptanan hastaların ortalama takip süresi $91,11 \pm 34,53$ aydır, Ağır Displazi/KİS/SCC saptanmayan hastaların ise ortalama takip süresi $92,11 \pm 42,72$ aydır. Gruplar arasında takip süresi açısından anlamlı fark yoktur ($p=0,920$). Ağır Displazi/KİS/SCC saptanan hastaların 5'i (%13,2) burun tıkanıklığı, 1'i (%16,7) koku kaybı, 2'si (%100,0) yüzde dolgunluk/ağrı, 1'i (%100,0) yüzde şişlik şikâyetiyle başvurmuştur. Ağır Displazi/KİS/SCC saptanmayan hastaların ise 33'ü (%86,8) burun tıkanıklığı, 4'ü (%100,0) epistaksis, 2'si (%100,0) horlama, 5'i (%83,3) koku kaybı, 3'ü (%100,0) post nazal akıntı şikâyetiyle başvurmuştur. Gruplar arasında başvuru şikâyeti açısından anlamlı fark vardır ($p=0,039$). Ağır Displazi/KİS/SCC saptanan hastaların nüks zamanı $15,00 \pm 7,55$ aydır, Ağır Displazi/KİS/SCC saptanmayan hastaların ise nüks zamanı $23,33 \pm 16,53$ aydır. Gruplar arasında nüks zamanı açısından anlamlı fark yoktur ($p=0,606$). Ağır Displazi/KİS/SCC saptanan hastaların tanı anındaki Krause evrelerine göre 5'i (%13,5) Evre 3, 4'ü (%100,0) Evre 4'tür. Ağır Displazi/KİS/SCC saptanmayan hastaların tanı anındaki Krause evresi ise 3'ü (%100,0) Evre 1, 12'si (%100,0) Evre

2, 32'si (%86,5) Evre 3'tür. Gruplar arasında Krouse Evresi açısından anlamlı fark vardır ($p=0,001$). İlk tanı anındaki Krouse evresi Evre 4 olanlarda Ağır Displazi/KİS/SCC görülme oranı Evre 1 olanlardan daha yüksektir. Krouse Evresi Evre 4 olanlarda Ağır Displazi/KİS/SCC görülme oranı Evre 2 olanlardan daha yüksektir. Krouse Evresi Evre 4 olanlarda Ağır Displazi/KİS/SCC görülme oranı Evre 3 olanlardan daha yüksektir. Ağır Displazi/KİS/SCC saptanan hastaların 9'unda (%22,0) geniş cerrahi yapılmıştır. Ağır Displazi/KİS/SCC saptanmayan hastaların ise 15'inde (%100,0) sınırlı cerrahi yapılmış, 32'sinde (%78,0) geniş cerrahi yapılmıştır. Gruplar arasında yapılan cerrahi açısından anlamlı fark yoktur ($p=0,094$). Ağır Displazi/KİS/SCC saptanan hastaların 8'i (%29,6) sigara kullanıyor, 1'i (%3,4) sigara kullanmıyordu. Ağır Displazi/KİS/SCC saptanmayan hastaların ise 19'u (%70,4) sigara kullanıyor, 28'i (%96,6) sigara kullanmıyordu. Gruplar arasında sigara kullanımı açısından anlamlı fark vardır ($p=0,010$). Sigara kullananlarda Ağır Displazi/KİS/SCC görülme oranı sigara kullanmayanlara göre daha yüksektir. Ağır Displazi/KİS/SCC saptanan hastaların 3'ü (%42,9) alkol kullanıyor, 6'sı (%12,2) alkol kullanmıyordu. Ağır Displazi/KİS/SCC saptanmayan hastaların ise 4'ü (%57,1) alkol kullanıyor, 43'ü (%87,8) alkol kullanmıyordu. Gruplar arasında alkol kullanımı açısından anlamlı fark yoktur ($p=0,074$). Ağır Displazi/KİS/SCC saptanan hastaların 5'inde (%83,3) düşük riskli HPV pozitif, 4'ünde (%8,0) düşük riskli HPV negatiftir. Ağır Displazi/KİS/SCC saptanmayan hastaların ise 1'inde (%16,7) düşük riskli HPV pozitif, 46'sında (%92,0) düşük riskli HPV negatiftir. Gruplar arasında düşük riskli HPV pozitifliği açısından anlamlı fark vardır ($p=0,001$). Düşük riskli HPV pozitif olan hastalarda Ağır

Displazi/KİS/SCC görülme oranı negatif olanlara göre daha yüksektir. Ağır Displazi/KİS/SCC saptanan hastaların 6'sında (%85,7) yüksek riskli HPV pozitif, 3'ünde (%6,1) yüksek riskli HPV negatiftir. Ağır Displazi/KİS/SCC saptanmayan hastaların ise 1'inde (%14,3) yüksek riskli HPV pozitif, 46'sında (%93,9) yüksek riskli HPV negatiftir. Gruplar arasında yüksek riskli HPV pozitifliği açısından anlamlı fark vardır ($p=0,001$). Yüksek riskli HPV pozitif saptanan hastalarda Ağır Displazi/KİS/SCC görülme oranı negatif olanlara göre daha yüksektir. Ağır Displazi/KİS/SCC saptanan hastaların 8'inde (%100,0) p16 pozitif, 1'inde (%2,1) p16 negatiftir. Ağır Displazi/KİS/SCC saptanmayan hastaların ise 47'sinde (%97,9) p16 negatiftir. Gruplar arasında p16 pozitifliği açısından anlamlı fark vardır ($p=0,001$). P16 pozitif saptanan hastalarda Ağır Displazi/KİS/SCC görülme oranı p16 negatif olanlara göre daha yüksektir.

Tablo 4. Ağır Displazi/KİS/SCC'yi Etkileyen Değişkenler

DEĞİŞKENLER		Ağır Displazi/KİS/SCC		Mean±SD	p
		Yok n (%)	Var n (%)		
Cinsiyet	Kadın	12 (75,0)	4 (25,0)		0,25 9
	Erkek	35 (87,5)	5 (12,5)		
Yaş (Yıl)	Yok			53,66±10,28	0,27 4
	Var			58,00±7,14	
Takip Süresi (Ay)	Yok			92,11±42,72	0,92 0
	Var			91,11±34,53	
Başyuru Şikâyeti	Burun Tıkanıklığı	33 (86,8)	5 (13,2)		0,03 9
	Epistaksis	4 (100,0)	0 (0,0)		
	Horlama	2 (100,0)	0 (0,0)		
	Koku Kaybı	5 (83,3)	1 (16,7)		
	Post Nazal Akıntı	3 (100,0)	0 (0,0)		
	Yüzde Dolgunluk/Ağrı	0 (0,0)	2 (100,0)		
	Yüzde Şişlik	0 (0,0)	1 (100,0)		
Nüks Zamanı (Ay)	Yok			23,33±16,53	0,60 6
	Var			15,00±7,55	
Krouse Evresi	Evre 1	3 (100,0)	0 (0,0)		0,00 1
	Evre 2	12 (100,0)	0 (0,0)		
	Evre 3	32 (86,5)	5 (13,5)		
	Evre 4	0 (0,0)	4 (100,0)		
Yapılan Cerrahi	Sınırlı	15 (100,0)	0 (0,0)		0,09 4
	Geniş	32 (78,0)	9 (22,0)		
Sigara Kullanımı	Yok	28 (96,6)	1 (3,4)		0,01 0
	Var	19 (70,4)	8 (29,6)		
Alkol Kullanımı	Yok	43 (87,8)	6 (12,2)		0,07 4
	Var	4 (57,1)	3 (42,9)		
LOW HPV	Negatif	46 (92,0)	4 (8,0)		0,00 1
	Pozitif	1 (16,7)	5 (83,3)		
HIGH HPV	Negatif	46 (93,9)	3 (6,1)		0,00 1
	Pozitif	1 (14,3)	6 (85,7)		
P16	Negatif	47 (97,9)	1 (2,1)		0,00 1
	Pozitif	0 (0,0)	8 (100,0)		

4.15 Sigara Kullanımının Etkilediği Değişkenler

Sigara kullanan hastaların 7'sinde (%87,5) p16 pozitif, 20'sinde (%41,7) p16 negatiftir. Sigara kullanmayanların ise 1'inde (%12,5) p16 pozitif, 28'inde (%58,3) p16 negatiftir. Gruplar arasında p16 açısından anlamlı fark vardır ($p=0,023$). Sigara kullanımı olanlarda p16'nın pozitif görülme oranı sigara kullanımı olmayanlara göre daha yüksektir. Sigara kullananların 5'inde (%83,3) düşük riskli HPV pozitif, 22'sinde (%44,0) düşük riskli HPV negatiftir. Sigara kullanmayan hastaların ise 1'inde (%16,7) düşük riskli HPV pozitif, 28'inde (%56,0) düşük riskli HPV negatiftir. Gruplar arasında düşük riskli HPV pozitifliği açısından anlamlı fark yoktur ($p=0,096$). Sigara kullanan hastaların 6'sında (%85,7) yüksek riskli HPV pozitif, 21'inde (%42,9) yüksek riskli HPV negatiftir. Sigara kullanmayan hastaların ise 1'inde (%14,3) yüksek riskli HPV pozitif, 28'inde (%57,1) yüksek riskli HPV negatiftir. Gruplar arasında yüksek riskli HPV açısından anlamlı fark vardır ($p=0,048$). Sigara kullanımı olanlarda yüksek riskli HPV'nin pozitif görülme oranı sigara kullanımı olmayanlara göre daha yüksektir.

Tablo 5. Sigara Kullanımının Etkilediği Değişkenler

DEĞİŞKENLER		Sigara Kullanımı		p
		Yok n (%)	Var n (%)	
P16	Negatif	28 (58,3)	20 (41,7)	0,023
	Pozitif	1 (12,5)	7 (87,5)	
LOW HPV	Negatif	28 (56,0)	22 (44,0)	0,096
	Pozitif	1 (16,7)	5 (83,3)	
HIGH HPV	Negatif	28 (57,1)	21 (42,9)	0,048
	Pozitif	1 (14,3)	6 (85,7)	

4.16 p16 ile düşük ve yüksek riskli HPV İlişkisi

P16 pozitif saptanan hastaların 5'inde (%83,3) düşük riskli HPV pozitif, 3'ünde (%6,0) düşük riskli HPV negatiftir. P16 negatif saptanan hastaların ise 1'inde (%16,7) düşük riskli HPV pozitif, 47'sinde (%94,0) düşük riskli HPV negatiftir. Gruplar arasında düşük riskli HPV pozitifliği açısından anlamlı fark vardır ($p=0,001$). P16 pozitif olanlarda düşük riskli HPV'nin pozitif görülme oranı P16 negatif olanlara göre daha yüksektir. P16 pozitif olan hastaların 5'inde (%71,4) yüksek riskli HPV pozitif, 3'ünde (%6,1) yüksek riskli HPV negatiftir. P16 negatif olan hastaların ise 2'sinde (%28,6) yüksek riskli HPV pozitif, 46'sında (%93,9) yüksek riskli HPV negatiftir. Gruplar arasında yüksek riskli HPV pozitifliği açısından anlamlı fark vardır ($p=0,001$). P16 pozitif olan hastalarda yüksek riskli HPV'nin pozitif görülme oranı negatif olanlara göre daha yüksektir.

Tablo 6. p16 ile düşük/yüksek riskli HPV İlişkisi

DEĞİŞKENLER		P16		p
		Negatif n (%)	Pozitif n (%)	
LOW HPV	Negatif	47 (94,0)	3 (6,0)	0,001
	Pozitif	1 (16,7)	5 (83,3)	
HIGH HPV	Negatif	46 (93,9)	3 (6,1)	0,001
	Pozitif	2 (28,6)	5 (71,4)	

5. TARTIŞMA

İnverted papillom, sinonazal yolun osteomdan sonra en sık görülen benign tümörüdür ve sinonazal papillomun en sık görülen formudur. Lezyonun, yılda 100.000 kişi başına 0.74 ila 2.3 yeni vaka arasında değişen bir insidans ile, cerrahi olarak çıkarılan tüm nazal tümörlerin %0.4 ila %4.7'sini temsil ettiği tahmin edilmektedir (2). Erkekler kadınlardan daha sık etkilenir (2 ila 3: 1 erkek / kadın oranı) ve lezyon en sık yaşamın beşinci ve altıncı dekatlarında görülür (3). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu bir şekilde Erkek/Kadın oranımız 2,56 saptanmıştır. Hasta grubumuzdaki yaş ortalamasına bakıldığında yine literatür ile uyumlu şekilde ortalama hasta yaşı $54,36 \pm 9,92$ olarak saptanmıştır. Nüks hastalık grubunun yaş ortalaması nüks saptanmayan hastalık grubuna göre daha fazlaydı ($57,00 \pm 10,33$). Takiplerinde nüks saptanmayan hastaların yaş ortalaması ise $53,85 \pm 9,87$ yıldır. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark yoktur ($p=0,441$). Bu literatür ile uyumsuz saptandı, literatürde nüks gelişen hastaların ilk tanı yaşının nüks saptanmayan gruba göre daha düşük olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiş. Kesin patoloji sonucunda ağır Displazi/KİS/SCC saptanan hastaların yaş ortalaması $58,00 \pm 7,14$ yıldır, Ağır Displazi/KİS/SCC saptanmayan hastaların yaş ortalaması $53,66 \pm 10,28$ yıldır. Bu veriler literatür ile uyumlu saptanmıştır literatürdeki çalışmalarda da melingite izlenen hastaların yaşı daha yüksek tespit edilmiştir, ancak bizim çalışmamızda iki grup arasında yaş açısından anlamlı fark yoktur ($p=0,274$)

Malign dönüşüm sinonazal inverted papillomalı hastaların %5 ila %15'inde gözlenir; senkron oluşum, metakrondan daha sıktır. İnverted papillomlardan kaynaklanan malign tümörlerin büyük çoğunluğu skuamöz hücreli karsinomlardır, ancak sinonazal farklılaşmamış karsinomlar, mukoepidermoid karsinom ve verrüköz karsinom gibi diğer tümörler nadiren ortaya çıkabilir (5). Bizim çalışmamızda da invaziv karsinom saptanan ya da ağır displazi veya KİS içeren gruptaki hasta sayısının tüm hasta sayısına oranı %16,1 olarak saptanmıştır. Literatüre göre kısmen yüksek olan bu oran hem hastanemizin üçüncü basamak bir sağlık kuruluşu yani referans hastane statüsünde bulunmasından hemde sadece SCC'li hastaları bu gruba dahil etmeyip aynı zamanda ağır displazili ve KİS' lu hastaları da dahil etmemizden kaynaklanmaktadır. Literatür ile uyumlu olarak bizim hasta grubumuzda da senkron tümör metakrondan yüksek hatta bizim çalışmamızda SCC saptanan hastaların tamamı inverted papilloma ön tanısı ile girilen ama kesin patolojik raporda inverted papilloma ek olarak senkron biçimde SCC odakları saptanan hastalardan oluşmaktadır.

Sinonazal inverted papilloma etiyopatogenezinde farklı etiyolojik faktörler araştırılmıştır. Organik çözücülere maruziyet daha yüksek inverted papilloma riskiyle önemli ölçüde ilişkili bulunurken, sigara veya alkol ile herhangi bir ilişki gösterilmemiştir(6). Ancak, sigara son zamanlarda nüks ve malign transformasyon için bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (7, 8). Hong ve ark. 162 inverted papillom hastasından oluşan retrospektif bir çalışmada, 17 hastada malign dejenerasyon saptadı. Sigara içen 53 kişinin 14'ünde (%26,4) skuamöz hücreli karsinom saptanırken, sigara içmeyen 109 kişinin sadece üç tanesinde (%2,8)

skuamoz hücreli karsinom saptandı. Sigaranın 12 kat daha yüksek malign transformasyon riski ile ilişkili olduğu görüldü(8). Bizim çalışmamızda Ağır Displazi/KİS/SCC saptanan hastaların 8'i (%29,6) sigara kullanıyor, 1'i (%3,4) sigara kullanmıyordu. Ağır Displazi/KİS/SCC saptanmayan hastaların ise 19'u (%70,4) sigara kullanıyor, 28'i (%96,6) sigara kullanmıyordu. Gruplar arasında sigara kullanımı açısından anlamlı fark vardır ($p=0,010$). Sigara kullananlarda Ağır Displazi/KİS/SCC görülme oranı sigara kullanmayanlara göre daha yüksektir, bu literatür ile uyumlu saptandı.

İnverted papillomada human papilloma virüsünün varlığı kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır, ancak rolü belirsizliğini korumaktadır. Aslında HPV pozitifliğinin saf bir kolonizasyonu mu temsil ettiği yoksa virüsün etiyolojik bir faktör olduğunu mu gösterdiği hala tartışma konusudur (9). SNIP'lerde HPV saptama oranı, önceki çalışmalarda %0 ila %100 arasında oldukça değişken saptanmıştır (73). Çalışmalar arasındaki HPV prevalansındaki bu farklılık, HPV saptama yöntemlerinin farklı hassasiyetlerinden kaynaklanıyor olabilir. 2008'de Lawson ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde, inverted papillom hastalarında genel HPV insidansı %22 ila %26 saptanmış olup yüksek riskli HPV alt tiplerinin displazi (%56) ve karsinom ex-inverted papillom (%55) vakalarında daha yüksek oranda tespit edildiği görülmüştür (10). Bu bulgu, özellikle malign transformasyon vakalarında HPV için etiyolojik bir rolü destekliyor gibi görünmektedir. SNIP' da Wesley ve ark (74) 2021 yılında yayınlamış olduğu metaanalizde toplam 19 çalışma dahil edilme kriterlerini karşılamış, vakaların çoğu HPV'nin saptanması için tercih edilen nükleik asit olarak DNA'yı (%84.2) kullanmıştır. Bu çalışmadaki 794

SNIP'lerin 134'ü HPV pozitif (%16,9) saptanmış, HPV pozitif SNIP'nin 37'si malign transformasyonla ilişkilendirilmiştir (%28,4). Çalışma örneklem büyüklüğüne göre sınıflandırma, HPV enfeksiyonunun SNIP'lerin malign transformasyonu ile tutarlı, pozitif bir ilişkisini de ortaya çıkarmıştır. 30'dan az hasta ile yapılan çalışmalarda düzeltilmiş OR 3,19 (CI₉₅ 0,82 ila 12,50) ve 30'dan fazla hastada OR 2,65 (CI₉₅ 1,04 ila 6,73) olmuştur. Bu meta-analizde Dahil edilen tüm çalışmalar aynı saptama yöntemini kullanmadığından, çalışmaları PCR veya ISH'ye dayalı olarak sınıflandıran bir alt grup analizi gerçekleştirmişler. İlginç bir şekilde, PCR tabanlı çalışmaların (2.40; CI₉₅ 1.07 ile 5.36) ISH tabanlı çalışmalarla (4.08; CI₉₅ 0.75 ila 22.14) karşılaştırıldığında en düşük riski verdiğini bulmuşlar ancak, ISH tabanlı çalışmalarda heterojenlik çok daha yüksek saptanmış ($I^2 = \%41,14$ ve PCR tabanlı çalışmalarda $\%14,1$). Lawson ve ark (10) 2008 yılında yapmış oldukları çalışmada SNIP'da HPV saptanmasına yönelik literatür taraması yapmışlar ve ISH ile PCR tespit yöntemleri arasındaki duyarlılık ve özgüllük bakımından farklılıkları araştırmışlardır. ISH' nin numune başına tek bir viral kopya tespit edebilen PCR ile karşılaştırıldığında tespit için çekirdek başına 50 viral kopya gerektirdiği söylenir, ancak ISH doğrudan hedefe yönelik tespit avantajına sahiptir bu sebeplede özgüllüğü PCR' a kıyasla daha yüksek olduğu kabul edilir. Ancak Lawson yapmış olduğu bu çalışmada incelediği 5 yayından 2 tanesinde (75, 76) ISH ile PCR arasında HPV tespiti açısından fark saptanmamış, 2 tanesinde (77, 78) ISH tespit açısından daha duyarlı saptanmış, 1 tanesinde (79) de PCR istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış göstermiş ($\%20'$ ye kıyasla $\%23$). Numune tipi, fiksasyonu ve doku saklama süresi, DNA'nın korunmasını ve PCR için alınmasını

etkileyen faktörlerdir. Ani donmuş dokudan DNA ekstraksiyonu genellikle daha iyi numunelere ve dolayısıyla moleküler çalışmalar için daha iyi hassasiyete yol açar (80). SNIP nadir olduğundan, donmuş doku toplanması genellikle çok mümkün olmamaktadır ve neredeyse tüm çalışmalarda formalinle sabitlenmiş parafine gömülü arşiv dokusu kullanılmaktadır. Formalin fiksasyonu ile oluşturulan protein-DNA ve DNA-DNA çapraz bağları, PCR' nin ilk adımları için DNA ekstraksiyonunu engeller. Bununla birlikte, standart PCR tekniklerinin ISH ile karşılaştırıldığında birtakım dezavantajları vardır: daha düşük özgüllüğe sahiptirler; neoplastik hücrelerde bulunan HPV ile çevreleyen neoplastik olmayan epitel veya stromada bulunan HPV arasında ayırım yapılmasına izin vermezler; epizomal ve entegre HPV DNA arasında ayırım yapamazlar. ISH ise, HPV' nin patolojik lezyonlarıyla topografik ilişki içinde güvenilir bir şekilde saptanmasına ve tanımlanmasına izin veren tek moleküler yöntemdir. Diğer moleküler yöntemlerden farklı olarak, ISH'de tüm HPV saptama prosedürü, katı destekler veya çözeltiler üzerinde değil, enfekte olmuş hücrelerin çekirdekleri içinde gerçekleşir. Hibridizasyon reaksiyonunun sonucu mikroskopik olarak değerlendirilir ve epitel hücrelerinin çekirdekleri içinde uygun bir çökeltinin görünümü, test edilen numunede HPV'nin varlığının göstergesidir. Ek olarak, virüsün fiziksel durumu, entegre virüs için noktalı sinyallerin ve epizomal virüs için dağınık sinyallerin mevcudiyeti ile değerlendirilebilir. Bu şekilde ISH, yalnızca klinik olarak ilgili enfeksiyonu tespit ederek PCR'nin bazı sınırlamalarının üstesinden gelebilir. Bu sebeple çalışmamızda daha yüksek iş gücü gerektirmesine rağmen HPV tespit yöntemi olarak ISH' u tercih ettik. Çalışmamıza dâhil edilen 56 hastanın 7'sinde

(%12,5) yüksek riskli HPV pozitif, 49'unda (%87,5) yüksek riskli HPV negatif saptandı. Yüksek riskli HPV pozitifliği saptanan 7 hastanın 3 tanesinde aynı zamanda düşük riskli HPV'de pozitif saptanmıştır. Düşük riskli HPV pozitifliğine bakacak olursak, 56 hastanın 6'sında (%10,7) düşük riskli HPV pozitif, 50'sinde (%89,3) düşük riskli HPV negatif saptandı.

Her ne kadar HPV enfeksiyonunun patogeneze katkısı olsa da HPV enfeksiyonu ve SNIP nüksü arasındaki ilişkiye ilişkin önceki yıllarda yapılan çalışmalarda sonuçlar tartışmalı olmuştur. M-S Rha ve ark (81) 2022 yılında yayınlamış oldukları metaanalizde HPV enfeksiyonunun yüksek SNIP nüks riski ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca, çalışmaların yayın yılına göre alt grup analizinde de bu anlamlı ilişkinin sabit kaldığını saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise Takiplerinde nüks tespit edilen hastaların 1'inde (%16,7) düşük riskli HPV pozitif, 8'inde (%16,0) düşük riskli HPV negatiftir. Nüks saptanmayan hastaların 5'inde (%83,3) düşük riskli HPV pozitif, 42'sinde (%84,0) düşük riskli HPV negatiftir. Gruplar arasında düşük riskli HPV pozitifliği açısından anlamlı fark yoktur ($p=1,000$). Takiplerinde nüks tespit edilen hastaların 3'ünde (%42,9) yüksek riskli HPV pozitif, 6'sında (%12,2) yüksek riskli HPV negatiftir. Nüks saptanmayan hastaların ise 4'ünde (%57,1) yüksek riskli HPV pozitif, 43'ünde (%87,8) yüksek riskli HPV negatiftir. Gruplar arasında yüksek riskli HPV pozitifliği açısından anlamlı fark yoktur ($p=0,074$). Bu veriler literatür ile uyumlu saptanmamıştır. HPV viral sekanslarının konakçı hücresel DNA'ya entegrasyonunun tümör büyümesini desteklediği göz önüne alındığında, HPV ile enfekte olmuş kalan sinonazal mukoza, tümör nüksetmesine yatkınlık oluşturabilir.

Bu sonuçlar, SNIP yönetiminde HPV testinin dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. HPV'nin patolojik rolü öncelikle serviks kanserinde tanımlanmıştır. Yüksek riskli HPV ile enfeksiyonun ve ardından viral DNA entegrasyonunun, servikste onkogenlerin aktivasyonunu ve karsinogenezi yönlendirdiği bilinmektedir. Şu anda, kadınlarda rutin olarak servikal sitolojik numunelerde yüksek riskli HPV DNA testi yapılmaktadır. Ayrıca profilaktik HPV aşılı, rahim ağzı kanserine karşı korumada yüksek etkinlik göstermiştir. HPV enfeksiyonunun insan sağlığı üzerindeki etkisi, orofaringeal kanserde de kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Virüs kaynaklı orofaringeal SCC, sigara ve alkol gibi diğer kanserojenler tarafından oluşturulan orofaringeal SCC' ye kıyasla kanser gelişimi için farklı epidemiyoloji ve moleküler mekanizmalar gösterir. HPV-pozitif orofaringeal SCC, p16 aşırı ekspresyonu ile karakterize edilirken, HPV-negatif orofaringeal SCC, sık p53 mutasyonuna sahiptir. Kesin mekanizma belirsiz olsada, HPV pozitif orofaringeal SCC' li hastalar, HPV negatif hastalara kıyasla daha iyi bir prognoz göstermektedir. Benzer şekilde, HPV-pozitif SNIP'nin, HPVnegatif muadillerine kıyasla farklı klinik ve moleküler özelliklere sahip olabileceği akla yatkın görünmektedir. Bu nedenle bizim yaptığımız çalışma gibi diğer yapılacak olan ve hatta mümkünse prospektif hızlı dondurulmuş preparatlar kullanılarak yapılacak çalışmalar SNIP' li hastalarda HPV' nin rolünü daha da belirlemede ciddi katkı sağlayacaktır. Yapmış olduğumuz çalışmada Ağır Displazi/KİS/SCC saptanan hastaların 5'inde (%83,3) düşük riskli HPV pozitif, 4'ünde (%8,0) düşük riskli HPV negatiftir. Ağır Displazi/KİS/SCC saptanmayan hastaların ise 1'inde (%16,7) düşük riskli HPV pozitif, 46'sında (%92,0) düşük riskli HPV negatiftir.

Gruplar arasında düşük riskli HPV pozitifliği açısından anlamlı fark vardır ($p=0,001$). Düşük riskli HPV pozitif olan hastalarda Ağır Displazi/KİS/SCC görülme oranı negatif olanlara göre daha yüksektir. Ağır Displazi/KİS/SCC saptanan hastaların 6'sında (%85,7) yüksek riskli HPV pozitif, 3'ünde (%6,1) yüksek riskli HPV negatiftir. Ağır Displazi/KİS/SCC saptanmayan hastaların ise 1'inde (%14,3) yüksek riskli HPV pozitif, 46'sında (%93,9) yüksek riskli HPV negatiftir. Gruplar arasında yüksek riskli HPV pozitifliği açısından anlamlı fark vardır ($p=0,001$). Yüksek riskli HPV pozitif saptanan hastalarda Ağır Displazi/KİS/SCC görülme oranı negatif olanlara göre daha yüksektir. Bu veriler literatür ile uyumlu saptanmıştır.

Seçilen cerrahi tekniğe bağlı olarak SNIP' da nüks oranları değişebilir. Endoskop kullanımı, tümörün net ve kesin bir görüntüsünü sağlar ve SNIP'lerin tekrarlama oranını düşürür (82). Ancak paranazal sinüslere yaygın uzanımı olan büyük bir tümör, lateral rinotomi veya midfasiyal degloving yaklaşımı veya medial maksillektomi ile geniş bir cerrahi yapılmasını gerektirir (83). Literatürde SNIP'lerin rezeksiyonunun cerrahi yaklaşımlara göre karşılaştırılması hakkında birçok yayın bulunmaktadır. Joung Seung Kim ve ark (84) 2017 yılında yayınlamış oldukları metaanaliz, toplam 696 endoskopik yaklaşımı ve 444 endoskopik olmayan yaklaşımı kaydeden ve bu nedenle iki grup arasında ayırım yapmak için yeterli istatistiksel güce sahip 14 retrospektif çalışmanın sonuçlarını içeriyordu. Bu metaanalizde sonuç olarak endoskopik veya endoskopi destekli endonazal cerrahinin, Krouse evre 1'de tümör nüksü riskini %45 azalttığını, krause evre 4' lü hasta grubunda ise eksternal yaklaşım kullanılmadan sadece endoskopik yaklaşımın

nüks riskini %92 artırdığını tespit etmişlerdir. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada takiplerinde nüks tespit edilen hastaların 3'ünde (%20,0) sınırlı cerrahi yapılmış, 6'sında (%14,6) geniş cerrahi yapılmıştır. Takiplerinde nüks saptanmayanların 12'sinde (%80,0) sınırlı cerrahi yapılmış, 35'inde (%85,4) geniş cerrahi yapılmıştır. Gruplar arasında yapılan cerrahi açısından anlamlı fark yoktur ($p=0,688$). Bu veriler literatür ile uyumlu saptanmamış olup bunun sebebi olarak literatürdeki hasta gruplarına göre hasta sayımızın nispeten daha az olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda sinonazal inverted papilloma örneklerinde p16 pozitifliği ile HPV varlığı arasında korelasyon net olarak gösterilememiştir(11). Roland ve ark(85) 2018 yılında yapmış oldukları çalışmada histopatolojik materyalde p16 protein ekspresyonunun yoğunluğu şu şekilde puanlanmıştır: 0-ekspresyon yok, 1 – sınırlı ekspresyon ve 2 -yaygın ekspresyon ile pozitif ifade. Bu retrospektif çalışma 53 hasta içermektedir. Analiz edilen grupta, p16'nın tam ifadesi olan hastaların yüzdesi %37,64 ve sınırlı ifade de dikkate alındığında %84,91 olarak saptanmıştır. 5 (%9,43) hastada skuamöz hücreli karsinomaya dönüşüm gözlenmiştir. Bu grupta bir hastada tam p16 ekspresyonu, iki hastada sınırlı p16 ekspresyonu ve ikisinde ise p16 ekspresyonu izlenmemiştir. 25 (%47,17) hastada nüks saptanmış, nüks grubunda tam p16 ekspresyonu olan hastaların yüzdesi %36 olarak bulunmuş. Nüks insidansı ile p16 ifadesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamış ($p = 0.21872$). Holm ve ark (11) 2020 yılında yapmış oldukları çalışmada ise 53 SNIP hastası çalışmaya dahil edilmiş ve bu hastalardan sadece 2 tanesinde HPV pozitifliği saptanmış ancak p16

ile boyamada tüm örneklerde epitelde p16 pozitifliği saptanmış, 37 hastada ise sadece papillomatöz lezyonlarda p16 pozitifliği saptanmıştır. Bu nedenle SNIP'li hastalarda p16' nın HPV enfeksiyonu açısından HPV pozitif orofarengeal SCC' nin aksine ideal bir vekil belirleyicisi olmadığı yorumu yapılmıştır. Bu çalışmalardan bağımsız olarak HPV ile p16 ilişkisine bakacak olursak yüksek riskli HPV' nin E7 proteini, Rb'ye bağlanır ve karşılığında nükleer p16 düzenleyicinin ekspresyonunun artmasına neden olur. Sonuç olarak, p16 için IHC boyaması, HPV ile ilişkili SCC'nin saptanması için %100'e yaklaşan bir duyarlılığa sahiptir ve p16 saptaması genellikle HPV enfeksiyonunun vekil bir belirteci olarak kullanılır. Formol ile fikse edilmiş parafine gömülü doku üzerinde gerçekleştirilmesi kolay olma avantajına sahiptir ve p16'ya karşı monoklonal antikolar ticari olarak temin edilebilir. Bununla birlikte, HPV DNA'nın varlığına dair kanıttan yoksun bir tümör alt kümesinde p16 aşırı eksprese edilir. Nitekim, Harris ve ark (86) oral dilde SCC gelişen genç hastalarda HPV kanıtı olmaksızın p16 aşırı ekspresyonu ilişkisini bildirdi. Bu alt tip, p16 pozitifliğinin keratinize olmayan, kötü farklılaşmış, ancak prognostik olarak olumlu SCC'ler için hassas bir belirteç olduğunu öne süren iyileştirilmiş bir klinik sonuç gösterdi. p16, HPV enfeksiyonunun spesifik bir belirteci olmasa da, önemli prognostik bilgiler sağlayabilir ve bu yolu hedeflemeyi amaçlayan gelecekteki tedaviler, p16-pozitif, HPV-negatif SCC'nin tedavisinde etkili olabilir. Bu sebepten dolayı çalışmamızda biz sadece ISH ile HPV bakmak yerine aynı zamanda tüm preparatlarda p16 da çalıştık. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada; çalışmaya dâhil edilen 56 hastanın 8'inde (%14,3) p16 pozitif, 48'inde (%85,7) p16 negatif saptandı. p16 pozitifliği saptanan 8 hastanın 3'ünde hem düşük

hem yüksek riskli HPV, 2 tanesinde sadece düşük riskli HPV, 2 tanesinde de sadece yüksek riskli HPV pozitif saptanmıştır. P16 pozitifliği izlenen 1 hastada ise hem düşük hem yüksek riskli HPV negatif olarak saptanmıştır. P16 pozitif saptanan hastaların 5'inde (%83,3) düşük riskli HPV pozitif, 3'ünde (%6,0) düşük riskli HPV negatiftir. P16 negatif saptanan hastaların ise 1'inde (%16,7) düşük riskli HPV pozitif, 47'sinde (%94,0) düşük riskli HPV negatiftir. Gruplar arasında düşük riskli HPV pozitifliği açısından anlamlı fark vardır ($p=0,001$). P16 pozitif olanlarda düşük riskli HPV'nin pozitif görülme oranı P16 negatif olanlara göre daha yüksektir. P16 pozitif olan hastaların 5'inde (%71,4) yüksek riskli HPV pozitif, 3'ünde (%6,1) yüksek riskli HPV negatiftir. P16 negatif olan hastaların ise 2'sinde (%28,6) yüksek riskli HPV pozitif, 46'sında (%93,9) yüksek riskli HPV negatiftir. Gruplar arasında yüksek riskli HPV pozitifliği açısından anlamlı fark vardır ($p=0,001$). P16 pozitif olan hastalarda yüksek riskli HPV'nin pozitif görülme oranı negatif olanlara göre daha yüksektir. Bu veriler literatürdeki p16 ve HPV ilişkisini araştıran diğer çalışmalar ile uyumsuz saptanmıştır, bu p16 ekspresyonunun pozitif kabul edilme kriterlerinin farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

SNIP' li hastalarda merak edilen önemli özelliklerden biriside Krause evrelemesinin nüks hastalık ile olan ilişkisidir. Bununla ilgili olarak Quentin ve ark(87) 2017 yılında yayınlamış oldukları metaanalize kabul edilme kriterlerine göre 13 makale dahil edilmiştir, bu 13 çalışma 1787 hastayı içermekteydi. Genel olarak, 196 hasta (%11,0) krause evre 1, 695 hasta (%38,9) krause evre 2, 800 hasta (%44,8) krause evre 3 ve 96 hasta (%5,4) ise krause evre 4 olarak sınıflandırılan SNIP ile başvurmuş. Krause Evre 1, evre 2 için 75, evre 3 için 124 ve evre 4 için

17 nüks vakası saptanmış. Bu metaanalize göre krause evre 2 ile karşılaştırıldığında, evre 3 hastalık olarak sınıflandırılan SNIP için nüks riskinde %51 artış gözlenmiş. Bununla birlikte, evre 1 ve evre 2 hastalık arasında veya evre 3 ve evre 4 arasında nüks riskinde anlamlı bir fark bulunamamış. Biz yapmış olduğumuz çalışmamızda takiplerinde nüks tespit edilen toplam 9 hastanın ilk başvuru anındaki krause evrelemelerinde 1'i (%33,3) Evre 1, 2'si (%16,7) Evre 2, 4'ü (%10,8) Evre 3, 2'si (%50,0) Evre 4'tür. Takiplerinde nüks tespit edilmeyen 47 hastanın ise 2'si (%66,7) Evre 1, 10'u (%83,3) Evre 2, 33'ü (%89,2) Evre 3, 2'si (%50,0) Evre 4'tür. Gruplar arasında Krouse Evresi açısından anlamlı fark yoktur ($p=0,106$). Elde etmiş olduğumuz bu veriler literatür ile uyumlu saptanmıştır.

6. ÖZET

Giriş: Inverted papillom, sinonazal yolun osteomdan sonra en sık görülen benign tümörüdür ve sinonazal papillomun en sık görülen formudur. Inverted papillomada human papilloma virüsünün (HPV) varlığı kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır, ancak rolü belirsizliğini korumaktadır. Bu çalışmada sinonazal inverted papillomalı hastalarda; düşük ve yüksek riskli HPV varlığının saptanması, ayrıca p16 ekspresyon özelliklerinin belirlenmesi, tüm sonuçların birbirleri ile, klinik-patolojik değişkenlerle, nüks ve malign progresyon durumu ile ilişkisini saptamak amaçlandı.

Materyal Metot: Gazi Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalında Ocak 2008-Aralık 2020 arası dönemde başvuran ve klinik öyküye ek olarak nazal endoskopi veya BT ile sinonazal inverted papilloma ön tanısı alıp cerrahisi yapılan erişkin hastaların Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde yer alan, formol ile tespitlenmiş parafine gömülü hazır parafin blokları çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada sinonazal inverted papilloma nedeniyle opere edilmiş toplam 56 hastanın hazır boyalı preparatları kullanılmıştır.

Çalışmaya 56 hasta dahil edilmiştir. Hastalar nüks yada malignite bulguları saptanıp saptanmamasına göre gruplara ayrılmış ve bu gruplarda sigara, alkol, düşük-yüksek HPV pozitifliği, operasyon genişliği, ilk tanı anındaki Krause evresi ve p16 pozitifliği açısından incelenmiştir.

Bulgular: Nüks tespit edilen grupta, nüks saptanmayan gruba göre sigara kullanımı açısından anlamlı fark vardır ($p=0,010$). Kesin patolojik tanısında malignite bulguları saptanan hastalarda, malignite bulguları olmayan hastalara göre sigara kullanımı açısından anlamlı fark vardır ($p=0,010$). Malignite bulguları saptanan hastalarda, malignite bulguları olmayan hastalara göre hem düşük hem yüksek riskli HPV pozitifliği açısından anlamlı fark vardır ($p=0,001$). Nüks yada malignite bulguları saptanan hastalarda saptanmayan hasta grubuna göre alkol kullanımı açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilememiştir (sırasıyla $p=0,312$, $p=0,074$).

Sonuç: İnverted papillom, sinonazal yolun osteomdan sonra en sık görülen benign tümörüdür. SNİP tanısı alan hastalarda nüks gelişimi yada senkron malignite bulgularını açısından prognozu belirlemek için hastaların patolojik preparatlarında HPV bakılması faydalıdır.

Anahtar Sözcükler: İnverted papilloma, HPV, Nüks, Malignite

7. ABSTRACT

Introduction: Inverted papilloma is the most common benign tumor of the sinonasal tract after osteoma and is the most common form of sinonasal papilloma. The presence of human papilloma virus (HPV) in inverted papilloma has been extensively investigated, but its role remains unclear. In this study, in patients with sinonasal inverted papilloma; It was aimed to determine the presence of low and high risk HPV, as well as to determine the p16 expression characteristics, to determine the relationship of all results with each other, with clinical-pathological variables, recurrence and malignant progression status.

Materials and Methods: Formol-fixed paraffin, found in the archives of the Department of Medical Pathology, of adult patients who were admitted to Gazi University, Department of Otorhinolaryngology between January 2008 and December 2020, and who underwent surgery after nasal endoscopy or CT pre-diagnosis of sinonasal inverted papilloma in addition to the clinical history. Embedded ready-made paraffin blocks were included in the study. In the study, ready-made stained preparations of 56 patients who were operated for sinonasal inverted papilloma were used.

56 patients were included in the study. The patients were divided into groups according to whether there were signs of recurrence or malignancy, and they were examined in terms of smoking, alcohol, low-high HPV positivity, operation width, Krause stage at the time of first diagnosis, and p16 positivity in these groups.

Results: There was a significant difference in terms of smoking in the relapsed group compared to the relapsed group ($p=0.010$). There is a significant difference in terms of smoking in patients with malignant findings in the definitive pathological diagnosis compared to patients without malignancy findings ($p=0.010$). There is a significant difference in both low-risk and high-risk HPV positivity in patients with malignant findings compared to patients without malignancy findings ($p=0.001$). There was no statistically significant difference in terms of alcohol use in patients with recurrence or malignancy findings compared to the patient group who did not ($p=0.312$, $p=0.074$, respectively).

Conclusion: Inverted papilloma is the most common benign tumor of the sinonasal tract after osteoma. It is useful to examine HPV in the pathological preparations of the patients to determine the prognosis in terms of recurrence or synchronous malignancy findings in patients diagnosed with SNIP.

Keywords: Inverted papilloma, HPV, Recurrences, Malignancy

8. KAYNAKÇA

1. Serra S, Chetty R. p16: Gene of the Month. *Journal of Clinical Pathology*. 2018;71:853-8.
2. Buchwald C, Franzmann MB, Tos M. Sinonasal papillomas: a report of 82 cases in Copenhagen County, including a longitudinal epidemiological and clinical study. *Laryngoscope*. 1995;105(1):72-9.
3. Nudell J, Chiosea S, Thompson LD. Carcinoma ex-Schneiderian papilloma (malignant transformation): a clinicopathologic and immunophenotypic study of 20 cases combined with a comprehensive review of the literature. *Head Neck Pathol*. 2014;8(3):269-86.
4. Bishop JA. OSPs and ESPs and ISPs, Oh My! An Update on Sinonasal (Schneiderian) Papillomas. *Head and Neck Pathology*. 2017;11(3):269-77.
5. Barnes L. Schneiderian papillomas and nonsalivary glandular neoplasms of the head and neck. *Mod Pathol*. 2002;15(3):279-97.
6. d'Errico A, Zajacova J, Cacciatore A, Baratti A, Zanelli R, Alfonzo S, et al. Occupational risk factors for sinonasal inverted papilloma: a case-control study. *Occup Environ Med*. 2013;70(10):703-8.
7. Roh HJ, Mun SJ, Cho KS, Hong SL. Smoking, not human papilloma virus infection, is a risk factor for recurrence of sinonasal inverted papilloma. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30(2):79-82.
8. Hong SL, Kim BH, Lee JH, Cho KS, Roh HJ. Smoking and malignancy in sinonasal inverted papilloma. *Laryngoscope*. 2013;123(5):1087-91.
9. Jenko K, Kocjan B, Zidar N, Poljak M, Strojani P, Žargi M, et al. Inverted Papillomas HPV more likely represents incidental colonization than an etiological factor. *Virchows Archiv*. 2011;459(5):529.
10. Lawson W, Schlecht NF, Brandwein-Gensler M. The Role of the Human Papillomavirus in the Pathogenesis of Schneiderian Inverted Papillomas: An Analytic Overview of the Evidence. *Head and Neck Pathology*. 2008;2(2):49.
11. Holm A, Allard A, Eriksson I, Laurell G, Nylander K, Olofsson K. Absence of high-risk human papilloma virus in p16 positive inverted sinonasal papilloma. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2020;137(3):201-6.
12. Losee JE, Kirschner RE, Whitaker LA, Bartlett SP. Congenital nasal anomalies: a classification scheme. *Plast Reconstr Surg*. 2004;113(2):676-89.
13. Rontal M, Duritz G. Proboscis lateralis: case report and embryologic analysis. *Laryngoscope*. 1977;87(6):996-1006.
14. Williams A, Pizzuto M, Brodsky L, Perry R. Supernumerary nostril: a rare congenital deformity. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1998;44(2):161-7.
15. Som PM, Naidich TP. Illustrated review of the embryology and development of the facial region, part 2: Late development of the fetal face and changes in the face from the newborn to adulthood. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(1):10-8.
16. Patel RG. Nasal Anatomy and Function. *Facial Plast Surg*. 2017;33(1):3-8.
17. Stevens MR, Emam HA. Applied surgical anatomy of the nose. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2012;24(1):25-38.

18. Bloom JD, Antunes MB, Becker DG. Anatomy, physiology, and general concepts in nasal reconstruction. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2011;19(1):1-11.
19. nerci M. Nasal physiology and pathophysiology of nasal disorders. 2013.
20. Cakmak O, Coşkun M, Celik H, Büyüklü F, Ozlütöğlü LN. Value of acoustic rhinometry for measuring nasal valve area. *Laryngoscope.* 2003;113(2):295-302.
21. Keck T, Leiacker R, Kühnemann S, Rettinger G. Heating of air in the nasal airways in patients with chronic sinus disease before and after sinus surgery. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2001;26(1):53-8.
22. White MD, Cabanac M. Nasal mucosal vasodilatation in response to passive hyperthermia in humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1995;70(3):207-12.
23. Schwab JA, Zenkel M. Filtration of particulates in the human nose. *Laryngoscope.* 1998;108(1 Pt 1):120-4.
24. Stankiewicz JA. Complications in endoscopic intranasal ethmoidectomy: an update. *Laryngoscope.* 1989;99(7 Pt 1):686-90.
25. Kuhn FA. Chronic frontal sinusitis: The endoscopic frontal recess approach. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* 1996;7(3):222-9.
26. May M, Sobol SM, Korzec K. The location of the maxillary os and its importance to the endoscopic sinus surgeon. *Laryngoscope.* 1990;100(10 Pt 1):1037-42.
27. Prasanna LC, Mamatha H. The location of maxillary sinus ostium and its clinical application. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;62(4):335-7.
28. Millar DA, Orlandi RR. The Sphenoid Sinus Natural Ostium is Consistently Medial to the Superior Turbinate. *American Journal of Rhinology.* 2006;20(2):180-1.
29. Sjogren PP, Waghela R, Ashby S, Wiggins RH, Orlandi RR, Alt JA. International Frontal Sinus Anatomy Classification and anatomic predictors of low-lying anterior ethmoidal arteries. *Am J Rhinol Allergy.* 2017;31(3):174-6.
30. Buchwald C, Franzmann M-B, Tos M. Sinonasal papillomas: A report of 82 cases in copenhagen county, including a longitudinal epidemiological and clinical study. *The Laryngoscope.* 1995;105(1):72-9.
31. Lawson W, Biller HF, Jacobson A, Som P. The role of conservative surgery in the management of inverted papilloma. *Laryngoscope.* 1983;93(2):148-55.
32. Lesperance MM, Esclamado RM. Squamous cell carcinoma arising in inverted papilloma. *The Laryngoscope.* 1995;105(2):178-83.
33. Rooper LM, Bishop JA, Westra WH. Transcriptionally Active High-Risk Human Papillomavirus is Not a Common Etiologic Agent in the Malignant Transformation of Inverted Schneiderian Papillomas. *Head and Neck Pathology.* 2017;11(3):346-53.
34. Maroldi R, Farina D, Palvarini L, Lombardi D, Tomenzoli D, Nicolai P. Magnetic Resonance Imaging Findings of Inverted Papilloma: Differential Diagnosis with Malignant Sinonasal Tumors. *American Journal of Rhinology.* 2004;18(5):305-10.
35. Yousuf K, Wright ED. Site of Attachment of Inverted Papilloma Predicted by CT Findings of Osteitis. *American Journal of Rhinology.* 2007;21(1):32-6.

36. Busquets JM, Hwang PH. Endoscopic Resection of Sinonasal Inverted Papilloma: A Meta-analysis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2006;134(3):476-82.
37. Goudakos JK, Blioskas S, Nikolaou A, Vlachtsis K, Karkos P, Markou KD. Endoscopic Resection of Sinonasal Inverted Papilloma: Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2018;32(3):167-74.
38. Kim JS, Kwon SH. Recurrence of sinonasal inverted papilloma following surgical approach: A meta-analysis. *The Laryngoscope*. 2017;127(1):52-8.
39. Lund VJ, Stammberger H, Nicolai P, Castelnuovo P, Beal T, Beham A, et al. European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base. *Rhinol Suppl*. 2010;22:1-143.
40. Jiang X-D, Dong Q-Z, Li S-L, Huang T-Q, Zhang N-K. Endoscopic Surgery of a Sinonasal Inverted Papilloma: Surgical Strategy, Follow-up, and Recurrence Rate. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2017;31(1):51-5.
41. Lisan Q, Moya-Plana A, Bonfils P. Association of Krouse Classification for Sinonasal Inverted Papilloma With Recurrence: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2017;143(11):1104-10.
42. Kamel R, Khaled A, Kandil T. Inverted Papilloma: New Classification and Guidelines for Endoscopic Surgery. *American Journal of Rhinology*. 2005;19(4):358-64.
43. MUIR CS, NECTOUX J. Descriptive epidemiology of malignant neoplasms of nose, nasal cavities, middle ear and accessory sinuses. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*. 1980;5(3):195-211.
44. Mann W, Schuler-Voith C. Tumors of the paranasal sinuses and the nose - a retrospective study in 136 patients. *Rhinology*. 1983;21(2):173-7.
45. Alvarez I, Suárez C, Rodrigo JP, Nuñez F, Caminero MJ. Prognostic factors in paranasal sinus cancer. *Am J Otolaryngol*. 1995;16(2):109-14.
46. Götte K, Hörmann K. Sinonasal Malignancy: What's New? *ORL*. 2004;66(2):85-97.
47. Shah JPPSGSBWRJ. Jatin Shah's head and neck surgery and oncology 2020.
48. Stelow EB, Bishop JA. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Tumors of the Nasal Cavity, Paranasal Sinuses and Skull Base. *Head Neck Pathol*. 2017;11(1):3-15.
49. Myers LL, Nussenbaum B, Bradford CR, Teknos TN, Esclamado RM, Wolf GT. Paranasal Sinus Malignancies: An 18-Year Single Institution Experience. *The Laryngoscope*. 2002;112(11):1964-9.
50. Gil Z, Carlson DL, Gupta A, Lee N, Hoppe B, Shah JP, et al. Patterns and incidence of neural invasion in patients with cancers of the paranasal sinuses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;135(2):173-9.
51. Fatterpekar GM, Delman BN, Som PM. Imaging the Paranasal Sinuses: Where We Are and Where We Are Going. *The Anatomical Record*. 2008;291(11):1564-72.
52. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(6):518-27.

53. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(5):342-50.
54. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004;324(1):17-27.
55. Motoyama S, Ladines-Llave CA, Luis Villanueva S, Maruo T. The role of human papilloma virus in the molecular biology of cervical carcinogenesis. *Kobe J Med Sci*. 2004;50(1-2):9-19.
56. Zheng ZM, Baker CC. Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation. *Front Biosci*. 2006;11:2286-302.
57. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)*. 2006;110(5):525-41.
58. Yim EK, Park JS. The role of HPV E6 and E7 oncoproteins in HPV-associated cervical carcinogenesis. *Cancer Res Treat*. 2005;37(6):319-24.
59. Tomaic V. Functional Roles of E6 and E7 Oncoproteins in HPV-Induced Malignancies at Diverse Anatomical Sites. *Cancers (Basel)*. 2016;8(10).
60. Thomison J, 3rd, Thomas LK, Shroyer KR. Human papillomavirus: molecular and cytologic/histologic aspects related to cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma. *Hum Pathol*. 2008;39(2):154-66.
61. Milde-Langosch K, Riethdorf S, Löning T. Association of human papillomavirus infection with carcinoma of the cervix uteri and its precursor lesions: theoretical and practical implications. *Virchows Arch*. 2000;437(3):227-33.
62. Cruickshank ME. The role of human papillomavirus in risk management. *Reviews in Gynaecological Practice*. 2003;3(4):229-33.
63. Scott M, Nakagawa M, Moscicki AB. Cell-mediated immune response to human papillomavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001;8(2):209-20.
64. Stoler MH. Human papillomaviruses and cervical neoplasia: a model for carcinogenesis. *Int J Gynecol Pathol*. 2000;19(1):16-28.
65. Thway K, Flora R, Shah C, Olmos D, Fisher C. Diagnostic utility of p16, CDK4, and MDM2 as an immunohistochemical panel in distinguishing well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas from other adipocytic tumors. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(3):462-9.
66. Hannon GJ, Beach D. p15INK4B is a potential effector of TGF-beta-induced cell cycle arrest. *Nature*. 1994;371(6494):257-61.
67. Robertson KD, Jones PA. Tissue-specific alternative splicing in the human INK4a/ARF cell cycle regulatory locus. *Oncogene*. 1999;18(26):3810-20.
68. Lehnerdt G, Hoffmann TK, Mattheis S, Brandau S, Zeidler R, Lang S. [Diagnostic and prognostic biomarkers in head and neck squamous cell carcinoma]. *Hno*. 2010;58(7):713-23; quiz 24-5.
69. Bonora M, Wieckowski MR, Chinopoulos C, Kepp O, Kroemer G, Galluzzi L, et al. Molecular mechanisms of cell death: central implication of ATP synthase in mitochondrial permeability transition. *Oncogene*. 2015;34(12):1475-86.
70. Liggett WH, Jr., Sidransky D. Role of the p16 tumor suppressor gene in cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16(3):1197-206.

71. Jordan RC, Lingen MW, Perez-Ordóñez B, He X, Pickard R, Koluder M, et al. Validation of methods for oropharyngeal cancer HPV status determination in US cooperative group trials. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(7):945-54.
72. Lewis JS, Jr., Beadle B, Bishop JA, Chernock RD, Colasacco C, Lacchetti C, et al. Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas: Guideline From the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(5):559-97.
73. Syrjänen K, Syrjänen S. Detection of human papillomavirus in sinonasal papillomas: systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2013;123(1):181-92.
74. Stepp WH, Farzal Z, Kimple AJ, Ebert CS, Jr., Senior BA, Zanation AM, et al. HPV in the malignant transformation of sinonasal inverted papillomas: A meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021;11(10):1461-71.
75. Judd R, Zaki SR, Coffield LM, Evatt BL. Sinonasal papillomas and human papillomavirus: human papillomavirus 11 detected in fungiform Schneiderian papillomas by in situ hybridization and the polymerase chain reaction. *Hum Pathol*. 1991;22(6):550-6.
76. Sarkar FH, Visscher DW, Kintanar EB, Zarbo RJ, Crissman JD. Sinonasal Schneiderian papillomas: human papillomavirus typing by polymerase chain reaction. *Mod Pathol*. 1992;5(3):329-32.
77. Furuta Y, Shinohara T, Sano K, Nagashima K, Inoue K, Tanaka K, et al. Molecular pathologic study of human papillomavirus infection in inverted papilloma and squamous cell carcinoma of the nasal cavities and paranasal sinuses. *Laryngoscope*. 1991;101(1 Pt 1):79-85.
78. Buchwald C, Franzmann MB, Jacobsen GK, Lindeberg H. Human papillomavirus (HPV) in sinonasal papillomas: a study of 78 cases using in situ hybridization and polymerase chain reaction. *Laryngoscope*. 1995;105(1):66-71.
79. McLachlin CM, Kandel RA, Colgan TJ, Swanson DB, Witterick IJ, Ngan BY. Prevalence of human papillomavirus in sinonasal papillomas: a study using polymerase chain reaction and in situ hybridization. *Mod Pathol*. 1992;5(4):406-9.
80. Venuti A, Paolini F. HPV detection methods in head and neck cancer. *Head Neck Pathol*. 2012;6 Suppl 1(Suppl 1):S63-74.
81. Rha MS, Kim CH, Yoon JH, Cho HJ. Association of the human papillomavirus infection with the recurrence of sinonasal inverted papilloma: a systematic review and meta-analysis. *Rhinology*. 2022;60(1):2-10.
82. Terzakis G, Vlachou S, Kyrmizakis D, Helidonis E. The management of sinonasal inverted papilloma: our experience. *Rhinology*. 2002;40(1):28-33.
83. Weisman R. Lateral rhinotomy and medial maxillectomy. *Otolaryngol Clin North Am*. 1995;28(6):1145-56.
84. Kim JS, Kwon SH. Recurrence of sinonasal inverted papilloma following surgical approach: A meta-analysis. *Laryngoscope*. 2017;127(1):52-8.
85. Zydrón R, Marszałek A, Bodnar M, Kosikowski P, Greczka G, Wierzbicka M. The analysis of expression of p16 protein in group of 53 patients treated for sinonasal inverted papilloma. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2018;84(3):338-43.
86. Harris SL, Thorne LB, Seaman WT, Hayes DN, Couch ME, Kimple RJ. Association of p16(INK4a) overexpression with improved outcomes in young

patients with squamous cell cancers of the oral tongue. *Head Neck*. 2011;33(11):1622-7.

87. Lisan Q, Moya-Plana A, Bonfils P. Association of Krouse Classification for Sinonasal Inverted Papilloma With Recurrence: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;143(11):1104-10.



9. EKLER

9.1. Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 09.09.2021-E.161207



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Etik Komisyonu

Sayı : E-77082166-604.01.02-161207
Konu : Değerlendirme ve Onay

09.09.2021

Sayın Prof. Dr. Mehmet Birol UĞUR
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Tez danışmanı olduğunuz, araştırmacı grubu Mehmet BİROL UĞUR, İbrahim KUYUMCU, Mehmet Arda İNAN'dan oluşan, Üniversitemiz Tıp Fakültesi Hastanesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Arş.Gör.Dr.İbrahim KUYUMCU'nun uzmanlık tez çalışması olan '*Sinonazal İnverted Papilloma Hastalarında İnsan Papilloma Virüsü(HPV) Sıklığı ve Cerrahi Sonrası Nüks Gelişen-SCC(Skuamöz hücreli kanser) progrese olan Hastalarda HPV Pozitifliği ile İlişkisinin Araştırılması*' başlıklı tez çalışması ile ilgili araştırma önerisi Komisyonumuzun 07.09.2021 tarih ve 13 sayılı toplantısında görüşülmüş olup,

Çalışmanın, yapılması planlanan yerlerden izin alınması koşuluyla yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmadığına oybirliği ile karar verilmiş ve karara ilişkin imza listesi ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Araştırma Kod No: 2021 - 834

Prof. Dr. İsmail KARAKAYA
Komisyon Başkanı

Ek:1 Liste



10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: İbrahim

Soyadı: Kuyumcu

Doğum Yeri ve Tarihi: Bursa, 19.10.1992

Eğitimi:

2017-2022 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim

Dalı

2010-2016 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

2006-2010 İnegöl Zeki Konukoğlu Anadolu Öğretmen Lisesi

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Kuruluşlar: Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi
Derneği

Bilimsel Etkinlikleri:

Diğer Dergilerde Yayımlanan Makaleler

- I. **İdiyopatik Spontan Beyin Omurilik Sıvısı Rinore: Endoskopik Onarım Sonuçlarını Etkileyen Faktörler**

Karamert R., Kuyumcu İ., Düzlü M., Ceylan A., Tutar H., Yılmaz M.

Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi, cilt.28, sa.1, ss.57-63, 2020
(Diğer Kurumların Hakemli Dergileri)

Hakemli Kongre / Sempozyum Bildiri Kitaplarında Yer Alan Yayınlar

- I. **İdiyopatik Spontan Beyin Omurilik Sıvısı Rinore: Endoskopik Onarım Sonuçlarını Etkileyen Faktörler**

Karamert R., Kuyumcu İ., Düzlü M., Ceylan A., Tutar H., Yılmaz M

3. Kafa Tabanı Bilimsel Kongresi , Antalya, Türkiye, 22-25 Mart 2018

Boyun Cerrahisi Kongresi, Antalya, Türkiye, 7- 11 Kasım 2018



11. KABUL VE ONAY

