T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
PATOLOJİ KLİNİĞİ

BAŞ BOYUN BÖLGESİNDEKİ SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMLARDA IL-1 İLE P16 EKSPRESYONLARININ İMMÜNHİSTOKİMYASAL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ, ARALARINDAKİ İLİŞKİNİN SAPTANMASI VE PROGNOSTİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ

Dr. Yağmur Çiman

TIPTA UZMANLIK TEZİ
ANKARA/2024

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
PATOLOJİ KLİNİĞİ

BAŞ BOYUN BÖLGESİNDEKİ SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMLARDA IL-1 İLE P16 EKSPRESYONLARININ İMMÜNHİSTOKİMYASAL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ, ARALARINDAKİ İLİŞKİNİN SAPTANMASI VE PROGNOSTİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ

Dr. Yağmur Çiman

Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Sema Hücümenoğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ
ANKARA/2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, tezimin her aşamasında her türlü desteği, anlayışı ve kolaylığı sağlayan saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Sema Hücümenoğlu'na

Tez sürecinde deneyimleriyle bana yol gösteren, tezin değerlendirilmesinde yardımlarını esirgemeyen, çalışmaktan onur duyduğum Uzm. Dr. Fatma Aslan Yay'a,

Her konuda bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım klinik eğitim sorumlumuz Doç. Dr. Mehmet Zengin ve idari sorumlumuz Uzm. Dr. Muzaffer Çaydere'ye

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve tecrübelerini aktaran, yetişmemde büyük katkı ve emekleri olan Doç. Dr. Pınar Celepli, Uzm. Dr. Mehmet A. Gönültaş, Uzm. Dr. Eylem Pınar Eser, Uzm. Dr. Ülker Karagece Yalçın, Uzm. Dr. Özlem Tanas Işıkcı, Uzm. Dr. Fatma Altıntaş Güzel'e

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve dost olarak gördüğüm tüm değerli asistan arkadaşlarıma, patolojide ekip çalışmasının ne kadar önemli olduğunu fark etmemi sağlayan tüm laboratuvar teknisyenlerimize ve güler yüzlü sekreterlerimize teşekkür ederim.

Tüm yaşamım boyunca yanımda olan ve beni sonsuz destekleyen, tüm hatalarıma ve huzursuzluklarıma göz yuman canım annem, babam ve teyzeme, sevgisini ve inancını her an hissettiren, bugünlere gelmem için çok emek veren, sırdaşım ve yoldaşım biricik abime sonsuz sevgi ve saygımı sunarım.

Dr. Yağmur ÇİMAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR iv
TABLOLAR v
ŞEKİLLER vi
RESİMLER vii
ÖZET viii
ABSTRACT x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. ORAL KAVİTE ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ 3
2.2. DUDAK ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ 3
2.3. DİL ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ 3
2.4. BUKKAL MUKOZA ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ 4
2.5. DAMAK ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ 5
2.6. AĞIZ TABANI ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ 5
2.7. OROFARİNKS ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ 5
2.8. NAZOFARİNKS ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ 6
2.9. LARİNKS ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ 7
2.10. BAŞ BOYUN KANSERLERİ 9
2.10.1. Epidemiyoloji 9
2.10.2. Etiyoloji 10
2.10.3. Baş Boyun Kanserleri Histopatolojisi ve Alt Tipleri 14
2.10.4. Tedavi ve Prognoz 17
2.10.5. Baş Boyun Kanseri ve HPV İlişkisi 18
2.10.6. Baş Boyun Kanseri ve IL-1 İlişkisi 20
3. GEREÇ VE YÖNTEM 22
3.1. VAKA SEÇİMİ VE VERİLERİN TOPLANMASI 22
3.2. OLGULARIN HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ 24
3.3. OLGULARIN İMMÜNHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRMESİ 24
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER 26
4. BULGULAR 27

4.1. GENEL BULGULAR 27
4.2. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR 27
4.3. İMMÜNHİSTOKİMYASAL BULGULAR 28
4.4. P16 EKSPRESYONUNUN KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLER İLE İLİŞKİSİ 29
4.5. P16 EKSPRESYONUNUN EKSİZYONEL BİYOPSİ ÖRNEKLERİNDEKİ HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLER İLE İLİŞKİSİ 31
4.6. IL-1A EKSPRESYONUNUN KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLER İLE İLİŞKİSİ 33
4.7. IL-1A EKSPRESYONUNUN EKSİZYONEL BİYOPSİ ÖRNEKLERİNDEKİ HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLER İLE İLİŞKİSİ 36
5. TARTIŞMA 46
6. SONUÇLAR 53
7. KAYNAKÇA 54
8. ÖZGEÇMİŞ 60
9. EKLER 62

KISALTMALAR

BBSHK : Baş ve Boyun Skuamöz Hücreli Karsinomu

HPV : Human Papilloma Virüsü

IL-1α : Interlökin-1 alfa

EBV : Epstein-Barr Virüsü

RT : Radyoterapi

CTLA4 : Sitotoksik T-Lenfosit Antijeni 4

CYP1A1 : Sitokrom P450 1A1

GSTM1 : Glutatyon S-Transferaz Mu 1

MAPK : Mitojen Aktive Protein Kinaz (Mitogen- Activated Protein Kinase)

VEGF : Vasküler Endoteliyal Büyüme Faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor)

TGFβ : Transforme edici Büyüme Faktörü Beta (Transforming Growth Factor Beta)

NFκB : Nükleer Faktör Kappa B (Nuclear Factor kappa B)

UICC : Uluslararası Kanser Kontrol Merkezi (Union for International Cancer Control)

AJCC : Amerikan Kanser Komitesi (American Journal of Cancer Committee)

CAP : Amerikan Patoloji Koleji (College of American Pathologists)

HCV : Hepatit C Virüsü

HSV : Herpes Simplex Virus

IARC : Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (The International Agency for Research on Cancer)

TCGA : Kanser Genom Atlası (The Cancer Genome Atlas)

MMP : Matriks Metalloproteinaz

RB1 : Retinoblastom ile İlişkili Protein

OS : Overall Survival (Genel Sağkalım)

TORS : Transoral Robotik Cerrahi

TABLOLAR

Tablo 1. P16 immünhistokimyasal boyanma skorlaması 25
Tablo 2. P53 immünhistokimyasal boyanma skorlaması 26
Tablo 3. IL-1α immünhistokimyasal boyanma skorlaması 26
Tablo 4. Hastaların klinikopatolojik özellikleri 27
Tablo 5. Eksizyonel biyopsi örneklerinde histopatolojik değerlendirme 28
Tablo 6. Olguların immünhistokimyasal özellikleri 29
Tablo 7. p16 ekspresyonunun klinikopatolojik özelliklere göre dağılımı 31
Tablo 8. Eksizyonel biyopsi örneklerinde p16 ekspresyonunun histopatolojik özelliklere göre dağılımı 32
Tablo 9. IL-1α ekspresyonunun klinikopatolojik özelliklere göre dağılımı 34
Tablo 10. Eksizyonel biyopsi örneklerinde IL-1α ekspresyonunun histopatolojik özelliklere göre dağılımı 37

ŞEKİLLER

Şekil 1. P16 boyanma skoru ile p53 boyanma skoru arasındaki ilişki..... 30
Şekil 2. IL-1α boyanma skoru ile p53 boyanma skoru arasındaki ilişki..... 35
Şekil 3. IL-1α boyanma skoru ile p16 boyanma skoru arasındaki ilişki..... 35
Şekil 4. IL-1α boyanma skoru ile cerrahi sınır durumu arasındaki ilişki 37

RESİMLER

Resim 1. Makroarray yöntemi ile hazırlanmış parafin blok ve H&E preperat..... 23
Resim 2. İyi diferansiye tümör örneği (H&E x100)..... 38
Resim 3. Orta diferansiye tümör örneği (H&E x100) 38
Resim 4. Az diferansiye tümör örneği (H&E x200)..... 39
Resim 5. Perinöral invazyon alanı (H&E x200)..... 39
Resim 6. Tümör cerrahi sınır pozitifliği (H&E x200)..... 40
Resim 7. İmmünhistokimyasal olarak kontrol over seröz karsinom dokusunda p16 boyanması (x200)..... 40
Resim 8. İmmünhistokimyasal olarak kontrol testis dokusunda IL-1α boyanması (x100)..... 41
Resim 9. İmmünhistokimyasal olarak p16 ile skor 0 (negatif) boyanma (x40) 41
Resim 10. İmmünhistokimyasal olarak p16 ile skor 1 (negatif) boyanma (x200) 42
Resim 11. İmmünhistokimyasal olarak p16 ile skor 2 (pozitif) boyanma (x100) 42
Resim 12. İmmünhistokimyasal olarak p53 ile wild tip boyanma (x100)..... 43
Resim 13. İmmünhistokimyasal olarak p53 ile mutant/ null tip boyanma (x100) ... 43
Resim 14. İmmünhistokimyasal olarak p53 ile mutant tip boyanma (x40)..... 44
Resim 15. İmmünhistokimyasal olarak IL-1α ile skor 0 boyanma (x100)..... 44
Resim 16. İmmünhistokimyasal olarak IL-1α ile skor 1 boyanma (x100)..... 45
Resim 17. İmmünhistokimyasal olarak IL-1α ile skor 2 boyanma (x100)..... 45

BAŞ BOYUN BÖLGESİNDEKİ SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMLARDA IL-1 İLE P16 EKSPRESYONLARININ İMMÜNHİSTOKİMYASAL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ, ARALARINDAKİ İLİŞKİNİN SAPTANMASI VE PROGNOSTİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ

ÖZET

Amaç: Baş boyun skuamöz hücreli karsinomu (BBSHK), bu bölgede en sık görülen kanser türüdür ve son yıllarda HPV (Human Papilloma Virüsü) ile ilişkili olguların artması, hastalığın etiyolojisinde önemli bir değişikliğe yol açmıştır. BBSHK'nın tanısında HPV tespiti önemli bir gereklilik olup, p16 immünhistokimya kullanımı rutin uygulamada tercih edilmektedir. BBSHK gelişimi ve tümör agresifliğinin artışı, proinflamatuar bir sitokin olan IL-1α ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmanın amacı, IL-1α ve p16 immünhistokimyasal belirteçlerinin BBSHK prognozundaki yerini ve önemini araştırmak ve BBSHK tedavisinde IL-1α ve HPV'ye yönelik tedavi protokollerine katkı sağlamaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya, 2012-2022 yılları arasında Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü'nde BBSHK tanısı almış 203 olgu dahil edilmiştir. Olgular, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2022 Baş Boyun Tümörleri sınıflamasına göre morfolojik olarak yeniden değerlendirilmiştir. Parafin bloklar üzerinde p16 ve IL-1α antikorları kullanılarak immünhistokimyasal ekspresyon düzeyleri analiz edilmiştir.

Bulgular: Olgularda p16 ve IL-1α kuvvetli pozitiflik oranları sırasıyla %9.9 ve %13.3 olarak tespit edilmiştir. P16 ekspresyonu ile yaş, cinsiyet, tümör diferansiyasyonu, tümör lokalizasyonu, p53, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon ve cerrahi sınır durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Benzer şekilde, IL-1α ekspresyonunun da yaş, cinsiyet, tümör diferansiyasyonu, tümör lokalizasyonu, p53, lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon ile anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır. Bununla birlikte, IL-1α ve p16 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir

ilişki tespit edilmemiştir. Ancak, güçlü IL-1α ekspresyonu ile pozitif cerrahi sınır durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Sonuç: p16 ile IL-1α ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Ancak, IL-1α'nın kötü prognostik faktörlerle ilişkili olduğuna dair çalışmaların varlığı ve çalışmamızda güçlü IL-1α ekspresyonunun kötü prognostik bir faktör olan pozitif cerrahi sınır ile ilişkili olması, bu konuda daha geniş serilerle daha fazla çalışmanın gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: p16, BBSHK, IL-1α, prognoz

EVALUATION OF IL-1 AND P16 EXPRESSION BY IMMUNOHISTOCHEMISTRY IN SQUAMOUS CELL CARCINOMAS OF THE HEAD AND NECK REGION, DETERMINATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN THEM, AND THEIR ASSOCIATION WITH PROGNOSTIC PARAMETERS

ABSTRACT

Objective: Squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC) is the most common type of cancer in this region. In recent years, the increasing number of cases associated with HPV (Human Papillomavirus) has led to a significant change in the etiology of the disease. Detecting HPV is crucial in the diagnosis of HNSCC, and the use of p16 immunohistochemistry is commonly preferred in routine practice. The development and increased aggressiveness of HNSCC have been linked to the expression of the proinflammatory cytokine IL-1α. This study aims to investigate the role and significance of IL-1α and p16 immunohistochemical markers in the prognosis of HNSCC and to contribute to the development of treatment protocols targeting IL-1α and HPV in the management of HNSCC.

Materials and Methods: The study included 203 cases diagnosed with HNSCC at the Pathology Department of Ankara Training and Research Hospital between 2012 and 2022. The cases were morphologically re-evaluated according to the 2022 World Health Organization (WHO) classification of Head and Neck Tumors. Immunohistochemical expression levels were analyzed using p16 and IL-1α antibodies on paraffin blocks.

Results: The rates of p16 positivity and IL-1α strong positivity were found to be 9.9%, 47.8%, and 13.3%, respectively. No significant relationship was found between p16 expression and age, gender, tumor differentiation, tumor localization, p53, lymphovascular invasion, perineural invasion, and surgical margin status. Similarly, IL-1α expression showed no significant association with age, gender, tumor differentiation, tumor localization, p53, lymphovascular invasion, and perineural invasion. Additionally, there was no statistically significant relationship between IL-

1α and p16 expression. However, a statistically significant relationship was observed between strong IL-1α expression and positive surgical margins.

Conclusion: No significant relationship was found between p16 and IL-1α expression. However, the presence of studies suggesting that IL-1α is associated with poor prognostic factors, along with our finding that strong IL-1α expression is associated with the poor prognostic factor of positive surgical margins, highlights the need for further studies with larger series.

Keywords: p16, HNSCC, IL-1α, prognosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Baş ve boyun kanserleri dünya genelinde en yaygın yedinci kanser olup en sık skuamöz hücreli karsinom görülmektedir (1). Baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomu (BBSHK), bu bölgeyi döşeyen skuamöz epitelden köken alan malignite grubudur ve daha sık olarak oral kavite, larinks ve farinkste görülür (2).

Amerikan kanser derneği verilerine göre 2023 yılında, 54.540 yeni BBSHK vakası ve BBSHK nedenli 11.580 ölüm meydana gelmiştir (3). Genellikle ileri yaş erkeklerde görülmektedir.

Etiyolojide çevresel faktörlerin rolü oldukça önemlidir. Önceki yıllarda vakaların büyük çoğunluğu tütün ve alkol kullanımı nedeniyle ortaya çıkarken, günümüzde başta orofarinks lokalizasyonu olmak üzere HPV ilişkili vaka sayısı artmaktadır (4).

Güncel prognostik faktörler esas olarak hastanın yaşı, evre, lokalizasyon, performans durumu, sigara kullanım öyküsü ve human papilloma virüsünün (HPV) varlığı gibi parametrelere dayanmaktadır (5).

Sigara ile ilişkili vakalar gelişmekte olan ülkelerde daha ileri yaş erkek hastalarda ve kötü prognozlu iken, HPV ile ilişkili vakaların gelişmiş ülkelerde daha genç beyaz ırk erkek popülasyonunda görüldüğü daha iyi prognoza sahip olduğu bilinmektedir (6). HPV'nin etiyoloji, hasta demografisi, lokalizasyon ve prognozda artan önemi nedeniyle BBSHK tanısında HPV tespiti önem kazanmaktadır. HPV; protein kapsidi ile ayırt edilebilen 20'den fazla yüksek riskli serotipi olan bir DNA virüsüdür. HPV ile ilişkili BBSHK en sık orofarinks lokalizasyonunda görülürken vakaların büyük çoğunluğundan (%90) HPV-16 sorumludur (7). HPV tespitinde p16 immünhistokimyasal pozitifliği rutin kullanımda kolay, ucuz ve etkili bir yöntem olması dolayısıyla önerilir.

Kronik inflamasyon ile kanserin kabul gören bir ilişkisi vardır. Tümör alanlarında yaygın olarak görülen proinflamatuar bir sitokin olan interlökin-1 (IL-1), kanserde önemli inflamatuar faktörlerden biri olarak kabul edilir ve karsinogenez, tümör büyümesi, metastaz ile ilişkilendirilmiştir (8). Artan kanıtlar, BBSHK gelişimini

kronik inflamasyon ve özellikle IL-1 sinyali ile ilişkilendirmiştir. Ayrıca IL-l' in tümör ekspresyonu, BBSHK'larda artan tümör agresifliği ile ilişkilidir (8).

Bu çalışmada amaç proinflamatuar sitokin olan IL-1 ve HPV göstergesi olan p16 immünhistokimyasal belirtecinin baş boyun skuamöz hücreli karsinomlarının prognozundaki yeri ve önemini araştırmak, BBSHK tedavisinde IL-1'e ve HPV'ye yönelik tedavi protokollerinin kullanılmasına katkı sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.ORAL KAVİTE ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ

Oral kavite önde dudak, arkada orofarinks, üstte sert damak, altta dil ve ağız tabanı ve yanlarda yanaklar ile sınırlı alandır.

2.2.DUDAK ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ

Oral kaviteyi sınırlayan sindirim sisteminin başlangıcını oluşturan çiğneme sırasında gıdaların dışarıya çıkmasına engel olan fonksiyonel iki deri kıvrımıdır. Deri ile dudak mukoza geçiş zonuna vermilion bölgesi denir. Bu alanda kıl follikülleri bulunmaz, orbikularis oris kası, labial damarlar, sinir ve çok sayıda minör tükürük bezi vardır. Dudak kanlanması üst dudak vermilion sınırının alt dudak vermilion sınırı ile buluştuğu alanda fasial arterin dalı olan labial arterler tarafından sağlanır (9). Üst dudak lenfatik drenajı submandibular, infraparotid ve preauriküler lenf düğümlerine olurken alt dudak lenfatik drenajı ise submental ve submandibular lenf düğümlerine olur (9). Dudağın duyusal innervasyonu ve açma kapama hareketi trigeminal sinirin dalları tarafından, orbikularis oris kası ve yüz ifadesinde kullanılan dudak çevresi kasların innervasyonu ise fasial sinir dalları tarafından sağlanır (9,10).

Vermilion alanında derinin keratinize skuamöz epiteli yerini oral mukozaya bırakır. Vermilion bölgesindeki epitel ince, papiller dermisi uzun ve yüzeye yakındır. Zengin kapiller ağ ince epitel altında görülür bu da dudağa kırmızı rengini verir (11). Dudak mukozası; kuru mukoza, ıslak mukoza ve labial mukozadan oluşur. Kuru mukoza ve ıslak mukoza sınırı alt ve üst dudakların üst üste geldiği birleştiği yerdir. Birleşim yerinin dışarıda kalan kısım kuru mukoza içeride kalan ıslak mukozadır. Islak mukoza oral kaviteye doğru yerini labial mukozaya bırakır. Dudak mukozası non keratinize çok katlı skuamöz epitelden oluşup çok sayıda değişik boyutta mikst gland içerir (11).

2.3.DİL ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ

Dil, ağız tabanı üzerinde yerleşmiş müköz membran ile kaplı konuşma ve yutma açısından özel işlevi olan çizgili kasların oluşturduğu oral kavite birimidir (11,12). Dil arka kısmında V şeklinde bulunan sulkus terminalis ile 2 kısma ayrılır

(13). Dilin ön 2/3'lük kısmı oral kaviteye dahilken arka 1/3'lük kısmı orofarinks dahildir (12). Ön kısım ağız tabanı üzerinde serbestçe hareket eder. Dilin şeklini ve yutma konuşma gibi ana işlevlerini belirleyen çizgili kaslarıdır (12). İntrensek ve ekstrensek kaslardan oluşur. Ekstrensek kaslar; genioglossus, hyoglossus, styloglossus ve palatoglossus kasları dilin hareketini sağlarken intrensek kaslar dile şeklini verir ve yiyeceklerin tükürük ile karışmasını sağlar (12).

Dil kanlanması eksternal karotid arterin ana dallarından olan lingual arter tarafından sağlanır (14). Tat duyusunu korda timpani alır (15). Karışık bir lenfatik drenajı vardır. Dilin uç kısmı submental lenf nodlarına, ön iki yan kısım submandibular lenf nodlarına, ön 2/3'lük orta kısım ve dil kökü bilateral derin lenf nodlarına drene olur (14). Dilin orta hattında yerleşen malign tümörlerinin lenfatik yayılma olasılığı varsa her iki servikal zincir de etkilenebileceğinden cerrahisi dikkatli yapılmalıdır (16).

Dilin dorsal yüzeyi çiğneme basıncına maruziyeti nedeniyle keratinize skuamöz epitel ile kaplı olup epitel parakeratotiktir (11). Dil arka ve alt yüzeyi non-keratinize skuamöz epitel ile örtülüdür. Yüzeyde küçük çıkıntılar yapan papillalar bulunur. Tat alma duyu reseptörü olan papillalar 4 tiptir; filiform, fungiform, foliat ve sirkumvallat. Filiform papilla üzerindeki epitel parakeratinizedir.

2.4.BUKKAL MUKOZA ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ

Üst, alt dudak ve yanak iç yüzeylerini kaplayan mukozadır. Arkada pterygomandibular junction ile birleşir. Bukkal mukozanın hareketli yapısı konuşmada, yutmada ve doğal yüz ifadesinde yardımcıdır ve bu nedenle günlük yaşam ve sosyal aktiviteler için hayati öneme sahiptir (12). Sensörinöral innervasyonu trigeminal sinirin maksiller ve mandibular dalından alır. Lenfatik drenajı ise submental ve submandibular lenfatiklere olur (15).

Bukkal mukoza, nonkeratinize skuamöz epitel ve altında lamina propriadan oluşur. Lateral yüzeyde, bukkal mukozanın altındaki çok sayıda minör tükürük bezi ve üç büyük tükürük beziyle birlikte tükürük salgılayarak ağız boşluğunu nemlendirir (12).

2.5.DAMAK ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ

Oral kavitenin tavanını oluşturan oral kavite ile nazal kaviteyi ayıran alandır. Ön 2/3'lük alan sert damak iken arka 1/3'lük alan yumuşak damaktır. Damak desenden palatin arterden beslenir (16). Venöz drenajı ise pterygoid venöz pleksusa olur.

Sert damak mukozası çiğneme basıncına maruziyetinden dolayı keratinize skuamöz epitel ile kaplıdır. Yoğun düzensiz kollajenize bağ dokusu kemik periostuna sıkıcı yapıştığından hareket etmez (17).

Yumuşak damak, oral kaviteden nazofarinks ve orofarinkse kadar uzanan nonkeratinize skuamöz epitel ile kaplı hareketli kısımdır. Submukozası gevşek olup bol miktarda müköz ve seröz bez içerir. Damak çizgili kasları, diğer çizgili kas liflerinden farklı bir sitoskeletal yapıya sahiptir ve bu nedenle desmin pozitifliği olmayabilir veya minimal olabilir (11).

Uvula, yumuşak damağa benzer mikroskopiye sahiptir. Kas lifleri ve ağırlıklı olarak müköz tükürük bezi içerir.

2.6.AĞIZ TABANI ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ

Ağız tabanı, mandibulanın lingual yüzeyinden önde dilin ventral yüzeyine, arkada ise glossotonsillar oluğa kadar uzanır (18). Dilin frenulumu bu alanı ikiye böler, submandibular ve sublingual tükürük bezi kanalları buraya açılır (19). Ağız tabanı vaskülerizasyonu arteria lingualis ve vena lingualis tarafından sağlanır innervasyonu ise nervus lingualis yapar (20).

Nonkeratinize skuamöz epitelden oluşan mukozal membran ince ve rete çıkıntıları kısa olup alttaki yapılara gevşekçe bağlıdır (11). Submukoza, biraz yağ dokusu ve çok sayıda küçük tükürük bezleri (sublingual müköz bezleri) içerir (11).

2.7.OROFARİNKS ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ

Orofarinks dil kökü, tonsil, yumuşak damağı içeren anatomik bölümdür. Yutma ve solunumda önemli bir rol oynar. Önde sirkumvallat papilla, üstte yumuşak damağın süperior alanı, yanlarda palatin tonsilleri, arkada faringeal konstriktör kaslar

ve altta hyoid kemiğin yatay düzlemi ile sınırlıdır (21). Dil kökü, lingual arter ve dalları tarafından beslenir lenfatik drenajı bilateral servikal lenf nodlarına olurken sensörinöral duyu alımı vagus (X) siniri, afferent innervasyon glossopharyngeal (IX) sinir ve efferent innervasyon hypoglossal (XII) sinir tarafından sağlanır (21). Tonsiller kanlanmasını ise fasial arterin dalı olan faringeal arter, lingual arterin posterior dalları ve internal maksiller arterin palatin dalları aracılığıyla alır. İnnervasyonu maksiller sinirin küçük palatin dalları ve glossofaringeal sinir dalları tarafından sağlanır (21).

Orofarinks yüzeyde nonkeratinize çok katlı skuamöz epitel ile kaplı submukozada çoğunluğu müköz minör tükürük bezleri ve dağınık lenfoid agregatlar içerir.

Dil kökü, sirkumvallat papillalardan vallekulaya ve yan taraflarda glossopalatin sulkuslara kadar olan alanı kapsar. Yüzeyde çok katlı skuamöz epitel ile örtülü bol submukozal lenfoid doku içeren lingual tonsili bulundurur. Lingual tonsil, 35 ila 100 düzensiz mukozal katlantı ile kaplıdır bu nedenle taşlı bir görünüme sahiptir (13). Tonsiller lingual tonsil, palatin tonsil ve farengeal tonsil ile lenfoid dokulardan oluşan farinkste yer alan Waldeyer halkasını oluşturur. Palatin tonsiller, palataglossus ve palatofaringeus kaslarının oluşturduğu fossada yer alır. Tonsil yüzeyi nonkeratinize çok katlı skuamöz epitelden oluşur. Serbest mukoza invajinasyonu ile oluşan 10-20 kript deskuame olmuş epitel, lenfosit ve bakterilerden oluşan kalsifiye olabilen epitel divertikülleri oluşturabilir (22). Epitel ile lenfoid doku arasında geçiş genellikle belirsizdir (11).

2.8.NAZOFARİNKS ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ

Nazofarinks, yumuşak damak süperiorundaki farinks kısmıdır. Ön duvar nazal kavitenin posterior kısmı, üst duvar nazofarinks mukozayla kaplı oksipital kemik ve sfenoid kemiğin arka gövde kısmı, arka duvar klivus ve servikal omurga, yan duvarlar Rosenmuller fossa ve östaki tüp ostiumu, altta ise orofarinks ile devamlılık gösterir (18,23). Nazofarinksin posterolateralinde mukoza ile kaplı bir çukur olan Rosenmüller fossası bulunur.

Nazofarinks ile orofarinks arası geçiş normalde açıktır ancak yumuşak damağın, hareket ederek oral ve nazal kaviteyi ayırması, konuşmanın uygun olarak sağlanmasını ve yiyeceklerin nazal kaviteye kaçmasını önlemek için gereklidir (11). Kanlanması asendan faringeal arter, lenfatik drenajı üst derin servikal lenf nodların, inervasyonu ise esas olarak IX (glossopharyngeal) ve X (vagus) kranial sinirlerinin dallarından oluşan faringeal pleksus tarafından sağlanır (23).

Nazofarinksin ön ve arka duvarlarının alt bölümünü ve yan duvarların ön yarısını kapsayan skumöz epitel, nazofaringeal mukozanın büyük bir kısmını oluşturur (11). Özellikle koana arkası ve arka duvarın tavanını silyalı solunum yolu epiteli oluşturur. Nazofarinksin diğer kısımları, arka yan duvarlar ve arka duvarın orta bölümü dahil olmak üzere, yassı ve solunum tipi epitellerin karışık dağılımından oluşan geçiş zon epiteli tarafından örtülmüştür (23). Submukoza, minör tükürük bezleri ve belirgin bir lenfoid bileşen içerir (23).

2.9.LARİNKS ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ

Larinks, solunum ve fonasyonda rolü olan bir organdır. Yetişkinde C3-C6 servikal vertebra hizasında farinksi trakeaya bağlayan larinks, büyük damarlar arasında uzanım gösterir. Yutma sırasında hareket eder. Larinks iskelet yapısı, bir dizi kıkırdaktan oluşur. Kıkırdakları birbirine bağlayan fibröz membranlar ve birçok kas tarafından hareket ettirilir (22). Larinksi oluşturan kıkırdaklar; tekli tiroid, krikoid ve epiglot kıkırdakları ile çiftli aritenoid, kuneiform ve kornikulat kıkırdaklarıdır. Tiroid kıkırdak en büyük laringeal kıkırdaktır. Üst ön yerleşimli, kanat şeklindedir. Krikoid, tiroid ve aritenoid kıkırdaklar hyalen kıkırdaktır ve yetişkinde kemikleşir. Krikoid kıkırdak halka şeklindedir ön ark kısmı dik ve darken arka kısım yassı laminerdir. Epiglot, dil ve hiyoid arkasında, larinks girişinin önünde eğik olarak yukarıya doğru uzanan ince, yaprak benzeri elastik bir kıkırdak plakasıdır (22). Piramide benzeyen aritenoid kıkırdak krikoid kıkırdak üzerine yerleşmiştir. Kornikulat kıkırdaklar, elastik kıkırdaktan oluşan iki konik nodüldür. Aritenoid kıkırdakların uçları ile eklem yapar bazen kaynaşmış olarak görülebilir. Krikoid ve tiroid kıkırdaklar birbirleriyle eklem oluştururken, aritenoid ve krikoid kıkırdaklar da birbirleriyle eklem yaparlar. Her iki kıkırdak eklemi de diartrodial yapıdadır (11).

Larinks kas grupları ekstrensek ve intrinsek olarak 2 gruba ayrılır. Ekstrensek kaslar çiftler halinde bulunur ve larinksin genel düzeyde hareketine yardımcı olur. İntrensek kaslar ses üretimi, laringeal kıkırdaklar ve laringeal foldların hareketlerinden sorumludur. Bu kas grubu laringeal kıkırdaklar arasında bulunur. Transvers aritenoid kası hariç, bu kaslar bilateraldir. Rima glottisi kapan kaslar; lateral krikoaritenoid, interaritenoid ve tiroaritenoid kasıdır, rima glottisi açan tek kas posterior krikoaritenoid kasıdır.

Larinks anatomik olarak supraglottik, glottik, infraglottik ve paraglottik alanlardan oluşur. Supraglottik alan, epiglot ucundan başlayıp gerçek vokal kordun süperioruna kadar olan kısımdır. Glottik alan, gerçek vokal kord ve anterior posterior kommisürleri içeren kısımdır. Subglottik alan, gerçek vokal kord alt kısımından trakeaya uzanır. Paraglottik alan, altta konus elastikus, yanlarda tiroid kıkırdak, içte ve arkada piriform sinüs ile sınırlı yağ dokusu ve bağ dokusu içeren alandır. Lenfatik ve kan damar içerir ancak lenf nodu içermez (24).

Larinksin arteriyel beslenmesi, iki çift arterden oluşur: superior laringeal arterler, superior tiroid arterin karotid arterden köken alan dallarından köken alırken inferior laringeal arterler, inferior tiroid arterin subklavyen arterden köken alan dallarından gelir. Arterler ile aynı isimdeki venler ile drene olup paralel seyreder. Süperior laringeal ven internal juguler vene drene olurken inferior laringeal ven ise inferior tiroid vene katılır. Supraglottik bölgesi zengin lenf ağına sahip olup drene olan lenfatikler süperior laringeal arterle birlikte seyreder, tirohyoid membranı geçer ve genellikle her iki üst derin servikal lenf nodlarına dökülür. İnfraglottik düzey bazı lenf damarları konus elasticus'u aşarak prelaringeal (Delphian) ve/veya pretrakeal ve paratrakeal lenf nodlarına ulaşır, diğerleri ise inferior laringeal arterle birlikte ilerleyerek alt derin servikal nodlara katılır (24). Glottik düzey lenfatik açısından fakir olup buradaki tümörlerin metastazı daha nadirdir. Priform sinüs drenajı, derin servikal lenf gruplarına ve bazen de paratrakeal bezlere olur ve lenfatik drenaj açısından zengindir (25).

Larinks histolojisinde epitel yaşam boyu değişiklik gösterir. Yenidoğan döneminde gerçek vokal kord dışında larinks mukozasının neredeyse tamamı siliyalı kolumnar epitel ile döşelidir. Erişkinde ise epiglot yüzeyi ve vokal kord nonkeratinize

çok katlı skuamöz epitel, yalancı vokal kord, ventrikül, supraglottik ve subglottik yüzey psödostratifiye silyalı kolumnar epitel ile döşelidir (24). Supraglottik ve subglottik alandaki siliyalı kolumnar epitel ile vokal kord çok katlı skuamöz epitel arasında geçiş epiteli olan transizyonel epitel bulunur. Ayrıca özellikle sigara içicilerde siliyalı kolumnar epitel alanlarından skuamöz epitelden oluşan yamasal alanlar görülür (26). Serömüköz bezler larinkste yaygın olarak bulunur en sık yalancı vokal korddadır (24). Vokal kord lamina propriasında epitel ile vokal ligaman arasında Reinke boşluğu adı verilen özellikli bağ dokusu bulunur (11). Lenfatik içermeyen Reinke boşluğu birkaç kapiller ve nadiren serömüköz gland içerir. Larinkste iki çift paraganlion vardır bunlardan; süperior paraganglionlar supraglottik ve yalancı kord içinde lokalize, inferior paraganglionlar ise genellikle krikoid kıkırdak yakınında bulunur (27).

2.10. BAŞ BOYUN KANSERLERİ

Baş ve boyun kanseri, paranazal sinüsler, nazal kavite, oral kavite, farinks ve larinks bölgelerinde gelişen epitelyal tümörleri ifade eden geniş bir terimdir. En sık bu alanda skuamöz hücreli karsinom görülmektedir. Bu bölgedeki organların solunum ve yutma gibi hayati fizyolojik işlevleri ve karmaşık anatomileri nedeniyle tedavileri son derece karmaşıktır ve önem arz eder.

2.10.1. Epidemiyoloji

Baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomu (BBSHK), dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu olup, insidans ve mortalite oranları coğrafi bölge ve demografik özelliklere göre büyük farklılıklar göstermektedir. 2020 GLOBOCAN tahminlerine göre, BBSHK dünya genelinde en yaygın yedinci kanser türüdür ve yaklaşık 890.000 yeni vaka (dünya genelindeki tüm kanser teşhislerinin yaklaşık %4,5'i) ve yılda 450.000 ölümle (küresel kanser ölümlerinin yaklaşık %4,6'sı) sonuçlanmıştır. BBSHK insidansının artmaya devam edeceği ve 2030 yılına kadar yıllık 1,08 milyon yeni vakaya ulaşacağı öngörülmektedir (28).

BBSHK, ileri yaş erkek ve düşük sosyoekonomik statüye sahip bireylerde daha yüksek oranda gözlemlenmektedir. Erkeklerde, kadınlara kıyasla gelişme riski 2-4 kat daha fazladır (29). Viral ajanla ilişkili olmayan BBSHK'nin medyan teşhis yaşı

66 iken, HPV ile ilişkili orofaringeal kanser ve Epstein Barr virüsü (EBV) ile ilişkili nazofaringeal kanserin medyan teşhis yaşı sırasıyla yaklaşık 53 ve 50'dir (29).

BBSHK'nin insidans oranları, Güney ve Güneydoğu Asya'da yüksek olup, ardından Orta ve Doğu Avrupa ile Güney Amerika gelmektedir (28).

Son yirmi yılda baş ve boyun kanserinin genel insidansında hafif bir azalma tespit edilmiştir; ancak, dil kökü ve tonsil kökenli vakalarda artış gözlenmiştir ve bu artışın ABD ve Avrupa ülkelerindeki genç yetişkinlerde daha belirgin olabileceği düşünülmektedir (30). Birleşik Krallık'ta, orofaringeal skuamöz hücreli karsinom erkeklerde %7.3, kadınlarda %6.5 oranında artmış ve oral skuamöz hücreli karsinom erkeklerde %2.8 ve kadınlarda %3.0 oranında artış göstermiştir; en büyük artış düşük sosyoekonomik statüye sahip kişilerde görülmüştür (28). ABD ve Batı Avrupa'da ise HPV ile orofaringeal enfeksiyon oranlarındaki artış, BBSHK'nin prevalansına katkıda bulunmaktadır.

2.10.2. Etiyoloji

Epidemiyolojik çalışmalar, DSÖ Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından sınıflandırılan BBSHK için çeşitli risk faktörlerini ortaya koymuştur (29). Bunlar içerisinde çevresel faktörler özellikle sigara ve alkol kullanımı önemli yer tutar. Ayrıca başta HPV olmak üzere viral ajanlar, çevresel karsinojenler, kötü oral hijyen, beslenme yetersizliği, genetik yatkınlık ve immünsüpresif durumlar sayılabilir.

2.10.2.1. Sigara Kullanımı

Baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomlarının (BBSHK) etiyolojisinde sigara kullanımı önemli bir rol oynamaktadır. Tütün, yüksek sıcaklıkta yanma sırasında açığa çıkan özellikle orofarinkste DNA'ya zarar vererek kanser gelişimine yol açan polisiklik aromatik hidrokarbonlar, nitrozaminler, aromatik aminler ve aldehitler gibi birçok kanserojen kimyasal içermektedir (28). Yoğun sigara içenlerin BBSHK geliştirme riski, sigara içmeyenlere kıyasla 5-25 kat artmış olup, pipo ve puro içenler de daha düşük ancak yine de artmış risk altındadır (28).

Genetik faktörler de bu riske katkıda bulunmaktadır. Belirli genetik ve metabolik yatkınlıklara sahip bireyler, özellikle ağır içici olanlar, sigarayla birlikte BBSHK geliştirme riski açısından en yüksek risk altında olan gruptur. Çocukluk döneminde pasif içiciliğe maruz kalmak, BBSHK için 1.28 OR (Odds Ratio)'a sahiptir (28).

Tütün ve alkolün birlikte kullanımı, BBSHK gelişiminde çarpan etkisi yapmaktadır. Ağır sigara içenler ve alkol tüketenler, BBSHK geliştirme riskini 35 kat artırmaktadır (29). Alkol, bir çözücü olarak işlev görerek mukozal dokuların sigara dumanı veya yiyeceklerdeki nitritler gibi kanserojenlere duyarlılığını artırır (28). Bu etki, tütün ve alkolün birlikte kullanımının BBSHK riskini daha da artırmasına neden olmaktadır.

Sonuç olarak, sigara kullanımı BBSHK'nin başlıca risk faktörlerinden biri olup hem bağımsız olarak hem de alkolle birlikte kullanıldığında riski önemli ölçüde artırmaktadır Tütün ürünlerinin kullanımının azaltılması ve halk sağlığına yönelik önlemler, BBSHK insidansını azaltmada kritik bir rol oynamaktadır.

2.10.2.2. Alkol Tüketimi

Alkol tüketimi, baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomlarının (BBSHK) etiyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. Alkol, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından grup 1 kanserojen olarak sınıflandırılmış olup, oral kavite, farinks, larinks, özofagus, karaciğer, kolorektal kanser ve meme kanseri riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (31). Alkol tüketiminin, özellikle sigara içmeyenler arasında, dünya genelinde baş ve boyun skuamöz hücreli karsinom vakalarının %4'ünden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (28).

Alkol tüketimi miktarı ve sıklığı ile BBSHK riski doz-bağımlı bir şekilde artmaktadır. Tüm içiciler için göreceli risk 1.3 kat ve ağır içiciler (günde >50 g) için 2.5 kat artmaktadır (28).

Alkolün bir çözücü olarak işlev görmesi, mukozal dokuların sigara dumanı veya yiyeceklerdeki nitritler gibi kanserojenlere duyarlılığını artırır. Etanolün, alkol dehidrojenaz (ADH) enzimi tarafından asetaldehide dönüştürülmesi, DNA ile

reaksiyona giren ve DNA adductları oluşturan mutajenik bir ara metabolit oluşturur (28). Bu adductlar ya mutasyona neden olur ya da DNA sentezini engelleyerek kanser gelişimini tetikler (28,31).

Genetik faktörler de alkolle ilişkili BBSHK riskine katkıda bulunmaktadır. Etanolün alkol dehidrojenaz tarafından üretilen asetaldehitin mutajenik olduğu da gösterilmiştir (28). Bu etki, tütün ve alkolün birlikte kullanımının BBSHK riskini daha da artırmasına neden olmaktadır (31).

Asetaldehit dehidrojenazın, asetaldehiti parçalayan enzimin varyantlarına sahip hastalar, ağır alkol tüketimiyle birlikte BBSHK riskinin daha yüksek, kemoradyoterapiye direnç riskinin daha fazla ve genel olarak kötü prognoza sahip oldukları bulunmuştur (28).

2.10.2.3. Viral Etkenler

Kanser etiyolojisinde viral ajanların etkisi bilinmektedir. BBSHK özellikle Epstein-Barr virüsü (EBV) ve kronik hepatit C virüsü (HCV) kritik faktörler olarak öne çıkmaktadır. Nazofarinks karsinomu, dünya genelinde nadir görülmekle birlikte, Güney Çin gibi bazı bölgelerde oldukça yaygındır ve bu bölgelerde en sık teşhis edilen kanser türleri arasında yer almaktadır. Araştırmalar, nazofarinks karsinomunun gelişiminde birincil neden olarak Epstein-Barr virüsünün (EBV) önemli rol oynadığını ortaya koymuştur (28).

Herpes Simplex Virus'un tip 1'i (HSV-1) özellikle oral kavite tutulumlu kanserlerin küçük bir bölümünde kofaktör olarak rol oynadığı eski yapılan birkaç çalışmada ifade edilmiştir (32). Hepatit C Virüs (HCV) enfeksiyonunun, baş ve boyun kanserleri üzerindeki etkisi tam olarak belirlenmemiş olsa da bu virüsün diğer kanser türleriyle olan bağlantısı göz önünde bulundurulduğunda, BBSHK gelişiminde de rol oynayabileceği düşünülmekte olup etkisini belirleme için daha fazla araştırma yapılmalıdır.

HPV'nin BBSHK etiyolojisinde çok önemli rol oynamaktadır. Çalışmamızın asıl konusu olan virüs ile ilgili ayrıntılı bilgilendirme sonraki bölümlerde sunulacaktır.

Viral enfeksiyonların kontrol altına alınması, BBSHK'nın görülme sıklığını azaltmak için etkili bir strateji olabilir.

2.10.2.4. Genetik Yatkınlık

Baş ve boyun kanserlerinin etiyolojisinde genetik yatkınlık önemli bir rol oynamaktadır. Bu kanser türlerinin gelişiminde birçok risk faktörü bulunmakla birlikte, genetik ve kalıtsal faktörler de dikkate değer bir etkiye sahiptir.

BBSHK gelişiminde bazı bireylerin genetik ve metabolik yatkınlıkları önemli rol oynar. Fanconi anemisi (FA) olan bireyler, DNA tamirinde bozulma ile karakterize edilen nadir, kalıtsal bir genetik hastalıktan muzdarip olup, oral kavite başta olmak üzere BBSHK geliştirme riski 500-700 kat artmıştır ancak BBSHK gelişme eğiliminin sorumlu mekanizmalar tam olarak bilinmemekle birlikte, FA yolak genlerindeki değişikliklerin bu durumda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (29).

Meta-analizler, karsinojen metabolizmasında ve bağışıklık sisteminde rol oynayan genlerdeki polimorfizmlerin artan BBSHK riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Özellikle, sitotoksik T lenfosit antijen 4 (CTLA4), IL10, sitokrom P450 1A1 (CYP1A1) ve glutatyon S-transferaz μ1 (GSTM1) genlerindeki polimorfizmler, bu riskin artmasında önemli rol oynamaktadır (29).

Sonuç olarak belirli genetik değişiklikler, bireylerin bu kanser türlerine karşı duyarlılığını artırmakta ve çevresel faktörlerle birleştiğinde riski daha da yükseltmektedir.

2.10.2.5. Beslenme

Baş ve boyun kanserlerinin (BBSHK) etiyolojisinde beslenmenin önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Beslenme alışkanlıkları, kanser riskini artıran veya azaltan çeşitli faktörler içermektedir.

BBSHK riskini azaltmada meyve ve sebze tüketiminin olumlu etkileri olduğu belirlenmiştir. Yeterli miktarda meyve ve sebze tüketimi, özellikle oral kavite ve farinks kanserleri için koruyucu bir etki gösterebilir (33). Demir eksikliğinin neden

olduğu Plummer-Vinson sendromu hipofaringeal skuamöz hücreli karsinom gelişim riskini artırmaktadır (34).

Pan masala, tütün çiğneme, betel quid, areka fındığı, gutka ve khaini gibi ürünler, kullanıcılarında oral skuamöz hücreli karsinom (OSCC) riskini artıran kanserojen maddeler içerir. Betel quid ve areka fındığının, tütünlü veya tütünsüz olarak çiğnenmesi OSCC riskini artırmakta olup, bu nedenle grup 1 kanserojen olarak sınıflandırılmaktadır (31).

2.10.2.6. Radyasyon

Radyasyonun BBSHK üzerine etkisi sınırlıdır. Ultraviyole ışınlara bağlı alt dudak karsinomları gelişebilir. Baş boyun bölgesinde radyasyon maruziyetine bağlı olarak skuamöz hücreli karsinomdan ziyade tiroid karsinomları ve sarkomlarda etiyolojide rol almaktadır.

2.10.3. Baş Boyun Kanserleri Histopatolojisi ve Alt Tipleri

BBSHK büyük çoğunluğu konvansiyonel tiptir. Konvansiyonel skuamöz hücreli karsinom (SHK) histolojik tanısında diferansiasyon ve invazyon önemlidir. Histopatolojisinde keskin sınırlı polihedral, ovoid şekilli skuamöz hücrelerin birbiriyle anastomozlaşması ve birbirine tutunmasını sağlayan hücreler arası köprüler izlenir. Değişen derecede hücre içi ve hücre dışı keratin vardır. İnfiltratif tümör adaları merkezinde genellikle nekrotik debri ile karışık ekstrasellüler keratin gözlenir. İnvazyon, tümör hücrelerinin bazal membranı adalar, kordon veya tek hücre şeklinde aşması sonucu olur. İnvazyonun olduğu alanda stroma sıklıkla dezmoplastik ve değişen oranda inflamasyona sahiptir. Sitolojik olarak küçük bazaloid morfolojide indiferansiye hücreler ve büyük geniş eozinofilik sitoplazmalı keskin sınırlı poligonal şekilli hücrelerden oluşabilir. Sitolojik atipide belirgin nükleol, tek hücre nekrozu ve atipik mitoz görülür.

SHK derecelendirme, N/S(nükeus/sitoplazma) oranı, nükleer morfoloji, mitotik indeks, atipi şiddeti, stromal reaksiyon ve keratinizasyon gibi özelliklere göre yapılır. ≤ 4 hücreden oluşan yuvaların varlığı "budding" olarak adlandırılır, ancak bu,

farklılaşma derecelendirme kriteri olarak dahil edilmemiştir (35). Tümör geleneksel olarak normal skuamöz epitel benzerliğine göre üç diferansiasyona ayrılır.

İyi diferansiye SHK, normal skuamöz hücrelere benzer morfolojiye sahip tümör adaları santralinde hem hücre içi hem hücre dışı keratinizasyon gösterir. Nükleer atipi hafif, N/S oranı kısmen korunmuştur. Mitotik aktivite çok düşüktür.

Orta diferansiye SHK, iyi diferansiyeye göre daha az keratinizasyona ve daha fazla nükleer atipiye sahiptir. Nükleusların çoğu matür ve nükleer düzensizlikler görülür. Mitoz artmış olarak izlenir.

Az diferansiye SHK, keratinizasyon yok denecek kadar az ve ekstrasellüler keratin izlenmez. Skuamöz morfolojiyi yansıtmadığıdan tanınması zordur. Tümör adaları küçük bazen tabakalar yapar ve tek hücre infiltrasyonu görülür. Sitolojik atipi belirgin, pleomorfiktir. Mitotik indeks yüksektir. Yaygın nekroz izlenebilir. Derecelendirme tek başına prognoz ile iyi korelasyon göstermez (36).

Lenfovasküler ve perinöral invazyon izlenir ve genellikle az diferansiye tümörlerde kötü prognoz ile ilişkilidir.

Konvanisyonel SHK özellikle orofaringel bölgede HPV ile ilişkili olarak görülür. HPV ilişkili SHK'lar baş boyun bölgesinde özellikle lingual ve palatin tonsiller kriptlerine lokalize, nonkeratinize bazaloid morfolojidedir (37). Keratinize SHK'lar geneleksel risk faktörleri olan sigara ve alkol ile ilişkilidir.

2.10.3.1. Verrüköz Karsinom

İleri yaş hastalarda baş boyun bölgesinde daha sık oral mukozada daha az sıklıkta ise larinkste görülür. Etiyolojide sigara, alkol kullanımı ve kötü oral hijyen yer alır. Ekzofitik gelişim gösteren siğil benzeri tümöral lezyonlardır. İyi diferansiye morfolojideki skuamöz epitelden oluşan filiform çıkıntılara sahiptir. Epitel yüzeye doğru maturasyon gösterir. Yüzeyde bol keratoz 'kilise kulesi' benzeri görüntü oluşturur (38). Ekspansil büyüme ve tümör tabanı stromada lenfoplazmasitik inflamasyon görülür. Minimal sitolojik atipi ve düşük mitotik aktivite izlenir. Tümör sitolojik olarak malign morfolojide olmaması nedeniyle invazyonun tespiti tanı için

son derece önemlidir. Ancak konvansiyonel SHK'dan farklı olarak düzensiz infiltrasyon göstermez. Bu nedenle verrüköz hiperplaziden ayrımı son derece zordur.

2.10.3.2. Papiller Skuamöz Hücreli Karsinom

İleri yaş erkek hastalarda sıklıkla larinks ve hipofarinks lokalizasyonunda görülür. Ekzofitik ve papiller morfolojidedir. Çok katlı skuamöz epitelle çevrili papilla yapıları, matürasyon kaybı, artmış N/S oranı, nükleer düzensizlik ve tam kat mitoz vardır. Fibrovasküler korda lenfoplazmasitik hücreler görülür. Bu morfoloji nonkeratinize tip papiller SHK'da görülürken keratinize tip papiller SHK'da yüksek dereceli displazi gösteren skumöz epitelden oluşan papilla yapıları vardır. Nonkeratinize tip HPV arasında ilişki vardır (35).

2.10.3.3. Bazaloid Skuamöz Hücreli Karsinom

İleri yaş erkek hastalarda daha sık görülen nadir bir alt tiptir. Orofarinks, hipofarinks ve larinkste multifokal tutulum eğilimindedir (38). HPV ilişkili bazaloid SHK'lar daha çok orofarinks lokalizasyonunda görülürken hipofarinks ve larinks lokalizasyonunda HPV ilişkisi tipik değildir (35). Periferal palizatlanmaya sahip solid ada, kribriform, kordon ve glandüler paternde N/S oranı artmış immatür morfolojide hücrelerden oluşur. Solid adaların arasında miksoid ve hyalinize stromal depozitler görülür bu görünüm 'yapboz' benzeri bir morfolojiye neden olur. Yüksek mitotik indeks, yaygın apopitotik cisimler ve komedonekroz alanları vardır.

2.10.3.4. İğsi Hücreli Karsinom

İleri yaş erkeklerde en sık larinkste daha sonra orofarinkste, nazofarinkste görülür. HPV ile ilişkisi nadirdir. Polipoid lezyonlar olduğundan yüzeyi sıklıkla ülseredir. Tümör pleomorfik, hiperkromatik ve yüksek mitotik aktiviteye sahip iğsi hücrelerden oluşur. Yüzey epiteli varlığıunda epitelde displazi görülür. Çoğu tümör hipersellülerdir ve farklı paternler gösterebilir. Stromal kollajenizasyondan zengin tümörler hiposellüler görülebilir. Konvansiyonel veya farklı alt tip SHK'lar ile birliktelik gösterebilir. Osteokondrojinöz veya rabdomyoblastik gibi heterolog farklılaşma vakaları %7'sinde görülür (35).

2.10.3.5. Adenoskuamöz Karsinom

Larinkste en sık görülürken oral kavite ve farinks takip eder. HPV ile ilişkisi bildirilen az sayıda vaka vardır. Yüzey epitelinden gelişen skuamöz ve glandüler diferansiasyon gösteren bifazik malign tümördür. Skuamöz komponent daha çok yüzey yerleşimli ve iyi diferansiye morfolojiye sahipken glandüler komponent ise daha derin yerleşimli kribriform ve tübüloglandüler yapılar oluşturur. Mukus içeren hücreler vardır ve PAS, Alcian blue ve müsikarmin gibi histokimyasal boyalar ile gösterilebilir. Nekroz, mitoz, perinöral ve vasküler invazyon sıktır.

2.10.3.6. Lenfoepitelyal Karsinom

İleri yaş erkek hastalarda baş boyun bölgesinde larinks ve hipofarinks lokalizasyonunda görülen nadir bir tümördür. Undiferansiye nazofaringeal karsinoma benzerliği ile bilinir ancak EBV neredeyse tamamında negatiftir (35). Tabakalar ve adalar şeklinde sinsityal patern yapan veziküler nükleuslu nükleolü belirgin hücrelerden oluşur. Yaygın lenfoplazmasitik hücre infiltrasyonu gösterir. Yüksek mitotik aktivite ve apopitotik cisimler vardır.

2.10.4. Tedavi ve Prognoz

BBSHK tedavi yaklaşımı hastanın yaşı, genel durumu, tümörün yerleşim yeri ve evre gibi faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Ayrıca HPV ilişkili ve HPV bağımsız vakalarda prognoz ve patogenizdeki farklılıklarından dolayı tedavi yaklaşımları değişmektedir. Vakaların %30-40 kadarı erken evre lokalize hastalıkla başvurur. Bu vakalarda tümör lokalizasyonuna göre tek modal tedavi uygulanır (39). Örneğin oral kavite tümörlerinde cerrahi öncelikli seçenek iken farinks ve larinks yerleşimli tümörlerde radyoterapi (RT) uygulanabilir. Çoğu vaka lokal ileri evrede başvurmaktadır bu grupta en az 2 modül içeren çoklu modal tedaviler uygulanır. Tümör lokalizasyona göre cerrahi sonrası adjuvan tedavi veya tek başına eş zamanlı kemoradyoterapi uygulabilir. HPV ilişkili orofaringeal SHK'larda uzun yaşam beklentisi ve kemoradyoterapinin uzun dönem etkilerinden korunmak için yeni geliştirilen transoral robotik cerrahi (TORS) yaygın olarak kullanılmaktadır (39). Ancak kemoradyoterapi ve TORS'un birbirine üstünlüğünü gösterecek daha fazla

çalışmaya ihtiyaç vardır. Nüks ve/veya metastatik hastalıkta ise HPV ilişkili vakalar, HPV ilişkisiz vakalara kıyasla daha uzun overall survival (OS) sahiptir. Yine de her iki grup hastanın sağkalım oranları düşüktür. Bu hasta gruplarında sitotoksik kemoterapi yanında hedefe yönelik tedavi ve immün kontrol noktası inhibitörleri içeren sistemik tedavi seçenekleri öne çıkmaktadır.

BBSHK'da prognoz; tümör boyutu, yerleşim yeri, etiyoloji, bölgesel veya uzak organ metastazlarına bağlı olarak büyük ölçüde değişir. HPV ile ilişkili BBSHK özellikle hiç sigara içmemiş hastalarda evre IV hastalıkta bile önemli ölçüde daha iyi prognoza sahiptir (40). Bazı büyük çalışmalarda, HPV ile ilişkili BBSHK'da 5 yıllık sağkalım oranları %90'a yaklaşmaktadır ancak uzak organ metastazları uzun süreden sonra alışılmadık yerlerde ortaya çıkabilir birden fazla organı tutma olasığı HPV negatiflere göre daha yüksektir (41).

2.10.5. Baş Boyun Kanseri ve HPV İlişkisi

Baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomu (BBSHK), dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. İnsan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonu, özellikle orofaringeal kanserler arasında giderek artan bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. HPV, mukozadaki mikro hasarlı alanlara nüfuz ederek, skuamöz epitelin bazal tabakasındaki hücreleri enfekte eder (39). HPV, cinsel yolla bulaşan en yaygın enfeksiyonlardan biridir ve özellikle gelişmiş ülkelerde BBSHK vakalarının büyük bir kısmından sorumludur. Enfekte olmuş hücrelerin büyük çoğunluğu immün sistem tarafından ortalama 1-2 yıl içinde temizlenir. Ancak, HPV enfeksiyonunun temizlenememesi, yıllar içinde kansere dönüşmesine neden olabilir. Bu nedenle, profilaktik HPV aşılaması, yüksek riskli HPV oral enfeksiyonu riskini önemli ölçüde azaltmakta ve HPV ile ilişkili BBSHK'nın önlenmesinde umut vadetmektedir. Yüksek riskli HPV oral enfeksiyonu prevalansı erkeklerde kadınlardan belirgin şekilde daha yüksek ve homoseksüel olan erkeklerde ise çok daha yüksektir.

HPV yaklaşık 8 kb genoma sahip, küçük, çift sarmallı, halkasal DNA virüsleridir. HPV'nin 150'den fazla serotipi bulunup yüksek riskli serotip olan HPV-16, HPV ilişkili BBSHK'nın büyük çoğunluğunu oluşturur. Ancak az sayıda vakada HPV-18, HPV-31, HPV-33 ve HPV-52 gibi diğer yüksek riskli HPV'ler de tespit

edilmiştir. HPV ile ilişkili BBSHK en sık orofarinkste görülür. Palatin tonsilde ya da dil kökünde ortaya çıkan orofarinks kanserlerinin yaklaşık %62'si HPV pozitif iken, orofarenksin diğer bölümlerinde yerleşen kanserlerde yaklaşık %25 HPV pozitifliği görülmektedir (42).

HPV genomu, yedi erken gen (E1-E7) ve iki geç gen (L1 ve L2) adı verilen iki viral gen kümesi içerir. Erken genler, iki adet düzenleyici (E1 ve E2) üç adet onkoprotein (E5, E6 ve E7) kodlar. E1-E5 genleri, öncelikle viral genomun replikasyonu ve transkripsiyonunda rol oynayan proteinleri kodlarken L1 ve L2 genleri ise viral kapsid proteinlerini kodlar. E6 ve E7 genleri, konak hücrede onkojenik dönüşüm için esastır. E6 proteini, ubikitinasyon proteini E6-AP ve tümör süpresör p53 ile bir kompleks oluşturarak p53'ün ubikitinasyonunu ve proteazomal yıkımını teşvik eder. HPV negatif BBSHK'de TP53 (p53'ü kodlayan) geni sık sık silinir veya mutasyona uğrar, ancak HPV pozitif BBSHK'de bu gen nadiren değişime uğrar çünkü p53, E6 proteininin etkisiyle ortadan kaldırılır (29). E7 proteini, hücre döngüsü düzenleyicisi retinoblastom ile ilişkili protein (RB1) ile güçlü bir şekilde bağlanarak RB1'in proteazomal yıkımını ve E2F ailesi transkripsiyon faktörlerinin serbest bırakılmasını teşvik eder. Serbest bırakılan E2F proteinleri, hücre döngüsünü G1-S kontrol noktasında S fazına geçmesini sağlar. E7 ayrıca, diğer birçok hücre döngüsü düzenleyici proteinlerin seviyelerini ve/veya hücresel aktivitesini etkileyen etkileşimlerde bulunur. E7'nin RB1 işlevini bozması, p16INK4A'nın geri bildirim yoluyla up regülasyonuna yol açar ve p16INK4A ekspresyonunun tespiti, orofaringeal tümörleri HPV pozitif olarak sınıflandırmak için yaygın olarak kullanılır (29). E6 ve E7'ye ek olarak, E5 de hücre döngüsü ilerlemesini teşvik ederek onkojenik dönüşümde rol oynar. Amerikan Patoloji Koleji (CAP) konsensus önerileri, yeni teşhis edilen tüm orofaringeal kanserlerin p16INK4A için immünohistokimya kullanılarak HPV açısından test edilmelidir. Tanıda eşik değer olarak tümör hücrelerinin %70'inden fazlasında yaygın nükleer veya sitoplazmik pozitif boyanma olması belirlenmiştir (43).

HPV ilişkili BBSHK'lar farklı bir etiyoloji, moleküler özellikler ve prognoza sahip bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Sosyoekonomik düzeyi yüksek genç popülasyonu etkileyen orofarinks lokalizasyonunda sık görülen bir gruptur. Klasik

etiyolojiden farklı olarak sigara ile ilişkisi zayıftır ve çoklu seks partnerine sahip bireyleri daha çok etkiler. En dikkat çekici farklılıklardan biri de p53 fonksiyonunun HPV viral onkoprotein E6 tarafından wild tip p53 proteininin yıkımıyla bozulabilmesidir (39). HPV ilişkili BBSHK'lar, HPV bağımsız BBSHK'lardan çok daha az TP53 mutasyonuna sahiptir. Ayrıca HPV bağımsız BBSHK'lar CDKN2A, MYC, CCND1 gen alterasyonu içerirken HPV pozitif grup FGFR3, E2F1, TRAF3 gibi farklı gen alterasyonları içerir (39). Uluslararası Kanser Kontrol Merkezi (UICC) ve Amerikan Kanser Komitesi (AJCC), Kanser Evreleme El Kitabı'nın sekizinci baskısı HPV ilişkili BBSHK'ları için yeni bir evreleme sisteminin oluşturmuştur. Buna göre p16INK4A-pozitif orofaringeal kanser evreleme sistemi yedinci baskıya kıyasla prognostik ayrımı iyileşmiştir. Nodal evrelemenin revizyonu, özellikle 6 cm'den küçük herhangi bir ipsilateral lenf nodunun (yedinci baskı, N1–N2b) N1 hastalığı olarak sınıflandırılması ve nodal evrelemenin genel evre grubu üzerindeki etkisi, yedinci baskıdaki III–IVa evrelerinden sekizinci baskıda I–II evrelerine büyük bir evre geçişine neden olmuştur (29). HPV ilişkili BBSHK bu baskıda risk ayrımı iyileştiği halde, sekizinci baskıyı doğrulamak için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.10.6. Baş Boyun Kanseri ve IL-1 İlişkisi

IL-1 ailesi, toplam 11 üyesi olan geniş bir sitokin ailesidir. Bunlardan aynı reseptöre bağlanan üç üye vardır. İkisi aktif olan IL-1α ve IL-1β'dır. Üçüncü üye ise bir antagonist olan IL-1Ra'dır. IL-1Ra, IL-1 reseptörüne bağlandığında, sinyal iletilmez ve biyolojik bir yanıt oluşmaz. IL-1α ve IL-1β farklı genler tarafından kodlanmasına rağmen, biyolojik aktiviteleri aynıdır (8). IL-1α ve IL-1β, IL-1 reseptör tip 1 (IL-1R1) bağlanır. Ligand bağlandıktan sonra, reseptör IL-1 reseptör aksesuar proteini (IL-1RAP) ile bir heterodimer oluşturur (44). Bu da hücre içi çeşitli yolakları uyararak nükleer faktör kappa B (NFκB) ve mitojen-aktive protein kinaz (MAPK) sinyalini başlatarak IL-6 ve IL-8 gibi IL-1 hedef genlerinin ekspresyonuna yol açar. IL-1 ayrıca matriks metalloproteinazlar ve endoteliyal adezyon molekülleri gibi çeşitli pro-metastatik genleri ve vasküler endoteliyal büyüme faktörü (VEGF), kemokinler, prostaglandin (PG) E2, büyüme faktörleri ve transforme edici büyüme faktörü beta (TGFβ) gibi pro-anjiyojenik faktörleri indükler (8).

Pleiotropik bir proinflamatuar sitokin olan IL-1α'nın artmış gen ekspresyon ve protein üretimine sahip BBSHK'ların metastaz ile ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar vardır (8). IL-1α ekspresyonu, BBSHK'da tümör büyümesi, inflamasyon ve immün yanıtın baskılanması gibi çeşitli mekanizmalarla ilişkilidir. IL-1α'nın BBSHK'daki patojenik etkileri tam olarak anlaşılamasa da mevcut bulgular, bu sitokinin tümör hücrelerinin pro-survival ve metastaz yeteneğini önemli ölçüde artırdığını ve kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, IL-1α ekspresyonunun inhibe edilmesi, BBSHK tedavisinde potansiyel bir hedef olabileceği ve HPV enfeksiyonunun inflamatuar tümör mikroçevre ile ilişkilendirilmesi nedeniyle HPV ilişkili ve HPV bağımsız BBSHK'lar arasında IL-1α ekspresyonundaki farklılığının olup olmadığını akla getirmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. VAKA SEÇİMİ VE VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışmamız T.C. Sağlık Bakanlığı'nca; makam oluru ile 13 Kasım 2015 tarihinde yürürlüğe konulan İyi Klinik Uygulamalar (İKU) Kılavuzu'na ve Uluslararası Helsinki Bildirgesine uygun olacak şekilde gerçekleştirilmiş ve ek olarak Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'nca 1479 başvuru dosya numarası ile 06.12.2023 tarihinde onaylanmıştır.

Çalışmamıza; 01.01.2012 ile 31.12.2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniğinde patolojik preparatları incelenerek baş boyun bölgesinde yer alan skumöz hücreli karsinom tanısı konulmuş olan tüm hastalar dahil edilmiştir.

Baş boyun bölgesi dışındaki skumöz hücreli karsinom tanısı konulan, lam ve bloklarına ulaşılamayan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Hastaların patoloji preparatları bölümümüzdeki patoloji arşivinden; yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, cerrahi rezeksiyon tipi gibi klinik veriler ise hastane otomasyon sisteminden elde edilmiştir.

Baş boyun skumöz hücreli karsinom tanısı alan tüm hastaların patoloji raporları geriye dönük olarak taranmıştır. Olgulara ait hematoksilen & eozin (H&E) boyalı lamlar, tanı sırasında kullanılan immünohistokimyasal boyalı lamlar ve tümörlere ait yeterli doku içeren parafin bloklar patoloji laboratuvarı arşivinden çıkarılmıştır.

Olgulara ait lamlar Olympus BX51 ışık mikroskopu ile tekrar değerlendirilmiş ve tümörü en iyi yansıtan ve immnünhistokimyasal çalışma için en uygun parafin bloklar seçilmiştir.

Çalışmamızda, toplam 203 baş boyun skuamöz hücreli karsinom tanılı hastaya ait lezyonlar yer almakta olup, bu lezyonların 161'i insizyonel biyopsi ve 42'si eksizyonel biyopsi örneklerinden oluşmaktadır. İnsizyonel biyopsi örneklerinden, her

bir lama minimum 8 ve maksimum 12 örnek sığacak şekilde kesitler alınarak toplam 15 adet lam örneği hazırlandı.

Kalan 42 eksizyonel biyopsi örneğinden ise tümörü temsil eden alanları içerecek şekilde makroarray yapılarak, toplam 9 adet parafin blok hazırlandı. Makroarray için olgular arşiv bloklarından çıkarılarak kullanılacak alan işaretlendi ve bu işaretli alan, dermatoloji polikliniğinde deri biyopsisi almak için kullanılan 6 mm çapında "Paramount sterile dermal biopsy punch" aleti ile örneklendi. Çıkarılan dokuların parafini eritildikten sonra yeni bloklara 4 veya 5 adet makroarray dokusu konularak yeniden parafine gömüldü (Resim 1). Bu sayede, 161 insizyonel biyopsi olgusuna ait 15 adet lam ve 42 eksizyonel biyopsi olgusuna ait 9 adet lam ile toplamda 24 lam elde edilerek antikor, sarf malzemesi, iş gücü ve zamandan tasarruf sağlandı.



Resim 1. Makroarray yöntemi ile hazırlanmış parafin blok ve H&E preperat

3.2.OLGULARIN HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda bakılan parametreler içerisinde yer alan ve baş boyun skumöz hücreli karsinom histopatolojik derecelendirilmesinde kullanılan parametrelerin çoğu bu hastalık grubu için rutin olarak bakılmaktadır. Olguların tümör farklılaşma derecesi/ diferansiasyon (grade) ve eksizyonel biyopsi örneklerinde ayrıca tümör boyutu, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon ve cerrahi sınır durumu gibi histopatolojik özellikleri incelenmiştir.

BBSHK olgularında aşağıda belirtilen özelliklere göre histopatolojik prognostik kriterler detaylı bir şekilde değerlendirildi:

-Tümör farklılaşma derecesi/ diferansiasyon (grade): Broder'ın Grade Sistemi (1920) ve DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) 2022 Baş ve boyun tümörleri sınıflamasına göre değerlendirildi (Resim 2-4).

-Tümör boyutu: 2 cm altı (T1) ve 2 cm ve üzeri (T2/T3) şeklinde CAP Kanser Raporlama Protokollerine göre değerlendirildi.

-Lenfovasküler invazyon: Damar lümeninde tümör hücresi olup olmadığı kaydedildi.

-Perinöral invazyon: Tümör hücrelerinin nöral invazyon gösterip göstermediği değerlendirildi (Resim 5).

-Cerrahi sınır durumu: Cerrahi sınırlarda tümör olup olmadığı kaydedildi (Resim6).

3.3.OLGULARIN İMMÜNHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRMESİ

Mikroskopik değerlendirme için x4, x10, x20, x40 ve x100 objektifler ve x10 oküler içeren Olympus BX51 ışık mikroskopu kullanılmıştır.

Olguların tamamından pozitif yüklü lamlara 3 μm kalınlığında kesitler alınmıştır. Kesitler etüvde 40-50 dk arasında 75 derece sıcaklıkta bekletilip deparafinize hale getirildi. Bu kesitlere p53, p16 ve IL-1α immünhistokimyasal boyaları uygulanmıştır.

Ventana Benchmark Ultra kapalı sistem cihazında; GenomeMe $p16^{INK4A}$ (IHC116) fare monoklonal antikoru 1:300 dilüsyonda ve Abcam IL-1α (ab9614) tavşan poliklonal antikoru 1:200 dilüsyonda boyandı. Cihazdan çıkan kesitler 5-10 dk sabunlu suda yıkandı. Lamlar kurutuldu ardından %96'lık alkol ve ksilenden geçirilip el ile lamel kapatıldı.

P16, p53 ve IL-1α immünhistokimyasal boyanma oranlarının değerlendirilmesinde literatürde skorlama sistemleri mevcuttur. Çalışmamızdaki olguların p16 boyanma oranlarının değerlendirilebilmesi CAP konsensus önerilerine göre uygulandı (40). Literatürdeki verilere ve çalışmaya dahil edilen olguların p53 boyanma paternine bakılarak yapıldı (45). IL-1α değerlendirilmesi ise literatürdeki verilere ve çalışmaya dahil edilen olguların IL-1α boyanma paternlerine bakılarak yapıldı (44,46). P16 immünhistokimyasal boyası için seröz ovaryan karsinom dokusu (Resim 7); IL-1α için de testis dokusu (Resim 8) kontrol dokusu olarak kullanılmıştır.

Çalışmamızda kullanılan p16, p53 ve IL-1α skorlama sistemleri sırasıyla Tablo 1, Tablo 2 ve Tablo 3'te özetlenmiştir. Çalışma grubunda p16 immünhistokimyasal skorları gruplandığında skor 0-1 grup negatif, skor 2 grup pozitif olarak kabul edildi (Resim 9-10 ve Resim 11). P53 immünhistokimyasal skorları gruplandığında skor 1 grup wild tip, skor 0 ve skor 2 grup mutant tip olarak kabul edildi (Resim 12 ve Resim 13, 14). IL-1α immünhistokimyasal skorları gruplandığında skor 0 grup negatif (Resim 15), skor 1 zayıf pozitif (Resim 16) ve skor 2 güçlü pozitif olarak kabul edildi (Resim 17).

Tablo 1. P16 immünhistokimyasal boyanma skorlaması

Skor	Boyanma paterni
0	Tümör hücrelerinin %50'sinden az boyanma veya boyanma yok
1	Tümör hücrelerinin %50-%69 nükleer ve/veya sitoplazmik boyanma
2	Tümör hücrelerinin %70 ve üzeri nükleer ve/veya sitoplazmik boyanma

Tablo 2. P53 immünhistokimyasal boyanma skorlaması

Skor	Boyanma paterni
0	Boyanma izlenmedi (Mutant tip)
1	Tümör hücrelerinde değişken heterojen nükleer boyanma (Wild tip)
2	Tümör hücrelerinin en az %80'inde kuvvetli nükleer boyanma (Mutant tip)

Tablo 3. IL-1α immünhistokimyasal boyanma skorlaması

Skor	Boyanma paterni
0	Boyanma izlenmedi
1	Tümör hücrelerinde zayıf ve soluk nükleer boyanma
2	Tümör hücrelerinde güçlü ve belirgin nükleer boyanma

3.4.İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

İstatistiksel analiz için IBM SPSS for Windows 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL) programı kullanıldı. Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama Standart Sapma, Ortanca, (Min-Max) değerleri kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Kolmogorov Smirnov testinden yararlanıldı. Sürekli verilerin 3 gruplu değişkenler arasındaki karşılaştırmalarında normal dağılıma uyan verilerde (yaş karşılaştırmalarında) Tek yönlü varyans analizi, normal dağılıma uymayan verilerde Kruskal Wallis Varyans kullanıldı. Sürekli verilerin 2 gruplu değişkenler arasındaki karşılaştırmalarında normal dağılıma uyan verilerde (yaş karşılaştırmalarında) Bağımsız gruplarda t test, normal dağılıma uymayan verilerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact test kullanıldı. Tüm sonuçlarda istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1.GENEL BULGULAR

BBSHK tanısı konulan 203 hastaya ait materyal değerlendirildi. BBSHK tanılı en küçük hasta yaşı 33 iken en büyük hasta yaşı ise 87 olmakla birlikte tüm grubun yaş ortalaması 61.64±10 yıl olarak saptanmıştır. Hastaların %50.7'si 62 yaş ve üzerindedir. Hastaların %88'inin erkek, %12'sinin ise kadın olduğu izlenmiştir. Hastaların %75.9'unda tümör larinks yerleşimliyken, %18.2'si oral kavite, %5.9'u orofarinks yerleşimi göstermektedir. Tüm hastalarda %79.3 insizyonel biyopsi, %20.7'sinde ise eksizyonel biyopsi olmak üzere cerrahi rezeksiyon uygulanmıştır.

4.2.HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Patoloji preparatları güncel sınıflama sistemine göre yeniden değerlendirilen hastalarda DSÖ-2022 tümör farklılaşma derecesi iyi, orta ve az tümör oranları sırasıyla %26.1 (n=53), %57.6 (n=117) ve %16.3 (n=33)'dir. Hastaların klinikopatolojik bulguları Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Hastaların klinikopatolojik özellikleri

KARAKTERİSTİK	DEĞER (sayı/yüzde)
Yaş (ortanca)	
Ort ± SS	61.64±10.73
Ortanca (Min-Max)	62 (33-87)
Cinsiyet	
Erkek	178 (%87.7)
Kadın	25 (%12.3)
Cerrahi rezeksiyon tipi	
İnsizyonel biyopsi	161 (%79.3)
Eksizyonel biyopsi	42 (%20.7)
Yerleşim yeri	
Oral kavite	37 (%18.2)
Orofarinks	12 (%5.9)
Larinks	154 (%75.9)
DSÖ-2022 tümör farklılaşma derecesi (Diferansiasyon/Grade)	
İyi	53 (%26.1)
Orta	117 (%57.6)
Az	33 (%16.3)

Eksizyonel biyopsi örneklerine ait ortalama tümör boyutu 2.31±1.18 cm olup % 66.7'sinin tümör boyutu 2 cm ve üzerindedir. Örneklerin %38.1'inde (n=16) lenfovasküler invazyon izlenirken %61.9'nda (n=26) lenfovasküler invazyon yoktu. Vakaların %40.5'inde (n=17) perinöral invazyon izlenirken %59.5'unda (n=25) perinöral invazyon yoktu. Olguların % 9.5 (n=4)'ünde cerrahi sınır pozitifliği varken, %90.5 (n=38)'ünde ise cerrahi sınır negatif izlendi. Eksizyonel biyopsi örneklerinin histopatolojik değerlendirilmesi Tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5. Eksizyonel biyopsi örneklerinde histopatolojik değerlendirme

KARAKTERİSTİK	DEĞER (sayı/yüzde)
Tümör boyutu (ortanca) Ort ± SS Ortanca (Min-Max)	 2.31±1.18 2.35 (0.5-6.0)
Tümör boyutu grup <2 cm ≥2 cm	 14 (%66.7) 8 (%33.3)
Lenfovasküler invazyon Var Yok	 16 (%38.1) 26 (%61.9)
Perinöral invazyon Var Yok	 17 (%40.5) 25 (%59.5)
Cerrahi sınır durumu Tümör var Tümör yok	 4 (%9.5) 38 (%90.5)

4.3.İMMÜNHİSTOKİMYASAL BULGULAR

Hastaların patoloji preparatlarındaki p16 ve IL-1α immünhistokimyasal boyanma oranlarına göre belirlenen boyanma skorları değerlendirildiğinde, %9.9 (n=20) hastada p16 pozitifliği, %13.3 (n=27) hastada ise IL-1α güçlü pozitifliği, %47.8 (n=97) IL-1α zayıf pozitifliği saptanmıştır.

Hastaların tümörlerindeki p53 wild tip boyanma %18.7 (n=38), mutant tip boyanma %81.3 (n=165)'dür. Tüm immünhistokimyasal özellikler Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Olguların immünhistokimyasal özellikleri

KARAKTERİSTİK	DEĞER (sayı/yüzde)
P53	
Wild tip	38 (%18.7)
Mutant tip	165 (%81.3)
P16 skoru	
Negatif	183 (%90.1)
Pozitif	20 (%9.9)
IL-1α skoru	
0	79 (%38.9)
1	97 (%47.8)
2	27 (%13.3)

4.4.P16 EKSPRESYONUNUN KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLER İLE İLİŞKİSİ

P16 ekspresyonunun klinikopatolojik özelliklere göre dağılımı Tablo 7'de özetlenmiştir.

P16 pozitif 20 olgunun 17'si (%85) erkek iken 3'ü (%55) kadındı. P16 negatif 183 olgunun 161'i (%88) erkek iken 22'si (%12) kadındı. P16 ile cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

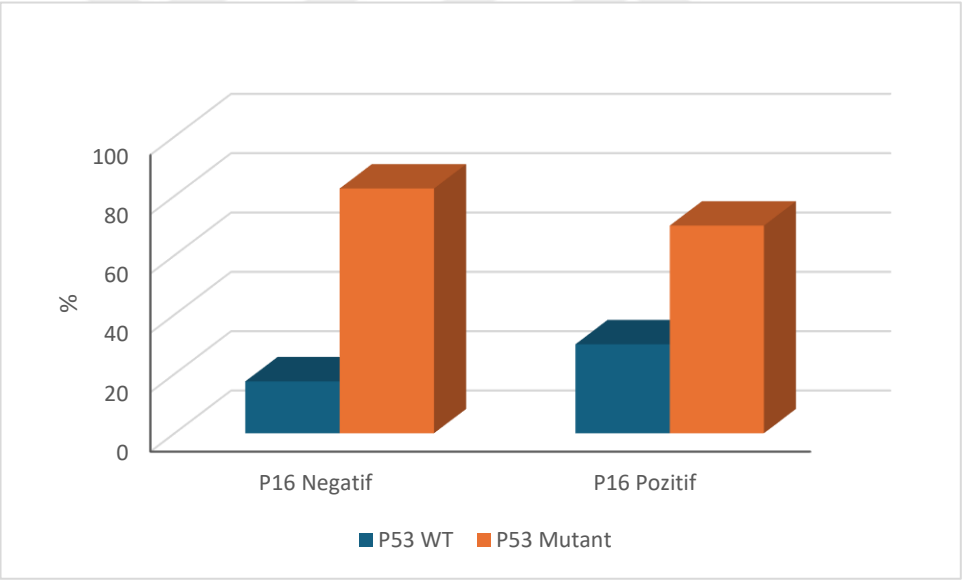
P16 pozitif 20 olgunun 11'i (%55) 62 yaş altı iken 9'u (%45) 62 yaş ve üzeriydi. P16 negatif 183 olgunun 89'u (%48.6) 62 yaş altı iken 94'ü (%51.4) 62 yaş ve üzeriydi. P16 ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

P16 pozitif 20 olgunun 5'i (%25) iyi, 11'i (%55) orta, 4'ü (%20) az tümör farklılaşma derecesine sahipti. P16 negatif 183 olgunun 48'i (%26.2) iyi, 106'sı (%57.9) orta, 29'u(%15.9) az tümör farklılaşma derecesine sahipti. P16 ile tümör farklılaşma derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

P16 pozitif 20 olgunun 3'ü (%15) oral kavite, 2'si (%10) orofarinks, 15'i (%75) larinks yerleşimliydi. P16 negatif 183 olgunun 34'ü (%18.5) oral kavite, 10'u (%5.5) orofarinks, 139'u (%76) larinks yerleşimliydi. P16 ile tümör yerleşim yeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0.05).

P16 pozitif 20 olgunun 6'sı (%30) p53 wild tip, 14'ü (%70) p53 mutant tip boyandı. P16 negatif 183 olgunun 32'si (%17.5) p53 wild tip, 151'i (%82.5) p53 mutant tip boyandı. P16 ile p53 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0.05) (Şekil 1).

P16 pozitif 20 olgunun 6'sı (%30) IL-1α negatif, 11'i (%55) IL-1α zayıf pozitif, 3'ü (%15) IL-1α güçlü pozitifti. P16 negatif 183 olgunun 73'ü (%39.9) IL-1α negatif, 86'sı (%47) IL-1α zayıf pozitif, 24'ü (%13.1) IL-1α güçlü pozitifti. P16 ile IL-1α arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0.05).



Şekil 1. P16 boyanma skoru ile p53 boyanma skoru arasındaki ilişki

Tablo 7. p16 ekspresyonunun klinikopatolojik özelliklere göre dağılımı

KARAKTERİSTİK	P16 NEGATİF (n=183)	P16 POZİTİF (n=20)	Test istatistiği	p
Yaş (yıl) $\bar{x}$±SS Ortanca (Min-Max)	61.64±10.64 62 (33-87)	61.55±11.86 60.5 (33-79)	t=0.037	0.970 [b]
Tümör Farklılaşma Derecesi (Diferansiasyon/Grade) İyi Orta Az	48 106 29	5 11 4	χ^2 =0.228	0.892 [c]
Tümör yerleşim yeri Oral kavite Orofarinks Larinks	34 10 139	3 2 15	χ^2 =1.072	0.571 [c]
P53 Wild tip Mutant tip	32 151	6 14	χ^2 =1.856	0.223 [c]
IL-1α skoru Skor 0 (negatif) Skor 1 (zayıf pozitif) Skor 2 (güçlü)	73 86 24	6 11 3	χ^2 =0.743	0.690 [c]

b : Bağımsız gruplarda t test.

c: Chi-Square Tests/Fisher's Exact test

4.5.P16 EKSPRESYONUNUN EKSİZYONEL BİYOPSİ ÖRNEKLERİNDEKİ HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLER İLE İLİŞKİSİ

P16 ekspresyonun eksizyonel biyopsi örneklerindeki histopatolojik özelliklere göre dağılımı Tablo 8'de özetlenmiştir.

P16 pozitif 3 olgunun (%7.14) 3'ünün (%100) de tümör boyutu 2 cm ve üzeriydi. P16 negatif 39 olgunun (%92.86) 14'ünün (%35.9) tümör boyutu 2 cm altı,

25'inin (%64.1) tümör boyutu 2cm ve üzeriydi. P16 ile tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0.05).

P16 pozitif 3 olgunun 1'inde (%33.3) lenfovasküler invazyon izlendi. P16 negatif 39 olgunun 15'inde (%38.5) lenfovasküler invazyon izlendi. P16 ile lenfovasküler invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0.05).

P16 pozitif 3 olgunun 2'sinde (%66.7) perinöral invazyon izlendi. P16 negatif 39 olgunun 15'inde (%38.5) perinöral invazyon izlendi. P16 ile perinöral invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0.05).

P16 pozitif 3 olgunun 3'ünde (%100) de cerrahi sınırda tümör yoktu. P16 negatif 39 olgunun 4'ünde (%10.3) cerrahi sınırda tümör varken 35'inde (%89.7) cerrahi sınırda tümör yoktu. P16 ile cerrahi sınır durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0.05).

Tablo 8. Eksizyonel biyopsi örneklerinde p16 ekspresyonunun histopatolojik özelliklere göre dağılımı

KARAKTERİSTİK	P16 NEGATİF (n=39)	P16 POZİTİF (n=3)	Test istatistiği	p
Tümör boyutu				
<2cm	14	0	χ^2 =1.615	0.539 [c]
≥2 cm	25	3		
Lenfovasküler invazyon				
Var	15	1	χ^2 =0.031	1.000 [c]
Yok	24	2		
Perinöral invazyon				
Var	15	2	χ^2 =0.920	0.556 [c]
Yok	24	1		
Cerrahi sınır durumu				
Tümör var	4	0	χ^2 =0.340	1.000 [c]
Tümör yok	35	3		

4.6.IL-1A EKSPRESYONUNUN KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLER İLE İLİŞKİSİ

IL-1α ekspresyonunun klinikopatolojik özelliklere göre dağılımı Tablo 9'da verilmiştir.

IL-1α güçlü pozitif 27 olgunun 23'ü (%85.2) erkek, 4'ü (%14.8) kadındı. IL-1α zayıf pozitif 97 olgunun (%47.8) 87'si (%89.7) erkek, 10'u (%10.3) kadındı. IL-1α negatif 79 olgunun 68'i (%86.1) erkek, 11'i (%13.9) kadındı. IL-1α ile cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

IL-1α güçlü pozitif 27 olgunun 15'i (%55.6) 62 yaş altı, 12'si (%44.4) 62 yaş ve üzeriydi. IL-1α zayıf pozitif 97 olgunun 48'i (%49.5) 62 yaş altı, 49'u (%50.5) 62 yaş ve üzeriydi. IL-1α negatif 79 olgunun 37'si (%46.8) 62 yaş altı, 42'si (%53.2) 62 yaş ve üzeriydi. IL-1α ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

IL-1α güçlü pozitif 27 olgunun 8'i (%29.6) iyi, 15'i (%55.6) orta, 4'ü (%14.8) az tümör farklılaşma derecesine sahipti. IL-1α zayıf pozitif 97 olgunun 20'si (%20.6) iyi, 58'i (%59.8) orta, 19'u (%19.6) az tümör farklılaşma derecesine sahipti. IL-1α negatif 79 olgunun 25'i (%31.6) iyi, 44'ü (%55.7) orta, 10'u (%12.7) az tümör farklılaşma derecesine sahipti. IL-1α ile tümör farklılaşma derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

IL-1α güçlü pozitif 27 olgunun 6'sı (%22.6) oral kavite, 4'ü (%14.8) orofarinks, 17'si (%63) larinks yerleşimliydi. IL-1α zayıf pozitif 97 olgunun 13'ü (%13.4) oral kavite, 4'ü (%4.1) orofarinks, 80'i (%82.5) larinks yerleşimliydi. IL-1α negatif 79 olgunun 18'i (%22.8) oral kavite, 4'ü (%5.1) orofarinks, 57'si (%72.1) larinks yerleşimliydi. IL-1α ile tümör yerleşim yeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

IL-1α güçlü pozitif 27 olgunun 3'ü (%11.1) p53 wild tip, 24'ü (%88.9) p53 mutant tip boyandı. IL-1α zayıf pozitif 97 olgunun 20'si (%20.6) p53 wild tip, 77'si (%79.4) p53 mutant tip boyandı. IL-1α negatif 79 olgunun 15'i (%19) p53 wild tip,

64’ü (%81) p53 mutant tip boyandı. IL-1α ile p53 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0.05) (Şekil 2).

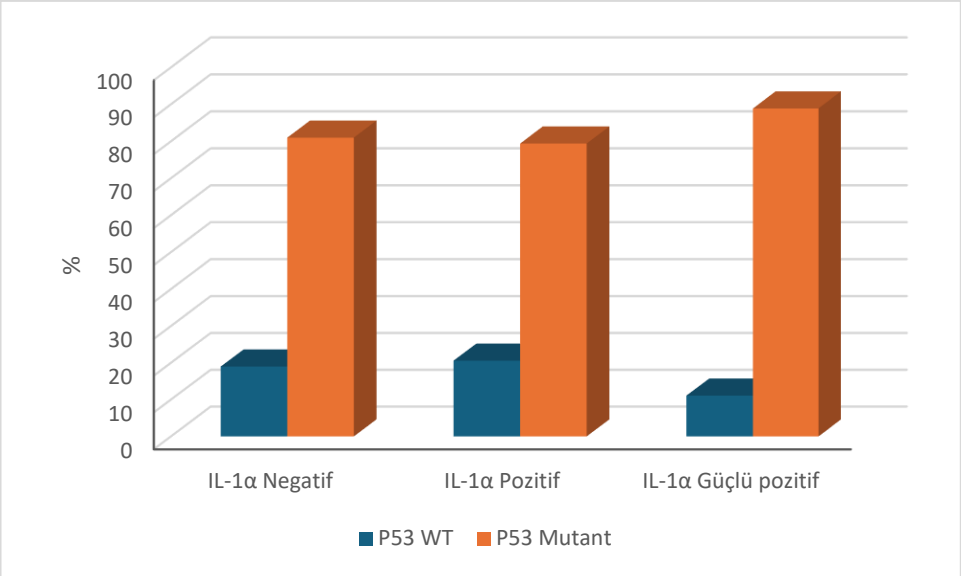
IL-1α güçlü pozitif 27 olgunun 24’ü (%88.9) p16 negatif, 3’ü (%11.1) p16 pozitifti. IL-1α zayıf pozitif 97 olgunun 86’sı (%88.7) p16 negatif, 11’i (%11.3) p16 pozitifti. IL-1α negatif 79 olgunun 73’ü (%92.4) p16 negatif, 6’sı (%7.6) p16 pozitifti. IL-1α ile p16 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0.05) (Şekil 3).

Tablo 9. IL-1α ekspresyonunun klinikopatolojik özelliklere göre dağılımı

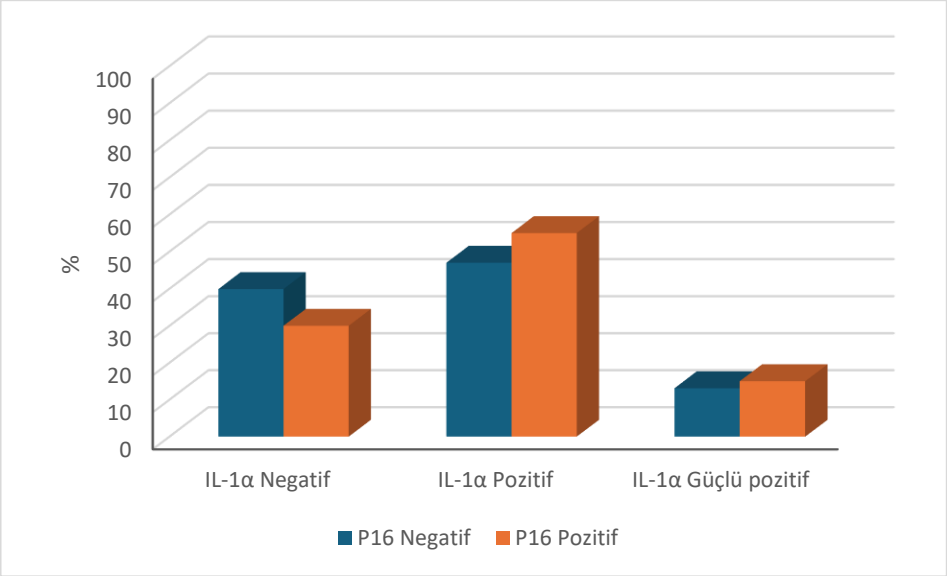
KARAKTERİSTİK	IL-1α NEGATİF (n=79)	IL-1α POZİTİF (n=97)	IL-1α GÜÇLÜ POZİTİF (n=27)	Test istatistiği	p
Yaş (yıl) $\bar{X}$±SS Ortanca (Min-Max)	62.77±12.53 62 (33-87)	61.69±8.76 62 (41-81)	58.11±11.14 57 (33-76)	F=1.915	0.150 f
Tümör Farklılaşma Derecesi (Diferansiasyon/ Grade) İyi Orta Az	 25 44 10	 20 58 19	 8 15 4	χ^2 =3.652	0.455 c
Tümör yerleşim yeri Oral kavite Orofarinks Larinks	 18 4 57	 13 4 80	 6 4 17	χ^2 =7.494	0.096 c
P53 Wild tip Mutant tip	 15 64	 20 77	 3 24	χ^2 =1.261	0.532 c
P16 Negatif Pozitif	 73 6	 86 11	 24 3	χ^2 =0.743	0.690 c

f : Tek Yönlü Varyans Analizi

c: Chi-Square Tests/Fisher’s Exact test



Şekil 2. IL-1α boyanma skoru ile p53 boyanma skoru arasındaki ilişki



Şekil 3. IL-1α boyanma skoru ile p16 boyanma skoru arasındaki ilişki

4.7. IL-1A EKSPRESYONUNUN EKSİZYONEL BİYOPSİ ÖRNEKLERİNDEKİ HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLER İLE İLİŞKİSİ

IL-1α ekspresyonunun eksizyonel biyopsi örneklerindeki histopatolojik özelliklere göre dağılımı Tablo 10'da özetlenmiştir.

IL-1α güçlü pozitif 4 olgunun 1'inin (%25) tümör boyutu 2 cm altı, 3'ünün (%75) tümör boyutu 2 cm ve üzeriydi. IL-1α zayıf pozitif 22 olgunun 8'inin (%36.4) tümör boyutu 2 cm altı, 14'ünün (%63.6) tümör boyutu 2 cm ve üzeriydi. IL-1α negatif 16 olgunun 5'inin (%31.2) tümör boyutu 2 cm altı, 11'inin (%68.8) tümörü 2 cm ve üzeriydi. IL-1α ile tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

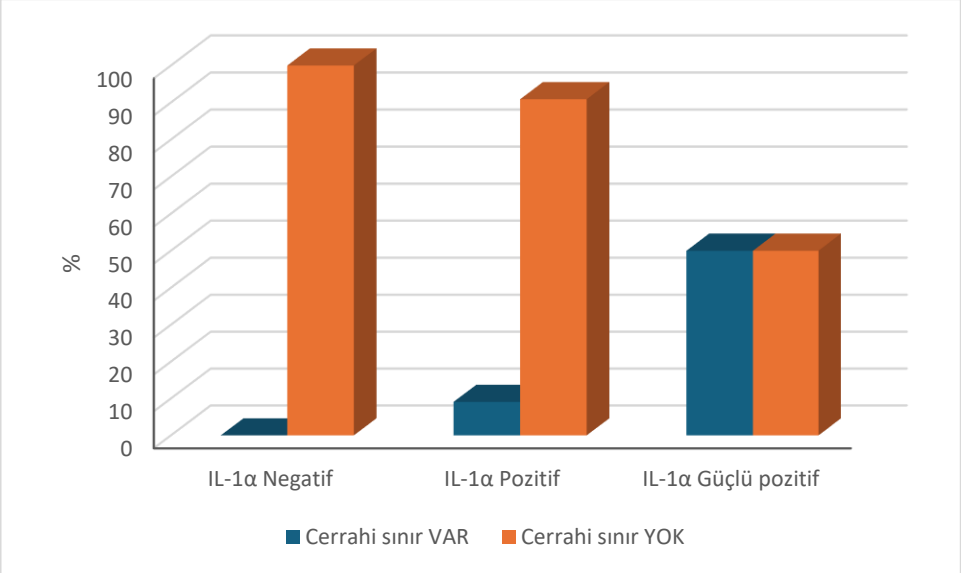
IL-1α pozitif 4 olgunun 2'sinde (%50) lenfovasküler invazyon izlendi. IL-1α zayıf pozitif 22 olgunun 9'unde (%40.9) lenfovasküler invazyon izlendi. IL-1α negatif 16 olgunun 5'inde (%31.2) lenfovasküler invazyon izlendi. IL-1α ile lenfovasküler invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

IL-1α pozitif 4 olgunun 2'sinde (%50) perinöral invazyon izlendi. IL-1α zayıf pozitif 22 olgunun 9'unde (%40.9) perinöral invazyon izlendi. IL-1α negatif 16 olgunun 6'sında (%37.5) perinöral invazyon izlendi. IL-1α ile perinöral invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

IL-1α pozitif 4 olgunun 2'sinde (%50) cerrahi sınırda tümör izlendi. IL-1α zayıf pozitif 22 olgunun 2'sinde (%9.1) cerrahi sınırda tümör izlendi. IL-1α negatif 16 olgunun (%38.1) tamamında (%100) cerrahi sınırda tümör yoktu. **IL-1α ile cerrahi sınır durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0.05$). Eksizyonel biyopsi örneklerinde IL-1α güçlü pozitif olan olguların cerrahi sınır tümör pozitifliği, IL-1α negatif olan olgulara göre daha fazla bulundu ($p=0.02$) (Şekil 4).**

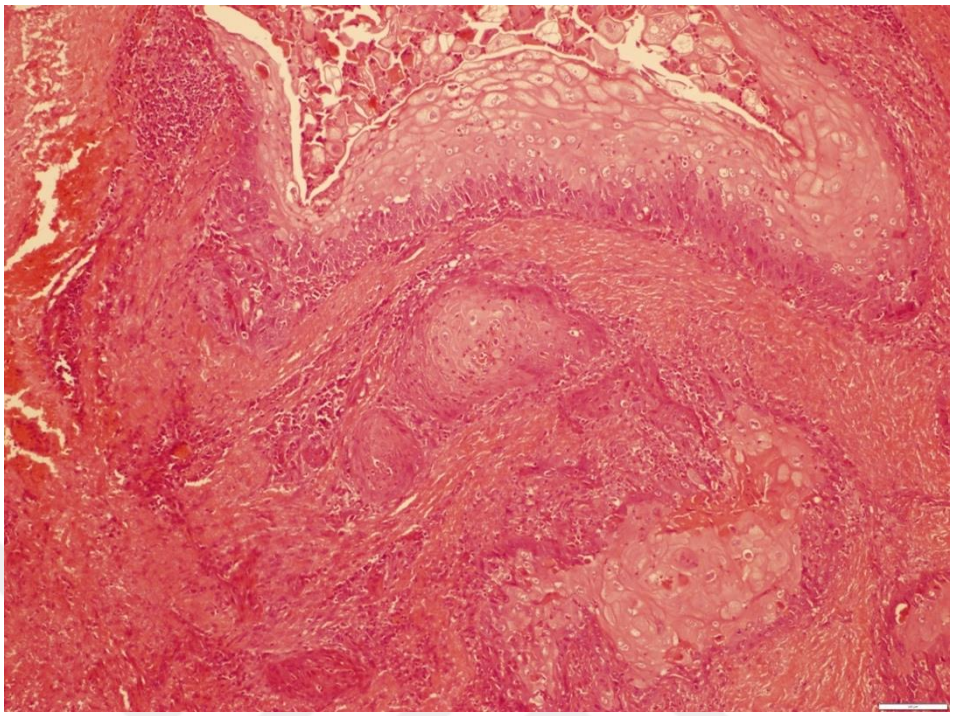
Tablo 10. Eksizyonel biyopsi örneklerinde IL-1α ekspresyonunun histopatolojik özelliklere göre dağılımı

KARAKTERİSTİK	IL-1α NEGATİF (n=16)	IL-1α POZİTİF (n=22)	IL-1α GÜÇLÜ POZİTİF (n=4)	Test istatistiği	p
Tümör boyutu T1 <2 cm T2/T3 ≥2 cm	 5 11	 8 14	 1 3	χ^2 =0.315	1.000 [c]
Lenfovasküler invazyon Var Yok	 5 11	 9 13	 2 2	χ^2 =0.796	0.724 [c]
Perinöral invazyon Var Yok	 6 10	 9 13	 2 2	χ^2 =0.391	1.000 [c]
Cerrahi sınır durumu Tümör var Tümör yok	 0 16	 2 20	 2 2	χ^2 =6.498	**0.020** [c]

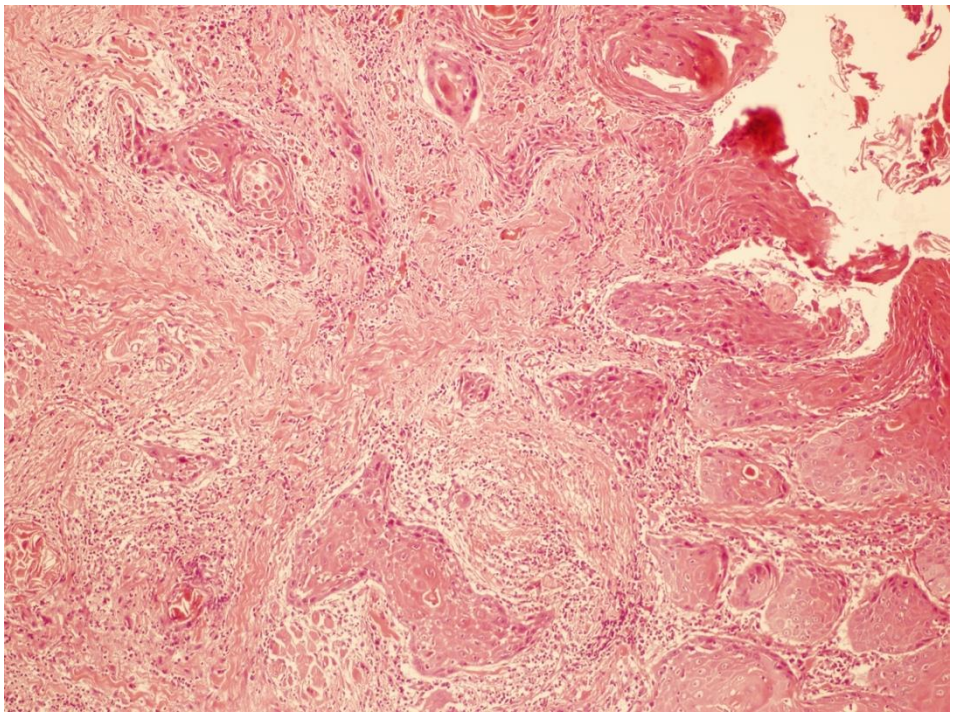


Şekil 4. IL-1α boyanma skoru ile cerrahi sınır durumu arasındaki ilişki

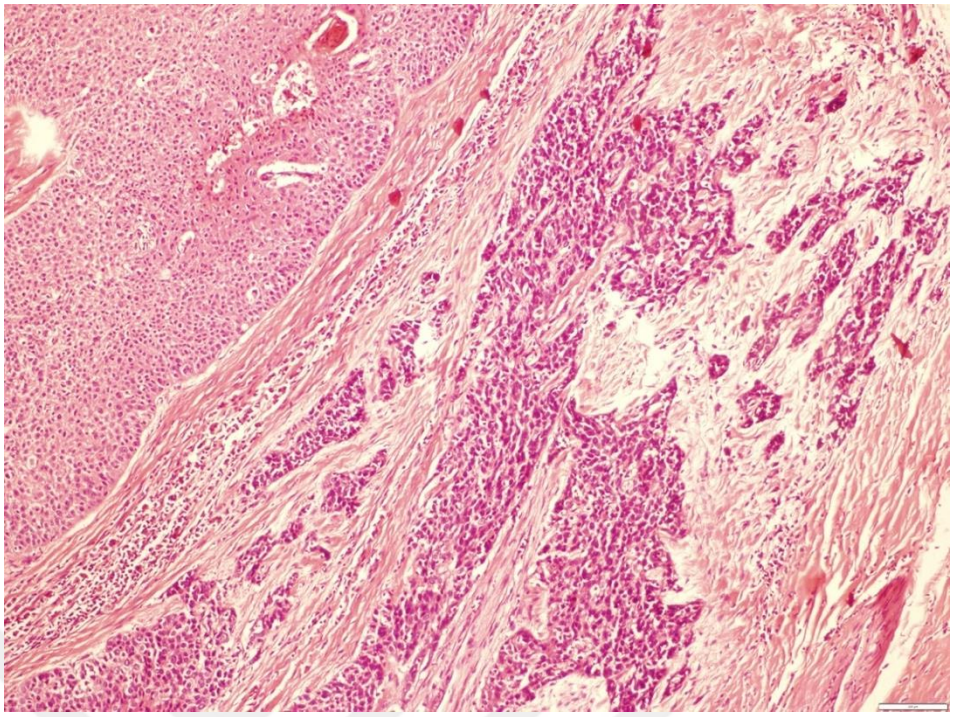
RESİMLER



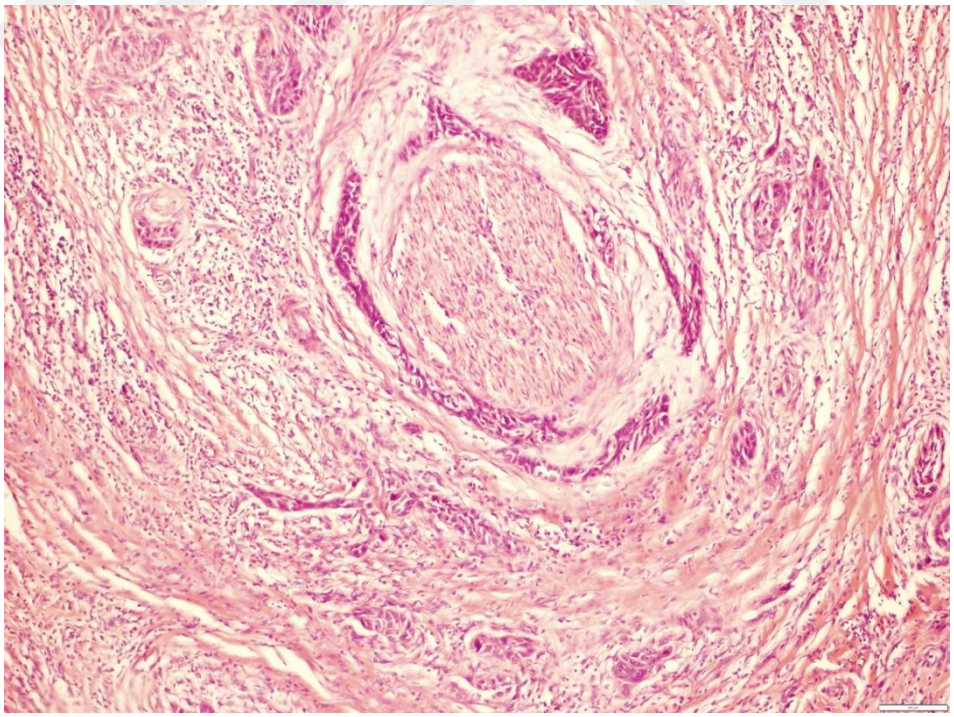
Resim 2. İyi diferansiye tümör örneği (H&E x100)



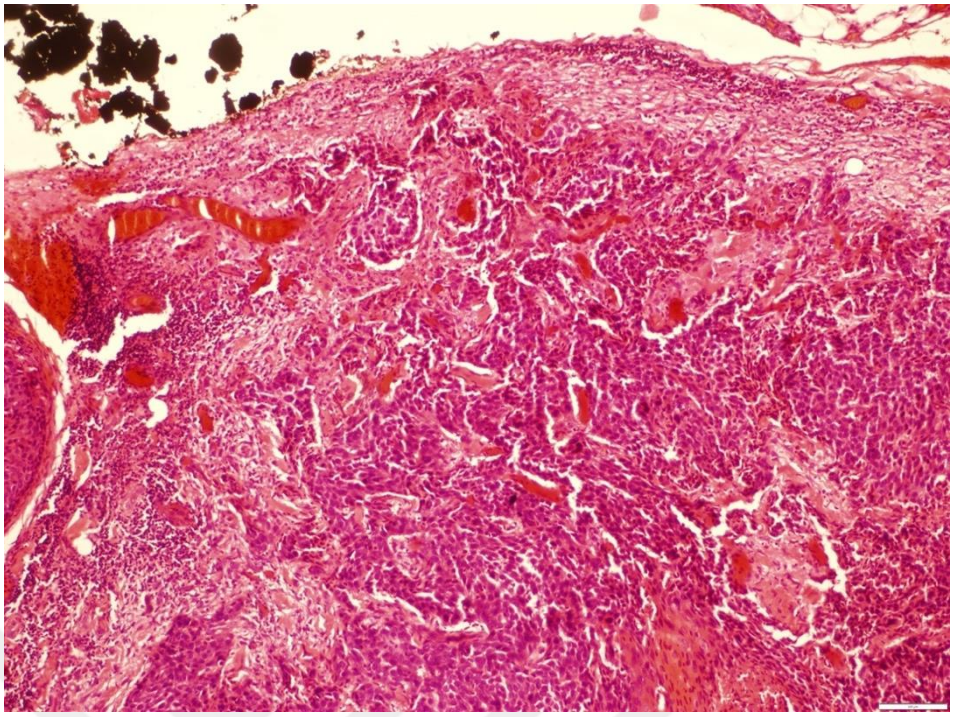
Resim 3. Orta diferansiye tümör örneği (H&E x100)



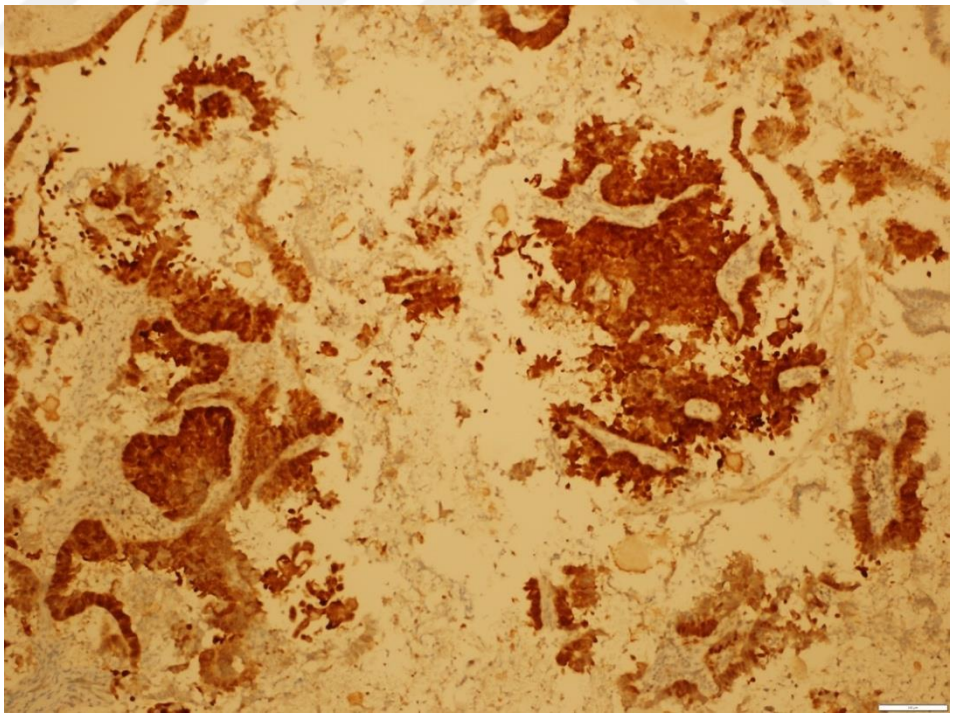
Resim 4. Az diferansiye tümör örneği (H&E x200)



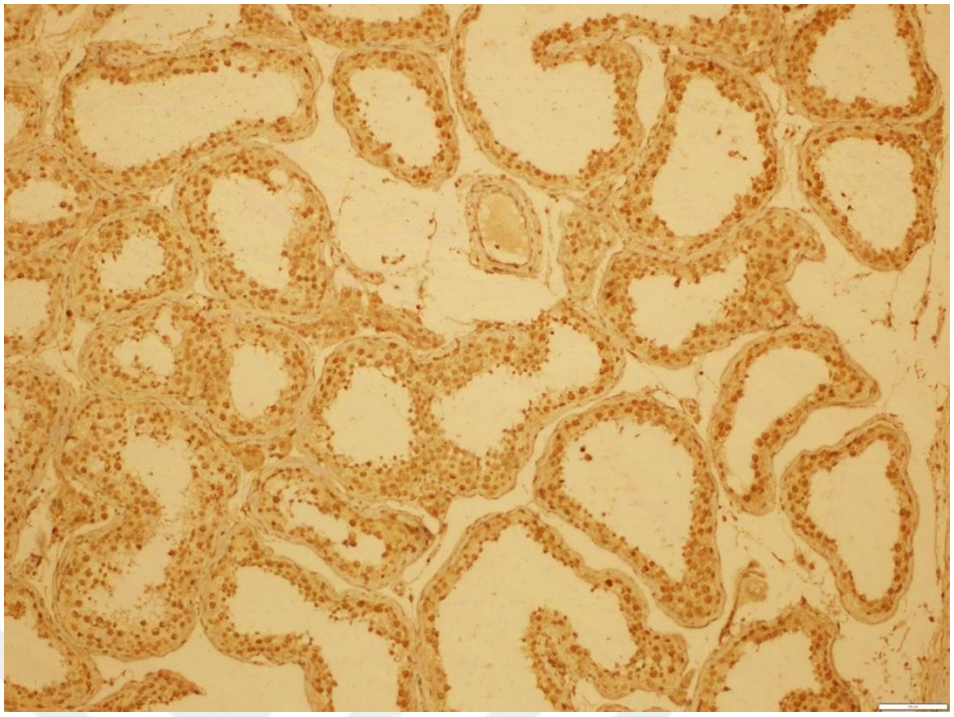
Resim 5. Perinöral invazyon alanı (H&E x200)



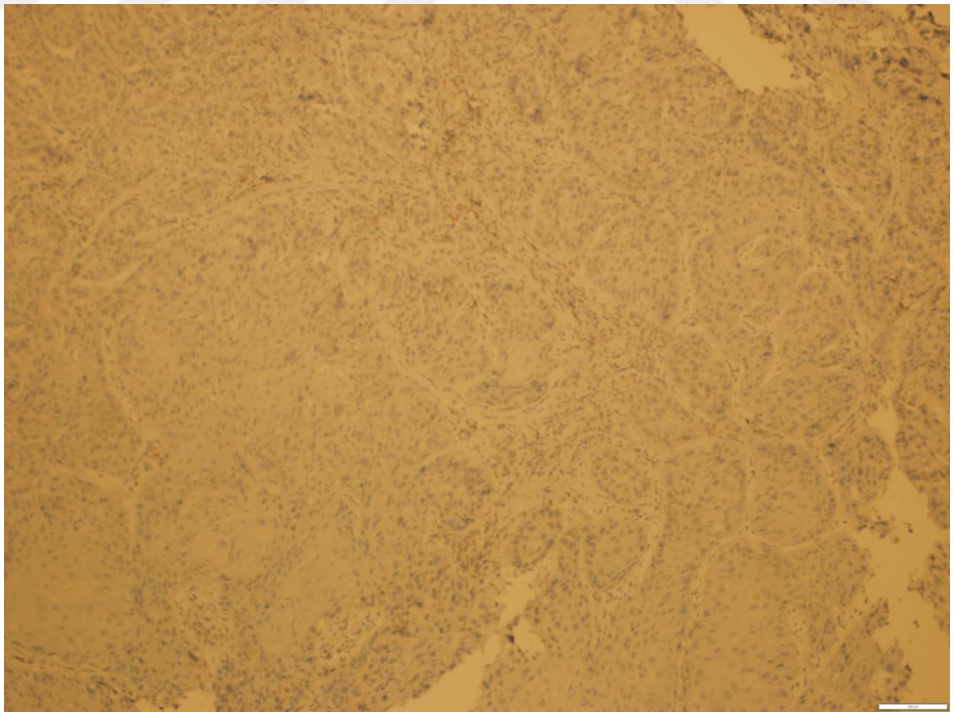
Resim 6. Tümör cerrahi sınır pozitifliği (H&E x200)



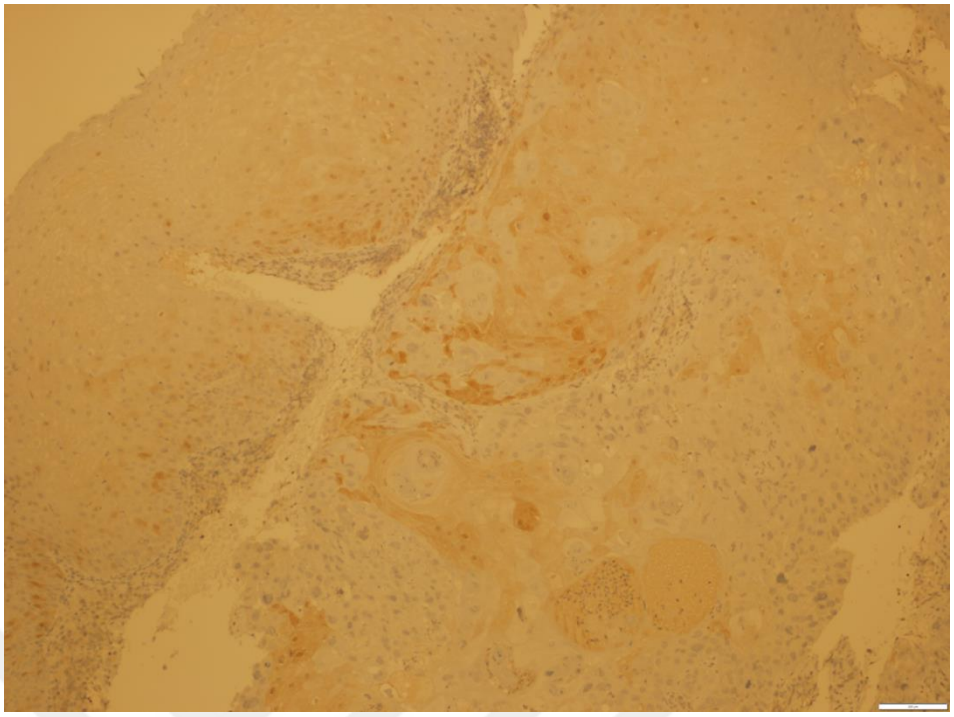
Resim 7. İmmünhistokimyasal olarak kontrol over seröz karsinom dokusunda p16 boyanması (x200)



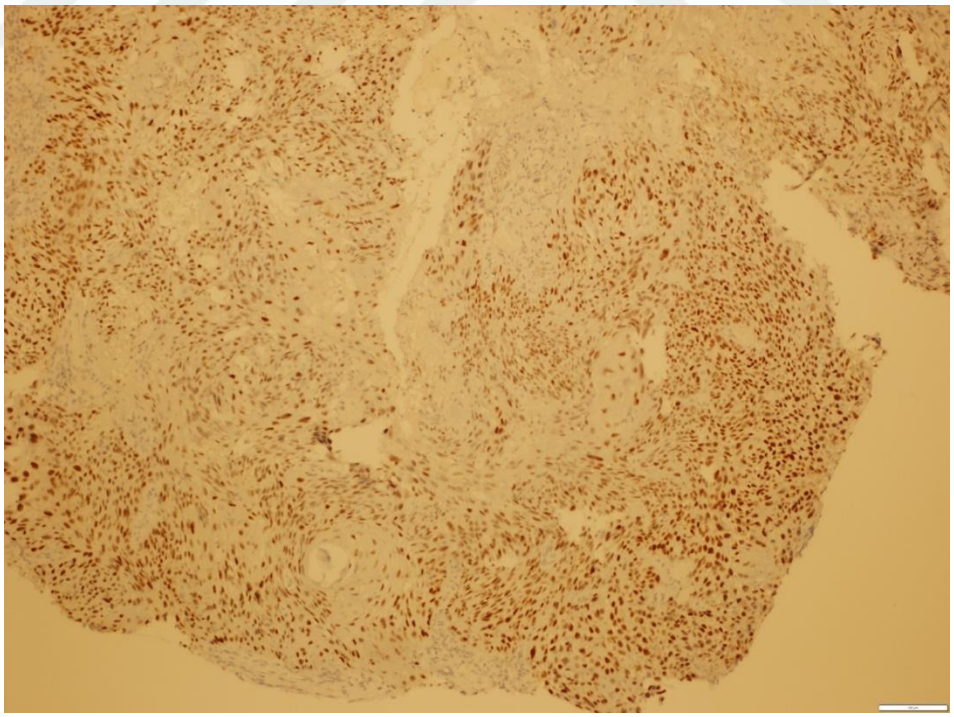
Resim 8. İmmünhistokimyasal olarak kontrol testis dokusunda IL-1α boyanması (x100)



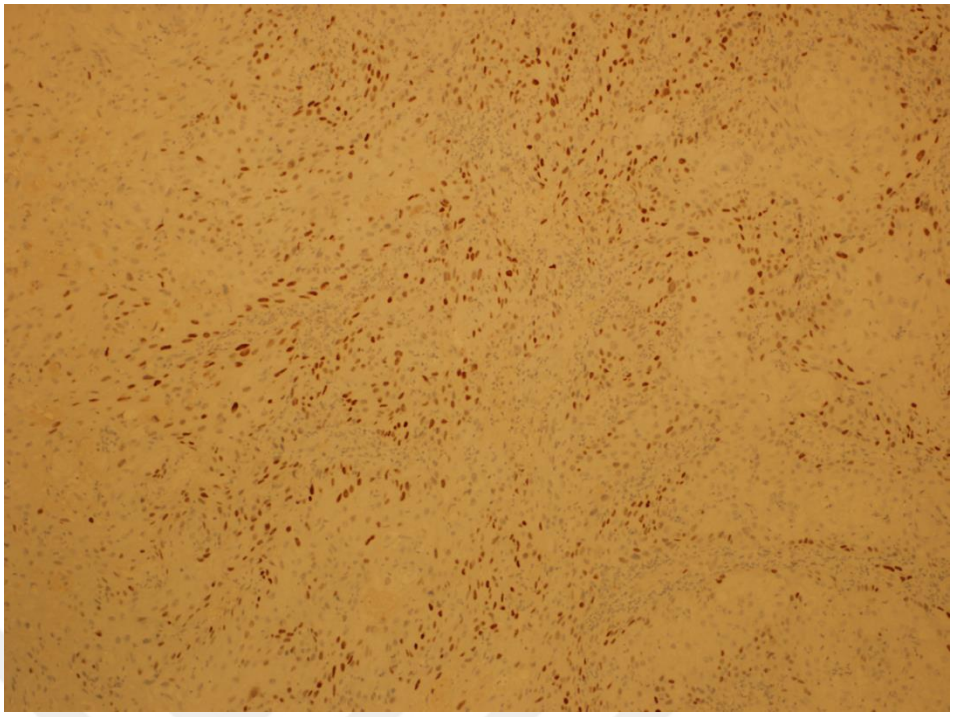
Resim 9. İmmünhistokimyasal olarak p16 ile skor 0 (negatif) boyanma (x40)



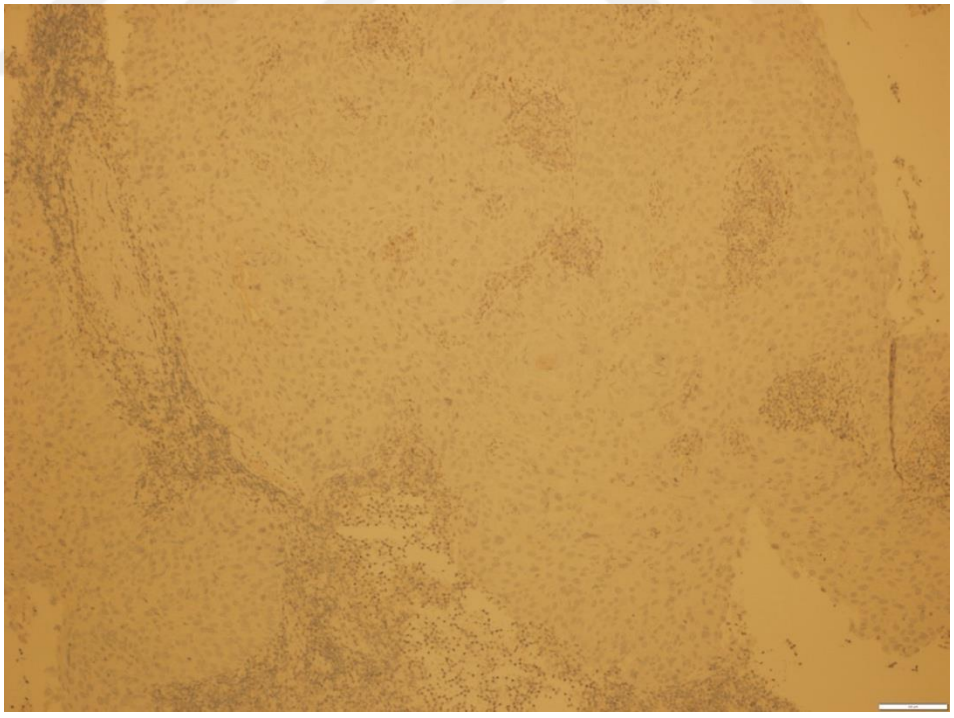
Resim 10. İmmünhistokimyasal olarak p16 ile skor 1 (negatif) boyanma (x200)



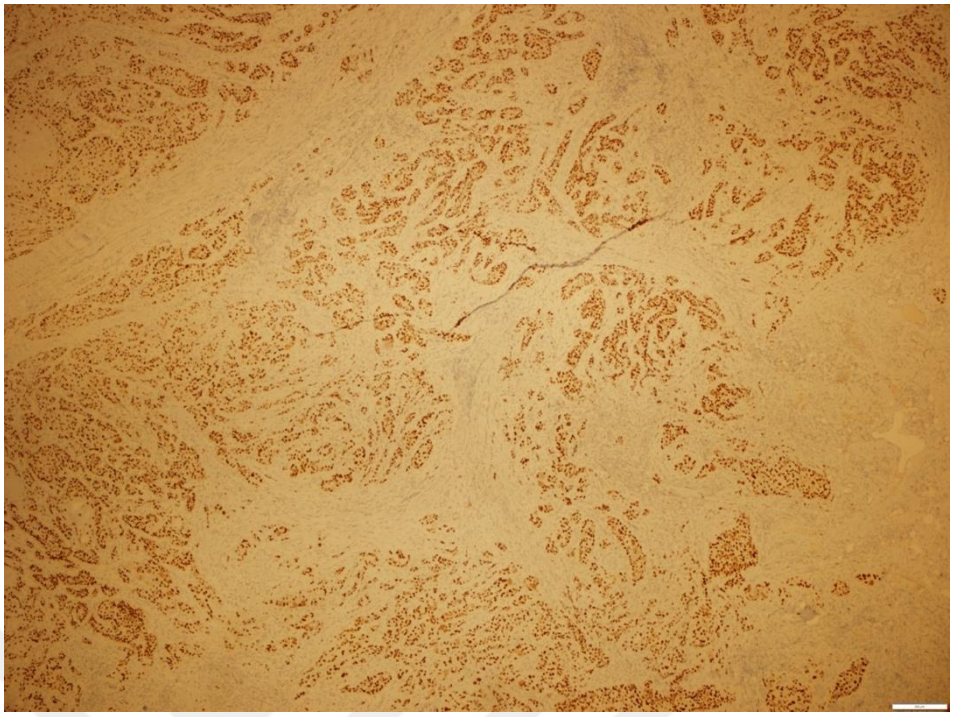
Resim 11. İmmünhistokimyasal olarak p16 ile skor 2 (pozitif) boyanma (x100)



Resim 12. İmmünhistokimyasal olarak p53 ile wild tip boyanma (x100)



Resim 13. İmmünhistokimyasal olarak p53 ile mutant/ null tip boyanma (x100)



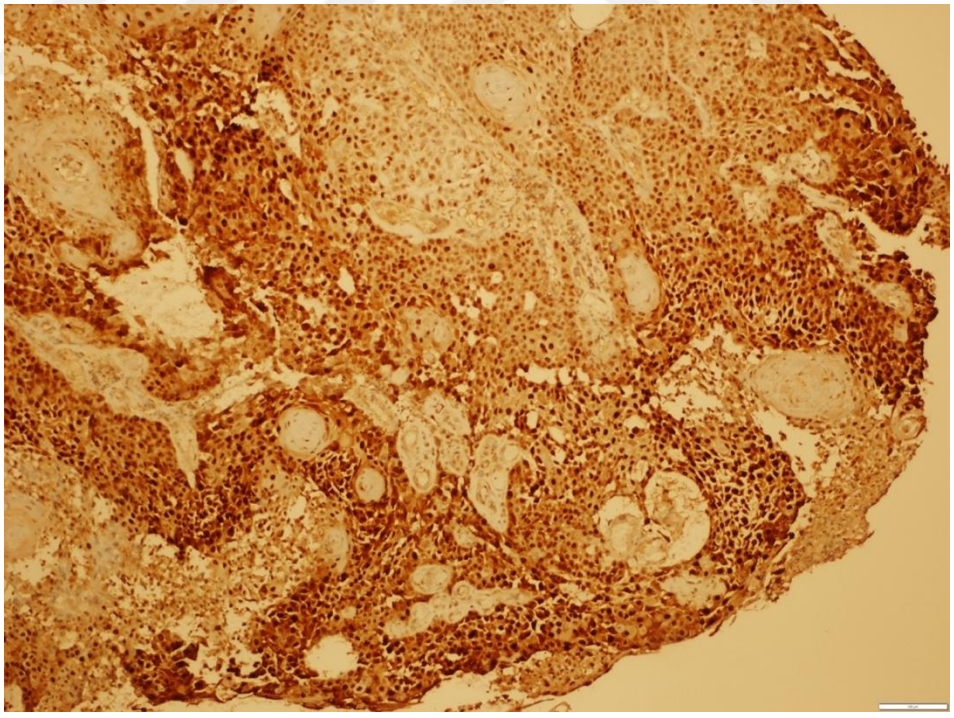
Resim 14. İmmünhistokimyasal olarak p53 ile mutant tip boyanma (x40)



Resim 15. İmmünhistokimyasal olarak IL-1α ile skor 0 boyanma (x100)



Resim 16. İmmünhistokimyasal olarak IL-1α ile skor 1 boyanma (x100)



Resim 17. İmmünhistokimyasal olarak IL-1α ile skor 2 boyanma (x100)

5. TARTIŞMA

BBSHK, dünya genelinde en sık görülen yedinci kanser türüdür. Son yıllarda, etiyolojik nedenlerinde belirgin bir değişim gözlemlenmektedir. Geleneksel risk faktörleri olan sigara ve alkol kullanımının yanı sıra, özellikle orofarinks lokalizasyonunda HPV ile ilişkili BBSHK olgularında artış dikkati çekmektedir. Bu değişimin önemi, DSÖ 2022 yılında yayımladığı baş-boyun tümörleri sınıflandırmasında, orofarinks skuamöz hücreli karsinomlarının HPV ilişkili ve HPV bağımsız olarak kategorize edilmesiyle vurgulanmıştır (47). CAP, BBSHK tanısı alacak her vakada p16 immünohistokimyasının uygulanmasını önerir. Çünkü p16, %100 duyarlılığa ve %79 özgüllüğe sahip olması yanı sıra prognoz değerlendirmesinde de faydalı bir moleküler belirteçtir (42).

Çalışmamızda, 203 BBSHK vakasına ait materyal p16INK4A (IHC116) immünohistokimyası uyguladık.

HPV ilişkili BBSHK vakalarının, HPV bağımsız BBSHK'lar gibi erkek popülasyonunu etkilediğini gözlemledik. Hashmi ve arkadaşlarının çalışması p16 ekspresyonu ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki olmadığını belirtmektedir (48). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, p16 ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$). Çalışmamızda P16 pozitif ve negatif vakaların sırasıyla %85'i ve %88'inin erkek olması, HPV ile ilişkili olsun veya olmasın BBSHK'ların erkeklerde daha sık görüldüğünü desteklemektedir.

HPV ilişkili BBSHK vakalarının daha genç popülasyonu etkilediği bilinse de DSÖ-2022'de belirtildiği gibi, HPV prevalansı yaşlı yetişkinler arasında artış göstermiş ve bu durum, hastaların ortanca yaşını 55-58 yıla kaydırarak HPV'den bağımsız vakalar ile yaş farkını azaltmıştır (47). Çalışmamızda da ortanca yaş 62 olup p16 pozitif vakaların %55'i 62 yaş altı, %45'i ise 62 yaş ve üzerindeydi. P16 negatif vakalarda ise %48,6'sı 62 yaş altı, %51,4'ü ise 62 yaş ve üzerindeydi. P16 ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık ($p>0,05$). Bu sonuç, HPV ilişkili vakaların yaşlı yetişkinler arasındaki artışından ziyade, p16 pozitif vaka sayımızın ($n=20$) az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Pai ve arkadaşlarının çalışmasına göre, HPV ilişkili BBSHK'lar genellikle nonkeratinize, bazaloid morfolojide ve az diferansiye olma eğilimindedir (37). Çalışmamızda ise p16 pozitif 20 vakanın 5'i iyi, 11'i orta, 4'ü az diferansiasyon derecesine sahipken, p16 negatif 183 vakanın 48'i iyi, 106'sı orta, 29'u ise az diferansiasyon derecesine sahipti. Her iki grupta da baskın diferansiasyon derecesi orta diferansiasyondu. P16 ile tümör farklılaşma derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık ($p>0,05$). Zaten DSÖ-2022 ve CAP protokollerine göre, HPV ilişkili BBSHK'ların diferansiasyon derecesinin prognostik önemi bulunmamakta olup bu nedenle diferansiasyonun belirtilmesi gerekli görülmemektedir (47).

HPV ilişkili BBSHK, baş-boyun bölgesinde en sık orofarinks lokalizasyonunda görülmektedir (47). Ancak çalışmamızda, p16 pozitif vakaların sadece 2'si (%10) orofarinks yerleşimli olduğu, p16 negatif vakaların ise %10'unun (%5.5) orofarinks yerleşimli olduğu tespit edildi. Literatürdeki bulgulardan farklı olarak, p16 ile tümör yerleşim yeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Bunun nedeni olarak p16 pozitif vaka sayımızın az (n=20) ve çalışmamızdaki tüm vaka dağılımı içerisinde orofarinks lokalizasyonunun sınırlı (n=12, %5.9) olması gösterilebilir.

Her iki tümör grubunun patogenez ve prognostik farklılıkları, tanı koyarken bu ayrımı yapmayı gerektirmektedir. HPV bağımsız BBSHK'larda alkol ve sigara kullanımı, p53 mutasyonuna neden olurken, HPV ilişkili BBSHK'larda E7 onkoproteini Rb genini inaktive ederek p16'nın aşırı eksprese olmasına yol açar (42). Ayrıca, E6 onkoproteini p53 fonksiyonunu azaltır ve mutasyon olmaksızın wild tip boyanmaya neden olur (39). Çalışmamızda, p16 pozitif vakaların %30'u p53 wild tip, %70'i ise p53 mutant tip boyandı. P16 negatif vakalarda ise %17,5'i p53 wild tip, %82,5'i p53 mutant tip boyandı. P16 ile p53 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Son dönemde yapılan çalışmalarda, p16 ve p53'ün birlikte kullanılarak HPV durumunun tespit edilmesi amaçlanmaktadır. Bu bağlamda, p16 pozitif ve p53 wild tip boyanan vakalar HPV ilişkili BBSHK olarak kabul edilirken, p16 negatif ve p53 mutant tip boyanan vakalar HPV bağımsız BBSHK olarak kabul edilmektedir (49,50).

Literatürde p16 ile tümör boyutu arasındaki ilişkiye dair sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Salazar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, p16 pozitif ve negatif BBSHK'ların tümör boyutuyla ilişkisi incelenmiş ve anlamlı bulunmamıştır (51). Benzer şekilde, çalışmamızda da p16 pozitif vakaların %100'ünde tümör boyutu 2 cm ve üzerindeydi (T2/3). P16 negatif vakaların ise %64.1'inde tümör boyutu 2 cm ve üzeri (T2/3), %35.9'unda ise 2 cm altındaydı (T1). Ancak, p16 ekspresyonu ile tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

HPV ilişkili BBSHK'ların lenfovasküler ve perinöral invazyon ile ilişkisi üzerine yapılan çalışmalarda da anlamlı sonuçlar elde edilememiştir (52). Mendelsohn ve arkadaşlarının çalışmasında, p16 pozitif BBSHK'ların lenfovasküler ve perinöral invazyon ile anlamlı bir ilişkisi bulunamamıştır (53). Çalışmamızda da bu bulgularla uyumlu olarak, p16 pozitif vakaların %33.3'ünde lenfovasküler invazyon izlenirken, p16 negatif vakaların %38.5'inde lenfovasküler invazyon tespit edilmiştir. Perinöral invazyon açısından ise p16 pozitif vakaların %66.7'sinde, p16 negatif vakaların ise %38.5'inde perinöral invazyon gözlemlenmiştir. Ancak, p16 ekspresyonu ile lenfovasküler ve perinöral invazyon arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

P16 ile cerrahi sınır durumu arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar sınırlıdır. Babji ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, p16 ekspresyonu ile cerrahi sınır durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (54). Çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. P16 pozitif vakaların %100'ünde cerrahi sınırda tümör yoktu. P16 negatif vakaların %10.3'ünde cerrahi sınırda tümör varken, %89.7'sinde cerrahi sınırda tümör yoktu. Ancak, p16 ekspresyonu ile cerrahi sınır durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık ($p>0.05$).

IL-1 ailesi, inflamatuar yanıtların düzenlenmesinde kritik bir rol oynayan ve birçok farklı biyolojik süreçte görev alan bir grup sitokini içerir. Bu ailenin en bilinen üyelerinden biri olan IL-1α, pleiotropik bir sitokin olarak birçok hücresel işlevi düzenler ve özellikle epitel hücrelerinde yaygın olarak eksprese edilir (55). IL-1α'nın biyolojik işlevi, hücrenin farklı lokalizasyonları ve ekspresyon seviyelerine bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Örneğin, nükleer Pro-IL-1α ve IL-1α'nın proparçası,

kromatine bağlanarak transkripsiyon faktörü veya modülatörü olarak işlev görebilir (55).

IL-1α'nın biyolojisi, malign hücrelerde ve tümör mikroçevresinde farklı şekillerde ortaya çıkmaktadır. Tümör mikroçevresinde IL-1α'nın yüksek seviyeleri genellikle invazyon ve immünosupresyon ile ilişkilendirilirken, düşük seviyeleri anti-tümör bağışıklığının desteklenmesine katkıda bulunabilir (55). The Cancer Genome Atlas (TCGA) Pan-Cancer verilerine göre IL-1 ailesinden IL-1α'nın BBSHK ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (56). Malign hücrelerdeki nükleer ProIL-1α ve IL-1α proparçası, kromatine bağlanarak transkripsiyon için DNA yapısını kontrol edebilir bu sayede tümör karsinogenez, progresyon ve metastaz üzerinde etkili olabilir (55). Bu bulgular doğrultusunda, çalışmamızda BBSHK tanılı 203 hastaya ait materyallerde IL-1α (ab9614) immünhistokimyası uyguladık.

Literatürde IL-1α'nın BBSHK ile yaş arasındaki ilişkisini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Bu açıdan, çalışmamız IL-1α ekspresyonu ile yaş arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Çalışmamızda IL-1α güçlü pozitif olan 27 olgunun %55.6'sı 62 yaş altı, %44.4'ü ise 62 yaş ve üzerindeydi. IL-1α zayıf pozitif olan 97 olgunun %49.5'i 62 yaş altı, %50.5'i ise 62 yaş ve üzerindeydi. IL-1α negatif olan 79 olgunun %46.8'i 62 yaş altı, %53.2'si ise 62 yaş ve üzerindeydi. Ancak, IL-1α ekspresyonu ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık ($p>0.05$).

Cinsiyet açısından bakıldığında, Rajan ve arkadaşlarının çalışmasında IL-1α ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (46). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, IL-1α güçlü pozitif olan 27 vakanın %85.2'si erkek, %14.8'i kadındı. IL-1α zayıf pozitif olan 97 vakanın %89.7'si erkek, %10.3'ü kadındı. IL-1α negatif olan 79 vakanın ise %86.1'i erkek, %13.9'u kadındı. Ancak, IL-1α ekspresyonu ile cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık ($p>0.05$).

Tümör diferansiasyonu açısından, IL-1α ile ilişkili olarak yapılan tek çalışma Rajan ve arkadaşlarına aittir ve bu çalışmada anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Ancak, bizim çalışmamızda IL-1α ekspresyonu ile tümör diferansiasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir ($p>0.05$). Bunun nedeni olgularımızın

tümör diferansiasyonu açısından homojen şekilde dağılmıyor olması olabilir. IL-1α güçlü pozitif olan 27 olgunun %29.6'sı iyi, %55.6'sı orta, %14.8'i az diferansiye iken, IL-1α zayıf pozitif olan 97 olgunun %20.6'sı iyi, %59.8'i orta, %19.6'sı az diferansiye ve IL-1α negatif olan 79 olgunun %31.6'sı iyi, %55.7'si orta, %12.7'si ise az diferansiye olarak değerlendirilmiştir.

Tümör yerleşim yeri ile ilgili literatürdeki tek çalışma yine Rajan ve arkadaşlarına aittir ve bu çalışma yalnızca oral kavite örneklerini içermektedir. Bizim çalışmamız, IL-1α ile baş-boyun bölgesi tümör yerleşim yerlerini en geniş kapsamda inceleyen ilk çalışma olma niteliğindedir. Çalışmamızda IL-1α güçlü pozitif olan 27 olgunun %22.6'sı oral kavite, %14.8'i orofarinks ve %63'ü larinks yerleşimliydi. IL-1α zayıf pozitif olan 97 olgunun %13.4'ü oral kavite, %4.1'i orofarinks ve %82.5'i larinks yerleşimliydi. IL-1α negatif olan 79 olgunun ise %22.8'i oral kavite, %5.1'i orofarinks ve %72.1'i larinks yerleşimliydi. IL-1α ile tümör yerleşim yeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Literatürde BBSHK'larda tümör boyutu ile IL-1α ilişkisine dair bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda, IL-1α güçlü pozitif olan 27 olgunun %75'inde tümör boyutu 2 cm ve üzerindeyken (T2/3), %25'inde 2 cm altındaydı (T1). IL-1α zayıf pozitif olan 97 olgunun %63.6'sında tümör boyutu 2 cm ve üzerindeyken (T2/T3), %36.4'ünde 2 cm altındaydı (T1). IL-1α negatif olan 79 olgunun ise %68.8'inde tümör boyutu 2 cm ve üzerindeyken (T2/T3), %31.2'sinde 2 cm altındaydı (T1). Ancak, IL-1α ile tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Rajan ve arkadaşlarının çalışmasında, IL-1α ile perinöral invazyon arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Ancak, bizim çalışmamızda IL-1α ekspresyonu ile perinöral invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). IL-1α güçlü pozitif olan 27 olgunun %50'sinde, zayıf pozitif olan 97 olgunun %40.9'unda ve IL-1α negatif olan 79 olgunun %37.5'inde perinöral invazyon izlenmiştir.

P53 ile IL-1α arasındaki ilişkiyi inceledik. P53, sigara ve alkol gibi geleneksel risk faktörleriyle ilişkili olan HPV bağımsız BBSHK'larda en sık görülen

mutasyonlardan biridir. Çalışmamızda IL-1α güçlü pozitif olan 27 olgunun %11.1'i p53 wild tip, %88.9'u p53 mutant tip olarak boyandı. IL-1α zayıf pozitif olan 97 olgunun %20.6'sı p53 wild tip, %79.4'ü p53 mutant tip ve IL-1α negatif olan 79 olgunun %19'u p53 wild tip, %81'i ise p53 mutant tip olarak boyandı. IL-1α ile p53 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık ($p>0.05$). Ancak, bu ilişkiyi inceleyen ilk çalışma olması açısından dikkat çekicidir.

HPV ile IL-1α arasındaki ilişki tam olarak anlaşılamamış olup, literatürde bu konuda çelişkili bilgiler mevcuttur. Al-Sahaf ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, orofaringeal karsinomlarda HPV negatif olan vakaların, HPV pozitif olanlara göre daha yüksek IL-1α düzeylerine sahip olduğu bildirilmiştir(57). Khan ve arkadaşlarının daha geniş bir hasta grubunu kapsayan çalışmasında da tüm baş-boyun bölgesindeki vakalar üzerinde IL-1α immünhistokimyası kullanılarak benzer sonuçlar elde edilmiştir (44). Ancak, Zhang ve arkadaşlarının orofaringeal karsinom vakalarında yaptığı bir çalışmada, IL-1α 3′ UTR rs3783553 polimorfizmi olan vakalarda, HPV pozitiflerin daha yüksek IL-1α düzeylerine sahip olduğu belirtilmiştir (58). Ayrıca, serviks kanseri üzerine yapılan birçok çalışmada da yüksek riskli HPV enfeksiyonları ile IL-1 düzeyinin arttığı rapor edilmiştir (59,60). Ancak, orofaringeal karsinom vakalarından oluşan bir başka çalışmada ise IL-1α ile HPV arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (8).

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, IL-1α ekspresyonu ile p16 pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$). IL-1α güçlü pozitif olan 27 olgunun %88.9'u p16 negatif, %11.1'i p16 pozitif iken, IL-1α zayıf pozitif olan 97 olgunun %88.7'si p16 negatif, %11.3'ü p16 pozitifti. IL-1α negatif olan 79 olgunun ise %92.4'ü p16 negatif, %7.6'sı p16 pozitifti. Ancak, çalışmamızdaki p16 pozitif vaka sayısının az ($n=20$) olması bu sonuçlar üzerinde etkili olabilir.

IL-1α ekspresyonu, tümör hücrelerinin endotelyum üzerindeki transmigrasyonunu artırarak metastazla ilişkilendirilen genlerle korelasyon göstermektedir. Bu genler arasında, epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT) ile ilişkili matris metalloproteinaz olan MMP-9, oral skuamöz hücreli karsinom (OSCC) metastazları ile ilişkili COX-2 aktivasyon ürünü olan PGE2, baş-boyun skuamöz hücreli karsinomlarda en önemli anjiyogenik faktör olarak bilinen VEGF ve kemokin

CXCL8 bulunmaktadır (61). IL-1α ekspresyonu, ayrıca uzak organ metastazı ve düşük sağkalım oranları ile ilişkilendirilmiştir (8,44).

Rajan ve arkadaşlarının çalışmasında, nükleer IL-1α ekspresyonu ile lenfovasküler invazyon arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (46). Benzer şekilde, çalışmamızda da IL-1α pozitif olan 4 olgunun %50'sinde, zayıf pozitif olan 22 olgunun %40.9'unda ve IL-1α negatif olan 16 olgunun %31.2'sinde lenfovasküler invazyon izlenmiştir. Ancak, IL-1α ekspresyonu ile lenfovasküler invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$). İlginç bir şekilde IL-1α ekspresyonu endotel migrasyonu ve VEGF gibi anjiojenik faktör artışı ve uzak organ metastazı ile ilişkili olmasına rağmen lenfovasküler invazyon ile aralarında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu nedenle, bu parametrenin daha geniş vaka serileri ve kapsamlı çalışmalar ile tekrar değerlendirilmeye açık olduğu sonucuna varılabilir.

Cerrahi sınır pozitifliği, histolojik olarak kötü prognostik faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir. Literatürde IL-1α ekspresyonu ile cerrahi sınır durumu arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda, IL-1α pozitif olan 4 olgunun %50'sinde cerrahi sınırda tümör izlenmiş, IL-1α zayıf pozitif olan 22 olgunun ise %9.1'inde cerrahi sınırda tümör saptanmıştır. IL-1α negatif olan 16 olgunun tamamında cerrahi sınırda tümör izlenmemiştir**. IL-1α ekspresyonu ile cerrahi sınır durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0.05$). Eksizyonel biyopsi örneklerinde, IL-1α güçlü pozitif olan olguların cerrahi sınır tümör pozitifliğinin, IL-1α negatif olan olgulara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0.02$).** Bu durum, artan IL-1α ekspresyonunun tümör mikroçevresinde MMP (matriks metalloproteinaz) düzeyinin artışına yol açarak tümör proliferasyonunun ve invaziv karakterinin artmasının neden olabileceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, BBSHK olgularında HPV pozitifliğinin göstergesi olarak kullanılan p16 ekspresyonu ile IL-1α arasındaki ilişkinin belirlemesi amaçlanmıştır. Elde edilen sonuçlar:

- İncelenen olguların %90.1'inde (183 olgu) p16 ekspresyonu negatif olarak saptanırken, %9.9'unda (20 olgu) p16 ekspresyonu pozitif bulunmuştur.
- P16 ekspresyonu ile yaş, cinsiyet, tümör diferansiasyonu, tümör boyutu, tümör yerleşim yeri, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, cerrahi sınır durumu ve p53 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.005$).
- Olguların %38.9'unda (79 olgu) IL-1α negatif, %47.8'inde (97 olgu) IL-1α zayıf pozitif ve %13.3'ünde (27 olgu) IL-1α kuvvetli pozitif olarak saptanmıştır.
- IL-1α ekspresyonu ile yaş, cinsiyet, tümör diferansiasyonu, tümör boyutu, tümör yerleşim yeri, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon ve p53 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.005$).
- IL-1α ile p16 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.005$).
- IL-1α ekspresyonu ile cerrahi sınır durumu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0.02$).

7. KAYNAKÇA

1. Julie E. Bauman. Goldman-Cecil Medicine. 27th ed. 2024. 1320–1328 p.

2. Wang J, Sun H, Zeng Q, Guo XJ, Wang H, Liu HH, et al. HPV-positive status associated with inflamed immune microenvironment and improved response to anti-PD-1 therapy in head and neck squamous cell carcinoma. Sci Rep [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2024 Jul 30];9(1). Available from: /pmc/articles/PMC6746709/

3. Siegel Mph RL, Miller KD, Sandeep N, Mbbs W, Ahmedin |, Dvm J, et al. Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2024 Jul 30];73(1):17–48. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21763

4. Young D, Xiao CC, Murphy B, Moore M, Fakhry C, Day TA. Increase in head and neck cancer in younger patients due to human papillomavirus (HPV). Oral Oncol. 2015 Aug 1;51(8):727–30.

5. Cadoni G, Giraldi L, Petrelli L, Pandolfini M, Giuliani M, Paludetti G, et al. Prognostic factors in head and neck cancer: a 10-year retrospective analysis in a single-institution in Italy. Acta Otorhinolaryngologica Italica [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2024 Jul 30];37(6):458. Available from: /pmc/articles/PMC5782422/

6. Deschler DG, Richmon JD, Khariwala SS, Ferris RL, Wang MB. The “New” Head and Neck Cancer Patient—Young, Nonsmoker, Nondrinker, and HPV Positive: Evaluation. Otolaryngology–Head and Neck Surgery [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2024 Jul 30];151(3):375–80. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1177/0194599814538605

7. James S. Lewis Jr. WW. WHO Classification of Tumours Head and Neck Tumours [Internet]. 5th ed. 2022 [cited 2024 Jul 30]. Available from: https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/52/118

8. León X, Bothe C, García J, Parreño M, Alcolea S, Quer M, et al. Expression of IL-1α correlates with distant metastasis in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Oncotarget [Internet]. 2015 Nov 11 [cited 2024 Jul 30];6(35):37398. Available from: /pmc/articles/PMC4741937/

9. Nguyen JD, Duong H. Anatomy, Head and Neck: Labial Artery. StatPearls [Internet]. 2023 Aug 14 [cited 2024 Jul 30]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546631/

10. Piccinin MA, Zito PM. Anatomy, Head and Neck, Lips. StatPearls [Internet]. 2023 Jun 5 [cited 2024 Jul 30]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507900/

11. Stacey Mills. Histology for Pathologists. 5th ed. 2019. 882–999 p.

12. Ming-Huei Cheng. Plastic Surgery, Volume 3: Craniofacial, Head and Neck Surgery and Pediatric Plastic Surgery. 5th ed. Vol. 3. 2024. 275–276 p.

13. William K. Ovalle PhD and Patrick C. Nahirney PhD. Netter's Essential Histology. 3rd ed. 2021. 285–306 p.

14. Lettau J, Bordoni B. Anatomy, Head and Neck, Lingual Artery. StatPearls [Internet]. 2023 Jun 5 [cited 2024 Jul 30]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554513/

15. Mohamedkazim M. Alwani FMM and KTR. Cummings Otolaryngology: Head and Neck Surgery. 7th ed. 2021. 1213–1229 p.

16. Susan Standring MBE PDsFHFHF. Gray's Anatomy. 42nd ed. 2021. 1464.e56-1464.e129.

17. Leslie P. Gartner PhD. Textbook of Histology. 5th ed. 2021. 379-396.e2 p.

18. Wendell G. Yarbrough AZSP and SM. Sabiston Textbook of Surgery. 21st ed. 2022. 771–807 p.

19. O. James Garden RWPSJW. Principles and Practice of Surgery. 8th ed. 2022. 495–517 p.

20. Friedrich Paulsen. Sobotta Atlas of Anatomy. Vol. 3. 2023. 1–127 p.

21. Mohamedkazim M. Alwani F. Cummings Otolaryngology: Head and Neck Surgery. 7th ed. 2021. 1402-1443.e3 p.

22. Susan Standring MBE P. Gray's Anatomy. 42nd ed. 2021. 702-734.e1 p.

23. Bruce M. Wenig MD and Juan C. Hernandez-Prera MD. Atlas of Head and Neck Pathology. 4th ed. 2024. 487-494.e1 p.

24. Bruce M. Wenig MD and Juan C. Hernandez-Prera MD. Atlas of Head and Neck Pathology. 4th ed. 2024. 785-792.e1 p.

25. Kaplan Arıncı - Alaattin Elhan. Anatomi. 3rd ed. 2001. 290–297 p.

26. Goldblum JR, M. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 11th ed. 2018. 146–211 p.

27. Stacey Mills. Histology for Pathologist. 3rd ed. 2007. 430–444 p.

28. Murray-Stewart T, Barsouk A, Sukumar Aluru J, Rawla P, Saginala K, Barsouk A. Epidemiology, Risk Factors, and Prevention of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Medical Sciences 2023, Vol 11, Page 42 [Internet]. 2023 Jun 13 [cited 2024 Jul 30];11(2):42. Available from: https://www.mdpi.com/2076-3271/11/2/42/htm

29. Johnson DE, Burtness B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. Nature Reviews Disease Primers 2020 6:1 [Internet]. 2020 Nov 26 [cited 2024 Jul 30];6(1):1–22. Available from: https://www.nature.com/articles/s41572-020-00224-3

30. Argiris A, Karamouzis M V., Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. The Lancet [Internet]. 2008 May 17 [cited 2024 Jul 30];371(9625):1695–709. Available from: http://www.thelancet.com/article/S014067360860728X/fulltext

31. Chamoli A, Gosavi AS, Shirwadkar UP, Wangdale K V., Behera SK, Kurrey NK, et al. Overview of oral cavity squamous cell carcinoma: Risk factors, mechanisms, and diagnostics. Oral Oncol. 2021 Oct 1;121:105451.

32. Fey SJ, Mose Larsen P. DNA viruses and human cancer. Cancer Lett. 1988 Jul 1;41(1):1–19.

33. Winn DM, Ziegler RG, Pickle LW, Gridley G, Blot WJ, Hoover RN. Diet in the Etiology of Oral and Pharyngeal Cancer among Women from the Southern United States. 1984 [cited 2024 Jul 31]; Available from: http://aacrjournals.org/cancerres/article-pdf/44/3/1216/2418861/cr0440031216.pdf

34. L G Larsson ASPW. Relationship of Plummer-Vinson disease to cancer of the upper alimentary tract in Sweden. CANCER RES. 1975;

35. Nina gale BMWTH. WHO Classification of Tumours Head and Neck Tumours Hypopharyngeal, laryngeal, tracheal, and parapharyngeal tumours, Squamous cell carcinomas, Conventional squamous cell carcinoma. 5th ed. Vol. Chapter 3. 2022.

36. Susan Muller. WHO Classification of Tumours Head and Neck Tumours Oral cavity and mobile tongue tumours, Epithelial tumours, Squamous cell carcinomas. 5th ed. Vol. Chapter 5. 2022.

37. Pai SI, Westra WH. Molecular Pathology of Head and Neck Cancer: Implications for Diagnosis, Prognosis, and Treatment. 2009;

38. Wenig BM. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: dysplasia and select variants. Modern Pathology [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2024 Jul 31];30(s1):S112–28. Available from: http://www.modernpathology.org/article/S0893395222023493/fulltext

39. Jung K, Narwal M, Min SY, Keam B, Kang H. Squamous cell carcinoma of head and neck: what internists should know. Korean J Intern Med [Internet]. 2020 [cited 2024 Aug 1];35(5):1031. Available from: /pmc/articles/PMC7487309/

40. Cohen EEW, LaMonte SJ, Erb NL, Beckman KL, Sadeghi N, Hutcheson KA, et al. American Cancer Society Head and Neck Cancer Survivorship Care Guideline. CA Cancer J Clin [Internet]. 2016 May 1 [cited 2024 Aug 1];66(3):203–39. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21343

41. Benson E, Li R, Eisele D, Fakhry C. The clinical impact of HPV tumor status upon head and neck squamous cell carcinomas. Oral Oncol [Internet]. 2014 [cited 2024 Aug 1];50(6):565. Available from: /pmc/articles/PMC4391706/

42. Kobayashi K, Hisamatsu K, Suzui N, Hara A, Tomita H, Miyazaki T. A Review of HPV-Related Head and Neck Cancer. J Clin Med [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2024 Aug 1];7(9). Available from: /pmc/articles/PMC6162868/

43. Lewis JS, 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 [Internet]. 2018 May 1 [cited 2024 Aug 1];142(5):559–97. Available from: https://dx.doi.org/10.5858/arpa.2017-0286-CP

44. Khan IN, Gibson-Corley KN, Coppock JD, Simons AL. Comparison of Interleukin-1 Ligand Expression by Human Papilloma Virus Status in HNSCCs. Head Neck Pathol [Internet]. 2022 [cited 2024 Aug 2];16(3):763. Available from: /pmc/articles/PMC9424424/

45. Benzerdjeb N, Tantot J, Blanchet C, Philouze P, Mekki Y, Lopez J, et al. Oropharyngeal squamous cell carcinoma: p16/p53 immunohistochemistry as a strong predictor of HPV tumour status. Histopathology [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2024 Aug 3];79(3):381–90. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/his.14350

46. Rajan A, Gibson-Corley KN, Choi AB, Ofori-Amanfo GK, Ten Eyck P, Espinosa-Cotton M, et al. Impact of Nuclear Interleukin-1 Alpha and EGFR Expression on Recurrence and Survival Outcomes in Oral Squamous Cell Carcinomas. J Oncol [Internet]. 2019 [cited 2024 Aug 3];2019. Available from: /pmc/articles/PMC6607721/

47. James S. Lewis Jr. WHO Classification of Tumours Head and Neck Tumours Oropharyngeal tumour. Vol. Chapter 6. 2022.

48. Hashmi AA, Younus N, Naz S, Irfan M, Hussain Z, Shaikh ST, et al. p16 Immunohistochemical Expression in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Association With Prognostic Parameters. Cureus. 2020 Jun 13;

49. Pakkanen P, Silvoniemi A, Aro K, Bäck L, Irjala H, Aaltonen LM, et al. Simultaneous p53 and p16 Immunostaining for Molecular Subclassification of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. Head Neck Pathol. 2024 Aug 7;18(1):73.

50. Benzerdjeb N, Tantot J, Blanchet C, Philouze P, Mekki Y, Lopez J, et al. Oropharyngeal squamous cell carcinoma: p16/p53 immunohistochemistry as a strong predictor of HPV tumour status. Histopathology. 2021 Sep 7;79(3):381–90.

51. Salazar CR, Anayannis N, Smith R V., Wang Y, Haigentz M, Garg M, et al. Combined P16 and human papillomavirus testing predicts head and neck cancer survival. Int J Cancer. 2014 Nov 15;135(10):2404–12.

52. Huang CG, Lee LA, Liao CT, Yen TC, Yang SL, Liu YC, et al. Molecular and serologic markers of HPV 16 infection are associated with local recurrence in patients with oral cavity squamous cell carcinoma. Oncotarget. 2017 May 23;8(21):34820–35.

53. Mendelsohn AH, Lai CK, Shintaku IP, Elashoff DA, Dubinett SM, Abemayor E, et al. Histopathologic findings of HPV and p16 positive HNSCC. Laryngoscope. 2010 Sep 24;120(9):1788–94.

54. Babji D, Nayak R, Bhat K, Kotrashetti V, Hosmani J, Dindawar S, et al. Comparative Evaluation of Immunohistochemical Expression of p16 with p16 Microsatellite Marker by PCR in Surgical Margins of Oral Squamous Cell Carcinoma. Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery. 2019 Oct 31;71(S1):716–23.

55. Elena Voronov CAD and RNA. Interleukin-1α as an intracellular alarmin in cancer biology. Semin Immunol. 2018;38:3–14.

56. Weizhou Zhang NB& RK. IL-1 Signaling in Tumor Microenvironment. Vol. 1240. 2020. 1–23 p.

57. Al-Sahaf S, Hunter KD, Bolt R, Ottewell PD, Murdoch C. The IL-1/IL-1R axis induces greater fibroblast-derived chemokine release in human papillomavirus-negative compared to positive oropharyngeal cancer. Int J Cancer. 2019 Jan 15;144(2):334–44.

58. Zhang Y, Sturgis EM, Sun Y, Sun C, Wei Q, Huang Z, et al. A functional variant at miRNA-122 binding site in IL-1α 3′ UTR predicts risk and HPV-positive tumours of oropharyngeal cancer. Eur J Cancer. 2015 Jul;51(11):1415–23.

59. FERNANDES JV, DE MEDEIROS FERNANDES TAA, DE AZEVEDO JCV, COBUCCI RNO, DE CARVALHO MGF, ANDRADE VS, et al. Link between chronic inflammation and human papillomavirus-induced carcinogenesis (Review). Oncol Lett. 2015 Mar;9(3):1015–26.

60. Iglesias M, Yen K, Gaiotti D, Hildesheim A, Stoler MH, Woodworth CD. Human papillomavirus type 16 E7 protein sensitizes cervical keratinocytes to apoptosis and release of interleukin-1α. Oncogene. 1998 Sep 10;17(10):1195–205.

61. Sven E. Niklander CM and KDH. IL-1/IL-1R Signaling in Head and Neck Cancer. Front Oral Health. 2021;2:26:2:722676.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Yağmur Çiman

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: TC

İletişim adresi:

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

2020-2024: SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

2012-2018: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana

2008-2012: Cengiz Topel Lisesi, Mersin

2000-2008: Şehit İshak İlköğretim Okulu, Mersin

III- Unvanları

Uzmanlık Öğrencisi (2020)

Pratisyen Hekim (2018)

IV- Mesleki Deneyimi

2020-2024: SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Bölümü (Uzmanlık Öğrencisi)

2018- Tarsus Devlet Hastanesi, Pratisyen Hekim

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Patoloji Dernekleri Federasyonu

Ankara Patoloji Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları:

Ankara Patoloji Derneği, Yıl Sonu Kokteyli ve Çapraz Olgu Sunumu, Sözlü Sunum, Ankara, 2023

VII- Bilimsel Etkinlikleri:

2021, Çevrimiçi, 30. Ulusal Patoloji Kongresi

2021, Çevrimiçi, 9. Ulusal Sitopatoloji Kongresi

2022, 31. Ulusal Patoloji Kongresi, İzmir

2023, 10. Ulusal Sitopatoloji Kongresi, İstanbul

VIII- Diğer Bilgiler:

Ankara Patoloji Derneği, Akciğer Kanserleri Kursu, Çevrimiçi, 2020

Ankara Patoloji Derneği, 11. Patoloji Kış Okulu, Çevrimiçi, 2021

Ankara Patoloji Derneği, 12. Patoloji Kış Okulu, Çevrimiçi, 2022

Ankara Patoloji Derneği, 13. Patoloji Kış Okulu, Ankara, 2023

Ankara Patoloji Derneği, 14. Patoloji Kış Okulu, Ankara, 2024

9. EKLER

EK-1: TEZ KONUSU ONAY FORMU:

Evrak Tarih ve Sayısı: 25.04.2023-237459

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100--237459 25.04.2023
Konu : GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu Kararları

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu 19.04.2023 tarihinde saat 14:00'da Gülhane Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Doç.Dr.Özhan ÖZDEMİR başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online katılımı ile toplanmıştır. Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 65 (altmış beş) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili Ek'teki kararların alınmasına oy birliği ile karar verilmiştir.
Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Ek:Kurul Kararı

Dağıtım:
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Halk Sağlığı Anabilim Dalı Başkanlığına
Spor Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına
Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanlığına
Ankara Atatürk Sanatoryum Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Gaziler Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığına
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanlığına

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :*BS95JV8B8B* Pin Kodu :57552 Belge Takip Adresi : https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys

Adres:Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618 Evlik/Keçiören/ANKARA
Telefon:0 312 304 61 73 Faks:0 312 304 61 90
Web:http://sbu.edu.tr
Kep Adresi:sbu@hs01.kep.tr

Bilgi için: Levent YILDIRIM
Unvanı: Uzman

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

20.	Dr. Merve KART	Ankara Sağlık SUAM	18-49 yaş grubu kadınların Human Papilloma virüs bilgi düzeylerinin servikal kanser tarama yöntemlerini kullanma ve aşılanma durumu ile ilişkisi	Kabul Edildi.
21.	Dr. Merve KAYIKÇI KIŞOĞLU	Ankara Sağlık SUAM	Covid-19 pandemisinin astım hastalığının kontrolü ne yönetimi üzerindeki etkisinin incelenmesi	Kabul Edildi.
22.	Dr. Merve ALPTEKİN	Ankara Şehir SUAM	Akut lenfoblastik lösemi tanılı hastalarda transfüzyonel demir yüklenmesinin oksidatif stres ve hepatotoksisite ile ilişkisi	Kabul Edildi.
23.	Dr. Gülay YALÇIN	Ankara Şehir SUAM	Ratlarda Bupivakain ve Deksmedetomidin ile Kombine Edilmiş Bupivakainin Lokal Miyotoksisite ve İnflamasyon Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması	Kabul Edildi.
24.	Dr. Felat AKINCI	Ankara Şehir SUAM	Dev guatr nedeniyle bilateral total tiroidedktomi yapılan hastalarla U-flep yöntemi ile standart orta hat yaklaşımının retrospektif olarak karşılaştırılması	**Kabul Edild.**: Retrospektif çalışma olarak belirtilmiş. Hastaların ses analizleri ve yutmaları değerlendirileceği belirtilmiş. Retrospektif bir çalışmada bu verilerin nasıl değerlendirileceği konusunda revizyon yapılması şartıyla.
25.	Dr. Burcu TAMTÜRK	Ankara Sağlık SUAM	Bipolar bozukluk veya şizofreni ve ilişkili bozukluk tanıları olan psikiyatri hastalarında birinci basamak başvuru sıklığı ve bu hasta grubunun takibinde aile hekimliğinin rolü	**Kabul Edildi:** Çalışma prospektif anket çalışması olarak tanımlanmış.. 2 ayda başvuran 6250 hasta üzerinden örneklem büyüklüğü oluşturulmuş. Hangi 2 ay (eski başvuru sahiplerini çağıracaklarsa belirtilmeli) uygulanacak anketin tez onay formuna eklenmesi gerekmektedir. Belirtilen değişikliklerin yapılması koşuluyla kabul edilmiştir.
26.	Dr. Özge Utku AYDEMİR	Ankara Şehir SUAM	Fleksör Tendon Onarımı Cerrahisinde Amniyotik Membran Kullanımının Sonuçları	**Kabul Edilmedi**: Tez Onay Formu "Çalışma Süreçleri" kısmında herhangi bir açıklama bulunmadığından çalışmanın dizaynı ve detayına ilişkin değerlendirme yapılamamıştır.
27.	Dr. Damla ÇARKÇI YILDIZ	Ankara Şehir SUAM	Sezaryen doğumlarda neonatal advers sonuçların Robson klasifikasyonu ile değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
28.	Dr. Yeliz KOÇ	Ankara Şehir SUAM	Geriatrik popülasyonda Supraglotik havayolu araçlarının doğru yerleşiminin klinik ve ultrasonografik yöntemlerle değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
29.	Dr. Yağmur ÇİMAN	Ankara Sağlık SUAM	Baş boyun bölgesindeki sukuamöz hücreli karsinomlarda IL-1 ile p-16 ekspresyonlarının immünhistokimyasal olarak değerlendirilmesi aralarındaki ilişkinin saptanması ve prognostik parametreler ile ilişkisinin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
30.	Dr.Ayşenur ŞİMŞEK YAĞLIOĞLU	GTF Fiziksel Tıp ve Reh.AD.Bşk.lığı	Spinal kord yaralanmalı hastalarda transauricular vagal sinir stimülasyonunun (taVNS) Kardiyak otomatik fonksiyonlar üzerine etkisi	Kabul Edildi.
31.	Dr.Onur KANLIOĞLU	GTF Fiziksel Tıp ve Reh.AD.Bşk.lığı	Karpal tünel sendromlu hastalarda ultrason eşliğinde %5 dekstroz ile betametazon enjeksiyonlarının etkinliğinin karşılaştırılması	Kabul Edildi.

EK-2: ETİK KURUL ONAY FORMU:

T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

231135100

Sayı : E-93471371-514.99-231135100 07.12.2023
Konu : E.Kurul – E-23-1479 - Etik Kurul Kararı

ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ BAŞHEKİMLİĞİNE

1479 - no'lu çalışma

SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniği'nden **"Baş Boyun Bölgesindeki skuamöz Hücreli Karsinomlarda IL-1 İle p16 Ekspresyonlarının İmmünhistokimyasal Olarak Değerlendirilmesi, Aralarındaki İlişkinin Saptanması ve Prognostik Parametreler İle İlişkisi"** konulu çalışma incelenmiş olup, **Etik açıdan oy birliğiyle 06.12.2023 tarihinde uygun görülmüştür.**

Prof. Dr. UĞUR KOÇER
Etik Kurul Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 4DFB3A02-49FC-4FE2-BFA5-F45B6868124C Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

Hacettepe Mh. Ulucanlar Cd. No:89 06230 Altındağ / ANKARA 06230
Telefon No:
e-Posta: İnternet Adresi: https://www.saglik.gov.tr/
Kep Adresi:

Bilgi için: Ayşe ÖZDEMİR
Tıbbi Sekreter
Telefon No: 03125953189