

T.C
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

ORAL KAVİTENİN SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMLARINDA
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL p53 , p16 ve Ki-67 BOYANMA ÖZELLİKLERİNİN
LENF NODU METASTAZI ile İLİŞKİSİ

DR. NACİYE HİLAL BÜYÜKBOYACI

UZMANLIK TEZİ
KONYA-2026

T.C
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

ORAL KAVİTENİN SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMLARINDA
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL p53 , p16 ve Ki-67 BOYANMA
ÖZELLİKLERİNİN LENF NODU METASTAZI ile İLİŞKİSİ

DR. NACİYE HİLAL BÜYÜKBOYACI

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
DR. ÖĞR. ÜYESİ NAİLE KÖKBUDAK

KONYA-2026

NOT: Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü fonunca 24TU18026 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Patoloji uzmanlık eğitimim boyunca bana patolojiyi sevdiren, inceliklerini öğreterek bilgi ve tecrübelerini paylaşan, her konuda yol gösteren, destek olan ve hoşgörülerini esirgemeyen başta tez danışmanım değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Naile Kökbudak olmak üzere Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. M. Cihat Avunduk'a ve saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Salim Güngör, Prof. Dr. Lema Tavlı, Prof. Dr. Hasan Esen, Prof. Dr. Pembe Oltulu, Prof. Dr. Sıdika Fındık, Dr. Öğr. Üyesi Fahriye Kılınç'a

Asistanlık eğitimim süresince her zaman çalışmaktan ve bir arada olmaktan keyif aldığım, birlikte gülüp birlikte dertlendiğim, destek ve yardımlarını her zaman hissettiren çok sevdiğim asistan arkadaşlarıma ve tüm Meram Tıp Patoloji ailesine,

Hayatımın ve eğitimimin her anında yanımda olan, bugünlere gelmemde büyük emek ve özveri gösteren, desteklerini her zaman hissettiren, başarımın mimarı sevgili anne ve babam Nilgün ve Murtaza BÜYÜKBOYACI'ya

Sonsuz teşekkürler...

ÖZET

Oral Kavitenin Skuamöz Hücreli Karsinomlarında İmmünohistokimyasal p53, p16, ve Ki-67 Boyanma Özelliklerinin Lenf Nodu Metastazı ile İlişkisi

Dr. Naciye Hilal BÜYÜKBOYACI

Tıpta Uzmanlık Tezi / Konya, 2026

Amaç: Oral skuamöz hücreli karsinom (OSHK), ağız boşluğunun en sık görülen malign tümörü olup agresif seyirlidir ve lenf nodu metastazı eğilimi gösterir. Bu çalışmada, immünohistokimyasal (İHK) p53, p16 ve Ki-67 boyanma özelliklerinin lenf nodu metastazı ve diğer prognostik parametrelerle ilişkisini belirleyerek, metastaz riskinin öngörülmesine, tedavi planlamasına ve literatüre katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 2019-2025 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda OSHK tanısı almış ve boyun lenf nodu diseksiyonu yapılmış 56 olgu dahil edildi. Olguların arşiv bloklarından hazırlanan kesitlere İHK p53, p16 ve Ki-67 antikorları uygulandı. İstatistiksel analizlerde p53 boyanma paterni (wild/mutant), p16 ekspresyonu ve Ki-67 proliferasyon indeksi ile klinikopatolojik veriler (yaş, cinsiyet, grade, tümör tomurcuklanması, invazyon derinliği, metastaz durumu, ektranodal ekstansiyon durumu) karşılaştırıldı.

Bulgular: Olguların yaş ortalaması 62,73±14,84 yıl olup %60,7'si erkektir. Tümörlerin %48,2'si dil yerleşimlidir. Olguların %50'sinde lenf nodu metastazı saptanmıştır. p53 mutant boyanma paterni ile lenf nodu metastazı varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Ayrıca p53 mutasyonu; yüksek histolojik derece, artmış tümör tomurcuklanması, > 2 cm tümör boyutu ve lenfovasküler invazyon ile anlamlı ilişki göstermiştir. p16 pozitifliği erkek cinsiyette anlamlı derecede yüksek saptanmış ancak lenf durumu metastazı ve diğer klinikopatolojik parametrelerle ilişkili bulunmamıştır. Ki-67 skoru ile cerrahi sınır durumu arasında anlamlı ilişki izlenirken, lenf nodu metastaz ve durumu diğer klinikopatolojik parametrelerle anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: Elde edilen bulgular, OSHK olgularında p53 mutant ekspresyonunun lenf nodu metastazı ve agresif biyolojik davranışı öngörmede anlamlı bir prognostik biyobelirteç olabileceğine işaret etmektedir. Buna karşın, mevcut çalışma serisinde p16 ve Ki-67'nin metastatik süreci öngörmedeki katkısının sınırlı düzeyde kaldığı gözlenmiştir. Bu veriler ışığında, p53 mutant paterni sergileyen olguların daha yakın klinik takibi ve bu hastalar için agresif tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesi önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Oral skuamöz hücreli karsinom, p53, p16, Ki-67, Lenf nodu metastazı, Prognoz

ABSTRACT

Association of Immunohistochemical p53, p16, and Ki-67 Expression Patterns with Lymph Node Metastasis in Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma

Objective: Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is the most prevalent malignant tumor of the oral cavity, characterized by an aggressive clinical course and a high propensity for lymph node metastasis. The aim of this study was to evaluate the association between the immunohistochemical (IHC) expression patterns of p53, p16, and Ki-67 and lymph node metastasis, as well as other prognostic parameters, to facilitate the prediction of metastatic risk, aid in therapeutic planning, and contribute to the existing scientific literature.

Materials and Methods: A total of 56 cases diagnosed with oral squamous cell carcinoma (OSCC) who underwent neck lymph node dissection at the Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine, Department of Medical Pathology, between 2019 and 2025 were included in the study. IHC p53, p16, and Ki-67 antibodies were applied to sections prepared from archival paraffin blocks. In the statistical analyses, p53 staining patterns (wild-type/mutant), p16 expression, and Ki-67 proliferation index were compared with clinicopathological data, including age, gender, histological grade, tumor budding, depth of invasion, lymph node metastasis status, and extranodal extension (ENE).

Results: The average age of the patients was $62,73 \pm 14,84$ years, and %60.7 were male. Regarding tumor location, % 48.2 were situated in the tongue Lymph node metastasis was detected in % 50 of the cases. A statistically significant relationship was identified between the p53 mutant staining pattern and the presence of lymph node metastasis. Furthermore, p53 mutation showed a significant relationship with high histological grade, increased tumor budding, tumor size > 2 cm, and lymphovascular invasion. While p16 positivity was found to be significantly higher in male patients, it showed no significant association with lymph node metastasis or other clinicopathological parameters. Finally, although a significant relationship was observed between the Ki-67 score and surgical margin status, no significant association was found between Ki-67 and lymph node metastasis or other clinicopathological variables.

Conclusion: The findings suggest that p53 mutant expression in OSCC cases may be a significant prognostic biomarker in predicting lymph node metastasis and aggressive biological activity. In contrast, the current study series observed that the predictive value of p16 and Ki-67 in the metastatic process remained limited. This data is changing; closer clinical follow-up of cases exhibiting the p53 mutant pattern and the development of aggressive treatment methods for these drugs may be recommended.

Keywords: Oral squamous cell carcinoma, p53, p16, Ki-67, Lymph node metastasis, Prognosis

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER	2
2.1 ORAL KAVİTE ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ	2
2.1.1 Dudaklar	3
2.1.2 Oral Dil.....	4
2.1.3 Diş	6
2.1.4 Diş eti	7
2.1.5 Ağız tabanı	8
2.1.6 Damak	8
2.1.7 Bukkal Mukoza	8
2.2 ORAL KAVİTE EMBRİYOLOJİSİ	8
2.3 ORAL KAVİTE SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMLARI	9
2.3.1 Epidemiyoloji	9
2.3.2 Etiyoloji.....	10
2.3.3 Klinik Bulgular.....	13
2.3.4 Oral Kavite Skuamöz Hücreli Karsinomu Histolojik Sınıflandırması ve Subtipleri..	13
2.3.5 Tedavi ve Prognoz.....	16
2.3.6 Ayırıcı Tanı	17
2.4 TP53 Geni, p53 immünohistokimyası ve OSHK ile İlişkisi	19
2.5 HPV, p16 İmmünohistokimyası ve OSHK'lar ile ilişkisi	21
2.6 Ki-67 Proteini, İmmünohistokimyası ve OSHK'lar ile ilişkisi	23
3 GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1 Olguların seçimi ve hazırlanması	25
3.2 Olguların histopatolojik incelemesi	26
3.3 Olguların immünohistokimyasal değerlendirmesi	32

3.4	Etik Kurul Onayı.....	39
3.5	İstatistiksel analizler	39
4	BULGULAR	41
5	TARTIŞMA	60
6	SONUÇ.....	67
7	KAYNAKLAR.....	68



ŞEKİLLER

Şekil 2.1: Oral kavite anatomisi (Oral Cavity Anatomy: Image Details - NCI Visuals Online n.d.).....	3
Şekil 2.2: Dudağın histolojik yapısı (Eroschenko and Fiore 2013).....	4
Şekil 2.3: Dilde Papillaların yapısı (Gartner Leslie 2020)	6
Şekil 2.4: Dişin Histolojik Yapısı (Eroschenko and Fiore 2013).....	7
Şekil 2.5: Adenoskuamöz karsinom (Justin A. Bishop 2017).....	14
Şekil 2.6: Psödoepitelyomatöz hiperplazi (Justin A. Bishop 2017)	17
Şekil 2.7: p53 ve hücre döngüsünü durdurma mekanizmaları (Princilly et al. 2023).	20
Şekil 2.8: Hücre döngüsü ve kontrol mekanizmaları (Cavalu et al. 2024).....	23
Şekil 3.1: Oral Kavitede Grade I Skuamöz Hücreli Karsinom.....	27
Şekil 3.2: Oral Kavitede Grade II Skuamöz Hücreli Karsinom	27
Şekil 3.3: Oral Kavitede Grade III Skuamöz Hücreli Karsinom.....	28
Şekil 3.4: OSHK Dokusunda Perinöral İnvazyon	29
Şekil 3.5: OSHK Dokusunda Perinöral İnvazyon	29
Şekil 3.6: OSHK Dokusunda Tümör Tomurcukları.....	30
Şekil 3.7: OSHK Dokusunda Tümör Tomurcukları.....	31
Şekil 3.8: Servikal Lenf nodunda SHK Metastazı.....	32
Şekil 3.9: p53 Mutant Pozitif Boyanma Paterni	33
Şekil 3.10: OSHK Dokusunda Neoplastik Hücrelerde p53 Mutant Pozitif Boyanma	34
Şekil 3.11: OSHK Dokusunda Neoplastik Hücrelerde p53 Mutant Pozitif Boyanma Paterni	34
Şekil 3.12: OSHK Dokusunda Neoplastik Hücrelerde p53 Mutant Negatif Boyanma Paterni.....	35
Şekil 3.13: OSHK Dokusunda Neoplastik Hücrelerde p53 Mutant Negatif Boyanma Paterni.....	35
Şekil 3.14: OSHK Dokusunda Neoplastik Hücrelerde p53 Wild Tip Boyanma Paterni	36
Şekil 3.15: OSHK Dokusunda Neoplastik Hücrelerde p53 Wild Boyanma Paterni	36
Şekil 3.16: OSHK Dokusunda Neoplastik Hücrelerde İzlenen Diffüz ve Kuvvetli p16 Ekspresyonu	37
Şekil 3.17: OSHK Dokusunda Neoplastik Hücrelerde İzlenen Diffüz ve Kuvvetli p16 Ekspresyonu	38
Şekil 3.18: OSHK Dokusunda Neoplastik Hücrelerde p16 Negatifliği	38
Şekil 3.19: OSHK Dokusunda Neoplastik Hücrelerde p16 Negatifliği	39
Şekil 4.1: p53 ile p16 Arasındaki İlişki	46
Şekil 4.2: p53 ile Ki-67 skoru Arasındaki İlişki.....	46
Şekil 4.3: p16 ile p53 Arasındaki İlişki	51
Şekil 4.4: p16 ile Ki-67 skoru Arasındaki İlişki.....	51
Şekil 4.5: Ki-67 skoru ile p53 Arasındaki İlişki.....	57
Şekil 4.6: Ki-67 skoru ile p16 Arasındaki İlişki.....	57

TABLULAR

Tablo 1: Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri.....	41
Tablo 2: Hastaların Histopatolojik Özellikleri	42
Tablo 3: Hastaların İmmünohistokimyasal Özellikleri	43
Tablo 4: p53 Durumuna Göre Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	45
Tablo 5: p53 Durumuna Göre Histopatolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması	48
Tablo 6: p16 Durumuna Göre Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	50
Tablo 7: p16 Durumuna Göre Histopatolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması	53
Tablo 8: Ki-67 skoru Durumuna Göre Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	56
Tablo 9: Ki-67 Durumuna Göre Histopatolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	59



SİMGELER VE KISALTMALAR

ASHK: Akantolitik Skuamöz Hücreli Karsinom

ASK: Adenoskuamöz Karsinom

ANOVA: Varyans Analizi (Analysis Of Variance)

BSHK: Bazaloid Skuamöz Hücreli Karsinom

CAP: Amerikan Patologlar Koleji (College Of American Pathologists)

CDK: Siklin Bağımlı Kinaz

CS: Cerrahi Sınır

CTLA4: Sitotoksik T Lenfosit Antijeni-4 (Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4)

DAB: 3,3'-Diaminobenzidin

DNA: Deosiribonükleik Asit

EBV: Ebstein-Barr Virüsü

EDTA: Etilen Diamino Tetraasetik Asit

ENE: Ekstranodal Ekstansiyon

H&E: Hematoksilen & Eozin

HPV: İnsan Papilloma Virüsü

IARC: Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (International Agency For Research On Cancer)

İHK: İmmünohistokimya

İHSK: İğsi Hücreli Skuamöz Hücreli Karsinom

LVI: Lenfovasküler İnvazyon

MAPK: Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz

MDM2: Mouse Double Minute 2 (P53 Regülatörü)

MEK: Mukoepidermoid Karsinom

MMP-1: Matriks Metalloproteinaz

OSHK: Oral Skuamöz Hücreli Karsinom

PEH: Psödoepitelyomatöz Hiperplazi

PNI: Perinöral İnvazyon

PSHK: Papiller Skuamöz Hücreli Karsinom

RCPATH: Birleşik Krallık Patologlar Koleji (Royal College of Pathologists)

SHK: Skuamöz Hücreli Karsinom

TT: Tümör Tomurcuklanması

TUGSE: Stromal Eozinofili İçeren Travmatik Ülseratif Granülom

VK: Verrüköz Karsinom

WHO: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)



1 GİRİŞ VE AMAÇ

Oral skuamöz hücreli karsinom (OSHK) ağız boşluğunun en sık görülen malign tümörüdür. Bu bölgenin malign tümörlerinin %90'ından fazlasını oluşturur ve sıklıkla öncü lezyonlardan kaynaklanır. Tütün ve alkol tüketiminin yanı sıra, mikronutrient eksiklikleri, kronik travma, kötü ağız hijyeni ve virüsler gibi OSHK riskini artıran faktörler de mevcuttur (Lauritano et al. 2016). OSHK gelişmekte olan ülkelerde kanserle ilişkili ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. Dil, OSHK'nın en sık etkilediği bölgedir. Hastaların yaklaşık üçte birinde servikal lenf nodu metastazı vardır (Huang et al. 2025). Cerrahi eksizyon, OSHK'ların başlıca tedavisini oluşturur. Kapsamlı cerrahi tedavi, tümörün geniş lokal eksizyonu, submandibular bezin çıkarılması ve boyun diseksiyonundan oluşur (Sh et al. 2024). OSHK'lı hastalarda klinik sonuçları iyileştirmek için erken teşhis, prognoz değerlendirmesi ve tedavi yanıtı tahmini için güvenilir biyobelirteçlerin belirlenmesi kritik öneme sahiptir (Pekarek et al. 2023).

p53, en çok incelenen tümör baskılayıcılardan biridir. İnsan tümörlerinin %50'sinden fazlası fonksiyon kaybı mutasyonları taşır. p53 işlevsel olarak hücre döngüsü durması, DNA onarımı ve apoptozun indüklenmesinde görev alan çeşitli genleri transaktive eden bir nükleer transkripsiyon faktörüdür (Nakagawara and Ozaki 2010). İnvaziv OSHK'larının çoğu (%60-80) p53'te moleküler değişiklikler göstermektedir (Lin et al. 2024).

p16 geni INK4 gen ailesine aittir ve dört üyeden oluşur. Bunların hepsinin hücre büyümesinin inhibisyonu ve tümör baskılanması gibi biyolojik özellikleri bulunur. p53'ten sonra p16, ikinci en yaygın tümör baskılayıcı genidir (Serra and Chetty 2018).

İnsan Ki-67 proteininin ifadesi hücre çoğalmasıyla yakından ilişkilidir. Ki-67 proteininin hücre döngüsünün tüm aktif fazlarında (G1, S, G2 ve mitoz) mevcut olması, ancak dinlenme fazındaki hücrelerde bulunmaması (G0), onu belirli bir hücre popülasyonunun büyüme fraksiyonunu belirlemek için bir belirteç yapar. Ki-67 pozitif tümör hücrelerinin fraksiyonu genellikle hastalığın klinik seyri ile ilişkilidir (Scholzen and Gerdes 2000).

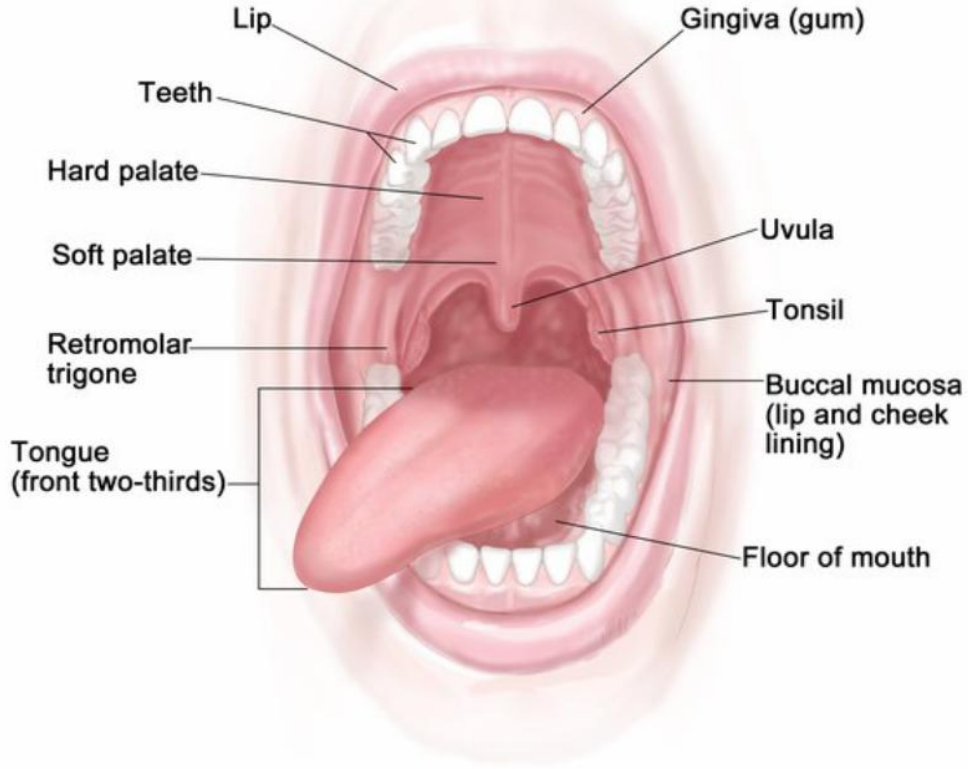
Araştırmamızda İHK p53, p16 ve Ki-67'nin boyanma özellikleri ile lenf nodu metastazları arasındaki ilişki tespit edilerek lenf nodu metastazlarının öngörülmesi ve bu sayede yaşam kalitesine önemli ölçüde etkileri olan lenf nodu diseksiyonlarının bu doğrultuda azaltılmasına katkıda bulunmak amaçlanmaktadır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 ORAL KAVİTE ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ

Oral kavite, oral dil (dil ön üçte ikilik kısmı), sert damak, ağız tabanı, retromolar trigon, dudaklar, bukkal mukoza, alveol sırtları ve diş etinden oluşur. Mandibula ve maksilla, oral kaviteyi sınırlayan kemik yapılarıdır, önde dudaklar, altta milohyoid kas, yanlarda gingivobukkal sulkus ve retromolar trigon ile sınırlanan bukkomasseter bölgesi, üstte sert damak ve arkada sirkumvallat papillalar, tonsil plikaları ve yumuşak damak ile sınırlanmıştır (Famuyide, Massoud, and Moonis 2022; Linden 2008).

Ağız mukozası, bir epitel tabakası ve altında bir bağ dokusu tabakası olan lamina propriadan oluşur. Ağız mukozasının geneli keratinize olmayan çok katlı yassı epitel ile kaplıdır ve bu epitel aynı zamanda dudakların iç yüzünü veya dudak yüzeyini kaplar (Eroschenko and Fiore 2013; Linden 2008). Ağız mukozasında , ağız boşluğunun farklı bölgelerinde hem epitel hem de bağ dokusu yapısal modifikasyonları mevcuttur (Winning and Townsend 2000). Damak, diş eti ve dil sırtı, çiğneme kuvvetlerine maruz kalmaktadır ve çiğneme mukozası tipinde keratinize epitel ile örtülüdür; Damak mukozası ortokeratinize olup diş eti epiteli genellikle parakeratinizedir (Linden 2008).



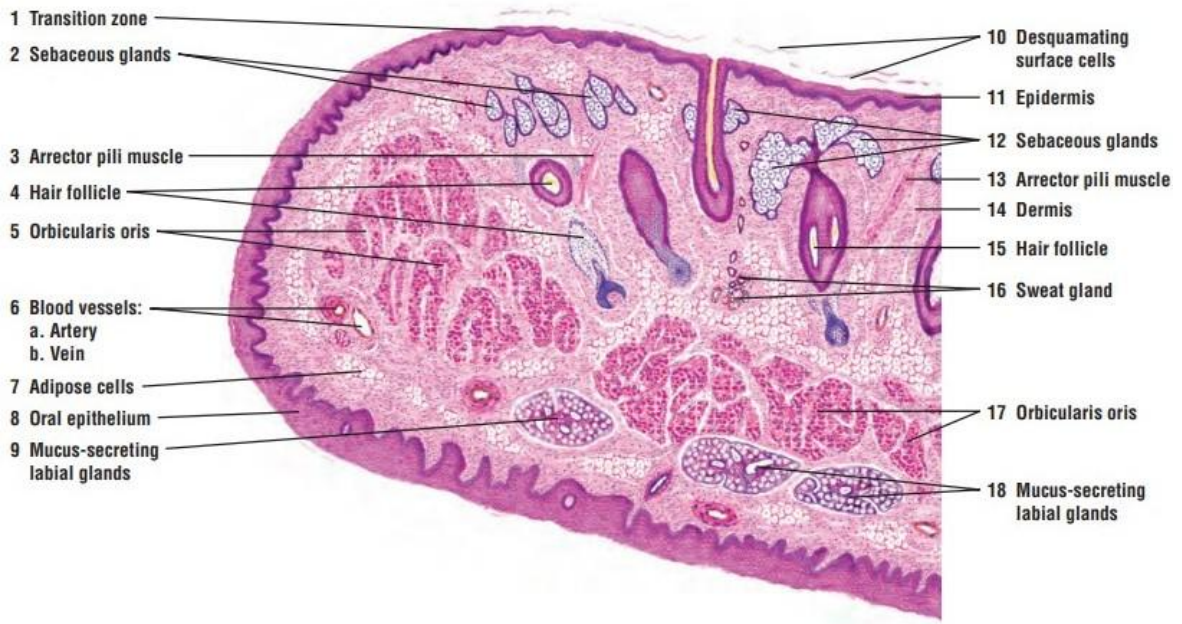
Şekil 2.1: Oral kavite anatomisi (Oral Cavity Anatomy: Image Details- NCI Visuals Online n.d.)

2.1.1 Dudaklar

Dudaklar, ses çıkarma, yüz ifadesi ve çiğnemenin sorumludur (Famuyide, Massoud, and Moonis 2022). Üst ve alt dudaklar sırasıyla labium superius oris ve labium inferius oris olarak bilinir. Her iki dudak mukozal membran, vermilyon ve deri yüzeyi içerir. Üst dudak nazal septumun hemen altında, filtrumu sınırlayan simetrik iki adet orta hattın her iki yanında dikey filtral çıkıntıyla karakterize olup nazolabial kıvrımlardan burnun alt kenarına uzanırken alt dudak lateral komissürler ve çenenin labiomenta kıvrımı arasındaki bölgededir. Üst ve alt dudaklar dudak hareketinde rol oynayan birçok kasın da bağlandığı komissürde birleşir. Üst ve alt dudaklar dış etlerine frenulum labii superioris ve frenulum labii inferioris ile bağlanır (Piccinin and Zito 2023).

Dış deri ile ağız mukozası arasında orbicularis oris kası, labial damarlar, sinirler ve çok sayıda küçük tükürük bezi bulunan yağ dokusu bulunur. Deri ve ağız mukozası arasındaki bağlantı olan vermilion sınırı keratinize skuamöz epitelin mukozaya dönüştüğü yerdir. Vermilyon sınırının skuamöz epiteli ince olup bağ dokusunun uzun papillaları yüzeye

yakındır (Linden 2008). Dudaklara kırmızı rengini veren yüzeye yakın olan kan damarlarıdır (Eroschenko and Fiore 2013). Geçiş bölgesinde kıl bulunmaz. Fordyce granülleri adı verilen ektojik yağ bezleri genel olarak vermilyon sınırında, ağız köşelerinde veya yanak mukozasında bulunur ve yaşla birlikte artar. Cilt gibi, vermilyon sınırı da fiziksel kuvvetlere ve kimyasal maddelere maruz kaldığından vermilyon sınırında aktinik keratoz ve solar elastoz görülebilir. (Linden 2008).



Şekil 2.2: Dudağın histolojik yapısı (Eroschenko and Fiore 2013)

2.1.2 Oral Dil

Dil, iskelet desteği çok az olan neredeyse tamamen kaslardan oluşan benzersiz bir motor organ olup besin lokması oluşturarak yutmadan sorumludur (Famuyide, Massoud, and Moonis 2022; Zaidi et al. 2013). Ayrıca tat alma ve konuşmayı da sağlar (Famuyide, Massoud, and Moonis 2022). Dış kısmı mukoza ile kaplı bu hareketli, kaslı organ sulkus terminalis adı verilen V şeklinde bir olukla iki bölüme ayrılır: Ön (ağız); sirkumvallat papilla ile birlikte sulkus terminalisin ön kısmından oluşan üçte ikilik kısım, arka (faringeal); üçte birlik kısım (Cards n.d.; Famuyide, Massoud, and Moonis 2022). Dil kemik yapılara bağlı dört ekstrinsik kas yapısı (genioglossus, styloglossus, hyoglossus ve palatoglossus) ve kemiksel desteği olmayan dört intrinsik kas yapısı (transversalis, verticalis, inferior

longitudinalis ve superior longitudinalis) olmak üzere iskelet kaslarından oluşur (Zaidi et al. 2013).

Dilin ventral yüzeyi, kısa ve künt rete çıkıntılarına sahip pürüzsüz döşeyici mukoza ile kaplıdır. Submukoza dilin ventral kas demetleriyle kesişen bağ dokusuyla birleşir. Dilin dorsal yüzeyinde ön üçte ikilik kısımda, dilin altındaki iskelet kasına bağ dokusu lifleriyle bağlı olan özelleşmiş bir mukoza ile kaplıdır. Bu özelleşmiş mukoza, çıplak gözle görülebilen papilla adı verilen küçük çıkıntılarla kaplı modifiye keratinize skuamöz epiteldir (Linden 2008). Papillalar dört tip olup bunlar filiform, fungiform, sirkumvallat ve foliat papillalardır (Eroschenko and Fiore 2013).

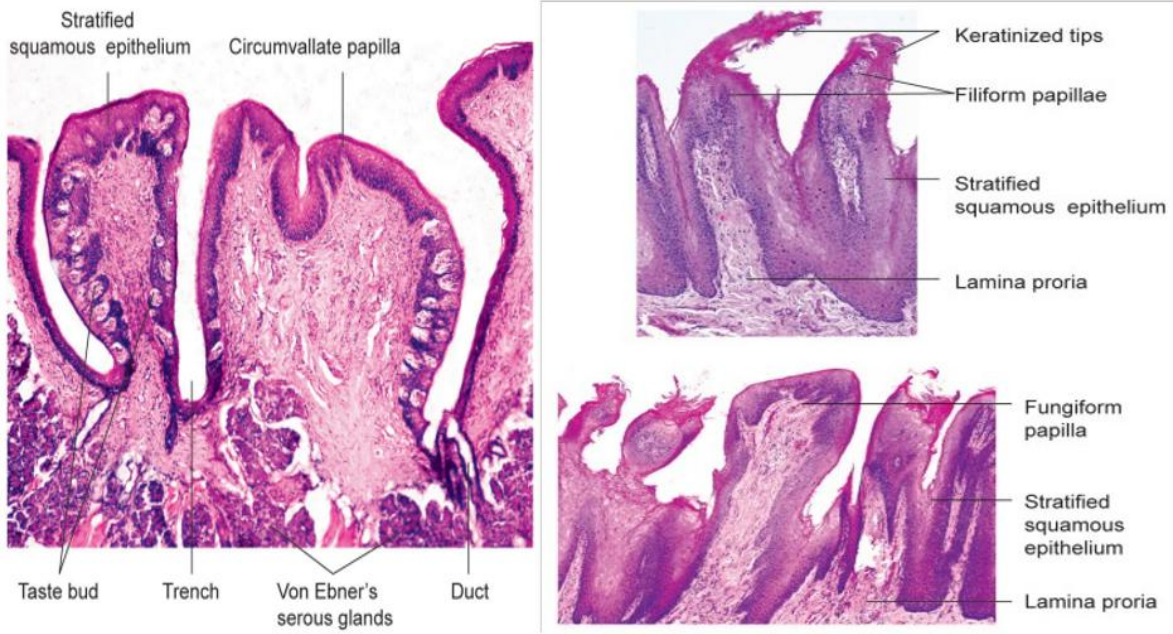
Filiform Papillalar: Sayıca en fazla olan ve 2-3 mm uzunluğunda en küçük papillalardır (Cards n.d.; Eroschenko and Fiore 2013). Yiyeceklerin kavranmasına ve çiğneme sırasında sürtünmenin artmasına yardımcı olur. Dar, konik veya sivri uçludurlar. Dilin tüm ön dorsal yüzeyini kaplarlar ve keratinizedirler. Tat tomurcukları içermezler.

Fungiform Papillalar: Filiform papillalardan daha az oranda, daha geniş ve daha uzun, mantara benzer şekilli papillalardır (Eroschenko and Fiore 2013). Vasküler bağ dokusu epitelin ince olması nedeniyle maskelenmez ve küçük kırmızı nodüller şeklinde görünürler (Linden 2008). Dilin ön bölgesinde ve ucunda daha yaygındır. Dil yüzeyinde filiform papillalar arasında dağılmış halde bulunurlar (Eroschenko and Fiore 2013).

Sirkumvallat Papillalar: Fungiform veya filiform papillalardan daha büyüktürler (Eroschenko and Fiore 2013). Çapları 3 mm'ye kadar ulaşabilmektedir (Cards n.d.). Dilin arka tarafında yaklaşık 8 ila 12 adet sirkumvallat papilla bulunmakta olup kendilerini çevreleyen oluklarla karakterizedir. Dilin bağ dokusunda bulunan seröz bezlerden gelen çok sayıda salgı kanalı salgılarını bu olukların tabanına boşaltır. Her papillanın yan tarafında skuamöz epitelde çok sayıda tat tomurcuğu bulunur (Eroschenko and Fiore 2013).

Foliat Papillalar: İnsanlarda ilkel veya zayıf gelişmiştir (Eroschenko and Fiore 2013).

Tat tomurcukları: Foliat ve fungiform papillaların epitelinin içinde ve sirkumvallat papillaların yan taraflarında fiçi şeklindeki yapılarıdır. Dile ek olarak yumuşak damak, yutak ve epiglotis epitelinde de bulunurlar. Tat tomurcuklarının epitel yüzeyinde tat gözenegi adı verilen bir açıklık bulunur (Eroschenko and Fiore 2013).

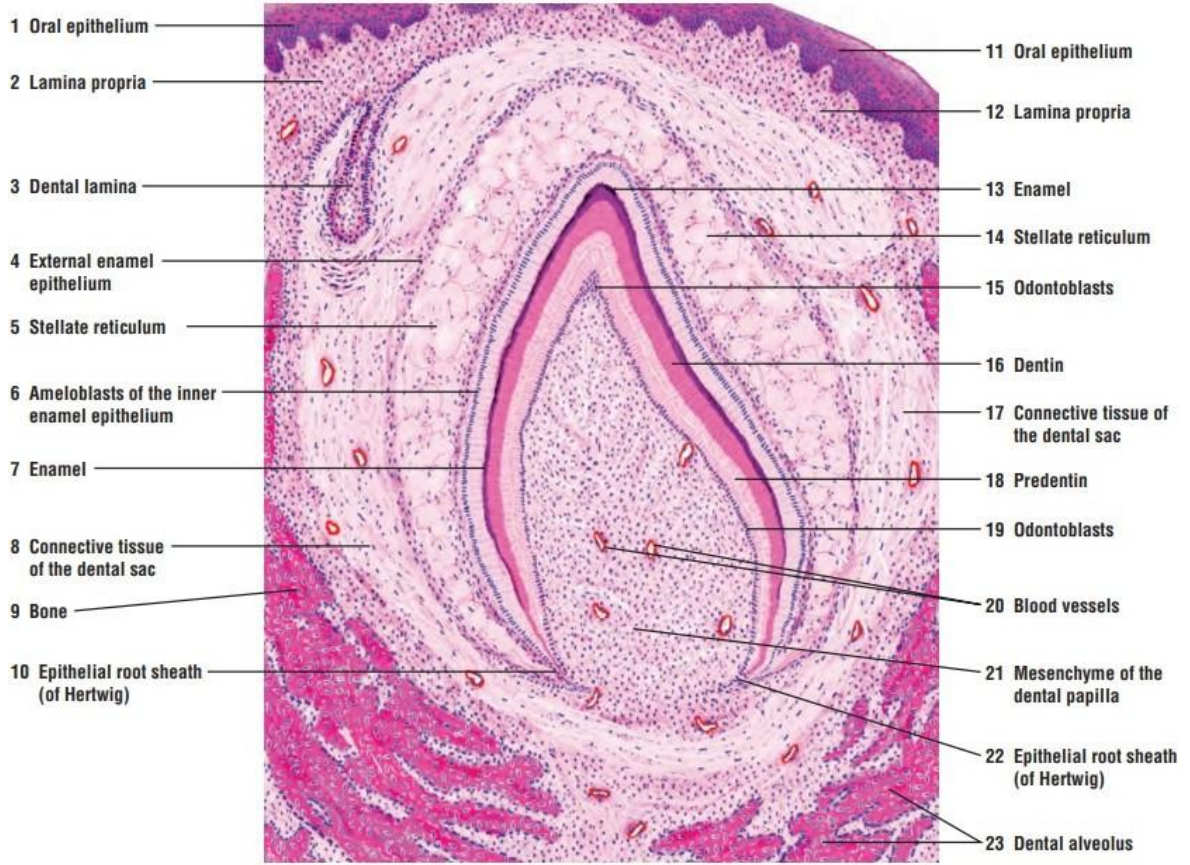


Şekil 2.3: Dilde Papillaların yapısı (Gartner Leslie 2020)

2.1.3 Diş

Yetişkinlerde 16'sı üst çenede, 16'sı alt çenede olmak üzere 32 adet kalıcı diş bulunur. Her çenede çiğneme sırasında kesmeye yarayan 4 adet kesici diş, ezme ve öğütmeye yarayan 10 adet azı dişi, delme ve kavramaya yarayan 2 adet köpek dişi bulunur. Her dişin diş etinin üzerinde çıkıntı yapan serbest bir taç ve alveole gömülü bir veya daha çok kökü bulunur (Cards n.d.).

Değişik yapı ve işlevleri olsa da tüm dişler aynı histolojik yapıdan oluşur (Cards n.d.). Her dişin merkezinde, gevşek bir şekilde dizilmiş fibroblastlar, sinirler, kan damarları ve lenfatikler içeren diş pulpası bulunur (Eroschenko and Fiore 2013). Diş duvarında dentin, mine ve sement adı verilen üç mineralize doku bulunur. Dentin, pulpayı çevreler ve dişin büyük kısmını oluşturur. Mine, taç bölgesinde dentinin dış yüzeyini kaplar. Sement köklerde dentini örter (Cards n.d.).



Şekil 2.4: Dişin Histolojik Yapısı (Eroschenko and Fiore 2013)

2.1.4 Diş eti

Diş eti, mandibula ve maksillanın alveolar parçasının lingual ve bukkal taraflarını kapsar (Famuyide, Massoud, and Moonis 2022).

Parakeratinize veya keratinize çok katlı skuamöz epitelden oluşan çiğneme mukozası diş etini kaplar ve submukozası yoktur. Lamina proprianın bağ dokusundaki kollajen lifleri, epiteli alttaki alveolar periosteuma ve kemiğe sıkıca bağlar. Diş eti oldukça vasküler olup damarları periodonsiyumdan kaynaklanır ve lamina propriaya kadar uzanır. Dişeti epiteli anatomik olarak oral gingival, oral sulküler ve birleşim epiteli olarak ayrılır Ağız yüzeyine uzanan oral dişeti epiteli, çiğneme mukozasının genel özelliklerini taşır. Dişe bakan kısa sulküler dişeti kısmı daha ince ve nonkeratinize olup karakteristik rete sırtlarından yoksundur (Linden 2008).

2.1.5 Ağız tabanı

Ağız tabanı, dilin altında U şeklinde bir boşluktur. Milohyoid kas, ağız tabanının sınırını oluşturan ve ağız submandibular boşluklardan ayıran kastır (Famuyide, Massoud, and Moonis 2022).

Ağız tabanının mukozası ince olup alttaki yapılara gevşek olarak bağlıdır. Rete çıkıntıları kısadır. Submukozada bir miktar yağ dokusu ve çok sayıda küçük tükürük bezi bulunur (Linden 2008).

2.1.6 Damak

Damak, ağız boşluğunun tavanını oluşturur. Ağız boşluğunu ve burun boşluğunu ayırır. Ön kısım sert damak, arka kısım ise yumuşak damaktır (Cards n.d.). Sert damak üst alveolar sırt ile maksiller palatin kemiklerinin palatin çıkıntısını kaplayan mukoza arasındaki yarım ay şeklindeki alan olup üst alveolar sırtın iç tarafından palatin kemiğin arka kenarına uzanır (Cavity and Borders n.d.). Keratinize veya ortokeratinize çok katlı yassı epitel ile kaplı olup submukozadaki küçük mukus salgılayan bezler kanallar ile epitel yüzeyine açılır. Yumuşak damakta kemik yoktur, ancak merkezinde iskelet kası bulunan bir destek tabakası vardır ve arkasında uvula adı verilen hareketli bir arka çıkıntıya sahiptir. Uvula yutma esnasında nazofarenk ve orofarenksi birbirinden ayırır. Ağız tarafında nonkeratinize çok katlı yassı epitel bulunurken nazofarenks tarafında, silyalı, goblet hücreleri bulunduran yalancı çok katlı kolumnar epitel izlenir (Cards n.d.).

2.1.7 Bukkal Mukoza

Bukkal mukoza keratinize olmayan çok katlı skuamöz epitel ile kaplıdır. Lamina propriada kısa papillalar ve bol elastik lifler içerir ve altındaki minör tükürük bezleriyle karışan demetler halindeki iskelet kası liflerine bağlanır (Cards n.d.).

2.2 ORAL KAVİTE EMBRİYOLOJİSİ

Ağız boşluğunun başlangıcı embriyonun 4. hafta civarında baş-kuyruk çizgisinde katlanmasıyla gerçekleşir. Bu sayede bukkofaringeal membran seviyesinin üzerinde

ektoderm ve bu membranın altında endoderm ile kaplı bir açıklık oluşur (Winning and Townsend 2000). Bundan kısa bir süre sonra bukkofaringeal membran parçalanır ve bu da ağız boşluğu ile ön bağırsak arasında doğrudan bir ilişki ve sonuç olarak ektoderm ile endoderm arasında bir devamlılık sağlar; orofaringeal membran kaybolur ve ağız yutakla doğrudan iletişimine olanak sağlar. Ağız mukozasında epitel dudaklar, yanaklar, vestibül, damak, diş etleri, ağız tabanı ektodermden, dil endodermden gelişir (Winning and Townsend 2000).

Ağız mukozasının bağ dokusu orta beyin ve ön rombomerlerden gelişmekte olan yüz bölgesine göç eden nöral krest hücrelerinden yani ektomezenşimden türetilir. Ektomezenşim ayrıca dudaklar, yanaklar ve yumuşak damakla ilişkili kaslara da katkıda bulunurken, dil kasları oksipital somitlerden türetilir (Winning and Townsend 2000).

23. hafta civarında yanakların, yumuşak damağın, dilin ventral yüzeyinin ve ağız tabanının çok katlı orto/parakeratinize damak ve dişeti epiteli ile çok katlı nonkeratinize epitel gelişir. Bu gelişim süreci boyunca, dudaklar ve yanakların gelişmekte olan maksilla ve mandibula mukozasından ayrılması gerçekleşir (Winning and Townsend 2000).

2.3 ORAL KAVİTE SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMLARI

OSHK'lar mukozal yüzeylerden kaynaklanan, değişen oranlarda skuamöz farklılaşma gösteren invaziv epitelyal tümörlerdir (Jung et al. 2020; WHO Classification of Tumours Editorial Board. Head and neck tumours. 5th. ed. Vol 9 2024). OSHK'ların çoğu % 41,7 yüzdesi ile oral dilden kaynaklanmakta olup bunu eşit oranda dudak ve ağız tabanı (her biri %16,5), dişeti (%10,6), bukkal mukoza (%6,7), retromolar trigon (%5,6) ve sert damak (%2,3) izler (Stepan et al. 2023). Tüm oral kavite malignitelerinin %90'ından fazlasını oluşturmaktadır. Erkeklerde kadınlardan daha yüksek oranda izlenmektedir (Badwelan et al. 2023). OSHK genellikle progresif displaziden kaynaklanır ve sıklıkla iyileşmeyen ülserle görünümde lezyonlar olarak tanımlanabilir (Howard, Agrawal, and Gooi 2021).

2.3.1 Epidemiyoloji

OSHK tüm dünyada maligniteler arasında on altıncı sıradadır. OSHK 40 yaş üstü kişilerde ve kadınlara oranla erkeklerde daha yüksek oranda görülür. Coğrafi olarak tanı konulan vaka

ve ölüm oranları değişiklik göstermektedir; Asya %64,2 ile en yüksek tanı oranı ve %73,3 ile en yüksek ölüm oranına sahipken, Okyanusya %1,3 ile en düşük tanı oranı ve ve %0,56 ile en düşük ölüm oranına sahiptir. Güneydoğu Asya'da ve Pasifik bölgelerinde en sık görülen malignitedir (Chamoli et al. 2021).

2.3.2 Etiyoloji

OSHK, dumanlı ve dumansız tütün ürünleri tüketimi, alkol ve insan papilloma virüsü (HPV) başlıca faktörlerden olup sosyoekonomik durumun düşük olması, kişisel bakım ve farkındalık eksikliği yine OSHK 'nın ortaya çıkmasında etkili faktörlerdendir. Güneydoğu Asya ve Pasifik Bölgelerinde görülen betel cevizi çiğneme alışkanlığı da OSHK gelişimine katkıda bulunmaktadır (Chamoli et al. 2021). Diğer etiyojiler arasında kronik diş travması, mikrobiyom anormallikleri, esrar tüketimi ve genetik bozukluklar yer almaktadır. Sigara içmeyen ve alkol kullanmayan bireylerde gelişen OSHK ile ilgili çalışmalar, birkaç gen mutasyonu ve benzersiz epigenetik profiller ifade etse de kesin bir genetik etiyojisi saptanmamıştır (Tran et al. 2023).

2.3.2.1 Dumanlı ve dumansız tütün ürünleri

Tütün , polisiklik aromatik hidrokarbonlar, nitrozaminler, aromatik aminler ve aldehitler gibi DNA hasarına yol açarak kanser gelişimine neden olan birçok kanserojen kimyasal bulundurmaktadır (Murray-Stewart T, Barsouk A, Sukumar Aluru J, Rawla P, Saginala K 2023). Sigara içenler, sigara içmeyenlere kıyasla OSHK geliştirmeye 8,4 kat daha yatkındır (Chamoli et al. 2021). Genetik ve metabolik yatkınlığı olan kişiler sigarayla birlikte OSHK geliştirme riski açısından en yüksek riskli gruptadır (Murray-Stewart T, Barsouk A, Sukumar Aluru J, Rawla P, Saginala K 2023).

Tütün ürünleri tüketimi ayrıca ağızda diş eti cebi derinliğinin artması, alveoler kemik kaybı, dişlerin gevşemesi, ağız lezyonları, ülserler, ağız kokusu ve diş renginin değişmesine de neden olur (Xu et al. n.d.).

Dumansız tütün ürünü formları pan masala, çiğneme tütün, betel quid, areka cevizi, gutka, khaini, ve benzeridir. Tütünlü veya tütünsüz betel quid ve areka cevizi çiğnemek OSHK riskini artırmakta olup grup 1 kanserojen sınıfına girer (Chamoli et al. 2021).

2.3.2.2 Alkol

Alkol Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı'na (IARC) göre 1. grup kanserojen olarak sınıflandırılmaktadır. Alkol alımı ağız boşluğu kanseri riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (Chamoli et al. 2021). OSHK riski Alkol tüketimi ile doz-bağımlı bir şekilde artmaktadır (Murray-Stewart T, Barsouk A, Sukumar Aluru J, Rawla P, Saginala K 2023). Alkol ile ilişkili karsinogenezin olası mekanizması ; etanolün asetaldehite okside olması sonucu DNA da mutasyon ortaya çıkarması ya da DNA sentezini inhibe ederek kansere yol açmasıdır (Chamoli et al. 2021) .

Alkol bağımsız bir faktör olmakla birlikte tütünle beraber tüketildiğinde sinerjik bir etki ortaya çıkar ve OSHK gelişme riskini 35 kat artırır. Ayrıca etanol aynı zamanda birçok kanserojen için çözücü görevi görmek suretiyle kimyasal maddelerin hücrelere nüfuzunu artırır (Chamoli et al. 2021).

2.3.2.3 Viral etkenler

HPV 16 ve 18, tümör oluşumundan sorumlu en önemli virüsler olarak görülmektedir, neredeyse vakaların %80'inde ağız boşluğunun premalign ve malign lezyonlarında bulunabilir. HPV'nin viral onkogenезinin moleküler mekanizmasında viral enfeksiyondan sonra bozulma en sık HPV genomunun E2-açık okuma çerçevesinde meydana gelir. E2'nin kırılması E6/E7 onkoproteininin düzensizleşmesine neden olur. Viral protein E6, p53'ün bozunmasına neden olurken E7 retinoblastoma proteinini (pRb) inaktive eder. Tüm bunlar hücre döngüsü düzensizliğine ve sonunda malign transformasyon ile sonuçlanır (Noonan and Kabani 2005).

Epstein-Barr virüsü (EBV), oral liken planus, gingivitis ve periodontit dahil olmak üzere bazı iyi huylu, potansiyel olarak malign oral lezyonlar ve hastalıklarla ve OSHK ile ilişkilidir. Oral kaviteye ait örneklerde EBV'nin yaygınlığı çalışmalar arasında büyük farklılıklar göstermekle birlikte Güneydoğu Asya çalışmalarında EBV ile yüksek yaygınlık bulunmuş ve EBV'nin OSHK'da etiyolojik bir rolü olduğu ileri sürülmüştür (Noonan and Kabani 2005).

2.3.2.4 Genetik

OSHK gelişiminde bazı gen mutasyonları ve epigenetik profiller gösterilse de kesin bir genetik etioloji saptanamamakla birlikte 22FANC genindeki mutasyonlara bağlı olarak bozulmuş DNA onarımı ile karakterize kalıtsal bir genetik hastalık olan Fanconi anemisi olan bireylerde ağız boşluğu kanseri geliştirme riski 500-700 kat daha fazladır (Howard, Agrawal, and Gooi 2021; Murray-Stewart T, Barsouk A, Sukumar Aluru J, Rawla P, Saginala K 2023). Fanconi anemisi olan hastaların OSHK geliştirme yatkınlığından sorumlu mekanizmalar henüz bilinmemektedir. II10, sitokrom P450 1A1 (CYP1A1) , glutatyon S - transferaz μ 1'deki ve CTLA4 genlerindeki polimorfizmlerin artmış riskle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Johnson et al. 2020). Ayrıca OSHK, Xeroderma pigmentosum, Diskeratozis konjenita gibi diğer kalıtsal genetik hastalıklarda da erken yaşta ortaya çıkabilir (Chamoli et al. 2021).

2.3.2.5 Oral Mikrobiyom Değişikliği

Mikrobiyom terimi, vücudumuzda yaşayan simbiyotik, kommensal ve patojenik çeşitli mikroorganizmaların topluluğunu ifade eder. Oral mikrobiyom ağız boşluğunda yaşayan mikroorganizma dizisidir (Dumitrescu et al. 2025). Oral kavitenin normal mikroflorasının bozulması ve patojenik bakterilerin artışı nedeniyle meydana gelen mikro çevre düzensizliği tümör oluşumunda rol oynamaktadır. Farklı bakteri ürünleri ve metabolitleri hücre çoğalmasını ve kalıcı genetik mutasyonları tetikleyebilir, proinflamatuvar sitokinlerin üretimini, antitümöral bağışıklık hücrelerinin inhibisyonunu, malign transformasyonu indükleyebilir (Lorini et al. 2021).

2.3.2.6 Beslenme

Belirli bir beslenme düzeninin OSHK gelişiminde rol oynayıp oynamadığını tespit etmek oral karsinogenez ile ilişkili moleküler olayların karmaşıklığı nedeniyle zor olsa da yapılan çalışmalar OSHK hastalarının meyve ve sebzeleri daha az, kırmızı et, kızarmış veya baharatlı yiyecekler ile sıcak içecekleri ise daha fazla tükettiklerini göstermektedir; özellikle baharatlı yiyeceklerin ve çok sıcak içeceklerin sık tüketimi OSHK görülme sıklığında artış ile ilişkilendirilmiştir (Reis et al. 2024).

2.3.3 Klinik Bulgular

Klinik olarak, OSHK mukozadan hafif kabarıklık yapan, belirgin sınırlı kızarıklık ve yer yer beyaz renkli bir lezyonla karakterizedir. Erken evre lezyonlar genellikle ağrısızdır ancak rahatsızlığa neden olabilir. İlerleyen aşamalarda ülserasyon, nodülerite ve doku yapışması gibi görünüşler sergileyebilir. Ülserasyon, OSHK 'nın tipik bir semptomu olup düzensiz bir taban ve düzensiz sınırlar şeklindedir. OSHK en sık dilin arka lateral sınırında izlenmektedir (Tan et al. 2023).

2.3.4 Oral Kavite Skuamöz Hücreli Karsinomu Histolojik Sınıflandırması ve Subtipleri

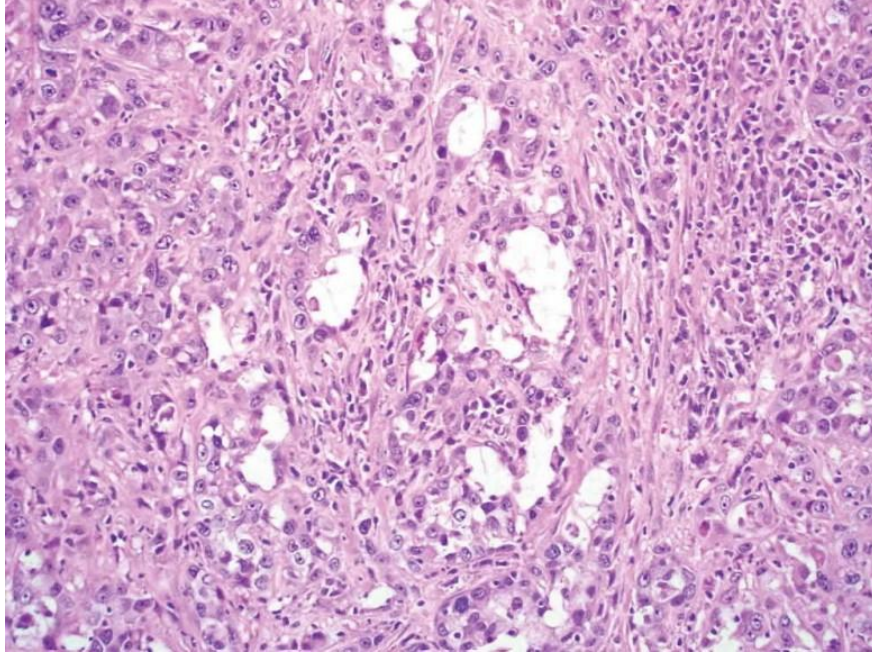
OSHK'ları, keratinizasyon derecesinin, hücresel ve nükleer pleomorfizminin ve mitotik aktivitenin öznel değerlendirmesine dayanarak mikroskobik olarak iyi diferansiye (grade 1), orta derecede diferansiye (grade 2) ve kötü diferansiye (grade 3) olarak sınıflandırılır. İyi ve orta derecede diferansiye tümörler düşük dereceli, kötü diferansiye ve diferansiye olmayan tümörler ise yüksek dereceli olarak gruplandırılabilir. Konvansiyonel OSHK 'nın histolojik sınıflandırmasının değeri tartışmalıdır (Histologic Subtypes of Oral Squamous Cell Carcinoma: Prognostic Relevance n.d.).

Spesifik morfoloji ve davranış gösteren OSHK'nin histolojik subtiplerini belirlemenin prognostik değeri kesin tespit edilememekle birlikte verrüköz karsinom (VK) , bazaloid skuamöz hücreli karsinom (BSHK), ve diğer varyantlar (iğsi hücreli, papiller, adenoskuamöz, akantolitik, karsinoma kunikulatum) olmak üzere subtipleri mevcuttur (Histologic Subtypes of Oral Squamous Cell Carcinoma: Prognostic Relevance n.d.)

VK yavaş ilerleyen, iyi diferansiye ve düşük agresiflikte bir skuamöz hücreli karsinomun (SHK) varyantıdır. Erken dönemde tedavi edilmezse lokal invazyon geliştirebilir. En sık baş ve boyun mukozasında, özellikle de oral kavite ve gırtlakta görülmekte olup anogenital bölge, ekstremiteler derisi ve ayak tabanında da ortaya çıkabilir. Klinik olarak beyaz-gri renkli ve ekzofitik büyüme gösteren lezyonlardır. Mikroskobik olarak düşük atipili, parakeratotik ve ortokeratinize yüzeyli, iyi diferansiye skuamöz epitelden oluşur (Histologic Subtypes of Oral Squamous Cell Carcinoma: Prognostic Relevance n.d.).

BSHK SHK'nın nadir ve yüksek dereceli agresif bir varyantı olup ilk kez Wain ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Ağız boşluğunda özellikle damak, maksillanın tüberositas bölgesi ve ağız tabanında izole lezyonlar şeklinde ortaya çıkabilir. Klinik olarak ülseratif, ekzofitik ve sert bir kitle niteliğindedir. Mikroskopik olarak BSHK'lar yüzey epiteline fokal bağlantı gösteren lobüler ya da kordon benzeri yapılar içerir. Tümör hücreleri genellikle palizatik dizilimde, hiperkromatik çekirdekli ve az sitoplazmalıdır. Lobüllerin merkezinde kistik boşluklar, komedo nekroz ve bazen müsin bebzeri materyal izlenebilir (Histologic Subtypes of Oral Squamous Cell Carcinoma: Prognostic Relevance n.d.).

Adenoskuamöz karsinom (ASK), oral kavitede nadir, agresif bir malign neoplazmdir ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından tanımlandığı gibi belirgin skuamöz ve glandüler bileşenlere sahip olup hem adenokarsinomun hem de SHK'nın histolojik özelliklerini taşıyan malign bir tümör olarak tanımlanır. Tükürük bezi mukoepidermoid karsinomuna (MEK) benzerliği nedeniyle tartışmalı bir tümör olarak da kabul edilir, ancak ASK'nin yüksek dereceli MEK'e göre daha kötü prognozlu olduğu ve ASK'nin ayrı bir neoplazm olarak değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (Sravya et al. 2016).



Şekil 2.5: Adenoskuamöz karsinom (Justin A. Bishop 2017)

İğsi hücreli skuamöz hücreli karsinom (İHSHK), SHK'nın nadir ve agresif bir alt tipi olarak kabul edilir. Bu tümör hem epitelyal hem de iğsi hücreli komponentler içerir ve bu nedenle klasik SHK'dan ayırt edilmesi önemlidir. WHO sınıflamasında sarkomatoid / iğsi hücreli varyant olarak yer alır ve baş-boyun bölgesi tümörlerinin küçük bir kısmını oluşturur. Baş ve boyun bölgesinde, en sık görülen yer gırtlak olup bunu sırasıyla ağız boşluğu, farinks ve sinusal bölge takip eder. Ağız boşluğunda, İHSHK tüm ağız boşluğu tümörlerinin %1'inden azını oluşturur ve alveoler mukoza, dil, bukkal mukoza ve alt dudağa yerleşme eğilimi gösterir (Palla et al. 2020).

Karsinoma kuniculatum, SHK'nın nadiren görülen, iyi diferansiye bir varyantıdır. Adı "cuniculatum" (Latince cuniculus tavşan tüneli anlamındadır) teriminden gelir; bu, tümörün derinlere uzanan keratin dolu kanalcıklar gösteren özgün görünümü ile ilişkilidir. Oral karsinoma kuniculatum, WHO sınıflamasında oral kaviteye özgü bir OSHK varyantı olarak tanımlanmıştır ve genellikle VK veya iyi diferansiye OSHK'dan ayırt edilmelidir. Literatürde yaklaşık 50-75 vaka bildirilmiştir; bu nedenle klinik ve patolojik farkındalık sınırlıdır (Datar, Kale, and Mane 2017).

Papiller skuamöz hücreli karsinom (PSHK), SHK'nın nadir, papiller veya eksofitik mimarisi ile karakterli bir varyantıdır. PSHK oral kavitede nadir görülmesine rağmen orofarinks ve larinks gibi üst aerodigestif yolların başka bölgelerinde daha sık tanımlanır. Oral PSHK olguları ortalama 63-75 yaş civarında ve erkeklerde hafif baskın olarak bildirilmiştir. Gingiva, oral PSHK için başlıca yerleşim bölgesi olarak rapor edilmiş olup ayrıca bu lezyon bukkal mukozada da tanımlanmıştır (Jo et al. 2009).

Akantolitik skuamöz hücreli karsinom (ASHK), SHK'nın nadir görülen bir varyantıdır. Tipik SHK ve psödoglandüler yapılar, diskeratotik hücreler ve belirgin akantoliz ile karakterlidir. Histopatolojik olarak, psödoglandüler yapılar olarak adlandırılan tübüler ve alveoler oluşumlar, diskeratotik hücreler ve tümör hücrelerinin kohezyon kaybından kaynaklanan belirgin akantoliz ile tipik SHK'nın bir kombinasyonu şeklindedir. ASHK baş ve boyun bölgesinin güneş ışığına maruz kalan derisinde ve diğer bölgelerinde görülse de oral kavitede de görüldüğü bildirilmiştir; ancak bu vakalarda patogeneze belirsizdir ve güneş ışığına maruz kalmaya bağlanamaz. Özellikle oral AHSK çalışmalarında, akantolitik bölgelerde E-cadherin ve claudin-1 gibi hücre bağlanma moleküllerinin ekspresyonunun azaldığı bildirilmiştir; bu da akantolizin moleküler temellerinden biri olarak değerlendirilmektedir (Allon et al. 2019).

2.3.5 Tedavi ve Prognoz

OSHK, baş ve boyun kanserleri içindeki heterojen bir gruptur. Lokal invazyon ve erken lenf nodu metastazı eğilimi gösteren agresif bir malignitedir ve prognozu tümörün anatomik yerleşimi, klinik evresi ile bölgesel ve uzak metastaz varlığına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (Noble et al. 2016; WHO Classification of Tumours Editorial Board. Head and neck tumours. 5th. ed.Vol 9 2024). Son 30 yılda yapılan çalışmalar OSHK insidansında azalma görülürken orofarengeal SHK'larda artış olduğunu göstermektedir. OSHK insidansındaki azalmaya rağmen hastaların büyük çoğunluğu ileri evre (III / IV) hastalıkla başvurmaktadır (Noble et al. 2016).

Dudak kanserleri, oral kavitenin diğer bölgelerine kıyasla genellikle daha erken evrelerde tanı almakta ve erken evre olgularda yüksek sağkalım oranları bildirilirken, ileri evrelerde belirgin bir prognostik kötüleşme izlenmektedir. Oral kavitenin diğer bölgelerinde ise sağkalım oranları, lokalize hastalıkta görece yüksek olmakla birlikte, bölgesel ve uzak metastaz varlığında belirgin şekilde azalmaktadır. En yüksek mortalite oranlarının dil yerleşimli olgularda görülmesi, anatomik lokalizasyonun prognostik önemini vurgulamaktadır (WHO Classification of Tumours Editorial Board. Head and neck tumours. 5th. ed.Vol 9 2024).

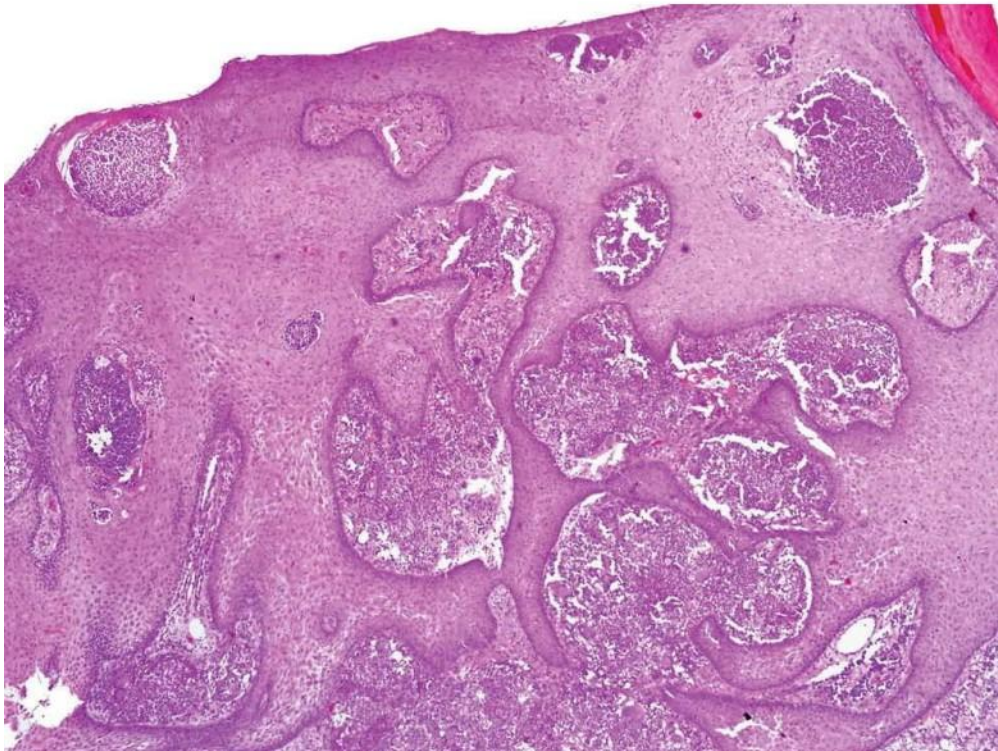
Standart tedavi olarak birincil tümörün rezeksiyonu için cerrahi uygulanmakta olup buna radyoterapi ve bazı durumlarda kemoterapi veya hedefli tedaviler eşlik eder (Concepción Treviño-Tijerina et al. 2024).

Gelişmiş görüntüleme ve tedavi yöntemlerine rağmen bu gruptaki sağ kalım oranları sınırlı kalmakta, ileri evre OSHK olgularında beş yıllık sağ kalım oranı %33-42 düzeyinde, adjuvan radyoterapi sonrası bölgesel nüks oranı ise % 16 -35 arası değişmektedir (Noble et al. 2016).

Son yıllarda, immün kontrol noktası inhibitörleri ve fotodinamik terapi gibi yeni tedaviler ortaya çıkmıştır ve ileri evre veya tekrarlayan vakalar için umut vaat etmektedir (Concepción Treviño-Tijerina et al. 2024).

2.3.6 Ayırıcı Tanı

Psödoepitelyomatöz hiperplazi (PEH), SHK'yı yakından taklit edebilen enfeksiyonlar, inflamasyon, travma ve neoplaziler gibi çeşitli uyarılara karşı gelişen reaktif epitel proliferasyonudur. Klinik olarak belirgin bir bulgusu yoktur. Özellikle küçük oral biyopsilerde PEH ile SHK'yi ayırt etmek güç olabilmektedir. SHK'yi destekleyen morfolojik bulgular; nükleer atipi, artmış mitotik aktivite, tek tek nekrotik keratinositler ve derin stromal invazyondur. Mukozal bölgelerde SHK'nin infiltrasyon ve metastaz eğilimi nedeniyle doğru tanı kritik öneme sahiptir. Literatürde p53, E-kadherin ve MMP-1 gibi İHK belirteçlerin bu ayırıcıda yardımcı olabileceği; SHK'da p53 ve MMP-1 ekspresyonunun arttığı, E-kadherin ekspresyonunun ise azaldığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, kesin tanı için İHK bulgular histopatolojik değerlendirme ve klinik verilerle birlikte yorumlanmalıdır. (Nayak et al. 2015).



Şekil 2.6: Psödoepitelyomatöz hiperplazi (Justin A. Bishop 2017)

VK SHK'nin düşük dereceli bir varyantı olup kendine özgü morfolojik, sitokinetik ve klinik özelliklere sahiptir. Verruköz karsinom çoğunlukla baş ve boyun bölgesinde mukozada ortaya çıkar ve en sık oral kavite, özellikle de yanak mukozası, diş eti ve dil etkilenir. Mikroskopik olarak VK, bir ya da birkaç kat bazal hücre ve sitolojik atipi

içermeyen, proliferen hücrelerden oluşan kalın, iyi diferansiye keratinize skuamöz epitel ile kaplı filiform çıkıntılardan oluşur. Altındaki stromayı iyi tanımlanmış, itici bir sınırla istila eder. Mitotik aktivitesinin düşük olmasına ve yavaş büyümesine rağmen, ileri evrelerde komşu dokulara infiltre olabilir. Lokal olarak agresif bir tümördür ve bölgesel lenf nodlarına veya uzak organlara metastaz yapmaz. Oral VK, daha az agresif oluşu ve daha iyi prognoza sahip olması nedeniyle konvansiyonel SHK'dan ayırt edilmelidir (Kristofelc, Zidar, and Strojjan 2023).

Nekrotizan sialometaplazi, minör tükürük bezlerinden kaynaklanan, klinik ve histopatolojik olarak maligniteyi taklit edebilen benign, kendi kendini sınırlayan nekrotik bir lezyondur. En sık sert damakta görülmekle birlikte, tükürük bezi dokusunun bulunduğu ağız boşluğunun tüm bölgelerinde ortaya çıkabilir. SHK ile karışabilmesi nedeniyle doğru tanı oldukça önemlidir. Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da lokal iskemiye bağlı geliştiği; özellikle lokal anestezi uygulamaları sonrası travma, protez irritasyonu, cerrahi girişimler ve üst solunum yolu enfeksiyonlarının predispozan faktörler olabileceği düşünülmektedir. Klinik görünümü keskin sınırlı, ülseratif ve hafifçe kabarık hiperplastiktir. Histopatolojik olarak lobüler mimariye sahip, duktal ve asiner yapılarda skuamöz metaplazi, musin ekstrasvazyonu ve enfarktüs alanları mevcuttur. Belirgin sitolojik atipi içermemesi ayırıcı tanıda önem taşır. Herhangi bir tedavi gerektirmeden genellikle haftalar içinde spontan olarak iyileşir (Premraj et al. 2016).

Stromal eozinofili içeren travmatik ülseratif granülom (TUGSE), oral mukozada sınırlı, nadir, reaktif ve kendi kendini sınırlayan ülseratif bir lezyondur. Klinik olarak, genellikle dilde ortaya çıkan, kabarık ve hızla ilerleyen bir ülserasyon olarak ortaya çıkar. Klinik olarak asemptomatik olabilir veya hafif ila şiddetli ağrı ile gidebilir. Benign olmasına rağmen, SHK'ya benzeyen bulgular içerebilir. TUGSE'nin etiyolojisi belirsizdir. Travma en sık neden olarak kabul edilmekle birlikte, eozinofilden zengin granülasyon dokusundaki atipik CD30 pozitif mononükleer hücrelerin varlığı altta yatan lenfoproliferatif bozukluğu düşündürmektedir. Histolojik olarak tipik bağ ve kas tabakasının derinliklerine ilerleyen eozinofilden zengin inflamatuvar infiltrattan oluşan granülasyon dokusu ve fibrinli ve nötrofilleri içeren ülserli bir yüzeyden oluşur. Kesin tanı, klinik ve patolojik özelliklere göre konulur ve genellikle travma öyküsü TUGSE tanısını desteklemektedir (Bordignon et al. 2024).

MEK tüm tükürük bezi tümörlerinin %5-12'sini oluşturan en yaygın malign tükürük bezi neoplazmıdır. Histolojik olarak kistik boşluklarda ve solid lobüllerde düzenlenmiş çeşitli oranlarda epidermoid, muköz, intermedier, kolumnar ve şeffaf hücrelerden oluşur. Histopatolojik özelliklerine ve hücresel bileşenleri arasındaki ilişkiye göre düşük, orta ve yüksek dereceli olarak sınıflandırılır. Kistik yapılar ve mukus hücrelerinin varlığı nedeniyle düşük ve orta dereceli MEK'in rutin tanısı nispeten kolay olsa da oral skuamöz hücrelerin oluşturduğu solid adacıklardan oluşan yüksek dereceli MEK'in doğru tanısı, başta SHK olmak üzere diğer tümörlerle benzerliği nedeniyle zor olabilir. Histokimyasal müsin boyaları ve moleküler testler tanıda yardımcıdır (Sobral et al. 2002).

Bazaloid morfolojili tükürük bezi tümörlerini SHK'nın bazaloid varyantından ayırt etmek zor olabilir. Tipik olarak, bu kategorideki neoplazmların selülaritesi yüksektir ve yüksek nükleer/sitoplazmik oranlara sahip olup ara sıra miksoid stromal zemin ile birlikte kribriform, tübüler ve solid büyüme paternlerini bulundurur. OSHK'dan ayırımında p40 ve p63 İHK belirteçleriyle bazal/myoepitelyal hücrelerin değerlendirilmesi faydalı olabilir (Higgins and Cipriani 2022).

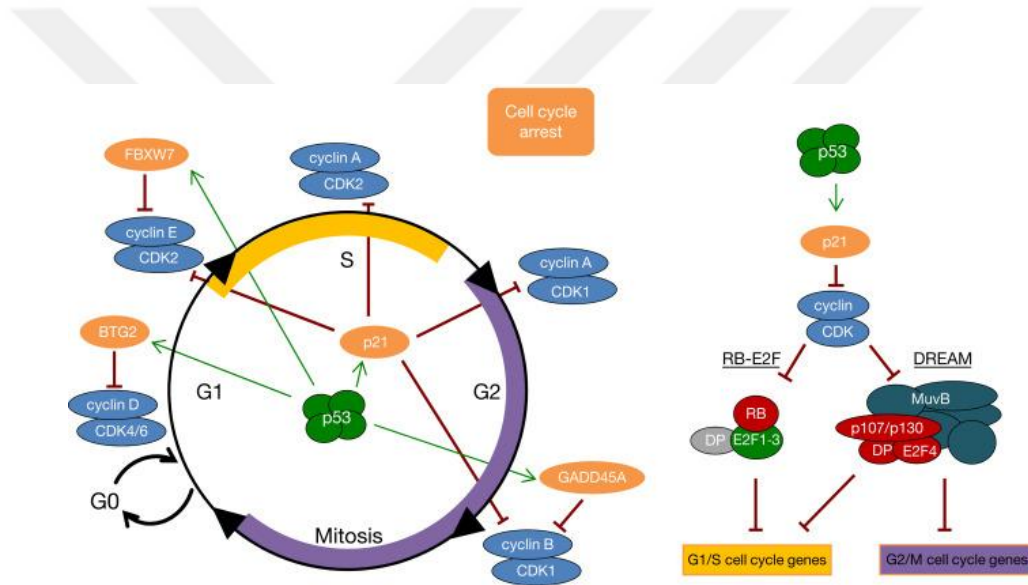
2.4 TP53 Geni, p53 immünohistokimyası ve OSHK ile İlişkisi

p53, hücre döngüsünün kontrolü, DNA hasar yanıtı ve genomik stabilitenin korunmasında merkezi rol oynayan tümör baskılayıcı proteinlerdendir. İnsanlarda p53 proteini 17. kromozomun kısa kolundaki (17p13.1) TP53 geni tarafından kodlanmaktadır (Chang et al. 1993). TP53 geni hücresel savunma mekanizmalarında kritik bir düzenleyici ve kanser biyolojisinde merkezi bir unsurdur. İnsan malignitelerinde en sık mutasyona uğrayan gen olup olguların yaklaşık %50'sinde yapısal veya fonksiyonel değişiklikler göstermektedir. Başlangıçta p53 proteininin işlevlerinin hücre döngüsünün durdurulması ve apoptozun indüklenmesi ile sınırlı olduğu düşünülse de ilerleyen çalışmalarda anti-tümöral yanıtların düzenlenmesinde temel rol üstlendiği anlaşılmıştır (Baliakas and Soussi 2025).

p53, hücre stresi (örneğin DNA hasarı, onkogenik sinyaller) durumunda aktive olarak hücre döngüsü kontrol noktalarında duraklama oluşturur, DNA onarımı için zaman tanır veya tamir başarısız olduğunda apoptoz ve hücre yaşlanması gibi hücre kaderi kararlarını yönlendirir (Chen 2016). p53, p21 (CDKN1A) gibi hedef genlerin ekspresyonunu artırarak CDK'ları inhibe eder; bu sayede G1/S veya diğer kontrol noktalarında hücrenin

ilerlemesini durdurur ve onarım mekanizmalarının aktive olması için zaman kazandırır ve farklı DNA onarım yollarını düzenleyerek (örneğin homolog rekombinasyon, nükleotid eksizyon onarımı) genom stabilitesinin korunmasına katkı sağlar. Eğer hasar onarılamayacak düzeydeyse, p53 apoptoz yolunu aktive eder. DNA hasarı veya telomer kısalması durumlarında tümör baskılayıcı bir mekanizma olarak senesensi (hücre yaşlanmasını) de tetikleyebilir (Zhang et al. 2024).

p53 aktivitesi, MDM2 ve MDM4 gibi regülatörler tarafından negatif feedback ile kontrol edilir. Stres sinyalleri p53 ve MDM2'nin post-translasyonel modifikasyonuna (fosforilasyon, ubiquitinasyon vb.) yol açarak p53 stabilitesini artırır (Brady and Attardi 2010).



Şekil 2.7: p53 ve hücre döngüsünü durdurma mekanizmaları (Princilly et al. 2023).

TP53 genindeki mutasyonlar birçok kanser türünde tedaviye düşük yanıt oranları ve kısalmış sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. TP53 bir tümör baskılayıcı gen olarak tanımlanmasına rağmen, insan tümörlerinde aşırı ekspresyon gösteren mutasyona uğramış p53 varyantlarının, fonksiyon kazanarak baskın onkogenik özellikler sergileyebildiği gösterilmiştir. Bu durum, TP53'ü yeni nesil kanser tedavilerinin geliştirilmesinde son derece cazip ve stratejik bir moleküler hedef haline getirmektedir (Baliakas and Soussi 2025).

Sawada ve çalışma arkadaşları, oral epitelyal displaziden oluşan sınırlı bir örneklem grubunda dört farklı p53 İHK boyanma örüntüsü tanımlamıştır, bunlar: normal, bazal ila parabazal, yüksek ve kayıp örüntüdür. Yüksek ve kayıp p53 İHK örüntülerinin TP53

mutasyonları ile güçlü bir ilişki gösterdiği ; bazal ila parabazal boyanma örüntüsünün daha belirsiz bir karakter sergilediği ve TP53 mutasyonları ile zayıf düzeyde ilişki gösterdiği belirtilmiştir (Novack et al. 2023). TP53 mutasyonları, p53 protein fonksiyonu üzerindeki tahmini etkilerine göre açıklanması ve p53 İHK paternlerinin aşırı ekspresyon veya tam ekspresyon kaybına göre sınıflandırılması yoluyla yorumlanacak olursa 3 farklı ekspresyon paterni mevcuttur. Bunlar; aşırı ekspresyon paterni, null boyanma paterni ve Wild tip / Usual Patterndir. Aşırı ekspresyon paterninde p53 proteini tümör hücrelerinde yoğun şekilde saptanır ve sıklıkla missense TP53 mutasyonları ile ilişkilendirilir, null boyanma paterninde tümör hücrelerinde neredeyse hiç p53 boyanması görülmez ve çoğunlukla frameshift, nonsense veya ciddi disruptif TP53 mutasyonları ile ilişki gösterir, wild tip / usual patern p53'ün fizyolojik ekspresyonunu yansıtarak TP53'nin vahşi tip (wild tip) olduğu durumlarda saptanır. Bu boyanma, düşük düzeyli ve heterojen nükleer sinyalle karakterizedir (Sung, Kim, and Kim 2022). OSHK'ların %60-80 kadarı TP53'te moleküler değişiklikler göstermektedir. Çoklu organ sistemlerinde TP53 mutasyonlarının varlığı daha agresif bir klinik seyirle ilişkilendirilmiş olup OSHK gelişimi ve ilerlemesiyle açık bir şekilde ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (Lin et al. 2024; Sandulache et al. 2018). OSHK'larda lenf nodu metastazı varlığında hasta sağkalımı yaklaşık yarı yarıya azalır ve ekstra nodal yayılım (ENE), hastalık kontrolü ve hasta sağkalımı üzerinde daha olumsuz etki ile ilişkilidir (Sandulache et al. 2018). p53 anormalliği gösteren OSHK'larda p53 wild tipine sahip OSHK'lara göre lenf düğümü pozitifliği ile ilişkili olma olasılığı anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (Lin et al. 2024). TP53 mutasyonu sıklığı, ENE bulunmayan tümörlere kıyasla daha yüksek, wild tip TP53 gen ifadesi ise lenf nodu metastazı bulunmayan olgularda daha yüksek oranda görülmüştür (Sandulache et al. 2018).

2.5 HPV, p16 İmmünohistokimyası ve OSHK'lar ile ilişkisi

İnsan papilloma virüsü (HPV), skuamöz epitele tropizm gösteren bir DNA virüsüdür. HPV'nin bugüne kadar 202 farklı tipi izole edilmiştir. Yetişkin popülasyonda ağız boşluğunda herhangi bir HPV tipi için %2-8 arasında bir yaygınlık görülmektedir ve en sık tanımlanan tip HPV16'dır. HPV yaygınlığı erkeklerde kadınlardan önemli ölçüde daha yüksektir. Premalign oral lezyonlarda %20-64 oranında artmış bir HPV DNA pozitifliği tanımlanmıştır (Hübbers and Akgül 2015). Orofaringeal kanserli hastalarda , HPV16 dahil ,

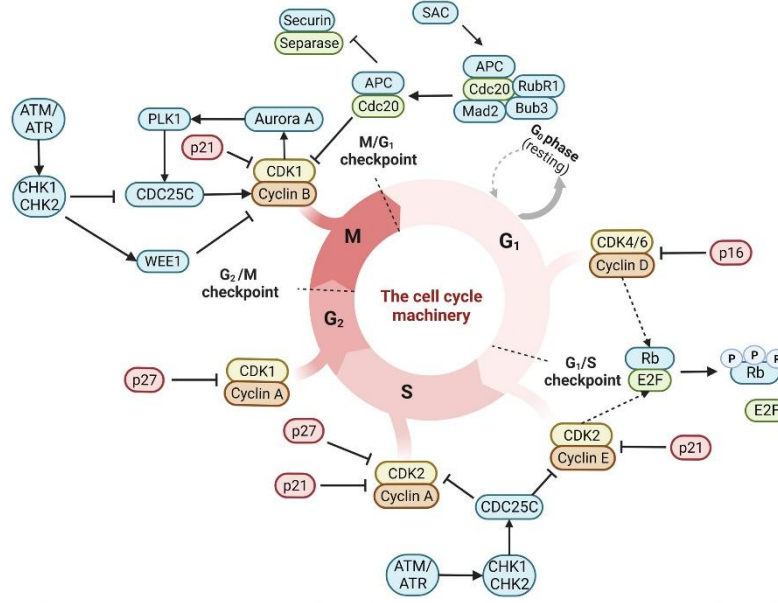
HPV enfeksiyonlarının varlığı daha iyi klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (Martinelli et al. 2025).

Genomik analiz, HPV pozitif ve HPV negatif OSHK'ların farklı mutasyon profilleri gösterdiğini ve her ikisinin de somatik mutasyon zenginleşmesi ve kopya sayısı değişiklikleri gösterdiğini ortaya koymaktadır (Xu et al. n.d.).

HPV genomunda viral DNA replikasyonu ve transkripsiyonunu düzenleyen temel promotör, güçlendirici bölgeler ve replikasyon başlangıç noktalarını bulunur; ancak replikasyon için gerekli tüm proteinleri kodlamaz bu nedenle konak hücrenin replikasyon mekanizmalarına ihtiyaç duyar. Virüs, yaşam döngüsünü başlatmak için yüksek proliferatif kapasiteye sahip epitel hücrelerinin bazal tabakasını hedefler ve epitel yüzeyindeki mikro lezyonlar aracılığıyla hücreye girer. HPV yaşam döngüsü, enfekte edilen hücrelerin farklılaşma programı ile yakından ilişkilidir. Enfekte hücrelerin suprabazal tabakalara doğru göçü sırasında E5, E6 ve E7 onkoproteinlerinin ekspresyonu artar ve bu proteinler konak hücre genetik ve epigenetik düzenini yeniden programlar (Martinelli et al. 2025). E6 proteini, hücredeki p53 tümör baskılayıcı proteinini hedef alır ve proteazomal bozulmasına yol açar, hücrede DNA hasar yanıtı bozulur ve apoptoz inhibe olur (Tilva et al. 2024). E7 proteini, retinoblastoma proteini (pRb) ile güçlü şekilde bağlanır ve onun aktivitesini inhibe eder bu da hücrenin G1-S fazı kontrolünü kaybetmesine neden olur (Priyatha et al. 2024).

Özellikle E6 ve E7 aracılığıyla p53 ve Rb gibi tümör baskılayıcı proteinlerin inhibisyonu ve MAPK sinyal yolunun aktivasyonu, hücresel farklılaşmanın baskılanmasına, apoptozun engellenmesine, bağışıklık yanıtlarının zayıflamasına ve kontrolsüz hücre proliferasyonuna yol açarak viral geç gen ekspresyonunu ve üretken enfeksiyonu destekler (Martinelli et al. 2025).

p16 proteinin hücre döngüsü üzerindeki etkisi büyük ölçüde pRb-E2F eksenini üzerinden gerçekleşir. Hipofosforile pRb, E2F transkripsiyon faktörlerini bağlayarak hücre döngüsünü baskılar. p16 ekspresyonunun artması, bu baskılayıcı durumun korunmasına katkı sağlar. Buna karşılık p16 fonksiyonunun kaybı, siklin bağımlı kinaz (CDK) 4/6 aktivitesinin artmasına ve pRb'nin inaktivasyonuna yol açarak G1 kontrol noktasının aşılmasına neden olur (Tilva et al. 2024).



Şekil 2.8: Hücre döngüsü ve kontrol mekanizmaları (Cavalu et al. 2024)

p16 immünohistokimyası, HPV ile ilişkili epitelyal lezyonlarda karakteristik diffüz, güçlü, nükleer ve sitoplazmik boyanma paterni gösterir. Bu özellik, p16'yı yüksek riskli HPV enfeksiyonunun en önemli belirteçlerinden biri haline getirmiştir. Bununla birlikte, anatomik lokalizasyon ve klinik bağlam göz önünde bulundurularak yorumlanması gereklidir (Lewis et al. 2025)

2.6 Ki-67 Proteini, İmmünohistokimyası ve OSHK'lar ile ilişkisi

Ki-67, hücre proliferasyonunu değerlendirmek amacıyla yaygın olarak kullanılan, çekirdekte ve nükleolar bölgede yer alan, çoğalan hücrelerde görülen büyük bir nonhiston proteindir. nükleer bir proteindir (Gadbail et al. 2021; Miller et al. 2018). Hücre döngüsünün aktif fazlarıyla yakından ilişkilidir. Yapılan çalışmalar, Ki-67 birikiminin yalnızca hücre döngüsünün S, G2 ve M fazlarında gerçekleştiğini, G1 ve G0 (durgunluk) fazlarında proteinin sürekli olarak yıkıma uğradığını göstermiştir. Bu yıkım süreci, hücrenin durgunluğa hangi biyolojik mekanizma ile girdiğinden bağımsızdır. Ki-67 ikili (pozitif/negatif) bir proliferasyon belirteci olmayıp hücre döngüsü ilerlemesini ve hücre proliferasyon dinamiklerini dereceli bir şekilde yansıtır (Miller et al. 2018).

Ki-67 ekspresyonu, tümörde proliferatif kapasiteye sahip hücrelerin yoğunluğunu doğru, pratik ve hızlı bir biçimde ortaya koyan güvenilir ve güçlü bir proliferasyon

biyobelirteci olarak kabul edilmektedir. Artmış Ki-67 ekspresyonu, hücre proliferasyonunun yükseldiğini ve lokal invaziv potansiyele sahip tümör hücrelerinin varlığını gösterir. Bu nedenle Ki-67, tümörün biyolojik davranışını ve agresifliğini değerlendirmede en değerli İHK belirteçlerden biri olarak öne çıkmaktadır (Myoung et al. 2006).

Ki-67 ekspresyonunun, OSHK histolojik tümör derecesi ile anlamlı korelasyon gösterdiği ve tümör proliferasyonu arttıkça ekspresyon düzeyinin yükseldiği bildirilmektedir ve kötü prognoz ile ilişkili bir biyobelirteç olarak kabul edildiği bildirilmiştir (Myoung et al. 2006; Wankhade, Dawande, and Bankar 2025). Bu bulgular, Ki-67'nin prognostik bir biyobelirteç olarak potansiyel kullanımını desteklemekte, ancak klinik uygulamadaki yerinin netleştirilebilmesi için daha geniş hasta serilerini içeren prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir (Wankhade, Dawande, and Bankar 2025)

3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Olguların seçimi ve hazırlanması

Çalışmamızda 2019-2025 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesinde oral kavitede (dil, gingiva, dudak, bukkal mukoza) SHK tanısı almış ve boyun lenf nodu diseksiyonu yapılmış vakalar tarandı.

Çalışmamıza 11 hastada dudak, 10 hastada bukkal mukoza, 2 hastada bukkal mukoza ve dil, 1 hastada bukkal mukoza ve dudak, 27 hastada dil, 5 hastada gingiva yerleşimli toplamda 56 adet SHK tanılı ve lenf nodu diseksiyonu yapılmış olgu dahil edildi. Tümör içeren bloklar, hematoksilen & eozin (H&E) boyalı camlar arşivden çıkarıldı. Tüm vakalara İHK p53, p16 ve Ki-67 boyaları uygulandı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Hastanın 18 yaşından büyük olması
- 2019-2025 yılları arasında OSHK tanısı almış olması
- Neoadjuvan tedavi almamış olması
- Boyun bölgesinde lenf nodu diseksiyonu yapılmış olması
- Blokların arşivimizde ulaşılabilir olması

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Yapılan seri kesit ve incelemelerde yeterli oranda tümör hücresi saptanmamış olması
- Olguya ait blokların arşivimizde bulunmaması
- Olguya lenf nodu diseksiyonu yapılmamış olması

Olgulara ait H&E boyalı preparatlar Olympus Bx43 ışık mikroskobu ile yeniden değerlendirilip %10'luk formaldehit solüsyonu ile tespit edilmiş ve rutin doku takibi ile hazırlanmış parafin bloklardan tümöral oluşumu en iyi temsil eden ve İHK çalışmaya en uygun olanlar tespit edilmiştir.

Seçilen olguların raporları retrospektif olarak tarandı. Hastaların klinikopatolojik verileri (yaşı, cinsiyeti, tümör grade'i, lenfovasküler invazyon varlığı, perinöral invazyon varlığı,

lenf nodu metastazı varlığı, metastazlı olgularda ekstranodal ekstansiyon (ENE) varlığı, tümörün invazyon derinliği, cerrahi sınır (CS) durumu, tümör ölçüleri) kaydedildi.

3.2 Olguların histopatolojik incelemesi

Olgulara ait H&E boyalı camlar OSHK vakalarında tümör farklılaşma derecesi (grade), lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, tümör boyutu, tümör derinliği, tümör tomurcuğu, lenf nodlarına ait camlarda metastaz varlığı; varsa ENE ve cerrahi sınır durumu gibi histopatolojik özellikleri incelenmiştir.

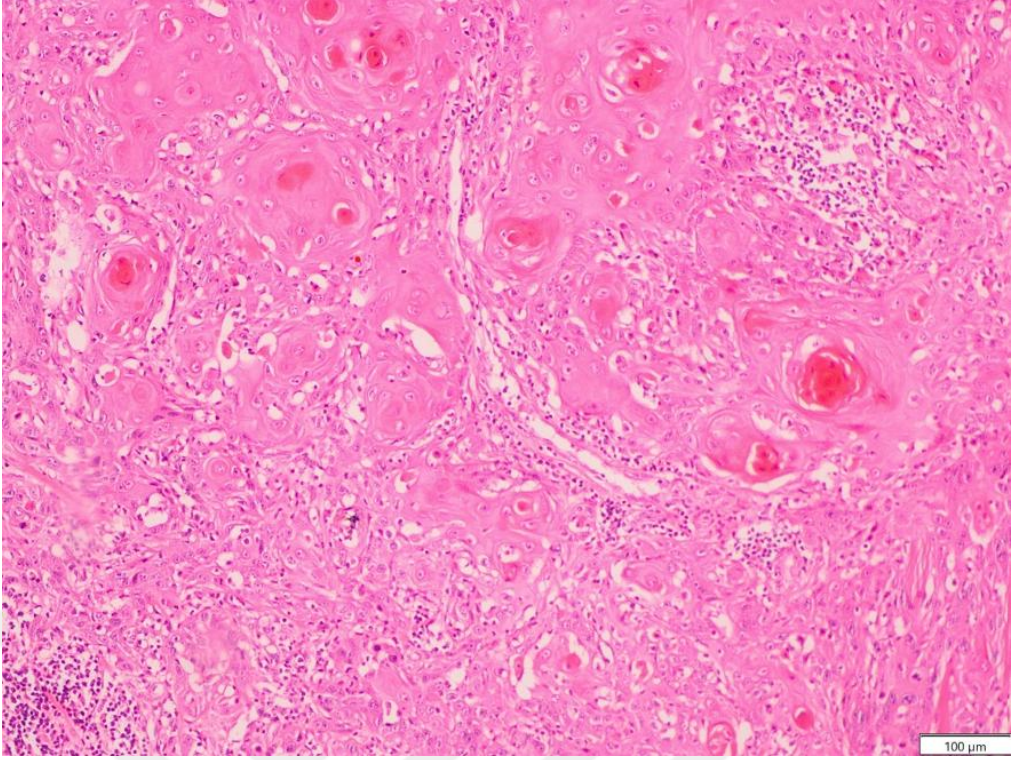
Tümör farklılaşması (grade) derecelendirmeye uygun histolojik karsinom tipleri için önerilen 3 histolojik dereceye göre uygulanmıştır. İyi bir prognostik belirteç olarak görülmesi de temel bir tümör özelliği olduğu için kaydedilmesi gerekmektedir (WHO Classification of Tumours Editorial Board. Head and neck tumours. 5th. ed.Vol 9 2024). Çalışmamızda dünya sağlık örgütünün (WHO) 2024 baş ve boyun tümörleri sınıflaması esas alınarak aşağıdaki şekilde derecelendirme yapılmıştır;

Grade 1: İyi derecede farklılaşmış

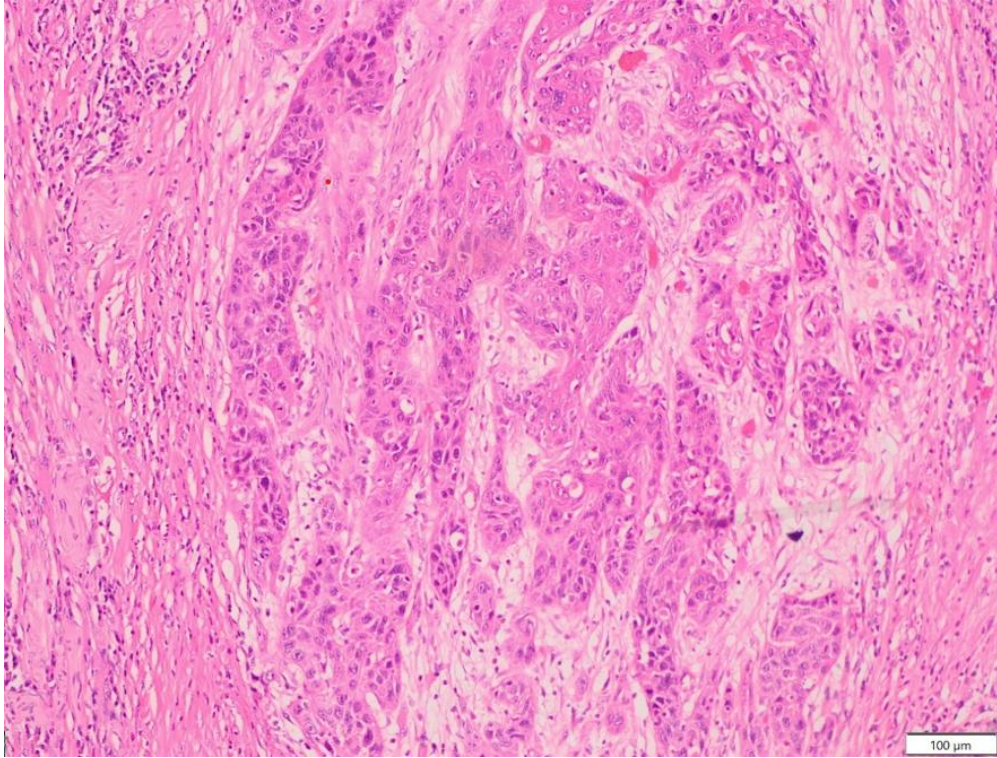
Grade 2: Orta derecede farklılaşmış

Grade 3: Zayıf derecede farklılaşmış

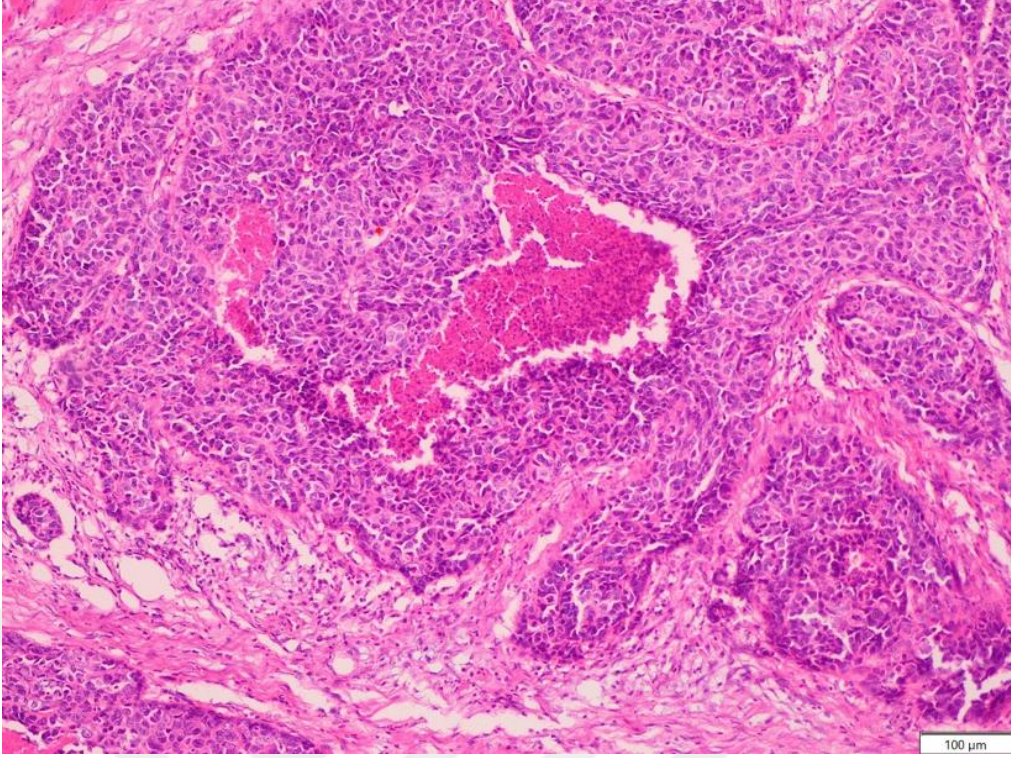
Grade x: Değerlendirilemeyen



Şekil 3.1: Oral Kavitede Grade I Skuamöz Hücreli Karsinom



Şekil 3.2: Oral Kavitede Grade II Skuamöz Hücreli Karsinom

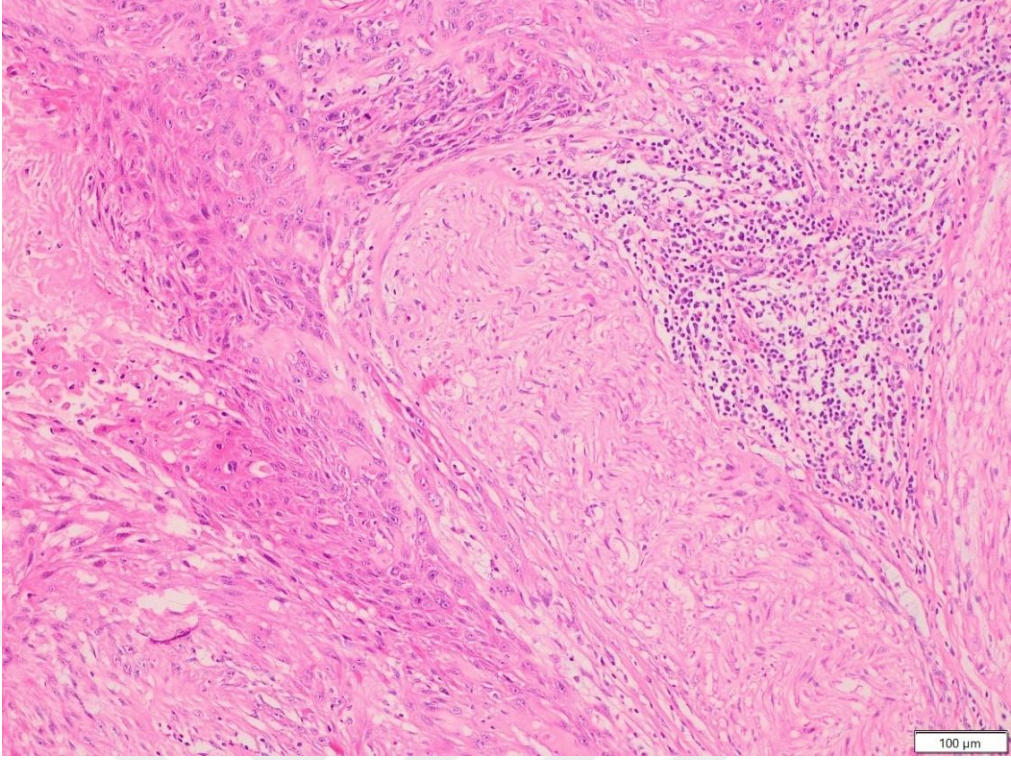


Şekil 3.3: Oral Kavitede Grade III Skuamöz Hücreli Karsinom

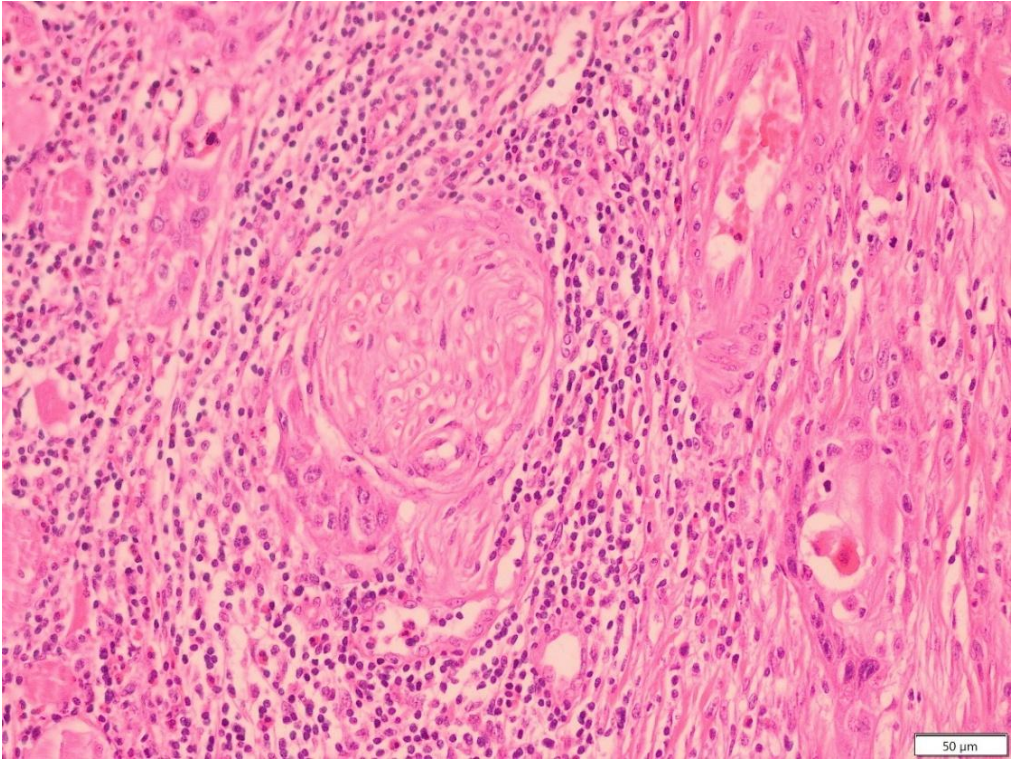
Tümör boyutu ve invazyon derinliği; tümörün T evresinin kriteri olan tümörün boyutu ≤ 2 cm ve > 2 cm olacak şekilde Kanser Raporlama Protokollerine (CAP) göre değerlendirildi ve tümörün invazyon derinliği ölçülerek kaydedildi.

Lenfovasküler invazyon: Lenfatik kanallar ve/veya kan damarlarının lümeninde ya da damar duvarını infiltre edecek şekilde tümör hücrelerinin saptanması olup endotel ile döşeli boşluklar içinde tümör hücre kümelerinin var olup olmadığı değerlendirildi.

Perinöral invazyon: Tümör hücrelerinin periferik sinirlerin etrafında, sinir kılıfı boyunca veya sinir lifleri içine doğru ilerleyerek yerleşmesi ile karakterize histopatolojik invazyon paternidir (WHO Classification of Tumours Editorial Board. Head and neck tumours. 5th. ed.Vol 9 2024). Sinirin epinöryum, perinöryum veya endonöryumu boyunca ilerleyen ya da sinir kılıfını infiltre eden tümöral yayılım olup olmadığı değerlendirildi.

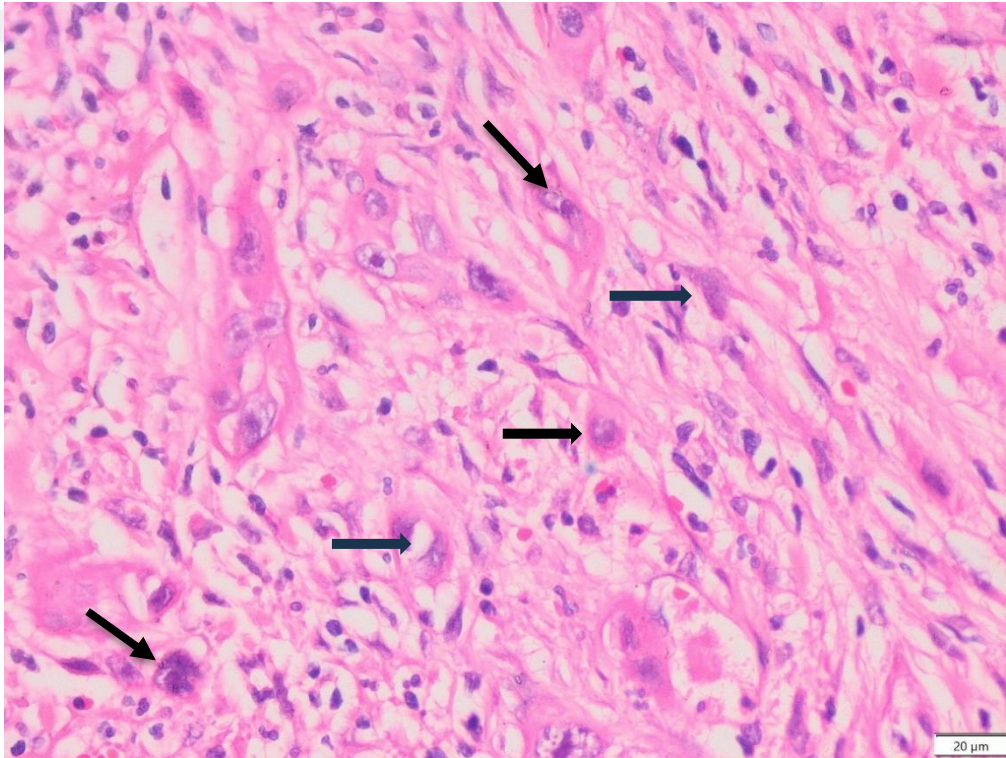


Şekil 3.4: OSHK Dokusunda Perinöral İnvazyon

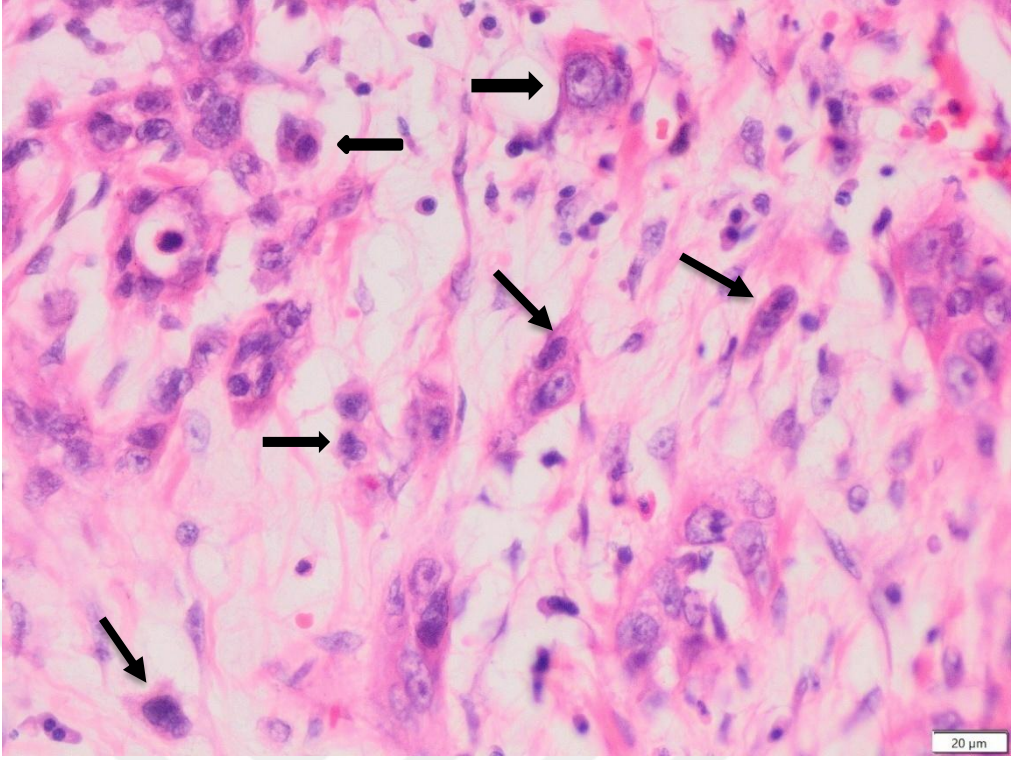


Şekil 3.5: OSHK Dokusunda Perinöral İnvazyon

Tümör tomurcuğu: Tümör tomurcuklanması (TT), invaziv kısımda stromaya dağılmış tek veya en fazla beş hücreden oluşan tümör kümeleri ile karakterize edilen bir invazyon paternidir. Tümör tomurcuğunun varlığı, OSHK dâhil birçok kanserde lenf nodu metastazı, nüks, uzak metastaz ve kötü prognoz ile ilişkilidir (Kale and Angadi 2019). Artmış lokal invazyon, lenf nodu metastazı ve kötü genel sağkalım ile ilişkili olup agresif hastalık için önemli bir belirteç olma potansiyeli taşımaktadır (Jakkulwar, Vagha, and Chaudhary 2024). Çalışmamızda 200x büyütmede TT üç kademeli bir sistem ile skorlanmıştır (0-4 tomurcuk: düşük, 5-9 tomurcuk: orta, 10 veya daha fazla tomurcuk: yüksek).

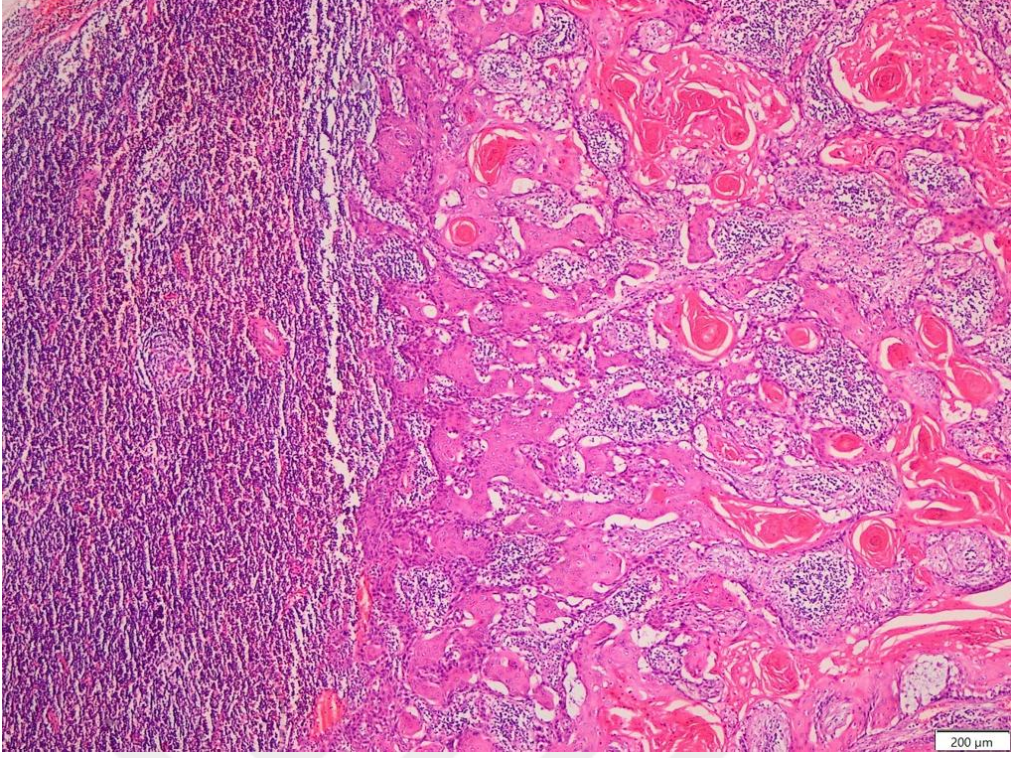


Şekil 3.6: OSHK Dokusunda Tümör Tomurcukları



Şekil 3.7: OSHK Dokusunda Tümör Tomurcukları

Lenf nodu metastazı varlığı: Lenf nodunun sinüsleri, parakortikal alanları veya medüller bölgesinde SHK ile morfolojik özellikler gösteren neoplastik hücrelerin varlığı araştırıldı.



Şekil 3.8: Servikal Lenf nodunda SHK Metastazı

ENE: Metastatik SHK odaklarının lenf nodu kapsülünde destrüksiyon oluşturup ve kapsül dışına taşarak yağ dokusu, bağ dokusu, kas veya komşu anatomik yapılara infiltrasyon gösterip göstermediği incelendi.

Literatürde pozitif ve yakın cerrahi sınırların tanımı konusunda hala bir fikir birliği bulunmamakta olup Royal College of Pathologists (RCPATH)'e göre invaziv tümör rezeksiyon kenarının 1 mm'si içinde bulunduğu sınırlar pozitif kabul edilmekteyken CAP , pozitif sınırı materyalin boyanmış yüzeyinde doğrudan tümör hücrelerinin varlığı olarak tanımlar (Bellini et al. 2025).

CS durumu: Seçilen vakalarda rezeksiyon kenarının 1 mm'si içinde yer alan ve rezeksiyon materyalinin boyalı kısmında tümöral infiltrasyon olup olmadığı kaydedildi.

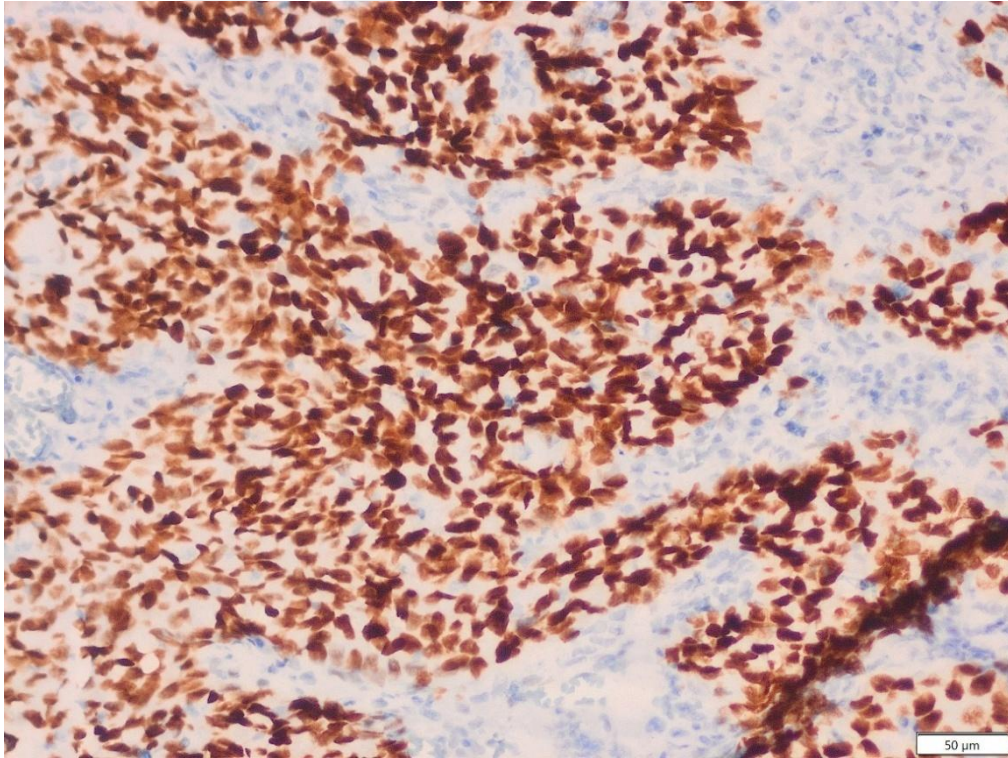
3.3 Olguların immünohistokimyasal değerlendirilmesi

İHK boyama işlemi Dako Omnis ile otomatik olarak yapıldı. Agilint (Dako) marka, DAB detection kit kullanıldı. Parafin bloklardan 3 mikron kalınlığındaki kesitler pozitif şarjlı lamlara alındı. Her lama en az 2 farklı doku alındı. 70 °C'lik etüvde (Mega-Term E220P) 1

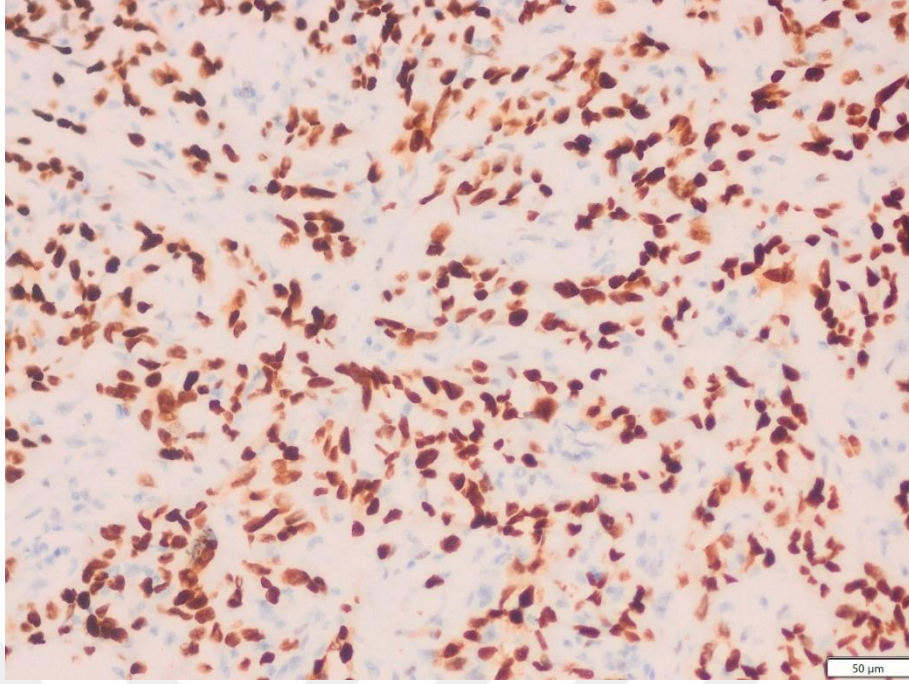
saat bekletildi. Lamlar Agilint (Dako) Omnis marka İHK cihazına koyuldu. Etilen diamin tetraasetik asit (EDTA) ile pH: 7,4 'de antijen geri kazanımı yapıldı. Antikor enkübasyonu p53 ve Ki-67 antikoları için 30 dakika, p16 antikoru için 20 dakika uygulandı. p16 için İkincil reaktif boya ile güçlendirmesi Mause Linker ile sağlandı. Arka plan boyama için Harris Hematoksilen 5 dakika uygulandı. Lamlar kurutulup ksilol bazlı kapaticıyla kapatıldı. Çalışmada kullanılan antikoların özellikleri aşağıda belirtilmiştir.

Çalışmamızdaki olgularda İHK p53'ün boyanma paterninin değerlendirilmesinde literatürde yer alan verilerden faydalanılmıştır (Lin et al. 2024). Buna göre değerlendirme aşağıdaki şekilde yapılmıştır:

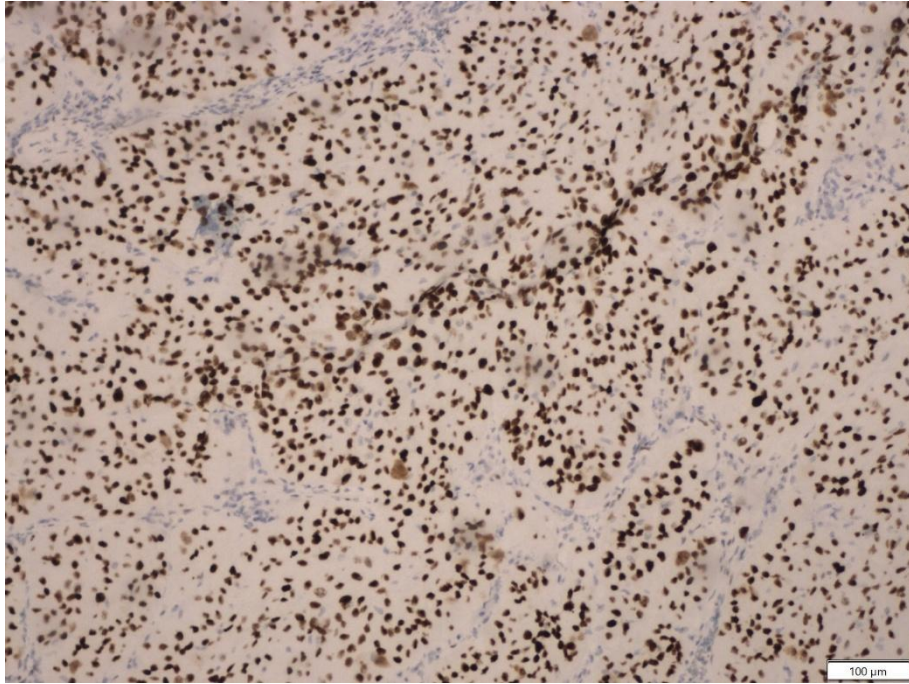
- I. Hiç boyanma olmaması; mutant
- II. Tümör hücrelerinde heterojen karakterde nükleer boyanma; wild
- III. % 80 ve daha fazla tümör hücresinde kuvvetli nükleer boyanma; mutant



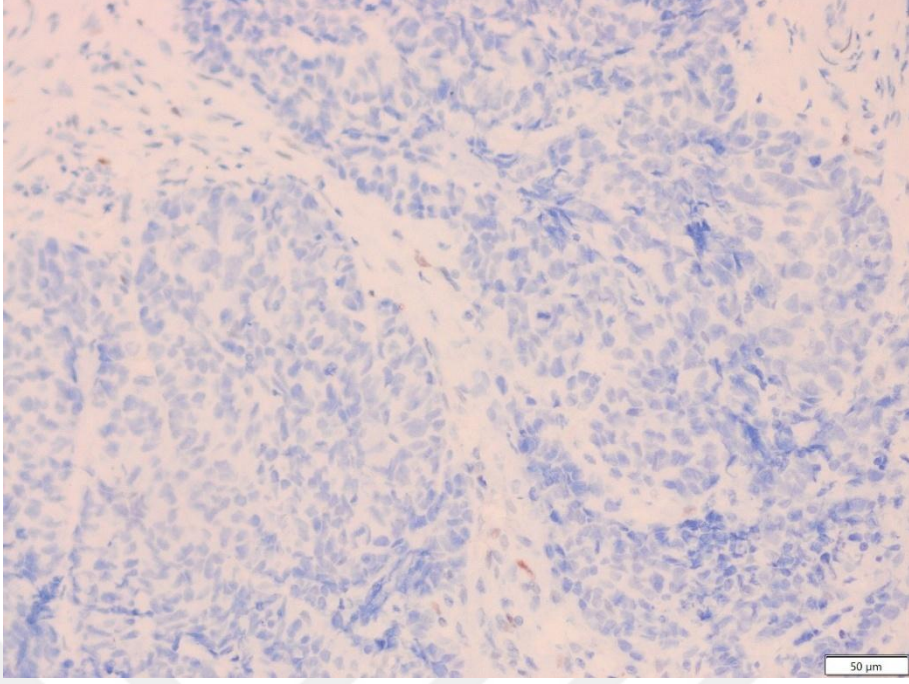
Şekil 3.9: p53 Mutant Pozitif Boyanma Paterni



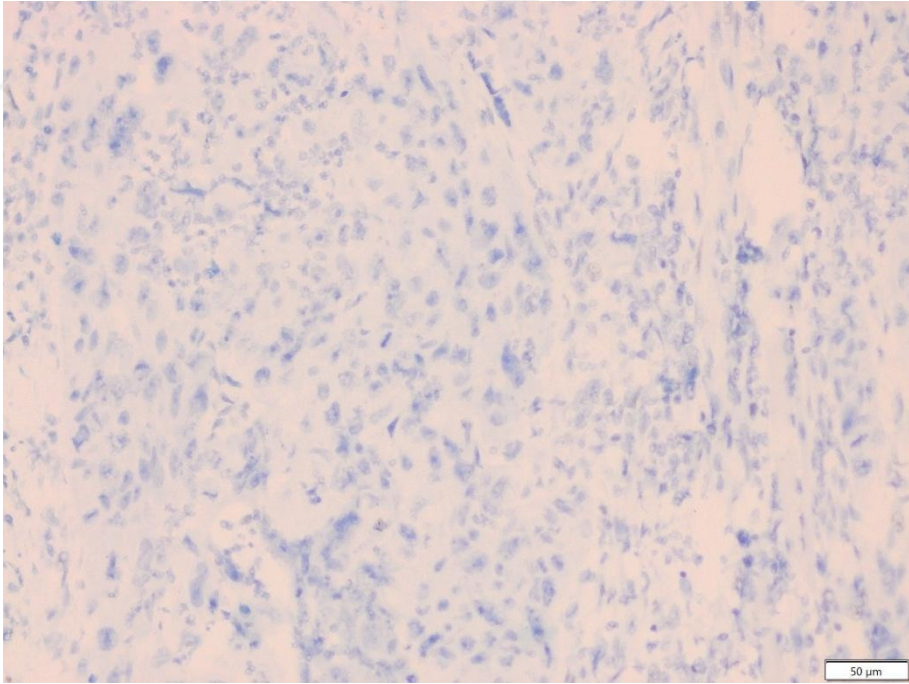
Şekil 3.10: OSHK Dokusunda Neoplastik Hücrelerde p53 Mutant Pozitif Boyanma Paterni



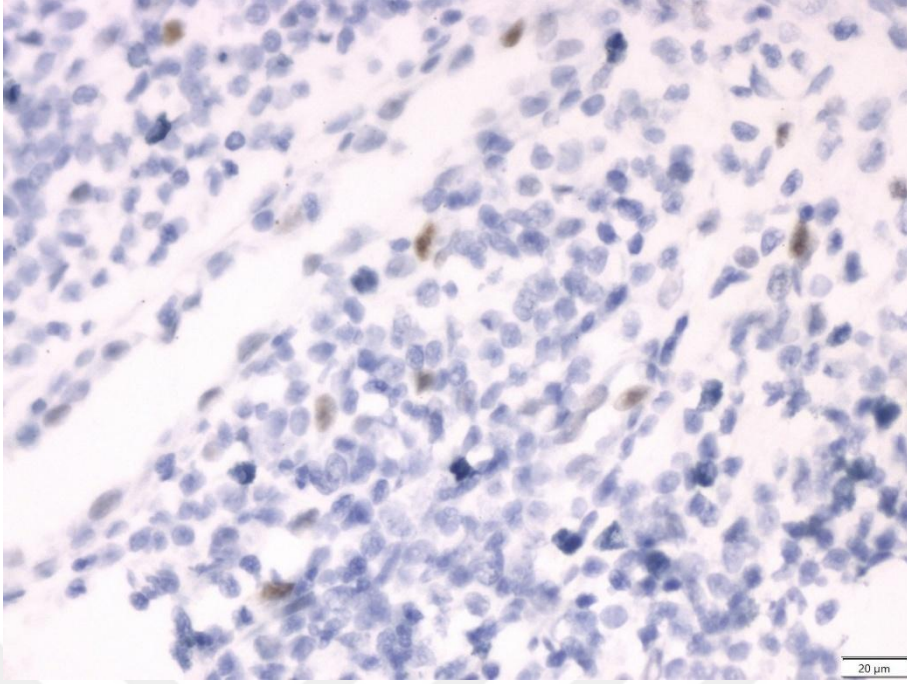
Şekil 3.11: OSHK Dokusunda Neoplastik Hücrelerde p53 Mutant Pozitif Boyanma Paterni



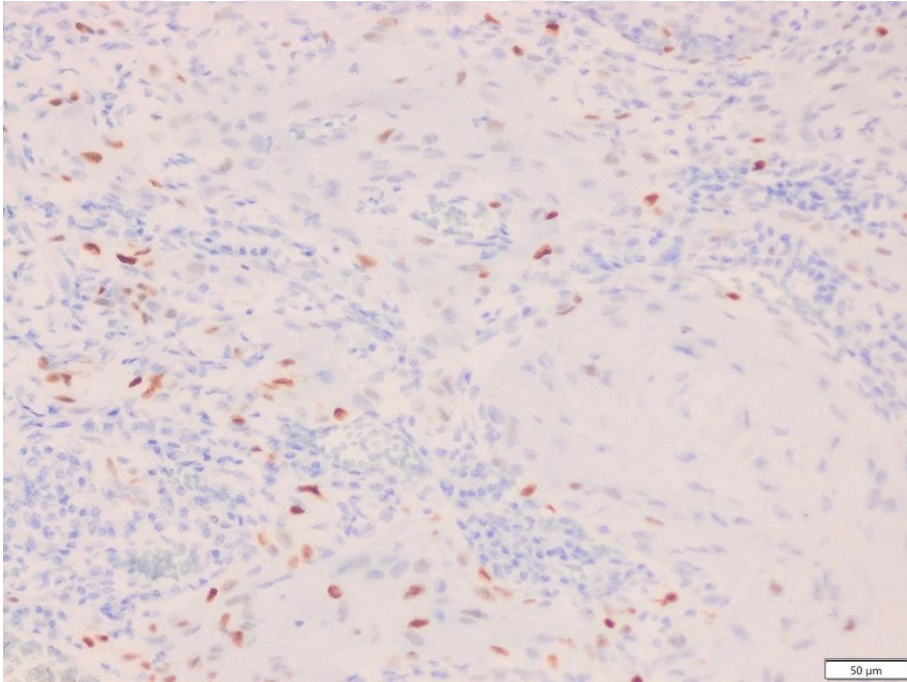
Şekil 3.12: OSHK Dokusunda Neoplastik Hücrelerde p53 Mutant Negatif Boyanma Paterni



Şekil 3.13: OSHK Dokusunda Neoplastik Hücrelerde p53 Mutant Negatif Boyanma Paterni

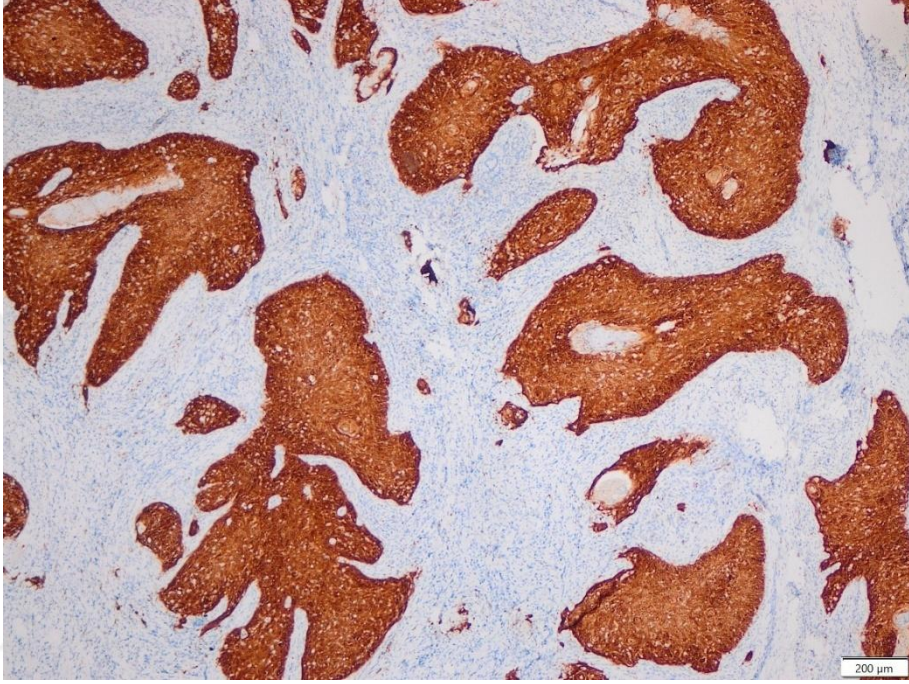


Şekil 3.14: OSHK Dokusunda Neoplastik Hücrelerde p53 Wild Tip Boyanma Paterni

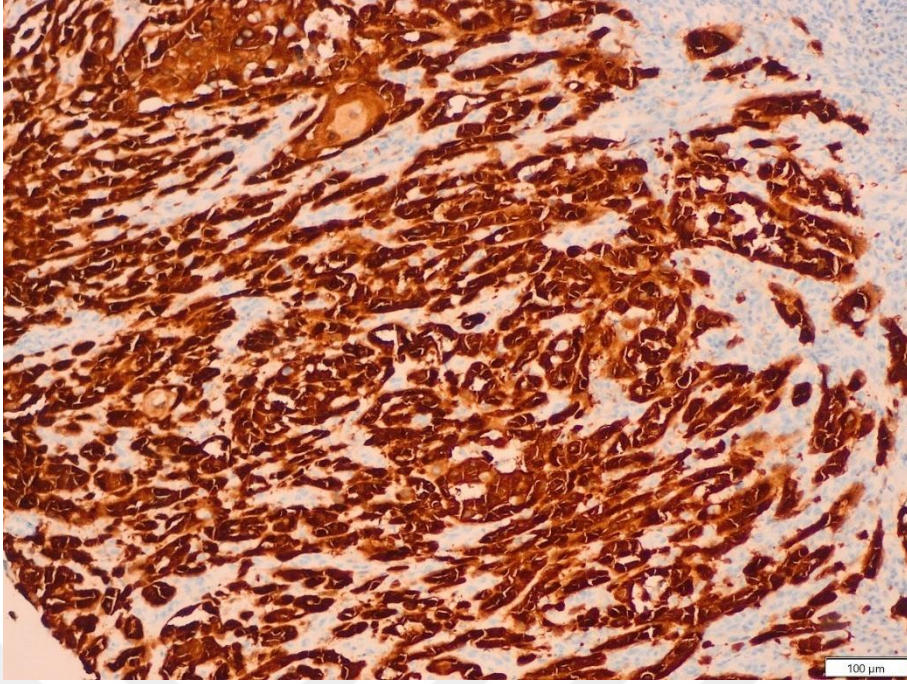


Şekil 3.15: OSHK Dokusunda Neoplastik Hücrelerde p53 Wild Boyanma Paterni

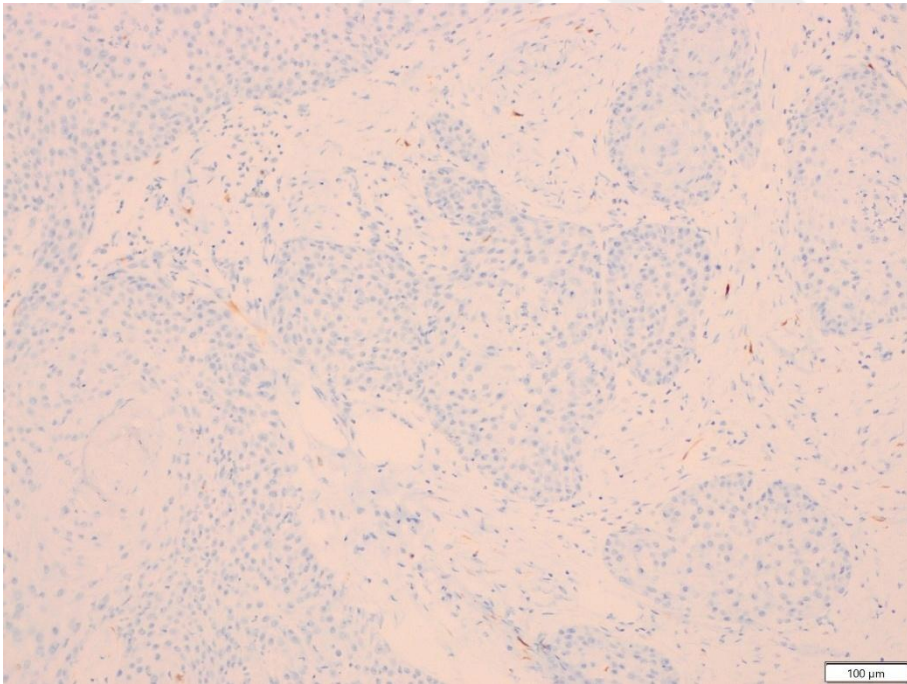
Çalışmamızdaki olgularda İHK p16 boyanma paternlerinin değerlendirilmesi CAP konsensus önerilerine göre yapılmış olup en az %70 oranında nükleer ve sitoplazmik ekspresyon ve en az orta ila güçlü yoğunlukta ekspresyon pozitif kabul edilmiş, % 70 'in altında ve zayıf ekspresyon izlenen olgular negatif olarak değerlendirilmiştir.



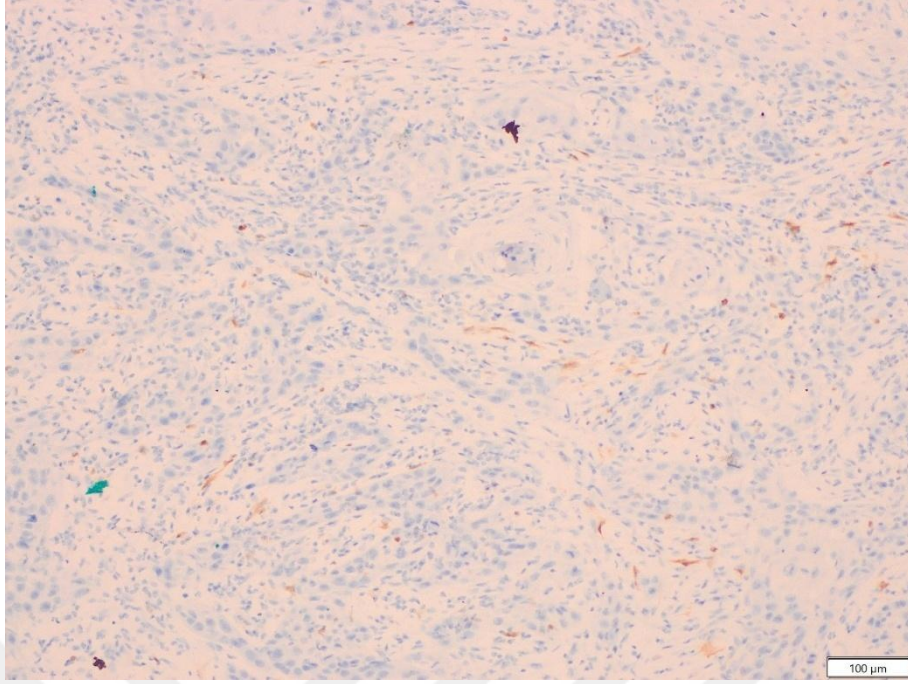
Şekil 3.16: OSHK Dokusunda Neoplastik Hücrelerde İzlenen Diffüz ve Kuvvetli p16 Ekspresyonu



Şekil 3.17: OSHK Dokusunda Neoplastik Hücrelerde İzlenen Diffüz ve Kuvvetli p16 Ekspresyonu



Şekil 3.18: OSHK Dokusunda Neoplastik Hücrelerde p16 Negatifliği



Şekil 3.19: OSHK Dokusunda Neoplastik Hücrelerde p16 Negatifliği

Çalışmamızda preparatta izlenen tümörün tamamı değerlendirilmiş olup İHK Ki-67 ekspresyonu skor oranının derecelendirmesi aşağıdaki şekilde yapılmıştır;

- I. % 0-40 hücrede ekspresyon skor 1
- II. % 41-70 hücrede ekspresyon skor 2
- III. % 71 ve üzerinde hücrede ekspresyon skor 3

3.4 Etik Kurul Onayı

Çalışmamız 18.10.2024 tarih ve 206 sayılı T.C. Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Proje Etik Kurulunun 2024/5263 sayılı kararı ile kabul edilmiştir. Proje masrafları; Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Koordinatörlüğü tarafından 24TU18026 numaralı proje olarak karşılanmıştır.

3.5 İstatistiksel analizler

Demografik ve klinik bilgilerde bireylerin dağılımını göstermede sayı (n) ve yüzde (%) değerleri kullanıldı. Çalışmada yer alan sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Değişkenlerin tanımlayıcı

istatistiklerinin gösteriminde Ortalama \pm SS (standart sapma) ve Medyan (Minimum-Maksimum) değerleri verildi.

p16, p53 ve Ki-67 skor durumuna göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablolar oluşturuldu, sayı (n), yüzde (%) ve ki kare test istatistiği verildi. p16 ve p53 durumuna göre yaş, tümör boyutu karşılaştırılmasında Bağımsız rneklem T testi, tümör derinliği karşılaştırılmasında Mann- Whitney U testi kullanıldı. Skor durumuna göre yaş, tümör boyutu karşılaştırılmasında One-Way ANOVA testi, tümör derinliği karşılaştırılmasında Kruskal Wallis non-parametrik varyans analizine başvuruldu. İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2024 programları kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4 BULGULAR

Çalışmaya toplam 56 hasta katılmıştır. Bireylerin %39,3'ü (n=22) kadın, %60,7'si (n=34) erkektir. Bireylerin yaş ortalamasının 62,73±14,84 yıl olduğu belirlenmiştir. Yerleşim yeri dağılımlarına baktığımızda %19,6'sında (n=11) alt dudak, %17,9'unda (n=10) bukkal mukoza, %3,6'sında (n=2) bukkal mukoza+dil, %1,8'inde (n=1) bukkal mukoza+dudak, %48,2'sinde (n=27) dil, %8,9'unda (n=5) gingivadır. Ayrıca bireylerin %76,4'ünde (n=42) tümör tomurcuğu düşük, %14,5'inde (n=8) orta, %9,1'inde (n=5) yüksektir. Bireylerin %46,5'inde (n=26) grade-I, %33,9'unda (n=19) grade-II, %19,6'sında (n=11) grade-III olduğu tespit edilmiştir. Bireylerin %78,6'sında (n=44) CS negatif, %21,4'ünde (n=12) CS pozitifdir (Tablo 1).

Tablo 1: Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

TÜM HASTALAR (n=56)	
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	22 (39,3)
Erkek	34 (60,7)
Yaş (yıl)	Ort±SS 62,73±14,84
	Medyan (Min-Max) 64,5 (23-87)
Yerleşim Yeri, n (%)	
Alt dudak	11 (19,6)
Bukkal mukoza	10 (17,9)
Bukkal mukoza+Dil	2 (3,6)
Bukkal mukoza+Dudak	1 (1,8)
Dil	27 (48,2)
Gingiva	5 (8,9)
Tümör Tomurcuğu, n (%)	
Düşük	42 (76,4)
Orta	8 (14,5)
Yüksek	5 (9,1)
Grade, n (%)	
I	26 (46,5)
II	19 (33,9)
II	11 (19,6)
CS, n (%)	
Negatif	44 (78,6)
Pozitif	12 (21,4)

Ortalama tümör boyutunun $2,99 \pm 1,58$ cm olduğu belirlenmiştir. Ayrıca tümör boyutu sınıflamasına göre bireylerin %26,8'inde ($n=15$) <2 cm, %73,2'sinde ($n=41$) ≥ 2 cm'dir. Ortalama tümör derinliği $1,33 \pm 0,77$ cm'dir. Bireylerin %41,1'inde ($n=23$) PNI, %39,3'ünde ($n=22$) LVI var olduğu tespit edilmiştir. Bireylerin %50,0'sinde ($n=28$) lenf nodu metastazı vardır. Ayrıca lenf nodu metastazı olanların %50,0'sinde ($n=14$) ENE pozitifdir (Tablo 2).

Tablo 2: Hastaların Histopatolojik Özellikleri

TÜM HASTALAR		
(n=56)		
Tümör Boyutu (cm)	Ort±SS	2,99±1,58
	Medyan (Min-Max)	2,9 (0,1-8,0)
Tümör Boyutu Sınıflama, n (%)		
<2 cm		15 (26,8)
≥ 2 cm		41 (73,2)
Tümör Derinliği (cm)	Ort±SS	1,33±0,77
	Medyan (Min-Max)	1,2 (0,2-3,5)
PNI, n (%)		
Yok		33 (58,9)
Var		23 (41,1)
LVI, n (%)		
Yok		34 (60,7)
Var		22 (39,3)
Lenf Nodu Metastazı, n (%)		
Yok		28 (50,0)
Var		28 (50,0)
*ENE, n (%)		
Negatif		14 (50,0)
Pozitif		14 (50,0)

*lenf nodu metastazı olan bireylerde

Bireylerin %53,6'sında (n=30) tümörlerindeki p53 wild tip boyanma, %46,4'ünde (n=26) mutant tip boyamadır. Bireylerin %17,9'unda (n=10) p16 pozitifdir. Ayrıca bireylerin %44,6'sında (n=25) Ki-67 skoru 1, %41,1'inde (n=23) Ki-67 skoru 2, %14,3'ünde (n=8) Ki-67 skoru 3 olduğu belirlenmiştir (Tablo 3).

Tablo 3: Hastaların İmmünohistokimyasal Özellikleri

TÜM HASTALAR (n=56)	
p53, n (%)	
Wild	30 (53,6)
Mutant	26 (46,4)
p16, n (%)	
Negatif	46 (82,1)
Pozitif	10 (17,9)
Ki-67 skoru, n (%)	
1	25 (44,6)
2	23 (41,1)
3	8 (14,3)

p53 wild olan bireylerin yaş ortalaması 60,13±16,28 yıl, p53 mutant olan bireylerin yaş ortalaması 65,73±12,64 yıldır. p53 durumuna göre bireylerin yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

p53 wild olan bireylerin %50,0'si (n=15) kadın, %50,0'si (n=15) erkek, p53 mutant olan bireylerin %26,9'u (n=7) kadın, %73,1'i (n=19) erkektir. p53 durumuna göre cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

p53 wild olan bireylerin %23,3'ünde (n=7) yerleşim yeri alt dudak, %16,8'inde (n=5) bukkal mukoza, %3,3'ünde (n=1) bukkal mukoza+dil, %3,3'ünde (n=1) bukkal mukoza+dudak, %50,0'sinde (n=15) dil, %3,3'ünde (n=5) gingiva iken, p53 mutant olan bireylerin %15,4'ünde (n=4) alt dudak, %19,2'sinde (n=5) bukkal mukoza, %3,8'inde (n=1) bukkal mukoza+dil, %46,2'sinde (n=12) dil, %15,4'ünde (n=4) gingiva olduğu belirlenmiştir. p53 durumuna göre yerleşim yeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

p53 wild olanların %86,2'sinde (n=25) tümör tomurcuğu düşük, %13,8'inde (n=4) orta, p53 mutant olanların %65,4'ünde (n=17) tümör tomurcuğu düşük, %15,4'ünde (n=4) orta, %19,2'sinde (n=5) yüksektir. p53 durumuna göre tümör tomurcuğu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=8,301$, $p=0,016$).

p53 wild olanların %63,4'ünde (n=19) grade-I, %23,3'ünde (n=7) grade-II, %13,3'ünde (n=4) grade-III, p53 mutant olanların %26,9'unda (n=7) grade-I, %46,2'sinde (n=12) grade-II, %26,9'unda (n=7) grade-III olduğu belirlenmiştir. p53 durumuna göre grade açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=7,425$, $p=0,024$).

p53 wild olanların %76,7'sinde (n=23) CS negatif, %23,3'ünde (n=7) CS pozitif, p53 mutant olanların %80,8'inde (n=21) CS negatif, %19,2'sinde (n=5) pozitifdir. p53 durumuna göre CS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

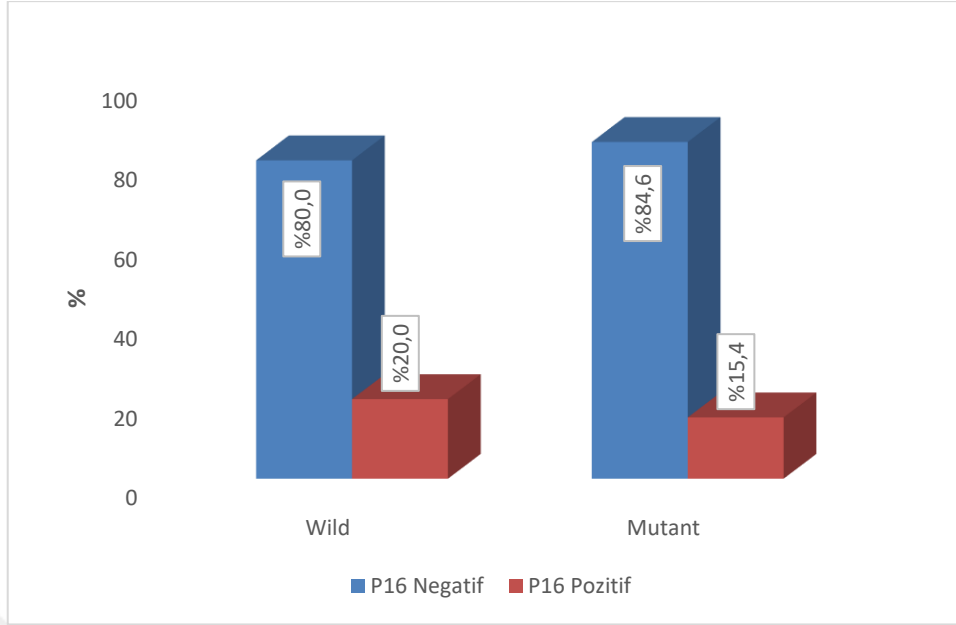
p53 wild olanların %80,0'inde (n=24) p16 negatif, %20,0'sinde (n=6) p16 pozitif iken, p53 mutant olanların %84,6'sında (n=22) p16 negatif, %15,4'ünde (n=4) p16 pozitif olduğu belirlenmiştir. p53 durumuna göre p16 açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

p53 wild olanların %56,7'sinde (n=17) Ki-67 skoru 1, %33,3'ünde (n=10) Ki-67 skoru 2, %10,0'nunda (n=3) Ki-67 skoru 3, p53 mutant olanların %30,8'inde (n=8) Ki-67 skoru 1, %50,0'sinde (n=13) Ki-67 skoru 2, %19,2'sinde (n=5) Ki-67 skoru 3 olduğu belirlenmiştir. p53 durumuna göre Ki-67 skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 8).

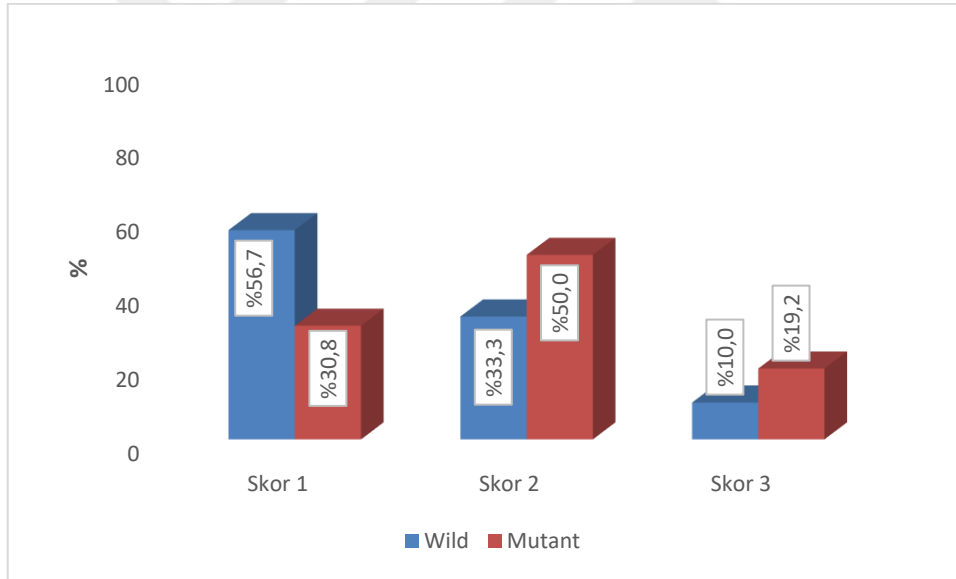
Tablo 4: p53 Durumuna Göre Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	p53			
	Wild (n=30)	Mutant (n=26)	Test istatistiği	
	n (%)	n (%)	t; χ^2	p
Yaş				
Ort±SS	60,13±16,28	65,73±12,64	t=1,420	0,161
Medyan (Min-Max)	60,0 (23-87)	69,0 (42-85)		
Cinsiyet				
Kadın	15 (50,0)	7 (26,9)	$\chi^2=3,110$	0,078
Erkek	15 (50,0)	19 (73,1)		
Yerleşim Yeri				
Alt dudak	7 (23,3)	4 (15,4)	$\chi^2=4,190$	0,522
Bukkal mukoza	5 (16,8)	5 (19,2)		
Bukkal mukoza+Dil	1 (3,3)	1 (3,8)		
Bukkal mukoza+Dudak	1 (3,3)	0 (0,0)		
Dil	15 (50,0)	12 (46,2)		
Gingiva	1 (3,3)	4 (15,4)		
Tümör Tomurcuğu				
Düşük	25 (86,2)	17 (65,4)	$\chi^2=8,301$	0,016
Orta	4 (13,8)	4 (15,4)		
Yüksek	0 (0,0)	5 (19,2)		
Grade				
I	19 (63,4)	7 (26,9)	$\chi^2=7,425$	0,024
II	7 (23,3)	12 (46,2)		
III	4 (13,3)	7 (26,9)		
CS				
Negatif	23 (76,7)	21 (80,8)	$\chi^2=0,139$	0,709
Pozitif	7 (23,3)	5 (19,2)		
p16				
Negatif	24 (80,0)	22 (84,6)	-	0,463*
Pozitif	6 (20,0)	4 (15,4)		
Ki-67 skoru				
1	17 (56,7)	8 (30,8)	$\chi^2=3,926$	0,140
2	10 (33,3)	13 (50,0)		
3	3 (10,0)	5 (19,2)		

t: Bağımsız Örneklem T Testi, χ^2 :Ki kare Testi, *Fisher Exact test sonuçları verilmiştir



Şekil 4.1: p53 ile p16 Arasındaki İlişki



Şekil 4.2: p53 ile Ki-67 skoru Arasındaki İlişki

p53 wild olan bireylerin tümör boyutu ortalaması $2,64 \pm 1,43$ cm, p53 mutant olan bireylerin tümör boyutu ortalaması $3,41 \pm 1,67$ cm'dir. p53 durumuna göre bireylerin tümör boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

p53 wild olanların %40,0'ında ($n=12$) tümör boyutu < 2 cm, %60,0'ında ($n=18$) tümör boyutu ≥ 2 cm, p53 mutant olanların %11,5'inde ($n=3$) tümör boyutu < 2 cm, %88,5'inde ($n=23$) tümör boyutu ≥ 2 cm olduğu belirlenmiştir. p53 durumuna göre tümör boyutu sınıflaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=5,753$, $p=0,016$).

p53 wild olan bireylerin tümör derinliği ortalaması $1,21 \pm 0,77$ cm, p53 mutant olan bireylerin tümör derinliği ortalaması $1,47 \pm 0,78$ cm'dir. p53 durumuna göre bireylerin tümör derinlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

p53 wild olanların %30,0'unda ($n=9$), p53 mutant olanların %53,8'inde ($n=14$) PNİ vardır. p53 durumuna göre PNİ varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

p53 wild olanların %26,7'sinde ($n=8$), p53 mutant olanların %53,8'inde ($n=14$) LVİ vardır. p53 durumuna göre LVİ varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=4,314$, $p=0,038$).

p53 wild olanların %30,0'unda ($n=9$), p53 mutant olanların %73,1'inde ($n=19$) lenf nodu metastazı var olduğu belirlenmiştir. p53 durumuna göre lenf nodu metastaz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=10,338$, $p=0,001$).

p53 wild olanların %44,4'ünde ($n=4$) ENE negatif, %55,6'sında ($n=5$) pozitif, p53 mutant olanların %52,6'sında ($n=10$) ENE negatif, %47,4'ünde ($n=9$) pozitifdir. p53 durumuna göre ENE açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 9).

Tablo 5: p53 Durumuna Göre Histopatolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	p53		Test istatistiği	
	Wild (n=30)	Mutant (n=26)	t; z; χ^2	p
	n (%)	n (%)		
Tümör Boyutu				
Ort±SS	2,64±1,43	3,41±1,67	t=1,864	0,068
Medyan (Min-Max)	2,4 (0,1-5,5)	3,0 (1,0-8,0)		
Tümör Boyutu Sınıflama				
<2 cm	12 (40,0)	3 (11,5)	$\chi^2=5,753$	0,016
≥2 cm	18 (60,0)	23 (88,5)		
Tümör Derinliği				
Ort±SS	1,21±0,77	1,47±0,78	z=1,393	0,164
Medyan (Min-Max)	1,1 (0,2-3,0)	1,2 (0,3-3,5)		
PNİ				
Yok	21 (70,0)	12 (46,2)	$\chi^2=3,272$	0,070
Var	9 (30,0)	14 (53,8)		
LVİ				
Yok	22 (73,3)	12 (46,2)	$\chi^2=4,314$	0,038
Var	8 (26,7)	14 (53,8)		
Lenf Nodu Metastazı				
Yok	21 (70,0)	7 (26,9)	$\chi^2=10,338$	0,001
Var	9 (30,0)	19 (73,1)		
ENE				
Negatif	4 (44,4)	10 (52,6)	-	0,500*
Pozitif	5 (55,6)	9 (47,4)		

t: Bağımsız Örneklem T Testi, z: Mann-Whitney U Testi, χ^2 :Ki kare Testi, *Fisher Exact test sonuçları verilmiştir.

p16 negatif olan bireylerin yaş ortalaması 64,11±13,15 yıl, p16 pozitif olan bireylerin yaş ortalaması 56,40±20,69 yıldır. p16 durumuna göre bireylerin yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

p16 negatif olan bireylerin %45,7'si (n=21) kadın, %54,3'ü (n=25) erkek, p16 pozitif olan bireylerin %10,0'u (n=1) kadın, %90,0'ı (n=9) erkektir. p16 durumuna göre cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (p=0,036).

p16 negatif olan bireylerin %21,7'sinde (n=10) yerleşim yeri alt dudak, %17,4'ünde (n=8) bukkal mukoza, %4,3'ünde (n=2) bukkal mukoza+dil, %2,2'sinde (n=1) bukkal

mukoza+dudak, %43,5'inde (n=20) dil, %10,9'unda (n=5) gingiva iken, p16 pozitif olan bireylerin %10,0'nunda (n=1) alt dudak, %20,0'sinde (n=2) bukkal mukoza, %70,0'inde (n=7) dil olduğu belirlenmiştir. p16 durumuna göre yerleşim yeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

p16 negatif olanların %73,3'ünde (n=33) tümör tomurcuğu düşük, %15,6'sında (n=7) orta, %11,1'inde (n=5) yüksek, p16 pozitif olanların %30,0'unda (n=9) tümör tomurcuğu düşük, %10,0'nunda (n=1) ortadır. p16 durumuna göre tümör tomurcuğu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

p16 negatif olanların %50,0'sinde (n=23) grade-I, %34,8'inde (n=16) grade-II, %15,2'sinde (n=7) grade-III, p16 pozitif olanların %30,0'unda (n=3) grade-I, %30,0'unda (n=3) grade-II, %40,0'ında (n=4) grade-III olduğu belirlenmiştir. p16 durumuna göre grade açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

p16 negatif olanların %76,1'inde (n=35) CS negatif, %23,9'unda (n=11) CS pozitif, p16 pozitif olanların %90,0'nında (n=9) CS negatif, %10,0'nunda (n=1) pozitifdir. p16 durumuna göre CS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

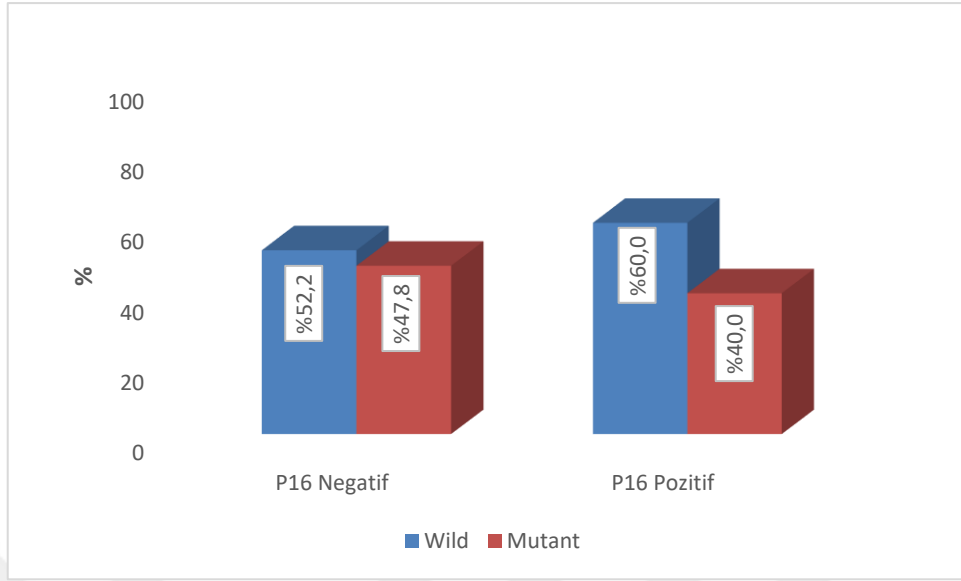
p16 negatif olanların %52,2'sinde (n=24) p53 wild, %47,8'inde (n=22) p53 mutant iken, p16 pozitif olanların %60,0'ında (n=6) p53 wild, %40,0'ında (n=4) p53 mutant olduğu belirlenmiştir. p16 durumuna göre p53 açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

p16 negatif olanların %47,8'inde (n=2) Ki-67 skoru 1, %37,0'sinde (n=17) Ki-67 skoru 2, %15,2'sinde (n=7) Ki-67 skoru 3, p16 pozitif olanların %30,0'unda (n=3) Ki-67 skoru 1, %60,0'ında (n=6) Ki-67 skoru 2, %10,0'nunda (n=1) Ki-67 skoru 3 olduğu belirlenmiştir. p16 durumuna göre Ki-67 skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4).

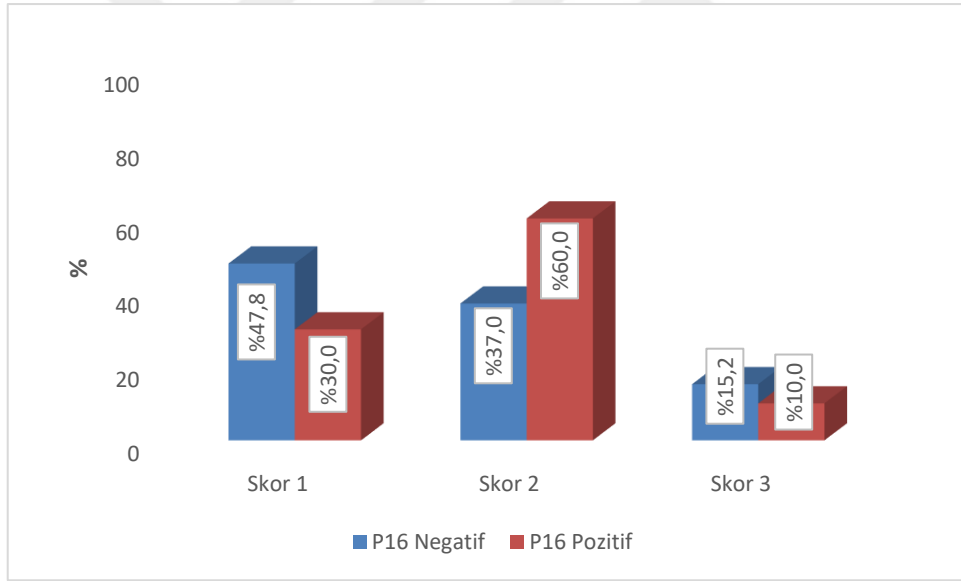
Tablo 6: p16 Durumuna Göre Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	p16			
	Negatif (n=46)	Pozitif (n=10)	Test istatistiği	
			t; χ^2	p
	n (%)	n (%)		
Yaş				
Ort±SS	64,11±13,15	56,40±20,69	t=1,130	0,283
Medyan (Min-Max)	64,5 (38-87)	63,0 (23-77)		
Cinsiyet				
Kadın	21 (45,7)	1 (10,0)	-	0,036*
Erkek	25 (54,3)	9 (90,0)		
Yerleşim Yeri				
Alt dudak	10 (21,7)	1 (10,0)		
Bukkal mukoza	8 (17,4)	2 (20,0)		
Bukkal mukoza+Dil	2 (4,3)	0 (0,0)	$\chi^2=4,939$	0,423
Bukkal mukoza+Dudak	1 (2,2)	0 (0,0)		
Dil	20 (43,5)	7 (70,0)		
Gingiva	5 (10,9)	0 (0,0)		
Tümör Tomurcuğu				
Düşük	33 (73,3)	9 (90,0)		
Orta	7 (15,6)	1 (10,0)	$\chi^2=2,482$	0,289
Yüksek	5 (11,1)	0 (0,0)		
Grade				
I	23 (50,0)	3 (30,0)		
II	16 (34,8)	3 (30,0)	$\chi^2=2,961$	0,227
II	7 (15,2)	4 (40,0)		
CS				
Negatif	35 (76,1)	9 (90,0)	-	0,309*
Pozitif	11 (23,9)	1 (10,0)		
p53				
Wild	24 (52,2)	6 (60,0)	-	0,463*
Mutant	22 (47,8)	4 (40,0)		
Ki-67 skoru				
1	22 (47,8)	3 (30,0)		
2	17 (37,0)	6 (60,0)	$\chi^2=1,776$	0,412
3	7 (15,2)	1 (10,0)		

t: Bağımsız Örneklem T Testi, χ^2 :Ki kare Testi, *Fisher Exact test sonuçları verilmiştir.



Şekil 4.3: p16 ile p53 Arasındaki İlişki



Şekil 4.4: p16 ile Ki-67 skoru Arasındaki İlişki

p16 negatif olan bireylerin tümör boyutu ortalaması $3,09 \pm 1,63$ cm, p16 pozitif olan bireylerin tümör boyutu ortalaması $2,53 \pm 1,27$ cm'dir. p16 durumuna göre bireylerin tümör boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

p16 negatif olanların %26,1'inde (n=12) tümör boyutu < 2 cm, %73,9'unda (n=34) tümör boyutu ≥ 2 cm, p16 pozitif olanların %30,0'unda (n=3) tümör boyutu < 2 cm,

%70,0'inde (n=7) tümör boyutu ≥ 2 cm olduğu belirlenmiştir. p16 durumuna göre tümör boyutu sınıflaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

p16 negatif olan bireylerin tümör derinliği ortalaması $1,38 \pm 0,80$ cm, p16 pozitif olan bireylerin tümör derinliği ortalaması $1,08 \pm 0,59$ 'dur. p16 durumuna göre bireylerin tümör derinlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

p16 negatif olanların %45,7'sinde (n=21), p16 pozitif olanların %20,0'sinde (n=2) PNİ vardır. p16 durumuna göre PNİ varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

p16 negatif olanların %41,3'ünde (n=19), p16 pozitif olanların %30,0'unda (n=3) LVİ vardır. p16 durumuna göre LVİ varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

p16 negatif olanların %50,0'sinde (n=23), p16 pozitif olanların %50,0'sinde (n=5) lenf nodu metastazı var olduğu belirlenmiştir. p16 durumuna göre lenf nodu metastaz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

p16 negatif olanların %52,2'sinde (n=12) ENE negatif, %47,8'inde (n=11) pozitif, p16 pozitif olanların %40,0'ında (n=2) ENE negatif, %60,0'ında (n=3) pozitifdir. p16 durumuna göre ENE açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 5).

Tablo 7: p16 Durumuna Göre Histopatolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	p16		Test istatistiği	
	Negatif (n=46)	Pozitif (n=10)	t; z; χ^2	p
	n (%)	n (%)		
Tümör Boyutu				
Ort±SS	3,09±1,63	2,53±1,27	t=1,028	0,309
Medyan (Min-Max)	3,0 (0,1-8,0)	2,3 (1,0-5,5)		
Tümör Boyutu Sınıflama				
<2 cm	12 (26,1)	3 (30,0)	-	0,539*
≥2 cm	34 (73,9)	7 (70,0)		
Tümör Derinliği				
Ort±SS	1,38±0,80	1,08±0,59	z=1,406	0,160
Medyan (Min-Max)	1,2 (0,2-3,5)	1,0 (0,3-2,5)		
PNİ				
Yok	25 (54,3)	8 (80,0)	-	0,126*
Var	21 (45,7)	2 (20,0)		
LVİ				
Yok	27 (58,7)	7 (70,0)	-	0,387*
Var	19 (41,3)	3 (30,0)		
Lenf Nodu Metastazi				
Yok	23 (50,0)	5 (50,0)	$\chi^2=0,001$	0,999
Var	23 (50,0)	5 (50,0)		
ENE				
Negatif	12 (52,2)	2 (40,0)	-	0,500*
Pozitif	11 (47,8)	3 (60,0)		

t: Bağımsız Örneklem T Testi, z: Mann-Whitney U Testi, χ^2 :Ki kare Testi, *Fisher Exact test sonuçları verilmiştir.

Ki-67 skoru 1 olan bireylerin yaş ortalaması $61,48 \pm 15,02$ yıl, Ki-67 skoru 2 olan bireylerin yaş ortalaması $65,13 \pm 16,17$ yıl, Ki-67 skoru 3 olan bireylerin yaş ortalaması $59,75 \pm 10,04$ yıldır. Ki-67 durumuna göre bireylerin yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Ki-67 skoru 1 olan bireylerin %44,0'ü ($n=11$) kadın, %56,0'sı ($n=14$) erkek, Ki-67 skoru 2 olan bireylerin %34,8'i ($n=8$) kadın, %65,2'si ($n=15$) erkek, Ki-67 skoru 3 olan bireylerin %37,5'i ($n=3$) kadın, %62,5'i ($n=5$) erkektir. Ki-67 durumuna göre cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Ki-67 skoru 1 olan bireylerin %28,0'inde ($n=7$) yerleşim yeri alt dudak, %28,0'inde ($n=7$) bukkal mukoza, %36,0'sında ($n=9$) dil, %8,0'inde ($n=2$) gingiva, Ki-67 skoru 2 olan bireylerin %13,1'inde ($n=3$) yerleşim yeri alt dudak, %4,3'ünde ($n=1$) bukkal mukoza, %4,3'ünde ($n=1$) bukkal mukoza+dil, %4,3'ünde ($n=1$) bukkal mukoza+dudak, %65,3'ünde ($n=15$) dil, %8,7'sinde ($n=2$) gingiva, Ki-67 skoru 3 olan bireylerin %12,5'inde ($n=1$) yerleşim yeri alt dudak, %25,0'inde ($n=2$) bukkal mukoza, %12,5'inde ($n=1$) bukkal mukoza+dil, %37,5'inde ($n=3$) dil, %12,5'inde ($n=1$) gingiva olduğu belirlenmiştir. Ki-67 durumuna göre yerleşim yeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Ki-67 skoru 1 olanların %76,0'sında ($n=19$) tümör tomurcuğu düşük, %12,0'sinde ($n=3$) orta, %12,0'sinde ($n=3$) yüksek, Ki-67 skoru 2 olanların %77,3'ünde ($n=17$) tümör tomurcuğu düşük, %18,2'sinde ($n=4$) orta, %4,5'inde ($n=1$) yüksek, Ki-67 skoru 3 olanların %75,0'inde ($n=6$) tümör tomurcuğu düşük, %12,5'inde ($n=1$) orta, %12,5'inde ($n=1$) yüksektir. Ki-67 skoruna göre tümör tomurcuğu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Ki-67 skoru 1 olanların %56,0'sında ($n=14$) grade-I, %32,0'sinde ($n=8$) grade-II, %12,0'sinde ($n=3$) grade-III, Ki-67 skoru 2 olanların %47,9'unda ($n=11$) grade-I, %30,4'ünde ($n=7$) grade-II, %21,7'sinde ($n=5$) grade-III, Ki-67 skoru 3 olanların %12,5'inde ($n=1$) grade-I, %50,0'sinde ($n=4$) grade-II, %37,5'inde ($n=3$) grade-III olduğu belirlenmiştir. Ki-67 durumuna göre grade açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Ki-67 skoru 1 olanların %64,0'ünde ($n=16$) CS negatif, %36,0'sında ($n=9$) CS pozitif, Ki-67 skoru 2 olanların %95,7'sinde ($n=22$) CS negatif, %4,3'ünde ($n=1$) CS pozitif,

Ki-67 skoru 3 olanların %75,0'inde (n=6) CS negatif, %25,0'inde (n=2) CS pozitifdir. Ki-67 durumuna göre CS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=8,298$, $p=0,016$).

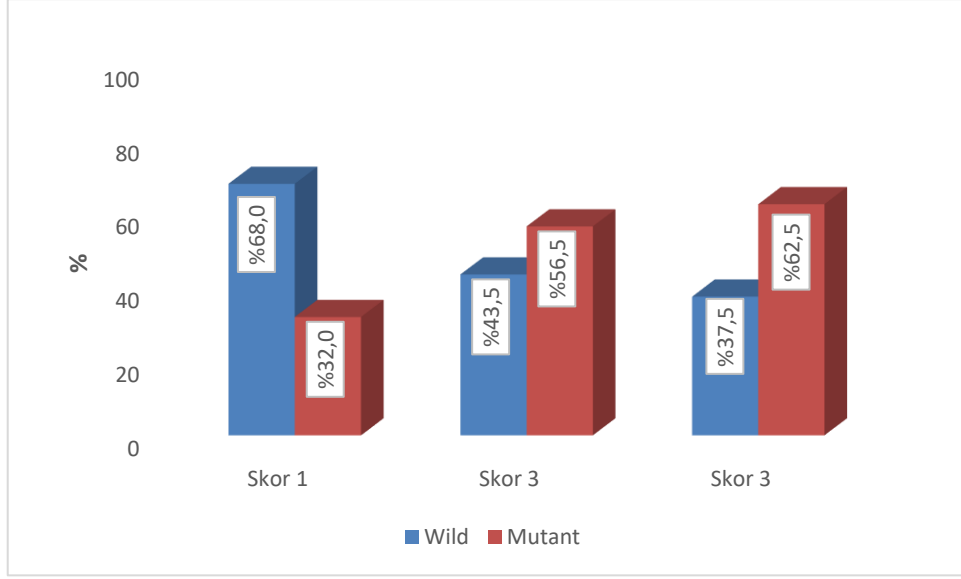
Ki-67 skoru 1 olanların %68,0'inde (n=17) p53 wild, %32,0'sinde (n=8) p53 mutant, Ki-67 skoru 2 olanların %43,5'inde (n=10) p53 wild, %56,5'inde (n=13) p53 mutant, Ki-67 skoru 3 olanların %37,5'inde (n=3) p53 wild, %62,5'inde (n=5) p53 mutant olduğu belirlenmiştir. Ki-67 durumuna göre p53 açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Ki-67 skoru 1 olanların %88,0'inde (n=22) p16 negatif, %12,0'sinde (n=3) p16 pozitif, Ki-67 skoru 2 olanların %73,9'unda (n=17) p16 negatif, %26,1'inde (n=6) p16 pozitif, Ki-67 skoru 3 olanların %87,5'inde (n=7) p16 negatif, %12,5'inde (n=1) p16 pozitifdir. Skor durumuna göre p16 açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 6).

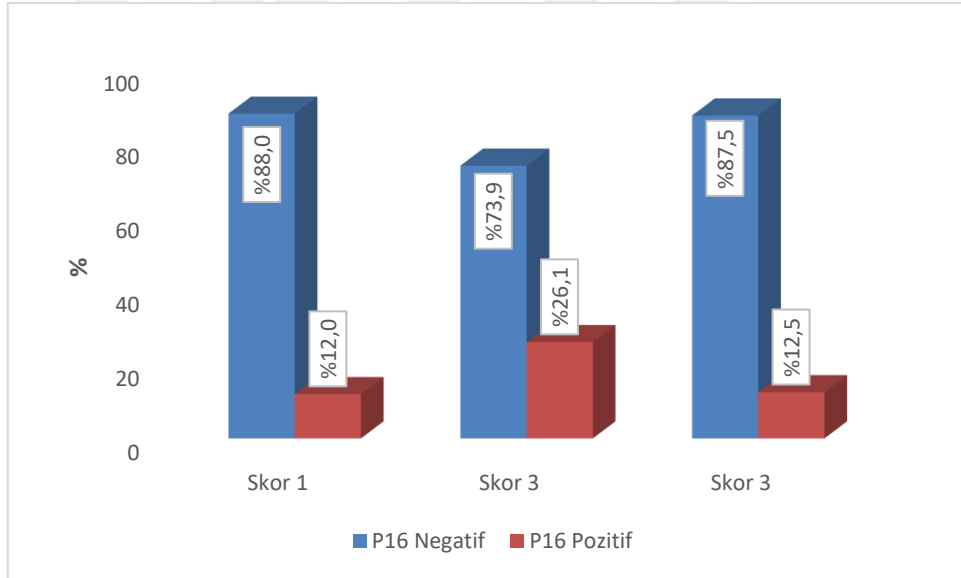
Tablo 8: Ki-67 skoru Durumuna Göre Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Ki-67 SKORU			Test istatistiği	
	1 (n=25)	2 (n=23)	3 (n=8)	F; χ^2	p
	n (%)	n (%)	n (%)		
Yaş					
Ort±SS	61,48±15,02	65,13±16,17	59,75±10,04	F=0,541	0,585
Medyan (Min-Max)	64,0 (24-85)	71,0 (23-87)	56,0 (51-80)		
Cinsiyet					
Kadın	11 (44,0)	8 (34,8)	3 (37,5)	$\chi^2=0,439$	0,803
Erkek	14 (56,0)	15 (65,2)	5 (62,5)		
Yerleşim Yeri					
Alt dudak	7 (28,0)	3 (13,1)	1 (12,5)	$\chi^2=13,522$	0,196
Bukkal mukoza	7 (28,0)	1 (4,3)	2 (25,0)		
Bukkal mukoza+Dil	0 (0,0)	1 (4,3)	1 (12,5)		
Bukkal mukoza+Dudak	0 (0,0)	1 (4,3)	0 (0,0)		
Dil	9 (36,0)	15 (65,3)	3 (37,5)		
Gingiva	2 (8,0)	2 (8,7)	1 (12,5)		
Tümör Tomurcuğu					
Düşük	19 (76,0)	17 (77,3)	6 (75,0)	$\chi^2=1,249$	0,870
Orta	3 (12,0)	4 (18,2)	1 (12,5)		
Yüksek	3 (12,0)	1 (4,5)	1 (12,5)		
Grade					
I	14 (56,0)	11 (47,9)	1 (12,5)	$\chi^2=5,858$	0,210
II	8 (32,0)	7 (30,4)	4 (50,0)		
II	3 (12,0)	5 (21,7)	3 (37,5)		
CS					
Negatif	16 (64,0)	22 (95,7)	6 (75,0)	$\chi^2=8,298$	0,016
Pozitif	9 (36,0)	1 (4,3)	2 (25,0)		
p53					
Wild	17 (68,0)	10 (43,5)	3 (37,5)	$\chi^2=3,926$	0,140
Mutant	8 (32,0)	13 (56,5)	5 (62,5)		
p16					
Negatif	22 (88,0)	17 (73,9)	7 (87,5)	$\chi^2=1,776$	0,412
Pozitif	3 (12,0)	6 (26,1)	1 (12,5)		

F:One-Way ANOVA Testi, χ^2 :Ki kare Testi



Şekil 4.5: Ki-67 skoru ile p53 Arasındaki İlişki



Şekil 4.6: Ki-67 skoru ile p16 Arasındaki İlişki

Ki-67 skoru 1 olan bireylerin tümör boyutu ortalaması $2,80 \pm 1,34$ cm, Ki-67 skoru 2 olan bireylerin tümör boyutu ortalaması $3,19 \pm 1,89$ cm, Ki-67 skoru 3 olan bireylerin tümör boyutu ortalaması $3,05 \pm 1,35$ cm'dir. Ki-67 durumuna göre bireylerin tümör boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Ki-67 skoru 1 olanların %24,0'ünde (n=6) tümör boyutu <2 cm, %76,0'sında (n=19) tümör boyutu \geq 2 cm, Skor 2 olanların %30,4'ünde (n=7) tümör boyutu <2 cm, %69,6'sında (n=16) tümör boyutu \geq 2 cm, Ki-67 skoru 3 olanların %25,0'inde (n=2) tümör boyutu <2 cm, %75,0'inde (n=6) tümör boyutu \geq 2 cm olduğu belirlenmiştir. Ki-67 durumuna göre tümör boyutu sınıflaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Ki-67 skoru 1 olan bireylerin tümör derinliği ortalaması 1,43±0,83 cm, Ki-67 skoru 2 olan bireylerin tümör derinliği ortalaması 1,26±0,81 cm, Ki-67 skoru 3 olan bireylerin tümör derinliği ortalaması 1,25±0,42 cm'dir. Ki-67 durumuna göre bireylerin tümör derinlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Ki-67 skoru 1 olanların %36,0'sında (n=9), Ki-67 skoru 2 olanların %47,8'inde (n=11), Ki-67 skoru 3 olanların %37,5'inde (n=3) PNI vardır. Ki-67 durumuna göre PNI varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Ki-67 skoru 1 olanların %28,0'inde (n=7), Ki-67 skoru 2 olanların %52,2'sinde (n=12), Ki-67 skoru 3 olanların %37,5'inde (n=3) LVI vardır. Ki-67 durumuna göre LVI varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Ki-67 skoru 1 olanların %44,0'ünde (n=11), Ki-67 skoru 2 olanların %52,2'sinde (n=12), Ki-67 skoru 3 olanların %62,5'inde (n=5) lenf nodu metastazı var olduğu belirlenmiştir. Ki-67 durumuna göre lenf nodu metastaz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 9: Ki-67 Durumuna Göre Histopatolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Ki-67 SKOR			Test istatistiği	
	1 (n=25)	2 (n=23)	3 (n=8)	F; χ^2	p
	n (%)	n (%)	n (%)		
Tümör Boyutu					
Ort±SS	2,80±1,34	3,19±1,89	3,05±1,35	F=0,357	0,701
Medyan (Min-Max)	2,9 (0,1-5,0)	2,5 (1,0-8,0)	3,1 (1,5-5,5)		
Tümör Boyutu Sınıflama					
<2 cm	6 (24,0)	7 (30,4)	2 (25,0)	$\chi^2=0,268$	0,875
≥2 cm	19 (76,0)	16 (69,6)	6 (75,0)		
Tümör Derinliği					
Ort±SS	1,43±0,83	1,26±0,81	1,25±0,42	* $\chi^2=0,542$	0,763
Medyan (Min-Max)	1,2 (0,2-3,0)	1,2 (0,2-3,5)	1,2 (0,6-2,0)		
PNI					
Yok	16 (64,0)	12 (52,2)	5 (62,5)	$\chi^2=0,740$	0,691
Var	9 (36,0)	11 (47,8)	3 (37,5)		
LVI					
Yok	18 (72,0)	11 (47,8)	5 (62,5)	$\chi^2=2,967$	0,227
Var	7 (28,0)	12 (52,2)	3 (37,5)		
Lenf Nodu Metastazı					
Yok	14 (56,0)	11 (47,8)	3 (37,5)	$\chi^2=0,910$	0,635
Var	11 (44,0)	12 (52,2)	5 (62,5)		
ENE					
Negatif	5 (45,5)	6 (50,0)	3 (60,0)	$\chi^2=0,292$	0,864
Pozitif	6 (54,5)	6 (50,0)	2 (40,0)		

F:One-Way ANOVA Testi, χ^2 :Ki kare Testi, * χ^2 :Kruskal Wallis Testi

5 TARTIŞMA

OSHK tüm ağız boşluğu kanserlerinin %90'ını oluşturan en yaygın malignitesidir ve dünya genelinde sık görülen kötü huylu tümörler arasındadır (Muralidharan et al. 2025; Xu et al. n.d.). Biyopsi, görüntüleme ve moleküler belirteçler gibi tanısal yöntemlerdeki gelişmelere rağmen genel olarak ileri evrelerde teşhis edilir ve bu nedenle yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahiptir ve önemli bir küresel sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (Muralidharan et al. 2025).

Etiyolojik faktörler arasında tütün kullanımı başlıca faktör olmaya devam ederken, alkol tüketimi tütünün karsinojen etkisini sinerjik biçimde artırmaktadır. Güney ve Güneydoğu Asya'da yaygın olan betel yaprağı çiğneme alışkanlığı, DNA hasarı yoluyla malign transformasyona katkı sağlar. Ayrıca, HPV-16 ve HPV-18 enfeksiyonları, özellikle orofaringeal yerleşimli OSHK olgularında bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Yetersiz ağız hijyeni, oral mikrobiyom değişikliği, kronik inflamasyon, genetik alterasyonlar ve immünosupresyon da OSHK gelişimine katkıda bulunan faktörler arasındadır (Muralidharan et al. 2025).

OSHK diş eti, bukkal mukoza, ağız tabanı, dil, dudaklar, sert damak, retromolar trigon, yumuşak damak yerleşimli olabilir (Xu et al. n.d.). Noble ve arkadaşları dudak yerleşimli tümörlerin diğer oral kavite bölgelerine kıyasla daha erken evrede saptandığını ve erken evrede yüksek sağkalım oranlarına sahip olduğunu, dil yerleşimli OSHK olgularında mortalite oranlarının daha yüksek olduğunu ve anatomik lokalizasyonun prognostik önemini desteklemekte olup tümör lokalizasyonunun klinik seyir ve prognoz üzerindeki belirleyici rolünü vurgulamaktadır (Noble et al. 2016). OSHK en sık oral dilden kaynaklanmakta olup bunu eşit oranda dudak ve ağız tabanı , dişeti , bukkal mukoza , retromolar trigon ve sert damak izler (Stepan et al. 2023). Çalışmamızda tümörün %48,2'si dil, %19,6'sı alt dudak, %17,9'u bukkal mukoza, %8,9'u gingiva, %3,6'sı bukkal mukoza ve dil, %1,8'i bukkal mukoza ve dudak yerleşimli olarak tespit edilmiş olup literatür ile uyumlu oranlar izlenmiştir.

OSHK insidansı, özellikle gelişmekte olan ülkelerde artış göstermekte olup, 40 yaş üstü kişilerde ve risk faktörlerine daha yoğun maruziyet nedeniyle kadınlara oranla erkeklerde daha yüksek oranda görülmektedir (Chamoli et al. 2021; Muralidharan et al. 2025). Çalışmamızda literatür ile benzer olarak OSHK 40 yaş üstü bireylerde daha yüksek oranda bulunmuş olup yaş ortalaması 62,73±14,84 yıldır ve yine literatür ile uyumlu olarak

erkek cinsiyette daha yüksek orana sahip olduğu tespit edilmiştir; olguların %39,3'ü kadın, %60,7'si erkektir.

Çalışmamızda ortalama tümör boyutunun $2,99 \pm 1,58$ cm olduğu saptanmıştır. Tümör boyutu Kanser Raporlama Protokollerine (CAP) göre ≤ 2 cm ve > 2 cm olacak şekilde sınıflandırılarak değerlendirilmiş olup ve p53 wild olanların %40,0'ında (n=12) tümör boyutu < 2 cm, %60,0'ında (n=18) tümör boyutu ≥ 2 cm, p53 mutant olanların %11,5'inde (n=3) tümör boyutu < 2 cm, %88,5'inde (n=23) tümör boyutu ≥ 2 cm olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda p53 durumuna göre tümör boyutu sınıflaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=5,753$, $p=0,016$). Bu bulgumuz p53 mutasyonunun tümörün sadece biyolojik karakterini değil, aynı zamanda fiziksel büyüme hızını doğrudan etkileyebileceğini göstermektedir. p16 ve Ki-67 durumuna göre ise tümör boyutu sınıflaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Dave ve arkadaşları p53 ile hastanın yaşı, cinsiyeti ve tümörün yeri arasında anlamlı bir korelasyon saptamamıştır (Dave et al. 2016). Bizim çalışmamızda da benzer olarak p53 ekspresyon durumuna göre bireylerin yaşları, cinsiyetleri ve tümörün lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmamızda p16 ekspresyon durumu ile hastaların demografik özellikleri arasındaki ilişki incelendiğinde p16 pozitifliği ile olguların cinsiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir. Buna göre p16 pozitifliğinin erkek cinsiyette kadınlara oranla anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,036$). Bu bulgu, erkek cinsiyet ile p16 pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptayan Saxena ve Prasad'ın çalışması ile uyumluluk göstermektedir (Saxena and Prasad 2022). Literatürde bu durumun aksine Khalesi ve arkadaşları, p16 ekspresyonu ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptayamamışlardır (Khalesi et al. 2023). p16 durumu ile hastaların yaş ortalamaları ve tümörün anatomik yerleşimi arasında ise çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir. Khalesi ve arkadaşlarının çalışması, p16 ekspresyonu ile ortalama yaş arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır (Khalesi et al. 2023) ve bu yönüyle çalışmamızdaki verileri desteklemektedir.

Çalışmada incelenen bir diğer proliferasyon biyobelirteci olan Ki-67 skoruna göre yapılan değerlendirmelerde; olguların yaşları, cinsiyet dağılımları ve tümörün lokalizasyonu ile Ki-67 ekspresyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık

saptanmamıştır. Bu sonuçlar, çalışmamızdaki kohortta Ki-67 proliferasyon indeksinin demografik veriler ve tümör yerleşim yerinden bağımsız bir biyolojik parametre olarak seyrettiğini göstermektedir.

Keratinizasyon derecesi, hücresel ve nükleer pleomorfizm ve mitotik aktivitesine göre öznel olarak iyi diferansiye (grade 1), orta derecede diferansiye (grade 2) ve kötü diferansiye (grade 3) olarak sınıflandırılır (Histologic Subtypes of Oral Squamous Cell Carcinoma: Prognostic Relevance n.d.). Çalışmamızda olguların 26'sının (%46,5) grade-I, 19'unun (%33,9) grade-II, 11'inin (%19,6) grade-III olduğu tespit edilmiştir.

Dave ve arkadaşları yüksek histolojik farklılaşma derecesi ile p53 aşırı ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulurken (Dave et al. 2016), Haur ve arkadaşları iyi diferansiye olmuş hücrelerden kötü diferansiye olmuş hücrelere doğru pozitif hücre yüzdesinde doğrusal bir artış olmasına rağmen, histopatolojik dereceler arasındaki karşılaştırmayı anlamlı bulmamışlardır (Kaur et al. 2023). Yaptığımız çalışmada ise p53'ün wild boyanma paterni ve düşük histolojik derece ile; mutant boyanma paterni ve yüksek histolojik derece ile istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit ettik ($\chi^2=7,425$, $p=0,024$).

Goswami ve arkadaşları artmış p16 ekspresyonu ile displazi şiddeti ve OSHK'nın histolojik derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptarken (Goswami, Vastani, and Bhatt 2025), Saxena ve Prasad OSHK'larda histolojik farklılaşma derecesi ile p16 arasında istatistiksel bir korelasyon bulamamışlardır (Saxena and Prasad 2022). Çalışmamızda ise p16 durumuna göre grade ile istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Ki-67 ekspresyon düzeyinin, OSHK'nın histolojik tümör derecesi ile anlamlı korelasyon gösterdiği ve tümör proliferasyonu arttıkça histolojik derecenin yükseldiği Myoung ve arkadaşları, Wankhade, Dawande ve Bankar tarafından bildirilmiştir (Myoung et al. 2006; Wankhade, Dawande, and Bankar 2025). Bizim çalışmamızda Ki-67 durumuna göre grade açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

OSHK'da pozitif cerrahi sınırlara sahip hastalarda anlamlı derecede daha kötü sağkalım görülmektedir. Pozitif sınırlar daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilirken, yakın sınırların prognostik değeri daha az kesinlik taşımaktadır (Bellini et al. 2025). Giri ve arkadaşları TP53'ün cerrahi sınır durumuyla istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olduğunu,

TP53 ifadesinin pozitif cerrahi sınır vakalarında daha yüksek, cerrahi sınır 5 mm'den büyükse daha düşük olduğunu ifade etmişlerdir (Giri et al. 2023).

Yaptığımız çalışmada CS açısından p53 ve p16 boyanma özelliklerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Ki-67 durumuna göre ise CS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=8,298$, $p=0,016$).

Tümör tomurcuklanması, OSHK'da tümörün invaziv davranışını yansıtan prognostik faktördür; artmış lokal invazyon, lenf düğümü metastazı ve kötü genel sağkalım ile ilişkili olup agresif hastalık için önemli bir belirteç olma potansiyeli bulunmaktadır (Jakkulwar, Vagha, and Chaudhary 2024). Guru ve arkadaşları p53'ün güçlü immün pozitifliği ile tümör tomurculanması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamıştır (Guru, Singh, and Singh 2024). Biz de çalışmamızda İHK p53, p16 ve Ki-67 ile tümör tomurculanması arasındaki ilişkiyi irdeledik. Bunun sonucunda p53 durumuna göre tümör tomurcuğu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit ettik; çalışmamıza göre p53 mutasyonu olan hastalarda p53'ü wild olan hastalara göre daha yüksek düzeyde tümör tomurculanması görülme olasılığı arttığını tespit ettik ($\chi^2=8,301$, $p=0,016$). Ki-67 skoru ve p16 durumuna göre tümör tomurcuğu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamadık ($p>0,05$).

LVİ, tümör hücrelerinin lenfatiklere veya kan damarlarına invazyonu olarak tanımlanır. Giri ve arkadaşları p53'ün güçlü ifadesinin LVİ olan vakalarda daha yüksek olduğunu tespit etmiş ancak bu değeri istatistiksel olarak anlamlı bulmamışlardır (Giri et al. 2023). Çalışmamızda p53 wild olanların %26,7'sinde ($n=8$), p53 mutant olanların %53,8'inde ($n=14$) LVİ tespit ettik ve p53'ün mutant boyanma paterni ile LVİ arasında anlamlı bir ilişki bulduk ($\chi^2=4,314$, $p=0,038$).

Khalesi ve arkadaşları histopatolojik değerlendirmelerinde , LVİ olmayan örneklerde p16 ekspresyonunu, LVİ olan lezyonlara göre daha yüksek olduğunu ve bu bulgunun ANOVA testine göre anlamlı bir fark olduğunu bulmuştur (Khalesi et al. 2023). Bizim çalışmamızda p16 durumuna ve Ki-67 skoruna göre LVİ varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

PNİ, OSHK'de yaygın olarak görülen ve kötü prognostik faktör kabul edilen bir histopatolojik özelliktir (Binmadi et al. 2023). Çalışmamızda PNİ ile p53, p16 boyanma özelliklerini ve Ki-67 skorlaması arasındaki ilişkiyi inceledik; p53 ve p16 boyanma

özellikleri ve Ki-67 skoruna göre PNI varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamadık ($p>0,05$).

Lenf nodu metastazı, OSHK'un tedavi sonuçlarını ve prognozunu etkileyen önemli faktörlerden biridir (Khalesi et al. 2023). Lin ve arkadaşları p53'ün anormal (mutant) ekspresyonu olan OSHK olgularında, pozitif lenf nodu metastazı ile anlamlı bir ilişki bulmuştur (Lin et al. 2024). Yine benzer şekilde Deshmukh ve arkadaşları 50 OSHK olgusunda lenf nodu metastazı ile p53 pozitifliği arasında anlamlı ilişki olduğunu saptamışlardır (Deshmukh et al. 2020). Bizim yaptığımız çalışmada da bu sonuçlarla benzer olarak p53'ün mutant paternde ekspresyonu ve lenf nodu metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($\chi^2=10,338$, $p=0,001$).

OSHK'da p16 ekspresyonu ve lenf nodu metastazı arasındaki ilişki literatürde çelişkili sonuçlara sahiptir; bazı çalışmalarda düşük p16 ekspresyonu ile metastaz arasında ters bağlantı bulunurken, diğer serilerde anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Khalesi ve arkadaşları lenf nodu metastazı olmayan OSHK'da p16 ekspresyonunu, lenf düğümü metastazı olan OSHK'ya göre daha yüksek saptamışlardır ve bu farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır (Khalesi et al. 2023), Hashmi ve arkadaşları da benzer olarak p16 ekspresyonunun lenf nodu metastazının olmaması gibi iyi prognostik parametrelerle ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (Hashmi et al. 2020); Rezaei ve arkadaşları ise p16 pozitifliği olan ve olmayan OSHK olguları arasında lenf nodu tutulum oranlarını karşılaştırmış ve anlamlı bir ilişki saptamamıştır (Rezaei et al. 2021). Bizim çalışmamızda ise p16 ekspresyonuna göre lenf nodu metastazı varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Birçok çalışma, yüksek Ki-67 ekspresyonu ile servikal lenf nodu metastazı arasında ilişkili olduğunu ve bu nedenle OSHK'nın agresif davranışını gösterebileceğini öne sürmektedir. Suresh ve arkadaşları yaptıkları retrospektif çalışmada OSHK olgularında yüksek Ki-67 ekspresyonu ile servikal lenf nodu metastazı arasında anlamlı ilişki saptamışlardır (Suresh et al. 2015), benzer şekilde Myoung ve arkadaşları değerlendirdikleri OSHK olgularında yüksek Ki-67 ekspresyonu ile servikal lenf nodu metastazı arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır (Myoung et al. 2006). Ayrıca Yellapurkar ve arkadaşları yaptıkları kesitsel çalışmada OSHK'da lenf nodu tutulumunun yüksek Ki-67 hücre proliferasyon indeksine bağlı olarak arttığını bildirilmiştir (Yellapurkar et al. 2016). Ancak

bizim çalışmamızda Ki-67 skoruna göre lenf nodu metastazı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

ENE, lenf nodu metastazının nod kapsülünü aşır çevre yumuşak dokuya yayılmasıdır. OSHK'da ENE, kötü prognostik bir belirteç olarak kabul edilir ve sağkalım ile hastalık kontrolünü olumsuz etkiler. ENE varlığı, tedavi planlamasını da değiştirir ve adjuvan terapi kararlarında önemli rol oynar (Sandulache et al. 2018). ENE ilişkisini değerlendiren en güçlü veriler, genetik TP53 mutasyon analizine dayanmaktadır; İHK ekspresyonu esas alınan çalışmalarda sonuçlar daha zayıf ve tutarsız olabilir. Sandulache ve arkadaşları çalışmalarında TP 53 mutasyonlarını düşük riskli yanlış anlamlı, yüksek riskli yanlış anlamlı ve diğer mutasyonlar olarak sınıflandırmış, evrimsel temelli bir TP53 mutasyon derecelendirme sistemi geliştirmişler ve buna göre ENE bulunan olgularda TP53 mutasyonunun daha sık olduğunu göstermişlerdir (Sandulache et al. 2018). Gleber-Netto ve arkadaşları 78 hastada TP53 genini dizilemiş, TP53 mutasyonlarının p53 protein fonksiyonlarında daha büyük değişikliklere yol açan mutasyonlarını tanımlayan insilico etki puanına göre sınıflandırmış, TP53 mutasyonları taşıyan tümörlere sahip hastaların, TP53 normal tip tümör taşıyan hastalara kıyasla ENE geliştirme riskini önemli ölçüde daha yüksek bulmuşlardır (Gleber-Netto et al. 2020). Giri ve arkadaşları ise p53'ün İHK boyanma özellikleri ile ENE arasındaki ilişkiyi incelemiş ve p53 immunopozitifliği ile ENE arasında güçlü bir ilişki bildirmemiştir (Giri et al. 2023). Yaptığımız çalışmada İHK p53 ile ENE arasındaki ilişkiyi araştırdık ve p53 durumuna göre ENE açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamadık ($p>0,05$).

OSHK'da literatürde p16 ekspresyonu ile ENE arasında doğrudan kanıtlanmış net bir ilişki ifade edilmemiştir. Çalışmamızda ENE ile p16 ekspresyonu arasındaki ilişkiyi inceledik ve p16 durumuna göre ENE açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamadık ($p>0,05$).

Ki-67, hücre proliferasyonunu gösteren nükleer bir antijendir ve birçok çalışmada OSHK'da yüksek oranda ifadesi agresif fenotip ve kötü prognostik parametrelerle ilişkilendirilmiştir; örneğin yüksek Ki-67 indeksinin yüksek TNM evresi ve lenf nodu metastazı ile korele olduğu bildirilmiştir (Gadbail et al. 2021). Ancak literatürde Ki-67'nin ENE ile doğrudan ilişkisini öncelikli olarak ele alan yeterli çalışma bulunmamaktadır. Yaptığımız çalışmada Ki-67 yüzdesini skorlayarak ile ENE arasındaki ilişkiyi inceledik ve sonuç olarak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamadık ($p>0,05$).

Literatürde özellikle orofaringeal karsinomlarda, HPV pozitifliğine bağlı olarak p16 aşırı ekspresyonu ile p53 wild tip varlığı arasında ters bir ilişki tanımlanmaktadır (Lewis et al. 2025; Martinelli et al. 2025; Tilva et al. 2024). Ancak çalışmamızda p53 wild tip olan olguların %20,0'sinde p16 pozitifliği izlenirken, p53 mutant olan olguların %15,4'ünde p16 pozitifliği saptanmıştır. İstatistiksel olarak p53 durumu ile p16 ekspresyonu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Bu durum, OSHK'larında p53 mutasyonu ve p16 yolaklarının birbirinden bağımsız genetik olaylar olarak gelişebileceğini ve orofarenksin aksine p16'nın her zaman p53 durumunu yansıtmayabileceğini göstermektedir.

Hücre döngüsü regülasyonunda görev alan moleküler belirteçlerin birbirleriyle olan etkileşimi, oral karsinogenezisin patofizyolojisini anlamak açısından önemlidir. Ancak çalışmamızda incelenen üç ana belirteç (p53, p16 ve Ki-67) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Mutant p53 proteininin tümör baskılayıcı fonksiyonunu kaybederek hücre döngüsünü durduramaması sonucunda, teorik olarak yorumlandığında, proliferatif aktivitenin göstergesi olan Ki-67 ekspresyonunda artışa yol açması beklense de bulgularımızda, p53 mutant grupta Ki-67 skor 3 (yüksek proliferasyon) oranı %19,2 iken, p53 wild tip grupta bu oran %10,0 olarak saptanmıştır. Mutant grupta yüksek proliferasyon oranları sayısal olarak daha fazla olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamış olup p53 durumuna göre Ki-67 skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu bulgu, OSHK'da hücre proliferasyonunun p53 dışındaki alternatif onkogenik yolaklar tarafından da güçlü bir şekilde regüle edildiğini düşündürmektedir.

p16, bir siklin bağımlı kinaz inhibitörü olarak hücre döngüsünü baskılayıcı rol üstlenir (Tilva et al. 2024). Bu çalışmada p16 pozitif olan olguların %10,0'unda, p16 negatif olan olguların ise %15,2'sinde yüksek Ki-67 skoru izlenmiştir. p16 durumu ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

Çalışmamız, retrospektif tasarım, sınırlı örneklem büyüklüğü ve tek merkezli olması nedeniyle bazı kısıtlılıklara sahiptir. Bununla birlikte p53, p16 ve Ki-67'nin aynı olgu serisinde birlikte incelenmiş olması, lenf nodu metastazı ve diğer prognostik parametrelerle ilişkilerinin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesine olanak sağlaması açısından çalışmamız literatüre katkı sağlayabilir.

6 SONUÇ

Bu çalışmada, oral kavitenin OSHK'larında İHK p53, p16 ve Ki-67 ekspresyon özelliklerinin lenf nodu metastazı, diğer klinikopatolojik parametreleri ve birbirleri ile ilişkisi 56 olgu üzerinden incelenmiş ve şu sonuçlara ulaşılmıştır:

p53 mutant boyanma paterni ile lenf nodu metastazı varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu bulgu, p53 mutasyon durumunun OSHK olgularında bölgesel metastaz riskini öngörmeye güçlü bir biyobelirteç olabileceğini desteklemektedir.

p53 mutant ekspresyonunun; yüksek histolojik derece (grade), artmış tümör tomurcuklanması ve LVI varlığı ile anlamlı korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca mutant tip boyanma gösteren tümörlerin boyutsal olarak 2 cm'den büyük olma eğiliminde olduğu izlenmiştir.

Olguların büyük çoğunluğunda (%82,1) p16 negatiftir. p16 pozitifliğinin erkek cinsiyette kadınlara oranla anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, p16 ekspresyonunun cinsiyet faktörüyle ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır, p16 pozitifliği ile lenf nodu metastazı, tümör evresi veya histolojik derece arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu durum OSHK'larda p16'nın prognostik değerinin sınırlı olabileceğini düşündürmektedir.

Ki-67 skorunun artışı ile lenf nodu metastazı arasında bu çalışmada anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmada incelenen p53, p16 ve Ki-67 ekspresyonları arasında birbirleriyle doğrudan istatistiksel bir ilişki izlenmemiştir.

Verilerimiz, özellikle p53 mutant boyanma paterni gösteren OSHK hastalarının lenf nodu metastazı açısından daha yüksek risk altında olduğunu ve bu hastalara cerrahi planlama (özellikle boyun diseksiyonu kararı) ve post-operatif takip süreçlerinde daha agresif bir yaklaşım tercih edilebileceğini düşündürmektedir.

7 KAYNAKLAR

- Allon, Irit, Michael Abba, Ilana Kaplan, Alejandro Livoff, Amram Zaguri, Oded Nahlieli, and Marilena Vered. 2019. "Oral Variant of Acantholytic Squamous Cell Carcinoma—Histochemical and Immunohistochemical Features." *Acta Histochemica* 121(8): 151443. doi:10.1016/J.ACTHIS.2019.151443.
- Badwelan, Mohammed, Hasan Muaddi, Abeer Ahmed, Kyungjun T. Lee, and Simon D. Tran. 2023. "Oral Squamous Cell Carcinoma and Concomitant Primary Tumors, What Do We Know? A Review of the Literature." *Current oncology (Toronto, Ont.)* 30(4): 3721–34. doi:10.3390/CURRONCOL30040283.
- Baliakas, Panagiotis, and Thierry Soussi. 2025. "The TP53 Tumor Suppressor Gene: From Molecular Biology to Clinical Investigations." *Journal of Internal Medicine* 298(2): 78–96. doi:10.1111/JOIM.20106.
- Bellini, Elisa, Gian Marco Pace, Filippo Marchi, Alberto Paderno, Camilla Zimello, Alessia Pennacchi, Giuseppe Mercante, et al. 2025. "Impact of Surgical Margins Status on Survival Outcomes in Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Acta Otorhinolaryngologica Italica* 45(2 Suppl 1): S2. doi:10.14639/0392-100X-SUPPL.1-45-2025-N1044.
- Binmadi, Nada, Maha Alsharif, Soufafa Almazrooa, Suad Aljohani, Sara Akeel, Samira Osailan, Muhammad Shahzad, Wael Elias, and Yasmin Mair. 2023. "Perineural Invasion Is a Significant Prognostic Factor in Oral Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Diagnostics* 13(21): 3339. doi:10.3390/DIAGNOSTICS13213339/S1.
- Bordignon, Natália Cristina Trentin, Ivan José Correia-Neto, Rogério Gondak, and Ricardo Luiz Cavalcanti de Albuquerque-Júnior. 2024. "Traumatic Ulcerative Granuloma with Stromal Eosinophilia Mimicking a Squamous Cell Carcinoma." *Journal of Clinical and Experimental Dentistry* 16(3): e377. doi:10.4317/JCED.61322.
- Brady, Colleen A., and Laura D. Attardi. 2010. "P53 at a Glance." *Journal of Cell Science* 123(15): 2527–32. doi:10.1242/JCS.064501.
- Cards, Histology Flash. *Complete the Perfect Histology Package with Netter 's Histology Flash Cards !*
- Cavalu, Simona, Amir Mohamed Abdelhamid, Sameh Saber, Elsayed A. Elmorsy, Rabab S. Hamad, Mustafa Ahmed Abdel-Reheim, Galal Yahya, and Mohamed M. Salama. 2024. "Cell Cycle Machinery in Oncology: A Comprehensive Review of Therapeutic Targets." *The FASEB Journal* 38(11): e23734. doi:10.1096/FJ.202400769R.
- Cavity, Nasal, and Anatomic Borders. *Embryology, Anatomy, and Histology.*
- Chamoli, Ambika, Abhishek S. Gosavi, Urjita P. Shirwadkar, Khushal V. Wangdale, Santosh Kumar Behera, Nawneet Kumar Kurrey, Kiran Kalia, and Amit Mandoli. 2021. "Overview of Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: Risk Factors, Mechanisms, and Diagnostics." *Oral Oncology* 121: 105451. doi:10.1016/J.ORALONCOLOGY.2021.105451.

- Chang, F., S. Syrjänen, A. Tervahauta, and K. Syrjänen. 1993. "Tumourigenesis Associated with the P53 Tumour Suppressor Gene." *British Journal of Cancer* 68(4): 653–61. doi:10.1038/BJC.1993.404;KWRD.
- Chen, Jiandong. 2016. "The Cell-Cycle Arrest and Apoptotic Functions of P53 in Tumor Initiation and Progression." *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 6(3): a026104. doi:10.1101/CSHPERSPECT.A026104.
- Concepción Treviño-Tijerina, María, Sara Sáenz-Rangel, Nuevo León, México Norma Cruz-Fierro, and Norma Cruz-Fierro. 2024. "Oral Squamous Cell Carcinoma: The Impact of Poorly Fitting Dental Prostheses on Oncogenesis." ~ 249 ~ *International Journal of Applied Dental Sciences* 10(4): 249–54. doi:10.22271/oral.2024.v10.i4d.2071.
- Datar, Uma Vasant, Alka Kale, and Deepa Mane. 2017. "Oral Carcinoma Cuniculatum: A New Entity in the Clinicopathological Spectrum of Oral Squamous Cell Carcinoma." *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR* 11(1): ZD37. doi:10.7860/JCDR/2017/23437.9226.
- Dave, Kajal, Monali Chalishazar, Vishal Dave, Pritam Panja, Manisha Singh, and Tapan Modi. 2016. "Immunohistochemical Expression of P53 and Its Clinicopathological Correlation with Modified Anneroth's Histological Grading System." *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology : JOMFP* 20(1): 29. doi:10.4103/0973-029X.180922.
- Deshmukh, Abhay Vilas, Anupama Gupta, Akash Govinda Chaudhari, and Nitin M. Gangane. 2020. "Correlation of P53 Expression with Clinical Presentation and Prognosis of Oral Squamous Cell Carcinoma Patients: A Pilot Study." *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery* 74(Suppl 2): 1836. doi:10.1007/S12070-020-01859-0.
- Dumitrescu, Ramona, Vanessa Bolchis, Aurora Doris Fratila, Daniela Jumanca, Berivan Laura Rebeca Buzatu, Ruxandra Sava-Rosianu, Vlad Tiberiu Alexa, Atena Galuscan, and Octavia Balean. 2025. "The Global Trends and Advances in Oral Microbiome Research on Oral Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review." *Microorganisms* 13(2): 373. doi:10.3390/MICROORGANISMS13020373/S1.
- Eroschenko, Victor P., and Mariano S. H. di Fiore. 2013. *DiFiore's Atlas of Histology with Functional Correlations*. 12th Editi. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
- Famuyide, Akinrinola, Tarik F. Massoud, and Gul Moonis. 2022. "Oral Cavity and Salivary Glands Anatomy." *Neuroimaging Clinics of North America* 32(4): 777–90. doi:10.1016/J.NIC.2022.07.021.
- Gadbail, Amol Ramchandra, Sachin C. Sarode, Minal S. Chaudhary, Shailesh M. Gondivkar, Satyajit Ashok Tekade, Monal Yuwanati, and Shankargouda Patil. 2021. "Ki67 Labelling Index Predicts Clinical Outcome and Survival in Oral Squamous Cell Carcinoma." *Journal of Applied Oral Science* 29: e20200751. doi:10.1590/1678-7757-2020-0751.
- Gartner Leslie. 2020. "Textbook of Hystology." : 459–86. https://books.google.com/books/about/Textbook_of_Histology_E_Book.html?hl=tr&id=PvLJDwAAQBAJ (October 4, 2025).

- Giri, Ranjana, Subhransu Kumar Hota, Subrat Kumar Sahu, and Urmila Senapati. 2023. "Expression of TP53 in Oral Squamous Cell Carcinoma and Its Correlation with Adverse Histopathological Features." *Journal of Cancer Research and Therapeutics* 19(2): 278–82. doi:10.4103/JCRT.JCRT_1963_21.
- Gleber-Netto, Frederico O., David Neskey, Ana Flávia de Mattos Costa, Pranav Kataria, Xiayu Rao, Jing Wang, Luiz Paulo Kowalski, et al. 2020. "Functionally Impactful TP53 Mutations Are Associated with Increased Risk of Extranodal Extension in Clinically Advanced Oral Squamous Cell Carcinoma." *Cancer* 126(20): 4498–4510. doi:10.1002/CNCR.33101.
- Goswami, Divyesh, Yogesh Vastani, and Jaymin Bhatt. 2025. "Immunohistochemical Analysis of P16 Expression in Oral Epithelial Dysplasia and Squamous Cell Carcinoma." *European Journal of Cardiovascular Medicine* 15: 235–38. doi:10.61336/EJCM/25-04-42.
- Guru, Aayushi, Lal Pranay Singh, and Nikita Singh. 2024. "Assessment and Correlation of TP53 With Histological Parameters of Oral Squamous Cell Carcinoma." *Cureus* 16(12): e76183. doi:10.7759/CUREUS.76183.
- Hashmi, Atif A, Naila Younus, Samreen Naz, Muhammad Irfan, Zubaida Hussain, Sara T Shaikh, Javaria Ali, et al. 2020. "P16 Immunohistochemical Expression in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Association With Prognostic Parameters." *Cureus* 12(6): e8601. doi:10.7759/CUREUS.8601.
- Higgins, Kathleen E., and Nicole A. Cipriani. 2022. "Practical Immunohistochemistry in the Classification of Salivary Gland Neoplasms." *Seminars in Diagnostic Pathology* 39(1): 17–28. doi:10.1053/J.SEMDP.2021.10.004.
- "Histologic Subtypes of Oral Squamous Cell Carcinoma: Prognostic Relevance." <https://www.cda-adc.ca/jcda/vol-73/issue-4/339.html> (October 31, 2025).
- Howard, Adam, Nishant Agrawal, and Zhen Gooi. 2021. "Lip and Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma." *Hematology/Oncology Clinics of North America* 35(5): 895–911. doi:10.1016/J.HOC.2021.05.003.
- Huang, Jie, Kun Yang, Li Gao, Quanmin He, and Song Ge. 2025. "Microbial Community Composition in Subgingival Plaques and Heterogeneity of Tumor Tissue TCR β CDR3 Repertoire in Patients with Moderate-to-Severe Periodontitis and Oral Squamous Cell Carcinoma." *Technology and Health Care* 33: 25–51. doi:10.3233/THC-240218.
- Hübbers, Christian U., and Baki Akgül. 2015. "HPV and Cancer of the Oral Cavity." *Virulence* 6(3): 244. doi:10.1080/21505594.2014.999570.
- Jakkulwar, Sonali, Sunita Vagha, and Minakshi Chaudhary. 2024. "Tumour Budding in Oral Squamous Cell Carcinoma: A Narrative Review." *Cureus* 16(9): e69624. doi:10.7759/CUREUS.69624.
- Jo, Vickie Y., Stacey E. Mills, Mark H. Stoler, and Edward B. Stelow. 2009. "Papillary Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Frequent Association with Human Papillomavirus Infection and Invasive Carcinoma." *The American journal of surgical pathology* 33(11): 1720–24. doi:10.1097/PAS.0B013E3181B6D8E6.

- Johnson, Daniel E., Barbara Burtness, C. René Leemans, Vivian Wai Yan Lui, Julie E. Bauman, and Jennifer R. Grandis. 2020. "Head and Neck Squamous Cell Carcinoma." *Nature Reviews Disease Primers* 2020 6:1 6(1): 1–22. doi:10.1038/s41572-020-00224-3.
- Jung, Kyungsuk, Manpreet Narwal, Seon Young Min, Bhumsuk Keam, and Hyunseok Kang. 2020. "Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck: What Internists Should Know." *The Korean journal of internal medicine* 35(5): 1031–44. doi:10.3904/KJIM.2020.078.
- Justin A. Bishop, MDWilliam H. Westra. 2017. *Differential Diagnoses in Surgical Pathology: Head and Neck*.
- Kale, Alka D., and Punnya V. Angadi. 2019. "Tumor Budding Is a Potential Histopathological Marker in the Prognosis of Oral Squamous Cell Carcinoma: Current Status and Future Prospects." *Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP* 23(3): 318–23. doi:10.4103/JOMFP.JOMFP_331_19.
- Kaur, Harpreet, Vinay Hazarey, Gitika Sharma, Suchitra Gosavi, Rana A.G.K. Pal, and Vandana Gupta. 2023. "P53, Cytokeratin 19 Expression in Oral Squamous Cell Carcinoma and Correlation with Histopathologic Grading: An Immunohistochemical Study." *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery* 76(1): 103. doi:10.1007/S12070-023-04092-7.
- Khalesi, Saeedeh, Shahnaz Eskandari, Gholamreza Jahanshahi, and Faezeh Nasr. 2023. "Human Papillomavirus in Oral Squamous Cell Carcinoma Using P16 and Its Co-relationship with Cervical Lymph Node Metastasis and Clinicopathological Parameters." *Dental Research Journal* 20(1). doi:10.4103/1735-3327.374813.
- Kristofelc, Nejc, Nina Zidar, and Primož Strojjan. 2023. "Oral Verrucous Carcinoma: A Diagnostic and Therapeutic Challenge." *Radiology and Oncology* 57(1): 1. doi:10.2478/RAON-2023-0015.
- Lauritano, D., A. Lucchese, M. Contaldo, R. Serpico, L. L.O. Muzio, F. Biolcati, and F. Carinci. 2016. "Moral Squamous Cell Carcinoma: Diagnostic Markers and Prognostic Indicators." *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents* 30(2): 169–76.
- Lewis, James S., Beth Beadle, Justin A. Bishop, Rebecca D. Chernock, Carol Colasacco, Tanja Kalicanin, Jeffrey F. Krane, et al. 2025. "Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas: Guideline Update." *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 149(6): e115–50. doi:10.5858/ARPA.2024-0388-CP.
- Lin, Tami Yu Yu, Kelly Yi Ping Liu, Rachel Novack, Pushwant S. Mattu, Tony L. Ng, Lynn N. Hoang, Eitan Prisman, Catherine F. Poh, and Yen Chen Kevin Ko. 2024. "Abnormal P53 Immunohistochemical Patterns Are Associated with Regional Lymph Node Metastasis in Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma at Time of Surgery." *Modern Pathology* 37(12): 100614. doi:10.1016/J.MODPAT.2024.100614.
- Linden, Michael D. 2008. *32 American Journal of Surgical Pathology Histology for Pathologists*. Wolters Kluwer Health. doi:10.1097/pas.0b013e3181659143.
- Lorini, Luigi, Coro Bescós Atín, Selvam Thavaraj, Urs Müller-Richter, Margarita Alberola Ferranti, Jorge Pamiás Romero, Manel Sáez Barba, et al. 2021. "Overview of Oral

Potentially Malignant Disorders: From Risk Factors to Specific Therapies.” *Cancers* 13(15): 3696. doi:10.3390/CANCERS13153696.

Martinelli, Canio, Alfredo Ercoli, Silvana Parisi, Giuseppe Iati, Stefano Pergolizzi, Luigi Alfano, Francesca Pentimalli, et al. 2025. “Molecular Mechanisms and Clinical Divergences in HPV-Positive Cervical vs. Oropharyngeal Cancers: A Critical Narrative Review.” *BMC Medicine* 2025 23:1 23(1): 405-. doi:10.1186/S12916-025-04247-Z.

Miller, Iain, Mingwei Min, Chen Yang, Chengzhe Tian, Sara Gookin, Dylan Carter, and Sabrina L. Spencer. 2018. “Ki67 Is a Graded Rather than a Binary Marker of Proliferation versus Quiescence.” *Cell reports* 24(5): 1105. doi:10.1016/J.CELREP.2018.06.110.

Muralidharan, Shrikanth, Monali Nikalje, Tulsi Subramaniam, Judy Annie Koshy, Ajit V Koshy, and Deepak Bangera. 2025. “A Narrative Review on Oral Squamous Cell Carcinoma.” *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences* 17(Suppl 1): S204–6. doi:10.4103/JPBS.JPBS_593_25.

Murray-Stewart T, Barsouk A, Sukumar Aluru J, Rawla P, Saginala K, Barsouk A. 2023. “No Title.” *Medical Sciences* 11: 42.

Myoung, H., M. J. Kim, J. H. Lee, Y. J. Ok, J. Y. Paeng, and P. Y. Yun. 2006. “Correlation of Proliferative Markers (Ki-67 and PCNA) with Survival and Lymph Node Metastasis in Oral Squamous Cell Carcinoma: A Clinical and Histopathological Analysis of 113 Patients.” *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 35(11): 1005–10. doi:10.1016/j.ijom.2006.07.016.

Nakagawara, Akira, and Toshinori Ozaki. 2010. “P53: The Attractive Tumor Suppressor in the Cancer Research Field.” *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2011: 603925. doi:10.1155/2011/603925.

Nayak, V N, K Uma, H C Girish, S Murgod, K Shyamala, and R B Naik. 2015. “Pseudoepitheliomatous Hyperplasia in Oral Lesions: A Review.” *Journal of International Oral Health* 7(9): 148–52.

Noble, Anisha R, John F Greskovich, Jaehong Han, Chandana A Reddy, Tobenna I Nwizu, Mumtaz F Khan, and Joseph Scharpf. 2016. “Risk Factors Associated with Disease Recurrence in Patients with Stage III / IV Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity Treated with Surgery and Postoperative Radiotherapy.” 792: 785–92.

Noonan, Vikki L., and Sadru Kabani. 2005. “Diagnosis and Management of Suspicious Lesions of the Oral Cavity.” *Otolaryngologic clinics of North America* 38(1): 21–35, vii. doi:10.1016/j.otc.2004.09.008.

Novack, Rachel, Lewei Zhang, Lynn N. Hoang, Mohamad Kadhim, Tony L. Ng, Catherine F. Poh, and Yen Chen Kevin Ko. 2023. “Abnormal P53 Immunohistochemical Patterns Shed Light on the Aggressiveness of Oral Epithelial Dysplasia.” *Modern Pathology* 36(7): 100153. doi:10.1016/j.modpat.2023.100153.

Palla, Benjamin, Omar Suhaym, Nasma Majeed, Steven Garzon, and Nicholas Callahan. 2020. “Spindle Cell Variant Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity: Case Presentation and Review of Literature.” *Oral and Maxillofacial Surgery Cases* 6(3):

100174. doi:10.1016/J.OMSC.2020.100174.

- Pekarek, Leonel, Maria J. Garrido-Gil, Alicia Sanchez-Cendra, Javier Cassinello, Tatiana Pekarek, Oscar Fraile-Martinez, Cielo Garcia-Montero, et al. 2023. "Emerging Histological and Serological Biomarkers in Oral Squamous Cell Carcinoma: Applications in Diagnosis, Prognosis Evaluation and Personalized Therapeutics (Review)." *Oncology Reports* 50(6): 1–12. doi:10.3892/or.2023.8650.
- Piccinin, Meghan A., and Patrick M. Zito. 2023. "Anatomy, Head and Neck, Lips." *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507900/> (September 19, 2025).
- Premraj, * P, V Ramesh, P D Balamurali, and B Premalatha. 2016. "Pseudoepitheliomatous Hyperplasia: A Review of Oral Lesions." *International Journal of Medical Research & Health Sciences* 5: 158–63. www.ijmrhs.com (November 16, 2025).
- Princilly, Jemima, Bhavana Veerabhadrapa, Nagashree N. Rao, and Madhu Dyavaiah. 2023. "Cellular Senescence in Aging: Molecular Basis, Implications and Therapeutic Interventions." *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology* 136: 1–33. doi:10.1016/bs.apcsb.2023.02.021.
- Priyatha, Vemparala, Hemaakshi Gupta, Pavani Narsapuram, Fatima Ahmed, Haitham Alhussain, Ania Arfa, Mohammed Taha Hussain, et al. 2024. "Significance of P16 in Site-Specific Human Papillomavirus-Positive and Negative Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC)." *Cureus* 16(7): e63594. doi:10.7759/CUREUS.63594.
- Reis, Marcela Gomes, Lucas Carvalho Lopes, Ana Beatriz Amaral M.De A. Sanches, Nathalia Sernizon Guimarães, and Roberta Rayra Martins-Chaves. 2024. "Diet and Oral Squamous Cell Carcinoma: A Scoping Review." *International Journal of Environmental Research and Public Health* 21(9): 1199. doi:10.3390/IJERPH21091199/S1.
- Rezaei, Mitra, Hassan Mohajerani, Hamidreza Moslemi, Shervin Shafiei, Mohammad Tabrizi, and Reza Tabrizi. 2021. "Does P16 Protein Expression Affect Treatment Prognosis in Oral Squamous Cell Carcinoma - A Comparative Study." *Annals of Maxillofacial Surgery* 11(1): 17. doi:10.4103/AMS.AMS_321_20.
- Sandulache, Vlad C., Chieko Michikawa, Pranav Kataria, Frederico O. Gleber-Netto, Diana Bell, Sanchit Trivedi, Xiayu Rao, et al. 2018. "High-Risk TP53 Mutations Are Associated with Extra Nodal Extension in Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma." *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 24(7): 1727. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-0721.
- Saxena, Pallavi, and Sruthi Prasad. 2022. "Evaluation of P16 Expression in Oral and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma." *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology* 26(3): 376–81. doi:10.4103/JOMFP.JOMFP_278_22.
- Scholzen, Thomas, and Johannes Gerdes. 2000. "The Ki-67 Protein: From the Known and the Unknown." *Journal of cellular physiology* 182(3): 311–22. doi:10.1002/(sici)1097-4652(200003)182:3<311::aid-jcp1>3.0.co;2-9.
- Serra, Stefano, and Runjan Chetty. 2018. "P16." *Journal of Clinical Pathology* 71(10): 853–58. doi:10.1136/JCLINPATH-2018-205216.

- Sh, Rasool, A Manghani, Sharma Sh, Z Tayyaba, S Khan, Z Parvez, N Dillon, et al. 2024. "Submandibular Gland Preservation in Oral Cavity Squamous Cell Carcinomas: Our Analysis at A Tertiary Care Hospital." *Iranian Journal of Otorhinolaryngology* 36(5): 581–86. doi:10.22038/ijorl.2024.75754.3608.
- Sobral, A. P.V., S. V.L. Loducca, L. P. Kowalski, I. R.B. Santos, O. P. Almeida, N. S. Araújo, and V. C. Araújo. 2002. "Immunohistochemical Distinction of High-Grade Mucoepidermoid Carcinoma and Epidermoid Carcinoma of the Parotid Region." *Oral Oncology* 38(5): 437–40. doi:10.1016/S1368-8375(01)00089-6.
- Sravya, Taneeru, Guttikonda Rao, Manchikatla Kumar, and K. Sudheerkanth. 2016. "Oral Adenosquamous Carcinoma: Report of a Rare Entity with a Special Insight on Its Histochemistry." *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology : JOMFP* 20(3): 548. doi:10.4103/0973-029X.190969.
- Stepan, Katelyn O., Angela L. Mazul, Jeffrey Larson, Parth Shah, Ryan S. Jackson, Patrik Pipkorn, Stephen Y. Kang, and Sidharth V. Puram. 2023. "Changing Epidemiology of Oral Cavity Cancer in the United States." *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 168(4): 761–68. doi:10.1177/01945998221098011.
- Sung, You Na, Deokhoon Kim, and Jihun Kim. 2022. "P53 Immunostaining Pattern Is a Useful Surrogate Marker for TP53 Gene Mutations." *Diagnostic Pathology* 2022 17:1 17(1): 92-. doi:10.1186/S13000-022-01273-W.
- Suresh, T., A. Hemalatha, M. Harendra Kumar, and S. Azeem Mohiyuddin. 2015. "Evaluation of Histomorphological and Immunohistochemical Parameters as Biomarkers of Cervical Lymph Node Metastasis in Squamous Cell Carcinoma of Oral Cavity: A Retrospective Study." *Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP* 19(1): 18–24. doi:10.4103/0973-029X.157195.
- Tan, Yunhan, Zhihan Wang, Mengtong Xu, Bowen Li, Zhao Huang, Siyuan Qin, Edouard C. Nice, Jing Tang, and Canhua Huang. 2023. "Oral Squamous Cell Carcinomas: State of the Field and Emerging Directions." *International Journal of Oral Science* 15(1): 44. doi:10.1038/S41368-023-00249-W.
- Tilva, Vishwa, Debasree Sarkar, Anjana Chauhan, Neelam Makwana, and Sejal Shah. 2024. "Role of Human Papillomavirus in Carcinogenesis." *Advances in Human Biology* 14(1): 36–41. doi:10.4103/AIHB.AIHB_115_23.
- Tran, Quan, Sainiteesh Maddineni, Ethan Hunter Arnaud, Vasu Divi, Uchechukwu C. Megwalu, Michael C. Topf, and John B. Sunwoo. 2023. "Oral Cavity Cancer in Young, Non-Smoking, and Non-Drinking Patients: A Contemporary Review." *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 190: 104112. doi:10.1016/J.CRITREVONC.2023.104112.
- Wankhade, Rashmi, Pratibha Dawande, and Nandkishor Bankar. 2025. "Ki67 Immunoexpression in Different Histological Grades of Oral Squamous Cell Carcinoma: A Retrospective Study." *Journal of immunoassay & immunochemistry* 46(6): 588–604. doi:10.1080/15321819.2025.2578769.
- WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Head and Neck Tumours. 5th. Ed. Vol 9.* 2024. doi:978-92-832-4514-8.

- Winning, Tracey A., and Grant C. Townsend. 2000. "Oral Mucosal Embryology and Histology." *Clinics in Dermatology* 18(5): 499–511. doi:10.1016/S0738-081X(00)00140-1.
- Xu, Kebin, Qiaozhi Yang, Weiyun Chen, Zhijian Li, Yudong Wu, Fu Ren, and Xin Li. "Research Progress on Carcinogenic Factors and Personalized Treatment of Oral Cancer Discover Oncology." doi:10.1007/s12672-025-04222-3.
- Yellapurkar, Shweta, Srikant Natarajan, Karen Boaz, Mohan Baliga, Premalatha Shetty, Nidhi Manaktala, Mukul Prasad, and Mahalakshmi Ravi. 2016. "Tumour-Associated Tissue Eosinophilia in Oral Squamous Cell Carcinoma- A Boon or a Bane?" *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR* 10(4): ZC65-8. doi:10.7860/JCDR/2016/16440.7637.
- Zaidi, Faisal N., Paul Meadows, Ofer Jacobowitz, and Terence M. Davidson. 2013. "Tongue Anatomy and Physiology, the Scientific Basis for a Novel Targeted Neurostimulation System Designed for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea." *Neuromodulation* 16(4): 376–86. doi:10.1111/j.1525-1403.2012.00514.x.
- Zhang, H ;, J ; Xu, Y ; Long, A ; Maimaitijiang, Z ; Su, W ; Li, J Li, et al. 2024. "Unraveling the Guardian: P53's Multifaceted Role in the DNA Damage Response and Tumor Treatment Strategies." *International Journal of Molecular Sciences* 2024, Vol. 25, Page 12928 25(23): 12928. doi:10.3390/IJMS252312928.