

## SİNONASAL İNVERTED PAPİLLOMLU VAKALARDA KROMOZOMAL MİKROARRAY ANALİZİ

## CHROMOSOMAL MICROARRAY ANALYSIS OF CASES WITH SINONASAL INVERTED PAPILLOMA

Şenol ÇİTLİ<sup>1</sup>, İbrahim ERDİM<sup>2</sup>, Emrah SAPMAZ<sup>2</sup>, Battal Tahsin SOMUK<sup>2</sup>

## ÖZET

**Amaç:** Mikroarray yöntemiyle sinonazal inverted papillomlu (SNIP) hastalarda etiyojiden sorumlu olabilecek olası genetik varyasyonları saptamak

**Gereç ve Yöntem:** Üçüncü basamak bir hastanenin Kulak-Burun-Boğaz Anabilim dalı tarafından Ocak 2014 - Ocak 2019 yılları arasında SNIP nedeniyle opere edilmiş 16 kişi hastane kayıtlarından tespit edildi. Ulaşılabilen ve herhangi bir konjenital sistemik hastalığı olmayıp çalışmaya katılmayı kabul eden 7 kişi çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan vakalara Tıbbi Genetik Anabilim dalı tarafından kromozomal mikroarray analizi (KMA) uygulandı.

**Bulgular:** KMA yaşları 29 ile 67 arasında değişen altı erkek ve bir bayan hastaya uygulandı. Vakalardan birinde (Vaka 7) hiç bir varyant saptanamazken diğer altı vakada benign varyantlar tespit edildi. Altı vakada ortak olarak 14q32.33 lokalizasyonundaki duplikasyon varyantı görüldü. Varyantların üçü (6p25.3, 7q11.21, 14q32.33) herhangi bir gen içermezken 22. kromozom üzerinde saptanan diğer iki varyasyonun gen içeriği mevcuttu. Bunlardan vaka1 ve vaka4'te saptanan 22q11.21 lokalizasyonundaki ortalama büyüklüğü 12 kilobaz (kb) olarak saptanan duplikasyon şeklindeki varyasyon Tbx1 genini içerirken sadece vaka 5'te saptanan 22q11.22 lokalizasyonundaki yaklaşık 150 kb büyüklüğe sahip varyasyon mir650 genini içermektedir. Çalışmada ayrıca delesyon şeklinde saptanan tek Copy Number Varyasyon (CNV) 6p25.3 lokalizasyonundaki gen içeriği olmayan yaklaşık 30 kb büyüklüğündeki varyasyondur. Bunun dışında saptanan CNV'lerin hepsi duplikasyon şeklindedir. Sonuç: Çalışmamızda SNIP'li hastalarda benign varyasyonlar saptanmakla beraber herhangi bir patojenik veya olası patojenik varyasyon saptanmamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Sinonazal, inverted papilloma, mikroarray analiz

## ABSTRACT

**Aim:** To detect possible genetic variations in the etiology of sinonasal inverted papilloma (SNIP) by using microarray method

**Material and Method:** Sixteen cases who had been operated for SNIP between January 2014 and January 2019 in Ear-Nose-Throat Clinic of a tertiary hospital were found from hospital recordings. Seven patients who had been reached by phone, accepted to take part in the study and didn't have systemic congenital disease were included the study. Chromosomal microarray analysis (CMA) was applied to cases by Medical Genetic Clinic.

**Results:** CMA was applied to 6 males and 1 female whose age varied between 29 and 67. Although no variation was detected in one case (Case 7), benign variations were detected in the other six cases. Duplication in 14q32.33 localization was met as a same variation in the 6 cases. Although three variations (6p25.3, 7q11.21, 14q32.33) didn't have any genes, other two variations located in 22nd chromosome had gene content. While variation in case 1 and case 4 detected in 22q11.21 localization was a duplication as 12 kilobase (kb) size and contains Tbx1 gene, only case 5 had a 150 kb size variation detected in 22q11.22 localization and contains mir650 gene. Furthermore only one Copy Number Variation (CNV), approximately 30 kb size, was found as a deletion in 6p25.3 localization that didn't have gene. All other CNVs were detected as duplication. Conclusion: Although benign variations were found in patients with SNIP, pathogenic or possible pathogenic variations couldn't be found in our study.

**Key Words:** Sinonasal, inverted papilloma, microarray analysis

<sup>1</sup>Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

<sup>2</sup>Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, KBB Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

**Makale Geliş Tarihi / Submitted:** Şubat 2021 / February 2021

**Sorumlu Yazar / Corresponding Author:**

İbrahim ERDİM

Adres: Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, KBB Anabilim Dalı, Tokat

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Kaleardı Mah.

Muhittin Fisunoğlu Cad. Ali Şevki Ereğ Yerleşkesi, TOKAT, Türkiye

Tel: +90 555 315 9542

Faks: 0356 212 2142

E-posta: ibrahim\_erdim@hotmail.com ORCID: 0000-0003-1840-6052

**Makale Kabul Tarihi / Accepted:** Eylül 2021 / September 2021

**Yazar Bilgileri / Author Information:**

Şenol ÇİTLİ: ORCID: 0000-0001-6226-4712, drsenolcilti@gmail.com

Emrah SAPMAZ: ORCID: 0000-0002-0346-8704, emrhils@yahoo.com

Battal Tahsin SOMUK: ORCID: 0000-0002-5356-2846, btahsin@hotmail.com

**GİRİŞ:**

Sinonazal papillomalar tüm nazal tümörlerin %0,4-4,7'sini oluşturmaktadır. Bu tümörler ektodermal respiratuar mukozaya olan Schneiderian membrandan köken alırlar ve 3 farklı histolojik tipi bulunmaktadır: sinonazal inverted papillom (SNIP), eksofitik papillom ve onkositik papillom<sup>1</sup>. SNIP, sinonazal papillomlar arasında en sık rastlanan alt tiptir ve insidansı 100 000'de 0.2-1.5 arasında değişmektedir<sup>2</sup>. SNIP'ların görüldüğü sık lokalizasyonlar lateral nazal duvar, etmoid sinüs ve maksiller sinüs iken frontal sinüs ve sfenoid sinüste nadiren görülmektedirler.<sup>3-4</sup>

SNIP'lar benign olmalarına rağmen malign transformasyon potansiyelleri bulunmaktadır<sup>5-8</sup>. Endofitik büyüme paternleri ile lokal agresif davranarak kemikte yeniden şekillenmeye (remodeling) ve destruksiyona neden olurlar.<sup>9-10</sup> Epitel içinde atipi, displazi, karsinoma in situ ve invaziv karsinom gelişebilir.<sup>5-8</sup> Vakaların %7-11'inde malignite görüldüğü bildirilmiştir. Bu malignite senkron olarak gelişebileceği gibi metakron olarak da gelişebilir.<sup>5-8</sup>

Özellikle 2000'li yıllardan itibaren kromozomal anomalilerin tanısında kromozomal mikroarray (KMA) analizi etkin bir yöntem olarak kullanılmaktadır.<sup>11</sup> Temel olarak referans DNA ile olgu DNA'sının eşleşmesine (hibritleşme) ve karşılaştırılmasına dayanan bu sistem, klasik kromozom analizlerinin saptayamadığı değişikliklerin saptanmasında, kırık noktalarının belirlenmesinde ve popülasyondaki Copy Number Varyasyonları (CNV) saptanmasında oldukça başarılıdır.<sup>11,12</sup> Mikroarrayin yaygın kullanımı ile hem bilinen kromozomal anomalilerde fenotip-genotip korelasyonu yapabilmek hem de yeni mikrodelesyon-mikrodüplikasyon sendromlarını tanımlamak mümkün olmuştur. Ayrıca polimorfizm olarak değerlendirilen değişiklikler ile multifaktöriyel hastalıklar arasındaki ilişkiler saptanabilmektedir.<sup>13</sup>

SNIP'nin morfolojik özellikleri ve klinik karakterizasyonu iyi tanımlanmış olmasına rağmen, etiyolojisi ve risk faktörleri hala tartışmalıdır.<sup>14</sup> Viral enfeksiyon (HPV), kronik inflamasyon, çevresel kirlilik ve mesleki maruziyet (kaynak dumanı, nikel bileşikler ve organik solventler) etiyolojide suçlanan nedenler arasındadır.<sup>15</sup> Şu ana kadar literatürde SNIP'ların etiyolojisini aydınlatmaya yönelik bazı genetik çalışmalar yapılmış ancak net bir ilişki saptanamamıştır. Bu çalışmada tüm genom üzerinde KMA çalışması ile hastalığa yatkınlık oluşturabilecek olası CNV varyasyonlarının araştırılması hedeflenmiştir.

**GEREÇ VE YÖNTEM:**

Üçüncü basamak bir hastanenin Kulak-Burun-Boğaz (KBB) Anabilim dalı tarafından Ocak 2014 - Ocak 2019 yılları arasında SNIP nedeniyle opere edilmiş 16 kişi hastane kayıtlarından tespit edilmiştir. Vakaların hastane dosyalarında kayıtlı telefon numaraları bulunarak aranmış fakat bunlardan 12'sine ulaşılabilmektedir. Ulaşılabilen bu hastaların herhangi bir konjenital sistemik hastalığı olmayıp çalışmaya katılmayı kabul eden 7 tanesi çalışmaya alınmıştır. Bu hastalardan öncelikle bilgilendirilmiş gönüllü olur formu doldurulmuş ve onamları alınmıştır. Çalışmaya ilgili etik kurul onayı 05.12.2019 tarihinde ve 19-KAEK-256 numarası ile alınmıştır. Çalışmaya alınan vakalara aynı hastanenin Tıbbi Genetik Anabilim dalı tarafından KMA analizi uygulanmıştır.

**DNA izolasyonu**

Çalışmaya katılmayı kabul edip bilgilendirilmiş onamları alınan hastaların genomik DNA'sı, üreticinin standart prosedürüne uygun bir şekilde, MagNA Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit I (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Germany) kullanılarak ekstre edildi.

**Mikroarray analizi**

KMA, tüm vakalarda, kopya sayısı değişiminin varlığını belirlemek için üreticinin talimatlarına göre Agilent® 8 x 60 k cips (Santa Clara, CA, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi.

Analiz için Agilent cytogenomics v.2.7.22 kullanılmıştır. Veriler NCBI37 / hg19 genom düzeneğinde minimum koordinatlar (CNV içindeki ilk ve son problemler dizisi) olarak verildi. Değişkenler, in silico araçlarında fenotip ve standart esas alınarak değerlendirildi (16). Elde edilen sonuçların analizi ve yorumlanması, University of California Santa Cruz (UCSC), Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), Database of Genomic Variations (DGV), Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans Using Ensembl Resources (DECIPHER), Clinical Genome Resource (CLINGEN) gibi halka açık genomik veritabanları kullanılarak yapıldı.

Yapılan çalışma için CNV'ler sınıflandırılırken American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) kılavuzu referans alındı (Tablo 1)<sup>17,18</sup>

Tablo 1: ACMG'ye göre CNV kategorileri

1	Benign varyantlar / Yaygın CNV'ler	Çok sayıda yaygın veya veritabanlarında Benign varyant olarak bildirilen veya yaygın polimorfizmler olarak açıklanan CNV'ler
2	Klinik önemi belirsiz varyantlar	Klinik öneminin belirlenmesi için yetersiz kanıtın olduğu CNV'ler. Bu CNV'ler de kendi için de 3 alt gruba ayrılmaktadır: a. Klasik benign varyant: Gen içeriği olmayan veya popülasyonda az sayıda vakada tanımlanan fakat yaygın polimorfizmi temsil etmeyen varyantlardır. b. Bilinmeyen klinik öneme sahip varyantlar (VOLS): Yetersiz veya çelişkili verileri olan ve klinik önemi ile ilgili sonuçlar henüz netleşmemiş varyantlardır. c. Klasik patojenik varyant: patojenitesi ile ilgili sınırlı destekleyici veri olan veya patojenik davranışı için sınırlı kanıt bulunan varyantlardır.
3	Patojenik Varyantlar	Pek çok sayıda hastalıkla ilişkilendirilen CNV'ler

ACMG: American College of Medical Genetics and Genomics, CNV: Copy Number Varyasyon,  
VOLS: Variants of unknown significance

KMA yapılan vakalarda saptanan varyantlar öncelikle sağlıklı toplum verisini gösteren Database of Genomic Variants (DGV) ile karşılaştırılarak CNV değerlendirmesine başlandı. Eğer bir varyant DGV'de en az üç kez aynı şekilde raporlanmışsa (delesyon-düplikasyon) ve veritabanlarında bilinen benign/yaygın CNV'ler ile örtüşüyorsa (örtüşmeyen segment <= 50 ve <100 kb olmalıdır) yaygın CNV olarak isimlendirilmiştir.<sup>19</sup>

**İstatistiksel analiz**

Hastalığın ortalama insidansı 1/100000'dir (2). Tokat ilinde ortalama 600000 kişi yaşamaktadır. Buna göre ortalama yıllık vaka sayısı 6 olup 5 yıllık vaka sayısı 30'dur. Serimizde ise 7 vaka vardır. Relatif büyüklük evrenin %23'dür. Sırasıyla 7 ve 30 grup örneklem büyüklüklerine sahip bir tasarım maksimum Tip I hata  $\alpha=0,05$  oranına izin veren tespit için iki taraflı bir kriter varsayarak  $\geq 1,2$ 'lik etki boyutlarını güvenilir bir şekilde (0.8'den büyük olasılıkla) tespit etmektedir. Effect size  $\approx 1,2$  saptanmıştır. Bu değerin istatistiksel olarak olası anlamlılıkları saptama ihtimali yüksektir.

**BULGULAR:**

Çalışmaya alınan vakaların 3 tanesinde maksiler sinüs, 1 tanesinde etmoid sinüs ve 3 tanesinde maksiler sinüs ile birlikte etmoid sinüs yerleşimli SNIP saptandı. KMA uygulanan vakaların altısı erkek ve biri bayan olmak üzere toplam yedi kişi idi. Yaşları 29 ile 67 arasında değişmekteydi. Hastalar mental açıdan ve nörolojik yönden sağlıklı bireyler olarak değerlendirilmiş olup hastaların herhangi bir konjenital/sistemik hastalığı mevcut değildi. Hastalar sadece sinonazal papillom şikâyeti (burun tıkanıklığı, koku almada güçlük ve burun kanaması) ile KBB polikliniğine başvurmuş ve bu nedenle opere edilmiş normal bireyler idi. Hastaların demografik verileri ve SNIP özellikleri Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2: Hastaların demografik verileri ve inverted papillom özellikleri

Vakalar	Cinsiyet	Yaş	Tutulu taraf	Tutulmuş sinüsler	Kitle içinde malign transformasyon	Rekürrens nedeniyle revizyon cerrahi	Takip süresi
Vaka 1	E	38	Sağ	Maksille	YOK	YOK	23 ay
Vaka 2	E	44	Sağ	Etmoid	YOK	YOK	20 ay
Vaka 3	E	61	Sol	Maksille	YOK	1 kez	59 ay
Vaka 4	E	52	Sol	Maksille + Etmoid	YOK	YOK	14 ay
Vaka 5	E	62	Sağ	Maksille + Etmoid	YOK	YOK	57 ay
Vaka 6	K	29	Sağ	Maksille + Etmoid	YOK	YOK	35 ay
Vaka 7	E	67	Sağ	Maksille	YOK	YOK	8 ay

Çalışmayı kabul edip onamları alınan hastalardan yapılan KMA'da net bir patojenik veya olası patojenik (CNV) varyant tespit edilememiştir. Vakalardan birinde (Vaka 7) hişbir varyant tespit edilemez iken diğer altı vakada benign varyantlar tespit edilmiştir. Tespit edilen bu varyantların bazılarının hastalarda ortak olarak görüldüğü saptanmıştır. Altı vakada da ortak olarak saptanan varyant 14q32.33 lokalizasyonundaki duplikasyon olarak dikkati çekmektedir. Analiz yapılan vakalarda saptanan varyantlar Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Çalışmaya alınmış vakalarda varyant analizi sonrası saptanan varyasyonlar

Varyantlar	tip	1	2	3	4	5	6	7	Ortalama büyüklük (kb)	Omum Gen içeriği	Sınıflandırma
6p25.3	del	-	+	-	-	+	-	-	~30kb	Yok	yaygın CNV
7q11.21	dup	+	-	+	-	+	-	-	~100kb	yok	yaygın CNV
14q32.33	dup	+	+	+	+	+	+	-	~800kb/~300kb	Yok	yaygın CNV
22q11.21	dup	+	-	-	+	-	-	-	~12kb	Tbx1	yaygın CNV
22q11.22	dup	-	-	-	-	+	-	-	~150kb	Mir650	yaygın CNV

Del: delesyon (silinme -kayıp), \*omum: online mendelian inheritance in man, Dup: duplikasyon (-kazanım), kb: kilobaz

Saptanan varyantların üçü (6p25.3, 7q11.21, 14q32.33) herhangi bir gen içermez iken 22. kromozom üzerinde saptanan diğer iki varyasyonun gen içeriği mevcuttu. Bunlardan vaka 1 ve vaka 4'te saptanan 22q11.21 lokalizasyonundaki ortalama büyüklüğü 12 kilobaz (kb) olarak saptanan duplikasyon şeklindeki varyasyon Tbx1 genini içerirken sadece vaka 5'te saptanan 22q11.22 lokalizasyonundaki yaklaşık 150 kb büyüklüğe sahip varyasyon mir650 genini içermektedir. Yapılan analizlerde her iki geni içeren duplikasyonlar sağlıklı toplum veri tabanında çokça bildirilmiş ve veritabanlarında bilinen benign/yaygın CNV'ler ile örtüşmüş olduğu belirlendiği için yaygın CNV olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmada ayrıca delesyon şeklinde saptanan tek CNV 6p25.3 lokalizasyonundaki gen içeriği olmayan yaklaşık 30 kb büyüklüğüdeki varyasyondur. Bunun dişında saptanan CNV'lerin hepsi duplikasyon şeklindeydi.

#### TARTIşMA:

Yaptığımız çalışmada güncel veritabanları kullanılmış ve veriler ACMG kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Yapılan değerlendirme sonunda herhangi bir patojenik veya olası patojenik varyant saptanmamıştır. Çalışmadaki yedi vakanın (vaka 7 hariç) altısında 14q32.33 duplikasyonu ortak olarak saptandı. Herhangi bir gen içeriği olmayan bu varyant altı vakanın dördünde (Vaka1, vaka2, vaka3, vaka4) ~800 kb büyüklüğünde bir duplikasyon olarak saptanmış iken diğer iki vakada ise (vaka5 ve vaka 6) ~300 kb ortalama büyüklüğe sahip duplikasyon şeklinde saptanmıştır. Altı vakada da ortak olarak saptanan 14q32.33 lokalizasyonundaki duplikasyon Özyılmaz ve arkadaşlarının (18) 2017 yılında yaptıkları çalışmada Türk toplumundaki en sık görülen benign varyantlar arasında gösterilmektedir. Özyılmaz ve arkadaşlarının (18) çalışmasında en sık benign varyant olarak sunulan 14q32.33 duplikasyonunun ortalama boyutu 500 kb olarak bildirilmiştir. Bu çalışmadaki veriler ile 14q32.33 duplikasyonunun Türk toplumunda sık görülen benign varyasyon şeklinde sunulması bizim çalışmamızda SNIP olgularında sık olarak görülen (6/7) bu durumun hastalığa yakınlık oluşturucu polimorfik bir yapı olarak yorumlanmasını zorlaştırmaktadır.

Bunun dişında iki vakada (vaka2, vaka 5) 6p25.3 delesyonu saptanmıştır. Çalışmada delesyon şeklinde saptanan tek CNV olarak gördüğümüz varyasyon gen içeriği olmayan yaklaşık 30 kb büyüklüğüdeki varyasyondur. Bu varyasyon da Özyılmaz ve arkadaşlarının (18) yaptıkları çalışmada yaklaşık 100kb ortalama büyüklüğü olan delesyon şeklinde Türk toplumunda sık görülen benign varyasyon olarak bildirilmiştir. Diğer saptadığımız varyasyonların (7q11.21, 22q11.21, 22q11.22) Türk toplumundaki görülme sıklığı ve patojenitesi hakkında bilgi mevcut değildir.

Saptanan varyantların üçü (6p25.3, 7q11.21, 14q32.33) herhangi bir gen içermezken 22. kromozom üzerinde saptanan diğer iki varyasyonun (22q11.21, 22q11.22) gen içeriği mevcuttu. Bunlardan 22q11.21'deki CNV, Tbx1 (T-BOX 1)

genini içerirken; 22q11.22'deki CNV, mir650 (mikro RNA 650) genini içermektedir. Her iki varyasyonun sağlıklı toplum verisini gösteren DGV'de çok fazla bildirildiğinden ve veritabanlarında (UCSC, DECIPHER, ) bilinen benign/yaygın CNV'ler ile örtüşmesi nedeniyle bu varyasyonlar yaygın CNV olarak değerlendirilmiştir (19). Bu genlerden T-box genleri gelişimsel süreçlerin düzenlenmesinde rol oynayan transkripsiyon faktörleridir (20). Vitelli ve arkadaşları (21) 2003 yılında Tbx1'in otik epitelde otokist gelişiminde ve periotik mezenkimde erken eksprese edildiğini göstermiştir. Ayrıca Tbx nakavt (- / -) farelerin, erken otokist evresinde ve nörojenizden sonra koklea ve vestibulum oluşumunu önleyen ciddi iç kulak defektleri gösterdiğini tespit etmişler.<sup>21</sup> Ancak bizim yaptığımız çalışmada vaka1 ve vaka4'te otojik bir bozukluk tespit edilmemiştir. Diğer ise mir650 küçük kodlamayan regülatuar RNA molekülleridir. Bu moleküller hedef mRNA'ların 3-prime UTR'lerindeki tamamlayıcı bölgelere bağlanarak hem onların translasyonunu inhibe eder, hem de onların degradasyonunu aktive eder. Zhang ve arkadaşları (22) 2010 yılında mir650'nin mide kanseri dokusundaki ekspresyonunun lenfatik metastaz ve uzak metastaz ile ilişkili olduğunu fakat tümörün büyüklüğü, evre, farklılaşma ve invazyon ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Serimizde mir650'yi de içeren 22q11.22 duplikasyonu bulunan vaka5'te herhangi bir gastrointestinal sistem malignitesi saptanmadı. Yirmi ikinci kromozom üzerinde saptanan ve Tbx1 ile mir650 genlerini içeren varyasyonların (22q11.21, 22q11.22) her ikisi de duplikasyon şeklindeydi. Bu nedenle aynı lokalizasyonlarda olası delesyon şeklindeki CNV ya da aynı genleri etkileyen moleküler mutasyonlar genlerin fonksiyonunu etkileyip patojenik davranmasına sebep olup olmayacağı durumu daha fazla çalışma gerektirmektedir.

Hastalarımızın hiç birinde SNIP'ler malign bir transformasyon sergilememiştir. Bu durumun hastalarımızda patojenik veya olası patojenik varyant saptanmaması ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Çalışmaya katılan vakaların hişbirinin patolojik incelemesinde malignite tespit edilmemiştir. Patojenik veya olası patojenik CNV saptanan olgularda mı kanserleşme olduğu sorusu araştırılması gereken bir konu olarak karşımızda durmaktadır.

#### SONUÇ:

Çalışma kapsamındaki vakaların hişbirinde patojenik veya olası patojenik varyant saptanmaması SNIP'lerin altında yakınlık oluşturucu subkromozomal bozukluğun olmadığına işaret edebileceği gibi çalışma grubunun küçüklüğü de bunun nedeni olabilir. Daha geniş örneklem üzerinde mikroarray yöntemiyle kromozomal analiz yapılması olası patojenik CNV'leri saptamakta faydalı olacaktır.

**Finansal destek:** Yazı için herhangi bir finansal destek bulunmamaktadır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

#### KAYNAKLAR

- Batsakis JG, Suarez P. Schneiderian papillomas and carcinomas: a review. Adv Anat Pathol. 2001; 8: 53-64.
- Wang MJ, Noel JE. Etiology of sinonasal inverted papilloma: A narrative review. World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2017; 3: 54-58.
- Comoglu S, Ozturk E, Enver N, et al. Inverted papilloma: A Comprehensive Clinical Analysis. J Ist Faculty Med. 2016; 79: 157-162.
- Cukurova I. Our approach to sinonasal inverted papillomas. J Med Updates. 2012; 2: 58-62.
- Kaya E, Pinarbasli MO, Ture N, et al. Surgical Treatment Results in Sinonasal Inverted Papillomatous. Osmangazi Journal Med. 2018; 40: 31-8.
- Nygren A, Kiss K, von Buchwald C, et al. Rate of recurrence and malignant transformation in 88 cases with inverted papilloma between 1998-2008. Acta Otolaryngol. 2016; 136: 333-6.
- Bugter O, Monserez DA, van Zijl F, et al. Surgical management of inverted papilloma; a single-center analysis of 247 patients with long follow-up. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2017; 46: 67.
- Demir UL. Endonazal Endoskopik Inverted Papillom Cerrahisinde Uludağ Deneyimi. Uludağ Üniv Tıp Fak Derg. 2020; 46: 53-7.
- Chiu AG, Jackman AH, Antunes MB, et al. Radiographic and histologic analysis of the bone underlying inverted papillomas. Laryngoscope. 2006; 116: 1617-20.
- Hyams VJ. Papillomas of the nasal cavity and paranasal sinuses. A clinicopathological study of 315 cases. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1971; 80: 192-206.

11. Bejjani BA, Saleki R, Ballif BC, et al. Use of targeted array-based CGH for the clinical diagnosis of chromosomal imbalance: is less more? *Am J Med Genet A*. 2005; 134: 259-67.
12. Kamath BM, Thiel BD, Gai X, et al. SNP array mapping of chromosome 20p deletions: genotypes, phenotypes, and copy number variation. *Human mutat*. 2009; 30: 371-8.
13. Oncel GZ, Huseyinoglu N, Ozlece HK. Analysis of vitamin D Receptor Polymorphisms in Turkish Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Dicle Med J*. 2019; 46: 771 – 780.
14. Wang MJ, Noel JE. Etiology of sinonasal inverted papilloma: A narrative review. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2017; 3: 54-8.
15. Deitmer T, Wiener C. Is there an occupational aetiology of inverted papilloma of the nose and sinuses. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 1996; 116: 762–5.
16. Wright CF, Fitzgerald TW, Jones WD, et al. Genetic diagnosis of developmental disorders in the DDD study: a scalable analysis of genome-wide research data. *Lancet*. 2015; 385: 1305–14.
17. Kearney HM, Thorland EC, Brown KK, et al. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genet Med*. 2011; 13: 680-5.
18. Ozyilmaz B, Kirbiyik O, Koc A, et al. Experiences in microarray based evaluation of developmental disabilities and congenital anomalies. *Clin Genet*. 2017; 92: 372-9.
19. Koolen DA, Pfundt R, de Leeuw N, et al. Genomic microarrays in mental retardation: a practical workflow for diagnostic applications. *Hum Mutat*. 2009; 30: 283-92.
20. Chieffo C, Garvey N, Gong W, et al. Isolation and characterization of a gene from the DiGeorge chromosomal region homologous to the mouse *Tbx1* gene. *Genomics*. 1997; 43: 267-77.
21. Vitelli F, Viola A, Morishima M. *TBX1* is required for inner ear morphogenesis. *Hum Molec Genet*. 2003; 12: 2041-8.
22. Zhang, X, Zhu W, Zhang J, et al. MicroRNA-650 targets *ING4* to promote gastric cancer tumorigenicity. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010; 395: 275-80.