

PELİN SARP ŞAHİN

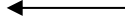
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

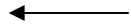


İSTANBUL-2024

Pelin Sarp Şahin



Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .



DOKTORA TEZİ

2024



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(DOKTORA TEZİ)

ODONTOJEN KERATOKİSTLERİN HİSTOKİMYASAL
VE İNFRARED SPEKTROSKOPİK YÖNTEMLERLE
ANALİZİ

PELİN SARP ŞAHİN

DANIŞMAN
PROF.DR. ÖZEN DOĞAN ONUR

AĞIZ, DIŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
DOKTORA PROGRAMI

İSTANBUL-2024

İTHAF

Aileme ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca desteğini ve ilgisini esirgemeyen değerli hocam, tez danışmanım **Prof. Dr. Özen Doğan Onur'a**,

Doktora sürecinde bilgisini ve katkısını cömertçe sunan değerli hocam **Prof. Dr. Serap Kuruca Erdem'e**,

Doktora eğitimimde emeği geçen başta İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında görevli ve emekli olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Hayatım boyunca benden sevgi ve desteklerini esirgemeyen sevgili annem **Nuray Sarp**, babam **Orhan Sarp** ve kardeşim **Uğur Sarp'a** ve her zaman yanımda olan değerli hayat arkadaşım **Bulut Hakan Şahin'e** sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İTHAF.....	İİ
TEŞEKKÜR	İİİ
İÇİNDEKİLER	İV
TABLolar LİSTESİ.....	Vİ
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	Vİİ
SEMBOLLER/KISALTMALAR LİSTESİ.....	İX
ÖZET.....	X
ABSTRACT.....	Xİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.Çene Kistleri.....	4
2.1.1.Çene Kistlerinin Tedavi Yöntemleri.....	6
2.1.1.1.Enükleasyon.....	6
2.1.1.2.Marsüpyalizasyon.....	7
2.1.2.Radiküler Kist.....	7
2.1.2.1.Rezidüel Kist.....	9
2.1.3.İltihapsal Kollateral Kistler.....	9
2.1.3.1.Mandibular Bifurkasyon Kisti.....	9
2.1.3.2. Paradental Kist.....	10
2.1.4. Dentigeröz Kist.....	11
2.1.5.Erüpsiyon Kisti.....	13
2.1.6.Erişkin Gingival Kisti.....	14
2.1.7.Kalsifiye Odontojen Kist.....	15
2.1.8.Nazopalatin Kanal Kisti.....	16
2.1.9.Median Palatin Kist.....	17
2.1.10.Nazolabial Kist.....	18
2.1.11.Lateral Periodontal Kist.....	19
2.1.12.Botryoid Odontojenik Kist.....	19
2.1.13.Glandüler Odontojenik Kist (Sialo-Odontojenik Kist).....	20
2.1.14.Yeni Doğanın Gingival Kisti.....	22

2.1.15.Odontojen Keratokist.....	23
2.1.15.1.Gorlin-Goltz Sendromu/ Nevroid Bazal Hücreli Karsinom Sendromu.....	26
2.1.16.Ortokeratinize Odontojen Kist.....	27
2.1.17.Anevrizmal Kemik Kisti.....	29
2.1.18.Basit Kemik Kisti.....	30
2.1.19.Stafne Kemik Kisti.....	31
2.1.20.Cerrahi Siliyer Kist.....	32
2.2.Fourier Dönüşümlü Kızılötesi (FTIR) Spektroskopisi.....	34
2.2.1.FTIR'ın Güncel Gelişmeler İle Kazandığı Avantajlar.....	37
2.2.1.1.FTIR Spektroskopisinin Avantajları.....	37
2.2.1.2.FTIR spektroskopisinin Dezavantajları.....	37
2.2.2.ATR-FTIR (Zayıflatılmış Toplam Yansıma-Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi).....	38
2.2.2.1.Sinyal Ön İşleme ve Veri Analizi.....	42
2.2.2.2.Keşif Analizi.....	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1. Hasta Seçimi.....	43
3.2.Çalışma Planı.....	43
4.BULGULAR.....	49
5.TARTIŞMA.....	61
KAYNAKLAR.....	72
FORMLAR.....	93
ETİK KURUL KARARI.....	95
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	99
ÖZGEÇMİŞ.....	100

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. 2022 yılı Dünya Sağlık Örgütü Çene Kistleri Sınıflaması.....	5
Tablo 2: Odontojen keratokistin yıllara göre değişen sınıflandırmaları.....	24
Tablo 3. Biyolojik materyal incelemesinde kullanılan örnek frekans bantları....	40
Tablo 4. Çalışmaya dahil olan kist gruplarının dağılımı ve toplam örnek sayıları.....	47
Tablo 5. Ham verilerden elde edilen pik noktaları.....	53
Tablo 6. Tüm kist gruplarının ikinci türevine ait pik noktaları.....	54
Tablo 7. Dentigeröz kist, Odontojen keratokist ve Radiküler kist gruplarının ayırımında kullanılan FTIR (Fourier Transform Infrared Spectroscopy) özgülük değerleri.....	58
Tablo 8. Dentigeröz kist, Odontojen keratokist ve Radiküler kist gruplarının ayırımında kullanılan FTIR duyarlılık değerleri.....	59
Tablo 9. Dentigeröz kist, Odontojen keratokist ve Radiküler kist gruplarının ayırımında kullanılan AUC (Area Under the Curve= eğri altında kalan alan) değerleri.....	59
Tablo 10. Dentigeröz kist, Odontojen keratokist ve Radiküler kist gruplarının ayırımında kullanılan FTIR doğruluk değerleri.....	59

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. FTIR spektrometresi bileşenleri.....	34
Şekil 2. Spektroskopi çalışma prensibi.....	35
Şekil 3. Kızılötesi bölümleri.....	35
Şekil 4. ATR-FTIR örnek grafiği.....	40
Şekil 5. Jasco, FT/IR 4700 cihazı ve örnek diyagram.....	44
Şekil 6. Lam üzerinde kurutulmuş sıvı materyaller.....	45
Şekil 7. Lam üzerindeki örnek materyalin kazınarak incelemeye hazırlanması.....	45
Şekil 8. Jasco, FT/IR 4700' e ait ATR kristal yüzeyi.....	46
Şekil 9. Cihaza numune yerleştirilmesi ve görüntülemelerin gerçekleştirilmesi.....	46
Şekil 10. Tüm Dentigeröz kistlerin FTIR spektrumları.....	49
Şekil 11. Tüm Odontojen keratokistlerin FTIR spektrumları	49
Şekil 12. Tüm Radiküler kistlerin FTIR spektrumları.....	50
Şekil 13. Dentigeröz kist, odontojen keratokist ve radiküler kist gruplarının FTIR spektrumlarının ortalama ham verileri.....	50
Şekil 14. Dentigeröz kist, odontojen keratokist ve radiküler kist gruplarının FTIR spektrumlarının protein bölgesinin (parmakizi) ortalama ham verileri. (900-1800 cm^{-1} çalışma aralığı).....	51
Şekil 15. Dentigeröz kist, odontojen keratokist ve radiküler kist gruplarının FTIR spektrumlarının ikinci türevine ait veriler.....	51
Şekil 16. K, D ve R gruplarına ait genellikle nükleik asitler ve fosfolipidleri ifade eden bant aralığında spektral dalga yükseklikleri.....	54
Şekil 17. K, D ve R gruplarında genellikle proteinli bileşikleri ifade eden bant aralığında spektral dalga yükseklikleri.....	56
Şekil 18. K, D ve R gruplarında genellikle lipidli bileşikleri ifade eden bant aralığında spektral dalga yükseklikleri.....	57

Şekil 19. PCA'nın ham verileri.....	58
Şekil 20. ROC eğrisi, dentigeröz kist ve odontojen keratokist, odontojen keratokist ve radiküler kist, dentigeröz kist ve radiküler kist gruplarının karşılaştırılması.....	60



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

WHO Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

KOT Keratokistik Odontojenik Tümör

PTCH (Protein Patched Homolog)

FTIR Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopi (Fourier Transform Infrared Spectroscopy)

İİAB İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

OKK Odontojenik Keratokist

BT Bilgisayarlı Tomografi

MRG Manyetik Rezonans Görüntüleme

IL-1a İnterlökin 1 alfa

IL-6 İnterlökin 6

TGF Transforme Edici Büyüme Faktörü (Transforming Growth Factor)

PRF Trombositten Zengin Fibrin (Platelet Rich Fibrin)

IR İnfrared

ZnS Çinkosülfid

ZnSe Çinko Selenid

Ge Germanyum

Si Silikon

MCT Civa Kadmiyum Tellür

PCA Temel Bileşenler Analizi (Principal Component Analysis)

LDA Lineer Diskriminant Analizi (Linear Discriminant Analysis)

ROC Alıcı İşlem Karakteristiği (Receiver Operating Characteristic)

ÖZET

Sarp Şahin P, (2024). Odontojen Keratokistlerin Histokimyasal Ve İnfrared Spektroskopik Yöntemlerle Analizi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Bu çalışmada keratokistlerin enükleasyonları öncesi alınan ince iğne aspirasyon biyopsisi örneğinin histopatolojik inceleme sonuçlarının, spektroskopik yöntemler ile elde edilecek sonuçlara ne oranda yaklaştığı incelenerek tedavi protokolünün doğruluk oranının yükseltilmesi ve tedavi sonrası nüks olasılığının düşürülmesi amaçlanmaktadır.

Çalışmamızda 21 radiküler kiste ait 37 adet örnek, 7 dentigeröz kiste ait 10 adet örnek, 12 odontojen keratokiste ait 17 adet örnek kullanılmıştır. Tüm örnekler histopatolojik incelemeye ve $400-4000\text{ cm}^{-1}$ dalga boyu aralığında infrared spektroskopisi ile analize tabi tutulmuştur.

Lezyonların enükleasyonu sonrasında elde edilen kist epiteli histopatolojik değerlendirmeye alınmış ve kesin tanıları konmuştur.

İnfrared spektroskopisi ile elde edilen ham verilere öncelikle temel bileşenler analizi (PCA) ve lineer diskriminant analizi (LDA) uygulanmıştır. LDA'da odontojen keratokist, dentigeröz kist ve radiküler kist örneklerinin ayrımını sağlamak için istatistiksel olarak anlamlı bileşenler kullanılmıştır. Analizin onaylanması ve doğrulanması için; bir tanesini dışarıda bırakma, çapraz doğrulama, LOOCV (Leave-one-out Cross Validation) metodu uygulanmıştır. Duyarlılık ve özgüllük değerlerini belirlemek için LDA sonuçları karşılaştırılmıştır. Ham veriler değerlendirildikten sonra Savitzky-Golay algoritması kullanılarak, ikinci türev spektrumu hesaplanmıştır.

Verilerin istatistiksel analizinde one-way ANOVA yöntemi ile Kruskal Wallis testi uygulanmıştır.

Sonuç olarak, diskriminant skoruna dayalı sınıflandırma, dentigeröz kist ve odontojen keratokist ayrımında %89.4 doğruluk, %83.3 duyarlılık, %100 özgüllük; odontojen keratoksit ve radiküler kist ayrımında %78.7 doğruluk %80.9 duyarlılık, ve %75 özgüllük sağlamıştır. Dentigeröz kist ve radiküler kist ayrımında %67.8 doğruluk, %71.4 duyarlılık ve %57.1 özgüllük olarak görülmüştür.

Çalışmamızdan elde edilen tüm veriler değerlendirildiğinde net sonuçlar elde edebilmek adına konu ile ilişkili daha geniş örnek gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Odontojen Keratokist, Dentigeröz Kist, Radiküler Kist, Kızılötesi Spektroskopisi, Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi



ABSTRACT

Sarp Şahin, P (2024). Analysis of Odontogenic Keratocysts Using Histochemical and Infrared Spectroscopic Methods. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Oral and Maxillofacial Surgery . Doctoral Thesis. İstanbul.

This study aims to increase the accuracy of the treatment protocol and reduce the possibility of recurrence after treatment by examining how close the histopathological examination results of the fine needle aspiration biopsy sample taken before enucleation of keratocysts are to the results obtained by spectroscopic methods.

In our study, 37 samples of 21 radicular cysts, 10 samples of 7 dentigerous cysts, and 17 samples of 12 odontogenic keratocysts were used. All samples were subjected to histopathological examination and analysis by infrared spectroscopy in the wavelength range of 400-4000 cm⁻¹.

The cyst epithelium obtained after enucleation of the lesions was evaluated histopathologically and a definitive diagnosis was made.

First, principal component analysis (PCA) and linear discriminant analysis (LDA) were applied to the raw data obtained by infrared spectroscopy. In LDA, statistically significant components were used to differentiate odontogenic keratocyst, dentigerous cyst and radicular cyst samples. For approval and verification of the analysis; leave-one-out, cross-validation, LOOCV (Leave-one-out Cross Validation) method was applied. LDA results were compared to determine sensitivity and specificity values. After evaluating the raw data, the second derivative spectrum was calculated using the Savitzky-Golay algorithm.

One-way ANOVA method and Kruskal Wallis test were applied in the statistical analysis of the data.

As a result, classification based on discriminant score had 89.4% accuracy, 83.3% sensitivity, 100% specificity in distinguishing dentigerous cysts and odontogenic keratocysts; It provided 80.9% sensitivity, 78.7% accuracy, and 75% specificity in distinguishing odontogenic keratocyst and radicular cyst. In distinguishing between dentigerous cysts and radicular cysts, sensitivity was 71.4% and specificity was 57.1%, with an accuracy of 67.8%.

When all the data obtained from our study are evaluated, we believe that studies on larger sample groups related to the subject are needed in order to obtain clear results.

Key Words: odontogenic keratocyst, dentigerous cyst, radicular cyst, infrared spectroscopy, Fourier Transform Infrared Spectroscopy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Odontojen keratokistler kist sınıflandırmaları tarihi boyunca en çok tartışma konusu olan kist gruplarından biri olma özelliğine sahiptirler. 2005 yılına ait sınıflamaya kadar döşeyici epitelin karakteristik yapısından bağımsız primordiyal kist ve odontojenik keratokistoma olarak adlandırılmıştır. 2005 yılı itibariyle ortokeratotik alt grubu ile parakeratotik alt grubu birbirinden ayrılarak, parakeratotik tipi keratokistik odontojenik tümör (KOT) olarak adlandırılıp, tümör sınıflaması içerisinde dahil edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), PTCH (protein patched homolog) gen mutasyonunun keratokistlerden başka kist gruplarında da görülmesi üzerine, 2005 yılında odontojen tümör kategorisine çektiği keratokistleri (23), 2017 sınıflamasında tekrar odontojen kist olarak kabul etmiştir. 2017 yılına ait bu sınıflandırmada ortokeratinize odontojen kist, tekrarlama eğilimi bulunmaması ve nevoid bazal hücreli karsinom sendromu ile ilişki göstermemesi nedeniyle ayrı bir patolojik oluşum olarak kabul edilmiştir. Odontojen keratokist tanımı ise parakeratinize epitel yapının hakim olduğu lezyonların tanımlanmasında kullanılmıştır. 2022 yılına ait güncel sınıflamada odontojen keratokistlerin dahil olduğu kist kategorisi ile ilgili bir değişiklik yer almamaktadır. Odontojen keratokist epitelinin morfolojisinde agresif bir yapının özellikleri olarak sıralanabilecek, parakeratinizasyon, proliferasyon artışı, epitelin subepitelyal bağ dokusuna tomurcuklanması ve kist duvarında uydu lezyonlar bırakması saptanmıştır (37). İmmünohistokimyasal incelemesinde ise neoplazi ile ilişkilendirilen belirteçlerden Ki-67, siklin D1 ve p53 varlığı diğer odontojen kistlere göre daha sık ve yoğun pozitiflik göstermiştir (66, 183)

Odontojen keratokistlerin tedavisinde öncelikle tercih edilen operasyon yöntemi enükleasyon olmakla beraber, henüz altın standart tedavi belirlenmemiştir. Operasyon sonrası morbidite, nüks ve malign transformasyon riski, lezyonun histopatolojik özellikleri ile doğrudan ilişkilidir. Keratokistlerin malign transformasyonu ile ilgili vaka sayısı oldukça kısıtlı olup şu ana kadar rapor edilen sayı yaklaşık otuz civarındadır (138). Kaydedilen vakalar arasında iki yıllık sağ kalım oranı %62.5, yıllık sağ kalım oranı ise %38 olarak belirtilmiştir (34).

Keratokist tanısında klinik ve radyolojik incelemelerin ardından histopatolojik inceleme yöntemlerinden faydalanılmaktadır. Odontojen keratokistlerin radyolojik incelemelerde, benzer görünüme sahip odontojen kist ve tümörlerle karışma ihtimali sebebiyle ön tanıyı etkin ve doğru koyabilmek önem taşımaktadır. Modern tıpta histopatolojik incelemeler altın standart olarak kabul edilmektedir fakat, premalign lezyondan malign transformasyonun tespiti, kanser evrelerinin belirlenmesi ve bazı tümörlerin morfolojik sınıflandırmasının son derece zor olması gibi histopatolojik incelemenin yetersiz kaldığı durumlar yeni inceleme yöntemleri için bir arayış doğurmuştur (105, 70)

İnfrared spektroskopisi; moleküler titreşim enerji durumları arasındaki geçişleri uyarmak için kızılötesi radyasyon kullanarak bir numunenin niceliksel olarak sorgulanmasıdır. Bu titreşimler molekülün kendisinin karakteristiğidir ve moleküllere kendilerine özgü parmak izlerini vermektedir. Bu durum, karmaşık biyolojik numunelerin kimyasal bileşimlerinin, benzersiz parmak izlerinin bir süperpozisyonu olarak tanımlanabileceği anlamına gelmektedir. İnfrared spektroskopiler, patolojik süreçlerin in situ kimyasal karakterizasyonu yeteneğinden dolayı hastalık analizi için yeni ve hızlı gelişmekte olan inceleme yöntemleridir.

Raman ve Fourier Dönüşümlü Kızılötesi (FTIR) spektroskopi teknikleri, hücrelerin kimyasal ve yapısal özelliklerini incelemek için kullanılmaktadır. Her iki spektroskopi tekniği de taze, stabil, normal, hastalıklı dokuları ve bu dokuların ilaçlar ile etkileşimlerini açıklamak için kullanılabilir. Bu teknikler displazi ve maligniteyi tanımlamanın yanı sıra cerrahi sınırların değerlendirilmesinde de bilgi sağlayabilmektedir. Non-invaziv olmaları, çok az miktar örnekte dahi sonuç vermeleri, minimum ön işlem gerektirmeleri ve işaretleme gerektirmemeleri spektral tekniklerin önemli avantajlarıdır (65).

Farklı klinik davranışları ve çeşitli sendromlara eşlik etmeleri nedeniyle ameliyat öncesi çene kistlerinin tanımlanması klinik başarı açısından önemlidir (193,152).

Çalışmamızda; rutin klinik uygulama olarak her büyük kist olgusunda ön tanı oluşturmak amacıyla yapılagelen ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılmaktadır. Bu ön inceleme operasyon sırasında cerrahi sınırların belirlenmesinde hekime önemli seviyede katkı sağlar. Büyük kistlerin tedavi sürecinde operasyon öncesi tamamlanması

gereken bu aşamanın farklı yöntemler denenerek geliştirilmesi ve tanının doğruluk oranının yükseltilmesi önem taşımaktadır. Aspirasyon biyopsisi ile elde edilen materyal miktarının çoğunlukla az ya da yetersiz olması İİAB'nin başarısı için en kısıtlayıcı faktördür. Daha düşük miktar materyal ile çalışmaya izin veren infrared spektroskopisi uzun süredir farklı alanlarda premalign, malign lezyon ayırımı yapmada, kanser evreleme çalışmalarında kullanılmaktadır. İnfrared spektroskopisi ile bir ön tanı oluşturulması çalışmamızın temel hedefleri arasındadır. Bu amaçla cerrahi öncesi çalışmamızda İİAB ile elde edilen kist sıvısının histopatolojik inceleme sonrası saklanmayıp atılan, tıbbi atık kategorisinde yer alan sıvı materyalin infrared spektroskopi yöntemi ile incelenmesi ve hasta dosyalarından elde edilen histopatolojik inceleme sonuçları ile karşılaştırılması planlanmaktadır.

AMAÇ

Çalışmamızda keratokistlerin cerrahi yöntemle çıkartılması öncesi büyük önem taşıyan ince iğne aspirasyon biyopsisi örneğinin rutin histopatolojik inceleme sonuçlarının spektroskopik yöntemler ile elde edilecek sonuçlara ne oranda yaklaştığı incelenerek tedavi protokolünün doğruluk oranının yükseltilmesi ve tedavi sonrası nüks olasılığının düşürülmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çene Kistleri

Çene kemikleri, insan vücudunda kistlerden en sık etkilenen kemiklerdir. Bunun nedeni, gelişen dişlenme ile yakın bir ilişki oluşturan çok sayıda epitel kalıntısının varlığıdır (197).

Kist; sıvı, yarı katı veya gaz halindeki maddelerle dolu patolojik boşluklar olarak isimlendirilir. Kistlerin bir çoğunda benzer klinik ve radyolojik bulgular gözlemlenirken, ayırıcı tanı için histopatolojik incelemelere ihtiyaç duyulmaktadır. Enfeksiyon bulgusunun eşlik etmediği kist olguları genellikle asemptomatik bir klinik seyre sahiptir. Büyüme ve gelişmesinin gerçekleştiği anatomik lokalizasyon ve süre ile doğru orantılı olarak; dişlerde yer değiştirme, ilgili bulunduğu dişlerde vitalite kaybı, kök rezorpsiyonları, yüzde asimetri, ağrı, *n. alveolaris inferioris* ile ilişkili parestezi ve patolojik fraktürler kist olgularına eşlik edebilmektedir. Radyolojik incelemelerde, sınırları düzenli, radyolüsent, radyolüsent ve radyopak görünümün bir arada olduğu, uniloküler veya multiloküler bir yapı olarak görüntülenirler. Temel anlamda kistleri gerçek ve yalancı kistler olarak iki başlık altında sınıflandırabiliriz. Gerçek kistler bir epitel çepere sahip iken yalancı kistlerde bu yapı bulunmamaktadır (97).

Odontojenik kistler; çenelerin gelişimi sırasında arta kalan epitel artıklarının proliferasyonu ve/veya dejenerasyonundan kaynak alır. Her yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum, demografik yapıda karşılaşılabilen mandibula veya maksillada lokalize lezyonlardır. Tüm çene kistlerinin yaklaşık %90'ını oluştururlar. Diş germinden, indirgenmiş mine epitelinden, diş laminası kalıntılarında ve oral epitelin bazal tabakasından köken alırlar. Dünya Sağlık Örgütü tarafından inflamatuvar ve gelişimsel olarak iki gruba ayrılırlar (97). Odontojenik kistler, enfekte olmadıklarında ve büyüyüp kemiklerde ekspansiyon yapmadıkları durumlarda asemptomatik klinik seyre sahip olup, rutin alınan radyografiler ile veya sürmesi beklenen ancak diş dizisinde yer almayan diş varlığı şikayeti ile diş hekimine müracaat edildiğinde fark edilebilen yapılardır. Mandibular kistler tüm odontojenik kistlerin yaklaşık %24'ünü oluşturur. Mandibulada yer alan lezyonlar genellikle, üçüncü büyük azı dişi çevresinde yer almaktadır.

İnflamatuvar kistler radiküler kistler, rezidüel kistler ve paradental kistler iken, dentigeröz kist, odontojen keratokist (OKK), kalsifiye odontojen kistler, yenidoğan ve yetişkinlerin dişeti kistleri ve glandüler odontojen kistler gelişimsel niteliktedir (174).

Non-odontojenik kistler ise dişlerle ilişkili olmayıp, embriyonik gelişim sırasında fasiyal gelişimde görev almış epitellerin artıklarından köken almaktadır. Odontojenik kistlere oranla görülme sıklıkları daha düşüktür. Kaynak aldıkları yapıya göre adlandırılmaktadırlar (12).

2022 yılına kadar kullanılan sınıflandırmalarda gerçek kistler köken aldıkları epitelle ilişkili olarak odontojenik ve non-odontojenik kistler olarak iki ana gruba ayrılmaktaydı. 2022 yılı itibariyle kistler tek bir ana başlık altında toplanmıştır ve sınıflandırmaya cerrahi siliyer kist dahil olmuştur (Tablo 1) (183).

Tablo 1. 2022 yılı Dünya Sağlık Örgütü Çene Kistleri Sınıflaması (183)

ÇENELERİN KİSTLERİ
Radiküler kist
İltihapsal kollateral kistler
Dentigeröz kist
Dişeti kistleri
Lateral periodontal kist ve botryoid odontojenik kist
Odontojen keratokist
Ortokeratinize odontojen kist
Nazopalatin kanal kisti
Kalsifiye odontojenik kist
Glandüler odontojenik kist
Cerrahi siliyer kist

2.1.1. Çene Kistlerinin Tedavi Yöntemleri

Kistlerin tedavisi temel olarak enükleasyon ve marsüpyalizasyonun tek başına/birlikte veya küretaj, kriyoterapi gibi yardımcı yöntemlerle kombine şekilde kullanımı olarak tanımlanabilir. Tedavi seçiminde temel kriterler; hastanın genel sağlık durumu, yaşı, lezyonun lokalizasyonu, boyutu ve histopatolojik yapısıdır.

2.1.1.1. Enükleasyon: Çenelerde yer alan tüm kist grupları için en çok tercih edilen tedavi yöntemidir. Kistin epitel bütünlüğü bozulmadan tek parça halinde, sağlam kemik sınırından sıyrılarak çıkartılması işlemi olarak tanımlanabilir. Enükleasyon apikal rezeksiyon ve küretaj ile kombine şekilde uygulanabilmektedir. Küretaj ile kombine kullanımda enükleasyon sonrası bir küret veya frez yardımıyla çevre kemik dokudan aşındırma yapılır. Bu işlemin amacı arta kalan kist epitelinin tamamının ortamdaki uzaklaştırılmasıdır.

Avantajları:

- Kist bütün halinde çıkartıldığı için nüks ihtimali düşüktür.
- Kist epitelinin tamamının histopatolojik incelemesine olanak sağlar.
- Cerrahi tek seferde tamamlanabilir.

Dezavantajları:

- Geniş lezyonlarda ve önemli anatomik komşu yakınlıklarında cerrahi sonrası fraktür ve parestezi riski vardır.
- Tek parça halinde çıkartılmayan lezyonlarda nüks ihtimali mevcuttur.
- Dikkat edilmediği takdirde primer veya sekonder kanamalara neden olabilmektedir.
- Lezyonla ilişkili dişlerde cerrahi sonrası vitalite kaybı meydana gelebilir.

2.1.1.2. Marsüpyalizasyon: Kistin duvarında oluşturulan bir pencere yardımıyla kist kavitesi içerisindeki basıncın azaltılmasıdır. İlk kez 1882 yılında Partsch tarafından tanımlanmıştır. Marsüpyalizasyon işlemi ile kist epitelinin ağız epiteli ile birleştirilerek devamlılık göstermesi sağlanır. Kist kapsülünün tamamı çıkartılmamaktadır. Marsüpyalizasyon nadiren tek başına bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilirdiği gibi çoğunlukla enükleasyon öncesi lezyonun küçültülmesi ve çevredeki önemli anatomik oluşumlardan uzaklaşabilmesi amacıyla kullanılabilmektedir. Diren aracılığıyla gerçekleştirilen marsüpyalizasyon ise '**dekompresyon**' olarak adlandırılmaktadır.

Avantajları

- Enükleasyon sonrası meydana gelebilecek damar-sinir paketi hasarı, oro-antral veya oro-nazal fistül oluşum riskini azaltır.
- Cerrahi sahaya ulaşım zorluğu olan vakalarda epitel artığı bırakmamak için iyi bir seçenektir.
- Kanal tedavisi veya çekim gerektiren diş sayısının azaltılmasına yardımcı olabilir.
- Kolay uygulanabilir bir yöntemdir.

Dezavantajları

- Açılan pencere ağız kapanabilir ve kist yeniden oluşabilir.
- Kavitenin temiz tutulabilmesi önemli olduğu için düzenli hasta bakımı ve takibi gerektirir.
- Kist epiteli tamamen çıkartılmadığından, histopatolojik incelemeye alınamayan kısımda agresif davranış gözlemlenebilir (199).

2.1.2 Radiküler Kist

Tüm odontojen kistlerin yaklaşık %60'ını oluşturan, çenelerde görülme sıklığı en yüksek kist grubudur. İnflamatuar kaynaklıdır. Oral kavitenin diğer bölümlerine kıyasla maksilla anterior alanda görülme yüzdesi daha yüksektir. Sıklıkla 40-50 yaş aralığında

karşımıza çıkmaktadır. Cinsiyete göre dağılım incelendiğinde ise erkekler kadınlardan daha sık etkilenmiştir (19).

Genellikle asemptomatik bir klinik seyre sahip olup rutin radyografiler ile tespit edilir ancak kistte gelişen sekonder enfeksiyonlar ağrı ve şişliğe sebep olabilir. Kist tespitinin geç yapıldığı ilerlemiş vakalarda kemikte ekspansiyon, dişlerde mobilite ve yer değişikliği gözlemlenebilmektedir. Ekspansiyon bulgusu maksillada palatinal ve bukkal alanda, mandibulada ise genellikle bukkal ve labial alanda izlenir. Çoğu radiküler kistin boyutları 0.5 cm ile 1.5 cm arasında değişmekle beraber sinüs ile komşuluğu olan maksiller molar bölgesinde sinüs boşluğu içerisinde tüm sinüs kavitesini kaplayacak boyutta lezyonlara da rastlanabilir (124).

Tüm radiküler kistler devital bir diş ile ilişkilidir. Travma veya çürüğe bağlı olarak gerçekleşen devitalizasyon sonrası inflamasyonun, periapikal alanda kalan Malessez epitel artıklarının proliferasyonunu uyarmasıyla meydana gelmiştir. Artan ozmotik basınç kist kavitesinin genişlemesine yol açmaktadır. Dişlerin yan kanalları ile ilişkili gelişen lezyonlar için 'lateral radiküler kist' adlandırması değiştirilmiş, kökün lateral bir kanalıyla ilişkili lateral yönde gelişebilen bir radiküler kist olarak tanımlanmıştır (183).

Radiküler kistin tanısı için radyografi ve vitalite testi gereklidir. Radyografik olarak etkilenen dişin apeksi veya lateral yüzeyi ile ilişkili, iyi sınırlı, genellikle yuvarlak şekilli, uniloküler radyolusens bir görünüme sahiptir. Nadir sayıda vakada radyolusent alan içerisinde radyopak odaklar bildirilmiştir. Lamina dura kaybı ve kistik bölgeyi çevreleyen ince sklerotik sınır tanı için önemli kriterlerdir. Ayırıcı tanısı benzer radyografik bir görünüme sahip olan, periapikal granülom ve periapikal semento-osseöz displazi ile yapılmalıdır. Periapikal semento-osseöz displazide ilgili diş genellikle vitaldir. Periapikal granülomda diş devitaldir ancak radyografik olarak radiküler kistteki gibi çevresinde sklerotik bir sınır varlığı söz konusu değildir. Mikroskopik olarak; iltihaplı bir bağ dokusu ile çevrili ince yapıda, keratinize olmayan skuamöz epitel yapı gözlemlenir (173,135). Radiküler kist içerisinde bol miktarda plazma hücreleri, Russel cisimcikleri ve pironin cisimleri, su, serum proteinleri, iltihabi hücre kalıntıları, dejenere bağ dokusu ve epitel kalıntıları bulunur (31).

Tedavi seçiminde ana kriterler; lezyonun boyutu, hastanın yaşı, genel sağlık durumu, lezyonun çevre yapılarla ilişkisidir. Radiküler kistin tedavisi cerrahi ve

endodontik tedavinin kombine kullanımı, dişin çekimini takiben enükleasyon, marsupyalizasyon ile enükleasyonun beraber kullanımını içerir (103,95).

2.1.2.1. Rezidüel kist

Çenelerin nadir görülen inflamatuvar kistleridir. Tüm odontojenik kistler arasında görülme sıklığı %2.2 ile %18 arasında değişmektedir. Rezidüel kist oluşumu öncesinde genellikle çekilmiş dişin apikal veya lateral yüzeyinde bir radiküler kist varlığı söz konusudur.

Radyografik incelemelerinde düzgün, ince sklerotik bir sınıra sahip yuvarlak veya oval şekilli radyolusent lezyonlar olarak karşımıza çıkarlar. Radiküler kistler ile benzer histopatolojik özelliklere sahiptir, ancak etken dişin ortadan kaldırılması nedeniyle standart radiküler kiste kıyasla daha az inflamatuvar içerik bulundurur. Tedavisi kistin enükleasyonudur (197).

2.1.3. İltihapsal Kollateral Kistler

İltihapsal kollateral kistler, perikoronar dokulardaki iltihaplanmaya bağlı olarak meydana gelirler. Yeni sürmüş veya kısmen sürmüş dişlerin bukkal ya da lateral yüzeyinde oluşurlar. Alt üçüncü büyük azı dişi ile ilişkili olarak gelişen '**paradental kist**' ve birinci büyük azı ve nadiren ikinci büyük azı dişinin bukkalinde gelişen '**mandibular bifurkasyon kisti**' olmak üzere iki alt tipi vardır (10).

2.1.3.1. Mandibular Bifurkasyon Kisti

Mandibular bifurkasyon kisti ilk kez 1983 yılında Stoneman ve Worth tarafından tanımlanan, iltihapsal kaynaklı bir odontojenik kisttir. Tarihsel süreç içerisinde juvenil paradental kist, mandibular bukkal bifurkasyon kisti, inflamatuvar lateral periodontal ve inflamatuvar paradental kist olarak adlandırılmıştır (27). Tüm odontojenik kistlerin yaklaşık %0.9 ile %4.7'sini meydana getirirler. Genellikle sürmekte olan birinci büyük azı dişinin bukkalinde görülürler. İkinci büyük azı dişi ile ilişkili bildirilen vakalar da mevcut olup 4-14 yaş aralığındaki çocukları etkilerler. İlgili diş vitaldir. Unilateral olarak görülürler ancak literatürde bilateral olarak bildirilen vakalar da mevcuttur (102,32).

İlişkide bulunduğu dişin apeksi kortikal kemiğin lingualine doğru yer değiştirmiştir. Bukkal kortekste incelme ve periostta genişlemeye sebep olabilir. İlgili dişin bukkal yüzeyinde sondalamada artmış cep derinliği görülür. Etkilenen diş çevresinde görülen şişlik çoğunlukla asemptomatiktir ancak enfeksiyon ve ona eşlik eden ağrı bulguları da gözlemlenebilir. Etyolojisi net olmamakla birlikte; Malassez epitel artıklarının iltihapsal proliferasyonundan, indirgenmiş mine epitelinden veya sürmekte olan bir dişin mukozasındaki inflamasyondan kaynak aldığı ile ilgili görüşler mevcuttur (198).

Lezyonun bukkal yerleşiminin, kavitede yer alan ilk tüberkülün meziobukkal tüberkül olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Kuron şekli, dişeti yapısı, fissür paterni, komşu dişler gibi faktörler kist yerleşimini etkileyebilmektedir. Radyografik olarak ilişkili olduğu dişin köklerini ve bifurkasyon bölgesini tutan, iyi sınırlı, radyolusent bir görünüm verir. Lezyon ortalama 1-2 cm boyutundadır. Lamina dura ve periodontal ligament bütünlüğü bozulmamıştır. Histopatolojik olarak keratinize olmayan skuamöz epitel astarı, lökosit ekzositozu varlığı ve kronik inflamasyonlu bağ dokusu kapsülünün hiperplazisi ile diğer iltihapsal odontojen kistler ile benzerlik gösterir. Ayırıcı tanısı klinik ve radyolojik olarak periodontal apseler, dentigeröz kist, unikistik ameloblastoma, odontojen keratokist ve santral dev hücreli lezyon ile yapılmalıdır. Tedavisinde ilgili diş tutulmaya çalışarak kist enükle edilmelidir (114). Literatürde enükleasyonun yanısıra lezyon tamamen kaybolana kadar bukkal cebin günlük olarak salin solüsyonu ile yıkanması ile karakterize edilen konservatif bir tedavi yönteminden de bahsedilmektedir. Periodontal sondalamanın yarattığı mikrotravma ile kistte küçük bir açıklık yaratarak, kist basıncında azalmaya yol açıp bir ‘otomarsupiyalizasyon’ durumu yaratılabileceği düşünülmüştür. Bu durum ile ilişkili olarak tüm vakaların cerrahi müdahale gerektirmeyebileceği, üç ile altı aylık aralıklarla takip yapılması gerekliliği öne sürülmüştür (58).

2.1.3.2. Paradental Kist

WHO tarafından, periodontal cepte gelişmiş inflamatuvar sürecin sonucunda, kökün lateral yüzünün servikal sınırına yakın yerde meydana gelen bir kist olarak

tanımlanır. Craig adlı araştırmacının kısmen sürmüş 49 adet mandibular üçüncü büyük azı dişler üzerinde gerçekleştirdiği çalışmanın sonucunda paradental kist terimi ilk kez tanımlanmıştır. Bazı yazarlara göre dişin gömüklük pozisyonuna göre kistin geliştiği bölge farklılık göstermekte olup, dişin mezioangular pozisyonunda mezialde, vertikal pozisyonda bukkalde, distoangular pozisyonunda ise distal veya distobukkal kısımda yer almaktadır. Lezyon, ilişkili olduğu üçüncü büyük azı dişinin sahip olduğu kuron şekli ve diş eti yapısı ile de etkileşip farklı lokalizasyonlar gösterebilir. İkinci büyük azı dişi ile ilişkili olduğu bildirilen vaka sayısı oldukça düşüktür (57). Tüm odontojenik kistlerin yaklaşık %3-%5'ini oluşturan paradental kistlere genellikle yaşamın 4. dekadında rastlanmaktadır (131).

Klinik olarak ilgili bölgede hassasiyet, orta derecede ağrı, trismus ve sulkus yolu ile süpürasyon bulguları gözlemlenebilir. Asemptomatik seyre sahip lezyonlar radyolojik inceleme ile tanı alabilir. Etyopatogenezi belirsizdir ancak perikoronitise bağlı gelişen inflamasyonla ilişkili olduğu öngörülmektedir. İlişkide olduğu diş vitaldir (61). Radyolojik olarak, kısmen sürmüş dişin genellikle distalinde iyi sınırlı radyolusens bir lezyondur. Radyolusensin apekse doğru ilerlemiş olduğu vakalarda periapikal lezyonlar ile benzer bir görünüm sergileyebilir. Tanıyı doğrulamak için periapikal ve oklüzal grafilere ve bilgisayarlı tomografiden (BT) faydalanılabilir. En önemli fark, paradental kistlerde periodontal ligamanda herhangi bir değişiklik bulunmamasıdır. Histopatolojik bulguları nonspesifik olarak tanımlanır ve radiküler kist ile benzerlik taşır. Diş köklerinin üst kısmına yapışık olan kist duvarı, aralarında dilate ve konjestif kapiller damarların bulunduğu, retiküler olarak anastomozlanmış rete sırtları içeren, nonkeratinize epitel ile kaplı fibröz granülasyon dokusundan oluşur. Yoğun inflamatuvar filtrat görülür (53,123).

Tedavisi ilişkide bulunduğu üçüncü büyük azı dişinin çekimini takiben kistin enükleasyonudur (113). Ayırıcı tanısı perikoronit, dentigeröz kist ve lateral radiküler kist ile yapılmalıdır (52).

2.1.4. Dentigeröz Kist

Çenelerde en sık görülen ikinci kist grubu olup, tüm kistlerin yaklaşık %0.91-%7.3'ünü oluşturur. Bu kistler sürmemiş veya sürmekte olan bir dişin kuronu ile ilişkilidir

(132). Kist, dişin mine-sement birleşimine tutunur. Mandibular üçüncü büyük azı ve küçük azılar bölgesi ile maksiller kanin dişleri etrafında sıklıkla karşımıza çıkmaktadırlar. Bazen süpernümerer dişler ve odontomalar ile de ilişkili olabilirler. Genellikle genç yaşlarda görülmekle beraber insidansın en yüksek olduğu zaman ikinci ve üçüncü on yıllık periyottur. Dentigeröz kistin cinsiyetlere göre dağılımı incelendiğinde erkeklerin kadınlardan 3:2 oranda daha sık etkilendiği görülmüştür (35,135). Klinik olarak çoğunlukla asemptomatik bir seyre sahiptir. Arkta diş eksikliğine veya diş sürme zamanında gecikmelere sebep olabilir. Lezyon boyutu ve enfeksiyon varlığı ile ilişkili olarak ağrı ve şişlik yaratabilir. Dentigeröz kistlerin oluşum mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte; diş gelişimi sırasında diş kuru ile mine epiteli arasında sıvı birikimi sonucu meydana geldiği görüşü kabul edilmektedir. Radiküler kistlere benzer olarak hidrostatik basınçtaki artışla kist büyüyerek, kemikte rezorpsiyona sebep olur (156).

Radyografik olarak sürmemiş bir diş kuru ile ilişkili, düzgün sınırlara sahip, uniloküler yapıda, radyolusens bir görünüme sahiptirler. Kist ile kuru ilişkisi birden fazla varyasyonda görüntülenebilir. En sık karşılaşılan **merkezi** varyasyonda, kist dişin kuruunu çevreler ve kuru kiste doğru bir çıkıntı yapar. Kısmen sürmüş mezioangular pozisyondaki mandibular üçüncü molar dişin kök yüzeyi boyunca temasta olduğu ve kuru kısmen çevrelediği lezyon ise **lateral** varyasyon olarak tanımlanır. **Sirkumferansiyel** varyantta, kuru tamamı ve kök yüzeyinin önemli bir kısmı kist tarafından çevrelenmiştir. Radyografik olarak boyutları genellikle 1-5 cm aralığında değişmektedir. Büyük boyutlara ulaşmış bir dentigeröz kist kemikteki trabekülasyon sebebi ile multiloküler bir görünüme sahip olabilir. Enflamasyonun izlendiği vakalarda kist sınırında düzensizlik görülebilmektedir. Etkilenen dişte kistin itimi ile ilişkili rezorpsiyon ve yer değiştirme görülebilir. Radyografik bulguları odontojen keratokist, uniloküler ameloblastoma ve çeşitli odontojenik tümörler ile benzerlik göstermektedir. Bu sebeple kesin tanı için histopatolojik değerlendirmeye ihtiyaç vardır (136).

Histolojik olarak çeper, indirgenmiş mine epiteline benzer, çok katlı yassı küboidal epitelten oluşan, 2-5 hücre kalınlığında, ince ve düzenli yapıdadır. Keratinize olmayan skuamoz hücrelerden meydana gelmiştir. Bağ dokusu-epitel ilişkisi genellikle düzenlidir ancak enflamasyonun eşlik ettiği vakalarda fibröz duvar kollajenizasyonunda artış, epitel çeperinde değişen miktarda hiperplazi bulguları görülebilir (136).

Hiperplastik diş folikülleri, dentigeröz kist ile benzer bir radyolojik görünümüne sahip olabilir. Dentigeröz kistten histopatolojik olarak farklılaşır. Küboidal ile kolumnar yapıda eozinofilik bir çeper içerir (31).

Tedavisi genellikle ilişkili olduğu dişin çekimi ile beraber uygulanan enükleasyondur. Diş çekiminin uygulanmayacağı durumlarda ise marsupyalizasyon uygulaması yapılabileceği gibi yalnızca kist epitelinin temizlenmesi şeklinde de gerçekleştirilebilir. Farklı bir tedavi yaklaşımı olarak; hastanın yaşı, kök gelişim oranı, diş pozisyonu uygun olan vakalarda spontan diş sürmesini beklemek veya ortodontik apareyler ile sürme sürecini desteklemek farklı literatürlerde önerilmiştir (132,125)

Dentigeröz kistte nadiren meydana gelen malign transformasyon sonucu skuamöz hücreli karsinom ve mukoepidermoid karsinom gelişen vakalar bildirilmiştir. Bu sebeple tercih edilen tedavi yönteminden bağımsız olarak kist epitelinin düzgün bir şekilde temizlendiğinden emin olmak gereklidir (165).

2.1.5. Erüpsiyon Kisti

Erüpsiyon kisti bir dişin sürmesi sırasında, kemiği örten yumuşak dokular tarafından sürmesinin engellenmesi ile meydana gelmektedir. Dentigeröz kist ile iki farklı kist olarak sınıflandırılmalarına rağmen, erüpsiyon kisti dentigeröz kistin yumuşak doku varyantı olarak tanımlanabilir. Klinikte, genellikle sürmekte olan süt veya daimi dişin kuronunu kaplayan dişeti mukozasında, mavimsi/morumsu bir renkte ya da yarı saydam kubbe benzeri bir şişlik olarak görülmektedir. Mavimsi renk görünümünün sebebi kist içerisinde travma kaynaklı gelişen hematomdur. Bu renk sebebiyle 'erüpsiyon hematomu' olarak da adlandırılır (175). Genellikle yaşamın ilk on yıllık periyodunda, nadiren de erişkinlik döneminde karşımıza çıkmaktadırlar. Bu kistin görülmesinde belirtilen ortalama yaş 5.4'tür (32). Pediatrik popülasyonda görülen kistlerin yaklaşık olarak %22'sini oluşturlarken bu oran erişkinlerde %1'in altında kalmaktadır (135).

Çenelerde tek veya çift taraflı, tekli veya çok sayıda bulunabilirler. Gelişimsel kökenli bir kist grubudur. Etyolojisi net olarak bilinmemektedir. Oluşumuna dair iki farklı teori bulunmaktadır. Bunlardan ilki amelogenez sürecinde, kalan diş laminasında veya mine epitelinde meydana gelen dejeneratif değişiklikler ile oluştuğudur. İkinci teori ise

erken çürük, genetik yatkınlık, travma, enfeksiyon ve diş sürmesi için yeterli alanın bulunmaması gibi etyolojik faktörlere bağlı olarak meydana geldiğidir (191).

Vakaların %11'inde kesici dişlerin, %30'unda ise kanin ve molar dişlerin sürmesi sırasında meydana geldiği görülmüştür.

Radyolojik incelemelerde tespit edilmesi, kistin alveolar kretin yumuşak dokusunda yer almasından dolayı zordur. Sürmemiş dişin tepesinde yarım ay şeklinde bir görüntü verebilir (63).

Genellikle tedaviye gerek duyulmadan, ilgili dişin sürmesi ile kendiliğinden kaybolurlar. Enfeksiyon, ağrı, kanama ve estetik kaygının eşlik ettiği vakalarda ise basıncı azaltmak ve diş sürmesini hızlandırmak için kist epiteli ve üzerindeki yumuşak dokuda kesi yapılabilir (205). Ayırıcı tanısı hemanjiyom, neonatal alveolar lenfanjiyom ve piyojenik granülom ile yapılmalıdır (63).

Histopatolojik değerlendirmenin sıklıkla uygulanmadığı bir kist grubudur. Patolojik incelemesinde ince, keratinizasyon bulunmayan, skuamöz epitel tabaka görülmektedir. Çeperde genellikle yoğun şekilde iltihap hücrelerine rastlanır (136).

2.1.6. Erişkin Gingival Kisti

Yapışık dişeti veya interdental papilla üzerinde genellikle tek, 0.5 cm'den küçük, asemptomatik, mavimsi renkte bir nodül ya da vezikül görünümüne sahip bir odontojenik kist türüdür. Nadir olarak görülür (73). Tüm odontojenik kistlerin yaklaşık olarak %0.3'ünü oluşturur. Dental lamina kalıntılarından köken aldığı düşünülmektedir. Lateral periodontal kistin yumuşak doku analogu olarak tanımlanabilir. Mandibulada görülme sıklığı maksillaya oranla daha yüksektir. Kesici dişler, kanin dişleri ve premolar dişler bölgesinde görülmektedir. Genellikle yaşamın beşinci ve altıncı dekatlarında rastlanılmaktadır (204).

Klinik olarak ayırıcı tanısı, lateral periodontal kist, fibroma, piyojenik granülom, mukosel, periferik dev hücreli granülom ve periapikal kist ile yapılmalıdır. Bazı durumlarda kist temasta bulunduğu alveolar kemik yüzeyinde 'çukurlaşma' tipi bir rezorpsiyona sebep olabilir. Rezorpsiyon miktarının fazla bulunduğu vakalarda, lezyonun mukozadan kaynak alan bir gingival kist mi yoksa kemikte rezorpsiyona sebep olan bir periodontal kist mi olduğu mutlaka değerlendirilmelidir (136).

Histopatolojik olarak; kist kapsülü minimal inflamasyona sahip fibröz bağ dokusundan meydana gelir ve keratinize olmayan epitel ile döşelidir. Bazen kistik çeper o kadar incedir ki, genişlemiş bir kan damarına ait endotel astarı ile karıştırılabilir. Tedavisi kistin total eksizyonudur. Eksizyon sonrası nüks nadirdir (50).

2.1.7. Kalsifiye Odontojen Kist

Kalsifiye odontojen kist; fokal gölge hücreler içeren, ameloblastoma benzeri epitel ile döşeli basit bir kist olarak tanımlanmıştır. İlk kez 1962 yılında Gorlin ve arkadaşları tarafından açıklanan kistin bilinen diğer adı ise 'Gorlin Kisti'dir. 2022 yılına ait yeni WHO sınıflandırmasında 'histolojik olarak genellikle kalsifiye olan hayalet hücreler tarafından karakterize edilen gelişimsel bir odontojenik kist' olarak tanımlanmıştır. Nadir görülen bir lezyon olup, tüm kistlerin yaklaşık %0.3-%0.8'ini oluşturmaktadır (4). Histopatolojik olarak karmaşık bir yapıya sahip olması, morfolojik çeşitlilikler barındırması ve agresif proliferasyonu sebebiyle 2005 yılında 'Kalsifiye Odontojenik Tümör' olarak yeniden adlandırılmıştır. 2017 yılına gelindiğinde ise konsensus sonucunda yeniden kist sınıflamasına geri dönmüştür. Solid formu 'Dentinojenik Gölge Hücreli Tümör' olarak adlandırılıp tümör sınıflandırmasına dahil edilmiştir (201).

Genellikle yaşamın ikinci ve üçüncü dekatlarında en yüksek görülme sıklığına sahiptir. Klinik olarak hem maksilla hem de mandibulayı benzer oranda etkilemektedir. Cinsiyetler arasında dağılımı incelendiğinde anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Kalsifiye odontojenik kist vakalarının yerleşimi değerlendirildiğinde, vakaların %75 kadarı kesici ve kanin bölgesinde görülmüştür (209).

Radyografik incelemesine bakıldığında çoğunlukla uniloküler, nadiren multiloküler yapıda, düzgün veya düzensiz sınırlı, sürmemiş bir diş ile ilişkili olarak görüntülenebilmektedir. Lezyon radyolojik incelemelerde tamamen radyolusent, radyolusent-radyopak miks bir görünümde ya da radyolusensi içerisinde bulutsu dağınık radyopak kitleler halinde izlenebilir (45). Lezyonlar genellikle 2 cm ile 4 cm arasında değişen boyutlara sahip, yavaş büyüme eğilimi gösteren, ağrısız yapıdadır (209). Rutin radyografiler sayesinde fark edilirler. İntraosseöz veya ekstraosseöz formda görülebilir. Ekstraosseöz formu genellikle iyi sınırlı, sapsız ve pürüzsüz yüzeye sahip, pembe veya kırmızı renkli lezyonlar olarak görülürler. İntraosseöz form ile benzer histopatolojik

özellikler gösterirler. Tüm kalsifiye odontojenik kistlerin yaklaşık %3'ünü meydana getirirler (54). İntraosseöz vakaların %24-%35'i odontomalar ve gömülü dişler ile ilişkilidir (4). Lezyonun bu formunun kortikal kemikte perforasyon yaratıp, yumuşak dokuya uzanım yaptığına dair bildirilen vakalar mevcuttur. Maksilla yerleşimli bazı vakalarda burun tıkanıklığı, burun kanaması ve baş ağrısı bildirilmiştir (68).

Histopatolojik incelemesinde fibröz bir duvar ve odontojenik epitelyumun ameloblastoma benzeri kolumnar veya küboidal bazal hücre astarına rastlanır. Bazal hücre tabakasını yıldızlı retikulum benzeri hücreler kaplarken, bazen kalsifiye olabilen gölge hücreler ve melanin birikimi de görüntülenebilir (169,45).

Ayırıcı tanısında ameloblastoma, odontojen keratokist, ameloblastik fibroma ve periapikal kistler değerlendirilmelidir. Tedavisinde sıklıkla enükleasyon ve küretaj tercih edilmektedir. Enükleasyonun tercih edilemeyeceği anatomik yapılara yakınlık durumunda ise marsupyalizasyonu takiben enükleasyon önerilmektedir (129,59).

2.1.8. Nazopalatin Kanal Kisti

Nazopalatin kanal kisti maksillanın en sık görülen epitelyal ve non-odontojenik kistidir. İlk kez 1914 yılında Meyer tarafından tanımlanmıştır. İnsiziv kanal kisti olarak da adlandırılmaktadır. Popülasyonun yaklaşık %1'inde görülen oral kavitenin en yaygın non-odontojenik kistidir. İnsiziv kanal içerisindeki epitel artıklarından köken aldığı düşünülmektedir. Kistin gelişiminde lokal travma, bölgede enfeksiyon varlığı, ırksal ve genetik faktörlerin varlığı olası nedenler olarak düşünülmektedir. Bu teoriler ile beraber epitel hücrelerinin spontan proliferasyona uğraması en olası açıklama gibi görünmektedir. Hücrelerin yaşam boyu kendiliğinden aktive olduğu düşünülürse, bu kist grubu hemen hemen her yaşta görülebilmekle birlikte sıklıkla yaşamın dördüncü ve altıncı dekatları arasında karşımıza çıkmaktadır (108). Erkeklerde görülme sıklığı kadınlara kıyasla daha yüksektir (6). Asemptomatik ve yavaş büyüyen klinik seyre sahip olup, genellikle rutin radyografiler ile tanı alabilmektedir. Sıklıkla maksiller kesici dişlerin palatinalinde bulunan şişlik ile karşımıza çıkmaktadır. Enfeksiyonun eşlik ettiği vakalarda ağrıya rastlanılabilir. Radyografik olarak maksiller orta hatta, düzgün sınırlı, yuvarlak veya oval şekilde, unilateral veya bilateral olarak görülürler. Nazal septumun radyografiyi etkilemesi ile kalp şeklinde bir görünüme sahip olabilirler. Radyografik görünümü itibarıyla ayırıcı tanısı radiküler kistler ve apikal granülomalar ile yapılmalıdır. Alınan

radyografinin farklı açılardan tekrarı, lamina dura devamlılığının ve diş vitalitesinin kontrolü doğru tanı için gereklidir (60,44).

Histopatolojik incelemesinde; nazopalatin kanal kisti yalnızca çok katlı keratinize olmayan skuamöz epitel veya yalancı çok katlı kolumnar epitel, basit kolumnar epitel ve basit küboidal epitel kombinasyonu ile kaplanmıştır. Kist duvarı genellikle damar sinir paketi içerir bazen tükürük bezi parankimi ve küçük kıkırdak adacıkları da bulunabilir. Hafiften yoğunla farklı şiddette değişen bir inflamatuvar yanıtla kist çeperinde sık rastlanır (24). Tedavisi kistin enükleasyonu. Nüks genellikle görülmez (151).

2.1.9. Median Palatin Kist

Nadir görülen, nonodontojenik, fissural bir kisttir. Tüm çene kistlerinin yaklaşık %7'lik bir kısmını oluşturur. Genellikle asemptomatik olarak ortaya çıkarlar ve cinsiyetler arası dağılım incelendiğinde erkeklerde görülme sıklığı yüksektir. Klinikte palatinal orta hatta yer alan ağrısız, fluktuan veya sert yapıda şişlik görünümüne sahiptir. Nasopalatin sinirin veya enfeksiyonun dahil olduğu vakalarda ağrı bulgusu görülebilir. Etyopatogenezi net olmamakla birlikte en yaygın görüş, embriyogenez sırasında anormal palatal gelişim sonucu meydana geldiğidir. Maksiller palatal füzyon sırasında epitel kalıntıları sıkışır. Bilinmeyen nedenlerle, epitel kalıntıları erişkin yaşamın ilerleyen dönemlerinde çoğalarak, kistik dejenerasyona uğradığı düşünülmektedir (8). Başka bir teori ise odontojenik hücre kalıntılarının çığneme sırasında maksiller arkın hareketi ile proliferasyonunun ardından kistik değişime uğradığı yönündedir. Klinik görünümü, damak orta hattında iyi sınırlı, oval şişlik halindedir. Median palatin kistin tanısı için; kist insisiv papillanın arkasında, damak orta hattının iki yanında büyük ölçüde simetrik, radyografik olarak yuvarlak veya oval radyolüsent yapıya sahip olmalıdır. Kistin insisiv kanalla veya cansız bir diş ile ilişkisi olmamalıdır. Histolojik olarak, epitel ile kaplı yoğun, vasküler, kollajenöz fibröz bağ dokusundan meydana gelen kalın bir duvara sahiptir. Kist içerisinde hiyalin kıkırdak, geniş damar boşlukları, sinir gövdeleri veya tükürük bezleri görülmemelidir. Ayırıcı tanısı insisiv kanal ve nazopalatin kist ile yapılmalıdır (159).

Tedavisi kistin marsupiyalizasyonu veya enükleasyonu. Nüks nadir görülür (121,155).

2.1.10. Nazolabial Kist

Nazolabial kistler üst dudak ile nazal vestibül arasında ortaya çıkan, nadir görülen, gelişimsel, non-odontojenik, yumuşak doku kistleridir. İlk kez 1882 yılında Zuckerkandl tarafından tanımlanmıştır. Tarihsel süreç içerisinde Klesadt kisti, nazoalveolar kist, nazal vestibüler kist, burun mukoid kisti gibi bir çok isimle anılmış olup, 1951 yılında Rao tarafında nazolabial kist olarak adlandırılmıştır. Sıklıkla unilateral olarak görülürler, vakaların yaklaşık 10'luk kısmı bilateraldir. Tüm maksillofasiyal kistler arasında görülme insidansı yaklaşık olarak %0.7'dir. Yaygın görülen bulgu, değişen derecelerde burun tıkanıklığına eşlik eden ağrısız şişliktir. Sekonder enfeksiyonun varlığında ağrı söz konusudur. Şişliğin yanı sıra protez kullanımında zorluk, nazolabial kıvrım kaybı, alanasinin anteriora doğru hareketi, maksiller kesici ve köpek dişleri çevresinde bukkal sulkusta şişlik, yüzde şekil bozuklukları ve nefes darlığı da meydana gelebilmektedir. Klinik muayene sürecinde kist vestibülde konumlanmış, fluktan bir yapıda gözlemlenebilir. Spontan olarak nasal ya da oral kavite içerisine rüptüre olabilirler (9,116). Kistin boyutları 1-5 cm arasında değişmektedir. Vakaların %90'ı tek taraflı olup, yaşamın dördüncü ve beşinci dekatlarında görülmektedir. Kadınları erkeklerden daha sık etkilediği bildirilmektedir. Etyopatogenezi belirsiz olup en yaygın görüş; kistin nazolakrimal kanalın epitel kalıntılarından meydana geldiğidir. Ayırıcı tanısında dentoalveolar abseler, dermoid, epidermoid kistler ve benign/malign tükürük bezi tümörleri değerlendirilmelidir (9).

Radyografik değerlendirmesinde; standart panoramik grafiler ile kist basıncına bağlı olarak gelişen alveolar kemikte rezorpsiyon veya nazal tabanda deformite başlayana kadar tanı koymak zordur. Ultrasonografi, BT, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) gibi gelişmiş görüntüleme yöntemlerinden faydalanılabilir. Histopatolojik incelemesinde nazolabial kistler çok katlı skuamöz, küboidal ya da yalancı çok katlı kolumnar epitel ile döşelidir. Kist duvarı çok sayıda kolajen lifler ve Goblet hücreleri barındırır. Bağ dokusundaki hafif/orta dereceli inflamatuvar hücreler enfeksiyon varlığına işaret eder.

Tedavisi intraoral veya transnasal endoskopik yaklaşım ile kistin total enükleasyonudur. Kistin büyük boyutlara ulaştığı vakalarda marsüpiyalizasyonu takiben enükleasyon uygulaması gerçekleştirilebilir. Nüks ve malign transformasyon nadir görülür (11, 166).

2.1.11. Lateral Periodontal Kist

Lateral periodontal kist ilk kez 1958 yılında Standish ve Shafer tarafından; minimal büyüme potansiyelli ve düşük nüks oranı ile ilişkili olarak iyi huylu ve yavaş büyüyen bir lezyon olarak tanımlanmıştır. Vital bir dişin lateral yüzeyinde bulunan, nadir görülen, gelişimsel bir kisttir. Kaynağı ile ilgili net veri bulunmamakla birlikte dental lamina artıkları, indirgenmiş mine epitelini ya da Malassez epitel artıklarından kaynak aldığı düşünülmektedir. Tüm odontojenik kistlerin yaklaşık olarak %0.7 - %1.5'ini oluşturur (180).

Yaşamın genellikle beşinci ve yedinci dekatları arasında görülmekte olup, cinsiyetlere göre görülme sıklığı erkeklerde kadınlardan yüksektir. Çeneler arası dağılımı incelendiğinde, vakaların %75-%80'inin mandibular kanin-premolar bölgesinde yer aldığı bildirilmiştir. Bu bölgeyi maksillanın anterior segmenti takip etmektedir. Genellikle asemptomatik bir klinik seyre sahip olup, kist enfekte olmadığı sürece ağrıya sebep olmaz. Radyografik görüntüleme sonucu tanı alabilmektedir. Nadiren ilişkili bulunduğu alveolar kemiğin bukkal yüzeyinde şişlik ve rezorpsiyona sebep olabilir. Radyolojik olarak; çapı 1cm'den küçük, sklerotik bir sınıra sahip, yuvarlak, hafif oval veya damla şekilli, uniloküler görünüme sahiptir (158). Lateral periodontal kistler büyürken komşu dişlerde yer değişikliği yaratabilir ancak kök rezorpsiyonuna neden olmaz. Ayırıcı tanısı odontojen keratokist, lateral radiküler kist ve erişkin gingival kisti ile yapılmalıdır (75). Histopatolojik incelemesinde; bir ile beş kat arası ince küboidal epitel ile tabakalı, keratinize olmayan epitelyal hücreler ile kaplı, genellikle inflamatuvar hücre barındırmayan ve glikojenden zengin saydam hücreler bulundurabilen bir yapı gözlemlenmektedir (41). Tedavisi kistin enükleasyonudur. Nüks oranı %3-%4 olarak bildirilmiştir (180).

2.1.12. Botryoid Odontojenik Kist

1973 yılında Weathers ve Waldron tarafından tanımlanmıştır. Sıklıkla mandibular kanin-premolar bölgesinde görülürler. Radyografik incelemesinde genellikle üzüm salkımı benzeri, multiloküler radyolüsent alan olarak görülmesine rağmen, nadiren lateral periodontal kist benzeri uniloküler bir görünüme sahip olabilmektedir. Bazı yazarlar tarafından lateral periodontal kistin multiloküler varyantı olarak kabul edilmektedir (161). Botryoid odontojen kistin görülme yaşı 23 ile 85 arasında değişmekte olup, ortalama yaş

53 olarak bildirilmiştir. Ayırıcı tanısı odontojen keratokist, multikistik ameloblastom ve odontojenik miksuma ile yapılmalıdır. Botryoid kistler, çoklu kistik boşluklar ve lümene epitelyal çıkıntılarının eşlik ettiği epitel astarının kalınlığındaki değişiklikler ile karakterizedir. Glikojen içeren saydam hücreler içerebildikleri gibi, mukus içeren hücreler intraepitelyal mikrokistler, kanal benzeri yapılar içermemektedirler (171). Tedavisi enükleasyon olup nüks oranını düşürmek için enükleasyon sonrası fiziksel veya kimyasal küretaj gibi ek bir tedavi uygulaması önerilmektedir (50). Nüks oranı %15 ile %33 arasında değişmektedir. Lateral periodontal kistten daha yüksek bir nüks oranına sahip olmasının sebepleri daha büyük boyutlara ulaşabilmesi ve/veya multiloküler yapıya sahip olması olarak değerlendirilmektedir (1,126).

2.1.13. Glandüler Odontojenik Kist (Sialo-Odontojenik Kist)

Glandüler odontojenik kist ilk kez 1987 yılında Padayachee ve Van Wyk tarafından botryoid odontojenik kist ve santral mukoepidermoid tümörün özelliklerini taşıyan bir lezyon olarak sialo-odontojenik kist adıyla tanımlanmıştır. 1988 yılına gelindiğinde ise günümüzde de kullanılan glandüler odontojenik kist terimi Gardner ve arkadaşları tarafından önerilmiştir. Tükürük bezini veya glandüler farklılaşmayı simüle eden epitelyal özelliklere sahip, nadir görülen, gelişimsel bir kisttir. Tüm odontojenik kistlerin yaklaşık olarak %0.4'ünü oluşturmaktadır (51,71). Sıklıkla yaşamın beşinci ve yedinci dekatları arasındaki bireylerde rastlanılmaktadır. Cinsiyetlere göre dağılımında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Mandibula anterior ve maksiller kanin çevresi glandüler odontojenik kistten en sık etkilenen bölgelerdir. Bu kist grubunun orta hattı geçmek gibi bir eğilimi mevcuttur. Glandüler odontojenik kist vakaların yaklaşık %70'inde mandibulada uniloküler veya multiloküler, diş köklerini ve periapikal sınırları içeren, sklerotik ve düzgün sınırları olan bir lezyon olarak ortaya çıkmaktadır. Kortikal kemikte perforasyona, köklerde rezorpsiyon ve yer değiştirmeye sebep olması ile agresif yapıda lezyonlar olarak tanımlanabilir. Genellikle anterior yerleşimlidir. Tipik olarak asemptomatik bir klinik seyre sahiptir. Lezyonun büyük boyutlara ulaştığı vakalarda ağrı ve parestezi gibi bulgular görülebilmektedir (83,122). Ayırıcı tanıda botryoid odontojenik kist, mukoepidermoid karsinom, cerrahi siliyer kist ve radiküler kist düşünülmelidir. En önemli ayırıcı tanısı mukoepidermoid karsinomla yapılmakta olup, MAML2 (Mastermind Like Transcriptional Coactivator 2) geninin yeniden düzenlemesi glandüler

odontojen kistte bildirilen bir vaka dışında görülmemektedir (82). Histopatolojik olarak kist tanımlamasında 2008 yılında Kaplan ve arkadaşları tarafından oluşturulan özel kriterlerin değerlendirilmesi kullanılmakta olup tanı için beş majör kriterin bulunması ve varsa dört minör kriterin tanıyı desteklemesi beklendiği bildirilmiştir.

Majör Kriterler

- 1- Düz bağ dokusu duvar arayüzü ile keratinize olmayan skuamöz epitel astar
- 2- Küboidal eozinofilik hücreler veya 'hobnail' hücreleri
- 3- Epitel tabakasında mikrosit veya kanal benzeri yapı
- 4- Mukus hücreleri varlığı
- 5- Epitelde plak tarzında kalınlaşmaların yer alması

Minör Kriterler

- 1- Papiller proliferasyon içeren astar epiteli
- 2- Silyar hücrelerin varlığı
- 3- Multikistik veya multiluminal yapı
- 4- Bazal veya parabazal tabakada berrak veya vakuollü hücreler (98)

2011 yılına gelindiğinde ise Fowler ve arkadaşları tarafından tanı kriterleri yeniden tanımlanmıştır. 10 kriterden oluşan bu yeni tanılamada histopatolojik örneğin kriterlerin 7 tanesini içermesi gerektiği belirtilmiştir. Bu kriterler ise ;

- eozinofilik (hobnail)hücreler
- bazal tabakada yer alan saydam hücreler
- apokrin metaplazisi
- çoklu kistik kompartmanlar
- papiller çıkıntılar
- epitel içi mikrositler
- mukus hücreleri
- silyalar

- epitelde mevcut kalınlaşmalar
- epitel astarındaki değişken kalınlık

olarak sıralanabilir (74). 2022 yılına ait sınıflandırmada, histopatolojik tanı kriterleri yönünden vakaların belirtilen kriterlerden mümkün olduğunca fazla sayıda karşılık bulmasının tanı için olan güveni arttırdığı belirtilmiştir.

Tedavisi için marsupyalizasyon, enükleasyon, küretaj, periferik ostektomi, rezeksiyon gibi çeşitli yaklaşımlar mevcuttur. Konservatif tedavi sonrası nüks oranı daha yüksek olarak görülmektedir. Bu durum araştırmacılar tarafından enükleasyon sırasında kist epitelinin inceliği ve mikrokist varlığı ile ilişkilendirilmiştir. Nüks oranı %20-%30 olarak bildirilmiş olup, uzun süreli takip önerilmektedir (83,55).

2.1.14. Yeni Doğanın Gingival Kisti

Epstein incileri, Bohn nodülleri ve yenidoğanın gingival kisti yıllar boyunca birbiriyle karıştırılmış ve yer değiştirmiş benzer lezyonlardır. Benzer klinik görünümü, aynı histoloji ve doğal evrim geçmişine sahip olmalarına rağmen etyolojileri farklıdır. Epstein incilerinin; damak gelişimi sırasında epitelin sıkışmasından, Bohn nodüllerinin tükrük bezi kalıntılarından, gingival kistlerin ise diş laminasından kaynak aldığı düşünülmektedir. Bununla birlikte damakta yer alan bir lezyonun epitelde mi yoksa tükrük bezinden mi köken aldığını öngörebilmek oldukça zordur (32,179).

Yenidoğanın gingival kistleri, alveolar kret üzerinde 2 ile 3 mm çapında, küçük, izole veya çok sayıda, beyazımsı papüller olarak görülür. Maksillada mandibulaya kıyasla daha sık bulunurlar. Palatal kistler olarak adlandırabileceğimiz Bohn nodülleri ve Epstein incileri ise küçük, ağrısız, beyaz-sarı renge sahip, sert kıvamlı, 1-3 mm çapında papüllerdir. Sıklıkla iki ile altı arası lezyondan meydana gelseler de izole lezyonlar da bildirilmiştir. Palatal kistleri genellikle buldukları konuma göre adlandırılmışlardır. Epstein incileri *Raphe Palatina Mediana* boyunca sert ve yumuşak damağın birleşim hattına yakın konumlanırken, Bohn nodülleri alveolar sırtın bukkal ve lingual yüzeylerinde bulunur (128).

Histopatolojik olarak üçü de benzer özellikler göstermekte olup, parakeratinize tabakalı skuamöz epitelde döşeli, içleri keratinle dolu kistlerdir (111).

Bu kistler herhangi bir tedavi gerektirmezler. Yaşamın ilk iki haftası ile üç ayı arasında, kendiliğinden rüptüre olarak kaybolurlar (128).

2.1.15. Odontojenik Keratokist

Odontojen keratokistler dental lamina artıklarından köken alır. Histolojik olarak; kolumnar ya da kuboidal hücrelerden meydana gelen bazal tabaka ve genellikle enflamasyon varlığı görülmeyen bağ dokusu ile parakeratinize skuamöz epitelden oluşur. İnce yapıdaki epitel beş ile sekiz kat hücre kalınlığına sahiptir (10). Çeperinde uydu kistlere rastlanabilir. Kist sıvısı genellikle yarı katı, sarımsı beyaz renkte macun kıvamına sahiptir (146). Odontojen keratokist tabiri ilk kez Philipsen tarafından 1956 yılında kullanılmış olup, yapısal özellikleri ise Pindborg ve Hansen tarafından 1963 yılında tanımlanmıştır (47,136). 1992 yılı itibariyle primordiyal kist tanımı kaldırılarak Odontojen Keratokist olarak literatürde yer almaya başlamıştır. Uzun yıllar boyunca sahip olduğu döşeyici epitel yapıya bağlı olarak parakeratotik ve ortokeratotik olarak iki alt tipe sahip olduğu kabul edilmiştir. 2005 yılına kadar gelişimsel bir kist olarak sınıflanan Odontojen Keratokistin parakeratotik alt tipi yüksek yineleme oranı, agresif yapı ve epitelyal tümörlerle ilişkili olarak görülen PTCH gen mutasyonu ve inaktivasyonuna sahip olması sebebiyle Dünya Sağlık Örgütü tarafından odontojenik neoplazi sınıfına dahil edilmiş ve Keratokistik Odontojenik Tümör olarak adlandırılmıştır. Ortokeratotik tip ise bir alt grup olmaktan çıkarılıp, Ortokeratotik Odontojenik Kist olarak yeni bir kist türü olarak tanımlanmıştır. 2017 yılında gerçekleşen WHO toplantısında Keratokistik Odontojenik Tümör'ün sahip olduğu PTCH gen mutasyonunun nevoid bazal hücreli karsinom sendromuna eşlik eden vakalarda %85, ancak sendrom ile ilişkili olmayan lezyonlarda ise %30 oranında görüldüğü ifade edilmiştir. Dentigeröz kist gibi kist gruplarında da rastlanan PTCH gen mutasyonunu doğrudan neoplazi ile ilişkilendirmek doğru bulunmamıştır. Dekompresyon sonrası kistin gelişiminin gerilemesi de 'neoplazmlar kendiliğinden gerilememedir' ilkesi ile çelişkili bulunmuştur. Tüm bu veriler ışığında yeni kanıtlara ihtiyaç duyulduğu belirtilerek, Keratokistik Odontojenik Tümör'ün tümör olarak sınıflandırılmasından vazgeçilerek, Odontojen Keratokist olarak kabul edilmesine karar verilmiştir. 2022 yılına ait güncel sınıflamada odontojen keratokist sınıflama değişikliği göstermemiştir (145,183).

Tablo 2. Odontojen Keratokistin Yıllara Göre Değişen Sınıflandırmaları (145)

Yıl	Sınıflandırma	Sınıflandırmayı gerçekleştiren
1744	Dental kist	John Hunter
1876	Dermoid Kist	Mikulicz
1945	Primordial Kist	Robinson
1956-1963	Odontojen Keratokist	Pindborg ve Hansen
1992	Odontojen Keratokist	Dünya Sağlık Örgütü (WHO)
2005	Keratokistik Odontojenik Tümör	Dünya Sağlık Örgütü (WHO)
2017	Odontojen Keratokist	Dünya Sağlık Örgütü (WHO)

Radyografik olarak yavaş gelişen lezyon karakteri ile ilişkili düzgün kortikal sınıra sahip radyolusent bir görüntüye sahiptir. Kist kavitesi genellikle kemiğin medullasını takip ederek, antero-posterior yönde bir uzanım göstermektedir. Odontojen kistin boyutuna ve konumuna bağlı uniloküler veya multiloküler bir radyografik görünüme sahiptir. Vakaların %25 ile %40'ında kist gömük diş ile ilişkilidir (136). Posterior mandibulada gömülü diş çevresinde dentigeröz kist, anterior alanda yer alan uniloküler lezyonlarda radiküler kist, lateral periodantal kist ve nasopalatin kanal kisti, multiloküler lezyonlarda ise ameloblastoma ile ayırıcı tanısı düşünülmelidir (145).

Odontojen Keratokistler tüm odontojenik kist gruplarının yaklaşık olarak %3-%11'ini oluştururlar (146). Çok geniş bir yaş aralığında bu kist grubu ile karşılaşılrsa da en sık yaşamın üçüncü ve dördüncü on yıllık döneminde karşımıza çıkmaktadırlar. Cinsiyetlere göre dağılım incelendiğinde erkeklerde görülme sıklığı kadınlardan yüksektir. Mandibulada görülme sıklığı maksillanın yaklaşık iki katıdır (37). Mandibulada angulus ve ramus, maksillada ise anterior bölge ve üçüncü büyük azı diş çevresi en sık rastlanılan lokalizasyonlardır. Periapikal veya perikoronel yerleşim ile görüntülenebildikleri gibi vakaların yaklaşık %30'unda herhangi bir diş ile ilişki

görülmeyebilir (19). Klinikte karşılaşılan kist vakaları çoğunlukla asemptomatik olup ağrı ile beraber/beraber olmayan şişlik, dişlerde yer değiştirme, iltihabi akıntı ve parestezi gözlenebilir (145).

Uydu kistlerin varlığı, mitotik aktivitesinin diğer odontojen kistlerden yüksek olması, zayıf bir kist çeperine sahip olup, cerrahi sırasında artık kist dokusu bırakılma ihtimali, kortikal kemik sınırlarını geçtiğinde yumuşak dokuya invaze olması, suprabazal katmanında epitel hücrelerin proliferatif potansiyelini hızlandıran p53 gen proteini varlığı, MMP-1 MMP-2 gibi kistin yayılımını arttıran matris metalloproteinleri gibi enzimleri bulundurması, ekspresyon seviyelerinde artış gözlemlenen interlökin 1 alfa(IL-1a), transforme edici büyüme faktörü (TGF), interlökin 6 (IL-6) ve tümör baskılayıcı gen PTCH1 mutasyonları ve nadiren PTCH2 ve SUNU varlığı ile yüksek yerel yineleme oranına ve lokal agresif davranışlara sahiptir (100,145,183).

Agresif yapıda bir lezyon olmalarına rağmen kemik ekspansiyonuna çok sık rastlanmamaktadır. Mandibulada görülen lezyonlarda ekspansiyona rastlanma sıklığı maksillaya kıyasla daha yüksektir (90).

Vakaların yaklaşık %5'lik bir kısmı otozomal dominant multisistemik bir rahatsızlık olan nevoid bazal hücreli karsinom sendromuna (Gorlin-Goltz) eşlik eder. Sendromla beraber görülen ve multiloküler yapıdaki lezyonlarda nüks oranı daha yüksek olarak saptanmıştır. Çoklu sayıda keratokist varlığı Gorlin Goltz Sendromu dışında Noonan Sendromu ve Ehlers-Danlos Sendromu ile de beraber görülebilmektedir (37).

Sınıflandırmasında süregelen değişikliklere rağmen odontojen keratokistin tedavi seçenekleri nüks ihtimalini en aza indirgeyecek biçimde şekillenmiş olup, değişiklik göstermemiştir. Odontojen keratokistlerde nüks oranının %25-%60 arasında değiştiği yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (146). Tedavisinde nüks riskini azaltmak ve hasta için morbiditeyi en aza indirmek amaçlanır. Lezyonun boyutu, yakınındaki anatomik oluşumlar ile ilişkisi, hastanın yaşı, genel sağlık durumu gibi kriterler tedavi şeklinin belirlenmesi için temel kriterlerdir. Kesin bir en iyi tedavi biçimi olmamakla beraber vakaya göre konservatif ya da radikal bir yaklaşım tercih edilebilmektedir (37).

Kriyoterapi, mekanik küretaj veya Carnoy Solüsyonu (%60 alkol, %10 asetik asit, %30 kloroform) ile kimyasal küretaj, marsüpyalizasyon ardından enükleasyon kabul görmüş konservatif tedavi şekilleridir. Kriyoterapinin odontojen keratokist tedavisinde ilk kullanımı 1975 yılında Bradley ve Fisher tarafından gerçekleştirilmiştir. Hücresel

düzeşinde yarattığı nekroz sebebi ile uydu kistlere bağlı nüks riskini azaltmak için uygulanmaktadır. Kriyoterapi uygulamalarında enükleasyon sonrası kist kavitesine yerleştirilen prob ile -70 C⁰'de 1 dakika boyunca iki uygulama, kistten etkilenen yumuşak doku için ise 30 saniyelik iki uygulama yapılabilir (33). Carnoy solüsyonu kullanımında ise kist sıvısının aspirasyonunu takiben 2 kez 5'er dakikalık uygulama ve kistin enükleasyonu gerçekleştirildikten sonra bir kez 5 dakikalık uygulama protokolü takip edilmektedir (186). Agresif tedavi ise marjinal veya segmental rezeksiyon olarak sınıflandırılabilir. Sendroma eşlik eden olgularda standart odontojen keratokist protokolünün dışında herhangi bir ek tedavi bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda sendroma eşlik eden kistler ve standart odontojen keratokist vakaları arasında nüks oranı açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Tüm vaka gruplarında nüks takibi için minimum üç yıllık bir periyot uygun görülmektedir (13).

2.1.15.1. Gorlin-Goltz Sendromu/ Nevroid Bazal Hücreli Karsinom Sendromu

Genç yaşlardan itibaren gelişen bazal hücreli karsinomlar ile karakterize, otozomal dominant geçişli, oldukça nadir karşılaşılan multisistemik bir hastalıktır. Cinsiyetler arasındaki dağılımda bir farklılık yoktur (38). Hastalarda bazal hücreli nevuslar dışında çoklu odontojen keratokistler yaygın olarak karşımıza çıkarken, palmar ve/veya plantar çukurlar, erken kalsifiye olmuş falx serebri, bifid, kaynaşmış veya yayılıma sahip malformasyonlu kaburgalar, *spina bifida* gibi iskeletsel anomaliler daha sık görülebilir. Bu anomaliler dışında hipertelorizm, makrosefali, dudak ve/veya damak yarığı, yumurtalık kistleri veya kardiyak fibromlar, rabdomiyosarkomlar ve meningiomlar gibi kraniyofasiyal, oftalmik, nörolojik, kardiyak ve cinsel anomaliler de bulunabilir (196).

Hastaya Nevroid Bazal Hücreli Karsinom Sendromu tanısı koyabilmek için;

- 1- İki majör kriter
- 2- Bir majör ve iki minör kriter
- 3- Bir majör kriter ve genetik doğrulama yapılması gereklidir.

Majör Kriterler

- 1- 30 yaşından önce görülen bir nevoid bazal hücreli karsinom veya beş nevoid bazal hücreli karsinom varlığı
- 2- Falks serebrinin lamel kalsifikasyonu
- 3- İki veya daha fazla palmar veya plantar çukur bulunması
- 4- Odontojen keratokiste rastlanması
- 5- Sendrom açısından pozitif birinci derece akrabalık ilişkisi varlığı

Minör Kriterler

- 1- Konjenital malformasyonlar: hipertelorizm, yarık dudak ve/veya damak vb
- 2- Makrosefali
- 3- Kaburga veya omurga anomalileri: bifid, yayvan veya ekstra kaburgalar, omurlarda *spina bifida*
- 4- Yumurtalık veya kalp fibromları
- 5- Oküler anomaliler
- 6- Lenfocentrik veya plevral kistler
- 7- Preaksiyal veya postaksiyal polidaktili (136)

2.1.16. Ortokeratinize Odontojen Kist

Ortokeratinize odontojen kist nadir görülen, gelişimsel bir odontojenik kist grubudur. Dental lamina artıklarından köken aldığı düşünülmektedir (81). İlk kez 1981 yılında Wright tarafından odontojen keratokistin bir çeşidi olarak tanımlanmıştır. 2017 yılı itibarıyla odontojen keratokistten tamamen farklı bir odontojen kist grubu olarak kabul edilmiştir.

Histopatolojik olarak ortokeratinize odontojen kist; ince, üniform, ortokeratinize astar epiteli, soğan kabuğu benzeri luminal yüzey keratinizasyonu, belirgin *stratum granülozum* ve düşük küboidal veya düzleştirilmiş bazal hücre tabakası ile karakterizedir

ve çok az nükleer palizad eğilimi gösterir (200). İnflamasyon varlığında çeperin keratinizasyonu kaybolabilir (133). Odontojen keratokist ile farkları sırasıyla; agresif bir yapıya sahip olmaması, düşük yerel yineleme oranına sahip olması ve Nevoid Bazal Hücreli Karsinom Sendromu gibi herhangi bir sendrom ile ilişkilendirilmemesidir (208).

Tüm odontojen kistler arasında görülme sıklığı yaklaşık %1'dir. Çenelerin keratinize kist gruplarının yaklaşık %7-%17 kadarını oluşturur (154). Genellikle mandibula posterior alanda, molar ve ramus bölgesinde görülür. Üçüncü ve dördüncü dekadlarda diğer yaş aralıklarından, erkeklerde kadınlardan daha sık karşılaşılmaktadır. Çoğunlukla asemptomatik bir klinik seyre sahip olup, rutin alınan radyografilerde tesadüfen saptanırlar. Büyük boyutlara ulaşmış lezyona nadiren kortikal kemikte perforasyon, ağrı, şişlik, fasiyal asimetri, maloklüzyon ve inferior alveolar sinir sınırlarında itim eşlik edebilir(154). Ekspansiyon bulgusu odontojen keratokistten daha sık karşımıza çıkmaktadır (133). Ortokeratinize odontojen kist ile ilişkili dişlerde kök rezorpsiyonu sık rastlanılan bir durum değildir (56).

Radyografide genellikle düzgün sınırlı uniloküler radyolüsent bir lezyon görünümüne sahiptir. Nadiren bilateral ve/veya multiloküler vakalara rastlanmaktadır (96). Ortokeratinize odontojen kistlerin %46.7 - %68'i sürmemiş bir dişin krunu veya kökleri ile ilişkili olarak görüntülenir. Bu sebeple ayırıcı tanı dentigeröz kist, odontojen keratokist ve unikistik ameloblastom ile yapılmalıdır (200).

Ortokeratinize odontojen kist, odontojen keratokistten farklı olarak sahip olduğu daha düşük nüks oranı, daha az agresif klinik ve histolojik tablo ile ilişkili olarak konservatif tedavinin tercih edildiği bir kist grubudur. Tek başına enükleasyon ile tedavi uygulanabildiği gibi önemli anatomik yakınlıklara sahip lezyonlarda dekompresyon ile beraber enükleasyon da tercih edilebilmektedir (212). Konservatif tedavi sonrası nüks oranı yaklaşık olarak %2 olarak bildirilmiştir (139). Odontojen kist epitelinden malign transformasyon gelişimi 1000 vakada 1-2 olarak belirtilmiş olup, ortokeratinize odontojen kist epitelinden köken alabilecek iki malign lezyon mukoepidermoid karsinom ve skuamöz hücreli karsinomdur (119).

2.1.17. Anevrizmal Kemik Kisti

Anevrizmal kemik kisti vücudun omur ve uzun kemiklerini etkileyen, benign yapıda, osteoid materyal ve çok çekirdekli dev hücreler içeren bağ dokusu septaları ile ayrılmış kanla dolu boşluklardan meydana gelen ve genişleyebilen, osteolitik bir lezyondur. İlk kez 1893 yılında Arsdale tarafından ‘ossifiye hematoma’ olarak tanımlanmıştır, 1942 yılında ise Henry L. Jaffe ve Louis Lichtenstein tarafından yeniden adlandırılmıştır. WHO sınıflandırmasının ilk iki baskısında tümör benzeri lezyonlar arasında listelenmiş ancak üçüncü ve dördüncü baskılarında tanımlanmamış neoplastik yapıdaki tümörler kategorisinde yer almıştır. Mevcut son baskı itibarıyla editörler tarafından biyolojik davranışı lokal agresiften iyi huyluya revize edilmiştir. Anevrizmal kemik kistinin etiopatogenezi belirsiz olup, reaktif malformasyon, travma sonrası, genetik yatkınlık, lokal dolaşım anomalilerine bağlı olarak geliştiğine dair farklı teoriler mevcuttur. Klinikopatolojik olarak iki varyantı mevcuttur. Primer formu konjenital veya kazanılmış olabilir. Sekonder formu ise dev hücreli granülom, soliter kemik kisti, fibroosseöz lezyonlar gibi bir olguya eşlik etmektedir. Tüm anevrizmal kemik kistleri içerisinde baş boyun bölgesinde yer alanlar %3'lük bir kısmı oluşturmaktadır (185,162). Zigoma, sfenoid, temporal, oksipital ve etmoid kemiklerde de bulunabilir. Mandibulada görülme sıklığı (%37.1) maksillaya (%7.1) kıyasla daha yüksektir. Hızlı bir büyüme potansiyeline sahip olup, genellikle asemptomatik bir klinik seyre sahiptir. İleri düzeyde ilerlemiş vakalarda paralizye, maloklüzyona ve patolojik kırıklara yol açabilmektedir. Lezyonla ilişkide bulunan dişler genellikle vitaldir ancak yer değiştirmiş veya rezorbsiyona uğramış olabilirler (151). Genellikle yaşamın ikinci ve üçüncü dekatlarında görülen, benign karakterde bir kemik tümörüdür. Cinsiyetler arasındaki dağılımı incelendiğinde, kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden yüksektir.

Radyografideki görünümü uniloküler, multiloküler, radyolüsent, radyolüsent-radyoopak karışık olabilmekle beraber çoğunlukla multiloküler ve radyolüsent yapıdadır. İleri radyografik tanıları için BT ve MRG'den faydalanılabilir. Bilgisayarlı tomografide kortikal kemik yapısında inceltme ile birlikte genişleyen, radyolüsent kemik yıkımı görülür. MRG ile lezyonun ‘sabun köpüğü’ modeli net bir şekilde görüntülenebilir. Tüm bu ileri düzey görüntüleme yöntemleri lezyonun yapısı ile ilgili detaylı bilgi sunsa da kesin tanı histopatolojik inceleme ile konulur.

Histolojik incelemesinde, kist duvarları monomorfik yapıdadır. Fibroblast benzeri iğsi hücrelerden ve çok çekirdekli dev hücrelerden meydana gelir. Sıklıkla hemosiderin birikintileri, siderofajlar ve tipik olarak mavi kemik olarak da bilinen reaktif kemik oluşumu görülür (26). Mitotik aktivite yüksek olabilir ancak Anevrizmal Kemik Kistinde yüksek dereceli atipi ve atipik mitozla rastlanılmaz. Santral dev hücreli granülom, kemiğin dev hücreli tümörü ve Cherubism gibi dev hücreli lezyonlarla önemli histolojik benzerlikler taşımaktadır. İmmünohistokimyası spesifik olmadığından genellikle tanıda yardımcı değildir. Anevrizmal kemik kisti vakalarının yaklaşık %70'i CDH11, THRAP3, CNBP, OMD, CTNBN1, STAT3, FOSL2, USP9X dahil olmak üzere çeşitli ortak genlerle kaynaşan USP6 geninin yeniden düzenlemelerini gösterir. Malign tümörlerin hiç birinde USP6 yeniden düzenlemeleri bildirilmemiştir. USP6 yeniden düzenlemeleri tanı için yardımcı olabilmekle beraber kesin tanı için yeterli değildir (86). Ayırıcı tanısı klinik ve radyolojik özellikleri nedeniyle, basit kemik kisti, santral dev hücreli granülom, ameloblastoma, ossifiye fibroma ve odontojen keratokist ile yapılmalıdır (115).

Temel tedavisi cerrahi müdahaledir. En sık kullanılan tedavi teknikleri küretaj ve rezeksiyondur. Cerrahi tedavi seçeneklerinin dışında, enjeksiyon ajanları, embolizasyon, radyasyon ve kemoterapi de anevrizmal kemik kistinin tedavisinde kullanılabilir. Bu tedavi seçenekleri daha az invaziv oldukları için rezeke edilemeyen lezyonların tedavisinde veya adjuvan olarak kullanılabilir. Ek olarak yapılan çalışmaların bir bölümünde kalsitonin enjeksiyonu, ossifikasyon ajanları ve steroid ajanları kullanımı denenmiştir ancak bunların bir kısmında başarılı sonuçlar elde edilememiştir. Rekürrens oranları literatürde önemli farklılıklar göstermekle birlikte %15-%30 arasında değişmektedir (39, 162).

2.1.18. Basit Kemik Kisti

Basit kemik kisti, epitel tabakasına sahip olmayan, içerişi boş veya kan/kan sıvısı ile dolu bir intraosseöz psödokisttir. Bu lezyon anevrizmal kemik kisti, cherubizm, fibröz displazi, ossifiye fibrom ile birlikte kemiğe bağlı lezyonlar arasında yer almaktadır. Tarihsel süreçte hemorajik kemik kisti, travmatik kemik kisti, soliter kemik kisti veya idiyopatik kemik kisti olarak adlandırılmıştır. Genellikle uzun kemiklerde bulunmaktadır. Maksillofasiyal bölgedeki tüm kistlerin/psödokistlerin %1-2 kadarını oluşturmaktadır

(72). Basit kemik kisti oluşumunun patogenezi bilinmemektedir. Kist gelişimi ile ilgili farklı teoriler mevcuttur. Bunlardan biri travma sonrası kemiğin intramedüller alanında meydana gelen hematoma parçalanarak yerinde bir boşluk bırakmasıyla meydana geldiğidir. Dev hücreli granülom veya tümör sürecinin bir parçası olarak cerrahi sonrası geliştiği de düşünülmektedir. Sıklıkla yaşamın ikinci ve üçüncü dekadında gözlemlenirler. Cinsiyetlere göre dağılımında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Klinik olarak genellikle alveolar kanalın üstünde, korpus mandibulada lokalizedir. Maksillada nadiren ortaya çıkan vakalar mandibuladan farklı olarak anterior bölgede yer almaktadır. Asemptomatik bir klinik seyre sahiptir, ancak nadiren lezyona eşlik eden ağrıdan bahsedilir. İlişkide olduğu dişler genellikle vitaldir (49).

Radyolojik olarak düzensiz veya dalgalı, fakat iyi sınırlı, radyolüsent bir görünüme sahiptir. Genellikle uniloküler bir görünüme sahip olmakla beraber multiloküler lezyonlar da literatürde bildirilmiştir. Lezyonun boyutu 1-10 cm arasında değişmektedir. Kökler arasında tarak şeklinde radyolüsent yapılar ve kök rezorpsiyonu gözlemlenebilir. Nadiren patolojik kırık, parestezi, bukkal ve/veya lingual kemikte ekspansiyon ve alveolar kanalın apikale veya linguale itim bulgularına rastlanılabilir (147,151). Ayırıcı tanısı radiküler kist, odontojen keratokist, santral dev hücreli granülom ve odontojenik miksuma ile yapılmalıdır (160).

Tanı ve tedavisi için cerrahi ilk seçenektir. Kist kavitesinin açılmasıyla boş veya içerisi kan/kan serumu dolu olan yapı ile karşılaşılır. Kavite duvarlarının küretajını takiben, içeriye kan dolmasının sağlanması temel tedavi yöntemidir. Metilprednizolon asetat uygulaması, penisilin veya trombin ile jel köpüğün yerleştirilmesi, PRF (Platelet Rich Fibrin=Trombosit Kökenli Fibrin) veya greft uygulamaları gibi diğer tedavi yaklaşımları da mevcuttur. Cerrahi müdahale sonrası kavitede kemik oluşumu genellikle 3-12 ay arasında gerçekleşir. Spontan iyileşme bildirilen olgular da literatürde yer almaktadır. Nüks nadirdir (30,149,160)

2.1.19. Stafne Kemik Kisti

Stafne kemik kavitesi ilk kez 1942 yılında Edward C. Stafne tarafından bildirilen, nadir görülen bir patolojidir. Statik kemik boşluğu, latent kist, lingual kemik defekti ve tükürük bezi inklüzyon kisti olarak da adlandırılmaktadır (91). Sıklıkla angulus ve üçüncü büyük azı dişi hizasında, mandibular kanalın altında ve mandibula alt sınırının biraz

üstünde yerleşim gösteren, düzgün sınırlara sahip, uniloküler ve unilaterale bir radyolüsent alan olarak karşımıza çıkmaktadır. Genellikle yuvarlak ya da oval yapıdadır. Multiloküler veya bilateral formda bildirilen Stafne kemik kisti vakaları sınırlı sayıdadır. Mandibular kanin ve premolar dişler bölgesinde nadiren de olsa görülebilmektedir (87).

Erişkinlerde %0.3 insidansla en sık 5. ve 6. dekatlarda saptanır. Stafne kemik kavitesi en sık 50 yaş üzeri hastalarda bulunurken, on yaşından küçük bir hasta varlığına dair rapor bulunmamaktadır. Cinsiyetler arası dağılımı incelendiğinde erkek/kadın oranı yaklaşık 6:1'dir. Ortalama boyutu 1-3 cm arasında değişmektedir (46). Genellikle asemptomatik bir klinik seyre sahip olup, rutin radyografiler ile keşfedilmektedir. Lezyonun tam boyutunun belirlenmesi ve diğer patolojilerin dışlanması adına BT ve MRG gibi ileri görüntüleme yöntemlerinden faydalanılabilir (91).

Etiyopatolojisi halen belirsizdir. Birçok yazar Stafne kemik kistinin, submandibular tükürük bezinin bir lobunda meydana gelen hipertrofiye bağlı olarak, vasküler kompresyona bağlı kemikte meydana gelen yıkım ile ya da Meckel kartilajı kalsifikasyonundaki tamamlanmamış bir safha ile ilişkilendirmektedir. Anterior varyantın ise sublingual bez ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (14).

Ayırıcı tanısı, basit kemik kisti, periapikal lezyonlar, rezidüel kist, ameloblastoma, ossifiye fibroma, Brown tümörü ve vasküler malformasyon ile yapılmalıdır (109).

Histopatolojik olarak; herhangi bir kistik lezyon bulgusu görülmemekle birlikte, normal sublingual bez ile uyumlu mikst tükürük bezi dokusu, yağ dokusu veya kas dokusu varlığı bildirilmiştir. Stafne vakalarının çoğunda cerrahi tedavi gerekli değildir. Asemptomatik yapısı itibarıyla dikkatli radyografik takip öncelikli seçenektir. Enfeksiyon veya kist boyutlarında genişleme eğilimi söz konusu olduğunda biyopsi ve cerrahi mutlaka uygulanmalıdır (46, 112).

2.1.20. Cerrahi Siliyer Kist

Cerrahi siliyer kist, daha önce cerrahi olarak tedavi edilmiş maksiller kemiklerde ortaya çıkan, ilk kez 1927 yılında Kubo tarafından tanımlanmış, nadir görülen ve benign karakterde bir patolojidir. Postoperatif maksiller kist, solunum kisti, ektopik siliyer kist veya implantasyon kisti olarak da adlandırılır. Cerrahi silyer kist oluşumu genellikle

cerrahi sonrası meydana gelen gecikmiş bir komplikasyon olarak tanımlanır. En sık posterior maksillada meydana gelmektedir.

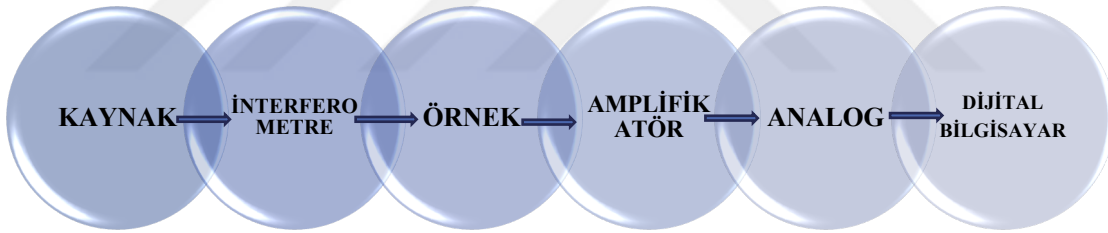
Etyolojisi belirsizdir. Teorik olarak, travmatik diş çekimi, maksiller sinüs tabanı ogmentasyonu, LeFort I, II veya III osteotomisi, Caldwell-Luc antrostomisi, yüz travması ve fraktür gibi işlemlerle ilişkili olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Maksillada görülen vakaların kökenini, çene gelişimi sırasında arta kalan ve proliferasyon potansiyelini koruyan hücrelerin oluşturduğu düşünülmektedir. Mandibulada gelişen vakalar içinse, çift-çene cerrahisi sırasında maksilla ve mandibulada aynı aletlerin kullanımına bağlı olarak maksiller sinüs epitelinin taşınarak, sıkışmasına bağlı kistin ortaya çıktığına inanılmaktadır (157). Mandibulada gelişen vaka sayısı oldukça az olmakla birlikte, bimaxiller cerrahiyi takiben on yıllar sonrasında bile bildirilen vakalar mevcuttur. Mandibular cerrahi siliyer kist gelişimini önlemek amacıyla maksillada kullanılan testere ve benzeri aletlerin uçlarının temizlenmesi veya mümkünse değiştirilmesi önerilmektedir (210). Erkeklerde görülme sıklığı kadınlardan yüksektir. Erişkinlerde genellikle yaşamın 4. ve 5. Dekatlarında ortaya çıkmaktadır. Genellikle asemptomatik bir seyre sahiptir ancak enfeksiyon varlığında ağrı ve pürülan akıntı şeklinde kendini gösterebilmektedir.

Radyolojik olarak genellikle maksiller sinüs ile yakın ilişkide, iyi sınırlı, uniloküler formda bir radyolusensidir. Kist sklerotik bir sınıra sahip olabilir. Kist büyüdükçe ilişkide bulunduğu sinüs duvarında perforasyona rastlanılabilir. Bildirilmiş nadir multiloküler cerrahi siliyer kist vakaları mevcuttur (42). Histolojik olarak, yalancı çok katlı siliyer kolumnar epitel ve bazı durumlarda goblet hücreleri içeren, küboidal epitel ile döşeli bir kisttir. Tedavisi kistin enükleasyonu olup, nüks oranının düşük olduğu öngörülmektedir (107,195).

Peighoun ve ark. yaptıkları vaka sunumunda, daha önce cerrahi işlem geçiren hastada cerrahi siliyer kist görüldüğünü ve kistin enükle edildiğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar enükleasyon sonrası vakanın 6 aylık takibinde bir nüks görülmediğini belirtmişlerdir. Kim ve ark. tarafından 60 hasta ile yapılan çalışmada kist enükleasyonu sonrası 4.7 yıllık takip süreçlerinde ortalama %20 oranında nüks görüldüğü belirtilmiştir (110,148).

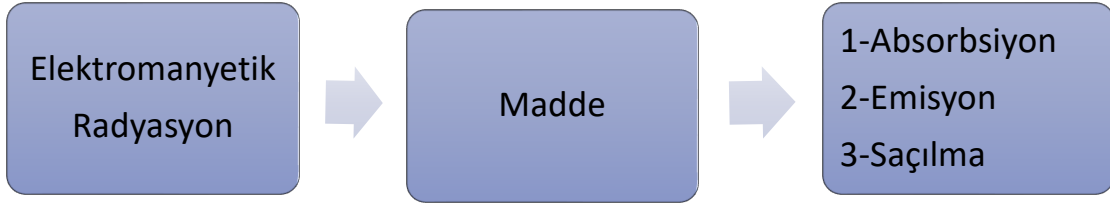
2.2. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi (FTIR) Spektroskopisi

Kızılötesi spektroskopisinin temel prensibi, radyasyonun absorpsiyonu ile kovalent bağlardaki titreşiminin ölçülmesidir. ‘Kızılötesi’ terimi, elektromanyetik spektrumun 0.78 ile 1000 mm arasındaki aralığını kapsamaktadır. Dalga boyu cm birimi olarak ‘dalga sayıları’ cinsinden ölçülmektedir. Kaynaktan gelen ışık kolimatör ile paralel hale getirilir. Devamında ışık sırasıyla; hareketli, sabit aynadan ve bir ışın bölücü sistemden meydana gelen Michelson interferometresine ulaşır. Hareketli ayna tarama sırasında konum değiştirir. Böylece infrared (IR) ışınının dalga boyunda sürekli bir değişiklik meydana getirir. Sonuç olarak, test edilen numune sürekli değişen dalga boyuna sahip IR ışınına maruz kalacak ve absorpsiyonu kaydedilecektir. Veriler daha sonra test edilen numunenin IR soğurma spektrumunu elde etmek için bilgisayar sistemi tarafından işlenir. Sabit ayna ve tarama hareketi ile hareket eden ayna, iki farklı mesafe kat etmiş özdeş iki IR ışınının yeniden birleşerek, sürekli değişen dalga boyuna sahip yeni bir ışın oluşturmasını sağlar (184).



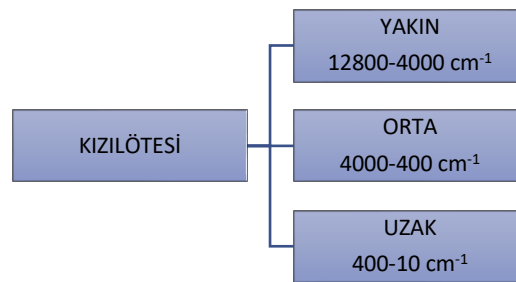
Şekil 1. FTIR Spektrometresi bileşenleri

Fourier dönüşümü, bir IR spektrumunun nihai temsili için frekansları ayırmanın basitçe matematiksel bir yoludur. Fourier dönüşümlü infrared spektroskopisinde, ışık kaynağından iletilen bütün frekansların örnek ile aynı anda etkileşime girmesi sağlanıp, frekansların zaman içerisindeki değişimi incelenmektedir. Bir moleküle ait parmak izinin belirlenmesi; soğurma, yansıma ve emisyon olarak üç farklı etkileşim yolu ile gerçekleşir (182).



Şekil 2. Spektrokopi çalışma prensibi

Moleküller tarafından emilen IR enerjisi, birbirleri ile bağlı olan atomların titreşim durumunun değişimine neden olur. Absorbe edilen enerji miktarı, atomların kütesine, moleküler bağın şekline ve atomlar arasındaki ilişkiye göre şekillenir. Kızılötesi bölgesindeki kimyasal bağların titreşimlerdeki değişim ve absorpsiyon özellikleri spektral piklerin oluşumunu sağlar. Optik izomerler dışında her fonksiyonel grup kendine özgü bir titreşim frekansına sahiptir (182). Moleküler yapının karmaşıklığı ve atomlar arasındaki etkileşim ile ilişkili olarak titreşimler üst üste binebilmektedir. Bu sebeple IR spektrumlarının hesaplamaları çekirdek hareketlerini açıklamak için bir dizi koordinat yardımı ile yapılmaktadır. Tipik bir IR spektrumunda dikey eksen, analiz edilen numune yoluyla iletilen IR radyasyonunun yüzdesini, yatay eksen ise numunenin maruz kaldığı IR frekans aralığını temsil eder. IR absorpsiyon frekansları, kimyasal tanımlama için parmak izleri olarak nitelendirilir. Kızılötesi 1400 cm^{-1} ile 10 cm^{-1} arasında değişmektedir. Çoğu fonksiyonel grubun frekans aralığı 3500 ve 1500 cm^{-1} aralığında değişmektedir. Yakın kızılötesi $12.800\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$, orta kızılötesi $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ ve uzak kızılötesi $400\text{-}10\text{ cm}^{-1}$ olarak üç ana bölüme ayrılır.



Şekil 3. Kızılötesi bölümleri

Biyolojik numuneler genellikle, çoğu molekülün absorbe ettiği ve moleküler absorpsiyonun konsantrasyonla orantılı olduğu, orta kızılötesi bölgesindeki iletim modu

yolu ile analiz edilir. Uzak kızılötesi ise daha nadir kullanılır ve inorganik moleküllerin analizinde yer alır (177). Spektroskopik yöntemler, sağlık ve hastalığıdaki karmaşık biyolojik sistemlerin moleküler ayrıntılarını incelemeye giderek daha büyük bir önem taşımaktadır. 1960'lardaki icadından bu yana FTIR çeşitli alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. İlaç keşfi, hastalık tanısı, ilaç-hücre etkileşimi, hücreler ve dokular dahil olmak üzere biyolojik numunelerin karakterizasyonu ve yapısal analizi için kullanılabilir. Numuneler ile ilgili niteliksel ve niceliksel veri elde etmeye imkan tanımaktadır. Biyolojik numuneler içerisindeki bir molekül sınıfının genel dağılım verilerinin yanı sıra, yapısal grupların dağılımlarının spesifik olarak görüntülenmesinde de faydalanılabilir. Çok değişkenli yaklaşımlar, hastalığın ilerleyişi veya biyolojik işlevi gösteren birleşik bir metrik oluşturmak için de kullanılabilir. FTIR ile tanı, patolojik tanı yöntemiyle karşılaştırıldığında, dokuların morfolojik değişikliklerinden ziyade hastalık patolojisinin altında yatan biyokimyasal değişikliklere dayanmaktadır (184). FTIR çalışmaları minimal invazivdir ve sonuçlar, numunelerin hidratlanmış, donmuş veya kurutulmuş olması dahil herhangi bir fiziksel durumundan etkilenmemektedir (207). Biyolojik numunelerin analizi için FTIR kullanımı ilk kez 1911 yılında William Weber Coblentz tarafından önerilmiştir. Bununla beraber mevcut şartlardaki (zaman, hassasiyet, tekrar edilebilirlik) kısıtlılık sebebiyle 1980'li yıllara kadar biyolojik materyallerde kullanımı oldukça kısıtlı kalmıştır. Tek elemanlı dedektörlerden odak düzlemi dizisi (FPA) dedektörlerine geçiş ve civa-kadmiyum-tellür IR dizilerinin gelişmesi, düşük maliyetli mini bilgisayarların varlığı ve çok değişkenli istatistiksel analizin (MSA) yer alması ile FTIR'ın kimyasal görüntüleme yeteneklerinin önü açılmıştır (28).

2.2.1. FTIR'ın Güncel Gelişmeler İle Kazandığı Avantajlar

1- **Veri İşleme Avantajı:** FTIR, interferometriyi kontrol eden, sayısallaştırılmış interferogramları toplayan ve IR spektrumlarını hesaplayan yüksek verimli mini bilgisayarlara dayandığından, spektral veriler artık elektronik cihazlarda kolayca saklanabilir ve manipüle edilebilir.

2- **Kaçak Işık Avantajı:** İnterferometre her IR frekansı farklı şekilde modüle ettiğinden, FTIR'da başıboş ışığa eşdeğerlilik yoktur. Bu absorbans değerlerinin üç absorbans biriminin ötesinde lineer kaldığını göstermektedir.

3- Jaquinot Avantajı: İnterferometrelerde artık dedektöre giden enerji miktarını sınırlayan yarıklar yoktur. FTIR spektrumunun çözünürlüğü yalnızca hareket eden aynanın sıfır noktasından uzaktaki yol uzunluğu ile tanımlanır. Bu avantaj, küçük bir numunenin optik verimi sınırladığı durumlarda özellikle faydalıdır.

4- Felgett Avantajı: Dedektör tüm frekansları aynı anda gözlemlediğinden, sinyalin ‘çoklanmış’ olduğu söylenir. İnterferometrenin hareketli aynasının tam bir taraması, ‘dağıtıcı taramanın’ ihtiyaç duyacağı süreyi kısaltır. Rastgele gürültüyü azaltmak için tekrarlayan taramalar birlikte eklenerek gürültü azaltılabilir.

5- Connes Avantajı: Hareketli ayna konumun izlendiği araçlar, dahili bir HeNe referans lazerinin kullanımını içerir. Bu lazer aynı zamanda dahili bir dalga boyu kalibrasyon standartı olarak da kullanılır. Bu nedenle FTIR spektrometrelerinin çoğunun dalga boyu doğruluğunun 0.001cm^{-1} içinde olduğu bildirilir (28).

2.2.1.1. FTIR Spektroskopisinin Avantajları

- 1- Analiz için düşük numune miktarı yeterlidir.
- 2- Reaktif içermeyen bir tekniktir.
- 3- Moleküler düzeyde değişikliklerin hızlı ve invaziv olmayan bir şekilde tespitini sağlar.
- 4- Hesaplamalı bir yöntemdir ve değerlendirme, numunenin hızlı ve objektif yorumlanabilmesini sağlar.
- 5- IR ışınları X-Ray, UV ve gama ışınları gibi biyolojik numunelerde hasar oluşturmamaktadır (177).

2.2.1.2. FTIR Spektroskopisinin Dezavantajları

- 1- Spektral analiz çok özel bölgelere dayalıdır ve suyun varlığı bu bölgelerde karışıklığa sebep olabilir.
- 2- Spektrum analizinin yorumlanması uzmanlık gerektirmektedir.
- 3- FTIR spektroskopisi elementleri veya iki atomlu molekülleri tespit edemez.

4- Farklı bileşenlerin benzer spektral bölgelerde örtüşmesi yanlış yorumlamalara neden olabilir (140). Fourier Dönüşümlü Kızılötesi spektroskopisi biyolojik yapılarda hasara sebep olmadan, numunelerin moleküler düzeyde incelenebilmesine olanak sağlar. Hücre ve doku düzeyinde meydana gelen değişimler hakkında veri sağlayabilmesi ile hastalıkların teşhisinde ve gelişiminin takibinde aktif olarak kullanılmaktadır.

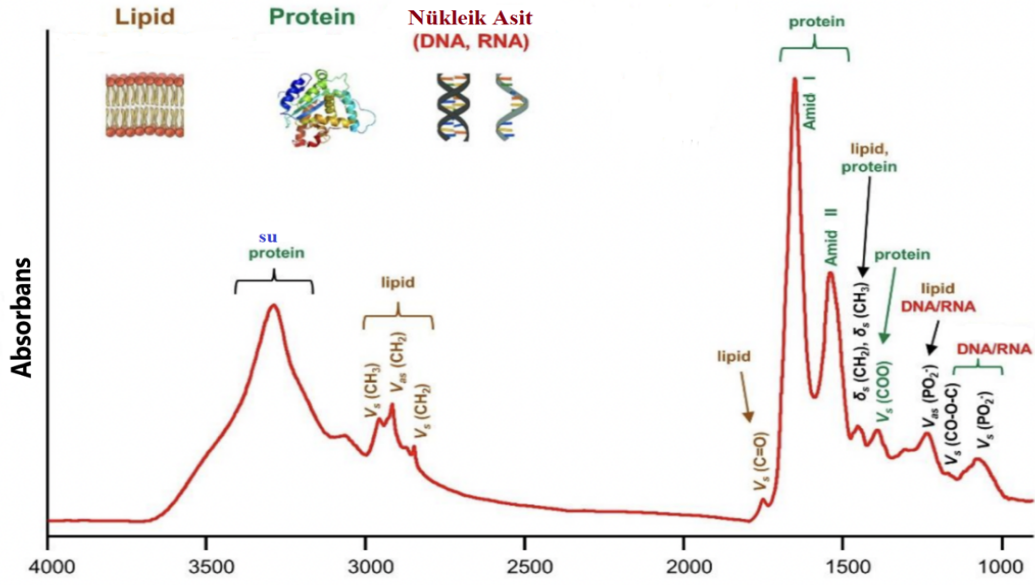
Örnek hazırlık süreci minimum düzeyde olup, analiz sonucunda mevcut tüm makromoleküllere dair detaylı bilgi edinilmesine yardımcı olmaktadır. Numunenin katı, sıvı, toz ya da gaz olmasından bağımsız olarak uygun analiz tekniği ile inceleme yapılabilmektedir. FTIR aracılığıyla elde edilen verilerin işlenmesi ve saklanması kolaydır (164).

2.2.2. ATR-FTIR (Zayıflatılmış Toplam Yansım-Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi)

Geleneksel FTIR spektroskopisi, kızılötesi ışının numuneden doğrudan geçirilmesini içerir; ancak ATR-FTIR spektrometresi daha yeni ve basit bir yaklaşımdır. Bu teknik, ATR kristalinin üzerine yerleştirilen numune ile direkt temas edildiğinde dahili olarak yansıyan bir ışıktan gelen kızılötesi radyasyondaki değişiklikleri ölçmektedir. Bu teknik için çinko selenid (ZnSe), çinko sülfid (ZnS), germanyum (Ge), silikon (Si), elmas gibi yüksek kırılma indeksine sahip bir yansım elemanına ihtiyaç vardır. Malzeme özelliklerinden dolayı ZnSe, Ge ve elmas en sık kullanılanlardır. Germanyum yüksek kırılma indeksi ile ilişkili olarak kauçuklar gibi yüksek düzeyde emici numuneler için özellikle kullanışlıdır, ancak spektral bölgesi $600-5.000 \text{ cm}^{-1}$ ile sınırlıdır. Çinko Selenit daha geniş bir spektral bölgeye ($500-20.000 \text{ cm}^{-1}$) sahiptir, fakat yalnızca sıvılar veya yumuşak materyallerde kullanılabilir. Bu materyal pH değeri 5'in altında veya 9'un üstünde olan numunelerde kullanılamamaktadır. Elmas, maliyetine rağmen geniş spektral bölgeye ($10-45.000 \text{ cm}^{-1}$), daha yüksek dirence sahip olması ve kimyasal olarak inert olması nedeniyle olarak en çok tercih edilen kristal malzemesidir (89). İletim modu ile yapılan deneyler, ortaya çıkan spektrumların, ışık saçılması, kırılma ve dağılma gibi bir dizi fiziksel olaydan güçlü bir şekilde etkilenmektedir. ATR modu, iletim spektroskopisine kıyasla farklı optik özelliklerle çalıştığından bahsi geçen spektral problemlerden kaçınılmasına yardımcı olmaktadır. ATR ölçümlerinde numunedeki IR

ışığının penetrasyon derinliği numune kalınlığından bağımsızdır. Bu sebeple ATR modunda yapılan görüntülemeler su gibi güçlü kızılötesi emilimi olan maddeleri ve kalın veya soğurma özelliği yüksek numuneleri ölçmek için özellikle uygundur. Mikroskopta bir ATR hedefi kullanıldığında, ATR ögesinin yüksek kırılma indeksi nedeniyle uzamsal çözünürlükte artış meydana gelir. ATR sayesinde elde edilen çoklu yansıma, daha yoğun bantlar ve spektrumların çözünürlüğünde artış sağlamıştır (99). Tüm bu sebeplerden biyomedikal numunelerin incelenmesinde kullanılabilecek güçlü bir araçtır. Biyolojik örneklerde 1800 ile 900 cm^{-1} arasındaki aralık, önemli biyomoleküller ilgili yüksek bilgi yoğunluğuna sahip olduğu için 'biyoparmak izi' bölgesi olarak tanımlanmaktadır.

ATR-FTIR görüntülemenin temel avantajlarından bir tanesi spektral ölçümlerden önce çok az numune hazırlığı gereksinimi olması veya hiç gereksinim olmamasıdır. Numune üzerinde herhangi bir değişikliğe neden olmayan, tahribatsız, düşük maliyetli bir tekniktir (7). Biyolojik yapıları görüntülemeye (doku gibi) ATR elemanına yüksek basınç uygulanması durumunda örnekler üzerinde deformasyona ve spektral kaymalara sebep olabilmektedir. Bu sebeple ATR-FTIR görüntüsünü yakalayabilmek için basınç miktarını mümkün olan en düşük seviyede uygulamak gereklidir (99). ATR modunu kullanan başarılı spektral edinim için iki ana gereklilik vardır. İç yansımanın meydana gelebilmesi için incelenen numunenin kırılma indeksinin ATR ünitesinin sahip olduğu kristalin kırılma indeksinden düşük olması gerekmektedir. Genişliği azalan dalga kristalin yalnızca 0.5-5 μm ötesine uzandığı için kristal numune ile temas halinde olmalıdır (89). Çok yönlü ve yararlı olmasına rağmen, FTIR spektroskopisi, güvenilirliği sağlamak ve sonuçları optimize etmek için uygun spektral işlem gerektirir.



Şekil 4. ATR-FTIR örnek grafiği (167)

Tablo 3. Biyolojik materyal incelemesinde kullanılan örnek frekans bantları

Bant Pozisyonu	Tanım	Kaynaklar
836 cm ⁻¹	DNA B-formu sarmal yapısı	192
931 cm ⁻¹	DNA Z formu	5
1030 cm ⁻¹	C-O gerilme ve C-O bükülme: karbonhidrat	130, 203
1076cm ⁻¹ - 1080 cm ⁻¹	PO ⁻² simetrik bükülme: Nükleik asitler ve fosfolipidler	20
1104 cm ⁻¹	P-O-P simetrik bükülme: RNA	88, 130
1115 cm ⁻¹	C-O, C-C gerilme, C-O-C asimetrik gerilme, P-O-C simetrik gerilme: Fosfodiesterler, RNA	25, 130
1123 cm ⁻¹	C-O bükülme: Riboz	88
1163 cm ⁻¹	C-OH asimetrik bükülme : serin, tirozin ve treonin aminoasitleri	76
1239 cm ⁻¹	PO ₂ ⁻ asimetrik bükülme: Nükleik asitler	150, 163

1308 cm ⁻¹	Amid III: C-N gerilme ve N-H bükülme	48
1397 cm ⁻¹	COO ⁻ simetrik bükülme: Yağ asitleri aminoasitler	78
1438 cm ⁻¹	Keratin	77
1455 cm ⁻¹	CH ₂ bükülme : az miktarda protein katkısı ile çoğunlukla lipid	76
1458 cm ⁻¹	Kolajen	130
1470 cm ⁻¹	CH ₂ makaslama: Yağ	36
1474 cm ⁻¹	Asimetrik CH ₂ bükülme: "Keratin	77
1537cm ⁻¹ - 1541 cm ⁻¹	Amid II: Protein(%60 N-H bükülme, %40 C-N gerilme)	25
1543 cm ⁻¹	Amid II: (%60 N-H bükülme, %30 C-N gerilme, %10 C-C gerilme)	104
1550 cm ⁻¹	Amid II: (%60 N-H bükülme, %30 C-N gerilme, %10 C-C gerilme)	104
1638cm ⁻¹ - 1641 cm ⁻¹	Amid I: Protein (%80 C=O gerilme,%10 N-H bükülme, %10 C-N gerilme)	25
1739cm ⁻¹ - 1744 cm ⁻¹	Ester C=O gerilme: Trigliserit ve kolestrol esterleri	134
2852cm ⁻¹ - 2857 cm ⁻¹	CH ₂ simetrik gerilme: Genellikle yağ	64, 211
2871 cm ⁻¹	CH ₃ simetrik gerilme: Genellikle protein	25, 211
2928 cm ⁻¹	CH ₂ asimetrik gerilme: Genellikle yağ	80,211
2959 cm ⁻¹	CH ₃ asimetrik gerilme: Genellikle yağ	80, 211
3015 cm ⁻¹	Lipid ve kolesterol esterleri	43
3063 cm ⁻¹	Amid B: protein	25
3286cm ⁻¹ - 3308 cm ⁻¹	Amid A: protein (N-H gerilme)	25, 94

2.2.2.1.Sinyal Ön İşleme ve Veri Analizi

Spektral edinimden sonraki temel adımlardan bir tanesi veri ön işlemesidir. FTIR verilerinin analizinin doğruluğunu arttırmak amacıyla fiziksel, makroyapısal ve çevresel faktörlerden kaynaklı alakasız sinyal katkılarını ortadan kaldırmak veya azaltmak için ön işleme tabi tutulması gerekmektedir. Ön işlem, arka plan çıkartma, spektrum bölgesi seçimi, spektral yumuşatma, ışık saçılım düzeltmesi, taban çizgisi ayarlaması, normalleştirme, spektral farklılaşma ve aykırı değer gidermeyi amaçlamaktadır. Kısaca ön işleme, fiziksel müdahaleleri ortadan kaldırarak ilgilenilen sinyali vurgulamak için kullanılmaktadır. İşlem adımlarının yanlış kullanımı, verilerin güvenilirliği üzerinde ciddi bir etkiye sahiptir. Bununla birlikte çevresel, deneysel ya da teknik koşulların bir sonucu olarak veri setleri değişkenlik gösterebilir. Sırasıyla nem, numune morfolojisi ve açısal sürüklenme gibi faktörlerin hepsi spektral kalite, tekrarlanabilirlik ve yeniden üretilebilirlik üzerinde olumsuz etkiye sahiptir (172, 206).

2.2.2.2.Keşif Analizi

FTIR spektral verileri genellikle muazzam miktarda biyokimyasal bilgi içeren binlerce değişken ve ölçüm içermektedir. Verideki örnekleri farklılaştıran özellikleri bulma yeteneğine sahip matematiksel araçlar uygulanmaktadır. Elde edilen bilgilerin yorumlanabilmesi için tek değişkenli, iki değişkenli analiz ve çok değişkenli analiz gibi keşfedici analizlere ihtiyaç duyulmaktadır. Tek değişkenli analiz, belirli dalga sayısındaki yoğunluk gibi tek bir özelliği değerlendirirken, iki değişkenli analizde aynı anda iki farklı özellik değerlendirilebilmektedir. Çok değişkenli analiz ise spektrumların birkaç özelliğinin veya tüm spektrumların aynı anda değerlendirilebilmesine olanak sağlar. Temel Bileşenler Analizi ((Principal Component Analysis), PCA), en yaygın kullanılan çok değişkenli keşifsel analiz yöntemidir. Orijinal koordinat sistemini, veriler arasından en iyi açıklayan temel parçalar üzerinden tanımlayan bir koordinat sistemine dönüştürerek verilerin karmaşıklığını azaltmayı amaçlar. PCA sayesinde istenmeyen gürültüler ayıklanabilir ve hesaplamaların karmaşıklığı azaltılmış olur. Spektral veri boyutsallığının azaltılması için sık kullanılan etkili bir yöntemdir (172, 206).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Araştırmaya dahil edilen kişiler, İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Kliniği'ne başvuran, 18 yaş üstü, yapılan klinik ve radyolojik muayeneleri sonucunda maksilla veya mandibulada yerleşim gösteren radiküler, dentigeröz ve keratokist ön tanısına sahip hastalar arasından seçilmişlerdir. Cinsiyet göz önünde bulundurulmamıştır. Çalışmaya kemoterapi/radyoterapi gören, bifosfonat kullanımı olan, epilepsi gibi nörolojik hastalığı bulunan, osteoporoz/osteopetrozis hastalığı bulunan, tedavi sonrası öneri ve takiplere uyamayacak düzeyde kooperasyon sağlanamayan ve hamile hastalar dahil edilmemiştir.

Çalışmamız Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisinin odontojen keratokist tanısında altın standart olarak kabul gören histopatolojik inceleme ile paralel sonuçlar elde edilebilmesini sorgulamak amacıyla kurgulanmıştır.

Çalışmamız *'İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 04.03.2020 tarihli toplantısında 463 sayı numaralı karar'* altında onay almıştır. Çalışmaya katılan hastalara ince iğne aspirasyon biyopsisinin ne amaçla ve nasıl yapıldığı, işlem sırasında ve sonrasında yaşanabilecek komplikasyonlar ile ilgili bilgi verilmiştir. Hastaların sözel ve yazılı onamları alınmıştır.

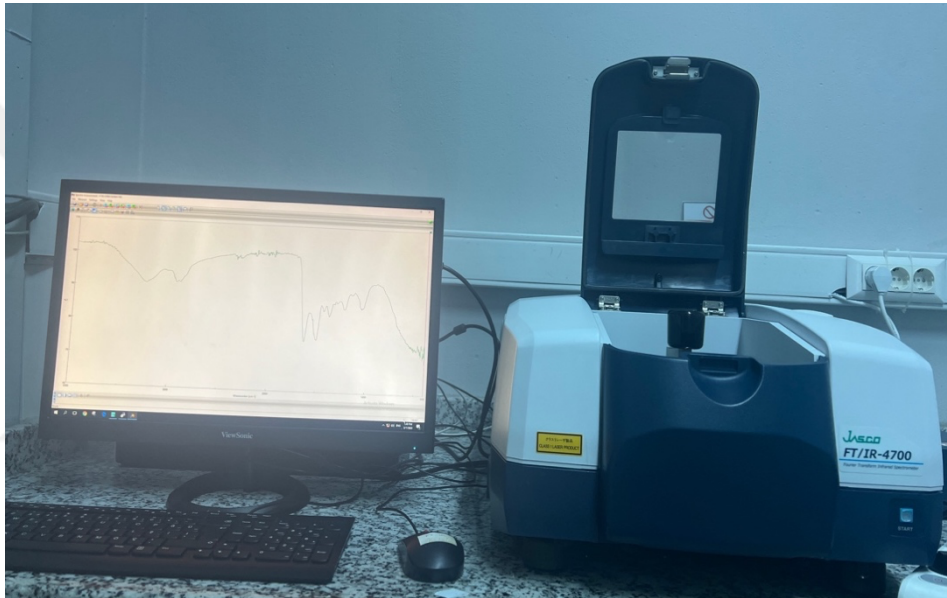
3.2. Çalışma Planı

Klinik ve radyolojik muayene sonrası çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalardan lokal anestezi uygulanmadan, 21 gauge iğne ve 5cc'lik tek kullanımlık enjektörler ile kist sıvısı aspire edilerek ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmıştır. Aspirasyondan elde edilen sıvı materyal histopatolojik inceleme için İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Oral Patoloji Anabilim Dalı'na gönderilmiştir.

Gönderilen aspirasyon materyali, sitosantrifujde 800 devirde 10 dakika santrifüje edildikten sonra, tüplerin dibinden alınan materyalden yayma lam hazırlanmıştır. Histopatolojik inceleme için hazırlanan lam %96'lık alkolde fikse edilip, hematoksilin eozin yöntemi (H&E) ile boyandıktan sonra ışık mikroskopunda incelenmiştir. Kalan sıvı

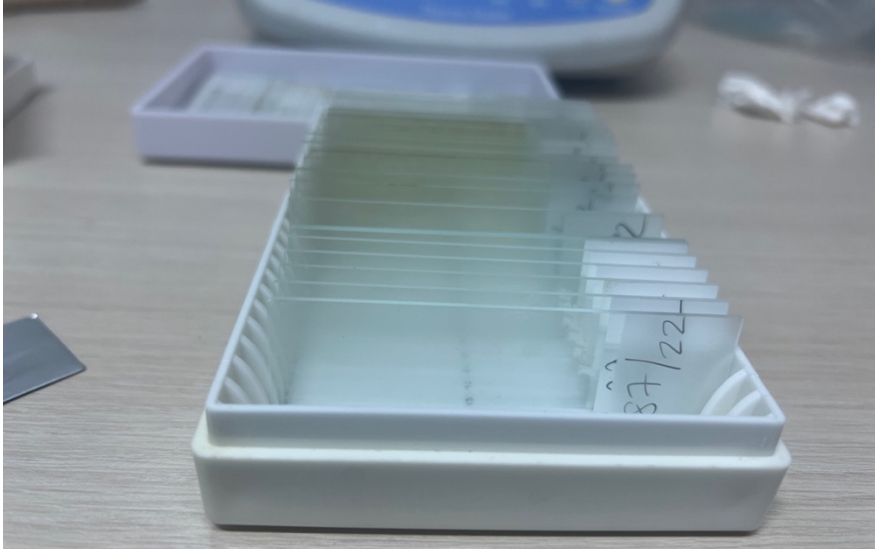
örneği $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ dondurularak inceleme için saklanmıştır. İnfrared incelemesinden 72 saat önce örnek numarası ile işaretlenmiş lam üzerine yayılarak oda sıcaklığında kurumaya bırakılmıştır.

Örneklerin infrared analizi JASCO Corporation 2967-5 Ishikawa-machi, Hachioji-shi, TOKYO, JAPAN, C034661788 seri numaralı FTIR spektrometre (Jasco, FT/IR 4700) cihazı ile yapılmıştır.

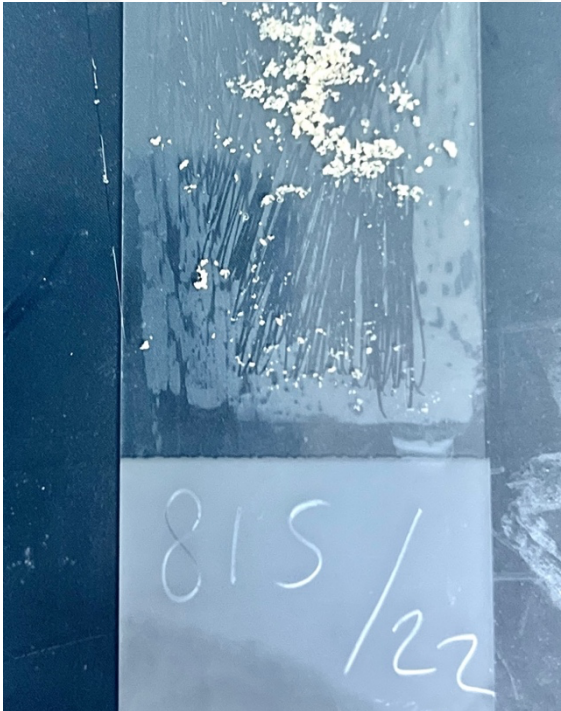


şekil 5. Jasco, FT/IR 4700 cihazı ve örnek diyagram

Analiz, elmas Gladi zayıflatılmış toplam yansıma (ATR) aracı ve bir kristal plaka ile donatılmış Jasco'dan sıvı nitrojenle soğutulmuş cıva kadmiyum tellür (MCT) ile uygun yazılım, JASCO Spectra Manager sürüm 2 kullanılarak gerçekleştirilmiştir. IR spektrumları, $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ aralığında, 32 tarama ve 4 cm^{-1} çözünürlük ile ölçülerek, kaydedilmiştir. Örnek görüntülemelerinden önce 'background' yani arka plan çekimleri yapılmıştır. Bilgisayar programı yardımıyla örnek spektrumlardan matematiksel olarak veri çıkarılması sağlanmıştır. Lam üzerinde oda sıcaklığında kurutulup hazırlanmış numuneler, yüzeyden steril, tek kullanımlık bistüri yardımıyla kazınarak toz haline getirilmiştir.



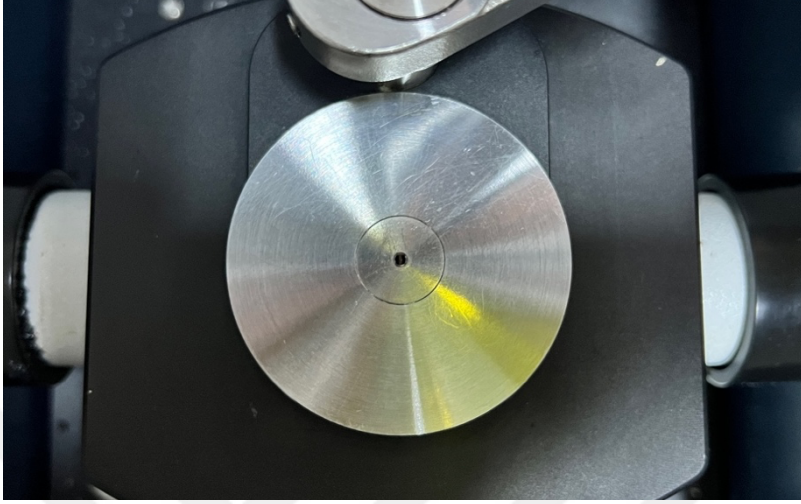
Şekil 6. Lam üzerinde kurutulmuş sıvı materyaller



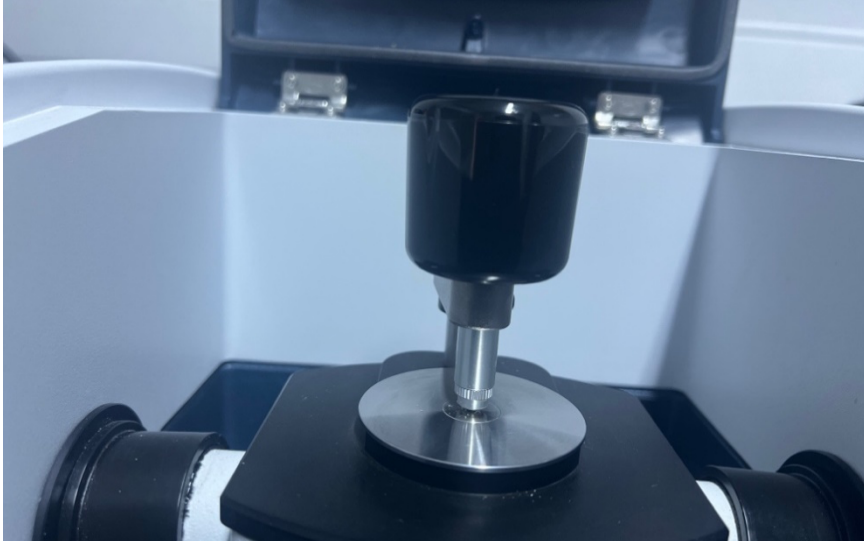
Şekil 7. Lam üzerindeki örnek materyalin kazınarak incelemeye hazırlanması

Toz haline getirilen numuneler ATR ünitesinin elmas/MCT'sine yerleştirilmiştir. Her numunenin sahip olduğu heterojenite sebebiyle, görüntüleme numunenin karıştırılması ile ortalama üç kez tekrarlanmıştır. Numuneler arasındaki geçiş sağlanırken cihaza ait numune bölmesi, dedektör muhafazası ve interferometre alkol ile ıslatılmış

yumuşak bir bez yardımıyla temizlenmiş ve kuruması beklenilmiştir. Ölçüm süresi her numune için ortalama bir dakika olarak hesaplanmıştır.



Şekil 8. Jasco, FT/IR 4700' e ait ATR kristal yüzeyi



Şekil 9. Cihaza numune yerleştirilmesi ve görüntülemelerin gerçekleştirilmesi

Histopatolojik ön tanı sonrası hastaların kist enükleasyonu ameliyatları İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Enükleasyon sonrası elde edilen epitel örnekleri inceleme için 'İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Oral Patoloji Anabilim Dalı'na gönderilmiştir. Doku biyopsisi alınan parçalar %10 luk tamponlanmış formalinde en az bir gece fikse edildikten sonra rutin doku takibinden geçirilip parafin bloklar hazırlanmıştır. Bu bloklardan elde edilen 3 mikron kalınlığındaki kesitler hematoxilen eozin ile boyanıp ışık mikroskopunda incelenmiştir. Histopatolojik inceleme sonrası varılan daimi tanılara hasta dosyalarından ulaşılmıştır.

Daimi tanıları sonrasında çalışma örnekleri radiküler kist, dentigeröz kist ve keratokist olmak üzere üç ana grup başlığı altında toplanmıştır. Çalışma grupları arası örnek dağılımları şu şekildedir; 21 hastaya ait radiküler kistten elde edilen 37 örnek, 12 hastaya ait odontojen keratokistten elde edilen 17 örnek, 7 hastaya ait dentigeröz kisten elde edilen 10 örnek.

Tablo 4. Çalışmaya dahil olan kist gruplarının dağılımı ve toplam örnek sayıları

Kist Grupları	Sayı	Toplam Örnek
Radiküler Kist	21	37
Dentigeröz Kist	7	10
Odontojen Keratokist	12	17
Toplam	40	64

İnfrared spektrometresi ile elde edilen 400-4000 cm^{-1} aralığında yer alan bilgisayar verileri, Microsoft Excel yardımıyla başlangıç noktaları 0, tepe noktaları 100 olacak şekilde normalize edildi. Mevcut her örnek için elde edilen normalize veriler üç ana grup başlığı altında toplandı. Her bir grup için tüm örneklerin aritmetik ortalamaları ile birer grafik oluşturuldu. Her grubun içerisindeki bağımsız veriler ve her grup için ortalama ile elde edilen veriler analiz edildi. Gruplar arası karşılaştırmalar için Graphpad

Prism 10. yardımı ile one-way ANOVA yöntemi ve Kruskal-Wallis analizi kullanıldı. Analiz sonuçları grafik haline dönüştürülerek, benzer pik noktasındaki farklı grupların pik yüksekliklerine göre dağılımları incelendi. Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi bağımsız gruplar arasındaki farklılıklarının analizinde kullanılmaktadır (17).

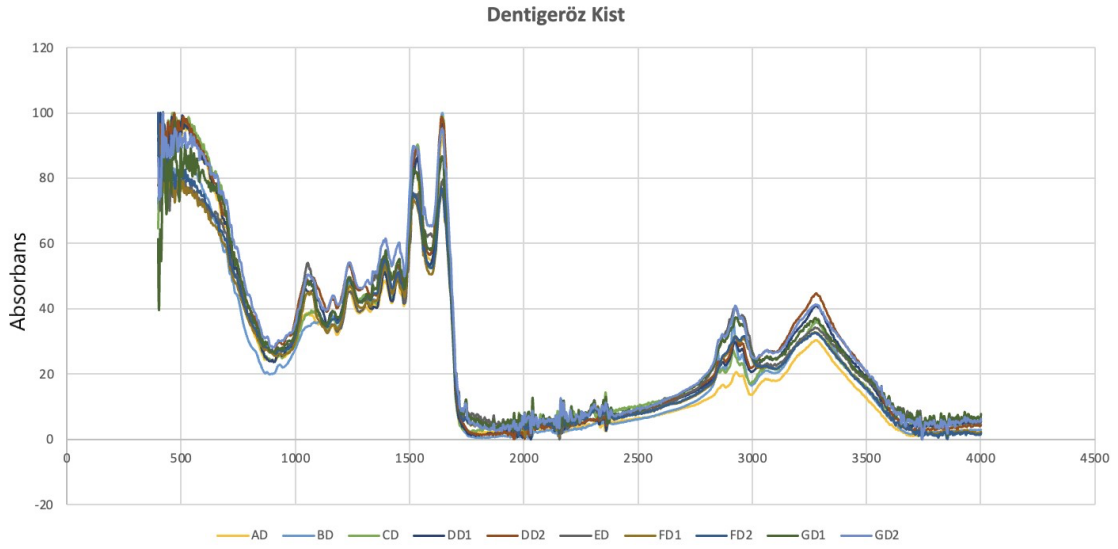
Çok değişkenli istatistiksel analiz olan PCA, veri azaltmanın basit bir yöntemidir. Büyük veri kümesinden ilgili verilerin çıkartılmasında kullanılmaktadır. LDA (Linear Discriminant Analysis, Lineer Diskriminant Analizi) ise patolojik özellik çıkarımı için kullanılmaktadır (62) .

Çok değişkenli istatistiksel analiz için 900-1800 cm^{-1} aralığındaki spektrumlar kullanıldı (3). Ardından bu dalga boyu bölgelerinde belirli yapıları bulmak için LDA uygulandı. PCA, belirli bir spektral veri seti içerisindeki temel eğilimleri tanımlamak ve çıkartmak için kullanıldı. LDA'da odontojen keratokist, dentigeröz kist ve radiküler kist örneklerinin ayrımını sağlamak için istatistiksel olarak anlamlı bileşenler kullanıldı. Analizin onaylanması ve doğrulanması için; bir tanesini dışarıda bırakma, çapraz doğrulama, LOOCV (Leave-one-out Cross Validation) metodu uygulandı (62). PCA ve LDA ve alıcı işlem karakteristiği (ROC) analizi için R-Studio Açık Kaynak İstatistik paketi kullanıldı (194). Duyarlılık ve özgüllük değerlerini belirlemek için LDA sonuçları karşılaştırıldı.

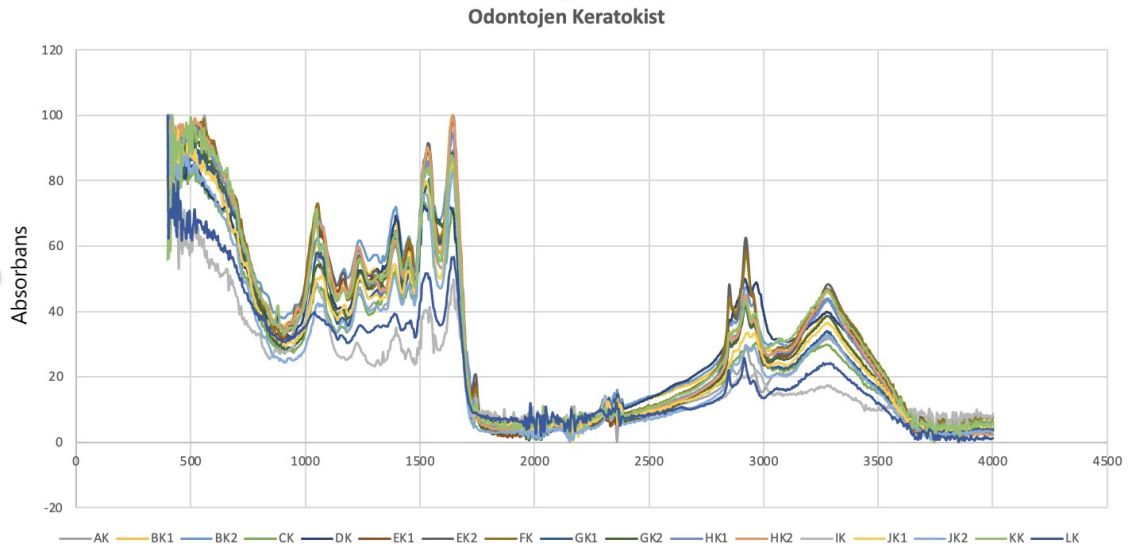
Ham veriler üzerinden gerçekleştirilen analizler sonrasında, pik noktalarının üst üste çakışması ile kapanabilecek bant değerlerinin saptanması için 400-4000 cm^{-1} aralığından elde edilen tüm verilere Savitzky-Golay algoritması kullanıldı. İkinci türeve ait tüm pik noktaları belirlendi.

4. BULGULAR

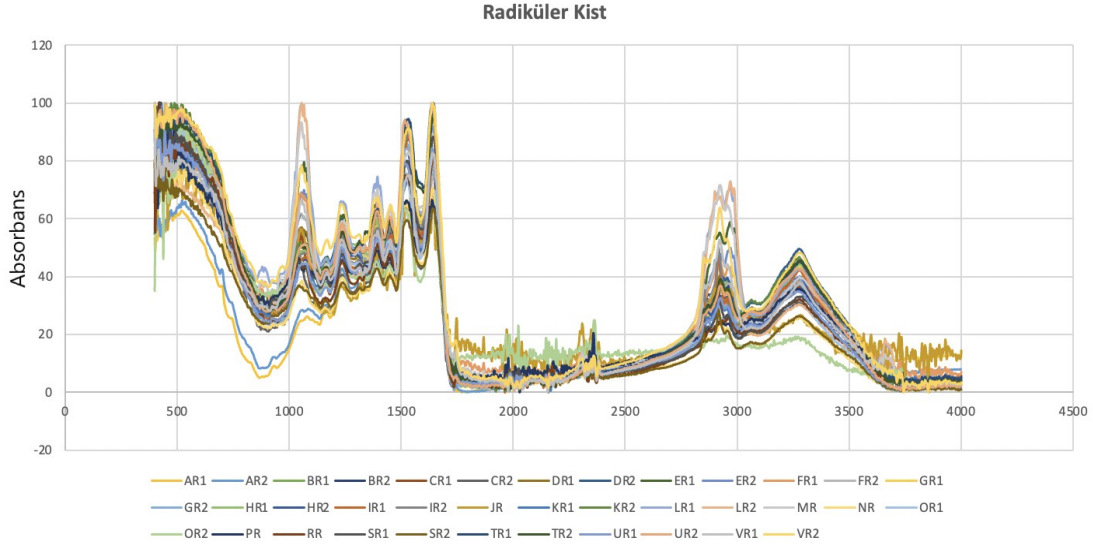
Çalışmamızda toplamda 40 hastaya ait 64 adet örnek toplandı. Nihai histopatolojik tanı sonrası gruplar arası ayırım sağlandı. Tüm kist grupları için Microsoft Excel yardımı ile normalizasyon uygulanarak, dentigeröz kistler (Şekil 10), odontojen keratokistler (Şekil 11) ve radiküler kistler (Şekil 12) için pik noktası grafikleri oluşturuldu.



Şekil 10. Tüm Dentigeröz kistlerin FTIR spektrumları

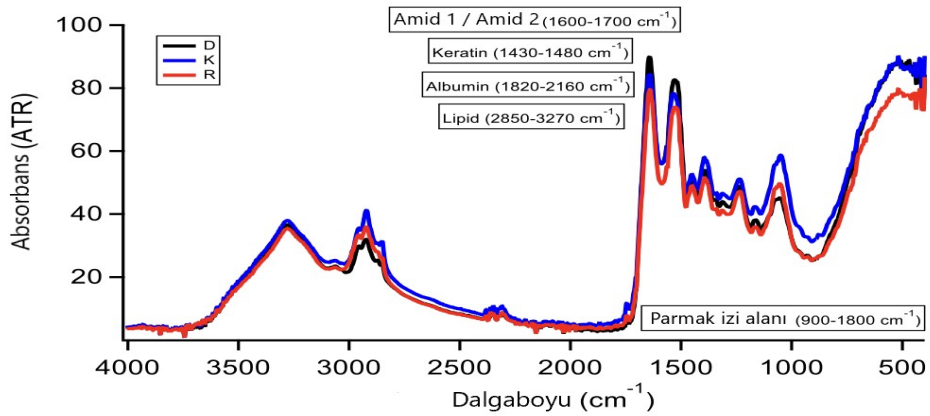


Şekil 11. Tüm Odontojen keratokistlerin FTIR spektrumları

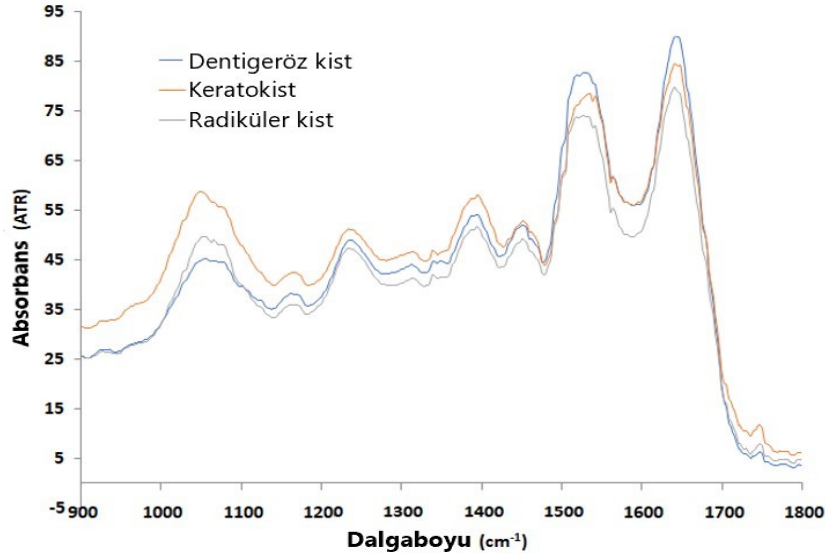


Şekil 12. Tüm Radiküler kistlerin FTIR spektrumları

Çalışmamızda yer alan dentigeröz kist, odontojen keratokist ve radiküler kist gruplarına ait numunelerin ortalama değerlerinin buluşturulduğu grafik hazırlandı. Şekil 13'de dentigeröz kist, odontojen keratokist ve radiküler kist numuneleri için FTIR sisteminin düzeltilmiş spektrumları izlenmektedir. Biyolojik materyaller için parmak izi bölgesi olarak geçen $900-1800\text{ cm}^{-1}$ bant aralığı grafiği bu aralıkta kalan pik noktalarının tespiti için oluşturuldu (Şekil 14).

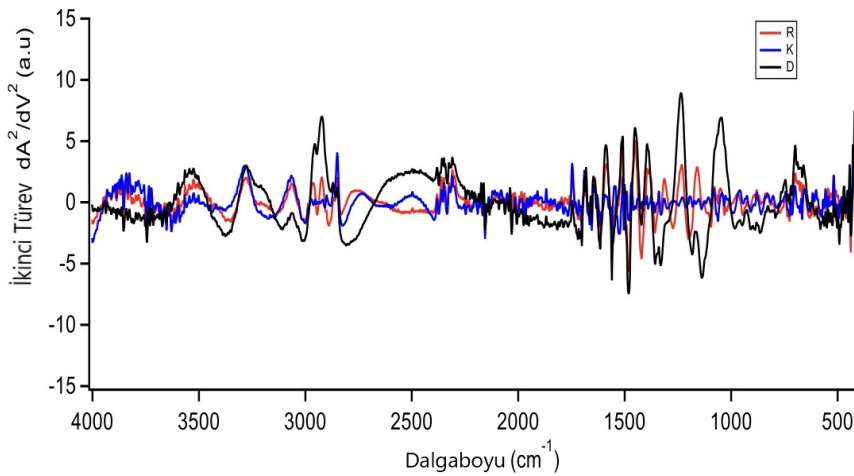


Şekil 13. Dentigeröz kist, odontojen keratokist ve radiküler kist gruplarının FTIR spektrumlarının ortalama ham verileri



Şekil 14. Dentigeröz kist, odontojen keratokist ve radiküler kist gruplarının FTIR spektrumlarının protein bölgesinin (parmakizi) ortalama ham verileri. (900-1800 cm^{-1} çalışma aralığı)

Ham verilerden elde edilen sonuçlar değerlendirildikten sonra, üst üste gelebileceği düşünülen pik noktalarını ayırabilmek adına Savitzky-Golay algoritması kullanılarak, ikinci türev spektrumu hesaplandı (Şekil15). İkinci türev pik noktaları incelendiğinde en büyük farklılık keratin için pik noktası olarak geçen 1430-1480 cm^{-1} bant aralığında görüldü. Keratine ait bu bant aralığında yalnızca odontojen keratokistlere ait bir pik noktası tespit edildi.



Şekil 15. Dentigeröz kist, odontojen keratokist ve radiküler kist gruplarının FTIR spektrumlarının ikinci türevine ait veriler.

Örneklerin infrared analizi gerçekleştirildikten sonra her bir gruba ait oluşturulan grafikler doğrultusunda ham verilerden elde edilen pik noktaları Tablo 5’ de, ikinci türeve ait pik noktaları Tablo 6’da gösterilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalar için Graphpad Prism 10. yardımcı ile one-way ANOVA yöntemi ve Kruskal-Wallis analizi kullanıldı. Analiz sonuçları grafik haline dönüştürülerek, benzer pik noktasındaki farklı grupların pik yüksekliklerine göre dağılımları incelendi. Pik noktalarına göre oluşturulan grafikler sırasıyla :

Pik 1 = 1054-1064 cm^{-1} bant aralığı, PO_2 simetrik bükülme: Nükleik asitler ve fosfolipidler bölgesi olarak tanımlanmaktadır (Şekil 16). $p < 0.002$ Dentigeröz kistler grubunda, odontojen keratokistler ve radiküler kistler gruplarına göre anlamlı derecede azalma görülmüştür. Çalışma grupları arası dağılım odontojen keratokistler > radiküler kistler > dentigeröz kistler şeklinde görülmektedir.

Pik 2 = 1238-1241 cm^{-1} bant aralığı, PO_2 asimetric bükülme: Nükleik asitler bölgesi olarak tanımlanmaktadır (Şekil 16). $p < 0.0001$ radiküler kistler grubunda, dentigeröz kistler ve odontojen keratokistlere göre anlamlı derecede azalma vardır. Çalışma grupları arası dağılım odontojen keratokistler > dentigeröz kistler > radiküler kistler şeklinde görülmektedir.

Pik 3 = 1392-1396 cm^{-1} bant aralığı, COO^- simetrik bükülme: Yağ asitleri ve aminoasitler bölgesi olarak tanımlanmaktadır (Şekil 17). Çalışma grupları arası dağılım odontojen keratokistler > radiküler kistler > dentigeröz kistler şeklinde görülmektedir.

Pik 4 = 1450- 1455 cm^{-1} bant aralığı, CH_2 bükülme: az miktarda protein katkısı ile genellikle lipid bölgesi olarak tanımlanmaktadır (Şekil 17). Çalışma grupları arası dağılım odontojen keratokistler > radiküler kistler > dentigeröz kistler şeklinde görülmektedir.

Pik 5 = 1529-1533 cm^{-1} bant aralığı, Amid II (%60 N-H bükülme, %40 C-N gerilme) protein bölgesi olarak tanımlanmaktadır (Şekil 17). Çalışma grupları arası dağılım dentigeröz kistler > radiküler kistler > odontojen keratokistler şeklinde görülmektedir.

Pik 6 = 1639 – 1644 cm^{-1} bant aralığı, Amid I (%80 C=O gerilme, %10 N-H bükülme, %10 C-N gerilme) protein bölgesi olarak tanımlanır (Şekil 17). Çalışma

grupları arası dağılım dentigeröz kistler > radiküler kistler > odontojen keratokistler şeklinde görülmektedir.

Pik 7 = 1745-1749 cm^{-1} bant aralığı, Ester C=O gerilme, trigliserid ve kolesterol esterleri bölgesi olarak tanımlanır (Şekil 17). $p < 0.0027$, dentigeröz kistler grubunda, odontojen keratokistler ve radiküler kistler gruplarına göre anlamlı derecede azalma vardır. Çalışma grupları arası dağılım odontojen keratokistler > radiküler kistler > dentigeröz kistler şeklinde görülmektedir.

Pik 8 = 2850-2859 cm^{-1} bant aralığı, CH_2 simetrik gerilme, genellikle lipid bölgesi olarak tanımlanır (Şekil 18). Çalışma grupları arası dağılım odontojen keratokistler > radiküler kistler > dentigeröz kistler şeklinde görülmektedir.

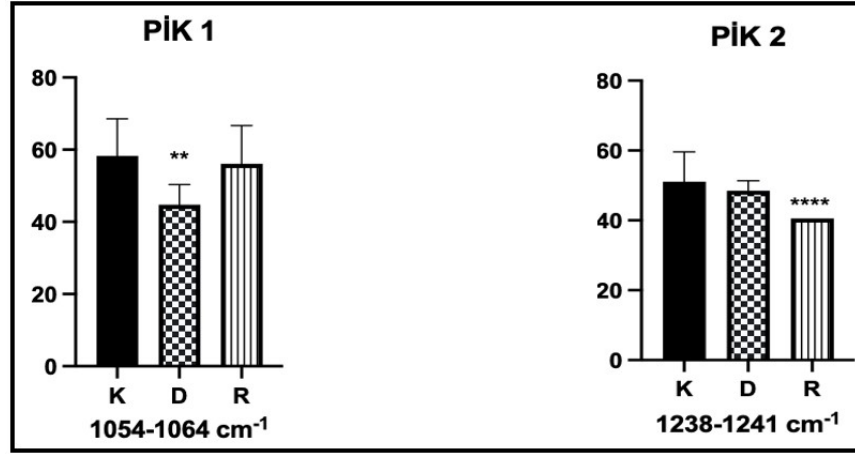
Pik 9 = 2919-2927 cm^{-1} bant aralığı, CH_2 asimetric gerilme, genellikle lipid bölgesi olarak tanımlanır fakat düşük miktarda protein, karbonhidrat ve nükleik asit içermektedir (Şekil 18). Çalışma grupları arası dağılım odontojen keratokistler > radiküler kistler > dentigeröz kistler şeklinde görülmektedir.

Pik 10 = 2952-2954 cm^{-1} bant aralığı, CH_3 asimetric gerilme, genellikle lipid bölgesi olarak tanımlanır (Şekil 18). Çalışma grupları arası dağılım radiküler kistler > odontojen keratokistler > dentigeröz kistler şeklinde görülmektedir.

Pik 11 = 3276-3282 cm^{-1} bant aralığı, Amid A (N-H gerilme), genellikle protein bölgesi olarak tanımlanır (Şekil 17). Çalışma grupları arası dağılım odontojen keratokistler > radiküler kistler > dentigeröz kistler şeklinde görülmektedir

Tablo 5. Ham verilerden elde edilen pik noktaları

Odontojen Keratokist	1054 cm^{-1}	1238 cm^{-1}	1396 cm^{-1}	1454 cm^{-1}	1533 cm^{-1}	1639 cm^{-1}	1745 cm^{-1}	2850 cm^{-1}	2919 cm^{-1}	2954 cm^{-1}	3276 cm^{-1}
Radiküler Kist	1064 cm^{-1}	1240 cm^{-1}	1396 cm^{-1}	1450 cm^{-1}	1531 cm^{-1}	1639 cm^{-1}	1745 cm^{-1}	2856 cm^{-1}	2927 cm^{-1}	2954 cm^{-1}	3282 cm^{-1}
Dentigeröz Kist	1062 cm^{-1}	1241 cm^{-1}	1392 cm^{-1}	1455 cm^{-1}	1529 cm^{-1}	1644 cm^{-1}	1750 cm^{-1}	2859 cm^{-1}	2919 cm^{-1}	2952 cm^{-1}	3278 cm^{-1}



Şekil 16. K*, D** ve R*** gruplarına ait genellikle nükleik asitler ve fosfolipidleri ifade eden bant aralığında spektral dalga yükseklikleri; **Pik 1.** 1054-1064 cm⁻¹ ve **Pik 2.** 1238-1241 cm⁻¹

(* Odontojen keratokist, **Dentigeröz kist, *** Radiküler kist)

*p<0.05 anlamlı

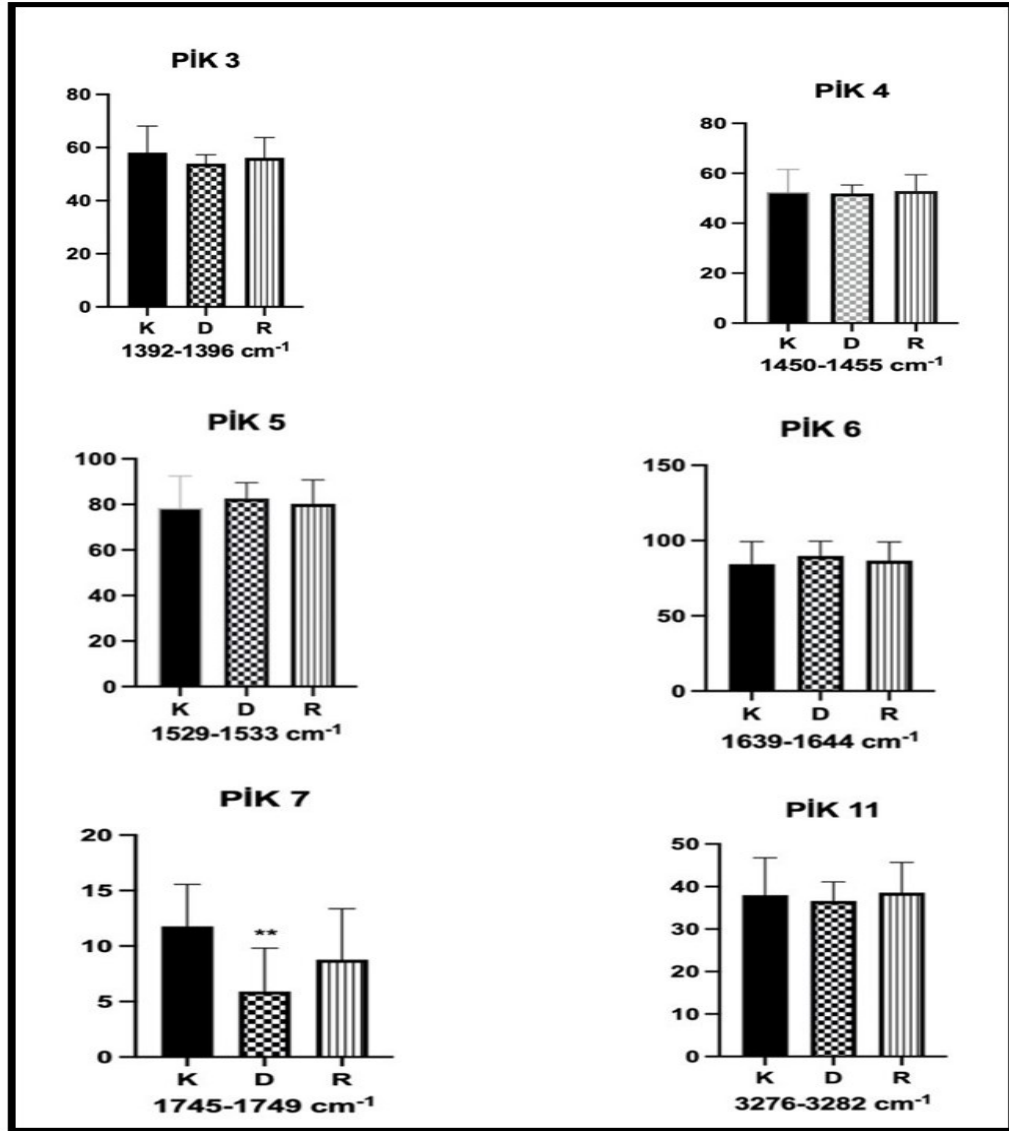
** p< 0.0002 D grubunda K ve R'ye göre anlamlı azalmayı ifade etmektedir.

****p<0.0001 R grubunda K ve D'ye göre anlamlı azalmayı ifade etmektedir.

Tablo 6. Tüm kist gruplarının ikinci türevine ait pik noktaları

	Dentigeröz Kist	Odontojen Keratokist	Radiküler Kist	
	1076.8 cm ⁻¹ 20.839	1070.1 cm ⁻¹ 18.563	-	1076 cm ⁻¹ PO ⁻² simetrik bükülme: Nükleik asitler ve fosfolipidler
	-	1238.6 cm ⁻¹ 20.179	1237.7 cm ⁻¹ 30.09	1239 cm ⁻¹ PO ₂ asimetric bükülme:Nükleik asitler
Pik noktalarındaki	1393.9 cm ⁻¹ 30.799	1392 cm ⁻¹ 30.024	-	1397 cm ⁻¹ COO ⁻ Simetrik bükülme: Yağ asitleri ve aminoasitler

Dalga sayısı ve yüksekliği	-	1452.9 cm⁻¹ 21.328	-	1430-1480 cm⁻¹ Keratin
	1536.1 cm⁻¹ 56.984	1528.3 cm⁻¹ 57.761	1534.8 cm⁻¹ 58.676	1537 cm⁻¹ Amid II: Protein(%60 N-H bükülme, %40 C-N gerilme)
	1641 cm⁻¹ 68.62	1643 cm⁻¹ 68.577	1641.2 cm⁻¹ 71.248	1643 cm⁻¹ Amid I:Protein(%80 C=O gerilme, %10 N-H bükülme, %10 C-N gerilme)
	-	2087 cm⁻¹ 21.068	1954 cm⁻¹ -17.466	1820-2160 cm⁻¹ Albumin
	2929.8 cm⁻¹ 10.718	2920.1 cm⁻¹ 72.609	2922 cm⁻¹ 18.498	2850-3270 cm⁻¹ Lipid Bölgesi 2928 cm⁻¹ CH ₂ asimetrik gerilme : Genellikle yağ
	3267.7 cm⁻¹ 15.464	2922.3 cm⁻¹ 8.1058 2928 cm⁻¹ -91.295 2959.9 cm⁻¹ 4.091		

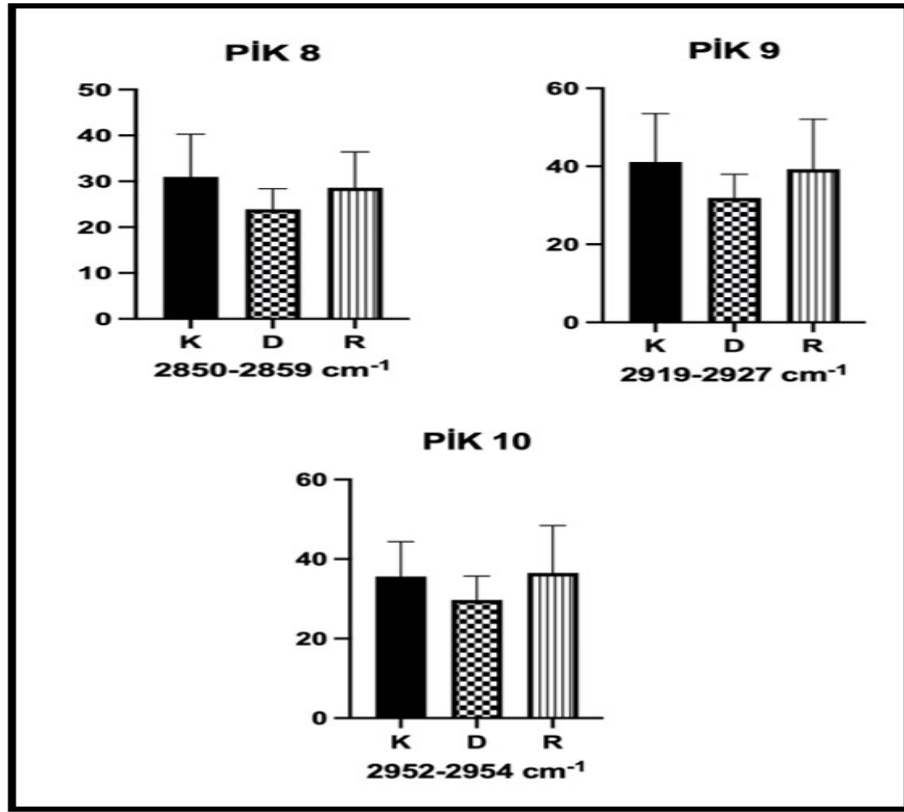


Şekil 17. K*, D** ve R*** gruplarında genellikle proteinli bileşikleri ifade eden bant aralığında spektral dalga yükseklikleri. **Pik 3.** 1392-1396 cm⁻¹ ve **Pik 4.** 1450-1455 cm⁻¹ **Pik 5.** 1529-1533 cm⁻¹ **Pik 6.** 1639-1644 cm⁻¹ **Pik 7.** 1745-1749 cm⁻¹ **Pik 11.** 3276-3282 cm⁻¹

(* Odontojen keratocist, ** Dentigeröz kist, *** Radiküler kist)

*p< 0.05 anlamlı

** p< 0.0027, D grubunda K ve R'ye göre anlamlı azalma

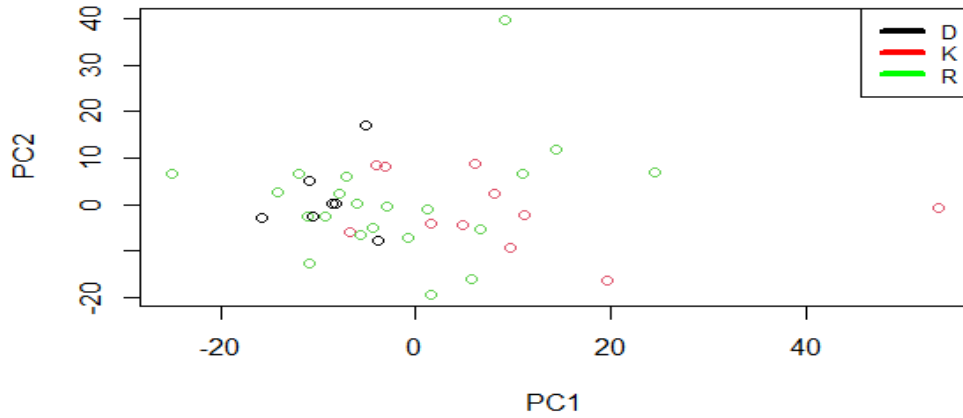


Şekil 18. K^{*}, D^{**} ve R^{***} gruplarında genellikle lipidli bileşikleri ifade eden bant aralığında spektral dalga yükseklikleri. **Pik 8.** 2850-2859 cm⁻¹, **Pik 9.** 2919-2927 cm⁻¹, **Pik 10.** 2952- 2954 cm⁻¹

(* Odontojen keratokist, **Dentigeröz kist, *** Radiküler kist)

*p<0.05 anlamlı

Çalışmamızda spektral desenleri ayırt etmek için çok değişkenli istatistiksel analiz, yani PCA ve ardından LDA uygulandı. İlk olarak istatistiksel karşılaştırma öncesinde spektrumlar ortalandı ve ölçeklendirildi (ortalama 0 ve standart sapma 1 kullanılarak). Daha sonra üç farklı gruba ait kist sıvısı örneklerinin farklılaşmasında öngörücü değişken sayısını azaltmak amacıyla PCA uygulandı. PCA, önce en anlamlı varyansa sahip olan yönün (PC1:%38) bulunması ve ardından bulunmasıyla elde edildi (PC2: %21, PC3: %16, PC4:%8, PC5:%4, PC6:%2, PC7-40 toplu olarak %1 veya daha az varyans sağlar ancak yine de önemli ölçüde katkıda bulunmuştur). Ham FTIR sinyalinden PCA ile özellik çıkarımı Şekil 19'da gösterilmiştir.



Şekil 19. PCA 'nın ham verileri

Bundan sonra dentigeröz kist, odontojen keratokist ve radiküler kist gruplarını karşılaştıran tüm PC skorları üzerinde yapılan Kruskal-Wallis H-testi, bu üç grubu ayırt etmede tanı açısından en anlamlı iki PC'nin (PC1 ve PC5) olduğunu gösterdi. Hayati önem taşıyan PC1 ve PC5 bileşenleri LDA giriş değişkenleri olarak kullanıldı. Aşırı uyumu önlemek için çapraz doğrulama, Leave-one-out tekniği ile gerçekleştirildi.

ROC eğrisinin altında kalan alanlar (AUC) ve %95 güven aralığı hesaplandı. Yapılan istatistik sonucunda odontojen keratokist, dentigeröz kist ve radiküler kist gruplarını ayırt etmek için FTIR'ın özgüllük değerleri Tablo 7'de, duyarlılık değerleri Tablo 8'de, AUC değerleri Tablo 9'da ve doğruluk değerleri Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 7. Dentigeröz kist, Odontojen Keratokist ve Radiküler kist gruplarını ayırt etmek için FTIR özgüllük değerleri

Özgüllük	Dentigeröz Kist	Odontojen Keratokist	Radiküler Kist
Dentigeröz Kist	-		
Odontojen Keratokist	1	-	
Radiküler Kist	0.571	0.75	-

Tablo 8. Dentigeröz kist, Odontojen Keratokist ve Radiküler kist gruplarını ayırt etmek için FTIR duyarlılık değerleri.

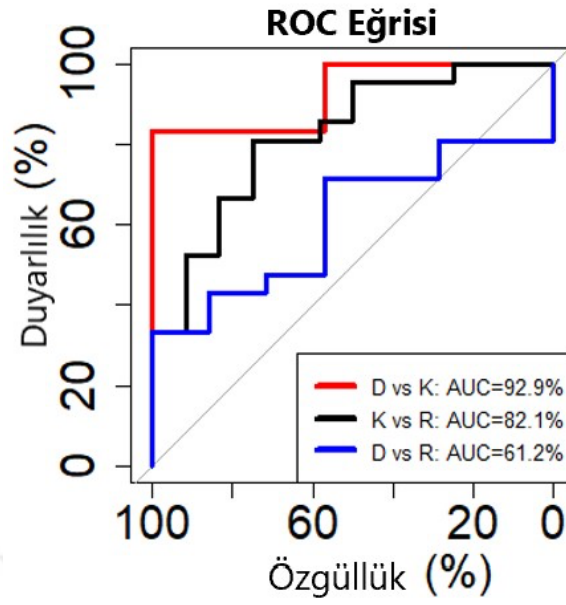
Duyarlılık	Dentigeröz Kist	Odontojen Keratokist	Radiküler Kist
Dentigeröz Kist	-		
Odontojen Keratokist	0.833	-	
Radiküler Kist	0.714	0.809	-

Tablo 9. Dentigeröz kist, Odontojen Keratokist ve Radiküler kist gruplarını ayırt etmek için AUC değerleri.

AUC	Dentigeröz Kist	Odontojen Keratokist	Radiküler Kist
Dentigeröz Kist	-		
Odontojen Keratokist	0.928	-	
Radiküler Kist	0.612	0.821	-

Tablo 10. Dentigeröz kist, Odontojen Keratokist ve Radiküler kist gruplarını ayırt etmek için FTIR doğruluk değerleri

Doğruluk	Dentigeröz Kist	Odontojen Keratokist	Radiküler Kist
Dentigeröz Kist	-		
Odontojen Keratokist	0.894	-	
Radiküler Kist	0.678	0.787	-



Şekil 20. ROC eğrisi, dentigeröz kist ve odontojen keratokist, odontojen keratokist ve radiküler kist, dentigeröz kist ve radiküler kist gruplarının karşılaştırılması.

Çalışmamızda diskriminant skoruna dayalı sınıflandırma, dentigeröz kist ve odontojen keratokist ayırımında %89.4 doğrulukla, %83.3 duyarlılık, %100 özgüllük; odontojen keratoksit ve radiküler kist ayırımında %78.7 doğrulukla %80.9 duyarlılık ve %75 özgüllük sağlamıştır. Dentigeröz kist ve radiküler kist ayırımında %67.8 doğrulukla duyarlılık %71.4 ve özgüllük %57.1 olarak görülmüştür (Şekil 20).

5. TARTIŞMA

Odontojenik kistler, diş gelişimi sırasında oluşabilecek anormallikler neticesinde meydana gelen gelişimsel lezyonlardır. Klinikte bu lezyonlara sıklıkla rutin radyografik incelemelerde rastlanılmaktadır. Tedavi kararını belirlerken klinisyen, klinik ve radyolojik bulguların ardından lezyonun histopatolojik ön tanısını kullanmaktadır. Bizim de kliniğimizde sıklıkla uyguladığımız ince iğne aspirasyon biyopsisi hızlı ve efektif bir ön tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır. 2011 yılında Santos ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada intraoral lezyonlarda ince iğne aspirasyon biyopsisinin duyarlılığı %80 ile %100 arasında, özgüllüğü %80 ile %100 arasında, doğruluğunun ise %60 ile %100 arasında değiştiği rapor edilmiştir. İntraoral bölgenin ulaşım zorluğu ve tanı için kullanılabilir materyal miktarının düşük olması ise bu yöntemin temel dezavantajı olarak belirtilmiştir (170). Bizim ön tanı için kullanılabilir farklı bir yöntem arayışımız bu nedenledir. Minimum numune miktarı ile birlikte ön hazırlık gereksiniminin az olması, yüksek doğruluk ve duyarlılık oranına sahip olması, katı veya sıvı yapıdaki biyolojik numuneler üzerinde çalışmaya izin verebilmesi sebebi ile infrared spektroskopisinin ilerleyen yıllarda histopatolojik inceleme için bir alternatif olma potansiyeli taşıdığı düşünülmüştür. IR spektroskopisi, klinik için hızlı, etiketleme gerektirmeyen, uygun maliyetli ve objektif bir analiz sağlayabilmektedir. FTIR spektroskopisi yıllardır canlı dokuların ve biyosıvıların farklı moleküler yapılarını incelemek için çeşitli çalışmalarda kullanılmaktadır.

2020 yılında Bangaoil ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ATR-FTIR'ın kötü huylu akciğer dokularını, iyi huylu olanlardan ayırt etmekte olan yeteneğini belirlemeyi ve H&E boyama ile uyumunu değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Çalışmada histopatolojik inceleme ile doğrulanmış 44 malign ve 53 benign doku kullanılmıştır. Sonuç olarak ATR-FTIR ile akciğer dokusunun iyi huylu ve kötü huylu ayırımında %97.73 duyarlılık, %92.45 özgüllük, %94.85 doğruluk, %91.49 pozitif prediktif değer ve %98 negatif prediktif değer gösterdiği bulunmuştur. Histopatolojik incelemeler ile ATR-FTIR analizi arasında güçlü bir uyum görülmüştür (22). 2018 yılına ait başka bir çalışmada FTIR; malign plevral mezotelyomayı, akciğer kanserinden ve benign plevral efüzyonundan ayırt etmek için plevral sıvılar üzerinde kullanılmıştır. Elde edilen veriler sonucunda malign plevral mezotelyomanın %100 duyarlılık ve %100 özgüllük ile akciğer

kanserinden ve %88 özgüllük ile benign plevral efüzyonundan ayrıldığını göstermiştir (2). 2013 yılına ait, biyosivilar ile ilgili gerçekleştirilen bir çalışmada ise FTIR spektrumları mesane kanseri ile inflamasyonu ayırt etmede kullanılmıştır. Çalışmada mesane kanseri olmayan 46 ve doğrulanmış tanıya sahip 89, toplamda 135 hastaya ait kan serumu ve plazma numuneleri kullanılmıştır. Tüm hastalara sitoloji ve patolojik biyopsi uygulanmıştır. Hastalara ait örneklerden mikrolitreden daha düşük miktarda materyal ayrılıp, film üzerinde kurutulmuştur. Mesane kanseri için FTIR ile %93.10'luk bir duyarlılık ve %46.18'lik bir özgüllük elde edilmiştir (29).

2010 yılında Papamarkakis ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen FTIR sitopatolojisi çalışması, ağız içerisinden döküntü şeklindeki hücrelerin sitolojik fırçalar yardımı ile toplanması ve kanser taraması amacıyla kullanılması şeklinde kurgulanmıştır. Yapılan çalışma, sağlıklı insanların dillerinden alınan skuamöz hücrelerin FTIR spektrumlarının, displazi veya kanser vakalarından ayırt edilebilir olduğunu göstermiştir. 2013 yılında Miljkovic ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir diğer çalışmada ise 2010 yılındaki çalışma ile benzer şekilde ağız içerisindeki epitel hücrelerden FTIR sitopatolojisi aracılığıyla veriler elde edilmiştir. Hastalıklı örnekleri, sağlıklı örneklerden ayırt etmek için oluşturulan yapay sinir ağları (neural network, insan beyninin bilgi işleme tekniğinden esinlenerek geliştirilmiş makine öğrenimi algoritması) aracılığıyla %96 ve %94.3'lük duyarlılık ve özgüllük elde edilmiştir. FTIR'ın erken dönem ağız kanseri tespitinde önemli bir destek sağladığı sonucuna varılmıştır (127, 144).

2016 yılında Şimşek ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada ise sigara içen/içmeyen kronik periodontitis ve agresif periodontitis hastalarına ait tükürük örnekleri kullanılmıştır. FTIR analizi yardımıyla kronik ve agresif periodontitisin ayrımını ve sigara içmenin ikincil etkilerini görmeyi planlamışlardır. Deney sonuçlarına göre sigara içmeyen kronik ve agresif periodontitis hastaları yüksek duyarlılık ve özgüllükle ayırt edilmiştir. Sigara içen gruplar arasındaki kıyasta ise başarılı bir ayırım elde edilmiştir (178). Ellis ve arkadaşlarına ait, 2023 yılında gerçekleştirilen çalışmada makine öğrenmesi algoritması yardımıyla FTIR aracılığı ile oral skuamöz hücreli karsinom ile lenf nodu dokusu arasında ayırım yapılmıştır. Primer oral skuamöz hücreli karsinom ve servikal lenf nodu metastazı olan beş hastaya ait dokular ile çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışmada tümör stroması, progenitör ve olgunlaşma katmanlarına sahip displastik olmayan oral epitel, önceden var olan normal stroma ve submukozal

bileşenler (iskelet kası, lenfoid doku) kullanılmıştır. Toplamda üç epitelyal ve dört epitelyal olmayan doku tipinde %82 ile %96 arasında duyarlılık ve %90 ile %99 arasında özgüllük ile ayırım sağlanmıştır (69).

Tüm bu çalışmalar birbirlerinden çok farklı doku ve biyolojik sıvılar için yapılmış olmasına rağmen, FTIR spektroskopisinin kullanıldığı her bir yapıda yüksek başarı oranı ile ayırım yapılabildiği görülmektedir. Özellikle sıvı biyopsiler aracılığıyla hastalık belirteçlerinin belirlenmesi hızla gelişmekte olan bir alandır. Serum ve kan bileşenleri gibi biyolojik sıvılar kolay ulaşılabilir olmaları ve hastalar için minimal girişimsel yaklaşım gerektirmeleri nedeniyle sıklıkla tanı amacıyla kullanılabilir. Spektral yaklaşımların biyosıvılarda kullanımı günümüzde yaygınlaşmaya başlamıştır. Yöntemin fizyolojik konsantrasyon aralığı boyunca doğrusal olması, tek bir IR spektrumundan aynı anda birden fazla analiz yapılabilmesi ve düşük miktarlardaki örneklerde bile anlamlı sonuç vermesi en önemli tercih nedenleridir. Biz de bu bilgiler ışığında, FTIR spektroskopisinin çene kistlerinin ayırımında benzer yüksek başarı oranı ile sonuç verebileceğini düşündüğümüzden çalışmamızda kullanmaya karar verdik (21).

İnfrared spektroskopisi bir çok farklı doku ve sıvının incelenmesinde kullanılmış olmakla beraber, yapılan literatür incelemelerinde baş-boyun bölgesi tümörleri ile ilgili az sayıda, çene kistleri ile ilgili tek bir makaleye rastlanmıştır (187). Çene kistlerini temel alan çalışmalara bakıldığında odontojen keratokist türünün öne çıktığı görülmüştür.

2014 yılında Swetha ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada onar adet odontojen keratokist, dentigeröz kist ve radiküler kiste ait epitel materyali, çeperlerindeki indüklenebilir nitrik oksit sentaz ekspresyonu yönünden değerlendirilmiştir. Agresif doğası nedeniyle odontojen keratokistin çalışmaya dahil edildiği vurgulanırken, dentigeröz ve radiküler kistler yüksek görülme oranları nedeniyle çalışma grupları olarak tercih edilmiştir (190).

2018 yılında Jaafari-Ashkavandi ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada dentigeröz kist, radiküler kist ve odontojen keratokistlerde CDC7 ekspresyonunun değerlendirilmeyi amaçlamışlardır. Bu çalışmada en sık görülen odontojenik kist gruplarının araştırmaya dahil edildiği belirtilmiştir (93). 2020 yılında Orikpete ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada ise çenelerde sıklıkla karşımıza çıkan unikistik ameloblastoma, odontojen keratokist, dentigeröz kist ve radiküler kistin proliferatif kapasitesini Ki-67 etiketleme yöntemi ile karşılaştırılmaktadır (142).

Odontojen keratokistlerin görülme sıklığının yüksek olması, 2005 ve 2017 yılları arasında tümör olarak nitelendirilmelerine yol açan yüksek yerel tekrarlama eğilimi, lokal agresif yapısı, malign transformasyon riski ve nevoid bazal hücreli karsinom sendromu ile ilişkili olmaları çalışma gruplarımızın düzenlenmesinde temel unsur olmuştur (19). Mevcut literatürler incelendiğinde biz de diğer araştırmacılar ile paralel olarak, çene kistlerinden klinik ve histolojik açılardan pek çok farka sahip olan odontojen keratokistler ile beraber görülme sıklığı en yüksek gruplar olan dentigeröz kistler ve radiküler kistleri çalışmamıza dahil ettik. Buna ek olarak görülme sıklığı yüksek olan grupların tercih edilmesinin örnek miktarını ve deney sonucunun güvenilirliğini arttırabileceğini düşünmekteyiz.

Deney gruplarının ve kullanılacak analiz yöntemlerinin belirlenmesinin ardından, örneklerin toplanması ve analize hazır hale getirilmesi için birden fazla araştırmacının materyal toplama ve hazırlık süreci incelenmiştir.

2021 yılında Hallikeri ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada ince iğne aspirasyon sitolojisine göre çene lezyonlarının tanısında hücre bloğu ve etkisi isimli çalışmada toplam 51 materyal kullanılmıştır. Tamamı intraosseöz pozisyonda bulunan lezyonlara 21 gauge 5 ml enjektör yardımı ile ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulanmıştır. Elde edilen aspirasyon materyalleri inceleme öncesinde 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilmiştir (84).

Odontojen keratokistlerin keratinize olmayan kistlerden ince iğne aspirasyon biyopsisi ve sitokeratin-10 boyama kullanımıyla ayırımını konu alan çalışmada 18 hastaya ait aspirasyon materyali kullanılmıştır. Örnek toplanmasında ince iğne aspirasyon biyopsisi 23 veya 25 gauge 10 ml'lik bir iğne ile perforasyonun olduğu ya da kortikal alanda incelenen mevcut olduğu bölgeden uygulanmıştır (18).

2008 yılına ait çalışmada mandibula ve maksillanın kemik içi lezyonlarının tanısı için ince iğne aspirasyon biyopsisi kullanılmıştır. Toplamda 42 vakanın 35'inden yeterli tanı materyali 10 ml'lik 22-33 gauge enjektörler yardımı ile toplanmıştır. Ardından cam üzerinde yayma preparat hazırlanmıştır (101).

1999 yılında August ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen retrospektif çalışmada 1993 ve 1999 yılları arasında gerçekleştirilen 32 intraosseöz lezyonun ince iğne aspirasyon biyopsisi ve son histopatolojik tanıları arasındaki korelasyon incelenmiştir. İİAB 10 ml'lik 23- 25 gauge enjektörler ile gerçekleştirilmiştir (18).

İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilen çalışmamızda ince iğne aspirasyon biyopsisi için standart kullanılan 21 gauge 5ml tek kullanımlık enjektörler kullanılmıştır.

Toplanan aspirasyon materyalleri İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Oral Patoloji Anabilim Dalı'na gönderilmiştir. Homojenite sağlayabilmek adına sıvı örnekleri 800 rpm'de 10 dakika boyunca santrifüj edilmiştir. Histopatolojik inceleme için bir yayma preparat hazırlanmıştır. Kalan sıvı örneği -80°C dondurularak infrared analiz için saklanmıştır.

2016 yılında Lovergne ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada, infrared analizi öncesi biyosıvılar üzerinde gerçekleştirilen ön hazırlık işlemlerinin yapılan analiz üzerine etkileri incelenmiştir. Çalışmada serum, plazma ve saf safra örnekleri kullanılmıştır. Farklı seyreltme oranının, örneğin dondurulup-çözülme döngülerinin ve farklı sürelerde ve sıcaklıklarda kurutulmasının etkileri değerlendirilmiştir. Yapılan analizler sonucunda donma-çözme işleminin ilk birkaç uygulama için sorun oluşturmadığı belirtilmiş ancak daha uzun süreli saklama işlemi için detaylı bir çalışmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir. Kurutma süresi ile ilişkili ideal koşula dair net bir veri bulunmamakla birlikte oda sıcaklığında ve 25°C 'de yapılan kurutma işlemleri arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (118). Vücut sıvısı örneklerinin yüksek su içeriği göz önüne alındığında, geniş absorpsiyon bantları orta IR bölgesinin önemli bir kısmını kaplayarak materyale ait bantların görülmesini engellemektedir. Su içeriğini azaltmak için ölçümden önce numunelerin kurumasına izin verilerek IR spektrumuna OH karışması engellenmelidir. Numunelerin kurutulmadığı durumlar için $3650-3600\text{ cm}^{-1}$ (serbest oksijen-hidrojen gerilmesi) ve $3400-3300\text{ cm}^{-1}$ (hidrojen bağlı oksijen-hidrojen gerilmesi) OH absorpsiyonlarına dikkat edilmelidir. Sıvı haldeyken bantlar genişleme göstereceğinden sıvı içerikli biyolojik numunelerde, daha dikkatli analiz etmeye özen gösterilmelidir (117,172).

Su bantlarını çıkartabilmek için biz de dondurulmuş örnekleri infrared incelemesinden 72 saat önce çözdürerek, örnek numarası ile işaretlenmiş lam üzerine yayıp oda sıcaklığında kurumaya bıraktık.

Backhaus ve arkadaşları tarafından 2010 yılında biyolojik sıvılar ile kanser analizi amacıyla yapılan öncü çalışmada 98 karsinomlu hasta ve 98 sağlıklı kişiye ait kan serumu kullanılmıştır. Toplanan örnekler, özelliklerini kaybetmemeleri için öncelikle -20°C 'de

dondurulmuş, incelemeden hemen önce ise 37⁰ C’de 15 dakika kurutulmuştur. Bu yöntem su bantlarının kısıtlayıcı özelliklerinden kaçınmak için uygulanmıştır (92).

FTIR spektroskopisi suyun orta-kızılötesi ışınımının güçlü bulunduğu O-H bandının protein bantlarının üzerini örtmesi sebebiyle su içeren numunelerde hata payına sahiptir. Dokular üzerinde yapılan çalışmalarda histopatolojik analiz enzimatik yıkımdan kaçınmak için örnekleri parafin bloklar içerisine gömerken, parafin varlığı doğru infrared analizine engel oluşturmaktadır. Bu nedenle örneklerin kesilmesi ve kurutulması daha başarılı sonuçlar sağlamaktadır (106).

Nogueira ve arkadaşlarının 2022 yılında gerçekleştirdiği çalışmada 2’si sağlıklı, 9’u diyabetli ve 12’si periodontitisli diyabet hastalarına ait tükürük örnekleri kullanılmıştır. Toplanan numuneler vorteks ekipmanında homojenize edilerek kalibre edilmiş bir pipet yardımıyla santrifüj mikrotüpüne aktararak -80° C ısıda saklanmıştır. Görüntülemeler yapılmadan 1-3 dakika öncesinde çözülerek oda sıcaklığında kurutulup spektrometreye yerleştirilmişlerdir (137).

2021 yılında Giamougiannis ve arkadaşlarının yumurtalık kanserinin ATR-FTIR spektroskopisi yoluyla tespiti isimli kohort çalışmasında yumurtalık kanseri olan 116 hastadan ve iyi huylu jinekolojik rahatsızlıkları olan 307 hastadan elde edilen kan plazması, kan serumu ve idrar örnekleri kullanılmıştır. Örneklerinden serum ve plazma elde edebilmek için kan 2200 rpm de 15 dakika boyunca santrifüje edilmiştir. Daha sonrasında sıvı nitrojen içerisinde -80°C ısıda saklanmıştır. İdrar örnekleri de santrifüj edilmeden -80°C ısıda saklanmıştır. Numuneler incelemeden bir gece önce çözülerek cam üzerinde oda sıcaklığında kurutulmuştur. Çalışma sonunda ATR-FTIR ile yumurtalık kanseri tespitinde %76 duyarlılık ve %98 özgüllük ile en iyi sonuçları sağlayan biyosivinin serum olduğunu belirtmişlerdir. (79).

2022 yılında Araújove ark. tarafından gerçekleştirilen “İnsanın Fizyolojik Durumunu Yakalamak İçin FTIR Spektroskopisi İle Plazma Ve Serum Analizi” isimli çalışmada, epigallokateşin açısından zengin yeşil çay ekstratının 90 günlük tüketiminin etkileri 30 gönüllü üzerinde karşılaştırılmıştır. Başlangıç ve 90. günlerde alınan kan örnekleri infrared inceleme öncesinde 4⁰ C’de saklanmıştır. İnceleme günü örnek 3500 rpm’de 10 dakika boyunca santrifüje edilmiş ve FTIR spektrumları elde edilene kadar -20 °C’de saklanmıştır. İnceleme öncesinde su ile 1/10 oranında seyretilmiş ve silika plak üzerinde basınç altında 2.5 saat kurutulmuştur (16).

Birbirinden farklı tüm bu biyosıvılar üzerinde yapılan çalışmalar incelendiğinde, tüm araştırmacıların daha önce bahsettiğimiz şekilde su bantlarının kapatıcı etkisinden kaçınmaya çalışarak, farklı süre ve derecelerde numunelerini kuruttuğu görülmektedir.

Bizim çalışmamızda, hazırlanan numunelerin incelenmesi sonucunda farklı gruplara ait çeşitli grafikler elde edilmiştir. Grafiklerin incelenmesi sırasında biyolojik parmak izi bölgesi olarak geçen $900-1800 \text{ cm}^{-1}$ bant aralığı (7) ve $400-4000 \text{ cm}^{-1}$ tüm görüntüleme yapılan aralıklar için farklı analizler yapılmıştır. Analiz sonuçlarının yorumlanmasında kızılötesi bantların konumları ve yükseklikleri, ham veriler ve ikinci türev verileri için değerlendirilmiştir. Kızılötesi bantların tepe konumlarındaki değişiklikler, bant yoğunlukları, bant genişlikleri ve bant alan değerindeki değişimler; ilgilenilen yapı ile ilgili değerli yapısal ve işlevsel bilgiler sunmaktadır. Absorpsiyon bantlarının yoğunluğu ve/veya alanı doğrudan moleküllerin konsantrasyonu ile alakalıdır (43). Prakash ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yazılan derlemede dentigeröz kist, radiküler kist ve odontojen keratokistin kist sıvısı içerikleri incelenmiştir. Makalede radiküler kistlerin sıvısında görülen toplam protein ağırlığı $5-11 \text{ g}/100 \text{ ml}$, dentigeröz kistlerde bu miktar $4-8 \text{ g}/100 \text{ ml}$, Odontojen keratokiste ise en düşük protein ağırlığına rastlanıldığı, $5 \text{ g}/100\text{ml}$ ' den küçük olduğu belirtilmiştir (153).

Keratokistlerin dentigeröz ve radiküler kistler ile karşılaştırıldığı başka bir çalışmada keratokistlerin diğer kist gruplarından anlamlı ölçüde daha düşük total proteine sahip olduğu görülmüştür (67).

Odontojenik kistlerin sıvılarında bulunan proteinler konsantrasyonları ve türleri bakımından farklılık göstermektedirler. Hamidreza ve arkadaşları tarafından 2010-2011 yılları arasında 11'i radiküler kist, 7'si keratokist ve 4'ü dentigeröz kist olmak üzere toplam 24 hastaya ait kistik sıvıların toplanıp, değerlendirildiği bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışma sonucunda radiküler kistlerde protein konsantrasyonunun diğer kistlerden yüksek olduğu bildirilmiş, odontojen keratokiste ait kist sıvısının protein konsantrasyonu keratinize olmayan kistlere göre daha düşük bulunmuştur (85).

2015 yılında Patidar ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada odontojen keratokistlerin ve keratinize olmayan odontojenik kistlerin (dentigeröz ve radiküler kist) kist sıvıları aracılığıyla biyokimyasal ve sitolojik açıdan karşılaştırılması yapılmıştır. Çalışma grubunda 15 keratokist, 11 radiküler kist ve 4 adet dentigeröz kist yer almaktadır. Tüm sıvılar prealbumin, total protein, inorganik fosfat, albumin ve

keratinosit açısından karşılaştırılmıştır. Yapılan değerlendirme sonrasında odontojen keratokistler prealbumin, total protein, inorganik fosfat ve keratinosit varlığı açısından diğer kist grupları ile karşılaştırıldığında oldukça anlamlı bir fark göstermiştir (146).

Spektrum grafiği incelenirken proteinlere ait amid I ve amid II bağlarını gösteren 1500-1600 cm^{-1} aralığı biyolojik örneklerde en çok incelenen ve farklılıkların bulunduğu dalga sayısı olarak tanımlanmaktadır. Çalışmamızda bu aralıkta tüm kist grupları için ikişer adet pik noktası görülmüş olup, bulunan mevcut pik noktaları yüksekliklerine göre değerlendirilmiştir (Şekil 17). Elde ettiğimiz sonuçlar mevcut çalışmalardaki sonuçlar ile uyumlu olacak şekilde en düşük bant yüksekliğinin odontojen keratokistlere ait olduğunu göstermektedir. Bu sonuç odontojen keratokistlerin, dentigeröz ve radiküler kistlere kıyasla daha düşük miktarda protein içeriğine sahip olduğunu destekler niteliktedir.

Odontojen keratokistlerin kistik lümeni diğer kist sıvılarından farklı olarak keratin pullu sıvılar içerir (Aragaki ve ark. 2010)(15). Epitel hücreleri odontojen keratokistlerin kist sıvılarında yaygındır ancak diğer kistlerde nadiren tespit edilir (Browne 1976) (40). Odontojen keratokistlerin kist sıvısının toplam protein düzeyi, farklı tipte sitokinler ve immün globulinler içeren diğer kistlerden daha düşüktür (Skaug 1973; Hayashi ve ark. 2008) (176,181).

2007 yılında Vargas ve arkadaşları tarafından, 8 adet odontojen keratokiste sahip hastadan elde edilen İİAB materyali ile yürütülen çalışmada, sitolojik olarak çok sayıda çekirdeksiz skuamöz hücre ve keratinöz döküntülerin yanında normal veya kötü tanımlanmış çekirdeklere sahip çok sayıda izole edilmiş veya grup halinde keratinositler görülmüştür. Bu sonuç ile İİAB odontojen keratokist tanısı için başarılı bulunmuştur. Dentigeröz ve radiküler kist gibi diğer odontojenik lezyonlarda aspirasyon materyalinde çok az sayıda epitelyal hücre bulunmakta ve keratin oluşumuna dair bir kanıt görülmemektedir (202).

Tablo 6 'da yer alan ikinci türeve ait pik noktaları incelendiğinde keratin bandı olarak nitelendirilen 1430 -1480 cm^{-1} bölgesinde yalnızca odontojen keratokiste ait bir pik noktası bulunmaktadır. Keratokistlere özgü olarak tanımlanan keratin bizim çalışmamızda da yalnızca odontojen keratokistlere ait grafikte görülmüş olup dentigeröz kistler ve radiküler kistlere ait ikinci türev grafiğinde bir pik noktası karşılığı bulunamamıştır.

Epitelyal hücreler dental kistlerin %11.4'ünde, dentigeröz kistlerin %6.7'sinde ve keratokistlerin %83.3'ünde görülmüştür. Kolesterol kristalleri dental kistlerin %61.8'nde, dentigeröz kistlerin %78.5'inde, keratokistlerin %66.7'sinde görülmüştür (40).

2018 yılında Man ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada odontojen keratokistlerin kist sıvılarındaki hücre kaynaklı mikropartiküllerin (MP) düzeyi ve temel özellikleri incelenmiştir. Hücre kaynaklı mikropartiküller plazma membranından doğrudan tomurcuklanarak hücrelerden salgılanan küçük 100-1000 nanometre membranla kaplı keseciklerdir. MP'ler yüksek oranda fosfatidilester eksprese ederler. Odontojen keratokistlerin kist sıvılarından elde edilen MP'ler radiküler kistler ve dentigeröz kistlerden elde edilen seviyeler ile karşılaştırılmıştır. Odontojen keratokistte toplam MP seviyesinin her iki kist grubundan da anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum keratokistlerin sahip olduğu kemik rezorpsiyon özelliği ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Dentigeröz ve radiküler kistlere kıyasla keratokistlerin aspiratlarında daha yüksek oranda epitel hücreleri bulunmaktadır (120).

Çalışmamızda yer alan Pik 1 ve Pik 2 (Şekil 16) grafikleri temelde nükleik asitler ve fosfolipidlerin belirlenmesi için kullanılan aralık değerlerini göstermekte olup her iki grafikte de en yüksek pik değeri keratokistler grubunda görülmüştür. Keratokistlere ait olan nükleik asit ve membran fosfolipidlerini gösteren bantlarda, keratokistlerin en yüksek pik noktalarına sahip olmasının çalışmamızdaki diğer kist türlerinden daha fazla epitel hücreye sahip olması ile alakalı olduğu düşünülmüştür.

2017 yılına ait çalışmada 2009 ve 2012 yılları arasında Sudan'da Khartoum Dental hastanesinde toplanan, 9 odontojen keratokist, 9 radiküler kist, 9 dentigeröz kist, 11 kistik ameloblastoma ve 7 nasopalatin kiste ait aspirasyon sıvısı total protein ve total kolesterol miktarı yönünden değerlendirilmiştir. Araştırma sonucunda en yüksek protein içeriği radiküler kistlerde görülürken en düşük protein oranının odontojen keratokistlere ait olduğu belirtilmiştir. Total kolesterol yönünden yapılan değerlendirmede en yüksek değerlere radiküler kistlerde rastlanılmıştır (168).

1984 yılında Suzuki ve ark. Tarafından gerçekleştirilen çalışmada apikal kist, rezidüel kist, odontojen keratokist, dentigeröz kist, cerrahi siliyer kist, anevrizmal kemik kisti, mukozal kist, nazopalatin kanal kisti, median maksiller kist ve median mandibular kistlerden elde edilen kist sıvısı/epiteli beş adet ameloblastomadan elde edilen

materyallerin oluşturduğu kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Elde edilen sonuçlarda lipoproteinlerin enfekte kist sıvısında daha az miktarda olduğu görülmüştür. Enfeksiyonun yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) varlığı üzerinde ters yönde etki ettiği görülmüştür. Enfeksiyonun kronik halinde kolesterol kristalleri kist sıvılarında görülebilmektedir (188). Lipoprotein seviyesi enfekte kistlerde, enfekte olmayan kistlere göre daha düşük seviyelerde görülür (189).

1990 yılında Özen Doğan tarafından yapılan doktora tezi çalışmasında, 10 radiküler kist , 4 rezidüel kist, 3 dentigeröz kist, 9 odontojen keratokist ve bir Rhuston Hyalin cisimli kist IgA, trigliserid, askorbik asit, kolesterol ve glikoz ortalama değerleri yönünden karşılaştırılmıştır. Çalışmanın kurgusunda otolog kan serumu karşılaştırma grubu olarak kullanılmış olup, çalışma grupları keratinize ve non-keratinize kistler olarak kurgulanmıştır. Elde edilen sonuçlarda kolesterol ve trigliserid yönünden keratinize olan kistlerde non-keratinize kistlerin grubuna göre daha yüksek değerler elde edilmiştir (141).

CH₂ asimetrik, CH₃ asimetrik, CH₂ simetrik gerilme bantları sistemdeki lipid miktarı ile ilgili bilgi sağlamaktadır (143).

CH₂ simetrik gerilme bölgesini mevcut bant yükseklik değerlerine göre incelediğimizde keratokistler > radiküler kistler > dentigeröz kistler şeklinde bir sıralama mevcuttur.

CH₂ asimetrik gerilme bölgesini incelediğimizde CH₂ simetrik gerilme bölgesi ile benzer şekilde keratokistler > radiküler kistler > dentigeröz kistler sıralaması mevcuttur.

CH₃ asimetrik gerilme bölgesinde ise sıralama radiküler kistler > keratokistler > dentigeröz kistler olarak sıralanmaktadır.

Kist sıvılarının içerikleri değerlendirildiğinde odontojen keratokistlerin ve radiküler kistlerin en yüksek lipid oranına sahip olduğu görülmektedir. Mevcut literatürler incelendiğinde farklı bant aralıklarında değişen sıralamaların kistlerin sahip olduğu karakteristik yapıların dışında, kistlerde görülen enfeksiyon ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak çalışmamız incelendiğinde odontojen keratokistlerin ham verileri üzerinden gerçekleştirilen ROC analiz ile dentigeröz kistlerden %92.9 ayırt edilebildiği, radiküler kistlerden ise %82.1 ayırt edilebildiği görülmüştür. Dentigeröz ve radiküler

kistler ise %61.2'lik bir ayrıma sahiptir. Tüm piklere ait grafikler yükseklik ve alan hesapları ile sistemde yer alan lipid, protein, nükleik asitler ile bilgi sağlamaktadır. Biz de çalışmamızda ham veriler ve ikinci türev verileri yardımıyla oluşturulan pik noktalarına ait yükseklik grafiklerine göre kist gruplarının sahip olduğu lipid, protein ve nükleik asit miktarları üzerine çıkarımlarda bulunarak, kistlerin sahip olduğu histopatolojik özellikler ile korelasyon gösterip göstermediğini değerlendirdik. 400-4000 cm^{-1} bant aralığında ham veriler üzerinden toplam 11 adet pik noktası elde edilmiştir. Bu noktalardan protein bölgesi olarak nitelendirilen 1500-1600 cm^{-1} aralığında en yüksek pik değerlerine dentigeröz kistlerde rastlanırken, en düşük pik yükseklik değeri odontojen keratokistlerde görülmüştür. Lipid bölgesi olarak nitelendirilen 2850 -3280 cm^{-1} aralığında 3 adet pik noktası görülmüştür 2952-2954 cm^{-1} pik noktasına ait yükseklik değerlendirmesinde en üst sırada radiküler kistler yer alırken, en son sırada odontojen keratokistler yer almaktadır. 2850-2859 cm^{-1} ve 2919- 2927 cm^{-1} bant aralıklarında pik noktalarının yükseklik değerlerine göre sıralamaları benzerlik göstermekte olup, en son sırada radiküler kistler yer almaktadır. İkinci türeve ait grafiğin pik noktalarına bakıldığında keratin molekülüne ait 1438-1474 cm^{-1} bant aralığında yalnızca odontojen keratokistlerde pik noktasına rastlanılmıştır. FTIR analizlerinde kullanılan spesifik grafik bölgelerinin ayrımlarının yanı sıra, aslında bir çok bölgede biyolojik materyallerin kompleks molekül yapılarının bir sonucu olarak lipidler, proteinler ve nükleik asitler birarada bulunmaktadır. Bu sebeple bu kadar detaylı bir analiz sistemi içerisinde tek bir bölge veya pik noktası üzerinden yorum yapmak yanıltıcı olma potansiyeline sahiptir. Bunların dışında kist sıvısı gibi bir materyalin eldesi sırasında özellikle örneğin kan ile temasından kaçınmak çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Kist sıvısı içerisine karışmış olan kan içeriğinde bulunan kan proteinleri, glikoz ve lipidler sebebiyle yapılan analiz sonucuna etki edebilmektedir. Kistin boyutu ve bulunduğu konum ile ilgili olarak her zaman benzer miktarda aspirasyon materyali elde edilememektedir. Bu da aynı örneğe ait tekrarlı çekim yapabilme ihtimalini azaltarak, görüntüleme sırasında meydana gelebilecek hatalardan kaçınabilme olasılığını ortadan kaldırmaktadır. Bunların dışında kistte var olan bir enfeksiyon durumu özellikle lipid etkili bantlarda değişikliklere sebep olmaktadır. Çalışmamızdan elde edilen tüm veriler değerlendirildiğinde net sonuçlar elde edebilmek adına konu ile ilişkili daha geniş örnek gruplarında yapılacak çalışmalarla ayırıcı kriterlerin standardize edilebileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. AA, UU, Srinivas G V, Deviramisetty S, Hk P. Botryoid odontogenic cyst: a diagnostic chaos. *J Clin Diagn Res.* 2014 Dec;8(12):ZD11-3
2. Abbas S, Simsek Ozek N, Emri S, Koksall D, Severcan M, Severcan F. Diagnosis of malignant pleural mesothelioma from pleural fluid by Fourier transform-infrared spectroscopy coupled with chemometrics. *J Biomed Opt.* 2018 Oct;23(10):1-14.
3. Abdi H, Williams LJ. Principal component analysis. *Wiley Interdiscip Rev Comput Stat* 2010; 2: 433-59. Eriksson L, Andersson PL, Johansson E, et al. Megavariate analysis of environmental QSAR data. Part II--investigating very complex problem formulations using hierarchical, non-linear and batch-wise extensions of PCA and PLS. *Mol Divers* 2006; 10: 187-205.
4. Ahmad SA, Popli DB, Sircar K, Hasan S. Calcifying odontogenic cyst: Report of an uncommon entity with a brief literature review. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2022 Jan-Mar;26(1):131
5. Ahmed M.K, Amiama F, and Sealy E. A, "Unique spectral features of DNA infrared bands of some microorganisms," *J. Spectrosc.* 23(5-6), 291-297 (2009).
6. Al-Shamiri HM, Elfaki S, Al-Maweri SA, Alaizari NA, Tarakji B. Development of Nasopalatine Duct Cyst in Relation to Dental Implant Placement. *N Am J Med Sci.* 2016 Jan;8(1):13-6.
7. Alkhuder K. Attenuated total reflection-Fourier transform infrared spectroscopy: a universal analytical technique with promising applications in forensic analyses. *Int J Legal Med.* 2022 Nov;136(6):1717-1736
8. Allmendinger A, Gabe M, Destian S. Median palatine cyst. *J Radiol Case Rep.* 2009;3(7):7-10
9. Almutairi A, Alaglan A, Alenezi M, Alanazy S, Al-Wutayd O. Nasolabial cyst: case report and review of management options. *BMC Surg.* 2020 Jan 10;20(1):10
10. Alpaslan C., Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Kanıtı Dayalı Tanı ve Tedavi Yaklaşımları, 2018,p: 322-23

11. Anekar J, Kumar KS, Chirakara RA, Baipadavu J. Bilateral nasolabial cyst: a rare case. *BMJ Case Rep.* 2018 Aug 31;2018:bcr2018226049. doi: 10.1136/bcr-2018-226049.
12. Ansari M.K, Alam S, meraj F, et al. Clinico-pathological analysis of 847 odontogenic cysts in north indian population examined over 10 years' period: A retrospective study. *Indian Journal of Oral Health and Research.* 2020; 6(2):50-5.
13. Antonoglu N. G. Et al, Non-syndromic and syndromic keratocystic odontogenic tumours: Systemic review and meta-analysis of recurrences, *J Craniomaxillofac Surg.* 2014 Oct;42(7):e364-71
14. Aps JKM, Koelmeyer N, Yaqub C. Stafne's bone cyst revisited and renamed: the benign mandibular concavity. *Dentomaxillofac Radiol.* 2020 May 1;49(4):20190475
15. Aragaki T, Michi Y, Katsube K, Uzawa N, Okada N, Akashi T, Amagasa T, Yamaguchi A, Sakamoto K. Comprehensive keratin profiling reveals different histopathogenesis of keratocystic odontogenic tumor and orthokeratinized odontogenic cyst. *Hum Pathol.* 2010 Dec;41(12):1718-25.
16. Araújo R, Ramalhete L, Ribeiro E, Calado C. Plasma versus Serum Analysis by FTIR Spectroscopy to Capture the Human Physiological State. *BioTech (Basel).* 2022 Dec 9;11(4):56
17. Arslan K.A, Yaşar Ş, Çolak C, Yoloğlu S ,R Shiny Paketi İle Kruskal -Wallis H Testi için İnteraktif Bir Web Uygulaması, , İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2018;7 (2):49-55
18. August M, Faquin WC, Troulis M, Kaban LB. Differentiation of odontogenic keratocysts from nonkeratinizing cysts by use of fine-needle aspiration biopsy and cytokeratin-10 staining. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000 Sep;58(9):935-40; discussion 940-1
19. Avril L.et al, Radiolucent lesions of the mandible: a pattern-based approach to diagnosis, *insights Imaging.* 2014 Feb;5(1):85-101.

20. Baker MJ, Gazi E, Brown MD, Shanks JH, Gardner P, Clarke NW. FTIR-based spectroscopic analysis in the identification of clinically aggressive prostate cancer. *Br J Cancer*. 2008 Dec 2;99(11):1859-66.
21. Baker MJ, Hussain SR, Lovergne L, Untereiner V, Hughes C, Lukaszewski RA, Thiéfin G, Sockalingum GD. Developing and understanding biofluid vibrational spectroscopy: a critical review. *Chem Soc Rev*. 2016 Apr 7;45(7):1803-18.
22. Bangaoil R, Santillan A, Angeles LM, Abanilla L, Lim A Jr, Ramos MC, Fellizar A, Guevarra L Jr, Albano PM. ATR-FTIR spectroscopy as adjunct method to the microscopic examination of hematoxylin and eosin-stained tissues in diagnosing lung cancer. *PLoS One*. 2020 May 29;15(5):e0233626.
23. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, et al (eds): World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of head and neck tumors. Lyon, IARC Press 2005)
24. Barros CCDS, Santos HBP, Cavalcante IL, Rolim LSA, Pinto LP, de Souza LB. Clinical and histopathological features of nasopalatine duct cyst: A 47-year retrospective study and review of current concepts. *J Craniomaxillofac Surg*. 2018 Feb;46(2):264-268
25. Barth A. Infrared spectroscopy of proteins. *Biochim Biophys Acta*. 2007 Sep;1767(9):1073-101.
26. Baumhoer D. Bone-Related Lesions of the Jaws. *Surg Pathol Clin*. 2017 Sep;10(3):693-704. doi: 10.1016/j.path.2017.04.007
27. Bautista CRG, Milhan NVM, Anka MDVEA, do Prado RF, Cavalcante ASR, Lopes SLPC, Anbinder AL. Bilateral mandibular buccal bifurcation cyst: a case report emphasizing the role of imaging examination in the diagnosis. *Autops Case Rep*. 2019 Jun 11;9(2):e2018073.
28. Beekes M, Lasch P, Naumann D. Analytical applications of Fourier transform-infrared (FT-IR) spectroscopy in microbiology and prion research. *Vet Microbiol*. 2007 Aug 31;123(4):305-19

29. Behrens T, Brüning T, Gerwert K. FTIR spectroscopy of biofluids revisited: an automated approach to spectral biomarker identification. *Analyst*. 2013 Jul 21;138(14):4092-102
30. Bernabeu-Mira JC, Soto-Peñaloza D, Peñarrocha-Oltra S, Diago MP. Regenerated Traumatic Bone Cyst With Platelet-Rich Fibrin in the Mandible: A Case Report. *Clin Adv Periodontics*. 2021 Mar;11(1):33-38.
31. Bilodeau A.E., Collins B.M., Odontogenic Cysts and Neoplasms, *Surgical Pathology Clinics*, 2016, 10(1), 177–222
32. Bilodeau EA, Hunter KD. Odontogenic and Developmental Oral Lesions in Pediatric Patients. *Head Neck Pathol*. 2021 Mar;15(1):71-84
33. Blanas N, Freund B, Schwartz M, Forst IM. Systemic review of the treatment and prognosis of the odontogenic keratocyst. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90: 553-8
34. Bodner L, Manor E, Shear M, van der Waal I. Primary intraosseous squamous cell carcinoma arising in an odontogenic cyst: a clinicopathologic analysis of 116 reported cases. *J Oral Pathol Med*. 2011 Nov;40(10):733-8.
35. Bonardi J.P., et al, Large Dentigerous Cyst Associated to Maxillary Canine, *The Journal of Craniofacial Surgery - Volume 28, Number 1, January 2017*
36. Boncheva M, Damien F, Normand V. Molecular organization of the lipid matrix in intact Stratum corneum using ATR-FTIR spectroscopy. *Biochim Biophys Acta*. 2008 May;1778(5):1344-55.
37. Borghesi A, Nardi C, Giannitto C, Tironi A, Maroldi R, Di Bartolomeo F, Preda L Odontogenic keratocyst: imaging features of a benign lesion with an aggressive behaviour *Insights Imaging*. 2018 Oct;9(5):883-897.
38. Bresler CS., Padwa LB, Granter RS., Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome (Gorlin Syndrome), *d Neck Pathol*. 2016 Jun;10(2):119-24. doi: 10.1007/s12105-016-0706-9.
39. Brooks PJ, Chadwick JW, Caminiti M, Dickson B, Leong I. Primary aneurysmal bone cyst of the mandibular condyle with USP6-CDH11 fusion. *Pathol Res Pract*. 2019 Mar;215(3):607-610

40. Browne RM (1976) Some observations on the fluids of odontogenic cysts. *J Oral Pathol* 5:74–87
41. Buchholzer, S., Bornert, F., Di Donna, D. et al. Atypical presentation of lateral periodontal cyst associated with impacted teeth: two case reports. *BMC Oral Health* 21, 178 (2021)
42. Bulut AS, Şehlaver C, Perçin AK. Postoperative maxillary cyst: a case report. *Pathol Res Int*, 2010: 810835
43. Cakmak G, Togan I, Severcan F. 17Beta-estradiol induced compositional, structural and functional changes in rainbow trout liver, revealed by FT-IR spectroscopy: a comparative study with nonylphenol. *Aquat Toxicol*. 2006 Apr 20;77(1):53-63
44. Cavalcante IL, Barros CC, Cunha JL, Cruz VM, Pedrosa GA, Santos AD, Turatti E, Albuquerque-Júnior RL, Cavalcante RB. Clinicopathologic features of nasopalatine duct cysts: A retrospective study in two Brazilian oral and maxillofacial pathology referral centers. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2021 Sep 1;26(5):e676-e683
45. Chandran A, Nachiappan S, Selvakumar R, Gunturu S, Lakshmi UV, Bharathi K, Babu JS, Swarnalatha C, Nayyar AS. Calcifying Epithelial Odontogenic Cyst of Maxilla: Report of A Case and Review and Discussion on the Terminology and Classification. *J Microsc Ultrastruct*. 2020 Nov 9;9(2):98-102
46. Chaudhry A. Stafne's bone defect with bicortical perforation: a need for modified classification system. *Oral Radiol*. 2021 Jan;37(1):130-136.
47. Chirapathomsakul D., Sastravha P., Jansisyanont P., A review of odontogenic keratocysts and the behaviour of recurrens. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Endod*, 2006.101(1):p.5-9;discussion 10.
48. Chiriboga L, Xie P, Yee H, Vigorita V, Zarou D, Zakim D, Diem M. Infrared spectroscopy of human tissue. I. Differentiation and maturation of epithelial cells in the human cervix. *Biospectroscopy*. 1998;4(1):47-53.

49. Choi SY, Boboeva O, Ham JY, An CH, Lee ST, Kim JW, An SY. Analysis of the fluid contents of simple bone cyst in the mandible. *Sci Rep.* 2022 Jun 16;12(1):10083.
50. Chrcanovic BR, Gomez RS. Gingival cyst of the adult, lateral periodontal cyst, and botryoid odontogenic cyst: An updated systematic review. *Oral Dis.* 2019 Jan;25(1):26-33.
51. Chrcanovic BR, Gomez RS. Glandular odontogenic cyst: An updated analysis of 169 cases reported in the literature. *Oral Dis.* 2018 Jul;24(5):717-724.)
52. Chrcanovic BR, Reis BM, Freire-Maia B. Paradental (mandibular inflammatory buccal) cyst. *Head Neck Pathol.* 2011 Jun;5(2):159-64
53. Colgan C, Henry J, Napier S, Cowan C. Paradental cysts: a role for food impaction in the pathogenesis? A review of cases from Northern Ireland. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2002;40(2):163-8
54. Costa LC, Neto JB, de-Assis EM, Gomes HE, Leitão TJ, Vasconcelos RR, Souza PE, Horta MC. Peripheral Calcifying Odontogenic Cyst: A rare case report. *J Clin Exp Dent.* 2018 Nov 1;10(11):e1140-e1144.
55. Crane H, Karbhari B, Hughes D, Orr R, Brierley D. Glandular Odontogenic Cyst with Metaplastic Cartilage: Report of an Unusual Case and Literature Review. *Head Neck Pathol.* 2021 Sep;15(3):1041-1046
56. D. S. MacDonald-Jankowski and T. K. Li, "Orthokeratinized odontogenic cyst in a Hong Kong community: the clinical and radiological features," *Dentomaxillofacial Radiology*, vol. 39, no. 4, pp. 240–245, 2010
57. da Graça Naclério-Homem M, Deboni MC, Simões AW, Traina AA, Chin V. Paradental cyst: case report and review of the literature. *J Clin Pediatr Dent.* 2004 Fall;29(1):83-6.
58. David LA, Sándor GK, Stoneman DW. The buccal bifurcation cyst: in non-surgical treatment an option? *J Can Dent Assoc.* 1998 Nov;64(10):712-6
59. de Moraes ATL, Soares HA, Viana Pinheiro JJ, Ribeiro Ribeiro AL. Marsupialization before enucleation as a treatment strategy for a large calcifying odontogenic cyst: Case report. *Int J Surg Case Rep.* 2020;67:239-244.

60. Dedhia P, Dedhia S, Dhokar A, Desai A. Nasopalatine duct cyst. *Case Rep Dent.* 2013;2013:869516
61. Derindağ G, Miloğlu Ö, Sümbüllü MA. Buccal bifurcation cyst (paradental cyst) defined by ultrasonography and cone-beam computed tomography. *Oral Radiol.* 2019 Sep;35(3):315-320.
62. Devore JL. *Probability and Statistics for Engineering and the Sciences.* Brooks/Cole Publishing Company 1991. Lachenbruch PA. *Estimation of Error Rates in Discriminant Analysis.* University of California, Los Angeles-Biostatistics 1965.
63. Dhawan P, Kochhar GK, Chachra S, Advani S. Eruption cysts: A series of two cases. *Dent Res J (Isfahan).* 2012 Sep;9(5):647-50
64. Di Giambattista L, Pozzi D, Grimaldi P, Gaudenzi S, Morrone S, Castellano AC. New marker of tumor cell death revealed by ATR-FTIR spectroscopy. *Anal Bioanal Chem.* 2011 Mar;399(8):2771-8.
65. Diem M, Ergin A, Remiszewski S, Mu X, Akalin A, Raz D. Infrared microspectroscopy of human tissue: principles and future promises. *Faraday Discuss.* 2016 Jun 23;187:9-42
66. Doll C, Dauter K, Jöhrens K, Hartwig S, Voss JO, Klein M, Heiland M, Raguse JD. Clinical characteristics and immunohistochemical analysis of p53, Ki-67 and cyclin D1 in 80 odontogenic keratocysts. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2018 Nov;119(5):359-364.
67. Douglas CW, Craig GT. Recognition of protein apparently specific to odontogenic keratocyst fluids. *J Clin Pathol.* 1986 Oct;39(10):1108-15
68. E.R. Utumi, I.G. Pedron, L.P.N. da Silva, G.G. Machado, A.C. Rocha, Different manifestations of calcifying cystic odontogenic tumor, *Einstein (Sao Paulo)* 10 (3) (2012) 366–370
69. Ellis BG, Ingham J, Whitley CA, Al Jedani S, Gunning PJ, Gardner P, Shaw RJ, Barrett SD, Triantafyllou A, Risk JM, Smith CI, Weightman P. Metric-based analysis of FTIR data to discriminate tissue types in oral cancer. *Analyst.* 2023 May 2;148(9):1948-1953

70. Ellis BG, Whitley CA, Triantafyllou A, Gunning PJ, Smith CI, Barrett SD, Gardner P, Shaw RJ, Weightman P, Risk JM. Prediction of malignant transformation in oral epithelial dysplasia using infrared absorbance spectra. *PLoS One*. 2022 Mar 25;17(3):e0266043.
71. Ferreira JCB, Vêncio EF, de Sá RT, Gasperini G. Glandular Odontogenic Cyst in Dentigerous Relationship: An Uncommon Case Report. *Case Rep Dent*. 2019 Jul 4;2019:8647158
72. Flores IL, Hamilton ME, Zanchin-Baldissera E, Uchoa-Vasconcelos AC, Chaves-Tarquinio SB, Neutzling-Gomes AP. Simple and aneurysmal bone cyst: Aspects of jaw pseudocysts based on an experience of Brazilian pathology service during 53 years. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017 Jan 1;22(1):e64-e69.
73. Forker D., et al, odontogenic cysts and tumours, *Ann Plast Surg*. 2019 Apr;82(4):469-477
74. Fowler CB, Brannon RB, Kessler HP, Castle JT, Kahn MA. Glandular odontogenic cyst: analysis of 46 cases with special emphasis on microscopic criteria for diagnosis. *Head Neck Pathol*. 2011 Dec;5(4):364-75
75. Friedrich RE, Scheuer HA, Zustin J. Lateral periodontal cyst. *In Vivo*. 2014 Jul-Aug;28(4):595-8.
76. Fujioka N, Morimoto Y, Arai T, Kikuchi M. Discrimination between normal and malignant human gastric tissues by Fourier transform infrared spectroscopy. *Cancer Detect Prev*. 2004;28(1):32-6.
77. Fukuyama Y, Yoshida S, Yanagisawa S, Shimizu M (1999) A study on the differences between oral squamous cell carcinomas and normal oral mucosas measured by Fourier transform infrared spectroscopy. *Biospectroscopy* 5(2):117–126.
78. Gautam R, Deobagkar-Lele M, Majumdar S, Chandrasekar B, Victor E, Ahmed SM, Wadhwa N, Verma T, Kumar S, Sundaresan NR, Umopathy S, Nandi D. Molecular profiling of sepsis in mice using Fourier Transform Infrared Microspectroscopy. *J Biophotonics*. 2016 Jan;9(1-2):67-82.

79. Giamougiannis P, Morais CLM, Rodriguez B, Wood NJ, Martin-Hirsch PL, Martin FL. Detection of ovarian cancer (\pm neo-adjuvant chemotherapy effects) via ATR-FTIR spectroscopy: comparative analysis of blood and urine biofluids in a large patient cohort. *Anal Bioanal Chem.* 2021 Aug;413(20):5095-5107
80. Giorgini E, Tosi G, Conti C, Staibano S, Ilardi G, Sabbatini S. FTIR microspectroscopic characterization of Spitz nevi. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2015 Apr 15;141:99-103.
81. González Galván Mdel C, García-García A, Anitua-Aldecoa E, Martinez-Conde Llamosas R, Aguirre-Urizar JM. Orthokeratinized odontogenic cyst: A report of three clinical cases. *Case Rep Dent* 2013;2013:672383
82. Greer RO, Eskendri J, Freedman P, Ahmadian M, Murakami- Walter A, Varella-Garcia M. Assessment of biologically aggressive, recurrent glandular odontogenic cysts for mastermind-like 2 (MAML2) rearrangements: Histopathologic and fluorescent in situ hybridization (FISH) findings in 11 cases. *J Oral Pathol Med.* 2018;47:192-7
83. Gurler G, Al-Ghamian H, Aksakalli N, Delilbasi C. Glandular Odontogenic Cyst: Case Series. *Contemp Clin Dent.* 2017 Oct-Dec;8(4):653-657.)(Manor R, Anavi Y, Kaplan I, et al. Radiological features of glandular odontogenic cyst. *Dentomaxillofac Radiol.* 2003;32:73-79
84. Hallikeri K, Babu B, Sudhakaran A, Monteiro R. Cell Block and Its Impact in the Diagnosis of Jaw Lesions over Fine Needle Aspiration Cytology. *Acta Cytol.* 2021;65(5):361-367
85. Hamidreza Arabiun, Mohammad Mehdi Fani, Sahar Hosseini-Nejad, Comparison of the concentration and types of the proteins present in maxillofacial odontogenic cysts fluid, *African Journal of Microbiology Research* Vol. 6(11), pp. 2816-2821, 23 March, 2012
86. Hartmann W, Harder D, Baumhoer D. Giant Cell-Rich Tumors of Bone. *Surg Pathol Clin.* 2021 Dec;14(4):695-706
87. He J, Wang J, Hu Y, Liu W. Diagnosis and management of Stafne bone cavity with emphasis on unusual contents and location. *J Dent Sci.* 2019 Dec;14(4):435-439.

88. Heidari A, "An analytical and computational infrared spectroscopic review of vibrational modes in nucleic acids," *Austin J. Anal. Pharm. Chem.* 3(1), 1058 (2016).
89. HJ, Cameron JM, Jenkinson MD, Rinaldi C, Theakstone AG, Baker MJ. Biofluid diagnostics by FTIR spectroscopy: A platform technology for cancer detection. *Cancer Lett.* 2020 May 1;477:122-130
90. Hyun HK, Hong SD, Kim JW. 2009. Recurrent keratocystic odontogenic tumor in the mandible: a case report and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, Aug. 108(2):e7-10.
91. Iwanaga J, Wong TL, Kikuta S, Tubbs RS. Stafne bone cavity: a rare cadaveric case report. *Anat Cell Biol.* 2019 Sep;52(3):354-356.
92. J. Backhaus, R. Mueller, N. Formanski, N. Szlama, H.-G. Meerpohl, M. Eidt, P. Bugert, Diagnosis of breast cancer with infrared spectroscopy from serum samples, *Vib. Spectrosc.* 52 (2010) 173–177.
93. Jaafari-Ashkavandi Z, Tuyeh AA, Assar S. Immunohistochemical Expression of CDC7 in Dentigerous Cyst, Odontogenic Keratocyst and Radicular Cyst. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2018;61(1):17-21
94. Jackson M, Mantsch HH. The use and misuse of FTIR spectroscopy in the determination of protein structure. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 1995;30(2):95-120.
95. Joshi S.N., Sujan G.S., Rachappa .M.M., An unusual case report of bilateral mandibular radicular cysts, *Contemp Clin Dent.* 2011 Jan-Mar; 2(1): 59–62
96. Kamat M., Kanitkar S., Datar U., Byakodi S., Orthokeratinized odontogenic cyst with calcification: A rare case report of a distinct entity, *J Oral Maxillofac Pathol.* 2018 Jan;22(Suppl 1):S20-S23
97. Kammer V.P., et al, Comparative analysis between developmental and inflammatory odontogenic cysts: retrospective study and literature review, *Oral Maxillofac Surg*, 24(1), 73-84
98. Kaplan I, Anavi Y, Hirshberg A. Glandular odontogenic cyst: A challenge in diagnosis and treatment. *Oral Dis* 2008;14:575-81

99. Kazarian SG, Chan KL. ATR-FTIR spectroscopic imaging: recent advances and applications to biological systems. *Analyst*. 2013 Apr 7;138(7):1940-51
100. Khan A. A. Et al Management of an extensive odontogenic keratocyst: A rare case report with 10-year follow-up, Khan et al. *Medicine* (2019) 98:51
101. Khan N, Afroz N, Haider A, Hasan SA, Hashmi SH. Fine needle aspiration biopsy of intra-osseous lesions of the mandible and maxilla. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008 Jun;60(2):128-32
102. Kim HR, Nam SH, Kim HJ, Choi SY. Buccal Bifurcation Cyst: Two Case Reports and a Literature Review. *J Clin Pediatr Dent*. 2018;42(3):221-224.
103. Kolar V., Rao H.T.A., Thomas T., Maxillary and mandibular unusually large radicular cyst: A rare case report, *Natl J Maxillofac Surg*. Jul-Dec 2019;10(2):270-273
104. Krishna CM, Sockalingum GD, Bhat RA, Venteo L, Kushtagi P, Pluot M, Manfait M. FTIR and Raman microspectroscopy of normal, benign, and malignant formalin-fixed ovarian tissues. *Anal Bioanal Chem*. 2007 Mar;387(5):1649-56.
105. Kuepper C, Großerueschkamp F, Kallenbach-Thieltges A, Mosig A, Tannapfel A, Gerwert K. Label-free classification of colon cancer grading using infrared spectral histopathology. *Faraday Discuss*. 2016 Jun 23;187:105-18.
106. Kumar S, Srinivasan A, Nikolajeff F. Role of Infrared Spectroscopy and Imaging in Cancer Diagnosis. *Curr Med Chem*. 2018;25(9):1055-1072.
107. Lafuente-Ibáñez de Mendoza I, Fernández-Reyes M, Fernández-Arenas A, Aguirre-Urizar JM. Surgical ciliated cyst after a mandibular surgery: a particular case report and review of the literature. *BMC Oral Health*. 2021 Dec 9;21(1):633
108. Lang MJ, Lee YP, Hwang MJ, Chiang CP. Nasopalatine duct cyst - Case report. *J Dent Sci*. 2021 Jul;16(3):1047-1049
109. Lee JI, Kang SJ, Jeon SP, Sun H. Stafne Bone Cavity of the Mandible. *Arch Craniofac Surg*. 2016 Sep;17(3):162-164
110. Lee KC, Lee NH. Comparison of clinical characteristics between primary and secondary paranasal mucoceles. *Yonsei Med J* 2010;51(5):735- 739.

111. Lewis DM. Bohn's nodules, Epstein's pearls, and gingival cysts of the newborn: a new etiology and classification. *J Okla Dent Assoc.* 2010 Mar-Apr;101(3):32-3
112. Liang J, Deng Z, Gao H. Stafne's bone defect: a case report and review of literatures. *Ann Transl Med.* 2019 Aug;7(16):399
113. Lim AA, Peck RH. Bilateral mandibular cyst: lateral radicular cyst, paradental cyst, or mandibular infected buccal cyst? Report of a case. *J Oral Maxillofac Surg.* 2002 Jul;60(7):825-7
114. Lima LP, Meira HC, Amaral TMP, Caldeira PC, Abdo EN, Brasileiro CB. Mandibular buccal bifurcation cyst: Case report and literature review. *Stomatologija.* 2019;21(2):57-61
115. Liu Y, Zhou J, Shi J. Clinicopathology and Recurrence Analysis of 44 Jaw Aneurysmal Bone Cyst Cases: A Literature Review. *Front Surg.* 2021 Jun 23;8:678696
116. Lk SK, Sidharthan D, Stanly B, Mathew CM. Nasolabial Cyst: a Diagnostic Dilemma. *J Dent (Shiraz).* 2022 Mar;23(1):72-75.
117. Lopes J, Correia M, Martins I, Henriques AG, Delgadillo I, da Cruz E Silva O, Nunes A. FTIR and Raman Spectroscopy Applied to Dementia Diagnosis Through Analysis of Biological Fluids. *J Alzheimers Dis.* 2016 Apr 8;52(3):801-12
118. Lovergne L, Bouzy P, Untereiner V, Garnotel R, Baker MJ, Thiéfin G, Sockalingum GD. Biofluid infrared spectro-diagnostics: pre-analytical considerations for clinical applications. *Faraday Discuss.* 2016 Jun 23;187:521-37.
119. Mahdavi et al, Orthokeratinized odontogenic cyst: Report of eight cases and review of literature regarding its malignant transformation, *J Oral Pathol.* 2021 Mar;25(Suppl 1):S:11-S17
120. Man QW, Zhong WQ, Ren JG, Liu JY, Zheng YY, Li RF, Nyimi BF, Chen G, Zhao YF, Liu B. Increased level of cell-derived microparticles in the cyst fluids of odontogenic keratocysts. *Int J Oncol.* 2018 Jun;52(6):1863-1874.

121. Manzon S, Graffeo M, Philbert R. Median palatal cyst: case report and review of literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 Apr;67(4):926-30
122. Martins-Chaves RR, Granucci M, Gomez RS, Henriques de Castro W. Glandular Odontogenic Cyst-A Case Series. *J Oral Maxillofac Surg.* 2021 May;79(5):1062-1068
123. Maruyama S, Yamazaki M, Abé T, Babkair H, Cheng J, Saku T. Paradental cyst is an inclusion cyst of the junctional/sulcular epithelium of the gingiva: histopathologic and immunohistochemical confirmation for its pathogenesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015 Aug;120(2):227-37.
124. Marx RE, Stern D. *Oral and Maxillofacial Pathology: A Rationale for Diagnosis and Treatment.* Illinois: Quintessence Publishing; 2003.p. 574-9
125. McKinney L.S., Lukes S., Dentigerous cyst in a young child: a case report, *Can J Dent Hyg* 2021;55(3): 177-181
126. Mendez P, Junquera L, Gallego L, Baladron J, Botryoid odontogenic cyst: clinical and pathological analysis in relation to recurrence *JMed Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007 Dec 1;12(8):E594-8
127. Miljkovic, M.; Bird, B.; Lenau, K.; Mazur, A.I.; Diem, M. Spectral cytopathology: New aspects of data collection, manipulation and confounding effects. *Analyst* 2013, 138, 3975–3982
128. Moda A. Gingival Cyst of Newborn. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2011 Jan-Apr;4(1):83-4.
129. Moreno-Rodríguez P, Guerrero LM, Gómez-Delgado A, Castro-Núñez J. Active decompression and distraction sugosteogenesis for the treatment of calcifying odontogenic cyst. *Oral Maxillofac Surg.* 2021 Mar;25(1):89-97
130. Movasaghi Z, Rehman S, Rehman S, “Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy of biological tissues,” *Appl. Spectrosc. Rev.* 43(2), 134–179 (2008).
131. Mufeed A, Chatra L, Shenai P. Diagnostic features of the paradental cyst and report of a case. *Dentomaxillofac Radiol.* 2009 Feb;38(2):125-6.

132. Nahajowski M., et al, Factors influencing an eruption of teeth associated with a dentigerous cyst: a systematic review and meta-analysis, BMC Oral Health volume 21, Article number: 180 (2021)
133. Nandini N. B. Et al, Incidental finding of orthokeratinized odontogenic cyst with unusual features, J Oral Maxillofac Pathol. 2022 Jan-Mar; 26(1): 130.
134. Nara M, Okazaki M, Kagi H. Infrared study of human serum very-low-density and low-density lipoproteins. Implication of esterified lipid C=O stretching bands for characterizing lipoproteins. Chem Phys Lipids. 2002 Aug;117(1-2):1-6.
135. Navyer V. N., Macluskey M., Keys W., Odontogenic Cysts-an overview, 2015, Dental Update, 42(6)
136. Neville B., Damm DD., Allen C., Chi A., Oral and Maxillofacial Pathology 4th edition, WB Saunders Company, Philadelphia, 2015
137. Nogueira MS, Barreto AL, Furukawa M, Rovai ES, Bastos A, Bertoncetto G, Carvalho LFDCEs. FTIR spectroscopy as a point of care diagnostic tool for diabetes and periodontitis: A saliva analysis approach. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2022 Dec;40:103036.
138. Nokovitch L, Bodard AG, Corradini N, Crozes C, Guyennon A, Deneuve S. Pediatric case of squamous cell carcinoma arising from a keratocystic odontogenic tumor. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2018 Sep;112:121-125.
139. Oh KY, Kim JE, Cho SD, Yoon HJ, Lee JI, Hong SD., Orthokeratinized odontogenic cyst: A large series and comprehensive literature review with emphasis on synchronous multiple occurrence and neoplastic transformation, J Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2022 Mar;133(3):e72-e82
140. Ojeda JJ, Dittrich M. Fourier transform infrared spectroscopy for molecular analysis of microbial cells. Methods Mol Biol. 2012;881:187-211.
141. Onur Ö, Odontojen Kist Sıvısındaki Bazı Biyokimyasal Bileşiklerin İncelenmesi, İstanbul Üniversitesi 1990
142. Orikpete EV, Omoregie OF, Ojo MA. Proliferative and anti-apoptotic indices of unicystic ameloblastoma, odontogenic keratocyst, dentigerous cyst and radicular cyst. J Oral Maxillofac Pathol. 2020 May-Aug;24(2):399

- 143.Özer Ezer N, Farklı Diyetlerin Karaciğer Dokusu Üzerindeki Etkisi: Bir ATR-FTIR Çalışması, Altınbaş Üniversitesi, 2022
- 144.Papamarkakis, K.; Bird, B.; Schubert, J.M.; Miljkovic',M.; Wein, R.;Bedrossian, K.; Laver, N.M.V.; Diem, M. Cytopathology by optical methods: Spectral cytopathology of the oral mucosa. *Lab. Investig.* 2010, 90, 589–598)
- 145.Passi D., Singhal D., Singh M., Mishra V., Panwar Y., Sahni A., Odontogenic keratocyst (okc) or keratocystic odontogenic tumor (kcot) - journey of okc from cyst to tumor to cyst again : comprehensive review With recent updates on who classification (2017), *International Journal of Current Research* Vol. 9, Issue, 07, pp.54080-54086
- 146.Patidar M. Et al, Biochemical and Cytological Comparison of Keratocystic Odontogenic Tumours to Nonkeratinising Odontogenic Cysts Fluid, *J Clin Diagn Res.* 2015 Jul; 9(7): ZC34–ZC38
- 147.Paulo LF, Servato JP, Rosa RR, Faria PR, Loyola AM, Cardoso SV. Simple bone cyst: description of 60 cases seen at a Brazilian School of Dentistry and review of international literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020 Sep 1;25(5):e616-e625
- 148.Peighoun M, Samieirad S, Mohtasham N, Tohidi E, Moeini S. Surgical Ciliated Cyst of the Posterior Maxilla in an Old Male, Mimicking Residual Cyst or Odontogenic Keratocyst: A Case Report. *World J Plast Surg.* 2022 Mar;11(1):132-137.
- 149.Pérez-Iglesias B, Sandoval-Gutiérrez J, García-Freire C, Sánchez-Torres A, Gay-Escoda C. Simple bone cyst: A case report. *J Clin Exp Dent.* 2021 Feb 1;13(2):e207-e210.
150. Pevsner A. and Diem M, “Infrared spectroscopic studies of major cellular components. Part II: the effect of hydration on the spectra of nucleic acids,” *Appl. Spectrosc.* 55(11), 1502–1505 (2001).
- 151.Philbert RF, Sandhu NS. Nonodontogenic Cysts. *Dent Clin North Am.* 2020 Jan;64(1):63-85

152. Philipsen HP. Om keratocystedr (Kolesteratomer) and kaeberne. Tandlaegebladet. 1956;60:963–971.
153. Prakash R, Shyamala K, Sanjay murgod H.C, Comparison of components of odontogenic cyst fluids: A review (Journal of Medicine, Radiology, Pathology & Surgery (2016), 2, 15–17)
154. Q. Dong, S. Pan, L.-S. Sun, and T.-J. Li, “Orthokeratinized odontogenic cyst A clinicopathologic study of 61 cases,” Archives of Pathology and Laboratory Medicine, vol. 134, no. 2, pp. 271– 275, 2010
155. Queiroz TP, Scartezini GR, de Souza Carvalho AC, Luvizuto ER, dos Santos PL, Hochuli-Vieira E. Median palatine cyst. J Craniofac Surg. 2011 Mar;22(2):737-40
156. Rajae EG, Karima EH. Dentigerous cyst: enucleation or marsupialization? (a case report). Pan Afr Med J. 2021 Nov 10;40:149
157. Ramakrishnan DS, Abdul Wahab PU, Dhasarathan P, Madhulaxmi M, Kandamani J. Surgical Ciliated Cyst of the Left Maxilla - A Case Report of Unusual Pathogenesis. Ann Maxillofac Surg. 2020 Jul-Dec;10(2):479-483
158. Ramesh R, Sadasivan A. Lateral Periodontal Cyst - A diagnostic dilemma: Report of a rare case with CBCT and histological findings. Int J Surg Case Rep. 2020;75:454-457.
159. Rangaswamy S, Singh M, Yumnum R. True median palatal cyst; a rare case report. J Oral Maxillofac Pathol. 2018 May-Aug;22(2):286
160. Razmara F, Ghoncheh Z, Shabankare G. Traumatic bone cyst of mandible: a case series. J Med Case Rep. 2019 Sep 18;13(1):300
161. Redman RS, Paal E, Chauhan S, Avers R, Bayley N. Botryoid odontogenic cyst. Exploration of proliferative activity, apoptosis and expression of TP53 and BCL2 compared to the histologically identical lateral periodontal and gingival cysts. Biotech Histochem. 2017;92(8):569-576
162. Richardson J, Litman E, Stanbouly D, Lee KC, Philipone E. Aneurysmal bone cyst of the head & neck: A review of reported cases in the literature. J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 2022 Feb;123(1):59-63.

163. Rigas B, Wong PT. Human colon adenocarcinoma cell lines display infrared spectroscopic features of malignant colon tissues. *Cancer Res.* 1992 Jan 1;52(1):84-8.
164. Rigas, Morgello, Goldman, ve Wong, 1990: 8140, Boyar, Zorlu, Mut, ve Severcan, 2004: 437
165. Rioux-Forker D., et al, odontogenic cysts and tumours, *Ann Plast Surg.* 2019 Apr;82(4):469-477.
166. Rodrigues BTG, Fischer A, Romãnach MJ, de Andrade BAB, de Almeida Freire N, Israel MS. Nasolabial cyst in an elderly patient: A case report. *Gerodontology.* 2021 Sep;38(3):317-320.
167. Rohman A., Windarsih A., Lukatiningsih E, Rafi M, Betania K, Fadzillah A. N. The use of FTIR and Raman spectroscopy in combination with chemometrics for analysis of biomolecules in biomedical fluids: A review, *Biomedical Spectroscopy and Imaging* 8 (2019) 55–71
168. Saleh M.J et al. Determination of Proteins and Cholesterol Levels in the Fluid of Jaw Cystic Lesions in Patients Attending Khartoum Teaching Dental Hospital. *Adv Dent & Oral Health.* 2017; 7(1): 555709
169. Samir MC, Lamiae G, Bassima C. Calcifying odontogenic cyst of anterior maxillary: Case report and review. *Int J Surg Case Rep.* 2021 Aug 6;85:106267
170. Santos AP, Sugaya NN, Pinto Junior Ddos S, Lemos Junior CA. Fine needle aspiration biopsy in the oral cavity and head and neck region. *Braz Oral Res.* 2011 Mar-Apr;25(2):186-91
171. Santos PP, Freitas VS, Freitas Rde A, Pinto LP, Souza LB. Botryoid odontogenic cyst: a clinicopathologic study of 10 cases. *Ann Diagn Pathol.* 2011 Aug;15(4):221-4
172. Santos, Marfran C.D., Morais, Camilo L.M., and Lima, Kássio M.G. ‘ATR-FTIR Spectroscopy for Virus Identification: A Powerful Alternative’. 1 Jan. 2020 : 103 – 118
173. Santosh A. B. R., Odontogenic Cysts, *Dent Clin N Am* 64 (2020) 105–119)

174. Savithiri V. Prevalence of odontogenic cysts and its associated factors in South Indian population, *J Oral Maxillofac Pathol* 2020;24:585-6
175. Seward MH. Eruption cyst: an analysis of its clinical features. *J Oral Surg.* 1973;31:31-5
176. Shear M (2002) The aggressive nature of the odontogenic keratocyst: is it a benign cystic neoplasm? Part 1. Clinical and early experimental evidence of aggressive behaviour. *Oral Oncol* 38:219–226
177. Simonova, Desislava; Karamancheva, Iliana (2013). (Application of Fourier Transform Infrared Spectroscopy for Tumor Diagnosis. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 27(6), 4200–4207
178. Simsek Ozek N, Zeller I, Renaud DE, Gümüş P, Nizam N, Severcan F, Buduneli N, Scott DA. Differentiation of Chronic and Aggressive Periodontitis by FTIR Spectroscopy. *J Dent Res.* 2016 Dec;95(13):1472-1478.
179. Singh RK, Kumar R, Pandey RK, Singh K. Dental lamina cysts in a newborn infant. *BMJ Case Rep.* 2012 Oct 9;2012) (Bilodeau EA, Hunter KD. Odontogenic and Developmental Oral Lesions in Pediatric Patients. *Head Neck Pathol.* 2021 Mar;15(1):71-84.
180. Siponen M, Neville BW, Damm DD, Allen CM. Multifocal lateral periodontal cysts: a report of 4 cases and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;111(2):225–33
181. Skaug N (1973) Proteins in fluid from non-keratinizing jaw cysts. 2. Concentrations of total protein, some protein fractions and nitrogen. *J Oral Pathol* 2:280–291
182. Skoog DA, Holler FJ, Nieman TA. 1998. Principles of Instrumental Analysis. 5th Edition. Kılıç E, Köseoğlu F, Yılmaz H (çeviri ed) Bilim Yayıncılık, Ankara, s. 850
183. Soluk-Tekkesin M, Wright JM. The World Health Organization Classification of Odontogenic Lesions: A Summary of the Changes of the 2022 (5th) Edition. *Türk Patoloji Derg.* 2022;38(2):168-184.

184. Song Y, Cong Y, Wang B, Zhang N. Applications of Fourier transform infrared spectroscopy to pharmaceutical preparations. *Expert Opin Drug Deliv.* 2020 Apr;17(4):551-571
185. Sonone A, Hande A, Gawande MN, Patil SK, Pakhale A. Aneurysmal Bone Cyst Plus Lesions: A Case Report and a Literature Review. *Cureus.* 2022 Aug 12;14(8):e27912.
186. Stoelinga PJ. Excision of the overlying, attached mucosa, in conjunction with cyst enucleation and treatment of the bony defect with carnoy solution. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2003;15(3):407-14
187. Sun ZJ, Liu B, Zhao YF. Radiopacity in syndrome keratocystic odontogenic tumour. *Dentomaxillofac Radiol.* 2008 Mar;37(3):175-8.
188. Suzuki M. A biochemical study of the nature of jaw cysts (II): The role of lipids in the enlargement of cysts *Journal of Maxillofacial Surgery*, Volume 12, 1984, Pages 213-224
189. Suzuki, M.: Etude biologique et chimique sur la nature des kystes de la machoire: Cholestrol et triglyceride: IIIe Congr& Fran~ais de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciate, l'amicale corporative des &udiants en mSdecine de Bordeaux (1977) 525
190. Swetha P, Ramesh K, Madhavan N, Veeravarmal V, Sameera A. Expression of inducible nitric oxide synthase in the epithelial linings of odontogenic keratocyst, dentigerous cyst and radicular cyst: a pathological insight. *Ann Med Health Sci Res.* 2014 Jul;4(4):583-9
191. Şen-Tunç E, Açıkel H, Şaroğlu-Sönmez I, Bayrak Ş, Tüloğlu N. Eruption cysts: A series of 66 cases with clinical features. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2017 Mar 1;22 (2):e228-32.
192. Taillandier E, Liquier J. Infrared spectroscopy of DNA. *Methods Enzymol.* 1992;211:307-35.
193. Tan B, Tay SY, Shermin L, Teck KC, Yoke PC, Goh C, Balakrishnan A malignant transformation of keratocystic odontogenic tumor: two case reports

194. Team RDC. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria 2010; 1-409
195. Theofilou NE, Lombardi T, Scolozzi P. Maxillary surgical ciliated cysts following advancement Le Fort I osteotomy with concomitant autogenous bone grafting: a simple coincidence or a cause-effect relationship? *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2021 Dec;122(6):618-624
196. Timoçin N., Doğan Ö., Gorlın - Goltz Sendromu Olgu Bildirisi, *İÜ Diş Hek Fak Der* 1994;28:53-56
197. Titinchi F., Kist, Morkel J., Residual cyst of the jaws: A clinico-pathologic study of this seemingly inconspicuous lesion, *PLoS One.* 2020 Dec 17;15(12):e0244250
198. Tseng CH, Chen CY, Hsu CW, Chen YK. Buccal bifurcation cyst in the mandible. *J Dent Sci.* 2023 Oct;18(4):1892-1894
199. Türker M, Yüçetaş Ş. *Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi*, Özyurt Matbaacılık, 3. Baskı, 2004
200. Uddin N et al, Orthokeratinized odontogenic cyst (OOC): Clinicopathological and radiological features of a series of 10 cases, *Diagnostic Pathology* 2019 Apr 4;14(1):28.
201. Uzun T, Çinpolat E. Calcifying odontogenic cyst associated with the impacted third molar: a case report. *Pan Afr Med J.* 2019 Jun 27;33:151
202. Vargas PA, da Cruz Perez DE, Mata GM, de Almeida OP, Jones AV, Gerhard R. Fine needle aspiration cytology as an additional tool in the diagnosis of odontogenic keratocyst. *Cytopathology.* 2007 Dec;18(6):361-6
203. Vazquez-Zapien GJ, Mata-Miranda MM, Sanchez-Monroy V, Delgado-Macuil RJ, Perez-Ishiwara DG, Rojas-Lopez M. FTIR Spectroscopic and Molecular Analysis during Differentiation of Pluripotent Stem Cells to Pancreatic Cells. *Stem Cells Int.* 2016;2016:6709714.
204. Viveiros SK, Pinho RFC, Custódio M, de Sousa SCOM, Santos Pinto DD Jr. A rare odontogenic cyst: Gingival cyst of the adult. A series of 20 new cases from a single center. *J Craniomaxillofac Surg.* 2019 Apr;47(4):647-650

205. Wang LL, Olmo H. Odontogenic Cysts. [Updated 2021 Oct 4]. In: StatPearls [Internet]
206. Wang R, Wang Y. Fourier Transform Infrared Spectroscopy in Oral Cancer Diagnosis. *Int J Mol Sci.* 2021 Jan 26;22(3):1206
207. Wolkers WF, Oldenhof H. Use of in situ Fourier transform infrared spectroscopy to study freezing and drying of cells. *Methods Mol Biol.* 2015;1257:147-61
208. Wright M. J., Vered M., Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Odontogenic and Maxillofacial Bone Tumors, *Pathol.* 2017 Mar;11(1):68-77
209. Yeh TH, Chen YC, Lee YP, Chiang CP. Calcifying odontogenic cyst treated by marsupialization and subsequent total enucleation. *J Dent Sci.* 2022 Apr;17(2):1076-1078
210. Youn S, Oh HJ, Yoon HJ, Seo BM. Surgical ciliated cyst of the mandible after orthognathic surgery: a case report with review of the literature. *Maxillofac Plast Reconstr Surg.* 2022 Aug 1;44(1):26.
211. Zhang Y, Wang Q, Li B, Wang Z, Li C, Yao Y, Huang P, Wang Z. Changes in Attenuated Total Reflection Fourier Transform Infrared Spectra as Blood Dries Out. *J Forensic Sci.* 2017 May;62(3):761-767.
212. Zhou Q., Xu L., Li H., Xia R-H., Orthokeratinized odontogenic cyst (OOC): Clinicopathological and radiological features of a series of 48 cases, *Pathol Res Pract* 2022 Jun 6;236:153969

FORMLAR

GÖNÜLLÜ OLUR FORMU METNİNDE BULUNMASI GEREKENLER

"Bu gereklilikleri yerine getirirken, araştırmanın amacı ve yöntemine göre gönüllü olur formunun gerektiğinde hastaların yanı sıra çocuklar, kısıtlılar ve bilinci kapalı bireyler gibi onam yeteneği olmayan ya da kısıtlı olanlar, hasta yakınları, ve sağlıklı kişiler için ayrı ayrı ve dili tıbbi kelimelerden arındırılarak, katılımcıların anlayabileceği şekilde hazırlanmasına özen gösterilmelidir"

I-Araştırmayla İlgili Bilgi Verilmesi ;(bu bölüm hastanın anlayabileceği bir dille tıbbi terimlerden kaçınarak yazılmalıdır)

Çene kemiklerinde geniş bir yaş aralığında, sıkça görülen kistlerin girişimsel müdahale öncesi ön tanısını oluşturabilmek için yeni, kolay uygulanabilir bir yöntem geliştirilmesi ve cerrahi girişim sonrası başarı oranını yükseltmesi hedeflenmektedir. Araştırma rutin muayene, tetkik ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyaller ile yürütülecektir. Klinik ve radyolojik muayene ile tespit edilen kistten standart bir ön tanı yöntemi olarak 5 cc'lik enjektör ile kist sıvısı toplanarak, ince iğne aspirasyon biyopsisi (kist içerisine şırınga yardımıyla girilerek, çekme/emme işlemi uygulanması) uygulanacaktır. Elde edilen sıvı örneği rutin inceleme işleminin ardından yeni bir yöntem ile de incelenecektir. Rutin inceleme ile gelen ön tanı sonucunda cerrahi girişim saha sınırları belirlenecektir. Girişimsel tedavi sonucunda kesin tanı oluşturulması amacıyla çıkarılan kist materyali rutin incelemeye tabi tutulacaktır. İki farklı yöntem ile elde edilen veriler karşılaştırılacaktır.

Çalışmamızda hastalarımıza yansiyacak maddi manevi olumsuzluk bulunmamakta, genel cerrahi prensipler, etik değerler ve uluslararası kabul görmüş tedavi yöntemlerine sadık kalınarak çalışılacağından herhangi bir risk öngörülmemektedir. Hastalarımız standart tedavi protokolü haricinde bir işleme maruz kalmayacaktır.

Tarih/ Versiyon: 26/02/2020

Klinik Araştırmalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
Form 4	13.06.2013/IUDHFKA EK04	1/2



CamScanner ile tarandı

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Araştırma ekibinde yer alan ve yetkin bir araştırmacının Adı-soyadı/ İmzası/ Tarih

Özen Onur / 26/02/2020

Gerekiyorsa olur işleme tanık olan kişinin Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Gerekiyorsa yasal temsilcisinin Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Sayın Prof. Dr. Özen Doğan Onur ve Dt. Pelin Sarp tarafından İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda yürütülecek olan 'Odontojen Keratokistlerin Histokimyasal ve İnfrared Spektroskopik Yöntemlerle Analizi' adlı çalışma kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, kist sıvısı vb) için ;

- Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum
- ileride yapılması planlanan tüm çalışmalarda yapılmasına izin veriyorum
- Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum

Tarih/ Versiyon: 26/02/2020

Klinik Araştırmalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	Form 4	13.06.2013/İUDHFKA EK04	2/2

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

ODONTOJEN KERATOKİSTLERİN HİSTOKİMYASAL VE İNFRARED SPEKTROSKOPİK YÖNTEMLERLE ANALİZİ

ORJİNALLİK RAPORU

%6

BENZERLİK ENDEKSİ

%5

İNTERNET KAYNAKLARI

%2

YAYINLAR

%3

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

%2

2

Submitted to Istanbul University

Öğrenci Ödevi

<%1

3

acikkaynak.bilecik.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%1

4

dspace.akdeniz.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%1

5

dergipark.org.tr

İnternet Kaynağı

<%1

6

acikerisim.istanbul.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%1

7

Submitted to Gaziosmanpasa Universitesi

Öğrenci Ödevi

<%1

8

nek.istanbul.edu.tr:4444

İnternet Kaynağı

<%1

9

Submitted to Ege Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

<%1