

← Adınızı soyadınızı giriniz

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 .



← Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(DOKTORA TEZİ)

**ODONTOJEN KİSTLERDE OSTEOPONTİN, CD44V6 VE
INTEGRİN ALFA V İNCELENMESİ**

MUSTAFA SABRİ ŞENCAN

**DANIŞMAN
PROF. DR. M.SAMİ YILDIRIM**

**AĞIZ, DİŞ-ÇENE HASTALIKLARI CERRAHİSİ
ANA BİLİM DALI
AĞIZ, DİŞ-ÇENE CERRAHİSİ PROGRAMI**

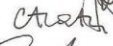
İSTANBUL-2012

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız,Diş,Çene Cerr. Anabilim Dalı Doktora Programında M.Sabri ŞENCAN tarafından hazırlanan "Odontojen Kistlerde Osteopontin, CD44v6 ve Integrin Alfa V İncelenmesi." başlıklı Doktora tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

05 / 06 / 2012

Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)	İmzası
1.Prof.Dr.M.Sami YILDIRIM Danışman (İ.Ü.Diş Hek.Fak. Ağız,Diş,Çene Cerr.A.B.D.)	
2.Prof.Dr.Canan ALATLI (İ.Ü.Onkoloji Enstitüsü Tümör.Pat. ve Onk.Sit.B.D.)	
3.Prof.Dr.Osman GÜMRÜ(İ.Ü.Diş Hek.Fak. Ağız,Diş,Çene Cerr.A.B.D.)	
4.Prof.Dr.Ayfer KAYNAR (İ.Ü.Diş Hek.Fak. Ağız,Diş,Çene Cerr.A.B.D.)	
5.Prof.Dr.Kamil GÖKER (M.Ü.Diş Hek.Fak. Ağız,Diş,Çene Cerr.A.B.D.)	

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Mustafa Sabri Şencan

İTHAF

Annem, Babam, Eşim ve Kızıma ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Doktora çalışmalarım boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, desteğini her zaman yanımda hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Mustafa Sami Yıldırım'a, eğitimim boyunca birikimlerinden yararlandığım Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Cengizhan Keskin'e ve bana emeği geçen diğer hocalarıma, immunhistokimya çalışmalarım aşamasında bilgisini ve zamanını esirgemeyen İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü, Tümör Patolojisi ve Onkolojik Sitoloji Bilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Canan Alatl ve tüm diğer çalışanlara, bilgi, tecrübe ve yardımları ile her zaman yanımda olan, yol gösteren değerli ağabeyim Dr. Yiğit Şirin'e, çalışmalarım sırasında beni her yönden destekleyen, sonsuz yardımlarda bulunan değerli eşim Dr.Begüm Şencan'a, tüm yaşamım ve doktora eğitimim boyunca bana her türlü desteği veren aileme teşekkür ediyorum.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 4309

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	Vİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİİ
ÖZET	Xİİİİ
ABSTRACT.....	XİVV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	388
4. BULGULAR.....	422
5. TARTIŞMA	81
KAYNAKLAR	95
FORMLAR	111
ETİK KURUL KARARI	113
ÖZGEÇMİŞ	115

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1.	WHO'nun Odontojen Kist Sınıflaması.....	13
Tablo 4-1.	Yaş ve cinsiyet dağılımı.....	42
Tablo 4-2.	Yaş dağılımlarının gruplar arasında karşılaştırılması.....	42
Tablo 4-3.	Lezyonların lokalizasyon dağılımları	43
Tablo 4-4.	Osteopontin immun boyanma skorları.....	45
Tablo 4-5.	Lezyonların Osteopontin skorlarının karşılaştırılması.....	52
Tablo 4-6.	CD44v6 immun boyanma skorları.....	54
Tablo 4-7.	Lezyonların CD44v6 skorlarının karşılaştırılması.....	62
Tablo 4-8.	Integrin α v immun boyanma skorları.....	64
Tablo 4-9.	Lezyonların Integrin α v skorlarının karşılaştırılması.....	76

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4-1.	Osteopontin için kontrol olarak kullanılan kemik lamellerinin çevresinde osteoblastların yoğun olarak bulunduğu alanda 3+ osteopontin boyanması, x400.....	44
Şekil 4-2.	Odontojen keratokist'te 3+ osteopontin boyanması, x400.....	45
Şekil 4-3.	Ortokeratinize odontojen kist'te 3+ osteopontin boyanması, x400.....	46
Şekil 4-4.	Ortokeratinize odontojen kist'te 2+ osteopontin boyanması, x200.....	46
Şekil 4-5.	Yavru kistler içeren ortokeratinize odontojen kist'te 2+ osteopontin boyanması, x400.....	47
Şekil 4-6.	Dentigeröz kist'te 3+ osteopontin boyanması, x400.....	47
Şekil 4-7.	Dentigeröz kist'te 3+ osteopontin boyanması, x200.....	48
Şekil 4-8.	Dentigeröz kist'te 2+ osteopontin boyanması, x400.....	48
Şekil 4-9.	Radiküler kist'te 3+ osteopontin boyanması, x200.....	49
Şekil 4-10.	Radiküler kist'te 3+ osteopontin boyanması, x100.....	49
Şekil 4-11.	Radiküler kist'te 2+ osteopontin boyanması, x200.....	50
Şekil 4-12.	Ameloblastoma'da 3+ osteopontin boyanması, x100.....	50
Şekil 4-13.	Ameloblastoma'da 3+ osteopontin boyanması, x200.....	51
Şekil 4-14.	Ameloblastoma'da 2+ osteopontin boyanması, x100.....	51
Şekil 4-15.	Lezyonların Osteopontin skoru dağılımları.....	53
Şekil 4-16.	Odontojen keratokist'te 3+ CD44v6 boyanması, x400.....	54
Şekil 4-17.	Odontojen keratokist'te 2+ CD44v6 boyanması, x400.....	55
Şekil 4-18.	Ortokeratinize odontojen kist'te 2+ CD44v6 boyanması, x200.....	55
Şekil 4-19.	Dentigeröz kist'te 3+ CD44v6 boyanması, x200.....	56
Şekil 4-20.	Dentigeröz kist'te 3+ CD44v6 boyanması, x200.....	56
Şekil 4-21.	Dentigeröz kist'te 2+ CD44v6 boyanması, x100.....	57
Şekil 4-22.	Radiküler kist'te 3+ CD44v6 boyanması, x200.....	57
Şekil 4-23.	Radiküler kist'te 2+ CD44v6 boyanması, x200.....	58
Şekil 4-24.	Radiküler kist'te 1+ CD44v6 boyanması, x200.....	58
Şekil 4-25.	Radiküler kist'te 1+ CD44v6 boyanması, x100.....	59
Şekil 4-26.	Radiküler kist'te negatif CD44v6 boyanması, x200.....	59
Şekil 4-27.	Ameloblastoma'da 3+ CD44v6 boyanması, x100.....	60
Şekil 4-28.	Ameloblastoma'da 2+ CD44v6 boyanması, x200.....	60
Şekil 4-29.	Ameloblastoma'da 1+ CD44v6 boyanması, x200.....	61

Şekil 4-30.	Ameloblastoma’da negatif CD44v6 boyanması, x400.....	61
Şekil 4-31.	Lezyonların CD44v6 skoru dağılımları.....	63
Şekil 4-32.	Odontojen keratokist’te 3+ Integrin α v boyanması, x400.....	65
Şekil 4-33.	Radiküler kist’te 1+ Integrin α v boyanması, x200.....	65
Şekil 4-34.	Dentigeröz kist’te 2+ Integrin α v boyanması, x200.....	66
Şekil 4-35.	Odontojen keratokist’te 3+ Integrin α v boyanması, x200.....	66
Şekil 4-36.	Odontojen keratokist’te 2+ Integrin α v boyanması, x400.....	67
Şekil 4-37.	Odontojen keratokist’te 1+ Integrin α v boyanması, x400.....	67
Şekil 4-38.	Odontojen keratokist’te negatif Integrin α v boyanması, x200.....	68
Şekil 4-39.	Ortokeratinize odontojen kist’te 3+ Integrin α v boyanması, x200.....	68
Şekil 4-40.	Ortokeratinize odontojen kist’te 2+ Integrin α v boyanması, x200.....	69
Şekil 4-41.	Ortokeratinize odontojen kist’te 1+ Integrin α v boyanması, x400.....	69
Şekil 4-42.	Ortokeratinize odontojen kist’te negatif Integrin α v boyanması,x400..	70
Şekil 4-43.	Dentigeröz kist’te 3+ Integrin α v boyanması, x100.....	70
Şekil 4-44.	Dentigeröz kist’te 2+ Integrin α v boyanması, x200.....	71
Şekil 4-45.	Dentigeröz kist’te 1+ Integrin α v boyanması, x400.....	71
Şekil 4-46.	Dentigeröz kist’te negatif Integrin α v boyanması, x400.....	72
Şekil 4-47.	Radiküler kist’te 3+ Integrin α v boyanması, x100.....	72
Şekil 4-48.	Radiküler kist’te 2+ Integrin α v boyanması, x400.....	73
Şekil 4-49.	Radiküler kist’te 1+ Integrin α v boyanması, x200.....	73
Şekil 4-50.	Radiküler kist’te negatif Integrin α v boyanması, x400.....	74
Şekil 4-51.	Ameloblastoma’da 2+ Integrin α v boyanması, x200.....	74
Şekil 4-52.	Ameloblastoma’da 1+ Integrin α v boyanması, x100.....	75
Şekil 4-53.	Ameloblastoma’da negatif Integrin α v boyanması, x100.....	75
Şekil 4-54.	Odontojen keratokist çeperinde bulunan yavru kistlerde 3+ Integrin α v boyanması, x200.....	76
Şekil 4-55.	Lezyonların Integrin α v skoru dağılımları.....	77
Şekil 4-56.	Odontojen keratokist grubundaki Osteopontin, CD44v6 ve Integrin α v değerleri.....	77
Şekil 4-57.	Ortokeratinize odontojen kist grubundaki Osteopontin, CD44v6 ve Integrin α v değerleri.....	78
Şekil 4-58.	Dentigeröz kist grubundaki Osteopontin, CD44v6 ve Integrin α v değerleri.....	78
Şekil 4-59.	Radiküler kist grubundaki Osteopontin, CD44v6 ve Integrin α v değerleri.....	79

Şekil 4-60.	Ameloblastoma grubundaki Osteopontin, CD44v6 ve Integrin αv değerleri.....	79
Şekil 4-61.	İmmun boyanma skorlarının lezyonlara göre yüzdesel dağılımı.....	80

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

- AB:** Ameloblastoma
- AIDS:** Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu
- AA:** Araşidonik Asit
- DK:** Dentigeröz Kist
- DNA:** Deoksiribonükleik Asit
- HCELL:** Hematopoietic Cell E-selectin/L-selectin Ligand
- H&E:** Hematoksilen Eozin
- HEK:** Hertwig Epitel Kını
- ICAM-1:** Hücre içi adezyon molekülü-1(Intercellular Adhesion Molecule-1)
- IFN:** Interferon
- Ig :** Immunglobülin
- IL-1:** Interlökin-1
- IL-2:** Interlökin-2
- MEA:** Malessez Epitel Artığı
- MMP:** Matriks Metalloproteinaz
- NBHS:** Nevoid Bazal Hücreli Karsinom Sendromu
- NCSS:** Number Cruncher Statistical System
- NK:** Doğal Öldürücü Hücreler
- NO:** Nitrik oksit
- NOS:** Nitrik Oksit Sentaz
- OKK:** Odontojen Keratokist
- OOK:** Ortokeratinize Odontojen Kist
- OPN:** Osteopontin
- PDGF:** Platelet-derived growth factor
- PDH:** Periferik Dev Hücreli Granulom
- RK:** Radiküler Kist
- SBK:** Siklin Bağımlı Kinaz
- SBKI:** Siklin Bağımlı Kinaz İnhibitörleri
- SIBLING:** Small Integrin Binding LIgand N-linked Glycoprotein
- SVVYGLR:** Serinvalin- valin-tirosin-glutamik asit-lösin-arginin
- TBS:** Tris-buffered saline

TGF: Tümör Büyüme faktörü

Th: T-helper

TNF: Tümör Nekrotizan Faktör

TRAP: Tartrate Resistant Asit Fosfataz

VCAM-1: Damar hücresi adezyon molekülü-1(Vascular cell adhesion molecule 1)

WHO: Dünya Sağlık  rg t 

ÖZET

Şencan, Mustafa Sabri. Odontojen Kistlerde Osteopontin, CD44v6 ve Integrin α v incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağız Diş Çene Hastalıkları Cerrahisi A.D. Doktora Tezi. İstanbul, 2012.

Diş hekimlerinin çene kemiklerinde sıklıkla karşılaştığı olgular arasında apikal granulom ve odontojen kistler bulunmakla birlikte odontojen tümörler arasında da en sık karşılaşılan oluşumlar ameloblastomalardır. Odontojen keratokistler, lokal agresif seyri, yüksek rezidiv oranı ve çevre dokulara invazyonu sebebiyle en agresif ve maligniteye dönüş ihtimali de en yüksek odontojen kist olarak kabul edilir ve çenelerde görülen tüm kistlerin %5-15'ini oluşturur (55,119).

Osteopontin bir ekstraselüler matriks proteinidir ve hücre ataşmanı ile migrasyonunu artırır (34,105,122). Ayrıca osteoklast prekürsörlerine kimyasal afinite göstererek osteoklastik aktiviteyi düzenler. Osteopontin ekspresyonu; özellikle meme ve prostat gibi osteotropik eğilimi olan kanser türlerinde, hücrelerin maligniteye dönüşümü ve metastaz ile ilişkilendirilmektedir (15,122).

Tümör hücresi membran reseptörlerinden olan CD44v6'ya OPN bağlanması tümör hücrelerinin motilitesini, migrasyonunu, invazyon ve yayılmasını artırır. Bunun yanında OPN-CD44v6 ilişkisinin integrin aktivasyonunu arttırdığı belirlenmiştir (65).

Hücrelerin ekstraselüler matrikse bağlanması integrin denilen geniş bir protein ailesinin yardımıyla gerçekleşir. Integrin aracılığı ile olan sinyal iletimi hücrelerin yayılımı, göçü, hayatta kalması, çoğalması ve farklılaşması için gereklidir. Integrinler ve büyüme faktörleri arasındaki karşılıklı iletişim pek çok hücreyel olayda daha keskin bir kontrolün sağlanmasına neden olur (80,83,147).

Bu çalışmada odontojen keratokist, ortokeratinize odontojen kist, radiküler kist, dentigeröz kist ve ameloblastoma olgularında, epitel dokusunda Osteopontin, Integrin α v ve CD44v6 ekspresyonu araştırılarak, lezyonların lokal agresif davranış ve osteolitik özellikleri ile Osteopontin, Integrin α v ve CD44v6'nın ilişkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Odontojen Kistler, Ameloblastoma, Osteopontin, CD44v6, Integrin Alfa V.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 4309

ABSTRACT

Şencan, Mustafa Sabri. Investigation of Osteopontin, CD44v6 and Integrin α v at Odontogenic cyst. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Oral Surgery, Ph.D. thesis. İstanbul. 2012.

Periapical granulomas and odontogenic cysts are frequently seen in dental practice associated with jaw bones and ameloblastomas are the most common odontogenic tumors. Odontogenic keratocysts consists of 5-15% of all odontogenic cysts in the jaws, because of their local aggressive behavior, increased recurrence rate and invasion of surrounding tissues, odontogenic keratocysts are considered to be the most aggressive cysts and the possibility of malignant transformation is the highest among all cysts in the jaws (55,119).

Osteopontin is an extracellular matrix protein and has been shown to promote cell attachment and migration (34,105,122). OPN is also a chemoattractant to precursors of osteoclasts and can modulate osteoclast activity. The expression of OPN is correlated with malignant transformation of cells and metastasis in several human cancers, especially in those with osteotropic tendency such as breast and prostate carcinomas.

Binding of Osteopontin to tumor cell membrane receptor CD44v6 can enhance the motility, migration, invasion and spread of tumor cells. Furthermore, it has indicated that the OPN–CD44v6 interaction promotes integrin activation (65).

Binding of cells to extracellular matrix takes place with the help of the so-called large family of integrin proteins. The integrin mediated signal transduction is required for spread, migration, survival, proliferation and differentiation of cells. Mutual interaction between integrins and growth factors leads sharper control on many cellular event (80,83,147).

In this study, osteopontin, integrin α v, and CD44v6 expression was analyzed at epithelial tissues in cases of odontogenic keratocyst, orthokeratinized odontogenic cyst, radicular cyst, dentigerous cyst and ameloblastoma, aimed to evaluate the relationship of osteopontin, integrin α v, and CD44v6 expression to locally aggressive behavior and osteolytic tendency of these lesions.

Key Words: Odontogenic Cysts, Ameloblastoma, Osteopontin, CD44v6, Integrin Alpha V.

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. 4309

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diş hekimlerinin çene kemiklerinde sıklıkla karşılaştığı olgular arasında apikal granulom ve odontojen kistler bulunmakla birlikte odontojen tümörler arasında da en sık karşılaşılan oluşumlar ameloblastomalardır. Apikal granulomlar nekroze dişlerin apeksleri etrafında ve kemik içinde oluşan kronik enflamatuvar granülasyon dokusudur. Oluşumları, nekroze pulpa dokularının yıkım ürünleri tarafından başlatılır ve devam ettirilir.

Odontojen kistler odontojen epitelden kaynağını alan kemik ve yumuşak dokular içerisinde ortaya çıkan, içinde sıvı, yarı sıvı ve hava bulunan, cerahat birikimi ile oluşmamış, iç yüzeyi epitel ile döşeli, dış yüzeyi fibröz bir kapsül ile çevrili yapılardır. Epitel kalıntıları insan vücudunda en fazla çenelerde bulunur. Bu nedenle de vücudun diğer bölgeleri ile kıyaslandığında, kistlere en sık çenelerde rastlanır (95). Radiküler kistler (RK) en sık karşılaşılan odontojen kistlerdir ve nekrotik bir dişin apikal bölgesinde daha önce oluşmuş apikal granulomdan kaynağını alır ve Malessez epitel artıklarının (MEA) proliferasyonu ile oluşurlar (88,107).

Dentigeröz kistler (DK) sürmemiş ya da kısmen sürmüş dişlerin kordonunu çevreleyen kistlerdir. Diş kordonunun formasyonundan sonra mine epiteli ve diş kordonu arasındaki sıvı birikimi ve buna ilave olarak dental folikül duvarındaki epitel adacıklarının proliferasyonu kistin oluşumuna neden olur (95). Odontojen kistlerin yaklaşık %24'ünü dentigeröz kistler oluşturur ve radiküler kistten sonra en yaygın görülen kisttir (41).

Odontojen epitelin artıklarından ve ağız epitelinin bazal tabakasından kaynak aldığı kabul edilen odontojen keratokistler (OKK), klinik olarak agresif davranışları, yüksek rezidiv ve proliferasyon potansiyelleri ile diğer odontojen kistlerden ayrılırlar (55,119). Bu kistlerde lümen yüzeyinde epitel parakeratinizedir. Fibröz kapsül incedir. Fokal ortokeratinizasyon görülebilir (84,107). 1956 yılında ilk kez Phillipsen (101) tarafından tanımlanan odontojen keratokistler, çenelerde görülen tüm kistlerin % 5-15'ini oluşturur ve maligniteye dönüş ihtimali en yüksek odontojen kist olarak kabul edilir (107). Odontojen keratokistler klinik ve patolojik özellikleri sebebiyle Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 2005 yılında keratokistik odontojen tümör adı ile kemik içi selim neoplazma olarak sınıflandırılmışlardır (84).

Ortokeratinize odontojen kist (OOK), keratokistlerin ortokeratinize tipi olarak tanımlanır, ancak klinik ve patolojik özellikleri parakeratinizasyon gösteren odontojen keratokistlerden farklı olduğu için ayrı bir kategoride değerlendirilir (95,135). Ortokeratinize odontojen kistler çene kemiklerine ait keratinize kistlerin yirmide biri oranındadır. Rezidiv ender gözlenir. Parakeratinize odontojen keratokistlerden daha az agresiftirler ve konservatif tedavilere yanıtları daha iyidir (107).

Tümörler, hücrelerin çoğalması, farklılaşması ve ölümü arasındaki dengenin bozulmasıyla oluşur. Gen değişimleri, onkojenlerin etkinliğinin fazla olması ve hücre döngüsü düzenleyicileri, tümör gelişiminde önemli rol oynayan faktörlerdendir (29,82).

Ameloblastomalar (AB) odontojen epitelden kaynağını alan benign neoplasmalardır. Odontojen epitel kaynakları; dental lamina artıkları, mine epitelinin kalıntıları, Malassez epitel artıkları ve yüzey epitelinin bazal tabakası olabilir. Ameloblastomalar, yavaş büyüyen, lokal agresif özellikte olan ve geniş deformitelere yol açabilen bir tümördür. Enükleasyon ve küretaj ile yetinilen olgularda rezidiv oranı yüksektir (116).

Osteopontin (OPN) bir ekstraselüler matriks proteinidir ve ilk olarak mineralize dokularda RGD (Arginin-Glisin-Aspartat) tripeptidi ile birlikte bulunmuştur. SIBLING (Small Integrin Binding LIgand N-linked Glycoprotein) ailesinin bir üyesidir (8,11,33). OPN, 4q21–23 kromozomunda SPP1 isimli bir gen tarafından kodlanır. Hidroksiapatite yüksek afinite gösterir, α v içeren integrinler (özellikle integrin α v β 3) için ataşman substratı olarak işlev görerek hücre ataşmanı ve hücre migrasyonunu artırır (34,105,122). OPN ayrıca osteoklast prekürsörlerine kimyasal afinite göstererek osteoklastik aktiviteyi düzenler. Osteopontin ekspresyonu; özellikle meme ve prostat gibi osteotropik eğilimi olan kanser türlerinde, hücrelerin maligniteye dönüşümü ve metastaz ile ilişkilendirilmektedir (15,122).

OPN için bir başka reseptör, hücre membranı reseptörlerinden olan CD44v6'dır. Bu iki molekül arasındaki ilişki hücre motilitesinin arttırımında rol oynamaktadır (104,131). Tümör hücresi membran reseptörlerinden olan CD44v6'ya OPN bağlanması tümör hücrelerinin motilitesini, migrasyonunu, invazyon ve yayılmasını arttırır. Bunun yanında OPN-CD44v6 ilişkisinin integrin aktivasyonunu arttırdığı belirlenmiştir (65).

Hücrelerin ekstraselüler matrikse bağlanması integrin denen geniş bir protein ailesinin yardımıyla gerçekleşir. Integrinler, ekstraselüler matriks proteinleri

(fibronektin, laminin, kollajenler, vitronektin vb.) için esas reseptörlerdir ve bu nedenle hücrenin ekstraselüler matrikse bağlanmasında ana aracı yapılardır. Integrin aracılığıyla olan hücre-hücre bağlanması özellikle lökositlerin endotel hücrelerine bağlanmasında, inflamasyon sahasında transendotelyal hücre göçünde, trombosit agregasyonunda ve trombus oluşumunda önemlidir. Integrin aracılığı ile olan sinyal iletimi hücrelerin yayılımı, göçü, hayatta kalması, çoğalması ve farklılaşması için gereklidir. Integrinler ve büyüme faktörleri arasındaki karşılıklı iletişim pek çok hücreyel olayda daha keskin bir kontrolün sağlanmasına neden olur. OPN'nin osteoklast hücre membran reseptörü olan integrin αv 'ye bağlanması osteoklastları aktive etmekte ve osteolitik aktivitelerini arttırmaktadır. Integrin $\alpha v\beta 3$ ekspresyonu tümör hücresinin çevresiyle olan ilişkisini değiştirebilmekte ve OPN gibi davranarak, maligniteyi arttıran ligandlara olan sensitiviteyi yükseltebilmektedir (80,83,147).

Bu çalışmada odontojen keratokist, ortokeratinize odontojen kist, radiküler kist, dentigeröz kist ve ameloblastoma olgularında, epitel dokusundaki Osteopontin, CD44v6 ve Integrin αv ekspresyonu araştırılarak, lezyonların lokal agresif davranış ve osteolitik özellikleri ile Osteopontin, Integrin αv ve CD44v6'nın ilişkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Osteopontin için kist materyalindeki normal kemik dokusu, integrin için periferik dev hücreli reparatif granülom ve CD44v6 için sağlıklı diş eti epiteli kontrol olarak kullanılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İltihap

İltihap; hücre hasarına yol açan etkeni ve doku yıkımı sonucunda ortaya çıkan nekrotik artıkları ortadan kaldırmayı amaçlayan koruyucu bir yanıttır. Bu koruyucu görevi zararlı etkenleri dilue ederek, parçalayarak ve bazı yollarla nötralize ederek yerine getirir. Hasarlı dokunun parenkimal hücrelerin rejenerasyonu ile yenilenmesi ve/veya arta kalan defektin fibröz nedbe dokusu ile doldurulması iltihabın onarım işlemi ile iç içe gerçekleştiğini göstermektedir. Diğer bir deyişle iltihap, enfeksiyon etkenini yok etmeye yardım eder ve onarım ile hasarın iyileşmesini mümkün kılar (85,95).

İltihabi yanıtta dolaşımdaki hücreler, plazma proteinleri, vasküler duvar hücreleri, çevre bağ dokusunun hücreleri ve ekstrasellüler matriksi rol alır. Dolaşımdaki hücreler; kemik iliğinden kaynaklanan nötrofil, eosinofil ve basofil polimorflar, lenfositler, monositler ve trombositlerdir. Dolaşımdaki proteinler; pıhtılaşma faktörleri, kininojenler ve kompleman içerikleridir. Vasküler duvar hücreleri; endotelial hücreler ve düz kas hücreleridir. Bağ dokusu hücreleri; mast hücreleri, makrofajlar ve lenfositlere ek olarak ekstrasellüler matriksi sentezleyen ve yarayı doldurmak üzere proliferere olabilen fibroblastlardan oluşur (85,95).

2.1.1. Akut İltihap

Akut iltihap, lökositlerin hasar bölgesine ulaşması ile oluşan, bir kaç dakika ile bir kaç gün içinde sonlanan, plazma, sıvı ve protein eksudasyonunun yanında lökosit ve nötrofil birikimi ile karakterize, erken oluşan bir yanıttır. Kan akımındaki artış sonucu vazodilatasyon ve vasküler geçirgenliğin artması ile plazma proteinlerinin dolaşımdan uzaklaşmaları başlıca vasküler değişikliklerdir. Lökositlerin kapiller dolaşımdan ayrılarak hasar bölgesinde kümelenmesi; hücresel kümelenme ve aktivasyon aşamasını oluşturur. Damar geçirgenliğinin artması ve proteinden zengin eksudanın ekstrasellüler boşluğa sızması ile doku ödemi oluşur. Lökositler, özellikle nötrofiller, adezyon molekülleri ile endotele bağlanırlar. Kapiller dolaşımı terk ederek kemotaktik ajanların etkisi ile hasarlı bölgeye göç ederler. Bunu zararlı etkenin fagositozu, öldürülmesi ve parçalanması takip eder (85,95).

İltihabın beş klasik lokal bulgusundan üç tanesi olan; sıcaklık (calor), kızarıklık (rubor) ve şişlik (tumor), vasküler değişiklikler ve hücrel kümelenme sonucu oluşur. Diğer iki klasik bulgu olan ağrı (dolor) ve fonksiyon kaybı (functio laesa) mediatörlerin salınımı ve lökositlere bağlı olarak meydana gelir (125).

Akut iltihap genellikle üç şekilde sonlanır. Bunlar; Rezolüsyon, skarlaşma veya fibrozis ve kronik iltihaptır (85,95).

2.1.1.1. Akut İltihabın Aşamaları

Akut iltihap 3 aşamada gerçekleşir.

Bu aşamalar; vazodilatasyona bağlı olarak kan akımının artışı, plazma proteinleri ve lökositlerin dolaşım dışına çıkmasını sağlayan kapiller damarlardaki değişiklikler ve lökositlerin emigrasyonu ile hasarlı bölgede lökosit birikimidir (85,95).

2.1.1.1a Vazodilatasyona Bağlı Olarak Kan Akımının Artışı

Akut iltihap oluşumunda ilk birkaç saniyede gerçekleşen geçici vazokonstriksiyonu vazodilatasyon takip eder. Başlangıçta arterioller kapsayan vazodilatasyon sonucu yeni kapiller yataklar oluşur, artan kan akımına bağlı olarak ısı artışı ve kızarıklık görülür. Kapiller damarlardaki geçirgenlik artışı ile dolaşım yavaşlar, proteinden zengin sıvı damar dışına çıkar. Transüda; damar içinde hidrostatik basınç değişikliğine bağlı olarak hücreler arası boşlukta oluşan, protein içeriği ve özgül ağırlığı eksüdadan daha düşük olan sıvı birikimidir (85,95).

2.1.1.1b Kapiller Damarlardaki Plazma Proteinleri ve Lökositlerin Dolaşım Dışına Çıkmasını Sağlayan Değişiklikler

Lümeni eritrositlerle dolan damarlarda viskozite artar ve staz oluşur. Staz geliştikçe nötrofil polimorflar damar endoteli boyunca sıralanır. Endotele geçici olarak yapışan lökositler duvar boyunca birikir, zamanla tüm endotel lökositler ile kaplanır. Bu birikime marginasyon adı verilir. Lökosit adezyonu bazı adezyon molekülleri aracılığı ile gerçekleşir. Bu moleküller dört gruba ayrılır. Birinci grupta E, P ve L grubundan olan selektinler, ikinci grupta hücre içi adezyon molekülü-1 (ICAM-1 / CD54) ve damar hücresi adezyon molekülü-1 (VCAM-1 / CD106) kapsayan immünglobülinler (Ig) bulunur. Üçüncü gruptaki integrinler, α ve β zincirlerine sahip glikoprotein yapısındaki adezyon molekülleridir. Dördüncü grupta ise müsin benzeri glikoproteinler bulunur. Lökositler endotele yapıştıktan sonra damar duvarından interstisyel dokuya geçer. Bu

geçiş ekstrasvazyon adı verilir. Ekstrasvazyon kısaca, marginasyon, birikim ve adezyonu takiben lökositlerin, endotel hücreleri arasındaki porlardan geçerek damar dışına çıkmasıdır (85,95).

2.1.1.1c Lökositlerin Emigrasyonu ile Hasarlı Bölgede Lökosit Birikimi

Ekstrasvazyon sonrası endojen veya ekzojen kaynaklı kemotaktik uyarılara yanıt olarak lökositler hasara uğramış dokuya doğru göç eder. Buna emigrasyon ya da kemotaksis denir. Ekzojen uyarıların en önemlisi bakteri ürünleridir. Endojen uyarılar arasında kompleman sistemi, lipooksijenaz metabolitleri ve kemokin grubu sitokinler sayılabilir. Kemotaktik ajanlar lökosit üzerindeki spesifik reseptöre yapışarak fosfolipaz C aktivasyonuna yol açar. Bu aktivasyon ile gerçekleşen hücre içi reaksiyonlar sonucu kalsiyumun hücre içi depolardan sitoplazmaya salınımı gerçekleşir. Sitoplazmik kalsiyum seviyesinin artması ile hücre hareketi için gerekli elemanlar uyarılır. Hasarlı bölgede normal damar geçirgenliğinin bozulması ile damarlardan hücreler arası boşluğa sıvı, protein ve kan hücreleri geçişine eksüdasyon adı verilir. Eksüda hücresel yıkım ürünleri içeren yüksek protein konsantrasyonuna sahip hücre dışı iltihabi sıvı birikimidir (85,95).

Kemotaksis ile hasarlı bölgeye gelen lökositler antijeni fagosite eder. Fagositozun ilk basamağı lökositin antijene enerji gerektirmeden bağlanmasıdır. Antijenin immunglobülin ya da kompleman komponentleri ile kaplanmasına opsonizasyon denir. Opsonizasyon sonucu opsonin ile kaplanan antijene bağlanma daha kolay gerçekleşir. Lökositler üzerindeki kompleman reseptörleri bağlanmada rol alır. Bu reseptörlerden IgG1 ve IgG3 en fazla opsonizasyon gösteren immunglobülinlerdir. Bağlanmayı takiben aktinden zengin psödopodlar aracılığı ile fagosite edilecek partikül sarılır. Böylece enerji gerektiren fagositoz gerçekleşmiş olur (85,95).

2.1.2 Akut İltihapta Rol Alan Kimyasal Mediatörler

Histamin normal şartlarda, damar duvarına komşu bağ dokusunda yer alan mast hücrelerinde granüller halinde depolanır ve farklı uyarılar sonucunda mast hücrelerinden salınır. İnsanlarda arteriyel dilatasyona ve venüllerde geçirgenlik artışına sebep olurken geniş arterlerde vazokonstrüksiyona sebep olur (85,95).

Serotonin histamine benzer etki gösterir, trombosit ve enterokromafin hücrelerde bulunur. Trombosit grupları, kollajen, trombin, adenozin difosfat ve antijen-antikor kompleksi serotonin salınımına yol açar (85,95).

Plazma proteazlarının enfeksiyon alanında oluşturdukları pıhtı, mikroorganizmaları tutarak konak hücrelerinin infiltrasyonu ve çoğalması için gerekli zemini hazırlar (85,95).

Kininler yüksek veya düşük molekül ağırlıklı plazma öncü proteinleri olan kininojenlerin proteolitik yıkımı sonucu oluşur, kininojenden bradikinin oluşumu sağlanır. Bradikinin damar geçirgenliğinde artış, düz kas kontraksiyonu ve lökosit marginasyonunda artışa yol açar (85,95).

Kompleman sistemi plazmada bulunan 20 protein komponentine sahiptir. Bu sistem bakterilerin öldürülmesi ve ortadan kaldırılmasının yanısıra vazoaktif ve kemotaktik peptid sentezinde rol alır. C1'den C9'a kadar sıralanan, serumda inaktif formda bulunan komponentlerden oluşur. Klasik ve alternatif yol ile aktive olur. Klasik yolda antijen ile bağlanmış antikorlar (Ig G-M) C1 ile reaksiyona girerken, alternatif yolu endotoksin, immünglobülinler, kompleks polisakkaritler ile mantar ve virüsler aktive eder (85,95).

İmmünglobülinler, B lenfositlerinin uygun antijenik uyarı sonucu antikor salgılayan plazma hücrelerine dönüşmesi ile sentezlenir. Esas görevleri virüs ve toksinleri nötralize etmek, bakteri ve diğer mikroorganizmaların fagositozuna destek olmaktır. Serumda en yüksek konsantrasyonda Ig G, daha az oranda da Ig A ve Ig M bulunur. Ig G1, Ig G2, Ig G3 ve Ig M antijen ile kompleks oluşturduğu zaman klasik kompleman yolu aktivasyonunu tetikler. Ig A ise alternatif yolu aktive edebilir (85,95).

2.1.3. Akut İltihapta Rol Alan Sitokin ve Diğer Mediatörler

Sitokin ve diğer mediatörler iltihabi süreç içerisinde hücrelerin birbirleri ile etkileşimini sağlarlar (85,95).

Lipid kökenli mediatörlerden en iyi bilinen araşidonik asit (AA) metabolitleridir AA normalde lipid membranın bir parçasıdır ve enzimatik yol ile metabolize olduğunda prostoglandinler, prostasiklin, tromboksan oluşur.

Interferonlar (IFN) ilk olarak viral replikasyonu inhibe etme özellikleri ile tanınan lökosit aktivitesini düzenleyen polipeptid mediatörlerdir Fagositoz yapan

mononükleer hücrelerin yanısıra lenfosit, keratinosit, endotel hücreleri ve diğer stromal hücrelerden kaynaklanır. Mikrobiyal etkenler ve diğer sitokinler interferon sentezini indükler (85,95).

2.1.4. Rezolüsyon

Oluşan zedelenme kısa süreli ve sınırlı olursa, dokunun rejenerasyon yeteneği de var ise, doku genellikle histolojik ve fonksiyonel olarak onarım ile normale döner. Bu süreçte kimyasal mediatörler nötralize olur ya da uzaklaştırılır, vasküler geçirgenlik normale dönerken damar dışına çıkan nötrofiller apoptoz yoluyla ölür ve lökosit emigrasyonunda azalma sağlanır. Lenfatik drenaj ve makrofajlar beraberce ödem sıvısı, iltihabi hücreler ve nükleer artıkları olay yerinden uzaklaştırır (85,95).

2.1.5. Skar Oluşumu veya Fibrozis

Enflamasyon rejenere olamayan bir dokuda meydana gelirse veya o bölgede belirli miktardan fazla doku kaybı olmuşsa iyileşmenin skar ve fibrozis oluşumu ile meydana geldiği görülür. Skar ve fibrozis oluşumu, vasküler geçirgenliğin artmasına bağlı olarak yoğun eksüdanın tümüyle absorbe edilememesi ve organize olmasına bağlıdır. Yoğun nötrofil infiltrasyonu ve ekstraselüler matriks zedelenmesini de kapsayan, doku hasarı ile karakterize abse iyileşmesi bu tür bir iyileşmedir (85,95).

2.1.6. Kronik İltihap Gelişmesi

Kronik iltihap, zararlı etkenin ortadan kaldırılamaması ve iyileşme dönemindeki bozukluk sonucu aktif iltihap ve iyileşmenin beraberce görüldüğü uzun süreli bir süreçtir. Kronik iltihapta, iltihabi hücreler tarafından meydana getirilen doku yıkımı, makrofaj, lenfosit ve plazma hücreleri gibi mononükleer hücre infiltrasyonu belirgindir. Akut iltihapta nötrofil polimorflar anahtar hücre iken, kronik iltihapta lenfoid hücreler ve makrofajlar baskındır. Fagositoz yapan mononükleer hücre sistemi dolaşımdaki monositleri ve doku makrofajlarını içerir. Doku makrofajları bağ dokusu içinde dağılmış veya organlarda hücre kümeleri halinde bulunur. Bu hücrelerin tamamı kemik iliğindeki öncül hücrelerden köken alır. Kanda bulunan monositlerin yarı ömrü yaklaşık bir gün iken, dokudaki makrofajların yaşamı aylar sürebilir. Monositler, iltihap başlangıcından yaklaşık 48 saat sonra hasarlı dokuda dominant hücreler olarak bulunurlar ve kemotaktik ajanlar, kimyasal mediatörler ve adezyon molekülleri bunların

ekstravazasyonunu yönlendirir. Damar dışına çıkan monositler fagositoz yeteneğine sahip makrofajlara dönüşürler (85,95).

Kronik iltihapta makrofajların yanısıra lenfositler, plazma hücreleri, mast hücreleri ve eozinofiller bulunur. Aktive lenfositlerin oluşturduğu IFN gibi sitokinler monosit ve makrofajlar için önemli stimulatörlerdir. Mast hücreleri bağ dokusu içinde yaygın olarak bulunurlar. Hem akut hem kronik iltihapta rol alırlar (85,95).

Kronik iltihapta proliferasyon ve sikatrileşme ön plandadır, ayrıca bol miktarda fibroblast, kollajen lif, lenfosit, plazmosit, nötrofil ve makrofaja rastlanılır. Kronik iltihap sonucu oluşan tümörü andıran kitleye granulom denir. Bu granulomlar spesifik ve non-spesifik olarak iki bölüme ayrılır. Spesifik granulomlar Koch basilinde görülen tüberküller ya da Treponema Pallidum'daki gomlar gibi etkene özgü değişiklikler sonucu görülür. Non-spesifik granulomlar kabarık ve saplı kitle biçimindedir. Dişhekimliğinde sıklıkla görülen, dişlerin apeksinde oluşan yuvarlak şekilli ve genellikle kök ucuna yapışık olan granülasyon dokusuna apikal granulom adı verilir (85,95).

2.2. Periapikal Granulomlar

Apikal granulomlar genellikle pulpa nekrozunu takiben enfekte kök kanalı yoluyla periapikal bölgenin kronik irritasyonu sonucu veya travmaya bağlı oluşan periapikal kanamaların enfekte olması ile oluşmaya başlar (107,111). Kök kanal sisteminde bakteri kolonizasyonunu takiben apikal foramenden dışarı çıkan bakteriler granülasyon dokusu oluşumuna ve kemik kaybına neden olur. Thoma (132) 1917 yılında diş çekimi sonrası köke yapışık olarak bulunan yumuşak dokuyu basit dental granulom, epitelize dental granulom, nekroz ve supürasyon gösteren dental granulom ve kist oluşumu gösteren dental granulom şeklinde tarif etmiştir. Kronfeld ve arkadaşları (62) 1939 yılında bu granulomun “bakterilerin yaşadığı değil, bakterilerin yok edildiği” bir doku olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Bazı kaynaklarda, kök kanalındaki enfeksiyona yanıt olarak kök ucunda granulom oluşması “apikal periodontitis” olarak da adlandırılmaktadır (48). Regezzi ve arkadaşları (107), nekrotik pulpa dokusundaki yıkım ürünlerinin başlattığı süreç sonucunda apikal granulomun oluştuğunu söylemiştir. Ayrıca enflamatuvar uyarı çevredeki kemik dokusundan ayırmak için MEA'nın proliferasyonu ile kist oluşumunun meydana geldiğini bildirmiştir. Pulpa nekrozu sonucu savunma hücrelerini

enfeksiyon bölgesine taşıyacak kan akımı durmaktadır. Kök kanalı içindeki bakterilere karşı savunma gerçekleştirilememekte ve vücut enfeksiyonu uzaklaştıramamaktadır. Periapikal bölgede kronik enflamatuvar yanıt oluşsa da kanal içerisindeki bakteriler doku sıvısı ve enflamatuvar eksuda içinde yaşamaya devam ederek, kök kanal sisteminden apikal foramene doğru sızılmaktadırlar (1,95).

Akut hale geçmeyen granulomlar klinik olarak belirti vermezler. Periapikal radyografide periapikal bölgedeki kemik rezorpsiyonu, genişlemiş lamina dura ve dişin devital olması tanıda kolaylık sağlar. Granulomların radyolojik görüntüsünde sınırları tam yuvarlak ve keskin değildir. Apikal granulom veya radiküler kistin kesin tanısı histopatolojik inceleme ile konur (1,95).

2.3. Epitel

Epitel dokuları; vücut yüzeyini örten ve boşluklarını döşeyen hücre tabakalarıdır. Emilim (örn. bağırsaklar), salgılama (örn. bezlerin epitel hücreleri), duyu algılama (örn. nöroepitel) ve kasılma (örn. miyoepitel hücreleri) işlevlerini yürütür (7).

2.3.1. Epitel Hücrelerinin Biçim ve Özellikleri

Epitel hücrelerinin biçimleri prizmatik, kübik ya da yassı olabilir. Hücre çekirdekleri yuvarlak, uzun ya da oval görünümündedir ve genellikle hücre şekline uyar (7).

2.3.2. Epitel Tipleri

Epitel geleneksel olarak yapı ve işlevine göre örtü epiteli ve bez epiteli olarak iki ana gruba ayrılır. Morfolojik olarak hücre kat sayısına ve yüzey katmanındaki hücrelerin şekline göre sınıflandırılır (7,93). Bunlar:

1. Tek katlı epitel
2. Çok katlı epitel
3. Yalancı çok katlı epitel’ dir (7,93).

Tek katlı epitel (basit epitel) yalnızca tek hücre tabakasına sahiptir. Tek katlı epitel hücre şekline göre yassı, kübik ya da prizmatiktir (7,93).

Çok katlı epitelde birden fazla hücre tabakası bulunur. Çok katlı epitel yüzeyindeki hücrelerin şekline göre yassı, kübik, prizmatik ve değişici olarak

sınıflandırılır (7,93). Deri, ağız mukozası ve özofagusun mideye kadar olan bölümü çok katlı yassı epitel ile örtülüdür.

Yalancı çok katlı epitelde çekirdekler değişik seviyelerde yer alır. Bütün hücreler bazal laminaya tutunmalarına karşın bazıları yüzeye erişemez. Bu dokunun en iyi bilinen örneği solunum yollarında bulunan yalancı çok katlı titrek tüylü prizmatik epitelidir (7,93).

2.3.3. Ağız Epiteli

Ağız mukozası, en altta bazal tabaka ve bunun üzerinde yukarı doğru giderek yassılaştan skuamoz hücrelerden yapılı, düz yüzeyli çok katlı skuamoz epitel ve onun altında yer alan lamina propria'dan oluşur. Yumuşak damak ve yanaklarda, submukoza adı verilen daha derin bir bağ dokusu tabakası bulunur. Mukoza, mekanik kuvvetlerin yoğun olduğu bölgelerde keratinize, az olduğu bölgelerde ise nonkeratinizedir. Dudaklar, bukkal mukoz, alveolar mukoz, yumuşak damak, dilin alt kısmı ve ağız tabanındaki mukoz epitel nonkeratinizedir. Mekanik kuvvetlerin yoğun olduğu keratinize bölgede çekirdek içermeyen, eosin boyası ile açık pembe boyanan skuamoz hücrelerden oluşan bir tabaka bulunur. Bu hücrelerin matürasyon süreçleri ortokeratinizasyon olarak isimlendirilir. Çiğneyici mukoz parakeratinizasyon gösterebilir (7,93).

2.4. Malassez Epitel Artıkları

Periodontal ligaman, diş kökü ile kemik soketi arasını dolduran bağ dokusudur. Bu ligaman fibroblast, osteoblast, osteoklast, sementoblast ile Malassez epitel artıkları'nı (MEA) içerir. Periodontal ligamandaki MEA ilk kez 1817 yılında "mine organı artıkları" olarak tanımlanmıştır. MEA diş oluşumu sırasında indüktif rolü olan Hertwig epitel kınının (HEK) artıklarıdır. Kök oluşumu aşamasının proliferasyon ve differansiyasyon sürecinde HEK, ektomezekimal hücreler ile etkileşir ve bazı hücreler periodontal ligaman içerisinde bir araya toplanarak hücre kümeleri oluşturur. MEA adını alan bu hücre kümelerinin odontojen tümör ve kistlerin kaynağı olabileceği ileri sürülmüştür. Periodontal ligaman içerisinde, MEA sayısı yaş ile beraber azalırken varlığı hayat boyu devam eder (9,61,109,151).

Yapılan çalışmalarda MEA'nın kollagenaz üreterek periodontal ligamanın yeniden şekillenmesinde rol alabileceği, mekanik stimulasyon ile Malassez epitel

artıklarının proliferere olup, sayı ve sitoplazmik hacminin artabileceği bildirilmiştir (109,128).

2.5. Kistler

Kistler, epitel ile dōşeli bağ dokusu kapsülü ile çevrili, içinde sıvı ve yarı sıvı kıvamda materyal ile dolu olan patolojik oluşumlardır. Dişlerle ilgili olanlara odontojen, olmayanlara ise nonodontojen kistler adı verilir. Epitel kalıntılarına en fazla çenelerde rastlandığından, kistlere çenelerde vücudun diğer bölgelerine nazaran daha sık karşılaşılr. Enflamasyon, yaş, mekanik travma, sistemik hastalık veya bölgesel damarlanmanın artması gibi faktörlerin epitel çoğalmasını uyararak kistik lezyonların oluşumunda rol alabileceği düşünülmektedir (95,107).

Odontojen kistlerin meydana gelişi ile ilgili değişik teoriler olmakla birlikte kist oluşumundan ve büyümesinden sorumlu üç ana faktör gösterilmektedir:

1. Epitel ve bağ dokusu kapsülü proliferasyonu: Pulpa yoluyla gelen enfeksiyonun neden olduğu irritasyon, malassez epitel artıklarının çoğalmasına ve kist oluşumuna neden olur. Odontojen kistler malessez epitel artıklarından başka diş germi, diş kuronunun mine epiteli, dental lamina artıkları ve ağız epitelinin bazal tabakasının proliferasyonunun sonucunda da oluşabilmektedir (87,95,107).

2. Kist sıvılarının hidrostatik etkisi: Bölge anatomisinin elverdiği ölçüde, kistin içindeki basıncın artmasına bağlı olarak, kistlerin büyüdüğü ve geliştiğı belirtilmektedir (87,95,107).

3. Kemik rezorpsiyonu faktörü: Kistlerin büyümesinde kemiğı rezorbe eden prostoglandin E2 ve E3 benzeri maddelerin kistler tarafından salgılanması etkilidir (87,95,107).

2.6. Odontojen Kistler

Maksilla, mandibula ve perioral bölgelerde görülen kistler histolojik açıdan olduğu gibi, görülme sıklığı, davranış biçimi ve tedavi yaklaşımları açısından da değişkenlik gösterir. Embriyolojik füzyon sırasında ortaya çıkan epitel enklüzyonundan kaynaklanan bir kaç kist haricinde, çenelerde görülen diğer kistler odontojen epitelden kaynaklanır. Odontojen kistler kaynağına göre gelişimsel ve enflamatuvar olarak iki alt grupta incelenir. Gelişimsel kistlerin kaynağı tam olarak bilinmemekle beraber enflamatuvar kistler adından da anlaşılacağı üzere enflamasyon sonucu oluşur (95,107).

2005 yılında WHO, odontojen kistleri kaynaklarına göre sınıflamıştır (Tablo 2-1) (84,95).

Tablo 2-1: WHO'nun Odontojen Kist Sınıflaması (95).

Gelişimsel Kistler	İltihapsal Kistler
Dentigeröz Kist	Radiküler Kist
Erüpsiyon Kisti	Rezidüel Radiküler Kist
Odontojen Kist	Bukkal Bifurkasyon Kisti
Ortokeratinize Odontojen Kist	
Yenidoğan Gingival Kisti	
Yetişkin Gingival Kisti	
Lateral Periodontal Kist	
Kalsifiye Odontojen Kist	
Glandular Odontojen Kist	

2.6.1. Dentigeröz Kist:

Dentigeröz kistler sürmemiş ya da kısmen sürmüş dişlerin krununu çevreleyen kistlerdir. Diş krununun formasyonundan sonra mine epiteli ve diş krunu arasındaki sıvı birikimi ve buna ilave olarak dental folikül duvarındaki epitel adacıklarının proliferasyonu kistin oluşumuna neden olur (95). Odontojen kistlerin yaklaşık %24'ünü dentigeröz kistler oluşturur ve radiküler kistten sonra en yaygın görülen kistlerdir (41). Dentigeröz kistler çoğunlukla 20'li yaşlarda, mandibulada 3. molar diş, maksillada ise kanin diş ve 3. molar dişte görülür. Dentigeröz kistlerin, ameloblastoma, epidermoid karsinom ve mukoepidermoid karsinoma dönüşme riski vardır. Radyografik görüntüde, gömük bir dişin krunu etrafında iyi sınırlı, yuvarlak ve uniloküler radyolusent alan şeklinde görülür. Bazen çevresinde radyoopak bir çizgi görülebilir.

Dentigeröz kistlerin tedavisinde, enükleasyon, marsupiyalizasyon, dekompresyon, fenestrasyon yöntemleri kullanılmaktadır (95,107).

2.6.2. Erüpsiyon Kisti:

Erüpsiyon hematomu olarak da adlandırılan erüpsiyon kisti, sürmekte olan dişin kuronunun çevresindeki dental folikülün, alveol kemiğini çevreleyen yumuşak dokunun içine doğru ilerlemesiyle meydana gelir. Genellikle 10 yaşından küçük çocuklarda, süt ya da daimi dişlenme döneminde görülür. Görülme sıklığı azdır (%1). Sürme döneminde bulunan dişin yerinde mukozada yumuşak, yuvarlak mavimsi bir oluşum şeklinde görülmektedir. Genellikle kistin kendiliğinden patlaması ile cerrahi müdahaleye gerek kalmaz. Cerrahi müdahale gerektiği zaman erüpsiyon kistinin üzerinde pencere açılarak dişin sürmesine yardımcı olunur (95,107).

2.6.3. Odontojen Keratokist (Keratokistik Odontojen Tümör) :

Odontojen keratokistler (OKK) ilk defa 1956 yılında Phillipsen tarafından tanımlanmıştır. Keratinizasyon diğer bütün odontojen kistlerde görülse de bu kistin histolojik seyri farklıdır, bu yüzden de bazı araştırmacılar OKK'in benign kistik neoplazma olarak değerlendirilebileceğini savunmaktadırlar (2,101).

Odontojen keratokistler, 2005 yılında WHO'nun odontojen tümörlerin histolojik sınıflamasında selim odontojen tümör olarak kabul edilmiş, keratokistik odontojen tümör olarak adlandırılmıştır (32, 63, 95).

OKK'ler ağız içinde görülen odontojen kistlerin %5-15'ini oluştururlar (2,60). Odontojen keratokist tanısı konan hastaların %60'ı 10-40 yaş aralığında olup, erkeklerde daha sık görülmektedir (22,95). Çok sayıda görülen OKK'ler Gorlin-Goltz sendromu olarak da bilinen Nevroid Bazal Hücreli Karsinom Sendromu'nun (NBHKS) bir parçası olabilir (60,95). Gorlin-Goltz sendromulu hastaların %75'inde çenelerde keratokistlere rastlanır (2,75,95,107). Agaram ve arkadaşları (2) OKK'lerin %5'inin NBHKS ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

OKK'lere alt çenede 2 kat daha fazla rastlanır. Posterior ve ramus mandibula ile maksillada tuber bölgesinde sıklıkla görülür (22,90,95). Küçük odontojen keratokistler genellikle asemptomatiktir ve rutin radyografik muayene sırasında ortaya çıkarılır, kist büyüdükçe kitlesi ile belirti verir (95).

OKK'ler radyografide düzgün sınırlı radyolusent alan gösterir. Uniloküler veya multiloküler görünüm olabilir. Olguların %25-40'ında lezyonla beraber gömük bir diş bulunduğu bildirilmiştir ve dentigeröz kistle ayırıcı tanıları yapılmalıdır (22,90,95).

OKK, dentigeröz kistlerin aksine korteks ekspansiyonu yapmadan meduller alanda büyüyebilirler. Bu kistlerin epitelinde mitotik aktivite artmıştır ve diğer odontojen kistlere göre yüksek oranda proliferasyon gözlenir. Radiküler ve dentigeröz kistlerde büyüme, kist lümenindeki osmotik basınca bağlı olduğu düşünülmekle beraber, bu mekanizma odontojen keratokistlerde geçerli değildir. Bu kistlerdeki büyüme, epitelin kendisiyle ilgili bilinmeyen faktörlere veya fibröz duvardaki enzimatik aktiviteye dayandırılmaktadır. OKK'lerin bu özellikleri kistin neoplastik karaktere sahip olduğu görüşünü destekler nitelikte gözükse de, bu konu hala tartışmalıdır (2,32,90,95).

OKK'ler histopatolojik olarak 8-10 hücre dizisi içeren ince yapılı çok katlı yassı epitel ile döşelidir. Epitelin lümenine bakan kısmındaki hücrelerin sitoplazmaları parakeratinize yüzey oluşturur. Epitel ve bağ dokusunun ara yüzü genellikle düzdür ve ağsı kabartı oluşumu göze çarpmaz. Lumen, yüzeyi düzleşmiş parakeratotik epitel hücreleri içerir ve dalgalı bir görüntü sergiler. Fibröz duvar içinde küçük uydu kistleri ya da odontojen epitel adacıkları görülebilir. Bu yapılara vakaların %7-26'sında rastlanılır. Kistin lümeni saydam bir sıvıyla veya mikroskobik olarak keratinize debristen oluşan, peynirimsi bir materyalle dolu olabilir. Nadiren de olsa kist duvarında kıkırdak gözlenebilir (60,95,107).

Keratokist epitelinin keratin üretimi ortokeratinizasyon ve parakeratinizasyon şeklinde olabilir. Fokal ortokeratinizasyon ile birlikte yoğun parakeratinizasyonun gösteren keratokistler Odontojen Keratokist; ortokeratinizasyon gösteren keratokistler Ortokeratinize Odontojen Kist olarak sınıflanmıştır. Ortokeratinize keratokistlerin epitelinde bazal tabaka belirgin değildir ve lümende ortokeratin kümeleri bulunur (60,95,107).

Ayırıcı tanıda radiküler kist, dentigeröz kist, ameloblastoma, odontojen miksom, adenomatoid odontojen tümör, ameloblastik fibrom, santral dev hücreli granulom, non-odontojen tümörler, travmatik kemik kisti ve anevrizmal kemik kisti göz önünde bulundurulmalıdır (95,107).

OKK'lerin tedavisi enükleasyondur. Kist epitelinin ince, dağılgan olması ve primer lezyonun yanında uydu kistlerin varlığı kistin tamamının tek parça halinde

çıkartılmasını zorlaştırabilir. Diğer odontojen kistlerden farklı olarak, OKK'ler tedaviden sonra tekrarlama eğilimindedir ve %20-62 oranında residiv gösterebildiği bildirilmiştir. OKK'lerin yüksek proliferatif aktivitesinin kistin büyümesinde ve tekrarlamasında etkili olduğu düşünülmektedir (22,55,60,78,92,95).

Rezidiv eğilimi dışında OKK'lerin çoğunun prognozu iyidir. Birkaç olguda karsinom gelişimi bildirilse de, malign eğilim enderdir. Literatür tarandığında odontojen kistlerin epitelinden çeşitli odontojen tümörlerin ve mukoepidermoid karsinom ile oral skuamöz hücreli karsinomların gelişebileceği belirtilmiştir. Retrospektif çalışmaları değerlendiren Yoshida ve arkadaşları (154) 1996 yılında 86, Makowski ve arkadaşları (74) 2001 yılında 75 odontojen kist epitelinden gelişen karsinom vakası olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca tüm oral bölge kistlerinin ortalama %1 oranında karsinoma dönüştüğünü ileri sürülmektedir (74). Yoshida ve arkadaşları (154) 1996 yılına kadar sadece 7 odontojen keratokistten skuamöz hücreli karsinom, Makowski ve arkadaşları (74) 2001 yılına kadar 15 odontojen keratokistten skuamöz hücreli karsinom geliştiğini bildirirken, Siar ve arkadaşları (120) karsinoma dönüşen odontojen kistleri sınıflandırarak %41 oranında residüel kistten, %22 oranında dentigeröz kistten, %19 oranında periapikal kistten, %15 oranında keratinize residüel kistten ve %4 oranında lateral periodontal kistten epidermoid karsinom geliştiğini bildirmişlerdir. Ayrıca keratinizasyon gösteren ve keratin metaplazisi bulunan kistlerde daha fazla karsinoma dönüş olduğunu belirtmişlerdir. Genel olarak parakeratotik kistler daha agresif seyir göstermesine rağmen karsinoma dönüşümünün bununla paralel olmadığı belirtilmektedir (2,45,74,120).

2.6.4. Ortokeratinize Odontojen Kist:

OOK'ler çene kemiklerine ait keratinize kistlerin %7-17' sini oluşturmaktadır. Genellikle genç erişkinlerde gözlenirler ve posterior mandibulada lokalize olurlar. Erkeklerde daha sık ortaya çıkar. Çoğunlukla gömük bir diş ile birlikte görülmektedir. Büyük boyutlara ulaşmadıkları olgularda genellikle asemptomatik seyrederler. Genellikle 1-7cm arasında değişen çaplı lezyonlar, radyografik olarak sınırları belirgin uniloküler radyolusent alanlar şeklinde izlenirler. Tedavisi enükleasyondur. Rezidiv ender gözlenir. OKK gibi agresif gelişim göstermezler ve konservatif tedavilere yanıtları daha iyidir. OOK'lerin NBHKS ile ilişkisi saptanmamıştır (95,106,107).

2.6.5. Yenidoğan Gingival Kisti:

Yenidoğanların alveol mukozasında bulunan küçük, yüzeysel, keratinle dolu kistlerdir. Dental lamina artıklarından kaynak alır. Sert damağın birleşim hattında yer alanlar Epstein incileri; kretin bukkal veya lingual tarafında yer alanlar Bohn nodülleri ismini alırlar. Birkaç mm çapında gözle seçilebilen beyaz-sarı renkli şişliklerdir. Tedaviye gerek yoktur. Birkaç ay içerisinde kendiliğinden patlayarak kaybolurlar. Histolojik görüntüsü gerçek kistlerle aynıdır. Mikroskopide ince epitel yapı, lümende keratin, bazen de iltihap hücreleri görülür (95,107).

2.6.6. Yetişkin Gingival Kisti:

Dental lamina artıklarından kaynak alan, lateral periodontal kiste benzeyen, ender görülen bir lezyondur. Genellikle 5.-6. dekada, mandibula kanin ve küçük azı bölgesinde, maksillada ise kesici, kanin ve küçük azı bölgesinde görülür. Lezyon, dişetinde yüzeysel mukoseli andırır tarzda ve normal mukoza rengindedir. Çapı 1cm' den küçüktür. Histolojisi lateral periodontal kiste benzer. Tedavisi cerrahi eksizyondur (95,107).

2.6.7. Lateral Periodontal Kist:

Lateral periodontal kist, ender görülen gelişimsel bir kisttir. Genellikle mandibula kanin ve küçük azılar bölgesinde lokalize olur. Vital bir dişin lateral periodontal bölgesinde gelişir. Zaman zaman dişetin labial yüzeyinde belirgin şişlik görülebilmeye rağmen, çoğunlukla asemptomatiktir ve rutin radyografik muayene sırasında fark edilir. Radyografide genellikle 1cm' den küçük çapta, yuvarlak ya da oval, çevresi sıklıkla radyopak bir sınıra sahip bir radyolusensi gözlenir. Tedavisi cerrahi eksizyondur (52,95).

2.6.8. Kalsifiye Odontojen Kist:

Kalsifiye Odontojen kistler %1 oranında görülür. Çoğu araştırmacı tarafından bir kist olarak düşünülse de kalsifiye bir neoplazm olduğu yönünde görüşler de bulunmaktadır. En belirgin özelliği histopatolojik olarak kist duvarında karakteristik "hayalet" hücre adı verilen epitelyal hücrelerin bulunmasıdır. Kalsifiye odontojen kistler sıklıkla gömük bir diş ile birlikte görülür ve içerdiği kalsifiye yapılar nedeniyle odontomlar ile ilişkilendirilebilir. Olguların %65' i anterior bölgede gözlenir.

Radyografide sıklıkla uniloküler görüntü verir. Tedavisi enükleasyondur, rezidiv enderdir (95,107).

2.6.9. Glanduler Odontojen Kist:

Oldukça seyrek görülen bir gelişimsel odontojen kisttir. Genellikle cinsiyet farkı olmadan, 50'li yaşlarda ve mandibula anteriorda görülür. Radyografide, uniloküler veya multiloküler olabilir. Histolojik incelemede, çok katlı yassı epitel tabakası izlenir. Tedavisi enükleasyondur. Lokal agresif kabul edilir. Rezidiv oranı %30 olarak bildirilmiştir (95,107).

2.6.10. Radiküler Kist (Periapikal Kist; Apikal Periodontal Kist) :

Radiküler kistler (RK) en sık rastlanılan iltihapsal kistlerdir. Radyografilerde görülen periapikal radyolusensilerin %7-54'ünün radiküler kist olduğu bildirilmektedir. Devital bir dişin kök ucundaki epitelin iltihap etkenleri ile uyarılmasının, kist oluşmasına neden olabileceği düşünülmektedir. İltihapsal yanıt periodontal bağ dokusu hücrelerindeki keratinosit büyüme faktörünün üretimini arttırarak, bu alandaki normal epitelin çoğalmasında rol oynayabilmektedir (95,124). Epitelin kaynağı genellikle malessez epitel kalıntılarıdır. Stimule olan MEA proliferasyon olarak apikal granülomu oluşturur. Prolifere olan epitel adalarının santral kısımlarındaki hücreler, bağ dokusundaki besin ve oksijen kaynaklarından uzakta kaldıkları için nekroz meydana gelir ve bu nekroz sonucu bir kavite oluşur. Kavite olduğu andan itibaren lezyon radiküler kist adını alır (73,107). Periapikal kistlerin, dışı fibröz konnektif doku ile çevrili, iç yüzeyi epitel ile döşelidir. Sıvı ve hücre kalıntı içeren bir lümenleri vardır. Teorik olarak, lümene dökülen epitel, lümenin protein içeriğini artırır ve sıvı girişine neden olur. İntra kistik basınç, kemik rezorpsiyonu yapan faktörler ve diğer büyüme faktörlerinin de yardımıyla kistin büyümesi gerçekleşir (96,107). Enflamatuar ve lezyonun çevresindeki hücrelerden kaynaklanan prostoglandin, interlökin ve proteinaz gibi kemik rezorpsiyonuna sebep olan faktörler de kistin genişlemesinde etkilidir. Periapikal kistlerin çoğu yavaş gelişir ve büyük boyutlara ulaşmaz (95,107).

Çürük ve devital dişlerin ağızda bulunma sıklığının yüksek olduğu ilk dekada nadiren görülen radiküler kistlere, sıklıkla 3. ve 6. dekatlar arasında rastlanılır. Radiküler kistler daha çok üst çene ön bölgede görülürken, sırasıyla üst çene arka bölge, alt çene arka bölge ve alt çene ön bölgede azalan sıklıkta görülür (95,107).

Radiküler kistler enfekte olmadıkça herhangi bir belirti vermezler. Bu kistlerin boyutları büyüdükçe bulunduğu bölgede şişliğe, komşu dişlerde hareketliliğe neden olabilirler (95,107).

Radiküler kistlerin radyografik görüntüsünde, kaynaklandığı diş ve komşu dişlerde lamina dura kaybı ve etkilenen dişin kökünde belirgin sınırlı radyolusent alan ve kök rezopsiyonu görülür (95,107).

Radiküler kistler, değişken kalınlıkta, keratinize olmayan yassı skuamöz epitel ile döşelidir. Bazen epitelde Rushton cisimciği adı verilen çizgisel veya kavisli kalsifikasyonlar görülebilir. Zaman zaman, iltihaplı kist duvarı dağınık halde hyalin cisimcikleri içerebilir (91,95,107).

2.6.11. Residüel Radiküler Kist:

Diş çekiminden sonra geriye kalan bir radiküler kist veya diş çekimi bölgesindeki epitelin stimülasyonu sonucu ortaya çıkan kistlerdir (95,107).

2.6.12. Bukkal Bifurkasyon Kisti:

Genellikle alt birinci büyük azı dişinin vestibül kısmında gelişir. Bukkal bifurkasyon kisti 5-13 yaş arası çocuklarda görüldüğü bildirilmiştir. Radyografide, ilgili dişin bukkal bifurkasyon ve kök bölgesini içine alan iyi sınırlanmış uniloküler radyolusensi görülür. Tedavisi enükleasyondur, ancak ilgili dişin çekimi gerekli değildir (95,107).

2.7. Ameloblastoma

Adamantinoma olarak da adlandırılan Ameloblastomalar (AB), benign karakterde yavaş gelişen bir tümör olmasına rağmen klinik olarak lokal invaziv özellik gösterir (38). Odontojen epitel kaynaklıdır ve odontomalar dışında klinik olarak en sık karşılaşılan odontojen tümörlerdendir (95,107).

Mine organı, dental lamina artıkları, odontojen kist epitelinden veya oral mukozanın bazal hücrelerinden geliştikleri belirtilmektedir. Bu tip hücreler ve embriyolojik artıkların transformasyona uğramasında; diş çekimi, çürükler, travma, enfeksiyon, enflamasyon, diş sürmesi gibi non-spesifik irritasyona neden olan etkenlerin, viral patojenlerin ve beslenme bozukluğu gibi nedenlerin rol oynayabileceği düşünülmektedir (95,107).

Ameloblastomalar ağız kavitesinde gözlenen tümörlerin yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır. Lezyonlar genellikle asemptomatiktir ve rutin radyolojik incelemede çenelerde oluşturduğu ekspansiyonla birlikte fark edilirler. Ameloblastomalara %80 oranında mandibulada, %20 oranında da maksilla posterior bölgede rastlanıldığı belirtilmiştir (64).

Ameloblastomalar; farklı özellikler sergileyen, prognoz ve tedavi yaklaşımlarının değiştiği alt gruplara ayrılmaktadır (64, 107).

2.7.1. Konvansiyonel Solid ya da Multikistik Ameloblastoma

Konvansiyonel ameloblastoma geniş bir yaş grubunda görülür. Klinik olarak çenede ağrısız şişlik ya da büyük boyutlara ulaşabilen ekspansiyon ile belirti verir. Ağrı ve parestezi sık görülmez. Konvansiyonel ameloblastomaların % 85'i mandibulada, %15'i maksillada ortaya çıkar. Mandibuladaki lezyonlar %70'i molar dişler bölgesi ve ramusta, %20'si premolar dişler bölgesinde, %10'u da anterior bölgede izlenir (64, 95, 102).

En tipik radyolojik bulgu, multiloküler radyolusent alanlardır. Bukkal ve lingual kortikal kemikte ekspansiyon sık görülür. Tümöre komşu olan dişlerin köklerinde sıklıkla rezorpsiyon mevcuttur. Konvansiyonel veya solid ameloblastoma diğer tiplere oranla daha agresiftir ve rezidiv riski fazladır (17,95,107).

Konvansiyonel ameloblastoma histopatolojik olarak çeşitli alt gruplara ayrılır ancak bu mikroskopik varyantların tümörün davranışına fazla etkileri yoktur. Bunlar; folliküler, pleksiform, dezmoplastik, akantomatoz, granüler hücreli ve bazal hücreli tiplerdir (17,95,107).

2.7.1.1. Konvansiyonel Solid Ameloblastomanın Tedavi ve Prognozu :

Konvansiyonel solid ameloblastomanın tedavi seçenekleri basit enükleasyon ve küretajdan, blok rezeksiyona kadar değişebilir. Tümörün gerçek sınırları radyolojik olarak görülen sınırdan daha yaygındır. Bu nedenle basit enükleasyon ve küretajla yetinilen olgularda kemik içinde küçük tümör adacıkları kalabilir ve rezidive yol açarlar. Küretajdan sonra rezidiv oranı %55-90 arasında bildirilmiştir. Marjinal rezeksiyon en sık kullanılan tedavi yöntemi olmasına rağmen, bu tedavi sonrasında da %15'lik bir rezidiv oranı bildirilmiştir (17,95,107).

2.7.2. Unikistik Ameloblastoma

Unikistik ameloblastoma ilk olarak 1977 yılında Robinson ve Martinez tarafından tarif edilmiştir. Konvansiyonel ameloblastomaya oranla daha az agresif olduğu ve daha düşük rekürrens gösterdiği bildirilmiştir (69).

Sıklıkla hayatın ikinci dekatında, %90 oranda mandibulada, genellikle posterior bölgede görülür. Olguların %80'inden fazlasında gömük bir diş bulunur ve dentigeröz kisti andırır. Unikistik ameloblastomanın 3 histopatolojik varyantı vardır. Bunlar; Luminal Ameloblastoma, Intraluminal Ameloblastoma ve Mural Ameloblastoma'dır (17,95).

2.7.2.1. Unikistik Ameloblastomanın Tedavi ve Prognozu :

Unikistik ameloblastomanın solid ya da multikistik tipe göre daha az agresif olduğu için enükleasyon yada küretajla tedavi yeterli görülmektedir ancak hastaların uzun süre takibi gereklidir. Unikistik ameloblastomanın küretaj ve enükleasyon ile tedavisinden sonra %10-20'lik bir rekürrens oranı bildirilmektedir (69,95,112).

2.7.3. Periferik (Ekstraosseöz) Ameloblastoma

Periferik ameloblastoma, odontojen epitel adacıklarından ya da yüzey epitelinin bazal hücrelerinden gelişir. Ender görülür ve tüm ameloblastomaların %1'ini teşkil eder. Genellikle orta yaşlılarda görülen bu tümörün boyutları 1,5 cm'den küçüktür, ancak daha büyük olgularda bildirilmiştir (95,107).

Periferik ameloblastoma mandibulada daha sık görülür. Bulunduğu bölgedeki alveolar kemikte rezorbsiyona neden olabilir. Lezyonu örten mukoza genellikle normal görünümündedir (95,107).

Histopatolojik olarak, intraosseöz ameloblastomalara benzer özellikler gösterir. Periferik ameloblastoma klinik olarak; bazal hücreli adenoma, bazal hücreli karsinoma ve periferik odontojen fibroma ile karışabilir (95,107).

2.7.3.1. Periferik (Ekstraosseöz) Ameloblastomanın Tedavi ve Prognozu :

İntraosseöz ameloblastomalardan farklı olarak periferik ameloblastoma daha iyi bir klinik seyir gösterir. Lezyonun eksize edilmesi tedavide en çok tercih edilen yöntemdir.

Olguların %25'inde rezidiv belirtilmesine rağmen, ikinci eksizyondan sonra rekürrens görülmediği belirtilmiştir. Çok seyrek olmakla beraber, periferik ameloblastoma malign transformasyon gösterbilmektedir (95,107).

2.7.4. Malign Ameloblastomalar

Ameloblastomalar ender olarak malign karakter kazanabilir ve metastaz oluşturur. Tüm ameloblastomalar içinde bu oran % 1'den daha azdır. Metastazlar tedavi sonrası 1-30 yıl içinde görülebilir. Yaklaşık olguların üçte birinde; tedavi sonrası on yıl içinde metastaz gözlenir. Metastaza en fazla akciğerde rastlanır. Metastazların ikinci en fazla görüldüğü alan servikal bölgedir. Vertebra, diğer kemikler ve iç organlarda metastazların olabileceği bildirilmiştir (95,107).

2.7.4.1. Malign Ameloblastomaların Tedavi ve Prognozu :

Radikal cerrahi tedavi ve radyoterapi uygulanır. Malign ameloblastoma veya ameloblastik karsinomalı hastaların prognozu kötüdür (95,107).

2.8. Periferik Dev Hücreli Granülom

Periferik Dev Hücreli Granülom (PDH) çenelerde en sık ortaya çıkan dev hücreli lezyondur. Periosttan ve periodontal membrandan kaynağını alır. Miks dentisyonun görüldüğü yıllarda ve 30-40 yaşlarında insidansı artmakla birlikte, yaşam boyunca oluşabilme ihtimali vardır. Kadınlarda daha sık görülür. Genellikle diş etinde fokal morumsu bir nodul olarak ortaya çıkar ve büyük boyutlara ulaşabilir. Genellikle ekzofitik büyür ve birkaç diş çevreleyebilir. Bazı durumlarda lezyon dişsiz alanlardaki periosttan gelişebilir (116).

PDH'lar radyografide görüntü vermez. Kortikal kemikte rezorpsiyona, komşu dişlerde periodontal aralıkta genişlemeye ve lüksasyona neden olabilirler. Radyografiler lezyonun santral ya da gingival kaynaklı olduğunu belirlemede önem taşır. Tedavileri etkilenen dişin çekimi ile beraber lezyonun eksizyonudur (116).

2.9. Hücre Siklusu

Vücutta bulunan az sayıdaki özelleşmiş hücre haricindeki hücreler yaşamın evrelerinin hemen hemen tümünde veya uyarı geldiğinde mitoz adı verilen bir mekanizma ile çoğalır. Mitoz, hücre siklusu aşamalarından yalnızca biridir (143,144).

Hücre siklusu 5 temel aşamaya ayrılır:

I. G0 fazı: Hücrenin siklusan çıkıp dinlenme aşamasına geçtiği fazdır. Çeşitli uyarıların etkisi ile bu hücreler yeniden hücre siklusuna girebilir. Kemik iliği ve yüzey boşluklarını döşeyen epitel hücreleri dışındaki hücrelerin çoğu bu aşamadır (143,144).

II. G1 fazı: Hücrenin bölünmeye ya da G0 fazına geçerek dinlenmeye geçebildiği kritik bir aşamadır. G1 fazında hücreler kendi çevrelerini kontrol eder, sinyaller alır ve büyümeyi indüklerler. Bu fazda DNA sentezi için hazırlık yapılır. RNA ve protein sentezi olur (143,144).

III. S fazı: Sentez fazıdır. DNA replikasyonu bu aşamada gerçekleşir(143,144).

IV. G2 fazı: Hücreye DNA replikasyonunu tamamlama şansı veren bekleme süresidir. Hücre ayrıca mitoz için gerekli olan proteinleri bu aşamada sentezler (143,144).

V. M fazı: Mitoz fazıdır. Profaz, metafaz, anafaz ve telofaz olmak üzere 4 aşamada gerçekleşir (143,144).

Hücrelerin çoğalması genellikle büyüme faktörleri ve diğer dış uyarınlara bağlıdır. Bu uyarınlr olmadığında bölünmesini tamamlayan hücreler G0 fazına geçerler. G0 fazındaki hücreler hücre siklusuna girmezler ve dinlenme aşamasında kalırlar. Hücre siklusu bir kez başladığında genellikle dış uyarınlara bağımlılığı kalmaz. Hücre siklusu başlatıcılara bağımlılığın ortadan kalkması G1 fazının ileri dönemlerinde G1/S fazı geçişinden 2-3 saat öncesine rastlar. Buna sınırlama noktası denir. Bu sınırlama noktası geçildiğinde S fazı başlar. Hücre siklus aşamaları çeşitli hücre içi mekanizmalarla izlenir ve kontrol edilir. Bu mekanizmalar 3 temel molekül grubu tarafından oluşturulur. Bunlar siklin bağımlı kinazlar (SBK), siklinler ve siklin bağımlı kinaz inhibitörleridir (SBKI). Siklin bağımlı kinazlar ve siklinler hücre siklusunu pozitif olarak kontrol edebilirken, siklin bağımlı kinaz inhibitörleri negatif olarak kontrol ederler (143,144).

Genellikle farklı kanser hücrelerinde, hücre siklusunun G1-S fazını kontrol eden proteinlerin inaktif olduğu, G2-M fazlarını kontrol eden proteinlerde ise değişimin daha az olduğu belirtilmektedir (86, 143).

DNA herhangi bir sebeple hasara uğradığında, hücre siklusunda G1'den S fazına veya G2'den mitozla geçiş engellenir ve DNA sentezi inhibe olabilir (144). Hücre

bölünme siklusuna girdiğinde de birçok kontrol sistemi bu süreci denetler. Hücre siklusunda iki tip gen grubunun rolü vardır. Bunlar onkojenler ile tümör baskılayıcı genler'dir. Onkojenler, kanser gelişimini doğrudan ve dolaylı olarak etkileyen gen grubudur. Tümör baskılayıcı genler ise kanser gelişimini baskılar (143,144).

Normal hücrelerde DNA hasarı olduğunda hücre siklus inhibitörleri siklusu durdurur ve hücredeki hasarı gidermek için değişik yolları (DNA tamir proteinleri) kullanır. Eğer hasar giderilemiyorsa hücre apoptozise yönlendirilir. Tümör hücrelerinde bu mekanizma genel olarak bozulmuştur (143,144).

2.10. Karsinogenezis

Normal doku devamlılığı (homeostaz), hücre çoğalması ve ölümünün düzenlenmesi ile sağlanır. Normal dokularda çoğalmayı sağlayan mekanizmalar çok hassas bir kontrol altındadır ve sonsuz çoğalma gücü sınırlıdır. Her kök hücre bölündüğünde oluşan kardeş hücrelerden biri kök hücre olarak kalırken, diğeri diferansiyasyona uğrar. Normal hücre çoğalması, bu süreçleri düzenleyen sinyallerin kontrolündedir. Tümör olma özelliğinin kazanılması, bu kontrol noktalarındaki genetik değişiklikler sonucu olmaktadır. Kanser oluşumunun moleküler biyolojisi olarak tanımlanan karsinogenezis, genetik ve fenotipik seviyede çok aşamalı bir süreçtir (136).

Karsinogenezis, normal hücre fizyolojisini düzenleyen sinyal iletim yolları içinde yer alan genetik olayların, nitelik ve nicelik olarak değişikliğe uğramasıyla başlayan karmaşık ve çok aşamalı bir süreçtir. Normal koşullar altında, bu çok iyi kontrol edilen uyarıcı ve engelleyici yollar, oral epitelyal hücre biyolojisini regüle ederler. Oral bölgede görülen tümörlerin karsinogenezisini oluşturan mekanizmaların aydınlatılması, erken teşhisi kolaylaştırıp hastaların yaşam sürelerinin uzamasına olanak sağlayacağı için bu alandaki gelişmeler çok büyük önem kazanmaktadır (136).

Ölümcül olmayan genetik hasar (mutasyon), karsinogenezisin temelini oluşturmaktadır. Genetik hasarlar; kimyasallar, radyasyon, virüsler gibi çevresel faktörlerle oluşabilir ve gelecek kuşaklara kalıtsal olarak aktarılabilirler. Genetik mutasyon ve kalıtsal aktarım süreci ile ilgili bazı genler bulunmaktadır. Bunlar; onkogenler, tümör süpresör genleri, DNA tamir genleri ve programlanmış hücre ölümünü kontrol eden genler zinciridir. Kanser oluşumuna yol açan genetik değişiklikler en çok onkogenlerde ve tümör süpresör genlerde meydana gelmektedir. Proto-onkogenler normal büyüme ve diferansiyasyonu düzenleyen hücresel genlerdir.

Onkogenler olarak aktive edildiklerinde, büyüme ve diferansiyasyon yollarının disregülasyonuna yol açarak neoplastik transformasyon olasılığını artırır. Büyüme faktörleri dahil, sinyal iletim yollarında fonksiyon yapan tüm protein yapılar proto-onkogen ürünüdür. Tümör süpresör genler de normal hücre genlerdir ancak proto-onkogenlerin tersine, inaktive olduklarında neoplastik transformasyona neden olurlar. Tümör süpresör genler resesif genlerdir, bu nedenle büyüme baskılama işlevinin engellenmesi için DNA sarmalında karşılıklı gelen her iki kopyasında inaktive olması gerekmektedir. İnaktivasyon tipik olarak; genin ya da allelin, bir kopyasının delesyonuna, diğerinin ise mutasyonuna bağlı olarak oluşur. Mutasyona uğrayan kopya, diğerini inaktive ettiği için bu özelliğe dominant resesif özellik denir (136).

Normal hücrelerde bu düzenleyici sinyallerinin dengesi, hücre büyümesi ve diferansiyasyonu koordine eder. Ancak bu sinyallerin düzeninin bozulması, proliferasyonda artma ya da programlanmış hücre ölümünde azalmaya neden olur ve sonuçta DNA tamir mekanizmaları tarafından onarılamayan daha ileri anomaliler gelişir. Hücrelerdeki anomaliler akümüle olmaya devam ettikçe neoplastik transformasyon gelişme olasılığı artar. Hücre proliferasyonu ve hücre ölümü arasındaki bu dengenin, programlanmış hücre ölümü vasıtasıyla kontrolü, oral epitel gibi sürekli yenilenen hücre popülasyonlarının stabilitesi için ciddi bir gereksinimdir (136).

Çene kemiklerinde görülen ve herhangi bir malign transformasyon göstermeyen ya da neoplastik transformasyon gösterme eğilimde olan odontojen lezyonlarda, bu süreçleri kontrol eden genlerin tespit edilmesi, bu lezyonların patogenezi, prognozu ve ileri tedavi seçeneğine ışık tutması açısından son derece önemlidir.

2.11. Apoptozis

Apoptozis ilk defa 1972 yılında British Journal of Cancer dergisinde Kerr ve arkadaşları (53) tarafından hücrenin intiharı olarak tanımlanmıştır. Belli zamanlarda ve belirli durumlarda hücreler kendilerini diğer hücrelere zarar vermeden imha ederler. Bu süreç devamlı olarak oluşur ve sağlıklı hücrelerde de görülebilir. Tüm apoptotik süreç yaklaşık bir saat sürer. Apoptozun başlamasını tetikleyen faktörler fizyolojik veya nonfizyolojik olabilir; TNF, NO, lipopolisakkarit, konak immun reaksiyonları, kinin ve glukokortikoidler bu faktörler arasında sayılabilir (117).

Bir organizmanın ölen ve rejenerasyona uğrayan hücre oranlarını dengeleyerek, büyüklüğünü koruyabilmesi için, hücrelerde anabolik ve katabolik reaksiyonların

dengelenmesi gereklidir (124). Hücreler, fizyolojik stresler veya patolojik uyarılarla karşılaştığında bu duruma adapte olabilir ve yeni bir denge oluşumu ile yaşama yeteneğini korur. Başlıca adaptif cevaplar atrofi, hipertrofi, hiperplazi ve metaplazidir. Hücrenin adaptasyon yeteneği aşılsa hücre zedelenmesi gelişir. Bir noktaya kadar hücre hasarı geri dönüşümlüdür ve hücreler normal düzeylerine dönerler; bununla birlikte şiddetli veya kalıcı zorlamalar geri dönüşümsüz hasar ile sonuçlanır ve etkilenen hücreler ölür (85). Yaşamakta olan hücreler iki farklı mekanizma ile ölürler. Bu mekanizmalar nekroz ve apoptozisdir. Nekroz; hipoksi, aşırı ısı değişiklikleri, toksinler gibi hücre dışından gelen çeşitli fiziksel ve kimyasal etkenler sonucunda gelişen travmatik hücre ölümüdür. Apoptozis ise yaşlanmış, fonksiyonunu yitirmiş, fazla üretilmiş, düzensiz gelişmiş veya genetik olarak hasarlı hücrelerin, organizma için güvenli bir şekilde yok edilmelerini sağlayan ve genetik olarak kontrol edilen programlı hücre ölümüdür. Nekroz patolojik bir olaydır. Apoptozis ise fizyolojik veya patolojik uyarılarla oluşabilir. Nekroz genellikle iltihapsal cevap doğururken, apoptozisde hücre içeriği çevreye yayılmadığından iltihap görülmez. Ancak viral enfeksiyonlarda apoptozis ile iltihap birlikte görülebilir. Hücreler viral saldırı karşısında, hem intihar programını başlatmakta hem de iltihapsal kimyasal sinyaller yaymaktadırlar (124).

Hücreler 44°C’de apoptoza uğrarken 46°C’de nekroza uğrar. Çoğu durumda stres ile indüklenen apoptoz ya da nekroz kendiliğinden oluşur. Aynı stres uyarısına karşı yanıt olarak apoptoz ya da nekrozun nasıl tetiklendiğine dair çok az bilgi bulunmaktadır (35). Stres ile indüklenen nekroz mekanizması, apoptoz mekanizması ile değiştiği takdirde bu durum dokuların yararına olur. Nekroz sonucunda, plazma membranının bütünlüğü bozulup, intraselüler yapılar çevre dokulara dağılırken, enflamatuvar yanıtı tetikleyerek doku hasarına yol açar. Oysa apoptozda çekirdek ve sitoplazma büzüşerek fragmanlara ayrılır. Apoptotik hücreler küçük membranlar ile çevrili apoptotik cisim adı verilen parçalara bölünür. Oluşan bu apoptotik cisimlerden ekstraselüler ortama hücre içeriği sızmaz. Makrofaj ya da komşu hücreler tarafından fagosite edilen apoptotik hücreler enflamatuvar bir yanıtı indüklemeyen ortamdan uzaklaştırılmış olur. Ne var ki mekanizması anlaşılamamakla beraber strese yanıt olarak gerçekleşen nekrozun apoptoza dönüştüğü de düşünülmektedir (141).

Apoptozis yenilenme ve tamir olaylarında, hücresel homeostazın sağlanmasında ve organ büyüklüklerinin korunmasında önemlidir. Apoptozisin artması nörodejeneratif

hastalıklara, edinilmiş bağışıklık eksikliği sendromunda (AIDS) görülen lenfosit yetersizliğine; azalması ise tümör proliferasyonunun engellenememesine ve otoimmün hastalıklara yol açabilir (37,85,99).

Apoptoz dokularda homeostazın devamını sağlayarak yenilenmeye katkıda bulunur. Dişeti dokusu yüksek oranda yenilenir ve araştırılan bireylerin %90'ında bu dokuda apoptoza rastlanmıştır. Kemiğe yapışıklığını kaybeden osteoklastlar apoptoz ile ölürken, kemiğin yeniden şekillenmesinde bazı osteoblastlar da apoptozis ile ölebilmektedir (117).

Apoptoz hücre proliferasyonunun karşıtı olan bir mekanizmadır. Erişkin hayatta gerekli olmayacak olan dokular embriyonel gelişim sırasında apoptoza uğrayarak yok olurken, organların sabit sayıdaki hücreye sahip olması ve işlevlerinin devamı, proliferasyon ile ölüm arasındaki dengenin korunması ile gerçekleşir. Apoptoz ile genetik olarak hasarlı veya immunolojik olarak reaktif hücreler ortadan kaldırılarak savunma işlevi de gerçekleştirilir (117).

2.11.1. Apoptotik Hücre Ölümünün Aşamaları

Apoptozis hücre içinden veya dışından gelen sinyallerle başlatılan ve birbirini takip eden bir olaylar zinciri olarak seyreder. Sonuçta hücrenin fagositozu ile sona erer.

Bu aşamalar;

- I) Apoptozisin başlatılması,
- II) Hücre içi proteazların aktivasyonu,
- III) Hücrede çeşitli morfolojik ve biyokimyasal değişikliklerin oluşması,
- IV) Fagositoz'dur (117).

2.11.2. Apoptozis ve İmmunité

Enflamatuvar sürecin çözünme safhasında zararlı veya hasar görmüş hücrelerin ortamdan uzaklaştırılmasında apoptoz mekanizması kritik bir rol oynar. Periradikuler lezyonlarda apoptoz predominat olarak nötrofillerde görülür. Ancak apoptotik hücrelerin ortamdan uzaklaştırılmasındaki eksiklik sonucu, bu hücreler antijen özelliği gösterebilir buna bağlı olarak da otoimmün yanıt indüklenebilir. Enflamasyonun azalmasıyla birlikte nötrofiller nekroze olur. Nötrofillerde apoptoz mekanizmasındaki bozukluk hastalıkların patogenezinde rol oynayabilir (99).

Apoptoz sürecindeki herhangi bir bozulma sonucu hücre yaşamı normalden daha uzun olabilir. Bunun sonucunda gelişimsel anomaliler oluşabilir ve kanser gelişimi kolaylaşabilir (53).

2.11.3. Çenelerde Görülen Kist ve Tümörlerde Apoptoz

Çenelerdeki MEA'nın indüklenmesi odontojen kistlerin patogeneğinde önemli rol oynar. Travma ya da enflamasyon, epitelyal artıkları stimüle ederek enfekte ya da travmatize bölgeyi çevredeki sağlıklı dokudan ayırmak üzere proliferasyonuna neden olur. Odontojen kistlerin epitelindeki apoptotik hücreler intraselüler distrofik kalsifikasyon sonucu Rushton'un hyalin cisimlerini oluşturabilir. Keratinositlerin sınırlanmış alandaki yüksek proliferasyon oranı ve yüksek apoptotik aktivitesi keratokistlerin agresifliği ile ilgili olabilir (72).

Hücreler doğalarında bulunan apoptotik programın aktivasyonundan kurtulma kabiliyeti kazandıklarında kanserleşirler. Böylece immun sistem tarafından indüklenen apoptoz bu hücreler üzerinde etkisiz kalır. Çok hücreli organizmadaki normal hücreler hipoksi, beslenme ürünlerinin eksikliği, deoksiribonükleik asit (DNA) hasarı ve kanser tedavisi gibi çeşitli stresler sonucu oluşan zarar görmüş hücrelerin eliminasyonu için potansiyel apoptotik mekanizmalara sahiptir. Hücrelerde kanser gelişimi bu uyarı ile indüklenen hücre ölümü ile engellenir. Tümör hücreleri apoptoz indükleyici genlerin aktivasyonunu engelleyerek veya anti-apoptoz genlerinin aktivasyonunu artırarak apoptozdan kurtulabilir. Birçok solid ve hematolojik malign oluşum apoptozdan, apoptozu inhibe eden protein (IAP) adını alan bir sitozol molekülünü artırarak kurtulur. Çoğu normal yetişkin hücrelerinde survivin isimli IAP ailesi üyesine rastlanmazken, insan tümörlerinde yüksek oranda karşılaşılmıştır. Normal oral epitelde survivin'e rastlanmazken premalign oral lezyonlar, oral skuamöz hücreli karsinom ve ameloblastomada survivin'e rastlanmıştır (72).

2.11.4. Apoptozis ve Kanser

Doku büyürken çoğalan hücrelerin düzenlenmesinde önemli homeostatik fonksiyon yapan bu moleküler apoptotik süreç, tümör gelişiminde, ilerlemesinde ve tedavisinde önemli rol oynamaktadır. Normalde hücre proliferasyonu ile hücre ölümü denge halindedir ve bu şekilde dokular belirli hücre sayılarını korurlar. Apoptotik sürecin fazlalaşması sonucunda Alzheimer, Parkinson ve Huntington hastalığı gibi santral sinir sisteminin dejeneratif sendromları ortaya çıkmaktadır. Apoptozis

engellendiği durumlarda ise ölüme uğraması gereken DNA'sı hasara uğramış hücreler yaşamaya devam eder ve kontrolsüz bir çoğalma sonucu kanser ve AIDS gibi hastalıklar meydana gelir. Apoptozisin genetik kontrolü tam olarak anlaşılamamıştır. Birçok araştırmada; bazı onkogenlerin, p53 ve retinoblastom geni (pRb) gibi tümör süpresör genlerin, büyüme faktörlerinin, radyasyonun, kemoterapotik ajanların, yüksek ateşin ve sitotoksik lenfositlerin bu sürecin düzenlenmesinde etkili olduğu ortaya konulmuştur (72,117).

2.12. Kemik Hücreleri

Kemik dokusunda ağırlıklı olarak osteoblastlar ve osteoklastlar yer alırken, daha az miktarda olmak üzere osteosit, kondrosit ve ilişkideki diğer hücreler bulunur. Kemikle ilişkili olan bu hücreler progenitör hücreler, makrofaj ve hematopoetik kök hücreleridir (28).

2.12.1 Osteoblastlar

Kemik mineralizasyonundan sorumlu olan ve kemik matriksini sentezleyen hücrelerdir. Matriks yüzeyinde bulunan osteoblastlar başlıca tip 1 kollagen sentezleyerek yeni kemik tabakalarının oluşmasını sağlar. Osteoblastlar ayrıca genellikle osteokalsin ve osteonektinden oluşan non-kollagenöz proteinlerin salgılanmasından da sorumludur. Sialoprotein, osteopontin, fibronektin, vitronektin ve thrombospondin gibi diğer proteinler integrinler yardımıyla osteoblastların kemiğe bağlanmasını sağlar. Kalsifiye olmamış kemik matriksinin mineralizasyon süreci hidroksil apatit kristallerinin birikmesinden ibarettir. Osteoblastlar, hidroksil apatitin oluşumunu, kalsiyum ve fosfatın lokal konsantrasyonlarını ayarlayarak kontrol eder (28,76).

Osteoblastların membranlarında fazlaca alkalik fosfataz görülür ve osteoblastlar östrojen, D vitamini ve sitokin reseptörlerini uyarabilir (28,76).

2.12.2. Osteositler

Osteositler kemiğe gömülü olarak kalsifiye kemik matriksinde yer alırlar. Kemiğin içinde osteositler yoğun miktarlarda gözlemlenebilirler. Olgunlaşan kemik matriksinde hapis kalan osteoblastlar osteositleri oluşturur. Osteositlerin bol miktarda mikofilamentden zengin hücresel uzantıları bulunur. Osteosit uzantıları diğer

osteositlerle ve kemik yüzeyinde yer alan diğer hücre uzantılarıyla ilişkidir. Kalsifikasyon sırasındaki matriks formasyonu esnasında osteosit uzantılarının oluşturduğu kanaliküler ağ önemli bir rol oynarken, kemik rezorpsiyonunda osteositler kemik mineralleriyle birlikte rezorbe olurlar (76).

2.12.3. Osteoklastlar

Osteoblastlar kemik matriksi depolarken, osteoklastlar tam ters bir görev üstlenerek kalsifiye kemik ve kıkırdağı rezorbe eder. Osteoklastlar, 3 ila 20 çekirdek içeren çok çekirdekli büyük hücrelerdir. Bu hücreler bol miktarda golgi aygıtı, mitokondria, vakuoller ve lizozomlar içerir. Osteoklast öncü hücreleri kana monosit olarak karışır, kemik rezorpsiyon bölgelerinde toplanarak birbirlerine yapışır ve çok çekirdekli osteoklastları oluşturur (76).

Osteoklastlar yüksek hareket kabiliyetine sahip hücrelerdir. Bunu kemiğe yapışmasını veya serbest hareketini sağlayan aktin hücre iskeletine borçludur (76).

Aktin yapı osteoklastların podozomal yapılarını aktive ederek kemik matrikse tutunmasını sağlar. Bu tutunum ise osteoklast göçüne, yapışmasına ve kemik rezorpsiyonuna izin verir (76).

Osteoklastların başlıca karakteristik özelliği membran yüzeyinin tırtıklı görünümü (Ruffled Border) ve yine yüzeydeki düz alanlarının (Clear Zone) varlığıdır. Düzensiz sınır, kemik yüzeyine komşu bölgede derin parmaklı uzantılardan oluşur. Düzensiz sınırı takiben görülen düz alanlar ise sitoplazmik organel içermez. Bu düz alanlar osteoklastı kemiğe bağlayarak, düzensiz sınır ve kemik yüzeyi arasında oluşan ilişkiyi çevreden izole eder (76).

Osteoklastik kemik rezorpsiyonu inorganik mineral içeriğin çözülmesini (Asidik mikroortam) ve protein matriksin parçalanmasını (Proteaz faaliyeti) içerir. Kemik demineralizasyonu, osteoklastların demineralize edici asit ve kalsiyum şelasyon iyonları salgılamasıyla gerçekleşir. Demineralizasyonu takiben osteoklastlar sindirim vesikül ve vakuollerindeki asit hidrolazları salgılayarak matriks parçalanmasını sağlar. Osteoklastik faaliyet “tartrate resistant acid phosphatase” (TRAP) enzim artışı ile ölçülebilir. Bu enzim kollagen yıkımını sağlayan yüksek aktiviteli oksijen radikallerinin üretiminde görev alır (66).

2.13. Osteopontin

Osteopontin (OPN) aspartik asitten zengin, yüksek oranda fosforolize ve glikolize, hidrofilik, negatif yük yoğunluğuna sahip salgısal bir ekstraselüler matriks proteindir (157). İlk olarak mineralize dokularda RGD (Arginin-Glisin-Aspartat) tripeptidi ile birlikte bulunmuştur. SIBLING (Small Integrin Binding Ligand N-linked Glycoprotein) ailesinin bir üyesidir (11,33). İnsanda gen diziliminin 4q13 kolunda bulunan OPN 7 ekzon ve 6 introndan oluşur (157), 4q21–23 kromozomunda SPP1 isimli bir gen tarafından kodlanır. Ca^{+2} bağlayıcı motifi hidroksil apatit kristalleri ile birleşebilecek oranda yüksek afiniteye sahiptir ve αv içeren integrinler (özellikle integrin $\alpha v\beta 3$) için atışman substratı olarak işlev görerek hücre atışmanı ve hücre migrasyonunu artırır (34,105,122). OPN ayrıca osteoklast prekürsörlerine kimyasal afinite göstererek osteoklastik aktiviteyi düzenler (8,34,105,122).

OPN başlıca kemikte gözlenmesine ve osteoblast ile osteoklastlarca sentezlenmesine karşın makrofaj, endotelial hücreler, düz kas hücreleri, aktif T lenfositler, doğal öldürücü hücreler, epitel ve tümör hücreleri tarafından da salgılanır. OPN; biyomineralizasyonda, yangıda, distrofik kalsifikasyonda, yara iyileşmesinde, granümatöz oluşumlarda, fibrozisde, nitrik oksit düzenlenmesinde, tümöral metazda ve hücre canlılığını korumada rol alır (79). Mineralize dokuların ekstraselüler matriksinde, yangı anında ekstraselüler sıvıda bulunur (26). OPN en çok tükürük, süt ve safrada bulunur. Böbreklerde de fazlaca bulunan OPN, nitrik oksit sentazın (NOS) düzenlenmesini ve üriner kalsiyum oksalat birikim inhibisyonunu sağlar (152).

Osteopontin ekspresyonu; çeşitli kanser türlerinde, özellikle meme ve prostat gibi osteotropik eğilimi olan kanserlerde, hücrelerin maligniteye dönüşümü ve metastaz ile ilişkilendirilmektedir (15). OPN seviyesi çeşitli kanser hastalarının kanında ve primer tümörlerde yüksek değerlerde bulunmuş ve bazı durumlarda kötü prognoz ile korelasyon içinde bulunduğu belirtilmiştir (30,113,121,137,138). Meme, over, kolon, akciğer, karaciğer, prostat ve bazı diğer kanser türlerinde OPN'nin yararlı bir klinik belirteç olabileceğinden bahsedilmektedir (6,18,46,58,153).

2.13.1. Osteopontin Yapısı

Osteopontin, yüksek oranda negatif yüklü bir ekstraselüler matriks proteindir. Yaklaşık 300 amino asitten (sıçanlarda: 297, insanda: 314) oluşur. OPN yapısında

çeşitli integrin reseptörleri ile bağlanabilen RGD (Arginin-Glisin-Aspartat) motifi bulunur. RGD en önemli integrin bağlayıcı kompleks olarak bilinir. CD44 transmembran proteini, OPN reseptörü olarak adlandırılrsa da, bu ilişki tartışılmaktadır. Fakat değişik isoformların değişik etkileşim özellikleri vardır. Standart formdaki CD44 etkileşim göstermez. CD44v3-v6 proteinlerinin, tümör hücrelerinde OPN'e yapıştığı ve birlikte göç ettiği bildirilmektedir. Bunu $\beta 1$ integrinlerinin yardımıyla yaptığı düşünülmekle beraber kesin mekanizma belli değildir. Bunlara ek olarak OPN yapısında poliaspartat içeren (pAsp) motif ile kalsiyum bağlayıcı bir uç da bulunmaktadır. Bu motifler OPN'nin yüksek afiniteyle hidroksiapatit kristallerine bağlanmasını sağlar (148).

2.13.2. Osteopontin Ekspresyonunun Düzenlenmesi

OPN ekspresyonunun düzenlenmesi tam olarak aydınlatılamamıştır. Vitamin D cevap elementi (vitamin D response element), interferon uyarıcı elementler, glukokortikoidler, pürinden zengin dizilim OPN ekspresyonunu uyarır. Nitrik oksit (NO) ve endotoksinler de makrofajları etkileyerek OPN ekspresyonunu artırır. IL-1 β , IL-2, TNF- α , PDGF gibi sitokinler protein kinaz C'yi etkileyerek OPN transkripsiyonunu sağlar. Ayrıca anjiyotensin 2, TGF- β , hipoksi ve hiperglisemi de OPN'nin ekspresyonunu hızlandırır (28,47, 108, 123, 127).

2.13.3. Osteopontinin İşlevleri

2.13.3.1. Yangı

Osteopontin, makrofaj ve T hücreleri için önemli bir kemoatraktan'dır. OPN yangı anında başlıca makrofaj, aktif T hücreleri, epitel ve endotel hücreleri ile düz kas hücrelerince salgılanır ve bunların etkileşimini ve yönetimini düzenler, ayrıca diğer sitokinlerin makrofaj kemotaksisine de etki eder (79). Bu etki çerçevesinde OPN, integrin ve CD44 ile etkileşerek TH1'i aktiflerken TH2'yi inhibe eder ve makrofajlardaki OPN-integrin etkileşimi ile TH1'in IL-12, IL-2, IL-3, IFN- γ salımını sağlar (5, 70).

Ayrıca OPN makrofajlardaki CD3 reseptörünün IFN- γ ile etkileşimini artırarak veya CD40 ligandlarına T hücrelerinin etki etmesini sağlayarak IL-12 salınımını kontrol eder (26). Sonuç olarak yangının geç döneminde OPN'nin TH1'e etkisi, B

lenfositlerince IgG2a salgılanmasını sağlar ve hücre içi patojenlerin öldürülmesi ile organa özgü bağışıklık gerçekleşmiş olur (70).

Gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonlarında ise OPN'in rolü tam netleşmemiştir. Bir çalışma OPN'den yoksun farelerin herpes simplex ve listeria monocytogenes enfeksiyonuna daha hassas olduğunu gösterirken diğer bir çalışma fark bulamamıştır (5,13).

Özetle in vitro çalışmalar, OPN'nin makrofaj yapışmasını düzenlediğini, göçünü sağladığını, reaktif oksijen radikallerini kontrol ettiğini, sitokin salınımını ayarladığını, makrofaj farklılaşma safhasında görevli olduğunu ve fagositozda rol aldığını göstermektedir (5,13,70,79).

2.13.3.2. Biyomineralizasyon

OPN, kemik ve diş yapısında büyük oranda bulunan en önemli non-kollagenöz proteinlerdendir. Biyomineralizasyondaki başlıca görevleri aşağıda sıralanmıştır(36):

- Kemik hücrelerinin yapışmalarının düzenlenmesi
- Osteoklast fonksiyonunun düzenlenmesi
- Matriks mineralizasyonunun düzenlenmesi

Kemik oluşumu ve yeniden şekillenmesinde OPN'nin kemiğin ekstraselüler matriksinde arttığı tespit edilmiş olmakla beraber yapılan çalışmalarda OPN yokluğunda da kemik oluşumunun gerçekleştiği görülmüştür (25,81). Buna dayanarak araştırmacılar OPN'nin yokluğunda onun görevini kemikte bulunan diğer non-kollagenöz proteinlerin tamamladığını belirtmişlerdir (36). Ancak OPN, kemik remodelasyonu için ciddi öneme sahiptir (38, 129, 155). OPN, mineralize dokuda kalsiyum fosfat kristallerine bağlanır ve kristal büyümeyi inhibe eder. OPN'nin mineralize dokuya tutunması için fosforalize olma zorunluluğu bulunmaktadır ve bu işlem ekstraselüler fosfat ve kinazlar sayesinde kontrol edilmektedir. OPN'nin fosforalizasyonu rezorpsiyonu hızlandırır ve bu rezorpsiyon fosfataz enzimiyle kontrol edilir (26).

OPN, kemik rezorpsiyonunda 2 aşamada rol oynar:

- Kemiğe osteoklastı bağlar (CD44 ve $\alpha\beta3$ reseptörü ile) (40).
- Kemik rezorpsiyonunu düzenler (integrin $\alpha\beta3$ vasıtasıyla) (21).

OPN'nin rezorbsiyon etkisi distrofik kalsifikasyonlarda da karşımıza çıkar. Özellikle kalsiyum oksalat kristalleri üzerine olan inhibisyon etkisiyle kristal retansiyonunu bozarak, kristal oluşumunu kontrol ettiği düşünülür (59, 79). Kido ve ark. (56) ile Sharma ve ark.(118)'nin yaptıkları çalışmalarda dental plak ve gingival sıvılarda da OPN saptanmıştır.

2.13.3.3. Hücre Canlılığını Koruma

OPN hücre canlılığını korur ve hücrelerin apoptoza girmesini engeller (79). Vasküler düz kas hücrelerinde, hematopoetik hücrelerde, endoteyal ve epitelyal hücrelerde anti-apoptik faaliyetini gösteren çalışmalar vardır, fakat OPN'in anti-apoptik faaliyetinin kesin mekanizması belli değildir (23, 71).

2.13.3.4. Nitrik Oksit Sentaz (NOS) Düzenlenmesi ve Kanser

OPN böbrekteki epitel hücrelerinde ve makrofajlarda nitrik oksit sentaz enzimini inhibe eder. OPN geni çıkartılmış sıçanlarda yapılan çalışmalarda NOS artmış, nitrotirosin artıkları fazlalaşmış ve histolojik zararlar daha da artmıştır. NO, makrofajlar tarafından salgılanır ve özellikle tümör hücrelerinde etkilidir (49).

2.13.3.5. Yara İyileşmesi ve Granülomatöz Oluşum

OPN'nin doku iyileşmesindeki görevi başlıca skarizasyon ve fibrozisde karşımıza çıkar (156). Bu etkisinin, makrofajların infiltrasyonunu ve TGF- β salgısını artırması sonucu olduğu düşünülmektedir (98). Bazı çalışmalar fibröz doku gelişiminde OPN'nin direkt etkisi olabileceğini göstermektedir (68, 100, 126). Bu etki OPN'nin fibroblastlar için kemotaktik olması, proliferasyonunu artırması ve matriks metalloproteinaz (MMP) üretimini düzenlemesinden kaynaklanır (79).

OPN ayrıca, makrofaj ve endotel hücrelerince, yara iyileşmesinin granülasyon safhasında da salgılanır. Endotel hücrelerindeki OPN muhtemelen yeni kapiller oluşumu esnasında endotel göçünde ve canlılığın devam etmesinde faydalıdır. OPN eksikliğindeki yangı düzeninde, yara kapanması gerçekleşse de daha fazla atık hücre açığa çıkar, matriks organizasyonunda azalma ve kollagen fibrillogenesisinde bozukluklar gözlenir. Bu yangı düzeni, OPN'in makrofajları $\alpha\beta3$ reseptörü ile bağlayarak fagositoz yapmalarına dayanmaktadır (36,89).

Yangı, biyomineralizasyon, hücre canlılığını koruma ve yara iyileşmesinde görevleri bulunan OPN proteini, kronik yangılı seyir gösteren ve kemik ile periodontal

çevre dokuları ilgilendiren hastalık olan kronik periodontitiste de önemli rol alır. OPN'nin yapılan dişeti oluğu sıvısı çalışmalarıyla kronik periodontal hastalıkların patogeneğinde rol oynayabilecek öncül yangı sitokini olabileceği belirtilmiştir. Böylelikle OPN polimorfizminin toplumda kronik periodontitise yatkınlık yaratabilecek risk faktörlerinden biri olabileceği ileri sürülmüştür (56, 118). Bunun yanında Niino M. ve ark. (97) yaptıkları çalışmada, Japon ırkına ait 116 hastadan oluşan multiple skleroz grubu ile 124 kişiden oluşan kontrol grubunu karşılaştırarak OPN polimorfizminin etkinliğinin saptandığını ileri sürmüşlerdir.

2.14. CD44v6

CD44 antijeni hücre etkileşiminde, hücre adezyonunda ve migrasyonunda rol alan yüzey glikoproteinidir. İnsanda CD44 antijeni, CD44 geni tarafından kodlanır (39).

CD44 transmembran glikoproteinleri ekstraselüler matriksde bulunan hiyalüronik asid, osteopontin, kollajen, laminin gibi ligandlara bağlanarak hücre-matriks bağlanmasına aracılık eder. Lenfositlerin dağılımında, T hücre aktivasyonunda ve hiyalüronik asid bağlanmasında rol aldıkları bildirilmiştir. Dolaşımdaki lenfositlerin vasküler endotel hücrelerine yapışmasına neden oldukları gibi epitelyal ve stromal hücrelerin de birbirlerine ve hücreler arası matrikse yapışmasına yardımcı olur (39).

CD44'ün standart izoformu CD44s, birleşik varyantları CD44v olarak adlandırılır. Bazı epitel hücrelerinde v8-10 eksonlarını içeren daha büyük CD44 izoformlarının ekspresyonu görülür. v1-10 eksonlarının değişik kombinasyonlarının CD44'ün protein yapısına monte edilmesiyle CD44'ün hiyalüronik aside olan afinitesi değişir (39).

CD44'ün fonksiyonu translasyon sonrası meydana gelen modifikasyonlar tarafından kontrol edilir. Örneğin kritik modifikasyonlardan biri CD44'ün HCELL (Hematopoietic Cell E-selectin/L-selectin Ligand) denilen selektin bağlayıcı forma çevrilmesidir. HCELL; kök hücrelerin kemik iliğine migrasyonunu yönetir (115). HCELL ilk olarak kök hücrelerde (27,114,115) ve sonradan kanser hücrelerinde tanımlanmıştır (14,42,43,94,134).

CD44; lenfosit aktivasyonu, hematopoez ve metastaz gibi birçok hücreyel fonksiyonda görev alır. Bu genin alternatif birleşme ile transkripsiyonu, birçok fonksiyonel izoformun oluşmasıyla sonuçlanmakla birlikte, oluşan varyantların

birçoğunun görevleri henüz tam olarak belirlenememiştir. Alternatif birleşme mekanizması bu proteinin yapısal ve fonksiyonel çeşitliliğinin temeli olmasına rağmen tümör metastazları ile ilişkilendirilebileceği de belirtilmektedir. Örneğin kolon kanseri hücrelerindeki CD44 varyantları HCELL formları olarak bulunurlar ve kanser metastazı ile ilişkilendirilirler (67).

Kanser hücrelerinde bazı CD44 izoformlarının ekspresyonlarının artışının metastazla ve kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (13). CD44'ün çözülebilir formları kanserli hastaların serumlarında belirlenmiş olup, bazı durumlarda klinik markerlarla korelasyonları saptanmıştır. Bunun yanında CD44 varyasyonlarının meme ve prostat kanseri, epitelyal over kanseri, skuamöz hücreli karsinomların gelişimiyle de ilgili olduğu belirtilmiştir (6,9,145).

Hücre membranı reseptörlerinden olan CD44v6, OPN için bir başka reseptördür. Bu iki molekül arasındaki ilişki tümör hücrelerinin motilitesini, migrasyonunu, invazyon ve yayılmasını artırır. Bunun yanında OPN-CD44v6 ilişkisinin integrin aktivasyonunu da artırdığı belirlenmiştir (39,65,104,131,148).

2.15. Integrin αv

Hücrelerin ekstraselüler matrikse bağlanması integrinler adı verilen geniş bir protein ailesiyle olur (12). Integrinler α ve β olmak üzere birbirlerine kovalent olmayan şekilde bağlanmış iki glikoproteinden oluşmuş heterodimerik hücre yüzeyi proteinleridir. Integrin ligand bağlanmasında, Ca^{+2} ve Mg^{+2} 'a ihtiyaç duyulmaktadır. Bugüne kadar 18 α ve 8 β alt ünite bulunmuş ve bu alt ünitelerin 24 değişik integrin molekülü oluşturacak şekilde organize olduğu açığa çıkarılmıştır. Integrinler fibronectin, laminin, kollajenler, vitronektin gibi ekstraselüler matriks proteinleri için esas reseptörlerdir ve bu nedenle hücrenin ekstraselüler matrikse bağlanmasında ana araçlardır. Aynı ekstraselüler liganda bağlanan integrinlerin farklı sinyal ürettikleri ve farklı işlev gördükleri bilinmektedir. Örneğin Integrin $\alpha5\beta1$ fibronektine bağlandığında hücre göçünü engellediği halde, $\alpha\text{v}\beta6$ bağlandığında bu olayı hızlandırmaktadır (133). Diğer yandan içiçe geçmiş ligand bağlama yeteneklerinden dolayı sinyal iletiminde atalet önlenmektedir. Aynı integrin birden fazla çeşitte liganda bağlanabilir. Örneğin $\alpha\text{v}\beta3$; fibronectin, vitronektin, trombospondin, fibrin, von Willebrand faktörü gibi moleküllere bağlanabilmektedir. Integrin aracılığıyla olan hücre bağlanması özellikle

lökositlerin endotel hücrelerine bağlanmasında, inflamasyon sahasında transendotelial hücre göçünde, trombosit agregasyonunda ve trombus oluşumunda önemlidir (80).

Integrin aracılığı ile olan sinyal iletimi hücrelerin yayılımı, göçü, hayatta kalması, çoğalması ve farklılaşması için gereklidir, ancak integrinlerin enzimatik aktiviteleri yoktur. İntegrinler tarafından aktive olan birçok sinyal yolu büyüme faktörleri tarafından da harekete geçirilebilmektedir. Integrinler ve büyüme faktörleri arasındaki bu karşılıklı iletişim pek çok hücresel olayda daha keskin bir kontrolün sağlanmasına neden olur (80).

OPN'nin osteoklast hücre membran reseptörü olan integrin α_v 'ye bağlanması osteoklastları aktive eder ve osteolitik aktivitelerini artırır. Farklı hücre tiplerinde hem integrin hem de integrin olmayan reseptörlere OPN bağlanması gerçekleşebilir (51,122,140,148). OPN için primer integrin reseptörleri $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_1$ ve $\alpha_v\beta_5$ 'tir. Yapılan çalışmalar, malign lezyonlara ait epitel hücreleri tarafından OPN ve vitronektin'e bağlanma ve migrasyon için, integrin $\alpha_v\beta_3$ reseptörünün daha çok tercih edildiğini göstermektedir. Integrin $\alpha_v\beta_3$ ekspresyonu tümör hücrelerinin çevresiyle olan ilişkisini değiştirebilmekte ve OPN gibi maligniteyi artıran ligandlara olan sensitiviteyi artırabilmektedir (140).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Çalışmamızda deney grubunda;

- 15 adet, insan çenesinden çıkartılmış, radiküler kist tanısı konulmuş olgunun parafin bloğu,
- 15 adet insan çenesinden çıkartılmış, dentigeröz kist tanısı konulmuş olgunun parafin bloğu,
- 18 adet insan çenesinden çıkartılmış, odontojen keratokist tanısı konulmuş olgunun parafin bloğu,
- 14 adet insan çenesinden çıkartılmış, ortokeratotik odontojen kist tanısı konulmuş olgunun parafin bloğu,
- 15 adet insan çenesinden çıkartılmış, Ameloblastoma tanısı konulmuş olgunun parafin bloğu kullanılmıştır.

Kontrol grubunda;

- 1 adet Dev Hücreli Periferik Granulom tanısı konulmuş olgunun parafin bloğu,
- 1 adet sağlıklı diş eti içeren parafin blok kullanılmıştır.

Parafin bloklardan kesit elde edilmesi için;

- Sakura Feather Mikrotom Bıçağı (Low Profil) (Feather BLDG.5th FL.,5-2,Dojima 1-Chome,KITA-KU, Osaka 530-0003 Japan)
- Superfrost Lam (Pozitif Yüklü) (Gerhard Menzel, Glasbearbeitungswerk GmbH & Co. KG - Saarbrückener Str. 248 - D-38116 Braunschweig, Germany) kullanılmıştır.

Immunhistokimyasal yöntem için;

- Rabbit anti-human Osteopontin (OPN) polyclonal antibody (200.0 ul Amb. 1:100-300X Kons. 200-600 test) (GeneTex Inc. 2456 Alton Parkway Irvine, CA 92606, USA)

- Mouse anti-human Integrin, Alpha V (ITGAV) monoclonal antibody (100.0 ul Amb. 1:50X Kons. 100-150 test) (LifeSpan Biosciences, Inc. 2401 Fourth Avenue Suite 900 Seattle, WA 98121, USA)
- Mouse anti-human CD44v6 [VFF-7] monoclonal antibody (100.0 ug Amb. 1:150-250X Kons. 150-250 test) (GeneTex Inc. 2456 Alton Parkway Irvine, CA 92606, USA)
- SensiTek HRP Anti-Polyvalent Lab Pack (125 ml 1250 Test / amb.) (ScyTek Laboratories, Inc. 205 South 600 West Logan, UT 84321, USA)
- AEC Chromogen/Substrate Bulk Kit (125 ml 1250 Test / amb.) (ScyTek Laboratories, Inc. 205 South 600 West Logan, UT 84321, USA)
- Citrate Buffer Solution pH:6.0 (500 ml / amb.) (ScyTek Laboratories, Inc. 205 South 600 West Logan, UT 84321, USA)
- EDTA - Saline Buffer (10X Concentrate); pH 8.0 (1000 ml / amb.) (ScyTek Laboratories, Inc. 205 South 600 West Logan, UT 84321, USA)
- Phosphate Buffered Saline (25x) pH 7.6 (500 ml / amb.) (ScyTek Laboratories, Inc. 205 South 600 West Logan, UT 84321, USA)
- Aqueous Mount (Low Viscosity) (30 ml / amb.) (ScyTek Laboratories, Inc. 205 South 600 West Logan, UT 84321, USA)
- PAP Pen (ScyTek Laboratories, Inc. 205 South 600 West Logan, UT 84321, USA) kullanılmıştır.

3.2. Yöntem

3.2.1. Doku Örneklerinin Elde Edilmesi

İ.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Ağız, Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'na başvuran hastalardan rutin tedavi sırasında uygulanan cerrahi yöntemler ile çıkartılan doku örnekleri %10'luk formalin solusyonunda tespit edilerek histopatolojik inceleme yapılması için İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Tümör Patolojisi ve Onkolojik Sitoloji Bilim Dalı'na gönderilmiştir. Çalışmamızda cerrahi olarak çıkartılarak radiküler kist tanısı konulan 15 adet parafin blok, dentigeröz kist tanısı

konulan 15 adet parafin blok, odontojen keratokist tanısı konan 15 adet parafin blok, ortokeratotik odontojen kist tanısı konan 15 adet parafin blok, ameloblastoma tanısı konan 15 adet parafin blok, periferik dev hücreli granulom tanısı konan 1 adet parafin blok ve gömük 20 yaş dişi çekimi sırasında yatay insizyon sahasından elde edilen 1 adet dişeti dokusu kullanılmıştır.

3.2.2. Histopatolojik İncelemeler ve İmmunhistokimya Metodu

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Tümör Patolojisi ve Onkolojik Sitoloji Bilim Dalı'na gönderilen doku örneklerine rutin histopatolojik takip işlemi uygulanmıştır. Kesitler adhesivli lamalar üzerine alınmıştır. Bu aşamada her bir parafin bloktan 3 adet adhesivli lam örneği hazırlanmıştır. Lamlar parafin blok numarasının yanına I, II ve III yazılarak gruplandırılmıştır.

I. grup Osteopontin varlığının saptanması için,

II. grup Integrin α v varlığının saptanması için,

III. grup CD44v6 varlığının saptanması için kullanılmıştır.

Alınan örnekler ksilende deparafinize edilmiş, dereceleri azalan alkol serisinde rehidrate edilerek akan su altında 10 dakika süreyle yıkanmıştır. CD44v6 boyaması için kesitler 0.1 M sitrat buffer (pH 6.0) içinde 10 dakika süre ile mikrodalga fırın (580 W) kullanılarak antijenite sağlamak için kaynatılmıştır. Osteopontin ve Integrin α v boyaması için antijenite sağlama işlemi yapılmamıştır. Kesitler 30 dk, %3'lük H₂O₂ içeren metanol solüsyonuna batırılarak, endojen peroksidaz aktivitesi bloke edilmiştir. pH 7.4 olan 10mM Tris-buffered saline (TBS) ile yıkamadan sonra, kesitler spesifik olmayan bağlanmaları bloke etmek için %5'lik normal keçi serumu kullanılarak 30 dk inkübe edilmiştir. Daha sonra kesitler 4 °C'de primer antikorların uygun seyreltileri kullanılarak 1 gece boyunca inkübe edilmiştir. Bu seyreltiler; 1:1000'lik rabbit anti-human OPN polyclonal antibody (GeneTex Inc. CA, USA), 1:50'lik mouse antihuman integrin α v monoclonal antibody (LifeSpan Biosciences, Inc. Seattle WA, USA) ve 1:50'lik mouse anti-human CD44v6 monoclonal antibody (GeneTex Inc. CA, USA) 'dir. TBS ile yıkamadan sonra, mouse primer antikor ile boyanan kesitler biotinlenmiş goat antimouse IgG ile, rabbit primer antikor ile boyanan kesitler ise biotinlenmiş goat anti-rabbit IgG ile işlem görmüştür. Daha sonra 20 dk streptavidin-peroksidaz bileşiği (ScyTek Laboratories, Inc., USA) ile oda sıcaklığında bekletilmiştir. %0.03 H₂O₂ içeren

%0.02'lik Diaminobenzidin hidroklorid, peroksidaz aktivitesini görüntülemek için kromojen olarak kullanılmıştır. Hematoksilen ile karşıt boya yapılan preparatlar ışık mikroskopu ile incelenmiştir. Deney grubundaki olguların kesitlerinde bulunan kemik trabekülleri Osteopontin için, periferik dev hücreli granülom Integrin α v için, diş eti dokusu kesitleri CD44v6 için pozitif kontrol grubu olarak alınmıştır.

3.2.3. Mikroskopik Değerlendirme Kriterleri

Araştırmamızda elde edilen histopatolojik bulgular skorlandırılırken aşağıdaki değerlendirme kriterleri temel alınmıştır.

Pozitif membranöz ve stoplazmik boyanma gösteren hücrelerde, boyanmanın yoğunluğu değil, boyanan hücrelerin yüzdesi değerlendirilmeye alınmıştır. Her kesitte, tüm yüzey epiteli hücreleri içinde pozitif boyanan hücrelerin oranı değerlendirme indeksine göre belirlenmiş ve kaydedilmiştir.

Değerlendirme indeksinde;

%51-100 arası (3+),

%31-50 (2+),

%11-30 (1+),

%10 altındaki boyanma oranı ise negatif olarak derecelendirilmiştir.

Alanlar sayılırken 10/100'lük kameralı oküler kullanılarak 100 büyütme altında 5 alan sayılıp ortalamaları alınmıştır.

3.2.4. İstatistiksel Değerlendirme Yöntemleri

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, sıklık dağılımları) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda odontojen keratokist, ortokeratinize odontojen kist, dentigeröz kist, radiküler kist ve ameloblastoma grupları yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı açısından değerlendirilmiştir (Tablo 1 ve Tablo 2).

Tablo 4-1: Yaş ve cinsiyet dağılımı

OKK				OOK		DK		RK		AB							
												F=2,76					
Yaş			39,39±14,96		45,14±14,29		50,73±15,01		40,87±10,31		33,4±19,61		p=0,034				
Cinsiyet	Erkek	11	61,10%		13	92,90%		13	86,70%		11	73,30%		10	66,70%		χ^2 :5,95
	Kadın	7	38,90%		1	7,10%		2	13,30%		4	26,70%		5	33,30%		p=0,203

Tablo 4-2: Yaş dağılımlarının gruplar arasında karşılaştırılması

Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi	Yaş
OKK / OOK	0,823
OKK / DK	0,213
OKK / RK	0,999
OKK / AB	0,789
OOK / DK	0,857
OOK / RK	0,941
OOK / AB	0,237
DK / RK	0,390
DK / AB	0,02
RK / AB	0,660

OKK, OOK, DK, RK, AB gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,034). AB grubundaki hastaların yaşlarının ortalama ve standart sapma değerleri DK grubundan istatistiksel olarak anlamlı

derecede düşüktür (**p=0,02**). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

OKK, OOK, DK, RK, AB gruplarının cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,203$).

Çalışmamızda odontojen keratokist, ortokeratinize odontojen kist, dentigeröz kist, radiküler kist ve ameloblastoma grupları, lezyonların lokalizasyonları açısından değerlendirilmiştir (Tablo 3).

1.Bölge: Maksilla Sağ,

2.Bölge: Maksilla Sol,

3.Bölge: Mandibula Sol,

4.Bölge: Mandibula Sağ taraf olarak belirlenmiştir.

Tablo 4-3: Lezyonların lokalizasyon dağılımları

Lokalizasyon	OKK		OOK		DK		RK		AB	
1.Bölge	1	5,60%	2	14,30%	1	6,70%	2	13,30%	1	6,70%
2.Bölge	3	16,70%	3	21,40%	0	0,00%	2	13,30%	1	6,70%
3.Bölge	5	27,80%	5	35,70%	8	53,30%	6	40,00%	9	60,00%
4.Bölge	9	50,00%	4	28,60%	6	40,00%	5	33,30%	4	26,70%

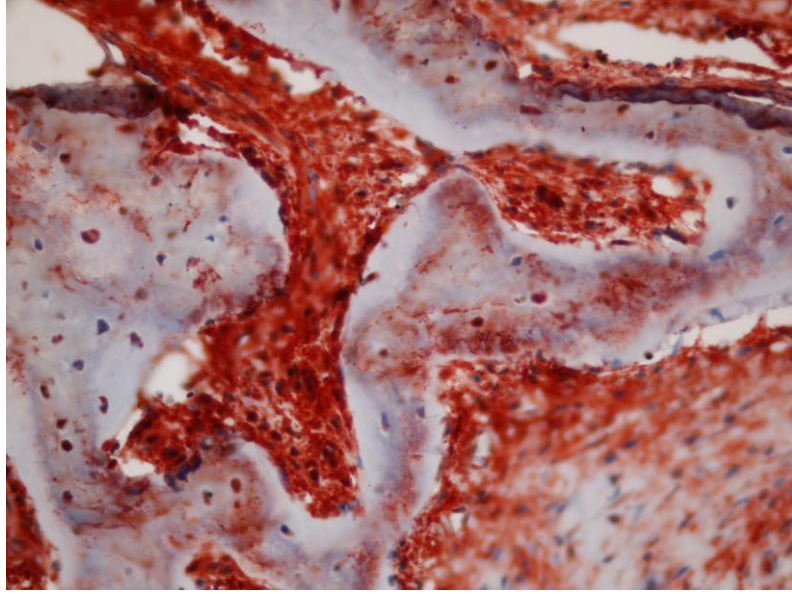
$\chi^2:8,98$

$p=0,705$

OKK, OOK, DK, RK, AB gruplarının lokalizasyon dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,705$).

Çalışmamızda odontojen keratokist, ortokeratinize odontojen kist, dentigeröz kist, radiküler kist ve ameloblastoma grupları Osteopontin ekspresyonu açısından değerlendirilmiştir (Tablo 4 ve Tablo 5).

OPN'nin pozitif kontrol kesitlerinde osteoblastların sitoplazmaları ve yeni kemik oluşumu alanlarındaki osteoid dokular kuvvetli immun boyanma göstermiştir (Şekil 4-1). Ayrıca lakunalarındaki osteositlerde fokal stoplazmik OPN boyanması gözlenmiştir.



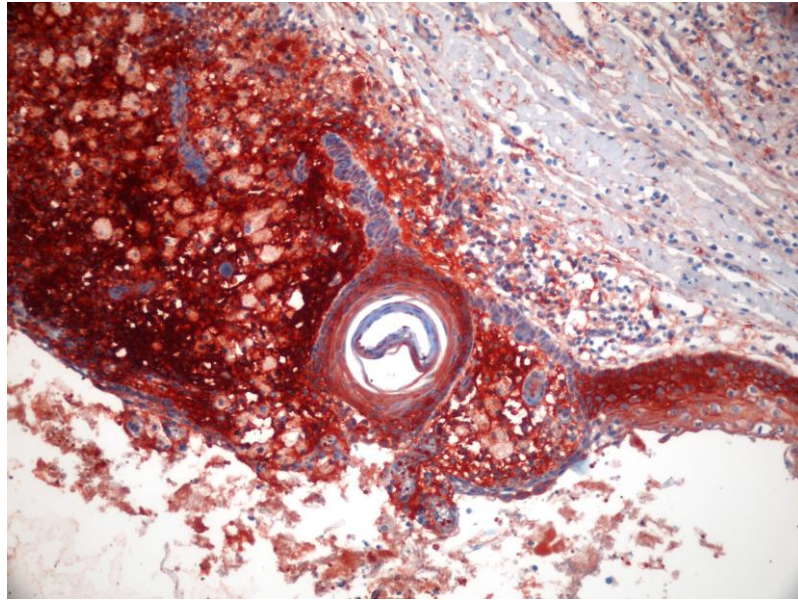
Şekil 4-1: Osteopontin için kontrol olarak kullanılan kemik lamellerinin çevresinde osteoblastların yoğun olarak bulunduğu alanda 3+ osteopontin boyanması, x400.

Değerlendirme indeksine göre OPN için aşağıdaki veriler elde edilmiştir.

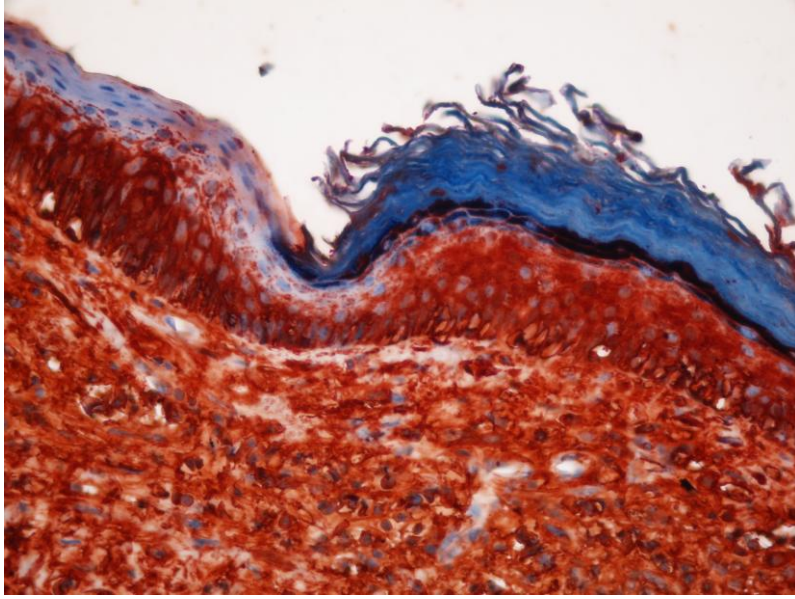
- 18 OKK'nin 17'sinde (%94,40) yüzey epitelinde (3+), 1'inde (%5,60) (2+) membranöz ve sitoplazmik OPN boyanması gözlenmiştir. (1+) ve negatif OPN boyanması gözlenmemiştir (Şekil 4-1 ve 4-2).
- 14 OOK'nin 10'unda (%71,40) yüzey epitelinde (3+), 4'ünde (%28,60) (2+) membranöz ve sitoplazmik OPN boyanması gözlenmiştir. (1+) ve negatif OPN boyanması gözlenmemiştir (Şekil 4-3, 4-4 ve 4-5).
- 15 DK'nin 5'inde (%33,30) yüzey epitelinde (3+), 4'ünde (%26,70) (2+), 4'ünde (%26,70) (1+) ve 2'sinde (%13,30) negatif OPN boyanması gözlenmiştir (Şekil 4-6, 4-7 ve 4-8).
- 15 RK'nin 7'sinde (%46,70) yüzey epitelinde (3+), 6'sında (%40) (2+) ve 2'sinde (%13,30) negatif OPN boyanması gözlenmiştir. (1+) OPN boyanması gözlenmemiştir (Şekil 4-9, 4-10 ve 4-11).
- 15 AB'nin 12'inde (%80) yüzey epitelinde (3+), 3'ünde (%20,00) (2+) pozitif membranöz ve sitoplazmik OPN boyanması gözlenmiştir. (1+) ve negatif OPN boyanması gözlenmemiştir (Şekil 4-12, 4-13 ve 4-14).

Tablo 4-4: Osteopontin immün boyanma skorları

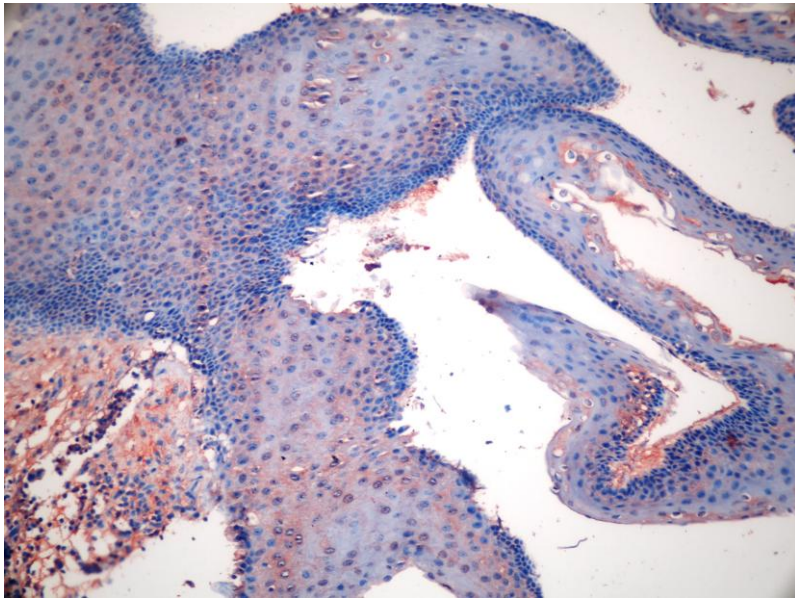
		OKK		OOK		DK		RK		AB	
Osteopontin	Negatif	0	0,00%	0	0,00%	2	13,30%	2	13,30%	0	0,00%
	(+)	0	0,00%	0	0,00%	4	26,70%	0	0,00%	0	0,00%
	(++)	1	5,60%	4	28,60%	4	26,70%	6	40,00%	3	20,00%
	(+++)	17	94,40%	10	71,40%	5	33,30%	7	46,70%	12	80,00%

 $\chi^2:33,29$ $p=0,001$ 

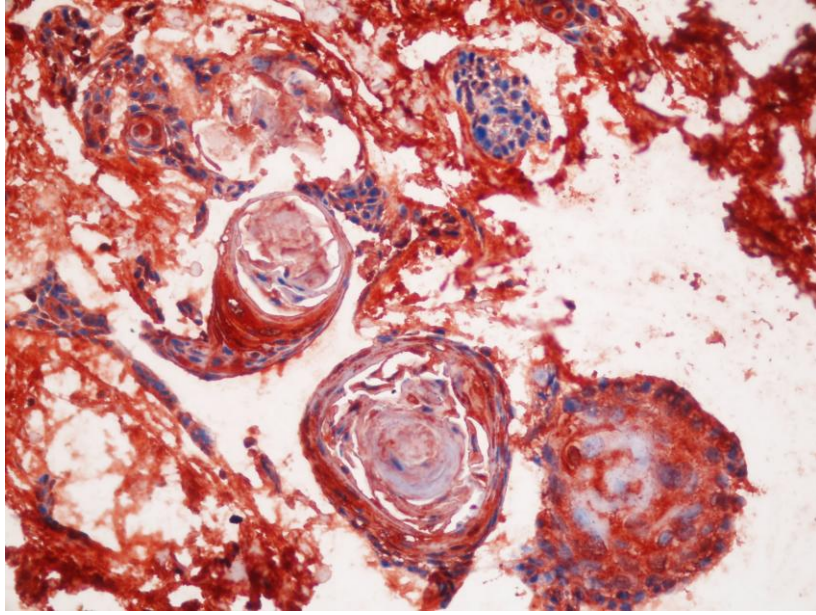
Şekil 4-2: Odontojen keratokist'te 3+ osteopontin boyanması, x400.



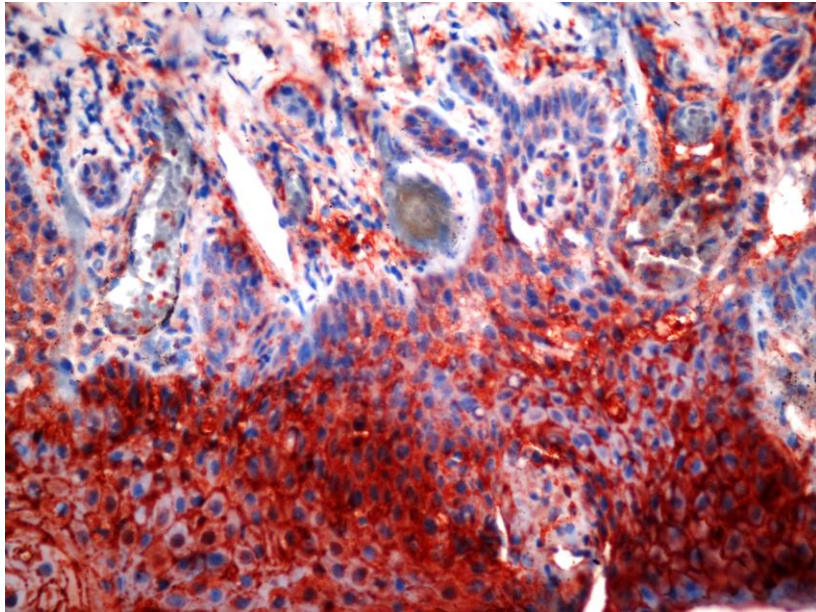
Şekil 4-3: Ortokeratinize odontojen kist'te 3+ osteopontin boyanması, x400.



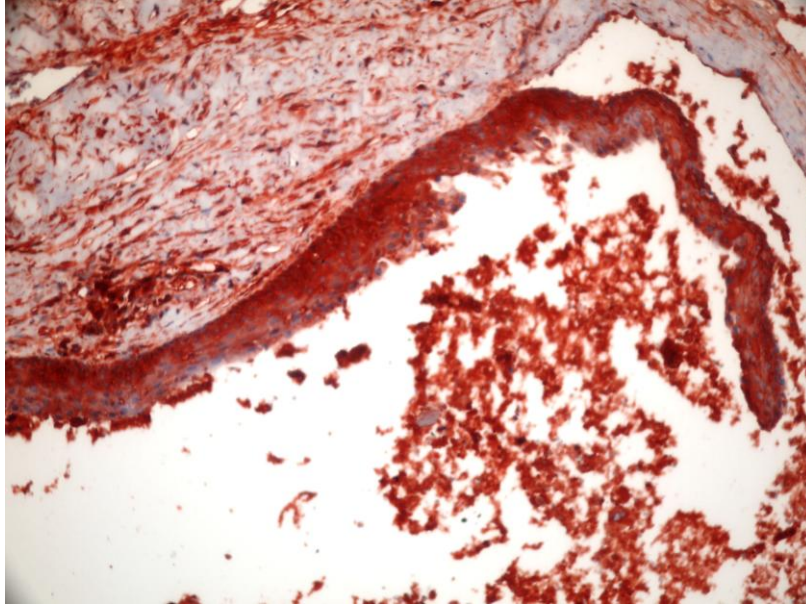
Şekil 4-4: Ortokeratinize odontojen kist'te 2+ osteopontin boyanması, x200.



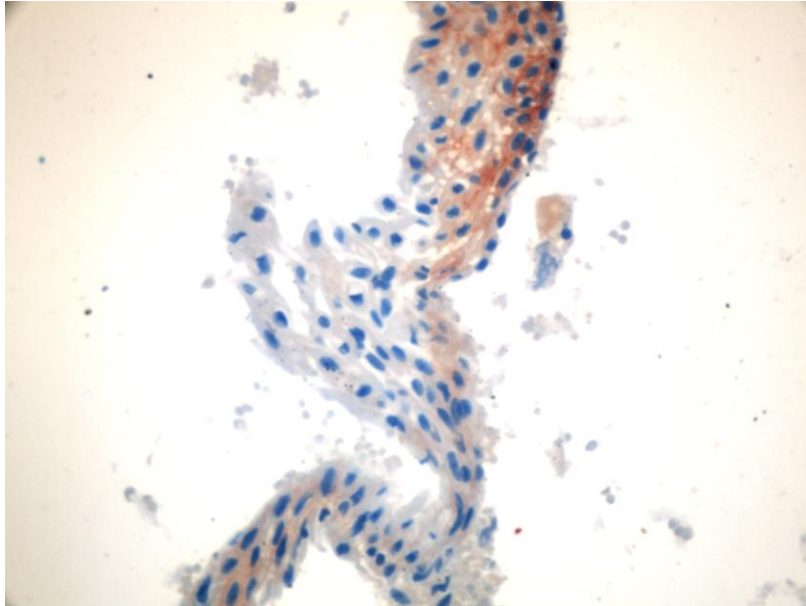
Şekil 4-5: Yavru kistler içeren ortokeratinize odontojen kist'te 2+ osteopontin boyanması, x400.



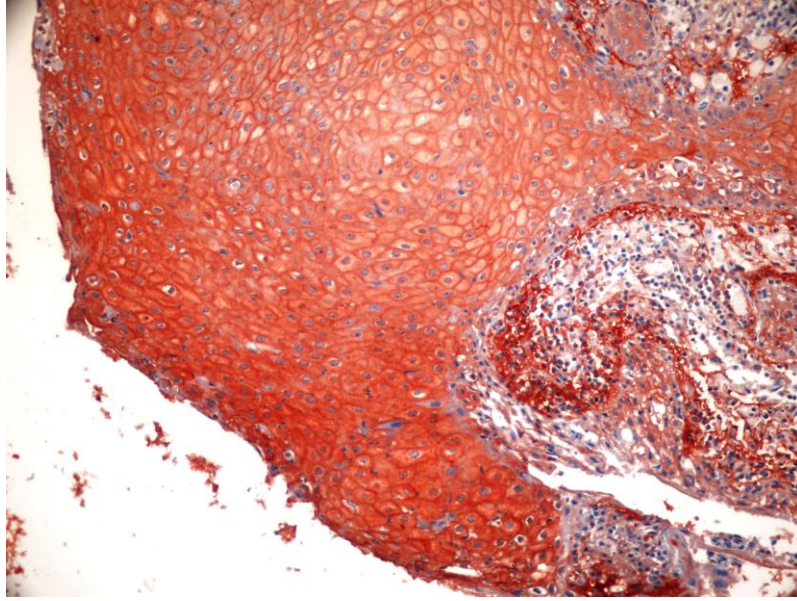
Şekil 4-6: Dentigeröz kist'te 3+ osteopontin boyanması, x400.



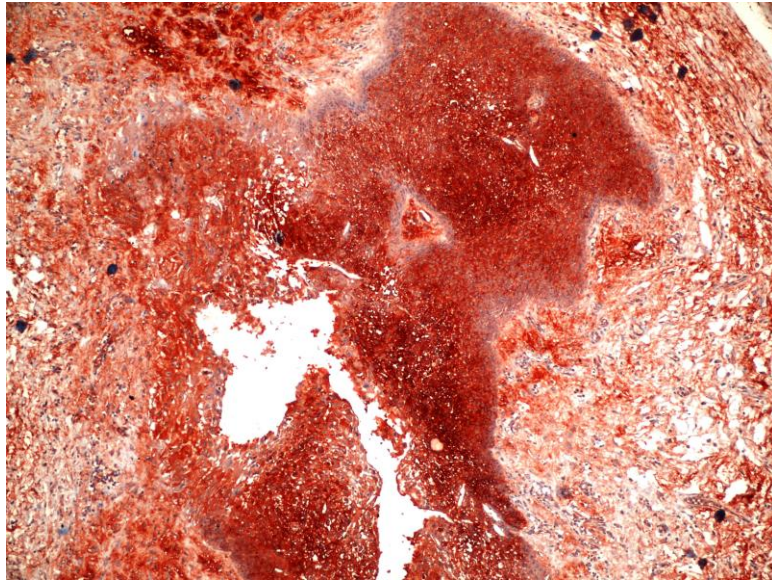
Şekil 4-7: Dentigeröz kist'te 3+ osteopontin boyanması, x200.



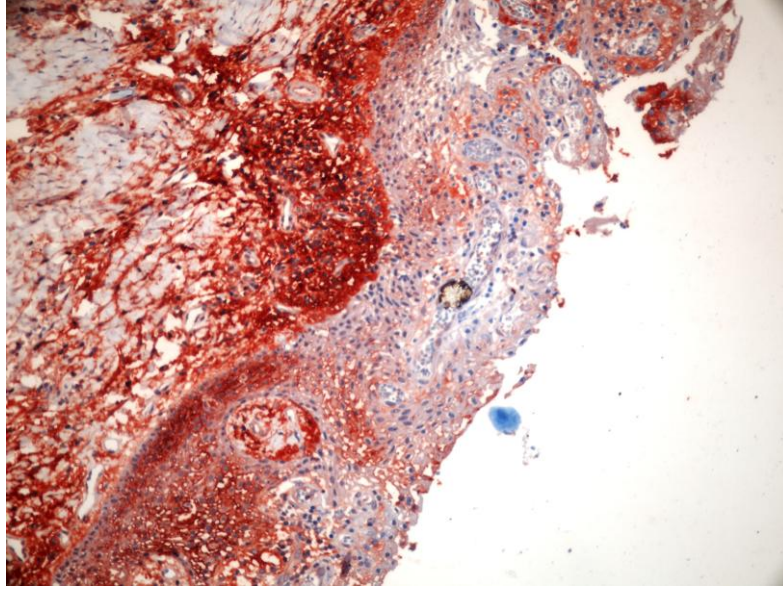
Şekil 4-8: Dentigeröz kist'te 2+ osteopontin boyanması, x400.



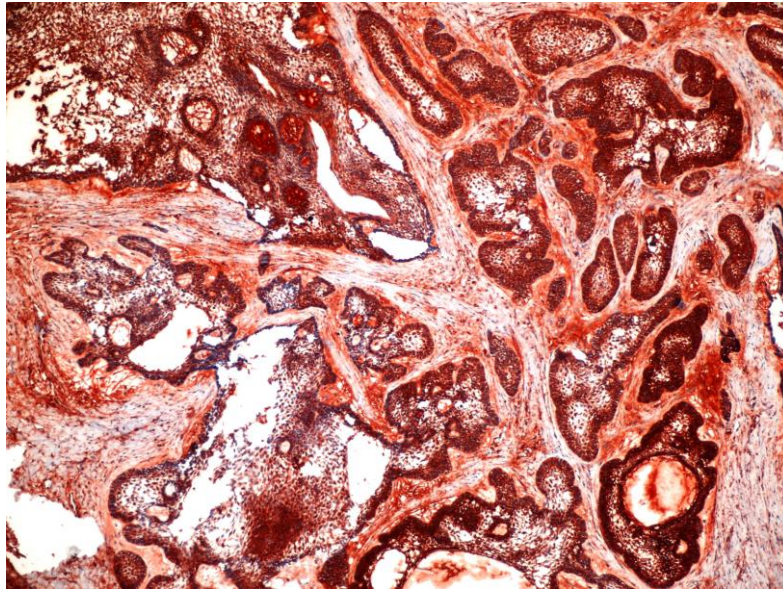
Şekil 4-9: Radiküler kist'te 3+ osteopontin boyanması, x200.



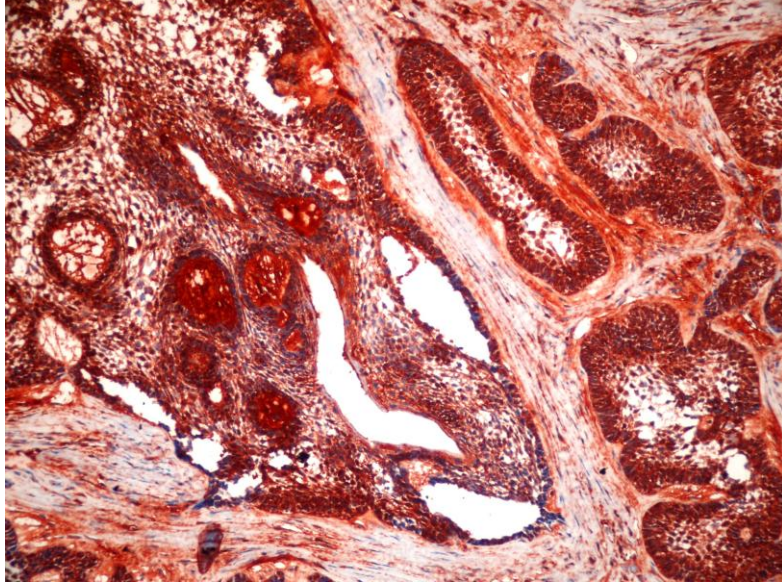
Şekil 4-10: Radiküler kist'te 3+ osteopontin boyanması, x100.



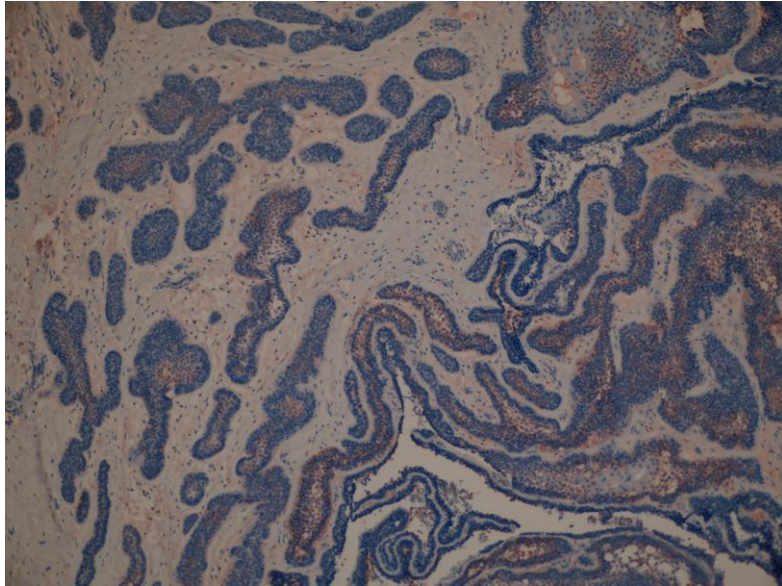
Şekil 4-11: Radiküler kist'te 2+ osteopontin boyanması, x200.



Şekil 4-12: Ameloblastoma'da 3+ osteopontin boyanması, x100.



Şekil 4-13: Ameloblastoma’da 3+ osteopontin boyanması, x200.

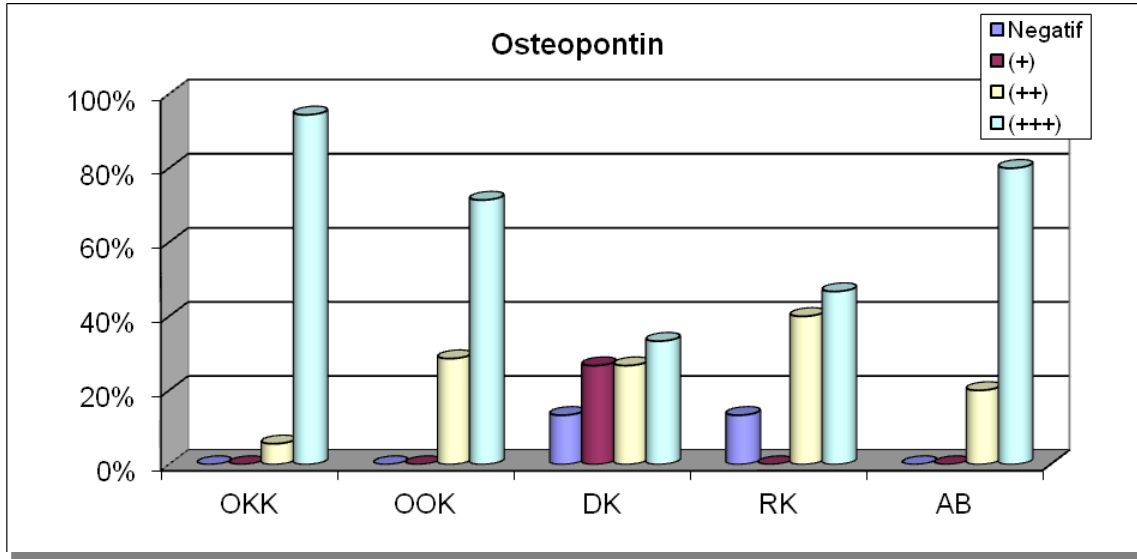


Şekil 4-14: Ameloblastoma’da 2+ osteopontin boyanması, x100.

Tablo 4-5: Lezyonların Osteopontin skorlarının karşılaştırılması

Osteopontin	
OKK / OOK	0,075
OKK / DK	0,003
OKK / RK	0,008
OKK / AB	0,206
OOK / DK	0,045
OOK / RK	0,235
OOK / AB	0,590
DK / RK	0,116
DK / AB	0,029
RK / AB	0,192

OKK, OOK, DK, RK, AB gruplarının Osteopontin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,001$). OKK grubunda (2+) ve (3+) lik Osteopontin varlığı, DK ve RK grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,003$, $p=0,008$). DK grubunda negatiflik ve (1+) lik Osteopontin varlığı, OOK ve AB gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,045$, $p=0,029$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Şekil 4-15).



Şekil 4-15: Lezyonların Osteopontin skoru dağılımları.

Çalışmamızda odontojen keratokist, ortokeratinize odontojen kist, dentigeröz kist, radiküler kist ve ameloblastoma grupları CD44v6 immunohistokimyasal boyanması açısından değerlendirilmiştir (Tablo 6 ve Tablo 7).

CD44v6 için pozitif kontrol olarak diş eti dokusu kullanılmıştır. Diş eti epitelinde diffüz ve kuvvetli membranöz boyanma saptanmıştır.

Değerlendirme indeksine göre CD44v6 için aşağıdaki veriler elde edilmiştir.

- 18 OKK'nin 5'inde (%33,30) yüzey epitelinde (3+), 3'ünde (%20,00) (2+), 4'ünde (%26,70) (1+) ve 3'ünde (%20,00) negatif CD44v6 immun boyanma gözlenmiştir (Şekil 4-16 ve 4-17).
- 14 OOK'nin 4'ünde (%28,50) yüzey epitelinde (3+), 3'ünde (%21,42) (2+), 3'ünde (%21,42) (1+) ve 4'ünde (%28,50) negatif CD44v6 immun boyanma gözlenmiştir (Şekil 4-18).
- 15 DK'nin 13'ünde (%86,70) yüzey epitelinde (3+), 2'sinde (%13,30) (2+) CD44v6 immun boyanma gözlenmiştir. (1+) ve negatif CD44v6 immun boyanma gözlenmemiştir (Şekil 4-19, 4-20 ve 4-21).

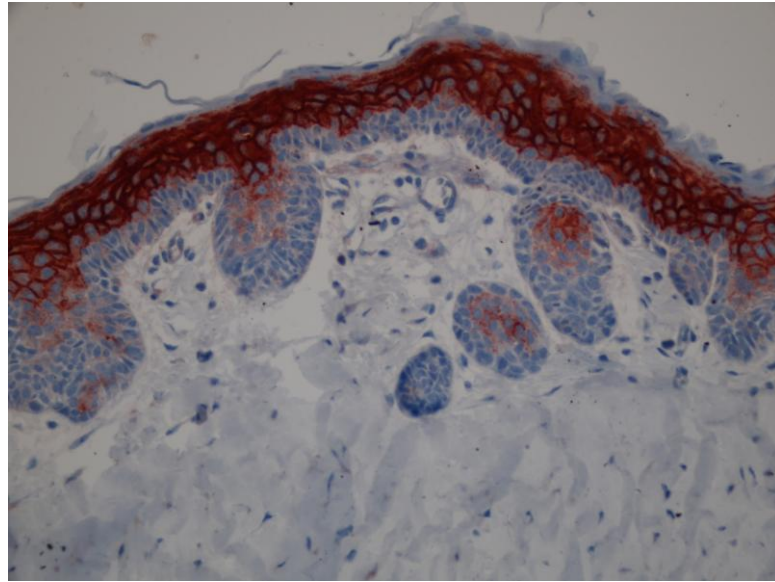
- 15 RK'nin 13'ünde (%72,20) yüzey epitelinde (3+), 3'ünde (%16,70) (2+), 1'inde (%5,60) (1+) ve 1'inde (%5,60) negatif CD44v6 immun boyanma gözlenmiştir (Şekil 4-22, 4-23, 4-24, 4-25 ve 4-26).
- 15 AB'nin 6'sında (%40) yüzey epitelinde (3+), 4'ünde (%26,70) (2+), 2'sinde (%13,30) (1+) ve 3'ünde (%20,00) negatif CD44v6 immun boyanma gözlenmiştir (Şekil 4-27, 4-28, 4-29 ve 4-30).

Tablo 4-6: CD44v6 immun boyanma skorları

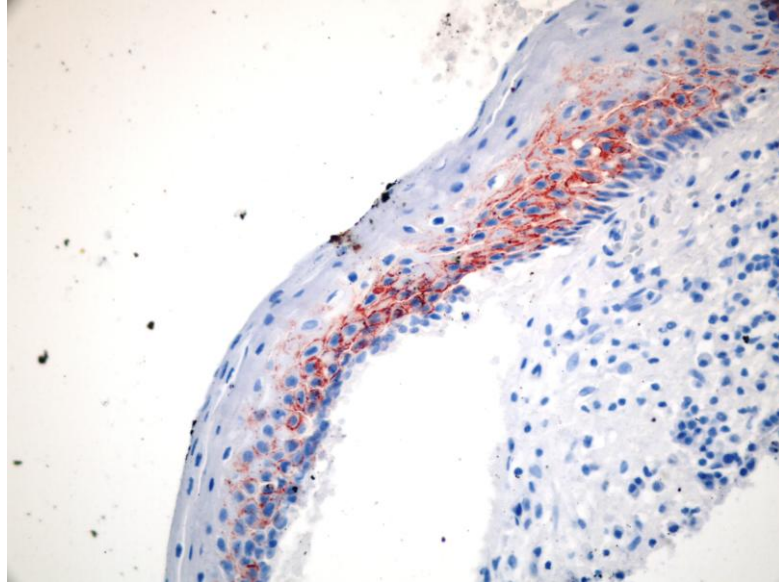
CD44v6	OKK		OOK		DK		RK		AB	
Negatif	3	20,00%	4	28,50%	0	0,00%	1	5,60%	3	20,00%
(+)	4	26,70%	3	21,42%	0	0,00%	1	5,60%	2	13,30%
(++)	3	20,00%	3	21,42%	2	13,30%	3	16,70%	4	26,70%
(+++)	5	33,30%	4	28,50%	13	86,70%	13	72,20%	6	40,00%

$\chi^2:22,27$

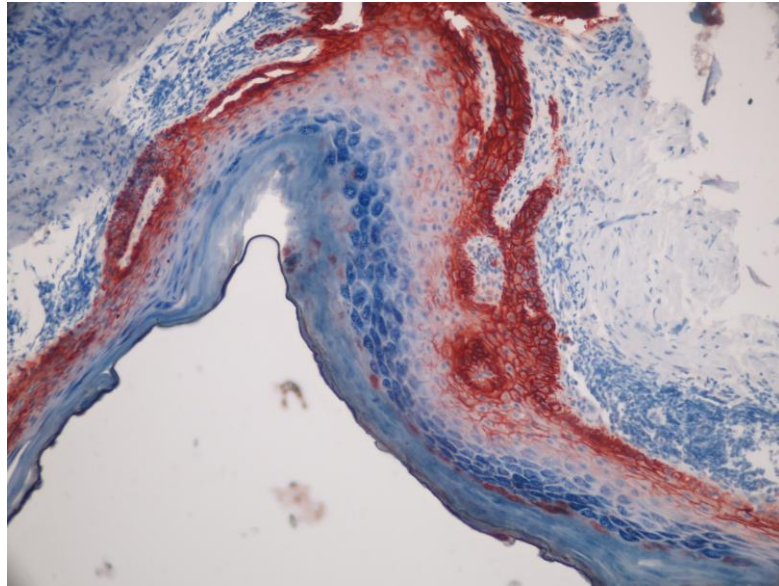
p=0,035



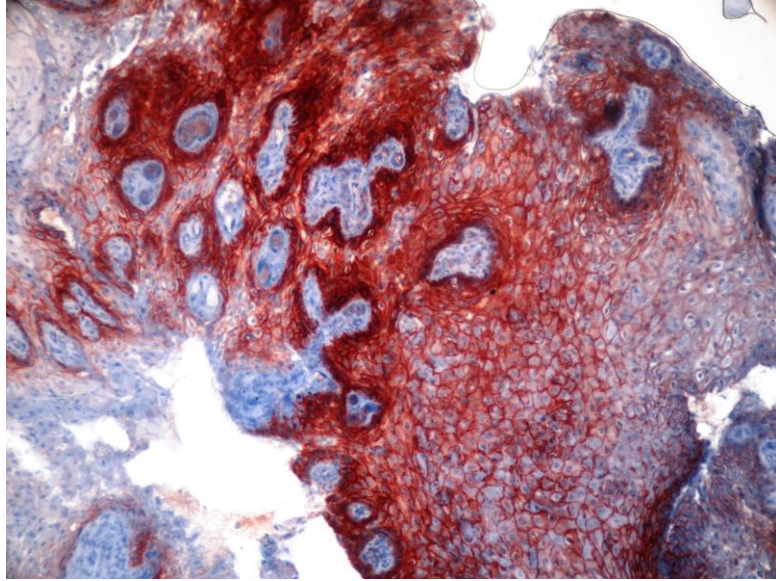
Şekil 4-16: Odontojen keratokist'te 3+ CD44v6 boyanması, x400.



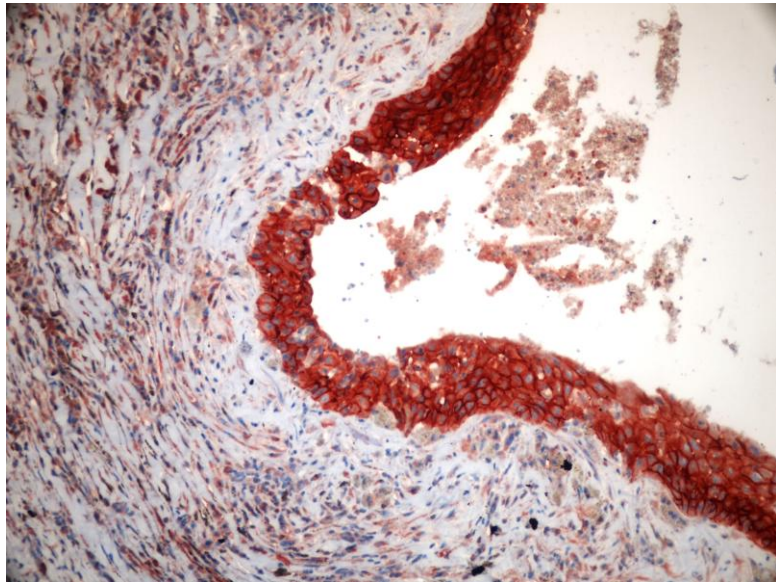
Şekil 4-17: Odontojen keratokist'te 2+ CD44v6 boyanması, x400.



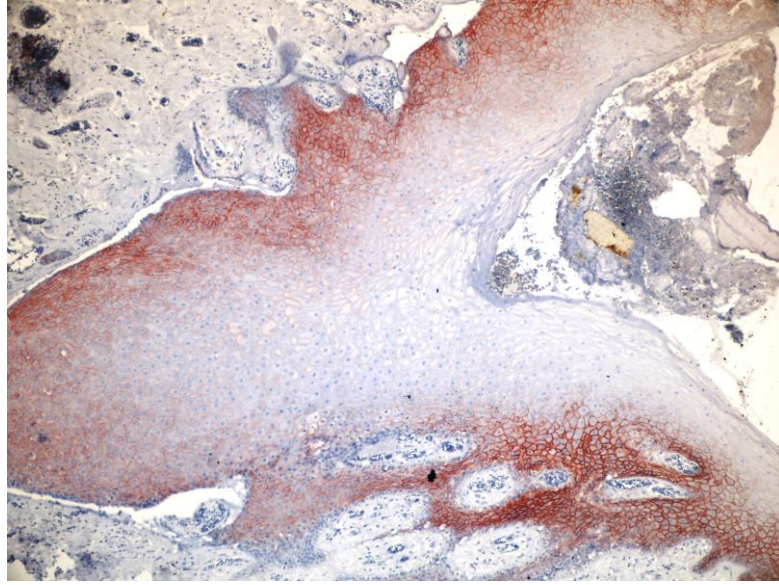
Şekil 4-18: Ortokeratinize odontojen kist'te 2+ CD44v6 boyanması, x200.



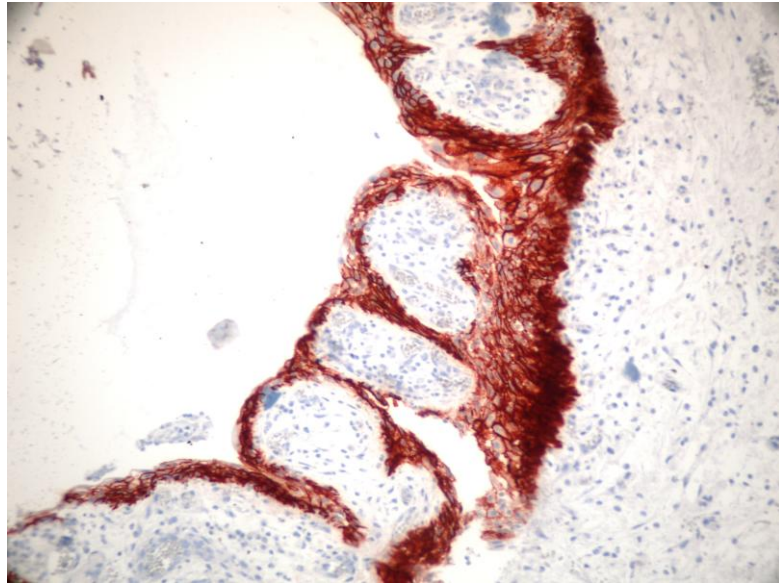
Şekil 4-19: Dentigeröz kist'te 3+ CD44v6 boyanması, x200.



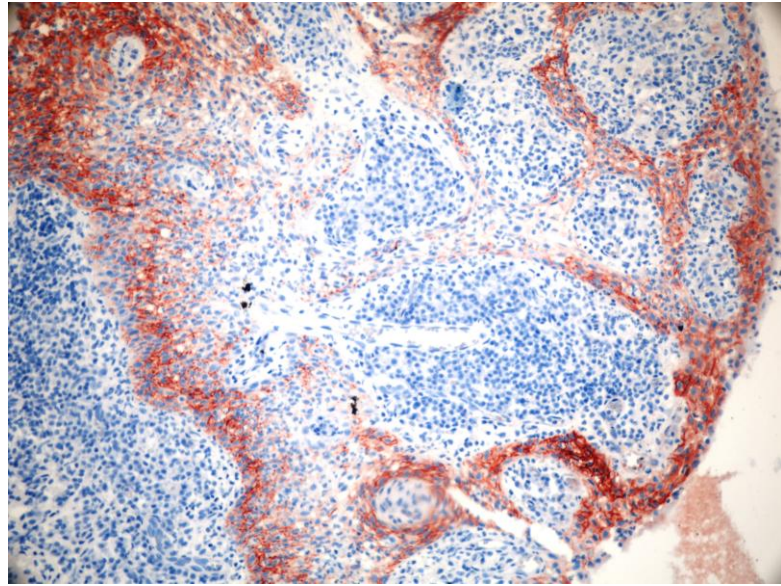
Şekil 4-20: Dentigeröz kist'te 3+ CD44v6 boyanması, x200.



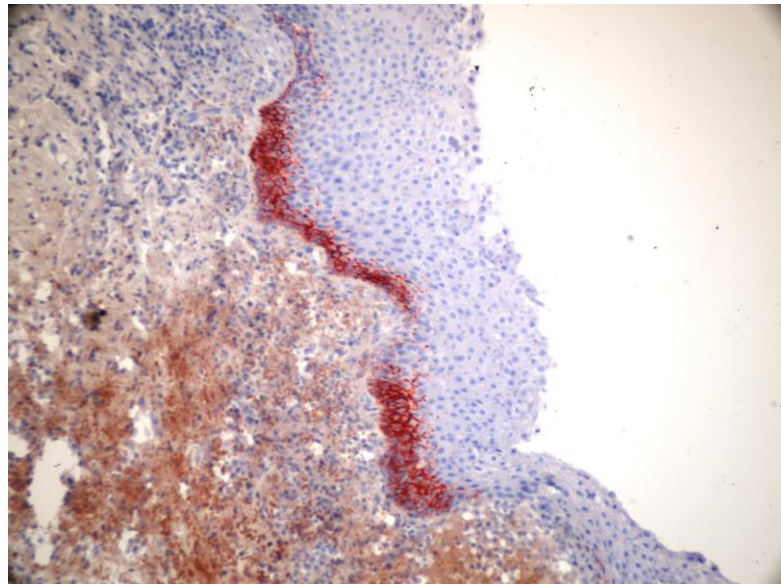
Şekil 4-21: Dentigeröz kist'te 2+ CD44v6 boyanması, x100.



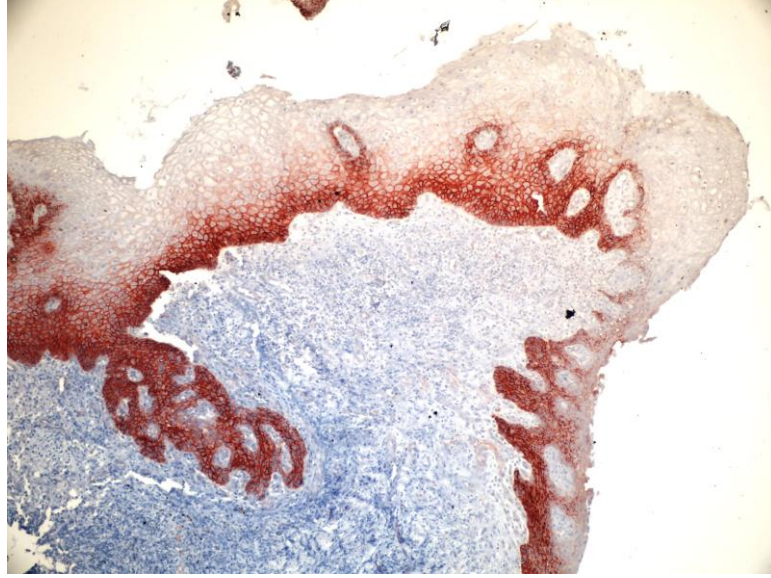
Şekil 4-22: Radiküler kist'te 3+ CD44v6 boyanması, x200.



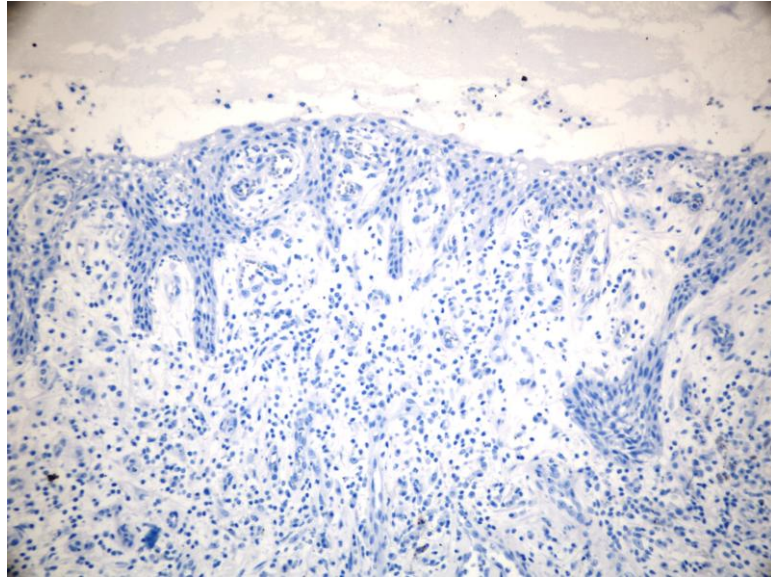
Şekil 4-23: Radiküler kist'te 2+ CD44v6 boyanması, x200.



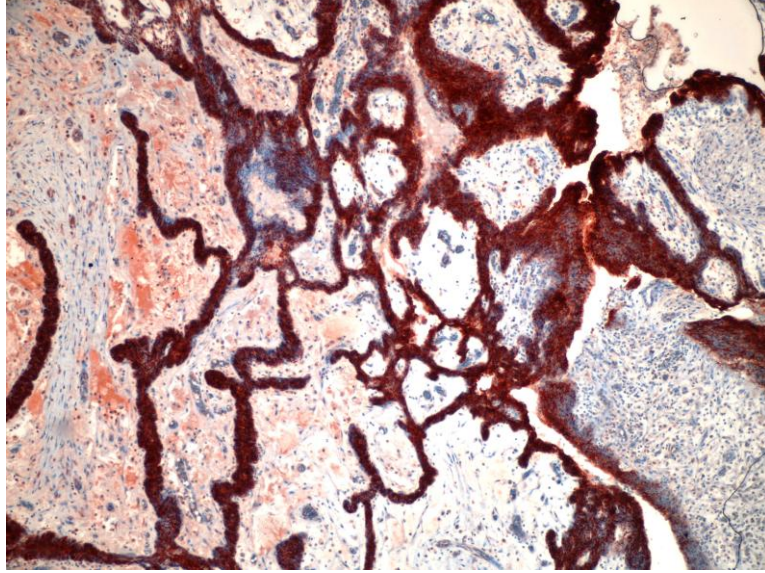
Şekil 4-24: Radiküler kist'te 1+ CD44v6 boyanması, x200.



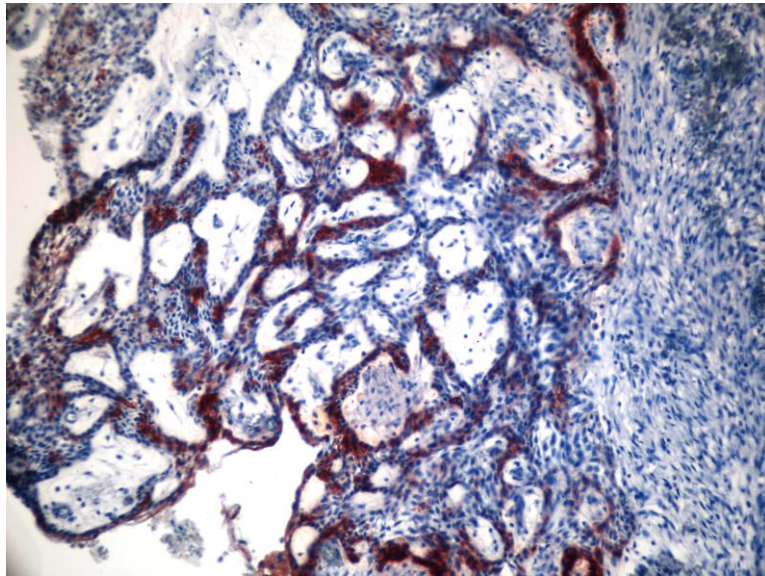
Şekil 4-25: Radiküler kist'te 1+ CD44v6 boyanması, x100.



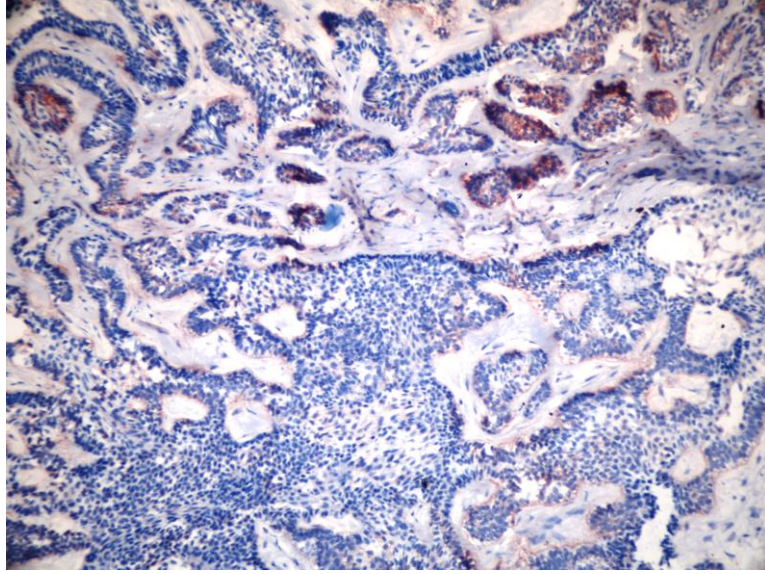
Şekil 4-26: Radiküler kist'te negatif CD44v6 boyanması, x200.



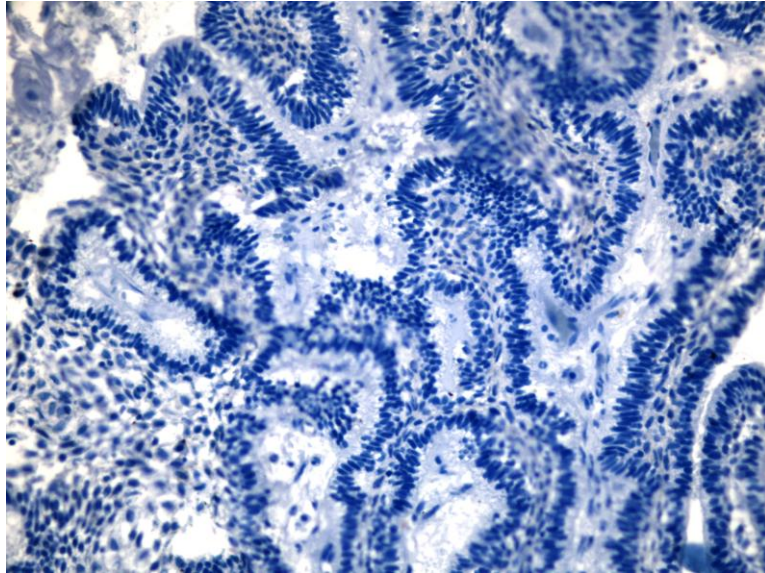
Şekil 4-27: Ameloblastoma’da 3+ CD44v6 boyanması, x100.



Şekil 4-28: Ameloblastoma’da 2+ CD44v6 boyanması, x200.



Şekil 4-29: Ameloblastoma’da 1+ CD44v6 boyanması, x200.

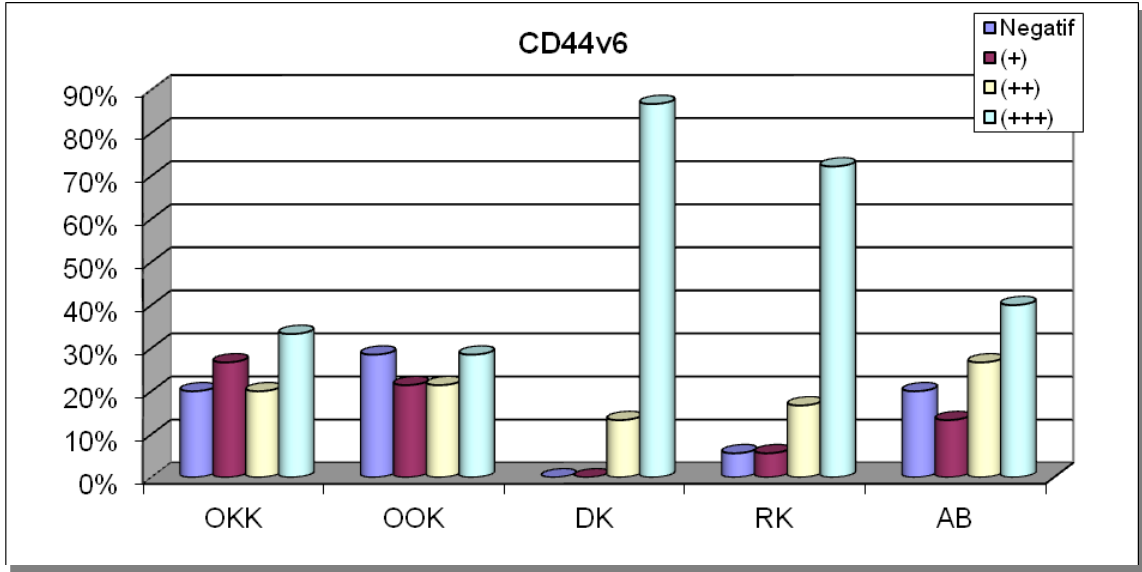


Şekil 4-30: Ameloblastoma’da negatif CD44v6 boyanması, x400.

Tablo 4-7: Lezyonların CD44v6 skorlarının karşılaştırılması

	CD44v6
OKK / OOK	0,428
OKK / DK	0,584
OKK / RK	0,105
OKK / AB	0,282
OOK / DK	0,013
OOK / RK	0,035
OOK / AB	0,128
DK / RK	0,159
DK / AB	0,041
RK / AB	0,825

OKK, OOK, DK, RK, AB gruplarının **CD44v6** dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,035$). OOK grubunda negatiflik ve (1+) lik **CD44v6** varlığı RK ve DK grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,035$, $p=0,013$), DK grubunda negatiflik ve (1+) lik **CD44v6** varlığı AB grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,041$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Şekil 4-31).



Şekil 4-31: Lezyonların CD44v6 skoru dağılımları.

Çalışmamızda odontojen keratokist, ortokeratinize odontojen kist, dentigeröz kist, radiküler kist ve ameloblastoma grupları Integrin α v immunohistokimyasal boyanması açısından değerlendirilmiştir.

Pozitif kontrol olarak kullanılan periferik dev hücreli granülomun osteoklast benzeri dev hücrelerinde kuvvetli membranöz integrin boyanması görülmüştür. En kuvvetli integrin immün reaktivitesi kist kavitesine bakan yüzey epiteli hücrelerinin hücre membranında bulunmuştur (Şekil 4-32). Ancak RK ve DK'lerin iltihaplı fibröz bağ dokusu duvarına uzanan hiperplastik yüzey epiteli hücrelerinde integrin ekspresyonu kısmen kaybolmuştur (Şekil 4-33 ve 4-34).

Değerlendirme indeksine göre Integrin α v için aşağıdaki veriler elde edilmiştir.

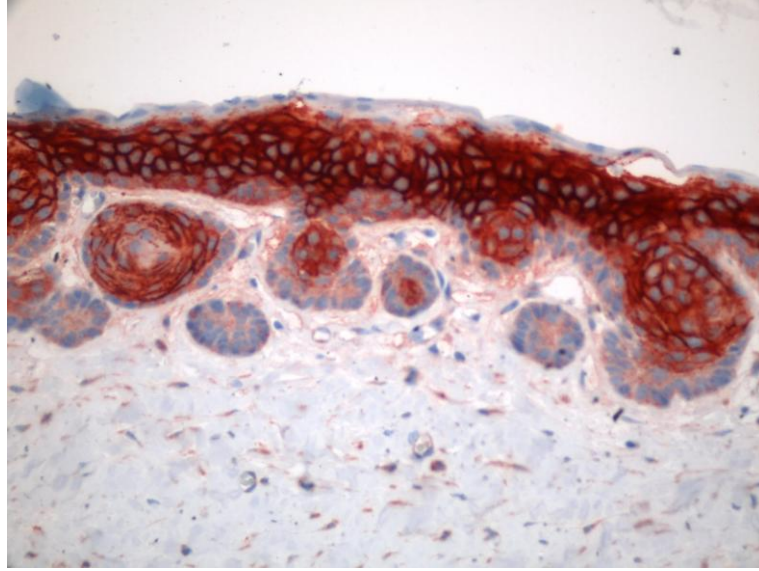
- 18 OKK'nin 8'inde (%44,40) (3+), 2'sinde (%11,10) (2+), 3'ünde (%16,70) (1+) ve 5'inde (%27,80) negatif Integrin α v immün boyanma gözlenmiştir (Şekil 4-35, 4-36, 4-37 ve 4-38)
- 14 OOK'nin 3'ünde (%21,40) (3+), 4'ünde (%28,60) (2+), 5'inde (%35,70) (1+) ve 2'sinde (%14,30) negatif Integrin α v immün boyanma gözlenmiştir (Şekil 4-39, 4-40, 4-41 ve 4-42).

- 15 DK'nin 2'sinde (%13,30) (3+), 7'sinde (%46,70) (2+), 2'sinde (%13,30) (1+) ve 4'ünde (%26,70) negatif Integrin α v immun boyanma gözlenmiştir (Şekil 4-43, 4-44, 4-45 ve 4-46).
- 15 RK'nin 3'ünde (%20) (3+), 2'sinde (%13,30) (2+), 5'inde (%33,30) (1+) ve 5'inde (%33,30) negatif Integrin α v immun boyanma gözlenmiştir (Şekil 4-47, 4-48, 4-49 ve 4-50).
- 15 AB'nin 1'inde (%6,70) (3+), 2'sinde (%13,30) (2+), 7'sinde (%46,70) (1+) ve 5'inde (%33,30) negatif Integrin α v immun boyanma gözlenmiştir (Şekil 4-51, 4-52 ve 4-53).

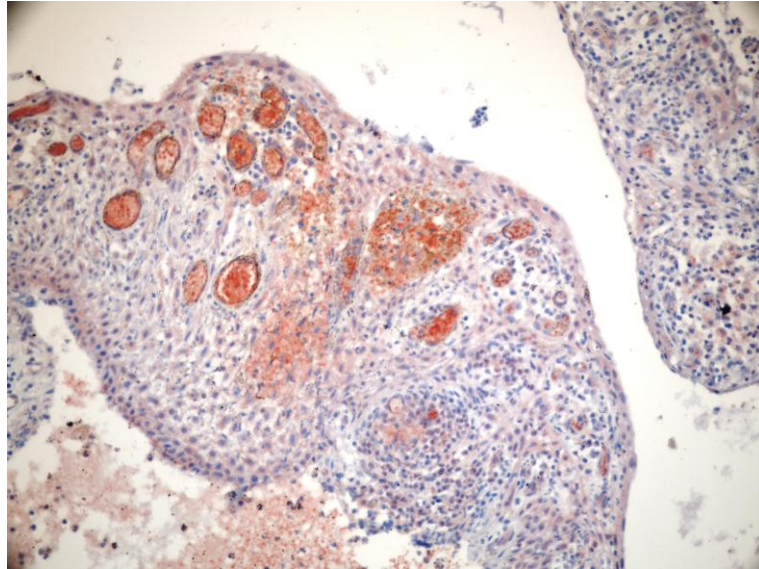
OKK çeperinde yavru kistlerin epitelinin 3+ integrin α v boyanması görülmüştür. Ancak bu epitelden proliferen olan ilkel odontogen epitel kordonları çok daha az boyanma göstermiştir (Şekil 4-54).

Tablo 4-8: Integrin α v immun boyanma skorları

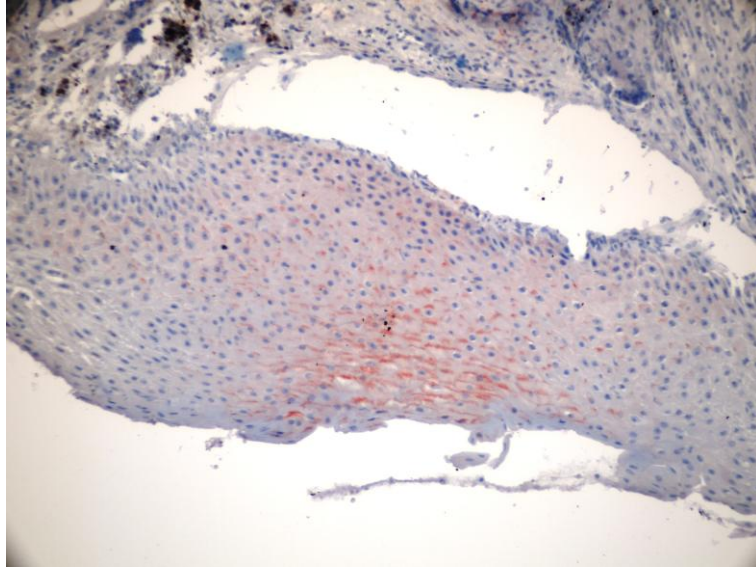
Integrin αv	OKK		OOK		DK		RK		AB	
Negatif	5	27,80%	2	14,30%	4	26,70%	5	33,30%	5	33,30%
(+)	3	16,70%	5	35,70%	2	13,30%	5	33,30%	7	46,70%
(++)	2	11,10%	4	28,60%	7	46,70%	2	13,30%	2	13,30%
(+++)	8	44,40%	3	21,40%	2	13,30%	3	20,00%	1	6,70%
										$\chi^2:18,11$ p=0,112



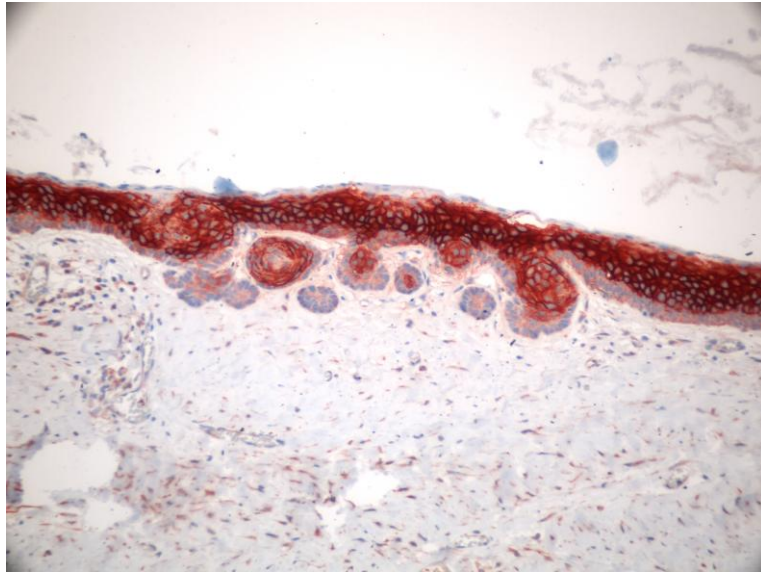
Şekil 4-32: Odontojen keratokist'te 3+ Integrin av boyanması, x400.



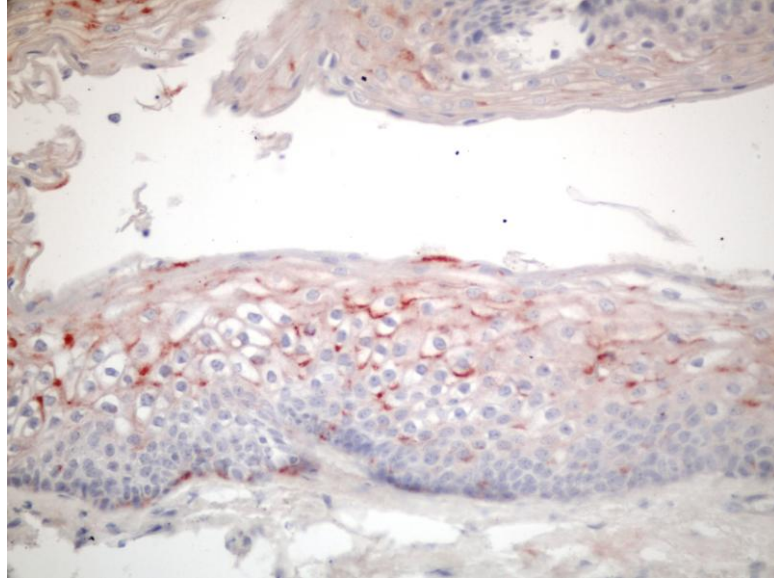
Şekil 4-33: Radiküler kist'te 1+ Integrin av boyanması, x200.



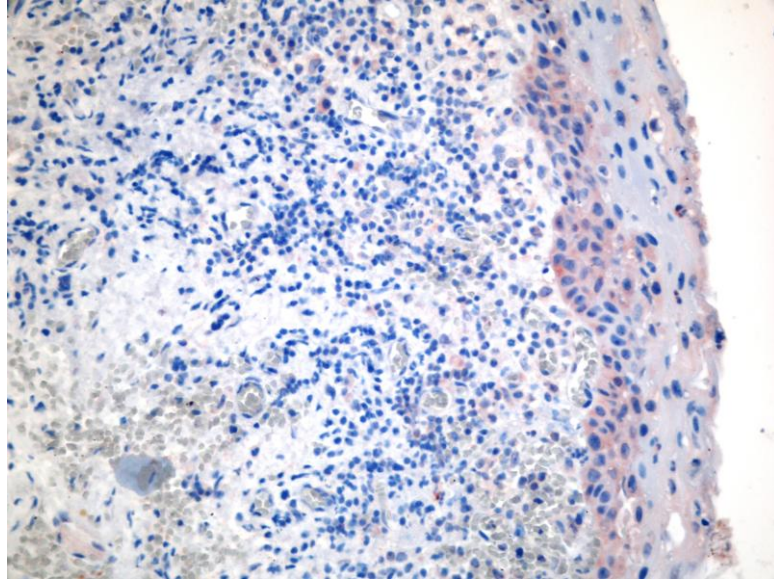
Şekil 4-34: Dentigeröz kist'te 2+ Integrin αv boyanması, x200.



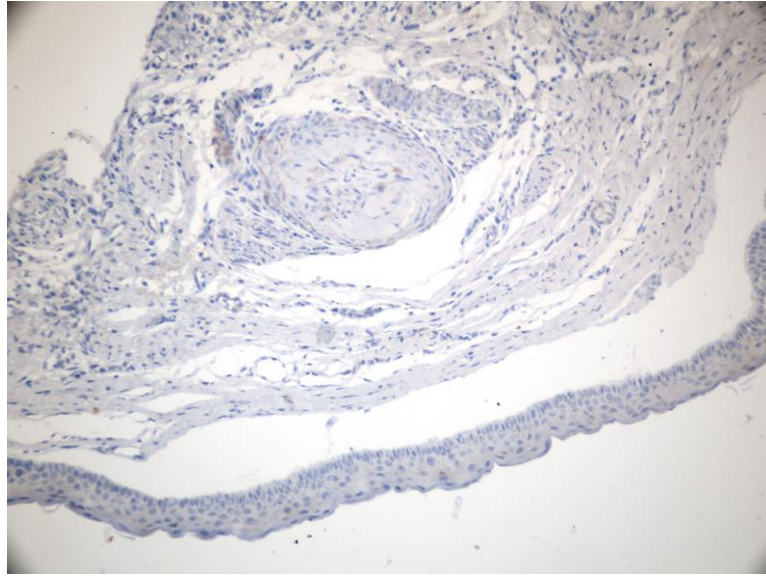
Şekil 4-35: Odontojen keratokist'te 3+ Integrin αv boyanması, x200.



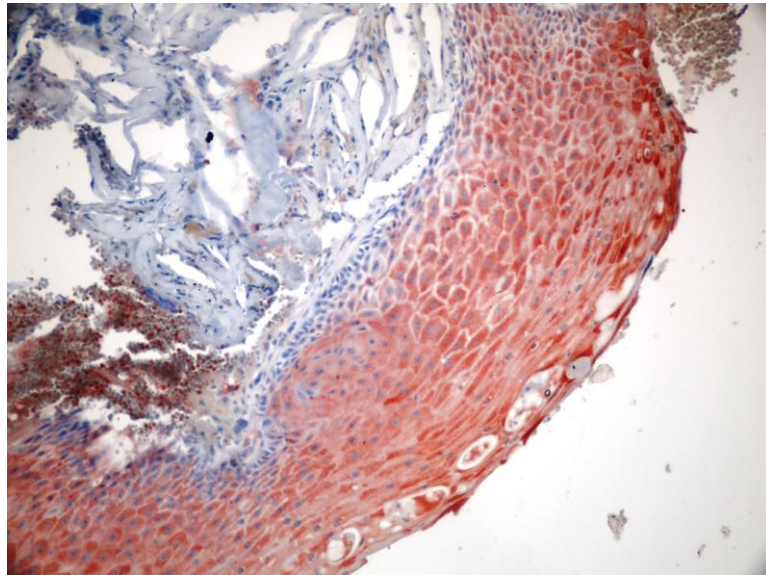
Şekil 4-36: Odontojen keratokist'te 2+ Integrin α_v boyanması, x400.



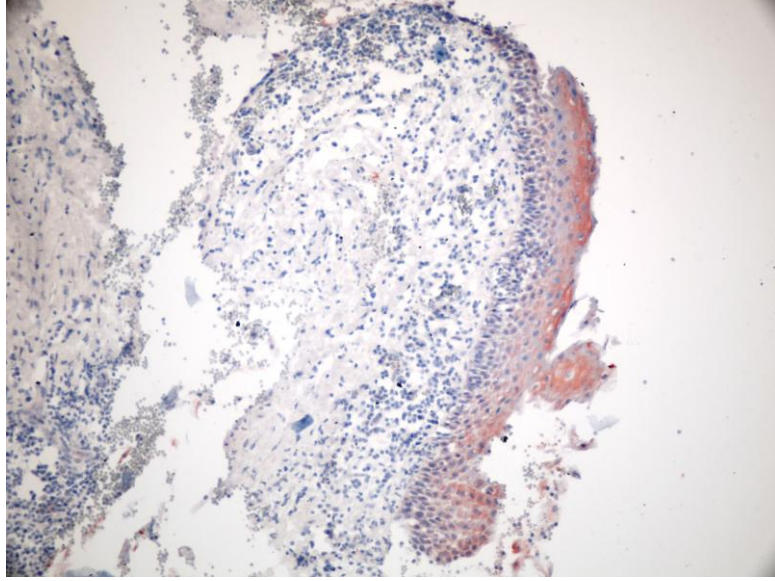
Şekil 4-37: Odontojen keratokist'te 1+ Integrin α_v boyanması, x400.



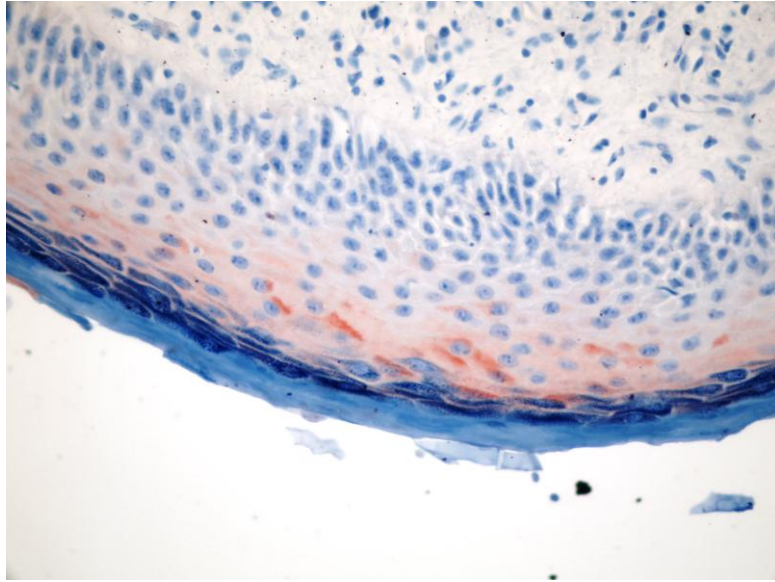
Şekil 4-38: Odontojen keratokist'te negatif Integrin αv boyanması, x200.



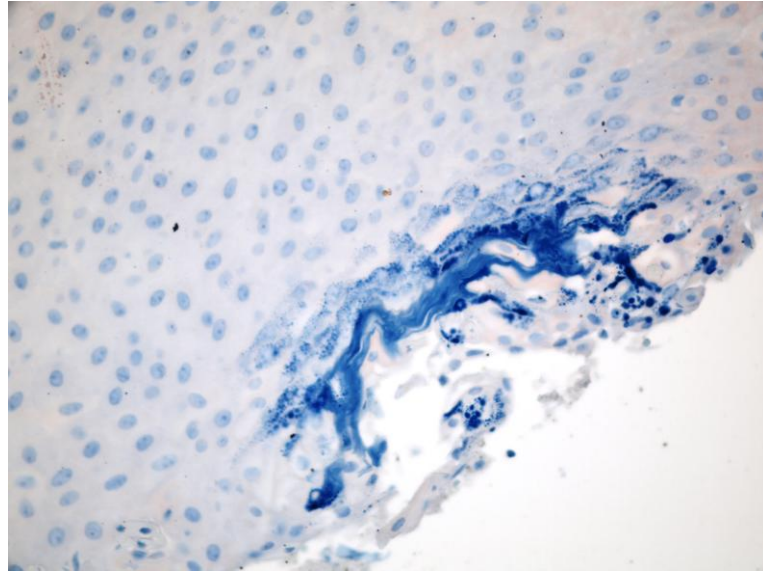
Şekil 4-39: Ortokeratinize odontojen kist'te 3+ Integrin αv boyanması, x200.



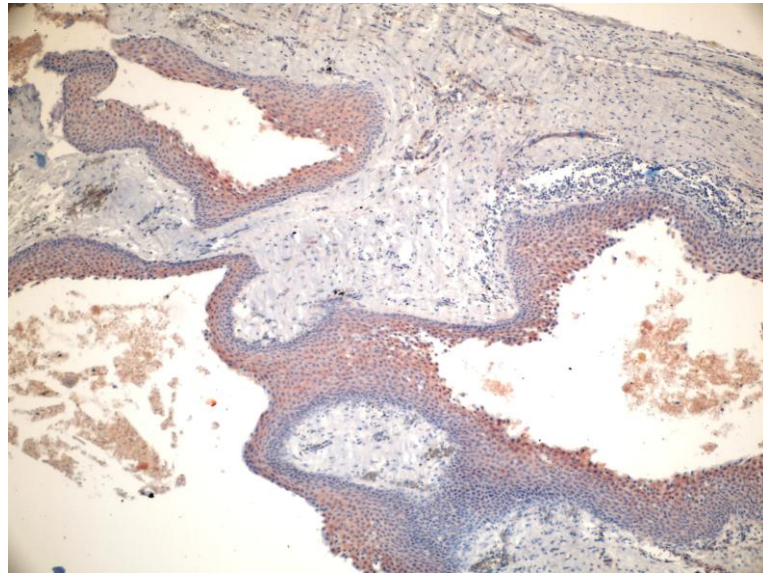
Şekil 4-40: Ortokeratinize odontojen kist'te 2+ Integrin αv boyanması, x200.



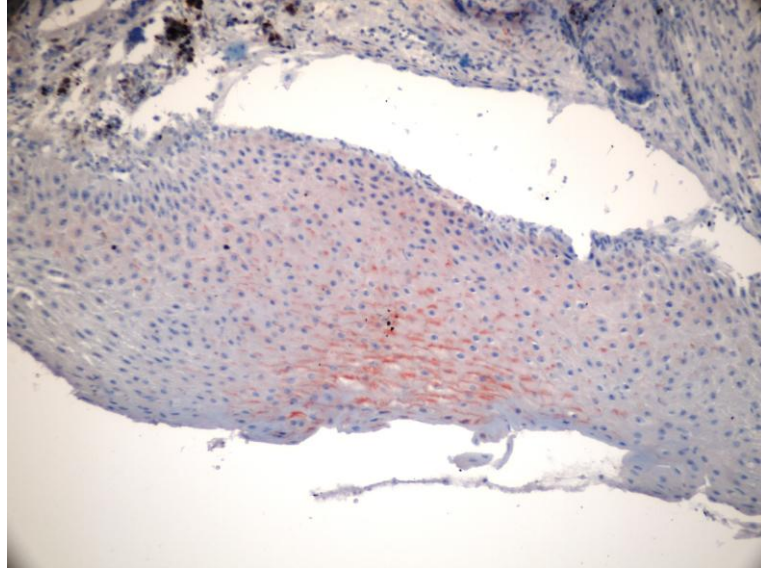
Şekil 4-41: Ortokeratinize odontojen kist'te 1+ Integrin αv boyanması, x400.



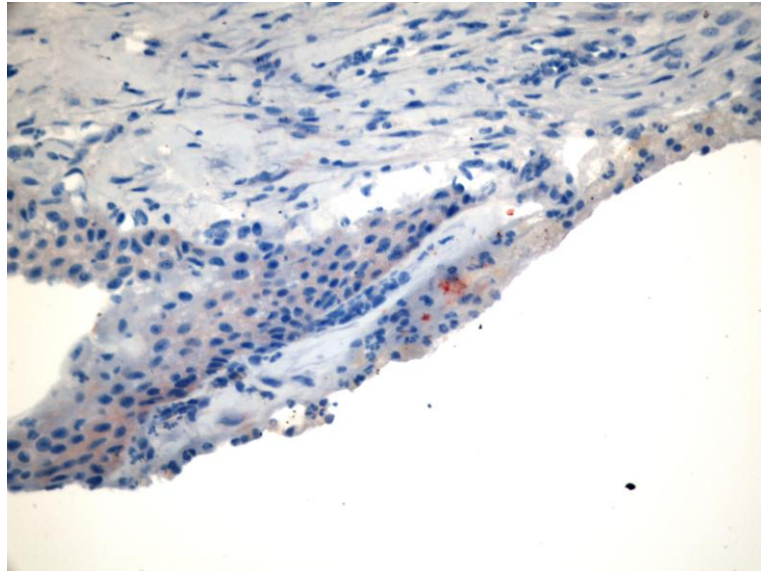
Şekil 4-42: Ortokeratinize odontojen kist'te negatif Integrin αv boyanması, x400.



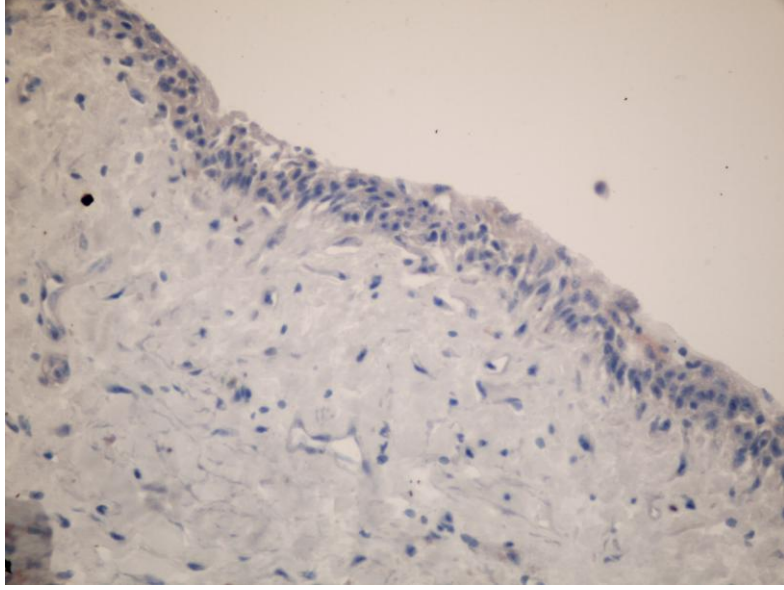
Şekil 4-43: Dentigeröz kist'te 3+ Integrin αv boyanması, x100.



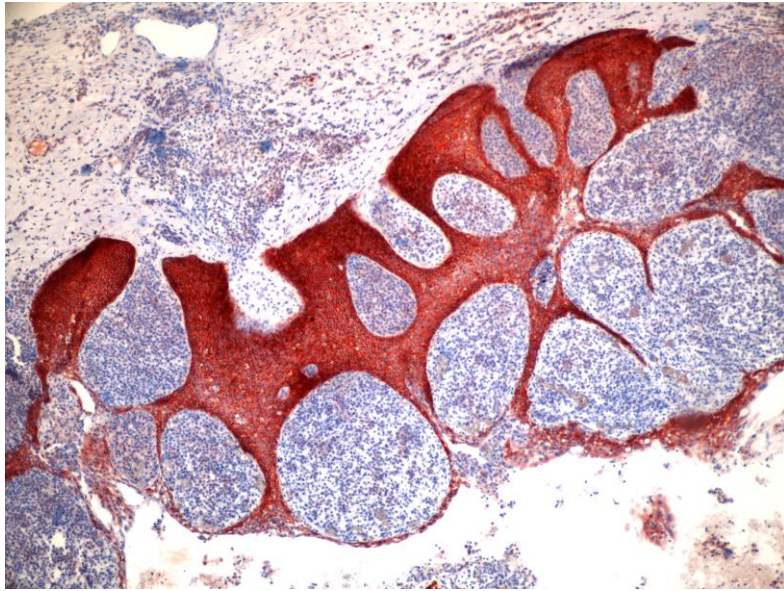
Şekil 4-44: Dentigeröz kist'te 2+ Integrin αv boyanması, x200.



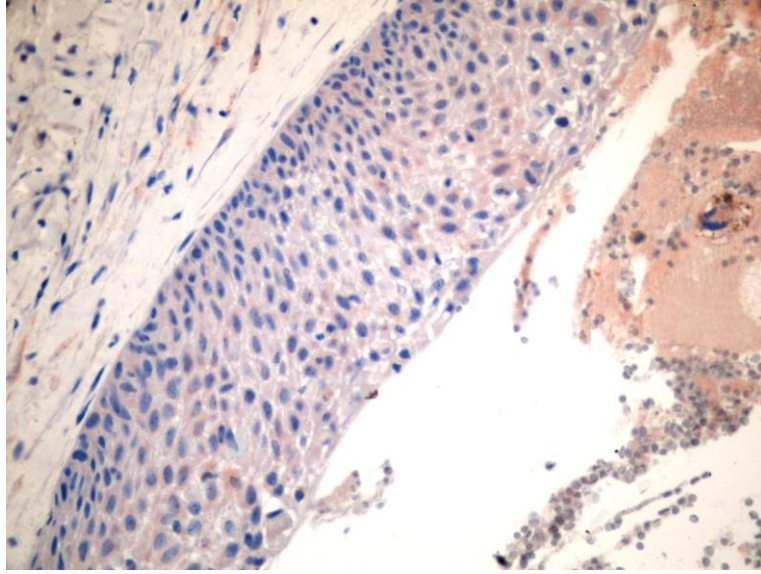
Şekil 4-45: Dentigeröz kist'te 1+ Integrin αv boyanması, x400.



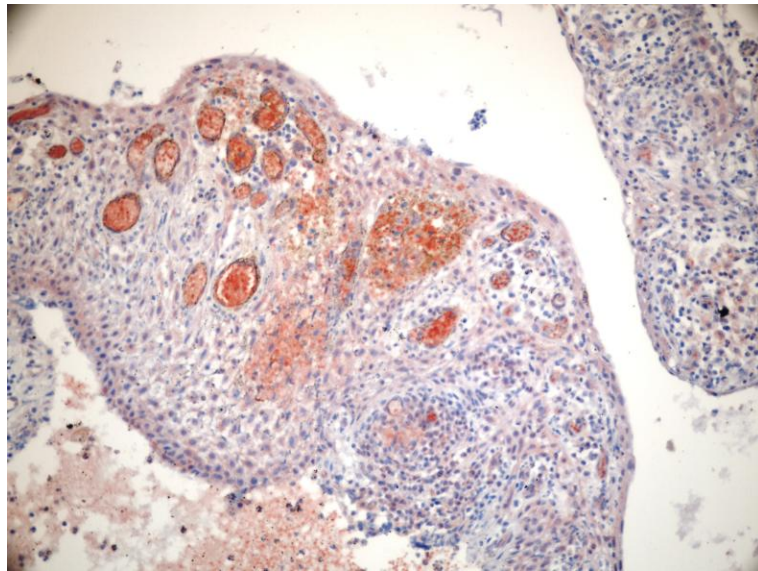
Şekil 4-46: Dentigeröz kist'te negatif Integrin αv boyanması, x400.



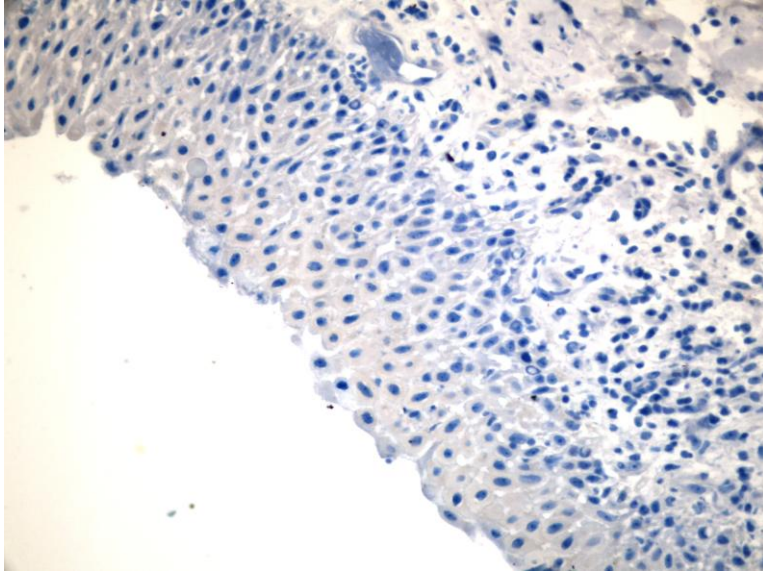
Şekil 4-47: Radiküler kist'te 3+ Integrin αv boyanması, x100.



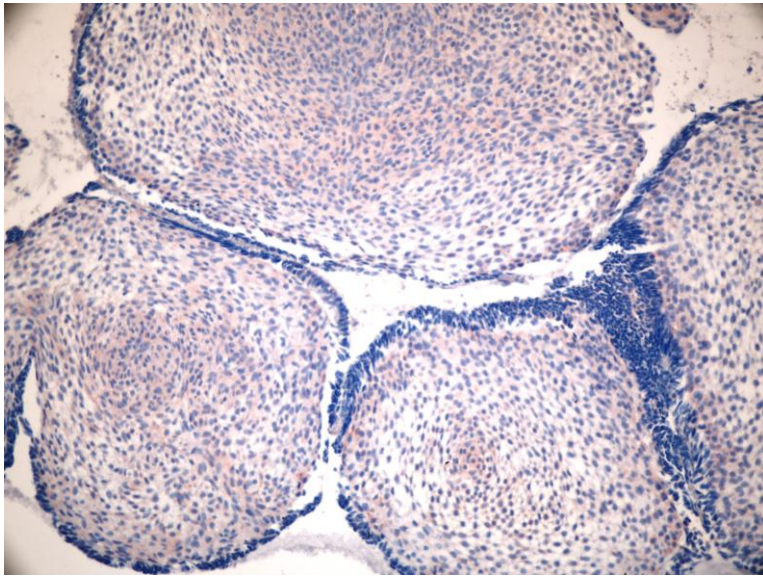
Şekil 4-48: Radiküler kist'te 2+ Integrin αv boyanması, x400.



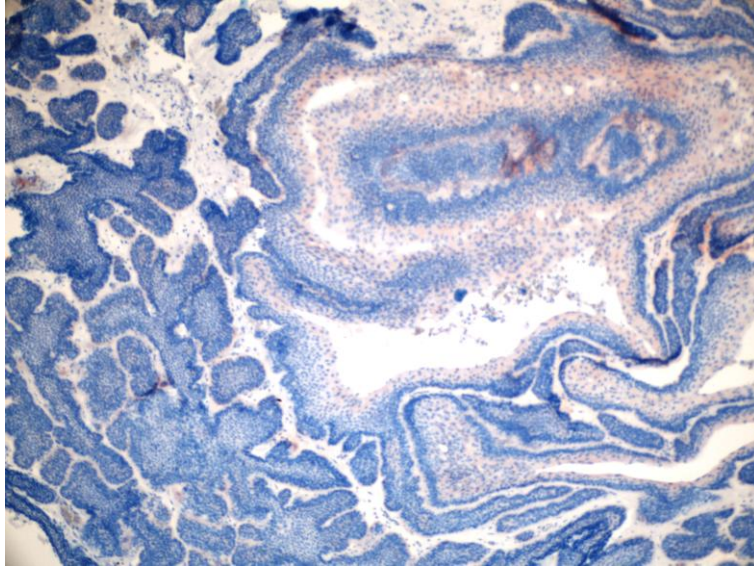
Şekil 4-49: Radiküler kist'te 1+ Integrin αv boyanması, x200.



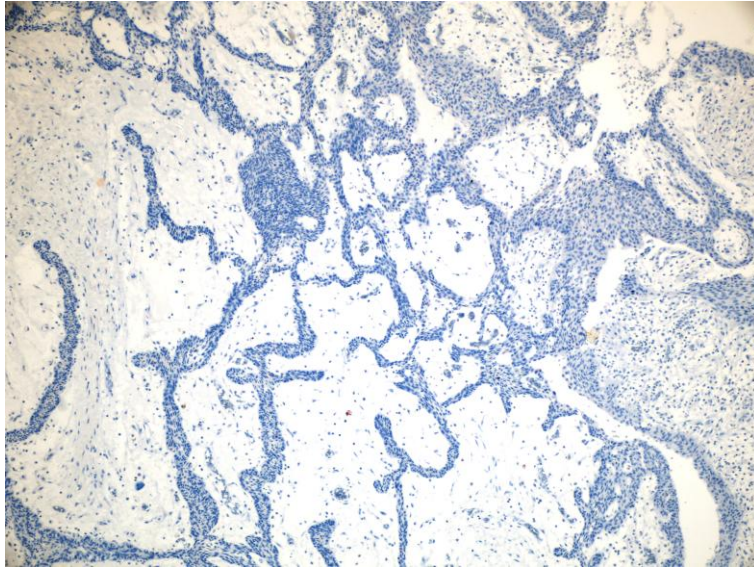
Şekil 4-50: Radiküler kist'te negatif Integrin αv boyanması, x400.



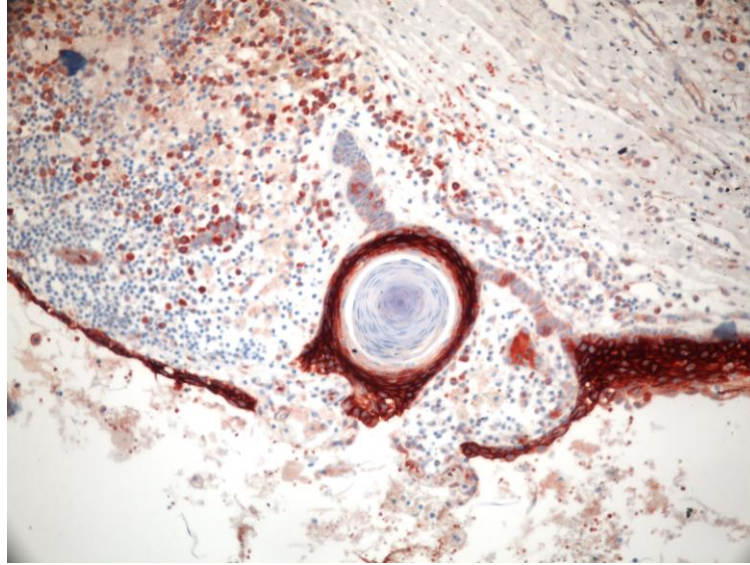
Şekil 4-51: Ameloblastoma'da 2+ Integrin αv boyanması, x200.



Şekil 4-52: Ameloblastoma’da 1+ Integrin αv boyanması, x100.



Şekil 4-53: Ameloblastoma’da negatif Integrin αv boyanması, x100.

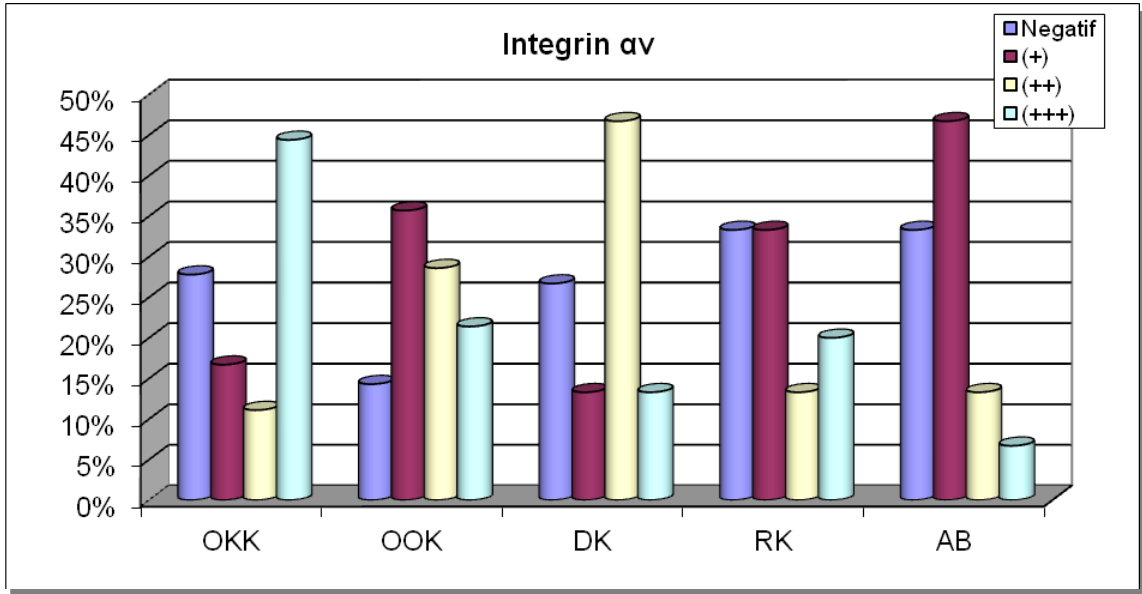


Şekil 4-54: Odontojen keratokist çeperinde bulunan yavru kistlerde 3+ Integrin αv boyanması, x200.

Tablo 4-9: Lezyonların Integrin αv skorlarının karşılaştırılması

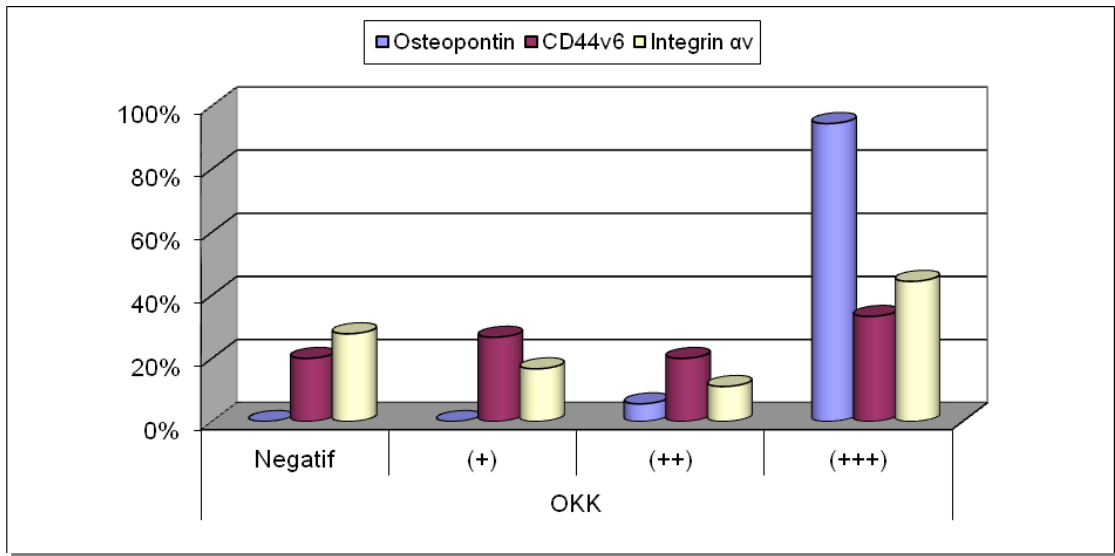
Integrin αv	
OKK / OOK	0,232
OKK / DK	0,091
OKK / RK	0,472
OKK / AB	0,078
OOK / DK	0,401
OOK / RK	0,589
OOK / AB	0,354
DK / RK	0,224
DK / AB	0,112
RK / AB	0,721

OKK, OOK, DK, RK, AB gruplarının Integrin α v dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,112$) (Şekil 4-55).

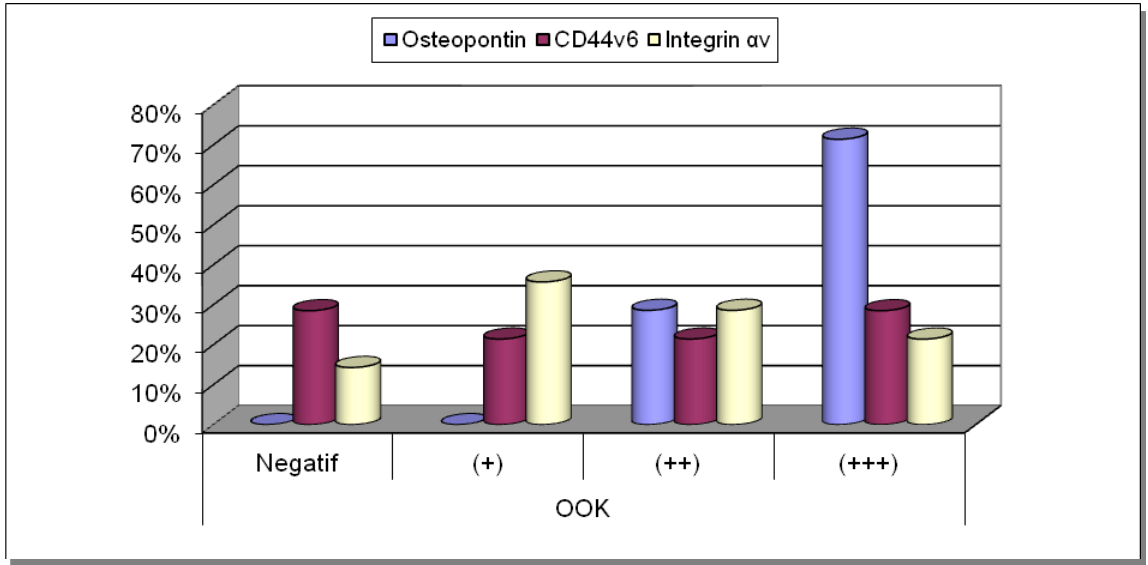


Şekil 4-55: Lezyonların Integrin α v skoru dağılımları.

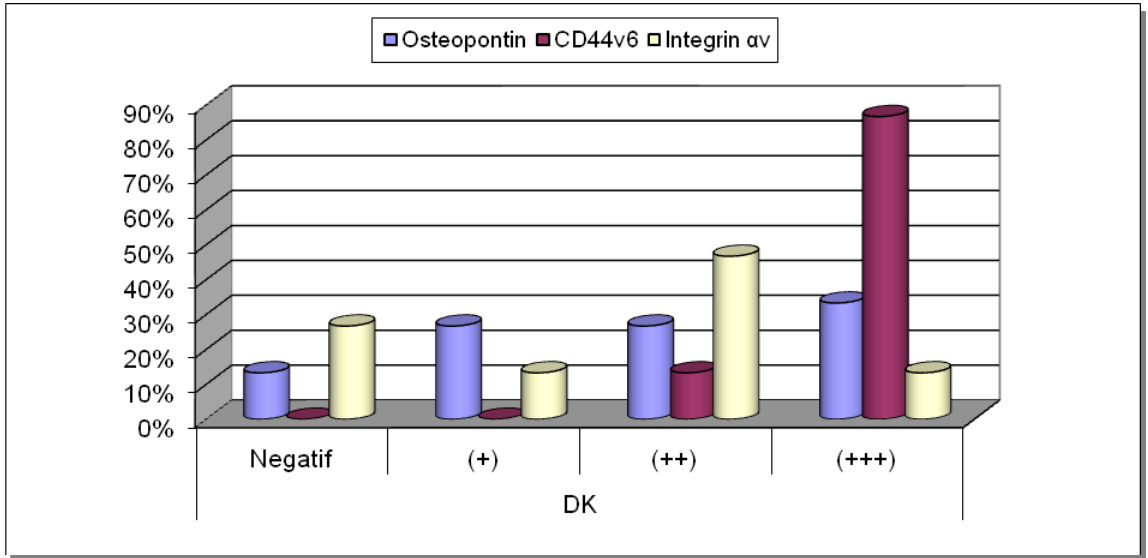
İncelediğimiz her lezyon grubundaki Osteopontin, CD44v6 ve Integrin α v değerlerinin dağılımları Şekil 4-56, 4-57, 4-58, 4-59, 4-60, 4-61 ve 4-62’de gösterilmiştir.



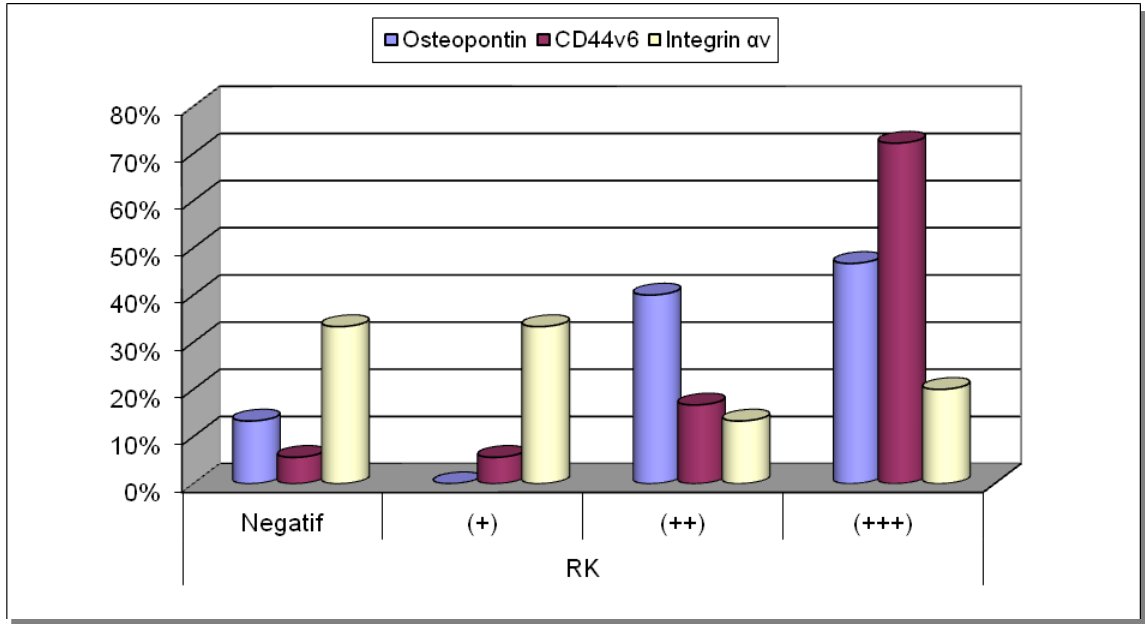
Şekil 4-56: Odontojen keratokist grubundaki Osteopontin, CD44v6 ve Integrin α v değerleri.



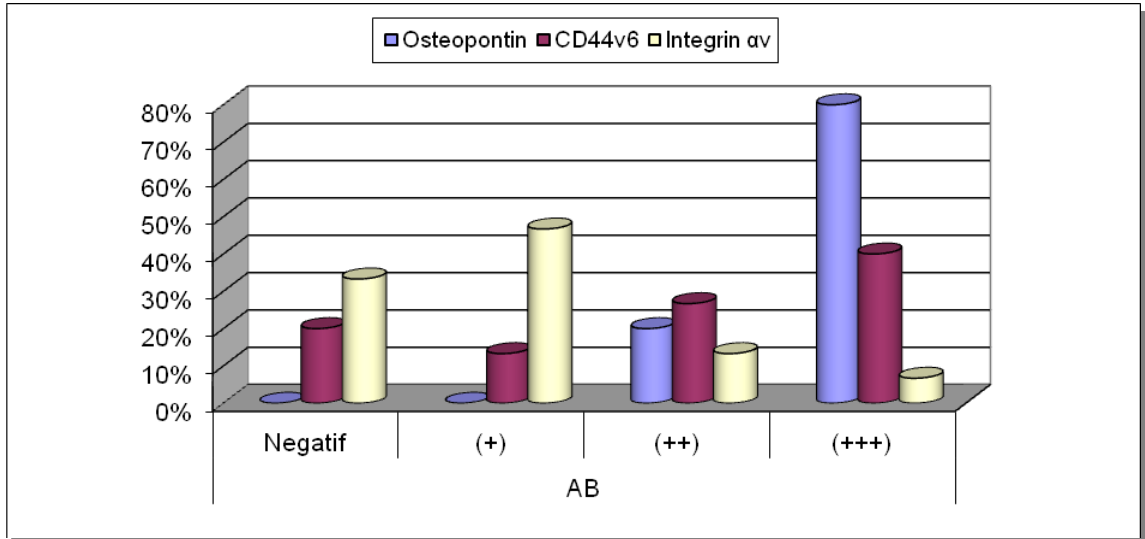
Şekil 4-57: Ortokeratinize odontojen kist grubundaki Osteopontin, CD44v6 ve Integrin αv değerleri.



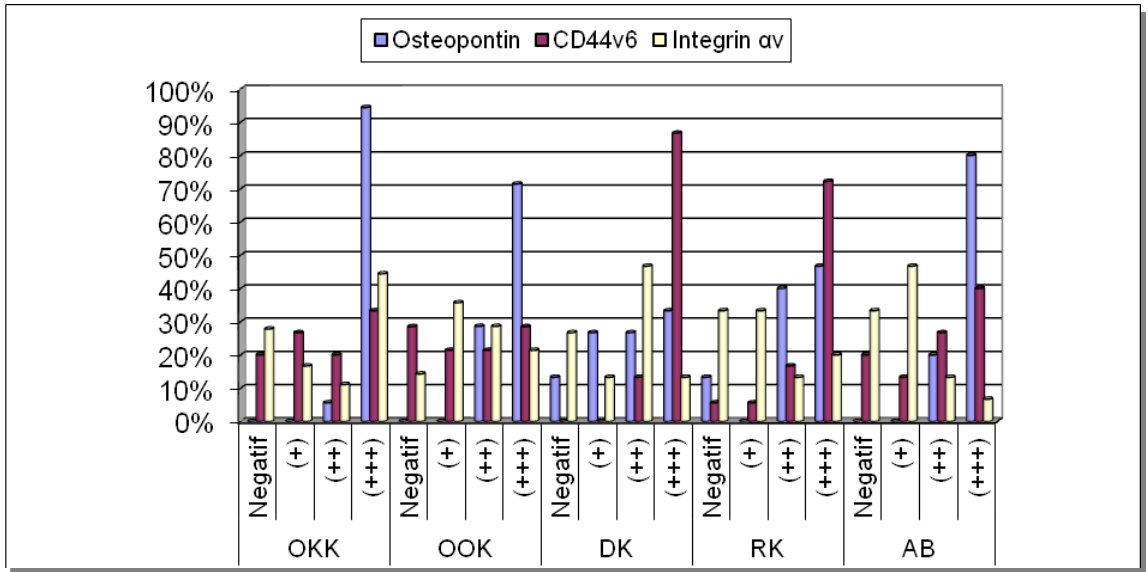
Şekil 4-58: Dentigeröz kist grubundaki Osteopontin, CD44v6 ve Integrin αv değerleri.



Şekil 4-59: Radiküler kist grubundaki Osteopontin, CD44v6 ve Integrin αv değerleri.



Şekil 4-60: Ameloblastoma grubundaki Osteopontin, CD44v6 ve Integrin αv değerleri.



Şekil 4-61: İmmün boyanma skorlarının lezyonlara göre yüzdesel dağılımı.

5. TARTIŞMA

Odontojen kistler, çene kemiği içindeki odontojen epitel artıklarından kaynağını alan maksillofasiyal bölgede en sık rastlanılan patolojik oluşumlardır. Odontojen kistler içinde en sık görülenleri iltihapsal kaynaklı olan radiküler kistlerdir (88,107). Gelişimsel kist grubuna giren dentigeröz kistler ve keratokistler ise görülme sıklığı açısından radiküler kistleri takip eder (41).

Güncel WHO sınıflamasında odontojen keratokist, benign odontojen tümör olarak sınıflandırılmış ve keratokistik odontojen tümör şeklinde isimlendirilmiştir. Yeni sınıflama daha geniş bir terminoloji ve tanısal altyapı sunmasına rağmen odontojen yapılar ve bunların artıklarının epitelinden köken alan tümörlerin gelişim ve davranışlarının altında yatan moleküler ve hücresel mekanizmayı tam olarak açıklığa kavuşturamamaktadır (95,107). Günümüzde, lezyonların klinik davranışlarını inceleyebilmek için, moleküler seviyede araştırmalar yapılarak lezyonun yapısı ile ilgili yeni bakış açıları kazanılmaktadır (107).

Radiküler kist, dental pulpanın ölümünü takip eden inflamasyon sonucu periodontal ligamandaki epitel artıklarından (Malessez epitel artıkları) kaynağını alan bir lezyondur. Dentigeröz kistler ise genellikle sürmemiş dişin kuronunu çevreleyen kistlerdir. Odontojen keratokist, odontojen ektomezenkim içermeyen, olgun fibröz stroma ve odontojen epitelden kaynağını alan benign odontojen tümördür (84). Bu üç kist içerisinde odontojen keratokist, agresif davranış göstermesi, rezidiv riski ve malignite potansiyeli nedeniyle klinik öneme sahiptir (95).

Ameloblastoma diş gelişiminin residüel epitelyal komponentlerinden kaynağını alan benign bir neoplasmadır. Alveoler yumuşak doku ve kemik içinde kalan odontojen epitelden gelişme imkanı bulabilir. Bunlar dental lamina artıkları, mine epitelinin kalıntıları, Malassez artıkları ve yüzey epitelinin bazal hücre tabakası olabilir. Uzun yıllar boyunca ameloblastomalar geniş bir spektrumda histolojik özellikleri değerlendirilen, ayrı, özel bir klinik oluşum olarak incelenmiştir. Yavaş büyüyen, lokal agresif özellikte olan ve geniş deformitelere yol açabilen bir tümördür. ameloblastomalar geniş ve dikkatli bir şekilde eksize edilmedikleri takdirde yüksek rezidiv oranlarına sahiptirler. Ameloblastomalarda metastaz ender görülür (107).

Osteopontin (OPN) bir ekstraselüler matriks proteinidir. Hidroksiapatite yüksek afinite gösterir ve αv içeren integrinler (özellikle integrin $\alpha v\beta 3$) için atışman substratı olarak işlev görerek hücre atışmanı ve hücre migrasyonunu artırır (34,105,122). OPN ayrıca osteoklast prekürsörlerine kimyasal afinite göstererek osteoklastik aktiviteyi modüle eder. Osteopontin ekspresyonu; çeşitli kanser türlerinde, özellikle meme ve prostat gibi osteotropik eğilimi olan kanserlerde, hücrelerin maligniteye dönüşümü ve metastazı ile ilişkilendirilmektedir (8,15,122).

OPN için bir başka reseptör, hücre membranı reseptörlerinden olan CD44v6'dır. Bu iki molekül arasındaki ilişki hücre motilitesinin artışında rol oynamaktadır (39,104,131,148). Tümör hücresi membran reseptörlerinden olan CD44v6'ya OPN bağlanması tümör hücrelerinin motilitesini, migrasyonunu, invazyonu ve yayılmasını artırır. Bunun yanında OPN-CD44v6 ilişkisinin integrin aktivasyonunu artırdığı belirlenmiştir (65).

Hücrelerin ekstraselüler matrikse bağlanması Integrinler denilen geniş bir protein ailesiyle olur (12). Integrinler; ekstraselüler matriks proteinleri için esas reseptörlerdir ve bu nedenle hücrenin ekstraselüler matrikse bağlanmasında ana aracılardır. Integrin aracılığı ile olan sinyal iletimi hücrelerin yayılımı, göçü, hayatta kalması, çoğalması ve farklılaşması için gereklidir. OPN'nin osteoklast hücre membran reseptörü olan integrin αv 'ye bağlanması osteoklastları aktive eder ve osteolitik aktivitelerini artırır. Integrin $\alpha v\beta 3$ ekspresyonu tümör hücresinin çevresiyle olan ilişkisini değiştirebilmekte ve OPN gibi maligniteyi artıran ligandlara olan sensitiviteyi artırabilmektedir (147,150).

Bizim çalışmamızda odontojen keratokist, ortokeratinize odontojen kist, radiküler kist, dentigeröz kist ve ameloblastomada; Osteopontin, Integrin αv ve CD44v6 ekspresyonu araştırılarak, lezyonların lokal agresif davranış ve osteolitik özelliklerine Osteopontin, Integrin αv ve CD44v6'nın olası katkıları incelenmiştir. Periferik Dev Hücreli Granulom, doğal yapıdaki diş eti epiteli ve odontojen kistlerin kesitlerindeki kemik yapım alanları pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. İncelenen lezyonlar, gruplarda bulunan hasta sayıları ve inceleme yöntemi açısından bu konuda yapılmış benzer bir çalışma bulunmamaktadır. Daha dar kapsamlı ve farklı değerlendirme yöntemleri kullanılmış olan çalışmalardan (146,147,77) elde edilen verilerden karşılaştırma amacıyla yararlanılmıştır.

Çalışmamızda OKK, OOK, DK, RK, AB gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,034$). AB grubunun yaş ortalamaları DK grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,02$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Literatür incelendiğinde dentigeröz kistlerin genellikle 10-30 yaşları arasında (95), ameloblastomanın ise 20-40 yaşları arasında sıklıkla görüldüğü belirlenmiştir (116). Tekkeşin ve ark. (130) 2011 yılında yayınladıkları, 40 yılı kapsayan 5088 odontojen ve odontojen olmayan kist olgusunun değerlendirildiği retrospektif çalışmada dentigeröz kist tanısı konulan 529 hastanın ortalama yaşı 32.8 olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda dentigeröz kist grubunda rastgele seçilen deneklerin yaş ortalaması 50,73 ($\pm 15,01$) iken ameloblastoma grubunda rastgele seçilen deneklerin yaş ortalaması 33,4 ($\pm 19,61$)'dır. Çalışmamızda dentigeröz kist grubunda bulunan örneklerin yaş ortalaması kaynaklarda belirtilen yaş aralığından daha yüksektir. Bu sonuç çalışmamızda incelenen hasta sayısının fazla olmamasına bağlanmıştır. Ayrıca yavaş gelişen bir lezyon olan dentigeröz kistlerin, daha agresif davranan ameloblastomalardan daha geç dönemde belirti vermesi ve hastalara erken yaşlarda rutin kontrollerin yapılmamasının etkili olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda OKK, OOK, DK, RK, AB gruplarının cinsiyet dağılımları incelenmiş ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,203$). İncelenen kaynaklarda bu yönde bir değerlendirme olmadığı için karşılaştırma imkanı bulunamamıştır. Ancak istatistiksel olarak değerlendirilmemiş olmakla birlikte her bir grup kendi içinde incelendiğinde erkeklerin kadınlardan yaklaşık 2 kat daha fazla olduğu görülmüştür. Bu durum kaynak bilgileri ile paralellik içindedir (95, 107).

OKK, OOK, DK, RK, AB grupları lokalizasyon açısından birbirleri ile karşılaştırıldığında çalışmaya rastgele seçilerek dahil edilen lezyonların aralarında lokalizasyon dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,705$). Literatürde bu konuda yapılmış benzer bir çalışma olmadığı için karşılaştırma yapılamamıştır.

Çalışmamızda odontojen keratokist, ortokeratinize odontojen kist, dentigeröz kist, radiküler kist ve ameloblastoma grupları Osteopontin immunohistokimyasal

boyanması açısından değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,001$).

Çalışmamızda 18 OKK'nin 17'sinde(%94.4) (3+) değerli OPN boyanması izlenmiştir. OKK grubunda (2+) ve (3+)'lık Osteopontin varlığı DK ve RK grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,003$, $p=0,008$).

Wang ve Liu'nun (147), yaptığı çalışmada 20 OKK'nin 8'inde(%40) pozitif OPN boyanması görülmüştür. Odontojen keratokistlerde bulunan %40'lık oran yüksek bir değer olarak kabul edilmiş ve OKK'lerin lokal agresif davranış ve yüksek osteolitik özelliklerini kısmen de olsa açıklayabileceği yorumu yapılmıştır. Bizim çalışmamızda incelenen OKK'lerin OPN boyanmasındaki pozitiflik oranı, değerlendirme indeksine göre (3+) için %94,4 ve (2+) için %5,6'dır. Toplam pozitiflik oranı tüm OKK'ler için %100'dür. Elde ettiğimiz bu sonuç Wang ve Liu'nun çalışmasında elde edilen sonuçla karşılaştırıldığında oldukça yüksektir. Yüksek OPN ekspresyonun OKK'lerin lokal agresif davranış ve osteolitik özelliklerini ortaya çıkardığını ileri süren bu araştırmacıların görüşlerini destekler niteliktedir.

Ortokeratinize odontojen kistler (OOK) çene kemiklerine ait keratinize kistlerin %7-17' sini oluşturmaktadır ve rezidiv ender gözlenmektedir (200,233). Parakeratinize odontojen keratokistlerden (OKK) daha az agresiftirler ve konservatif tedavilere yanıtları daha iyidir (103).

Wang ve Liu'nun (147) yaptığı çalışmada keratokistler kendi içinde ortokeratize ve parakeratinize varyantlarına ayrılmadan değerlendirilmeye alınmıştır. Bizim çalışmamızda ise güncel WHO sınıflamasına uygun olarak parakeratotik keratokistler; odontojen keratokist (keratokistik odontojen tümör) olarak değerlendirilmiş ve ortokeratotik keratokistler; ortokeratotik odontojen kist olarak değerlendirmeye alınmıştır. Çalışmamıza dahil edilen keratokist örneklerinin bu şekilde bir sınıflamaya tabi tutulmasındaki temel amaç, güncel WHO sınıflamasına uygun olarak incelemenin yanı sıra parakeratotik keratokistlerin agresif karakteri ve yüksek rezidiv özelliklerine oranla daha az agresif olan ve konservatif tedavilere daha iyi yanıt veren ortokeratotik keratokistlerin davranış farklarının moleküler temellerini aydınlatılma adına katkıda bulunmaktır.

Çalışmamızda 14 OOK'nin 10'unda (%71,40) (3+) ve 4'ünde (%28,60) (2+) OPN boyanması izlenmiştir. OKK'lerde ise 18 lezyonun 17'sinde(%94.4) (3+) değerli,

1'inde(%5,60) (2+) değerli OPN boyanması bulunmuştur. OOK'lerde, (3+) değerli OPN immün boyanma oranı OKK'lere göre daha düşüktür ve OOK ile OKK grupları arasında OPN boyanması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,075$). Her ne kadar aralarındaki fark anlamlı olmasa da OKK'lerde elde edilen yüksek boyanma oranı OKK'lerin OOK'ler göre daha agresif ve osteolitik karakterde olmalarını açıklayabilir. Hücre ataşmanı ve hücre migrasyonunu artıran (34,105,122), osteoklast prekürsörlerine kimyasal afinite göstererek osteoklastik aktiviteyi modüle eden (8,122) ve özellikle meme ve prostat gibi osteotropik eğilimi olan kanserlerde, hücrelerin maligniteye dönüşümü ve metastaz ile ilişkilendirilen (15) OPN artışının OOK'lerde OKK'lere göre düşük oranda bulunması, OKK'lerin WHO tarafından kist grubundan çıkartılıp odontojen tümörler grubuna dahil edilmesi kararını desteklemektedir.

OPN varlığı açısından OKK ve DK grupları karşılaştırıldığında, OKK grubundaki pozitif OPN varlığı DK grubundan anlamlı derecede yüksektir ($p=0,003$). OPN varlığı açısından OOK ve DK grupları karşılaştırıldığında, OOK grubundaki pozitif OPN varlığı DK grubundan anlamlı derecede yüksektir ($p=0,045$). Elde ettiğimiz bu sonuçlar Wang ve Liu'nun (147) sonuçları ile uygunluk göstermektedir. Bu araştırmacılar OKK'nin epitel hücrelerinin çevre süngersi kemikte invazyon ve yayılmalarına OPN'nin yardım ettiğini savunmaktadırlar. Bizim çalışmamızda da hem OKK'de hem de OOK'de OPN'nin DK'ye göre anlamlı derecede yüksek çıkması araştırmacıların bu görüşünü destekler niteliktedir. Aralarında özellik açısından fark olmakla birlikte OKK ve OOK'lerin DK'lere göre daha agresif büyümelerinin ve rezidiv eğilimlerinin artmış olmasının moleküler temelinde OPN'nin katkısı olduğu kanısındayız.

Wang ve Liu (147) çalışmalarında OPN ekspresyonunu keratokist epitelinin yüzey bölümlerinde yoğun olarak saptamışlar ve OPN'nin büyük olasılıkla keratokistlerin yüzey epitelinin üst yarısındaki hücreler tarafından sentezlendiği ve salgılandığı, yüzey epitelinin alt yarısındaki hücreler tarafından taşındığı ve keratokistlerin subepitelyal bağ dokusuna, bazal hücreler vasıtasıyla transitozis (transcytosis) yoluyla salındığını ileri sürmüşlerdir. Bizim bulgularımız da araştırmacıların bu yorumunu destekler niteliktedir. Çalışmamızda keratokist epitelinin, yüzeydeki keratinize tabakanın hemen altından başlayarak bazal tabakaya kadar OPN

ile yoğun boyanma gösterdiği saptanmıştır. Bu hipotezi aydınlatmak için araştırmacıların ileri çalışmaların yapılması gerektiği düşüncesini paylaşmaktayız.

OPN varlığı açısından OKK ve RK grupları karşılaştırıldığında, OKK grubundaki pozitif OPN varlığı RK grubundan anlamlı derecede yüksektir ($p=0,008$). OPN varlığı açısından OOK ve RK grupları karşılaştırıldığında, OOK ve RK grubu arasında pozitif OPN varlığı, sayısal olarak OOK grubunda yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir ($p=0,235$). Bu sonuçlar Wang ve Liu'nun (147) yaptığı çalışma ile uygunluk içerisindedir. OKK'nin aksine, OOK'deki OPN oranı yüksek olmakla birlikte RK ile aralarında anlamlı fark olmaması OOK'nin OKK'den daha az agresif bir yapıya sahip olduğunu ve RK ile davranış karakteri açısından yakınlık gösterdiği kanaatini uyandırmaktadır.

Çalışmamızda DK grubundaki negatif ve (1+)'lik Osteopontin boyanması OOK ve AB grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,045$, $p=0,029$). Wang ve Liu'nun (147) yaptığı ve odontojen keratokistlerde Osteopontin, CD44v6 ve Integrin αv ekspresyonunun araştırıldığı çalışmada incelemeye dahil edilen DK ve RK'nin hiçbirinde pozitif OPN boyanması görülmediği belirtilmektedir. Masloub ve ark. (77), dentigeröz kist ve ameloblastomalarda Osteopontin ve CD10 ekspresyonunu araştırdıkları çalışmada OPN'nin dentigeröz kistlerin hem epitellerinde hem de komşu bağ dokusunda saptandığı ancak ameloblastomalara göre daha düşük oranda olduğu belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda da (1+) ve negatif değerli OPN skoru açısından DK grubunun, OOK ve AB grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunan skorları Masloub ve ark. (77) yaptığı çalışmadaki verilerle uyumludur. Bu sonuç ameloblastoma ve keratokistlerdeki OPN ekspresyonu miktarının, agresif büyüme ve yüksek rezidiv riski için bir indikatör olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen RK grubundaki 15 adet lezyonun OPN immunohistokimyasal incelemesinde 7'sinde (%46,70) (3+) değerli, 6'sında (%40) (2+) değerli ve 2'sinde (%13,30) negatif değerli boyanma saptanmıştır. Wang ve Liu'nun (147) yaptığı çalışmada RK grubunda OPN boyanmasına rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise RK grubunda çeşitli derecelerde olmak üzere, %86.7 oranında pozitif OPN boyanması izlenmiştir. Wang ve Liu'nun (147) sonuçları ile bizim sonuçlarımız arasındaki farkın karşılaştırılabileceği RK'lerdeki osteopontin ekspresyonunu inceleyen

başka herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızdaki DK grubunun sonuçları da Wang ve Liu'nun (147) bulduğu değerlerden farklıdır. Ancak DK'lerdeki OPN ekspresyonunu inceleyen Masloub ve ark. (77) yaptığı çalışmanın sonuçlarının bizim çalışmamızın sonuçlarını destekler şekilde benzer olduğu görülmüştür. Chellaiah ve ark. (20) OPN ekspresyonu ile osteoklast faaliyetleri arasında doğru orantı bulunduğunu belirtmişlerdir. Bu sonuca dayanarak radiküler kistlerde anlamlı olmasa da yüksek olarak elde ettiğimiz OPN değerlerinin, radiküler kistlerin gelişimi esnasında ortaya çıkan kemik yıkımıyla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Bu bağlamda, farklı değerler göz önüne alındığında hasta sayısı açısından daha geniş kapsamlı çalışmalar ile sonuçların verifikasyonunun yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Chellaiah ve ark. (20), sıçan femurlarında oluşturulan kırıklarda iyileşme alanında OPN/CD44 ekspresyonunun olduğunu ve remodelling prosesinde kallusta CD44'ün, osteoklast membranı ile osteosit lakunasında tespit edildiğini ancak osteoblastlarda bulunmadığını söylemişlerdir. Weber'in (149) kanser terapisi ve Osteopontin ilişkisini inceleyen çalışmasında, tümör gelişim prosesine benzer şekilde, remodelling prosesindeki epidermal hücrelerde de yüksek değerde OPN saptandığı belirtilmiştir. Agrawal ve ark. (3), normal kolon hücreleri ile karşılaştırıldığında, kolon kanseri hücrelerinde OPN ekspresyonunun belirgin oranda artmış olduğunu tespit etmişler ve klinik uygulamalarda OPN'nin tümör gelişiminde bir belirteç olarak kullanılabileceğini savunmuşlardır. Tuck ve ark. (137,138,139,140) yaptıkları bir dizi çalışmada bazı meme kanseri türlerinde görülen invazif gelişme ve metastaz yeteneğindeki artıştan OPN ekspresyonunun sorumlu olduğunu tespit etmişlerdir. Chang ve ark. (19) da, normal deri ve non-melonoma deri tümörlerindeki osteopontin ekspresyonunu karşılaştırdıkları çalışmada benign ve malign tümörlerdeki OPN ekspresyonunun tümörögenезis ile ilişkili olduğunu söyleyerek bu düşüncayı desteklemişlerdir.

Çalışmamızdaki 15 ameloblastomanın 12'sinde (%80) (3+) değerli, 3'ünde (%20) (2+) değerli OPN boyanması görülmüştür. Wang ve Liu'nun (146) yaptığı ve ameloblastomlarda Osteopontin ve reseptörlerinin ekspresyonunun araştırıldığı çalışmada OPN'nin pozitif boyanma oranı %87 (26/30) olarak ifade edilmiştir. Masloub ve ark. (77) yaptığı çalışmada ise ameloblastomalarda yüksek oranda OPN ekspresyonu görüldüğü belirtilmiştir. OPN'nin tümör hücre migrasyonunu, invazyonunu ve

yayılmasını artırması (34,105,16) yanında osteoklastları aktive etmesi ve hücreleri immun yanıtı koruması göz önüne alındığında (8,31), ameloblastomalarda ve tümöre komşu bağ dokusunda görülen OPN ekspresyonunun artışının, ameloblastomaların lokal agresif davranış ve yüksek osteolitik özelliklerini kısmen de olsa açıklayabileceği belirtilmektedir (146,77). Bizim çalışmamızda, ameloblastoma grubunda OPN için pozitif boyanma oranı %100'dür. Ayrıca %80'lik (3+) ve %20'lik (2+) boyanma değerleri ameloblastomalarda yoğun bir OPN ekspresyonu olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, Wang ve Liu (146) ile Masloub ve ark. (77) tarafından belirtilen artmış OPN ekspresyonunun yüksek rezidiv oranını açıklayabileceği tezini destekler niteliktedir.

Caruso ve ark. (16) yaptıkları, Ostopontin ekspresyonunu konu alan çalışmada rekürrens gösteren ve göstermeyen iki ayrı prostat kanseri grubu incelenmiş ve rekürrens görülen gruptaki tümör hücrelerinde osteopontin ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca rekürrens görülen grupta tümöre komşu sağlıklı alanlarda da OPN değerleri yüksek çıkmıştır. Bu verilerden yola çıkarak yüksek OPN varlığının tümörün tekrar etmesini öngörmede önemli bir parametre olduğu sonucuna varılmış ve erken dönemde prognoz tayin etme amacıyla OPN incelemesinin uygun olacağını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde lokal agresif karaktere sahip ve sık rezidiv gösteren lezyonlarda OPN değerleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu doğrultuda biz de prognozu belirlemek amacıyla OPN incelemesinin yapılmasının faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, incelenen çeşitli lezyonlardaki enflamasyon hücrelerinde ve damar endotelinde, OPN ekspresyonunda artış saptanmıştır. Benzer durum Masloub ve ark. (77) yaptığı çalışmada da izlenmiştir. Weber (149) ile Bayless ve ark. (10) yaptıkları çalışmalarda OPN ekspresyonunun artışının, T lenfositleri ve makrofajların yanı sıra enflamasyon, iskemi, kemik rezorpsiyonu ve tümör gelişimi gibi doku remodelling proseslerinde izlendiği belirtilmiştir. Bunun yanında damar çeperleri etrafında OPN ekspresyonu tespit edilmesi vaskülarizasyonda OPN'nin rolü olabileceğine işaret etmektedir. Bu durumun OPN'nin bağlanma özellikleriyle açıklanabileceği, OPN'nin, endotel hücrelerindeki integrin $\alpha 3\beta 5$ ile bağlanmasıyla, anjiogenez sırasında endotel hücre migrasyonu ve lümen formasyonunu artırarak vaskülarizasyonu tetiklediği belirtilmektedir. Bahsedilen mekanizmanın çalışmamızda da görülen endotel hücrelerindeki OPN reaktivitesini açıklayabileceği görüşünü

paylaşmaktayız. Ayrıca OPN'nin vakülarizasyonda etkili olan bu özelliğinin tümör büyümesini artırabileceği kanısındayız.

Rittling ve ark. (110) ile Chellaiah ve ark. (20), OPN salgılaması bloke edilmiş sıçanlarda dalak hücreleri tarafından osteoklast üretiminin arttırıldığını bildirmişlerdir. Ayrıca Chellaiah ve ark. (20) çalışmalarında, kemiklerde bulunan osteoklast sayısının normal sıçanlara göre daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Osteoklast sayısındaki bu artışı, OPN fonksiyonunun azalmasının kompanse edilebilmesi için gelişen bir adaptasyon olabileceği şeklinde yorumlamışlardır. Osteoklast sayısı belirgin olarak fazlalaşmasına rağmen histomorfometrik analiz sonucunda; kansellöz kemik alanında artışın yanında trabeküler boşluklarda azalma tespit etmişler ve bu durumun, OPN salgılaması bloke edilmiş sıçanlardaki osteoklastların fonksiyonunun azalmasına bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca sıçan femurlarındaki mekanik direnci ölçümlediklerinde kemik sertliğinde ve direncinde artış olduğunu saptamışlardır. Buradan hareketle OPN'nin kemik iyileşmesinde, CD44'ün ana ligandı olduğunu ve OPN/CD44 etkileşimin iskeletsel dokuların tedavisinde önemli klinik yansımalarının olabileceğini belirtmişlerdir

Hücre membranı reseptörlerinden olan CD44v6, bir OPN reseptörüdür. Tümör hücresi membran reseptörlerinden olan CD44v6'ya OPN bağlanması tümör hücrelerinin motilitesini, migrasyonunu, invazyon ve yayılmasını artırmaktadır (34,105,122). Bunun yanında Lee (65) ve Wang'ın (147) yaptığı çalışmalarda, OPN'nin CD44v6'ya bağlanmasının, integrin aktivasyonunu da artırdığı belirtilmiştir. Çalışmamızda odontojen keratokist, ortokeratinize odontojen kist, dentigeröz kist, radiküler kist ve ameloblastoma grupları CD44v6 immunohistokimyasal boyanması açısından değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,035$).

Çalışmamızda 14 OOK'nin 4'ünde (%28,50) negatif değerli ve 3'ünde (%21,42) (1+) değerli CD44v6 boyanması izlenmiştir. DK grubunda negatif ve (1+) değerli CD44v6 boyanması saptanmamıştır. RK grubunda ise CD44v6 boyanması için negatif değerli 1(%5,60) ve (1+) değerli 1(%5,60) lezyon belirlenmiştir. Bu değerler karşılaştırıldığında; OOK grubunda negatiflik ve (1+) CD44v6 varlığı RK ve DK grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,035$, $p=0,013$).

Chellaiah ve ark. (20) yaptıkları çalışmada normal sıçanlara göre OPN salgılaması bloke edilmiş sıçanlarda osteoklast yüzeyinde CD44 ekspresyonunun belirgin derecede azaldığını saptamış ve osteoklastlarda hipomobilité, aktivitelerinde düşüş ve kemik rezorpsiyonunda azalma izlendiğini belirtmişlerdir. Buna ilaveten OPN'nin, kemik rezorpsiyonuyla ilişkili hücre motilitesi ve adezyonunu CD44 aracılığıyla stimüle edebildiğini savunmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise DK ve RK epitelinde CD44v6 ekspresyonunun yüksek bulunması, buna karşılık OPN'nin OKK ve OOK'lerdeki kadar yüksek bulunmaması; OPN ve CD44v6 kemik rezorpsiyonu ile ilgili aktivasyonlarında başka etkileşim yolları olabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda daha geniş sayıdaki materyal ile çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Khan ve ark. (54) yaptıkları çalışmada meme tümör dokusundaki OPN ekspresyonunun artışının kötü prognozla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. OPN'nin etkisi ile CD44v6'nın meme kanseri hücrelerinde diğer CD44 varyantlarına göre daha fazla artış gösterdiğini ve CD44v6 reseptörünün inhibisyonu sonucunda tümör hücre migrasyonunda belirgin düşüş olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonuçlardan hareketle tümör hücrelerindeki migrasyon için gerekli olan temel elementin CD44v6 ekspresyonu olduğunu ileri sürmüşler ve OPN ile indüklenmiş tümör hücre metastazı için CD44 ekspresyonunun gerekli olduğunu belirtmişlerdir. Kim ve ark. (57) CD44 aracılığında gerçekleşen tümör hücrelerinin hyaluronik asite bağlanmasının metastaz mekanizmasında dominant faktör olduğunu belirlemişlerdir. Culty ve ark. (24) tümör gelişimindeki ana basamaklardan birinin, tümör hücrelerinin ekstraselüler matrikse invazyonu ve bu dokuların yıkımı olduğunu belirtmişlerdir. Yaptıkları çalışmada CD44'ün adezyon ve ayrıştırma prosesinde rol aldığını ve CD44'ün aşırı ekspresyonu ile hyaluronik asit yıkımının doğru orantılı olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca Van Driel ve ark. (142) malign myelomada kanser hücrelerinin kemik iliği stroma hücrelerine bağlanmasının CD44v6 ve CD44v9'un aracılığı sayesinde gerçekleştiğini belirlemişlerdir. Jijiwa ve ark. (50) sıçanlarda yaptıkları çalışmada CD44v6 ve OPN'nin aşırı ekspresyonlarının intrakranyal tümör hücrelerinin büyüme yeteneklerini artırdıklarını belirtmişlerdir. CD44v6 inhibisyonu sonucunda ise beyin tümörünün (Glioblastoma Multiforme) büyüme hızının azaldığını bulmuşlardır. Ayrıca tümör hücrelerinin proliferasyonunda CD44v6'nın etkin olduğu Glioblastoma Multiforme hastalarının sağ kalım periyodlarının daha kısa olduğunu savunmuşlardır. Harada ve ark. (44) ile Alves ve ark. (4)'da benzer şekilde kolon karsinoma hücrelerinde CD44

ekspresyonunun engellenmesiyle kanser hücrelerinin adezyonunun ve metastaz oranının belirgin şekilde düştüğünü belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızdaki CD44v6 değerleri, DK ve RK gruplarında daha fazla olmak üzere lezyonların tamamında yüksek olarak saptanmıştır. Biz bu artışların, Khan ve ark. (54) ile Van Driel ve ark. (142)'nin bahsettiği gibi sadece tümörlerin metastazı ile ilgili olmadığı, Culty ve ark. (24)'nin belirttiği gibi kemik yıkımıyla da ilişkili olabileceği kanaatindeyiz. Ayrıca Jijiwa ve ark. (50)'nin yapmış olduğu çalışma da bizim bu görüşümüzü destekler niteliktedir.

Wang ve Liu'nun (147) yaptığı çalışmada CD44v6'nın OKK, DK ve RK grubundaki pozitif boyanma oranı %100 'dür. Wang ve Liu'nun (146) yaptığı ve ameloblastomalarda Osteopontin, CD44v6 ve Integrin αv ekspresyonunun araştırıldığı çalışmada ise CD44v6'nın ameloblastomadaki ekspresyon oranı %90'dır. Bizim çalışmamızda da CD44v6 pozitif boyanma oranları OKK için %80, OOK için %71,5, DK için %100, RK için %94,4 ve AB için %80'dir. Her iki referans çalışma ile bizim bulgularımız karşılaştırıldığında bazı farklar olmakla birlikte sonuçların uyumlu olduğu görülmüştür. Dolayısıyla ilgili çalışmalarda vurgulanan CD44v6-OPN ilişkisinin keratokistlerin ve ameloblastomaların lokal agresif özelliklerine katkı yaptığı düşüncesini paylaşmaktayız.

Tümör hücrelerinden eksprese edilen SIBLING proteinlerinin (örn: OPN ve kemik sialoproteinleri) sıklıkla meme ve prostat kanseri gibi osteotropik metastatik lezyonlarda görüldüğü belirtilmekte ve OPN-CD44-ERM kompleksinin hücre motilitesini artırdığı düşünülmektedir (15,20,39,147). Bizim çalışmamızdaki lezyonların tamamında OPN ve CD44v6 değerleri %70 ile %100 arasında değişim göstermektedir. Bu sonuçlar, bu parametrelerin sadece malign tümörlerde artmadığını aynı zamanda lokal invazif ve yıkım özelliği olan benign lezyonlarda da artabileceğini göstermektedir.

Integrinler hücre yüzey reseptörleri içerisinde geniş bir ailedir, ekstraselüler matriks proteinleri ve hücre iskelet proteinleri arasında köprü görevi görmektedir. Hücre migrasyonunda çok önemli görevlerinin yanında, hücre canlılığı ve proliferasyon proseslerindeki sinyal iletiminde de aracılık yaparlar. Birçok çalışmada integrinlerin, neoplastik hücrelerin malign karakterinde oynadığı anahtar rol ile tümör invazyonu ve metastaz oluşumundaki önemli mediatörlerden biri olduğundan bahsedilmektedir.

Çeşitli tümörlerin agresif büyümesi ve metastaz kapasiteleri integrin ekspresyonundaki değişiklikler ile doğru orantılıdır (10,20,24,31,50,54,142,150).

Chellaiah ve ark. (20) sıçanlarda yaptıkları çalışmada Integrin $\alpha\beta 3$ reseptörü seviyesinin eşit tutulduğu, normal osteoklast ve OPN salgılaması bloke edilmiş osteoklast gruplarında, dışarıdan OPN takviyesi ile osteoklast kemotaksisinin Integrin $\alpha\beta 3$ aracılığıyla situmule edilebildiğini belirtmişlerdir. Bu sonuca, ortama Integrin nötralize edici bir antikor verildiğinde, OPN tarafından sağlanan CD44 ekspresyonunun bloke olması sonucunda varılmış ve CD44 ekspresyonu için Integrin αv tarafından yapılan sinyal aktarımının (transduction) gerekli olduğu belirtilmiştir.

Weis ve ark. (150) doku remodellingi ve patolojik oluşumlarda integrin $\alpha\beta 3$ 'ün bol miktarda eksprese edildiğinden bahsetmişlerdir. Integrin $\alpha\beta 3$ normal dinlenme durumundaki endotel hücrelerinde salgılanmamasına rağmen anjiogenik endotel hücrelerinde ekspresyonunun olduğu görülmüştür. Bu keşif sayesinde anjiogenez ile bağıntılı hastalıkların belirlenmesinde, görüntülenmesinde ve tedavisinde birçok farklı stratejinin geliştirilebileceğini savunmuşlardır. Örneğin kemoterapötik ajanların direkt olarak hedefe iletilmesinin gereken doz miktarını ve yan etkileri azaltacağını belirtmişlerdir.

Çalışmamızda toplam pozitif boyanma oranları değerlendirildiğinde 18 OKK'nin 13'ü (%72,2), 14 OOK'nin 12'si (%85,7), 15 DK'nin 11'i (%73,3), 15 RK'nin 10'u (%66,7) ve 15 AB'nin 10'unda (%66,7) pozitif Integrin αv immun boyanması izlenmiştir. Çalışmamızda odontojen keratokist, ortokeratinize odontojen kist, dentigeröz kist, radiküler kist ve ameloblastoma grupları Integrin αv immunohistokimyasal boyanması açısından değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,112$).

Osteoklastlar üzerinde bulunan hücre membran reseptörü integrin αv ile OPN'nin bağlanması osteoklastları aktive etmekte ve osteolitik aktivitelerini artırmaktadır (8,146,147). Bu bağlamda çalışmamızda OKK grubunda bulunan %72,2'lik pozitif integrin αv boyanması, OOK grubunda bulunan %85,7'lik pozitif integrin αv boyanması ve AB grubunda bulunan %66,7'lik pozitif integrin αv boyanma verileri bu bilgiyi desteklemektedir. Bu lezyonların büyüme paternlerinde integrin αv 'nin yüksek ekspresyon oranlarının da etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Wang ve Liu'nun (147) yaptığı ve odontojen keratokistlerde Osteopontin, CD44v6 ve Integrin α v ekspresyonunun araştırıldığı çalışmada DK ve RK gruplarındaki pozitif integrin α v boyanması %100'dür. Bizim çalışmamızda DK ve RK gruplarındaki pozitif integrin α v boyanması sırasıyla %73,3 ve % 66,7'dir. Wang ve Liu'nun (146) yaptığı ve ameloblastomlarda Integrin α v ekspresyonunun araştırıldığı çalışmada AB grubunda pozitif integrin α v boyanması %45'tir. Bizim çalışmamızda ise AB grubunda pozitif integrin α v boyanması % 66,7'dir. Integrin α v değerleri arasındaki belirtilen farklılıklar hem bizim çalışmamızda hem de kaynak çalışmada istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte değişik oranlar elde edilmesinin, hasta sayısındaki farklılığa bağlı olabileceğini ve daha geniş kapsamlı yapılacak çalışmaların belirleyici sonuçlar verebileceğini düşünmekteyiz.

SONUÇLAR

Bizim çalışmamız odontojen keratokist, ortokeratinize odontojen kist, dentigeröz kist, radiküler kist ve ameloblastoma lezyonlarında Osteopontin, CD44v6 ve Integrin α v ekspresyonunun toplu olarak karşılaştırıldığı ilk çalışmadır.

Osteopontin ekspresyonu; odontojen keratokist, ortokeratinize odontojen kist ve ameloblastomalarda %100 gibi yüksek değerlerde saptanmıştır. Bu değerler radiküler kist ve dentigeröz kist grubundan anlamlı derecede yüksektir. Bu sonuçların, incelenen oluşumların agresif ve osteolitik büyüme, lokal invazif özellik, yüksek yinleme ve maligniteye dönüşebilme potansiyellerinde belirteç olabileceği kanaatindeyiz.

CD44v6 ekspresyonu; olguların tümünde %70 ile %100 arasında değişen oranlarda saptanmıştır. Bu bulgular ışığında, incelediğimiz lezyonlardaki kemik yıkım mekanizmasında, OPN - CD44v6 ilişkisinin önemli rol oynadığını düşünmekteyiz. OPN'nin CD44v6'ya bağlanması ile osteoklast aktivitesinde ve kemik rezorpsiyonunda artış olduğu kanısındayız. Bu mekanizmanın özellikle lokal agresif ve osteolitik lezyonların davranış karakterlerini belirlemede etkin olabileceğini düşünmekteyiz.

Integrin α v ekspresyonu; olguların tümünde %66,7 ile %85,7 arasında değişen oranlarda saptanmıştır. Bu bulgular ışığında, incelediğimiz lezyonlardaki kemik yıkım mekanizmasında anahtar role sahip olan CD44v6 ekspresyonunda Integrin α v fonksiyonunun gerekli olduğu düşüncesini paylaşmaktayız. Özellikle anjiogenik endotel hücrelerindeki Integrin α v ekspresyonunun damar gelişimini artırıcı rolü ve integrin α v ile OPN'nin bağlanması sonucu osteoklastların aktive olmasının kemik yıkımı görülen lezyonların gelişim mekanizmalarının temelleri hakkında aydınlatıcı olabileceği kanaatindeyiz.

Sonuç olarak incelediğimiz lezyonlarda, OPN mekanizmasının tek başına kemik rezorpsiyonu ve agresif gelişim açısından daha etkili olduğunu, CD44v6 ile Integrin α v mekanizmalarının ise tek başlarına değil, bu proseslerde başka mekanizmalarla birlikte etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Bu konuda malign ve benign tümörlerde yapılacak yeni çalışmalardan elde edilecek sonuçların değişik kistlerde özellikle keratokistler ve ameloblastomalarda tedavi ve tedavi sonrası protokolleri belirlemede yararlı olabileceği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Abbott PV. Classification, diagnosis and clinical manifestations of apical periodontitis. *Endodontic topics* 2004; 8: 36-54.
2. Agaram NP, Collins BM, Barnes L, Lomago D, Aldeeb D, Swalsky P, Finkelstein S, Hunt JL. Molecular analysis to demonstrate that odontogenic keratocysts are neoplastic. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128 (3): 313-7.
3. Agrawal, D., Chen, T., Irby, R., Quackenbush, J., Chambers, A. F., Szabo, M., Cantor, A., and Coppola, D. Osteopontin identified as lead marker of colon cancer progression, using pooled sample expression profiling. *J. Natl. Cancer Inst.* 2002; 94: 513 – 521.
4. Alves CS, Burdick MM, Thomas SN, Pawar P, Konstantopoulos K. "The dual role of CD44 as a functional P-selectin ligand and fibrin receptor in colon carcinoma cell adhesion". *Am J Physiol Cell Physiol* 2008; 294 (4): C907–16.
5. Ashkar S., Weber G.F., Panoutsakopoulou V., Sanchirico M.E., Jansson M., Zawaideh S., Rittling S.R., Denhardt D.T., Glimcher M.J., Cantor H. Eta-1 (osteopontin): an early component of type-1 (cell-mediated) immunity, *Science* 2000; 4, 287(5454):860-4.
6. Assimakopoulos D, Kolettas E, Patrikakos G, Evangelou A. "The role of CD44 in the development and prognosis of head and neck squamous cell carcinomas". *Histol. Histopathol.* 2002; 17 (4): 1269–81.
7. Aytakin Y, Solakoglu S, editör. *Temel Histoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2006.
8. Barczyk M, Carracedo S, Gullberg D. Integrins. *Cell Tissue Res.* 2010 Jan;339(1):269-80. Epub 2009 Aug 20.
9. Bascones J, Llanes F. Clear cells in epithelial rests of Malassez. *Oral Oncol* 2005; 41(1): 99-100.
10. Bayless K, Salazar R, Davis G: RGD-dependent vacuolation and lumen formation observed during endothelial cell morphogenesis in threedimensional fibrin matrices involves the alpha (v)beta(3) and alpha(5) beta(1) integrins. *Am J Pathol* 2000, 156:1673.

11. Bellahcene A, Castronovo V, Ogbureke KU, et al. Small integrin-binding ligand N-linked glycoproteins (SIBLINGs): multifunctional proteins in cancer. *Nat Rev Cancer* 2008;8: 212–26.
12. Blankenberg, S., Barboux, S., Tired, L., Adhesion molecules and atherosclerosis, *Atherosclerosis*. 2003; 170, 191-203.
13. Bonvini J.M., Schatzmann U., Beck-Schimmer B., Sun L.K., Rittling S.R., Denhardt D.T., Le Hir M., Wuthrich R.P. Lack of in vivo function of osteopontin in experimental anti-GBM nephritis, *J Am Soc Nephrol*. 2000; 11(9):1647-55.
14. Burdick MM, Chu JT, Godar S, Sackstein R. "HCELL is the major E- and L-selectin ligand expressed on LS174T colon carcinoma cells". *J. Biol. Chem*. 2006; 281 (20): 13899–905.
15. Carlinfante G, Vassiliou D, Svensson O, et al. Differential expression of osteopontin and bone sialoprotein in bone metastasis of breast and prostate carcinoma. *Clin Exp Metastasis* 2003;20:437–44.
16. Caruso DJ, Carmack AJ, Lokeshwar VB, Duncan RC, Soloway MS, Lokeshwar BL. Osteopontin and interleukin-8 expression is independently associated with prostate cancer recurrence. *Clin Cancer Res*. 2008 Jul 1;14(13):4111-8.
17. Cawson, R. A., Odell, E. W. ve Porter, S. Odontogenic tumours and tumour-like lesions of the jaws. *Cawson's Essentials of Oral Pathology and Oral Medicine* (s.121-137) . Seventh Edition. Edinburgh: Churchill Livingstone. 2002.
18. Chambers, A. F., Wilson, S. M., Kerkvliet, N., O'Malley, F. P., Harris, J. F., and Casson, A. G. Osteopontin expression in lung cancer. *Lung Cancer* 1996; 15: 311 – 323.
19. Chang P, Harkins L, Hsieh Y, Hicks P, Sappayatosok K, Yodsanga S, Swasdison S, Chambers A, Elmets C, Ho K: Osteopontin Expression in Normal Skin and Non-melanoma Skin Tumors. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 2008, 56:57-66
20. Chellaiah MA, Kizer N, Biswas R et al. Osteopontin deficiency produces osteoclast dysfunction due to reduced CD44 surface expression. *Mol Biol Cell*. 2003; 14:173–189
21. Chellaiah M.A., Soga N., Swanson S., McAllister S., Alvarez U., Wang D., Dowdy S.F., Hruska K.A. Rho-A is critical for osteoclast podosome

- organization, motility, and bone resorption, *J. Biol. Chem.* 2000; 275(16):11993-2002.
22. Chirapathomsakul D, Sastravaha P, Jansisyanont P. A review of odontogenic keratocysts and the behavior of recurrences. *Oral Surg Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: 5-9.
 23. Cowan K.N., Jones P.L., Rabinovitch M. Elastase and matrix metalloproteinase inhibitors induce regression, and tenascin-C antisense prevents progression of vascular disease, *J. Clin. Invest.* 2000; 105(1):21-34.
 24. Culty M, Shizari M, Thompson EW, Underhill CB. Binding and degradation of hyaluronan by human breast cancer cell lines expressing different forms of CD44: correlation with invasive potential. *J Cell Physiol.* 1994; 160:275–286
 25. Denhardt D.T., Noda M. Osteopontin expression and function: role in bone remodeling, *J. Cell Biochem. Suppl.* 1998; 30-31:92-102.
 26. Denhardt D.T., Noda M., O'Regan A.W., Pavlin D., Berman J.S. Osteopontin as a means to cope with environmental insults: regulation of inflammation, tissue remodeling, and cell survival, *J. Clin. Invest.* 2001; 107(9):1055-61.
 27. Dimitroff CJ, Lee JY, Rafii S, Fuhlbrigge RC, Sackstein R. "Cd44 Is a Major E-Selectin Ligand on Human Hematopoietic Progenitor Cells". *J. Cell Biol.* 2001; 153 (6): 1277–86.
 28. Ducy P., Schinke T., Karsenty G. The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance, *Science.* 2000; 1, 289(5484):1501-4.
 29. Engelsen IB, Stefansson IM, Beroukhi R, Sellers WR, Meyerson M, Akslen LA. HER-2/neu expression is associated with high tumor cell proliferation and aggressive phenotype in a population based patient series of endometrial carcinomas. *Int J Oncol.* 2008 Feb;32(2):307-16.
 30. Fedarko, N. S., Jain, A., Karadag, A., Van Eman, M. R., and Fisher, L. W. Elevated serum bone sialoprotein and osteopontin in colon, breast, prostate, and lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 2001; 7: 4060 – 4066.
 31. Feng B, Rollo EE, Denhardt DT. Osteopontin (OPN) may facilitate metastasis by protecting cells from macrophage NO-mediated cytotoxicity: evidence from cell lines down-regulated for OPN expression by a targeted ribozyme. *Clin Exp Metastas.* 1995;13(6):453–62.

32. Figueroa A, Correnti M, Avila M, Andea A, DeVilliers P, Rivera H. Keratocystic odontogenic tumor associated with nevoid basal cell carcinoma syndrome: Similar behavior to sporadic type. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 2010;142:179-183.
33. Fisher LW, Torchia DA, Fohr B, et al. Flexible structures of SIBLING proteins, bone sialoprotein, and osteopontin. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;280:460–5.
34. Furger KA, Allan AL, Wilson SM, et al. Beta(3) integrin expression increases breast carcinoma cell responsiveness to the malignancy-enhancing effects of osteopontin. *Mol Cancer Res.* 2003;1:810–9.
35. Gastman BR. Apoptosis and its clinical impact. *Head Neck* 2001;23:409-25.
36. Giachelli C.M., Steitz S. Osteopontin: a versatile regulator of inflammation and biomineralization, *Matrix Biol.* 2000; 19(7):615-22.
37. Gibson RM. Does apoptosis have a role in neurodegeneration?. *BMJ* 2001;322:1539- 40.
38. Gluhak-Heinrich J., Villarreal A., Pavlin D. Reciprocal regulation of osteopontin gene during mechanically induced bone formation and resorption, *J. Bone Miner. Res.* 2000; 14:839-849.
39. Goodison S, Urquidi V, Tarin D. CD44 cell adhesion molecules. *Mol Pathol* 1999;52:189–96.
40. Gravallesse E.M. Osteopontin: a bridge between bone and the immune system, *J. Clin. Invest.* 2003; 112(2):147-9.
41. Grossmann SM, Machado VC, Xavier GM, Moura MD, Gomez RS, Aguiar MC. Demographic profile of odontogenic and selected nonodontogenic cysts in a Brazilian population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;104:35-41.
42. Hanley WD, Burdick MM, Konstantopoulos K, Sackstein R. "CD44 on LS174T colon carcinoma cells possesses E-selectin ligand activity". *Cancer Res.* 2005; 65 (13): 5812–7.
43. Hanley WD, Napier SL, Burdick MM, Schnaar RL, Sackstein R, Konstantopoulos K. Variant isoforms of CD44 are P- and L-selectin ligands on colon carcinoma cells. *FASEB J.* 2005; 20 (2): 337–9.

44. Harada N, Mizoi T, Kinouchi M, Hoshi K, Ishii S, Shiiba K, Sasaki I, Matsuno S. Introduction of antisense CD44S CDNA down-regulates expression of overall CD44 isoforms and inhibits tumor growth and metastasis in highly metastatic colon carcinoma cells. *Int J Cancer*. 2001; 91: 67–75.
45. Holsinger FC, Owens CM, Raymond KA, Myers JN. Central mucoepidermoid carcinoma of the mandible. Tumorigenesis within a keratocyst. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002; 128: 718-720.
46. Hotte, S. J., Winquist, E. W., Stitt, L., Wilson, S. M., and Chambers, A. F. Plasma osteopontin: associations with survival and metastasis to bone in men with hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer*. 2002; 95: 506 – 512.
47. Hullinger T.G., Pan Q., Viswanathan H.L., Somerman M.J. TGFbeta and BMP-2 activation of the OPN promoter: roles of smad- and hox-binding elements, *Exp. Cell Res*. 2001; 1, 262(1):69-74.
48. Huuonen S, Orstavik D. Radiological aspects of apical periodontitis. *Endodontic Topics*. 2002; 1: 3-25.
49. Hwang S.M., Lopez C.A., Heck D.E., Gardner C.R., Laskin D.L., Laskin J.D., Denhardt D.T. Osteopontin inhibits induction of nitric oxide synthase gene expression by inflammatory mediators in mouse kidney epithelial cells, *J. Biol. Chem*. 1994; 7, 269(1):711-5.
50. Jijiwa M, Demir H, Gupta S, Leung C, Joshi K, Orozco N, Huang T, Yildiz VO, Shibahara I, de Jesus JA, Yong WH, Mischel PS, Fernandez S, Kornblum HI, Nakano I. CD44v6 regulates growth of brain tumor stem cells partially through the AKT-mediated pathway. *PLoS One*. 2011;6(9):e24217. Epub 2011 Sep 6.
51. Katagiri, Y. U., Sleeman, J., Fujii, H., Herrlich, P., Hotta, H., Tanaka, K., Chikuma, S., Yagita, H., Okumura, K., Murakami, M., Saiki, I., Chambers, A. F., and Uede, T. CD44 variants but not CD44s cooperate with h1-containing integrins to permit cells to bind to osteopontin independently of arginine-glycine-aspartic acid, thereby stimulating cell motility and chemotaxis. *Cancer Res*. 1999; 59: 219 – 226.
52. Kerezoudis NP, Donta-Bakoyianni C, Siskos G. The lateral periodontal cyst: aetiology, clinical significance and diagnosis. *Endod Dent Traumatol*. 2000 Aug;16(4):144-50.

53. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; 26(4): 239-57. Kaynak: Satchell PG, Gutmann JL, Witherspoon DE. Apoptosis: an introduction for the endodontist. *International Endodontic Journal* 2003; 36: 237-245.
54. Khan SA, Cook AC, Kappil M, Günthert U, Chambers AF, Tuck AB, Denhardt DT. Enhanced cell surface CD44 variant (v6, v9) expression by osteopontin in breast cancer epithelial cells facilitates tumor cell migration: novel post-transcriptional, post-translational regulation. *Clin Exp Metastasis*. 2005; 22(8):663-73. Epub 2006 May 12.
55. Kichi E, Enokiya Y, Muramatsu T, Hashimoto S, Inoue T, Abiko Y ve ark. Cell proliferation, apoptosis and apoptosis-related factors in odontogenic keratocysts and in dentigerous cysts. *J Oral Pathol Med*. 2005; May;34(5):280-6.
56. Kido J., Nakamura T., Asahara Y., Sawa T., Kohri K., Nagata T. Osteopontin in gingival crevicular fluid, *J. Periodontal. Res*. 2001; 36(5):328-33.
57. Kim HR, Wheeler MA, Wilson CM, Iida J, Eng D, Simpson MA, McCarthy JB, Bullard KM. Hyaluronan facilitates invasion of colon carcinoma cells in vitro via interaction with CD44. *Cancer Res*. 2004; 64: 4569–4576.
58. Kim, J. H., Skates, S. J., Uede, T., Wong, K. K., Schorge, J. O., Feltmate, C. M., Berkowitz, R. S., Cramer, D. W., and Mok, S. C. Osteopontin as a potential diagnostic biomarker for ovarian cancer. *JAMA*. 2002; 278: 1671 – 1679.
59. Kleinman J.G., Wesson J.A., Hughes J. Osteopontin and calcium stone formation, *Nephron Physiol*. 2004;98(2):p43-7.
60. Kolar Z, Geierova M, Bouchal J, Pazdera J, Zboril V, Tvrdy P. Immunohistochemical analysis of the biological potential of odontogenic keratocysts. *J Oral Pathol Med*. 2006; 35(2): 75-80.
61. Korkmaz Y, Bloch W, Behrends S, Schroder H, Addicks K, Baumann MA. No-cGMP signaling molecules in the rat epithelial rests of malassez. *Eur J Oral Sci* 2004; 112: 55-60.
62. Kronfeld R. Histopathology of the teeth and their surrounding structures. 2nded. Philadelphia: Lea & Febiger; 1939. p:209. Kaynak: Ricucci D, Pascon EA, Ford TRP, Langeland K. Epithelium and bacteria in periapical lesions. *Oral Surg Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: 239-49.

63. Kuroyanagi¹ N, Sakuma H, Miyabe S, Machida J, Kaetsu A, Yokoi M. Prognostic factors for keratocystic odontogenic tumor (odontogenic keratocyst): analysis of clinico-pathologic and immunohistochemical findings in cysts treated by enucleation. *J Oral Pathol Med* 2009;38:386–392.
64. Lagares, D.T., Cossio, P. I., Guisado, H. ve Perez, J.L. Mandibular Ameloblastoma. A review of the literature and presentation of the six cases. *Medicine oral pathologia, oral y cirugia bucal*. 2005; 10, 231- 235.
65. Lee JL, Wang MJ, Sudhir PR, et al. Osteopontin promotes integrin activation through outside-in and inside-out mechanisms: OPN-CD44V interaction enhances survival in gastrointestinal cancer cells. *Cancer Res* 2007;67: 2089–97.
66. Lerner U.H. Osteoclast formation and resorption, *Matrix Biol*. 2000; 19(2):107-20.
67. Li F, Tiede B, Massagué J, Kang Y. "Beyond tumorigenesis: cancer stem cells in metastasis". *Cell Res*. 2007; 17 (1): 3–14.
68. Li G., Chen Y.F., Kelpke S.S., Oparil S., Thompson J.A. Estrogen attenuates integrin-beta(3)-dependent adventitial fibroblast migration after inhibition of osteopontin production in vascular smooth muscle cells, *Circulation*. 2000; 27, 101(25):2949-55.
69. Li, T. J., Wu, Y. T., Yu, S. F., Yu ve G. Y. Unicystic ameloblastoma, A clinicopathologic study of 33 Chinese patients. *American Journal of Surgical Pathology*. 2000; 24(10), 1385-1392.
70. Liew F.Y. T(H)1 and T(H)2 cells: a historical perspective, *Nat. Rev. Immunol*. 2002; 2(1):55-60.
71. Lin Y.H., Huang C.J., Chao J.R., Chen S.T., Lee S.F., Yen J.J., Yang-Yen H.F. Coupling of osteopontin and its cell surface receptor CD44 to the cell survival response elicited by interleukin-3 or granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, *Mol. Cell Biol*. 2000; 20(8):2734-42.
72. Loro LL, Vintermyr OK, Johannessen AC. Apoptosis in normal and diseased oral tissues. *Oral Diseases* 2005; 11: 274-287.
73. Loyola AM, Cardoso SV, Lisa GS, Oliveira LJ, Mesquita RA, Carmo MAV, Aguiar MCF. Apoptosis in epithelial cells of apical radicular cysts *International endodontic journal* 2005; 38: 465-469.

74. Makowski GJ, McGuff S, Van Sickels JE. Squamous cell carcinoma in a maxillary odontogenic keratocyst. *J Oral Maxillofac Surg* 2001; 59(1): 76-80.
75. Manfredi M, Vescovi P, Bonanini M, Porter S. Nevroid basal cell carcinoma syndrome: a review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; 33(2): 117-24.
76. Manolagas S.C. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis, *Endocr. Rev.* 2000; 21(2):115-37.
77. Masloub SM, Abdel-Azim AM, Elhamid ES. CD10 and osteopontin expression in dentigerous cyst and ameloblastoma. *Diagn Pathol.* 2011 May 24;6:44
78. Maurette PE, Jorge J, Moraes M. Conservative treatment protocol of odontogenic keratocyst: a preliminary study. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64: 379-383.
79. Mazzali M., Kipari T., Ophascharoensuk V., Wesson J.A., Johnson R., Hughes J. Osteopontin--a molecule for all seasons, *QJM.* 2002; 95(1):3-13.
80. McEver, R. P., Adhesive interactions of leukocytes, platelets, and the vessel wall during hemostasis and inflammation, *Thromb Haemost.* 2001; 86, 746-56.
81. McKee M.D., Nanci A. Osteopontin at mineralized tissue interfaces in bone, teeth, and osseointegrated implants: ultrastructural distribution and implications for mineralized tissue formation, turnover, and repair, *Microsc. Res. Tech.* 1996; 1, 33(2):141-64.
82. Meeran SM, Katiyar SK. Cell cycle control as a basis for cancer chemoprevention through dietary agents. *Front Biosci.* 2008 Jan 1;13:2191-202.
83. Mekt Furger KA, Allan AL, Wilson SM, Hota C, Vantyghem SA, Postenka CO, Al-Katib W, Chambers AF, Tuck AB. Beta(3) integrin expression increases breast carcinoma cell responsiveness to the malignancy-enhancing effects of osteopontin. *Mol Cancer Res.* 2003 Sep;1(11):810-9.
84. Mendes RA, Carvalho JF, van der Waal I. Biological pathways involved in the aggressive behavior of the keratocystic odontogenic tumor and possible implications for molecular oriented treatment - an overview. *Oral Oncol* 2010 Jan;46(1):19-24.

85. Mitchell RN, Cotran RS. Akut ve kronik iltihap. İçinde Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Robbins Temel Patoloji Tavaslı basın yayın ve matbaacılık ltd.şti. İstanbul; 2003.
86. Molinari M. Cell cycle check points and their activation in human cancer. *Cell Prolif* 2000;33:261-74.
87. Mosqueda A. Odontogenic cysts. Analysis of 856 cases. *Medicana Oral* 2002;7:89- 96.
88. Muglali M, Komerik N, Bulut E, Yarim GF, Celebi N, Sumer M. Cytokine and chemokine levels in radicular and residual cyst fluids. *J Oral Pathol Med* 2008 Mar;37(3):185-9.
89. Murry C.E., Giachelli C.M., Schwartz S.M., Vracko R. Macrophages express osteopontin during repair of myocardial necrosis, *Am. J. Pathol.* 1994; 145(6):1450-62.
90. Myoung H, Hong SP, Hong SD, Lee JI, Lim CY, Choung PH, Lee JH, Choi JY, Seo BM, Kim MJ. Odontogenic keratocyst: Review of 256 cases for recurrence and clinicopathologic parameters. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91(3): 328-33.
91. Nair PN, Pajarola G, Luder HU. Ciliated epithelium-lined radicular cysts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 94(4): 485-93.
92. Nakamura N, Mitsuyasu T, Mitsuyasu Y, Taketomi T, Higuchi Y, Ohishi M. Marsupialization for odontogenic keratocysts: long-term follow-up analysis of the effects and changes in growth characteristics. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 94(5): 543-53.
93. Nanci A. Ten Cate's Oral Histology. 6th ed. Missouri, USA: Mosby; 2003.
94. Napier SL, Healy ZR, Schnaar RL, Konstantopoulos K. "Selectin ligand expression regulates the initial vascular interactions of colon carcinoma cells: the roles of CD44v and alternative sialofucosylated selectin ligands". *J Biol Chem.*2007. 282 (6): 3433–41.
95. Neville B, Damm DD, Allen CM, Bouquot J. Oral & Maxillofacial pathology 2nd ed. Pennsylvania: WB Saunders Company; 2002.
96. Nickolaychuck B, McNicol A, Gilchrist J, Birek C. Evidence for a role of mitogen-activated protein kinases in proliferating and differentiating

- odontogenic epithelia of inflammatory and developmental cysts. *Oral Surg Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 93: 720-9.
97. Niino M., Kikuchi S., Fukazawa T., Yabe I., Tashiro K. Genetic polymorphisms of osteopontin in association with multiple sclerosis in Japanese patients, *J. Neuroimmunol.* 2003; 136(1-2):125-9.
 98. Ophascharoensuk V., Giachelli C.M., Gordon K., Hughes J., Pichler R., Brown P., Liaw L., Schmidt R., Shankland S.J., Alpers C.E., Couser W.G., Johnson R.J. Obstructive uropathy in the mouse: role of osteopontin in interstitial fibrosis and apoptosis, *Kidney Int.* 1999; 56(2):571-80.
 99. Parton M, Dowsett M, Smith I. Studies of apoptosis in breast cancer. *BMJ* 2001;322:1528-32.
 100. Petrow P.K., Hummel K.M., Schedel J., Franz J.K., Klein C.L., Muller-Ladner U., Kriegsmann J., Chang P.L., Prince C.W., Gay R.E., Gay S. Expression of osteopontin messenger RNA and protein in rheumatoid arthritis: effects of osteopontin on the release of collagenase 1 from articular chondrocytes and synovial fibroblasts, *Arthritis Rheum.* 2000; 43(7):1597-605.
 101. Philipsen HP. On keratocysts in the jaws. *Tandlaegebladet* 1956; 60: 963-80. Kaynak: Chirapathomsakul D, Sastravaha P, Jansisyanont P. A review of odontogenic keratocysts and the behavior of recurrences. *Oral Surg Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: 5-9.
 102. Phillipsen, H.P., Reichart, P. A., Nikai, H. Takata, T., Kudo, Y. Peripheral ameloblastoma: Biological profile based on 160 cases from the literature. *Oral Oncology.* 2001; 37, 17-27.
 103. Piattelli A, Fioroni M, Iezzi G, Rubini C. Calretinin expression in odontogenic cysts. *J Endod* 2003;29(6):394-6.
 104. Ponta H, Sherman L, Herrlich PA. CD44: from adhesion molecules to signalling regulators. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003;4:33–45.
 105. Rangaswami H, Bulbule A, Kundu GC. Osteopontin: role in cell signaling and cancer progression. *Trends Cell Biol* 2006;16:79–87.
 106. Regezi JA. Odontogenic cysts, odontogenic tumors, fibroosseous, and giant cell lesions of the jaws. *Mod Pathol* 2002;15(3):331–341.

107. Regezi, J. A., Sciubba, J. J. ve Jordan, R. C. Odontogenic Tumors. P. Rudolph ve K. Alvis (Ed.). Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations. Fourth Edition. Missouri: Elsevier Science. 2003.
108. Ricardo S.D., Franzoni D.F., Roesener C.D., Crisman J.M., Diamond J.R. Angiotensinogen and AT(1) antisense inhibition of osteopontin translation in rat proximal tubular cells, *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2000; 278(5):F708-16.
109. Rincon JC, Young WG, Bartold PM. The epithelial rests of malassez - a role in periodontal regeneration ? *J Periodontal Res* 2006; 41: 245-252.
110. Rittling S.R., Matsumoto H.N., McKee M.D., Nanci A., An X.R., Novick K.E., Kowalski A.J., Noda M., Denhardt D.T. Mice lacking osteopontin show normal development and bone structure but display altered osteoclast formation in vitro, *J. Bone Miner. Res.* 1998; 13(7):1101-1.
111. Rodini CO, Batista AC, Lara VS. Comparative immunohistochemical study of the presence of mast cells in apical granulomas and periapical cysts: Possible role of mast cells in the course of human periapical lesions. *Oral Surg Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 97: 59-63.
112. Rosenstein, T., Pogrel, M. A., Smith, R. A. ve Regezi, J. A. Cystic Ameloblastoma- behavior and treatment of 21 cases. *Journal Oral and Maxillofacial Surgery.* 2001; 59, 1311-1316.
113. Rudland, P. S., Platt-Higgins, A., El-Tanani, M., De Silva Rudland, S., Barraclough, R., Winstanley, J. H., Howitt, R., and West, C. R. Prognostic significance of the metastasis-associated protein osteopontin in human breast cancer. *Cancer Res.* 2002; 62: 3417 – 3427.
114. Sackstein R, Dimitroff CJ. "A hematopoietic cell L-selectin ligand that is distinct from PSGL-1 and displays N-glycan-dependent binding activity". *Blood.* 2000; 96 (8): 2765–74.
115. Sackstein R, Merzaban JS, Cain DW, Dagia NM, Spencer JA, Lin CP, Wohlgemuth R. "Ex vivo glycan engineering of CD44 programs human multipotent mesenchymal stromal cell trafficking to bone". *Nat. Med.* 2008; 14 (2): 181–7.
116. Sapp J.P, Lewis R.E, George P.W. Contemporary Oral and Maxillofacial Pathology. 2nd Edi.2004.

117. Satchell PG, Gutmann JL, Witherspoon DE. Apoptosis: an introduction for the endodontist. *International Endodontic Journal* 2003; 36: 237-245.
118. Sharma C.G., Pradeep A.R.. Gingival Crevicular Fluid Osteopontin Levels in Periodontal Health and Disease, *J. Periodontol.* 2006; 77(10):1674-80.
119. Shear M. 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.* 2002; Apr 38(3):219-26.
120. Siar CH, Ng KH. Squamous cell carcinoma in an orthokeratinised odontogenic keratocyst. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1987; 16(1): 95-8.
121. Singhal, H., Bautista, D. S., Tonkin, K. S., O'Malley, F. P., Tuck, A. B., Chambers, A. F., and Harris, J. F. Elevated plasma osteopontin in metastatic breast cancer associated with increased tumor burden and decreased survival. *Clin. Cancer Res.* 1997; 3: 605 – 611.
122. Sodek J, Ganss B, McKee MD. Osteopontin. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000;11:279–303.
123. Sodhi C.P., Phadke S.A., Batlle D. Sahai A. Hypoxia and high glucose cause exaggerated mesangial cell growth and collagen synthesis: role of osteopontin. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2001; 280(4):F667-74.
124. Suzuki T, Kumamoto H, Kunimori K, Ooya K. Immunohistochemical Analysis Of Apoptosis-Related Factors In Lining Epithelium Of Radicular Cysts. *J Oral Pathol Med* 2005;34:46-52.
125. Tahsinoğlu, M, Çöloğlu AS, Erseven G. Genel Patoloji. İstanbul: İ.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Yayınları.; 1984.
126. Takahashi F., Takahashi K., Okazaki T., Maeda K., Ienaga H., Maeda M., Kon S., Uede T., Fukuchi Y. Role of osteopontin in the pathogenesis of bleomycin-induced pulmonary fibrosis, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2001; 24(3):264-71.
127. Takemoto M., Yokote K., Yamazaki M., Ridall A.L., Butler W.T., Matsumoto T., Tamura K., Saito Y., Mori S. Enhanced expression of osteopontin by high glucose. Involvement of osteopontin in diabetic macroangiopathy, *Ann. N Y Acad. Sci.* 2000; 902:357-63.

128. Talic NF, Evans CA, Daniel JC, Zaki AE. Proliferation of epithelial rests of Malassez during experimental tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2003; 123(5): 527-33.
129. Terai K., Takano-Yamamoto T., Ohba Y., Hiura K., Sugimoto M., Sato M., Kawahata H., Inaguma N., Kitamura Y., Nomura S. Role of osteopontin in bone remodeling caused by mechanical stress, *J Bone Miner Res.* 1999; 14(6):839-49.
130. Tekkesin MS, Olgac V, Aksakalli N, Alatli C. Odontogenic and nonodontogenic cysts in Istanbul: Analysis of 5088 cases. *Head Neck.* 2011 Aug 17. doi: 10.1002/hed.21820. [Epub ahead of print]
131. Teramoto H, Castellone MD, Malek RL, et al. Autocrine activation of an osteopontin-CD44-Rac pathway enhances invasion and transformation by H-RasV12. *Oncogene* 2005;24:489–501.
132. Thoma KH. A histo-pathological study of the dental granuloma and diseased root apex. *J Nat Dent Assoc* 1917; 4: 1075-1090. Ricucci D, Bergenholtz G. Histologic features of apical periodontitis in human biopsies. *Endodontic Topics* 2004; 8: 68-87.
133. Thomas, G. J., Lewis, M. P., Hart, I. R., Marshall, J. F., Speight, P. M., AlphaVbeta6 integrin promotes invasion of squamous carcinoma cells through up-regulation of matrix metalloproteinase-9, *Int. J. Cancer.* 2001; 92, 641-50.
134. Thomas SN, Zhu F, Schnaar RL, Alves CS, Konstantopoulos K. "Carcinoembryonic Antigen and CD44 Variant Isoforms Cooperate to Mediate Colon Carcinoma Cell Adhesion to E- and L-selectin in Shear Flow". *J Biol Chem.* 2008; 283 (23): 15647–55.
135. Thosaporn W, Iamaroon A, Pongsiriwet S, Ng KH. A comparative study of epithelial cell proliferation between the odontogenic keratocysts, orthokeratinized odontogenic cysts, dentigerous cysts, and ameloblastoma. *Oral Dis* 2004;10:22–6.
136. Todd, R., Donoff, R.B. ve Wong, D.T. The molecular biology of oral carcinogenesis: Toward a tumor progression model. *Journal Oral Maxillofacial Surgery.* 1997; 55, 612-623.
137. Tuck, A. B., O'Malley, F. P., Singhal, H., Tonkin, K. S., Harris, J. F., Bautista, D., and Chambers, A. F. Osteopontin and p53 expression are

- associated with tumor progression in a case of synchronous, bilateral, invasive mammary carcinomas. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1997; 121: 578 – 584.
138. Tuck, A. B., O'Malley, F. P., Singhal, H., Harris, J. F., Tonkin, K. S., Kerkvliet, N., Saad, Z., Doig, G. S., and Chambers, A. F. Osteopontin expression in a group of lymph node negative breast cancer patients. *Int. J. Cancer.* 1998; 79: 502 – 508.
 139. Tuck, A. B., Arsenault, D. M., O'Malley, F. P., Hota, C., Ling, M. C., Wilson, S. M., and Chambers, A. F. Osteopontin induces increased invasiveness and plasminogen activator expression of human mammary epithelial cells. *Oncogene.* 1999; 18: 4237 – 4246.
 140. Tuck, A. B., Elliott, B. E., Hota, C., Tremblay, E., and Chambers, A. F. Osteopontin-induced, integrin-dependent migration of human mammary epithelial cells involves activation of the hepatocyte growth factor receptor (Met). *J. Cell. Biochem.* 2000; 78: 465 – 475.
 141. Van Cruchten S, Van Den Broeck W. Morphological and biochemical aspects of apoptosis, oncosis and necrosis. *Anat Histol Embryol* 2002; 31(4): 214-23.
 142. Van Driel M, Guñther U, van Kessel AC et al. CD44 variant isoforms are involved in plasma cell adhesion to bone marrow stromal cells. *Leukemia.* 2002; 16:135–143
 143. Vermeulen K, VanBockstaele DR, Berneman ZN. The cell cycle: a review of regulation, deregulation and therapeutic targets in cancer. *Cell Prolif* 2003; 36: 131- 49.
 144. Vermeulen K, Berneman ZN, vanBockstaele DR. Cell cycle and apoptosis. *Cell Prolif* 2003; 36: 165-75.
 145. Wang SJ, Wong G, de Heer AM, Xia W, Bourguignon LY. "CD44 variant isoforms in head and neck squamous cell carcinoma progression". *Laryngoscope.* 2009; 119 (8): 1518–30.
 146. Wang YP, Liu BY. Expression of osteopontin and its receptors in ameloblastomas. *Oral Oncol.* 2009 Jun;45(6):538-42. Epub 2008 Sep 18.
 147. Wang YP, Liu BY. High expression of osteopontin and CD44v6 in odontogenic keratocysts. *J Formos Med Assoc.* 2009 Apr;108(4):286-92.

148. Weber GF. The cancer biomarker osteopontin: combination with other markers. *Cancer Genomics Proteomics*. 2011 Nov;8(6):263-88.
149. Weber G: The metastasis gene osteopontin: a candidate target for cancer therapy. *Biochim. Biophys. Acta* 2001, 1552-61.
150. Weis SM, Cheresh DA. αv Integrins in Angiogenesis and Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011 Sep;1(1):a006478.
151. Yamashiro T, Fujiyama K, Fukunaga T, Wang Y, Takano-Yamamoto T. Epithelial rests of Malassez express immunoreactivity of TrkA and its distribution is regulated by sensory nerve innervation. *J Histochem Cytochem* 2000; 48(7): 979-84.
152. Yamate T., Tsuji H., Amasaki N., Iguchi M., Kurita T., Kohri K. Analysis of osteopontin DNA in patients with urolithiasis, *Urol Res*. 2000; 28(3):159-66
153. Ye, Q. H., Qin, L. X., Forgues, M., He, P., Kim, J. W., Peng, A. C., Simon, R., Li, Y., Robles, A. I., Chen, Y., Ma, Z. C., Wu, Z. Q., Ye, S. L., Liu, Y. K., Tang, Z. Y., and Wang, X. W. Predicting hepatitis B virus-positive metastatic hepatocellular using gene expression profiling and supervised machine learning. *Nat. Med*. 2003; 9: 416 – 423.
154. Yoshida H, Onizawa K, Yusa H. Squamous cell carcinoma arising in association with an orthokeratinized odontogenic keratocyst. Report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 1996; 54(5): 647-51.
155. Yoshitake H., Rittling S.R., Denhardt D.T., Noda M. Osteopontin deficient mice are resistant to ovariectomy-induced bone resorption, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1999; 6, 96(14):8156-60.
156. Yu X.Q., Wu L.L., Huang X.R., Yang N., Gilbert R.E., Cooper M.E., Johnson R.J., Lai K.N., Lan H.Y. Osteopontin expression in progressive renal injury in remnant kidney: role of angiotensin II, *Kidney Int*. 2000; 58(4):1469-80.
157. Yumoto K., Ishijima M., Rittling S.R., Tsuji K., Tsuchiya Y., Kon S., Nifuji A., Uede T., Denhardt D.T., Noda M. Osteopontin deficiency protects joints against destruction in anti-type II collagen antibody-induced arthritis in mice, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002; 2, 99(7):4556-61.

FORMLAR

KLİNİK ÇALIŞMA GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU

Sayın, birimimize çene kemiğinizde bulunan lezyonun tedavisi için başvurduğunuz ve ameliyat edilip patolojik incelemesi yapılan oluşumun olduğu belirlendi.

Biz, “Odontojen Kistlerde Osteopontin, Integrin α v, CD44v6 İncelenmesi” adında bir tez çalışması yapıyoruz. Keratokist ve ameloblastoma isimli oluşumların hızlı büyümesi ve çene kemiğinde fazla hasara yol açmasının nedenlerini araştırmak için bu çalışmayı yapıyoruz. Bu oluşumların radiküler kist ve dentigeröz kist isimli oluşumlardan daha hızlı gelişmeye meğilli olmalarında Osteopontin, Integrin α v ile CD44v6 maddelerinin etkisi olduğunu düşünüyoruz. Bu nedenle keratokist, ameloblastoma, radiküler kist ve dentigeröz kist isimli oluşumlarda bu maddelerin olup olmadığını ve varsa ne kadar olduğunu araştıracağız.

Sizden daha önce ameliyatla alınmış, patolojik incelemesi yapılmış lezyonlara ait örnekler; Osteopontin, Integrin α v ve CD44v6 maddelerine özgü biyobelirteçlerle boyanıp mikroskop altında incelenerek bu maddelerin miktarları belirlenecektir. Size ek bir işlem, ameliyat vs. uygulanmayacaktır. Sadece daha önceden alınmış olan lezyon üzerinde inceleme yapılacaktır.

Sizden alınmış olan lezyonun yukarıda belirtilen maddelerin varlığı açısından incelenebilmesi için onayınız gerekmektedir.

Çalışmaya katılmanın veya katılmayı reddetmenin sizin için olumlu veya olumsuz yönde hiçbir getirisi olmayacaktır. Araştırmaya katılmayı kabul etmeniz veya etmemeniz durumunda ya da herhangi bir nedenle çalışma programından çıkarılmanız veya çıkmanız halinde, tedavilerinizde herhangi bir değişiklik, hızlanma veya aksama olmayacaktır.

İstedığınız anda araştırmacıya haber vererek çalışmadan çekilebilir ya da araştırmacı tarafından gerek görüldüğünde araştırma dışı bırakılabilirsiniz.

Bu çalışmaya katılan diğer gönüllüler gibi sizin de isminiz ve kimlik bilgileriniz saklı tutulacaktır. Size ait tıbbi bilgilere İstanbul Üniversitesi Etik Kurul üyeleri ve gerekli görülürse resmi makamlar ulaşabilirler. Araştırmamız sırasında diğer gönüllüleri ve sizi ilgilendiren bir bilgi ortaya çıkarsa size veya yasal temsilcinize bildirilecektir.

Bu çalışmaya katılmanız için veya katılmayı kabul etmeniz durumunda size herhangi bir ücret ödenmeyecektir. Çalışmada yer almanız durumunda sizden veya kurumunuzdan herhangi bir ücret istenmeyecektir.

Çalışma ile ilgili her türlü soru ve sorunlarınızı bildirmek veya danışmak için Dt.M.Sabri Şencan’a Hastane santral 02124142020\30226 veya cep telefonu : 0532 284 82 14 numaralarından ulaşabilirsiniz.

Çalışmanın 4 ay sürmesi planlanlanmıştır ve çalışmadaki toplam gönüllü hasta sayısı 110 olacaktır.

Çalışmamızda gönüllü olmayı kabul ederseniz biz sizden daha önce çıkartılıp patolojik incelemesi yapılmış olan lezyon üzerinde Osteopontin, Integrin α v ve CD44v6 maddelerine özgü kitlerle boyama yapıp, bu maddelerin miktarını ölçeceğiz. Gönüllü olmayı kabul eden diğer hastalarımızın bilgilerini de aynı şekilde topladıktan sonra radiküler kist ve dentigeröz kist verilerini keratokist ve ameloblastoma verileri ile karşılaştırarak keratokist ve ameloblastomanın agresif karakterinde Osteopontin, Integrin α v ve CD44v6 maddelerinin etkisi olup olmadığını belirleyeceğiz.

Yardımcı araştırmacı
Dt.M.Sabri Şencan

Sorumlu Araştırmacı
Prof.Dr.M.Sami Yıldırım

KLİNİK ÇALIŞMA GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Sayın Dr..... tarafından (kurum adı)..... (anabilim dalı adı, ünite adı vb.)’da tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr.....(Doktor ismi),(telefon ve adres) ‘ten arayabileceğimi biliyorum. (Doktor ismi, telefon ve adres bilgileri mutlaka belirtilmelidir)

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

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, Adresi (varsa telefon no., faks no.,...)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no.,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-soyadı, İmzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin Adı-soyadı, İmzası, Görevi

ODONTOJEN KİSTLERDE OSTEOPONTİN, CD44v6 ve INTEGRIN α V İNCELENMESİ

Ad:
Soyad:
Tel:
Cinsiyet/ Yaş:
Olgu No:

Geçirmiş Olduğu Hastalıklar:

Romatizma
Diabet.....
Hepatit.....
Kan Hastalıkları.....
Solunum Sist. Hast.....
Sinir Sist. Hast.
Üriner Sistem Hast.
Diğer Hastalıklar.....
Herhangi bir Sistemik Hast. Yok.....

Devamlı kullandığı ilaçlar

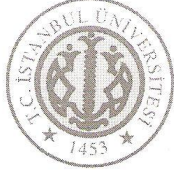
Antikoagülan ilaçlar.....
Hipertansiyon ilaçları.....
Solunum sist. ilaçları.....
Sinir Sist. ilaçları.....
Steroidler.....
Diğerleri.....
Herhangi bir ilaç kullanmıyor.....

Alerji varlığı

Besin.....
İlaç.....
Diğerleri.....
Alerji yok.....

Lezyonun histopatolojik tanısı:

ETİK KURUL KARARI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
İSTANBUL 2 NO'LU KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU



Sayı : 2970

Tarih : 08/12/2009

Konu : Prof.Dr. Mustafa Sami YILDIRIM hk,

Sayın Prof.Dr. Mustafa Sami YILDIRIM
Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Bilimleri Bölümü
Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
İlgi : 16.09.2009 tarihli 4427 sayılı yazınız

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve doktora öğrencisi Dt. Sabri ŞENCAN'ın yürüteceği 2009/2564-32 protokol numaralı "Odontojen Kistlerde Osteopontin, Integrin av, CD44v6 incelenmesi" başlıklı doktora tez çalışması kurulumuzun 30.09.2009 tarihli 02 sayılı toplantısında onaylanmış olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize saygılarımla rica ederim.

Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi
İstanbul 2 No'lu Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: Tutanak



T.C.
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İSTANBUL 2 NO'LU KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURUL TUTANAĞI

Toplantı Tarihi : 30/09/2009
Toplantı Yeri : Behçet Kütüphanesi Etik Kurul Toplantı Salonu
Toplantı Sayısı : 02

Sorumlu araştırmacılığını Üniversitemiz Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Bilimleri Bölümü Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Mustafa Sami YILDIRIM'ın üstlendiği ve doktora öğrencisi Dt. Sabri ŞENCAN'ın yürüteceği 2009/2564-32 protokol numaralı "Odontojen Kistlerde Osteopontin, Integrin av, CD44v6 incelenmesi" başlıklı doktora tez çalışması kurulumuzda incelendi.

Etik yönden bir sakınca taşımadığı görüldü, uygulamaya konulabileceğine karar verildi.

Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN
İ.Ü. Farmakoloji ve Klinik Far. A.D.
Etik Kurul Başkanı

Prof.Dr. Berrin UMMAN
İ.Ü. Kardiyoloji A.D. (Bşk. Yardımcısı)

Prof.Dr. Ahmet GÜL
İ.Ü. İç Hastalıkları A. D.

Prof.Dr. Oğuzhan ÇOBAN
İ.Ü. Nöroloji A. D.

Prof.Dr. Pınar SAİP (T.Katılmadı)
İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü

Prof.Dr. Rukiye Eker ÖMEROĞLU
İ.Ü. Çocuk Sağ. ve Hast. A. D.

Uzm.Dr. Ahmet Rıza URAS
Vakıf Gureba E. ve Araş. Hst. Biyokimya

Doç.Dr. H. Hanzade DOĞAN
İ.Ü. Cerrahpaşa T.F. Deontoloji

Prof.Dr. Ayşen BULUT
Halk Sağlığı (Emekli)

Doç.Dr. Tufan TÜKEK
Vakıf Gureba E. ve Araş. Hst. İç Hast.

Prof.Dr. Ünal KUZGUN
Şişli Etfal Eğitim ve Araş. Hst. Ortopedi

Prof.Dr. Ahmet O. ARAMAN (T.Katılmadı)
İ.Ü. Eczacılık Fakültesi Eczacı

Prof.Dr. Demir TIRYAKI
Biyofizik (Emekli)

Av. Dilek TEMİZ ÖZBEK
İstanbul Üniversitesi

M. Kerim AKMAN
İİBF İktisat Bölümü (Özel)

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Mustafa Sabri	Soyadı	Şencan
Doğ.Yeri	Isparta	Doğ.Tar.	15/10/1980
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	50476154462
Email	sabrisencan@gmail.com	Tel	05322848214

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı	--
Yük.Lis.	İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2006
Lisans		
Lise	Isparta Anadolu Lisesi	1999

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	İyi	İyi	71,250	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	70,294	72,331	65,082
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft word	İyi
Microsoft excel	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

1- SCI (Science Citation Index), tarafından taranan dergilerde yayımlanan teknik not, editöre mektup, tartışma, vak'a takdimi ve özet türünden yayınlar dışındaki makaleleri

a) Sirin Y, Guven K, Horasan S, Sencan S. Diagnostic accuracy of cone beam computed tomography and conventional multislice spiral tomography in sheep mandibular condyle fractures. Dentomaxillofac Radiol. 2010 Sep;39(6):336-42.

b) Sirin Y, Guven K, Horasan S, Sencan S, Bakir B, Barut O, Tanyel C, Aral A, Firat D. The influence of secondary reconstruction slice thickness on NewTom 3G cone beam computed tomography-based radiological interpretation of sheep mandibular condyle fractures. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2010 Nov;110(5):638-47.

2- Hakemli dergilerde yayımlanan teknik not, editöre mektup, tartışma, vak'a takdimi ve özet türünden yayınlar dışındaki makaleler

a) Şencan M.S., Yıldırım S. Kırık Fiksasyonunda Karşılaşılan Sorunlar. Türk Diş Hekimliği Dergisi. 2010; 17(77) : 42-46.

3- Uluslararası kongre, sempozyum, panel, kurs (workshop) gibi bilimsel toplantılarda sunularak programda yer alan: Özet metin olarak yayımlanan bildirileri

a) Apaydın A., Şencan S., Horoz G., Uygun S. 2007. The Central Giant Cell Granuloma: A Case Report. Oral and Maxillofacial Surgery Society. 1st International Congress. Antalya, Türkiye, Mayıs.

b) Tanyel C., Şencan S., Yıldırım S. 2008. Sebaceous Differentiation in Odontogenic Keratocyst. 15th International Congress of Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Antalya, Türkiye, Kasım.

c) Şencan S., Yıldırım S., Tanyel C., Yıldırım D., Alatlı C. 2009. The Adenoid Cystic Carcinoma. A Case Report. 16th International Congress of Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgery. Ürgüp, Türkiye, Kasım.

d) Şencan S., Yıldırım S., Tanyel C., Yıldırım D., Alatlı C. 2009. Chronic Sclerosing Osteomyelitis. A Case Report. 16th International Congress of Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgery. Ürgüp, Türkiye, Kasım.

e) Şencan S., Kurtuluş B., Yıldırım S., Yıldırım D., Alatlı C. 2009. The Median Mandibular Cyst. A Study of two cases. 16th International Congress of Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgery. Ürgüp, Türkiye, Kasım.

- f) Tanyel C., Şencan S., Yıldırım S., Yıldırım D., Alatlı C. 2009. Odontomas. A Study of Six Distinctive Cases. 16th International Congress of Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgery. Ürgüp, Türkiye, Kasım.
- g) Şencan S., Yıldırım S., Tanyel C., Yıldırım D. 2009. Transmigrant impacted mandibular canines. Evaluation of two distinctive cases. 16th International Congress of Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgery. Ürgüp, Türkiye, Kasım.
- h) Sirin Y, Guven K, Horasan S, Sencan S. 2009. Diagnostic accuracy of cone beam computed tomography and conventional multislice spiral tomography in sheep mandibular condyle fractures. 17th International Congress of Dentomaxillofacial Radiology. Amsterdam, The Netherlands, June.
- i) Şencan S., Tayşi M., Yıldırım S. 2011. Bilateral Molariform Supernumerary Teeth. A Case Report. 5th ACBID International Conference and 2nd BAMFS Congress. Antalya Türkiye, Mayıs.
- j) Şencan S., Tayşi M., Yıldırım S. 2011. Follicular Ameloblastoma. A Case Report. 5th ACBID International Conference and 2nd BAMFS Congress. Antalya Türkiye, Mayıs.
- k) Şencan S., Tayşi M., Çankaya B., Yıldırım S. 2011. CBCT Investigation of an Odontoma. 18th International Congress of TAOMS. Antalya Türkiye, Ekim.
- l) Şencan S., Tayşi M., Yıldırım S. 2011. Nasopalatine Duct Cyst. 18th International Congress of TAOMS. Antalya Türkiye, Ekim.

