T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(DOKTORA TEZİ)

ORAL LİKEN PLANUSUN İMMUNOPATOGENEZİNDE MİRNALARIN ROLÜNÜN İNCELENMESİ

ÖZLEM FİLİZ BAYAR

DANIŞMAN
PROF. DR. GÜLSÜM AK

AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

AĞIZ, DİŞ VE ÇENE HASTALIKLARI PROGRAMI

İSTANBUL-2015

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Ağız, Diş ve Çene Hastalıkları Programında Özlem FİLİZ BAYAR tarafından hazırlanan Oral Liken Planusun İmmünopatogenezinde miRNAların Rolünün İncelenmesi başlıklı Doktora tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

27 / 07 / 2015

Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı) İmzası

1.Prof. Dr. Gülsüm AK İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi A.D.

2.Prof. Dr. Uğur Özbek İ.Ü. Deneysel Tıp Araştırmaları Enstitüsü Genetik A.D.

3.Doç. Dr. Kıvanç Bektaş Kayhan İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi A.D.

4.Prof. Dr. Nergiz Yılmaz Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi A.D.

5.Doç. Dr. Ahmet Mihmanlı Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi A.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.

Özlem FİLİZ BAYAR



İTHAF

Eşime ve Aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım danışman hocam sayın Prof. Dr. Gülsüm Ak'a,

Tez çalışmam boyunca yol gösterici ve yardımcı olan, İ.Ü. Deneysel Tıp Araştırma Enstitü Müdürü ve Genetik A.D. öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Uğur Özbek'e,

Tez çalışmamın deneylerinin yapılmasında yardımcı olan ve her aşamada yol gösterici olan İ.Ü. Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Genetik A.D. doktora öğrencileri Sevcan Mercan ve Özkan Özdemir'e,

Tez çalışmamın istatistiksel değerlendirmelerini yapan sevgili eşim Kamil Bayar'a,

Tez çalışmamın her aşamasında yardımcı olan sevgili kıdemlim Dr. Med. Dent. Merve Erişen'e,

Mesleki eğitimime katkılarından dolayı başta Prof. Dr. Meral Ünür ve Doç. Dr. Kıvanç Bektaş Kayhan olmak üzere klinikteki tüm hocalarıma,

Doktora eğitimim boyunca Yurtiçi Doktora Burs Programı'ndan yararlandığım TÜBİTAK'a ve doktora tezim için destek olan İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne

Tüm yaşamım ve eğitim hayatım boyunca bana verdikleri emeklerinden dolayı sevgili aileme ve desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Kamil Bayar'a,

Teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 37981

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI 2
BEYAN 3
İTHAF 4
TEŞEKKÜR 5
İÇİNDEKİLER 6
TABLOLAR LİSTESİ 8
ŞEKİLLER LİSTESİ 10
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ 11
ÖZET 13
ABSTRACT 14
1. GİRİŞ VE AMAÇ 15
2. GENEL BİLGİLER 17
2.1. ORAL LİKEN PLANUS 17
2.1.1. Epidemiyolojisi 17
2.1.2. Klinik Bulgular 18
2.1.2.1. Ekstraoral Tutulum 20
2.1.2.2. Ayırıcı Tanısı 21
2.1.3. Etyolojisi 22
2.1.3.1. Genetik Faktörler 22
2.1.3.2. Viral Enfeksiyonlar 23
2.1.3.3. Sistemik Hastalıklar 24
2.1.3.4. Psikojenik Faktörler 24
2.1.3.5. Tetikleyici Faktörler 25
2.1.4. Patogenezi 25
2.1.4.1. Antijene Özgü Mekanizma 26
2.1.4.2. Non-Spesifik Mekanizma 26
2.1.4.3. Birleştirici Hipotez 27
2.1.5. Histopatolojisi 28
2.1.6. Malign Potansiyeli 29
2.1.7. Tedavisi 31

2.2. MİKRO RNA 35
2.2.1. Mikro RNA Biyogenezi 36
2.2.2. Mikro RNA Fonksiyonları 38
2.2.3. Mikro RNAlar ve Kanser 39
2.2.4. Tümör Baskılayıcı ve Onkogen Mikro RNAlar 41
2.2.5. Mikro RNA 21 41
2.2.5.1. Mikro RNA 21'in Biyogenezi 42
2.2.6. Oral Liken Planus ve Mikro RNA 21 42
2.2.7. p53 ve p63 genlerinin OLP'deki Rolü 44
3. GEREÇ VE YÖNTEM 48
3.1. Çalışma Grupları 48
3.1.1. Hasta Seçimi 48
3.1.2. Kontrol Grubu Seçimi 48
3.1.3. Çalışmaya Dahil Etme ve Etmeme Kriterleri 49
3.2. Çalışma Yöntemi 50
3.2.1. Oral Mukoza Örneklerinin Toplanması ve Saklanması 50
3.2.2. Kullanılan Malzemeler 50
3.2.3. Metodoloji 51
3.2.3.1. miR-21'in Hedef Genlerinin Belirlenmesi 51
3.2.3.2. RNA İzolasyonu ve Kalite Tayini: 52
3.2.3.3. cDNA Sentezi 54
3.2.3.4. Stem-loop RT-Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Stem-loop-RT PZR); 56
3.2.3.5. Gerçek Zamanlı PZR: 58
3.2.4. İstatistiksel Analiz 59
4. BULGULAR 60
5. TARTIŞMA 91
KAYNAKLAR 106
FORMLAR 132
ETİK KURUL KARARI 137
ÖZGEÇMİŞ 140

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: miR-21'in potansiyel hedefleri p53 ve p63 genleri 44
Tablo 3-1: Çalışmada kullanılan genler ve sekansları 56
Tablo 3-2: Stem-loop RT-Polimeraz Zincir Reaksiyonu hazırlama protokolü (S24 housekeeping gen, miR-21, p53 ve p63 genleri) 58
Tablo 3-3: RT PZR Amplifikasyon Koşulları 58
Tablo 4-1: OLP Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Demografik Bilgileri 60
Tablo 4-2: OLP hasta grubunda mantar enfeksiyonu ve vücutta lezyon varlığı tablosu 61
Tablo 4-3: OLP Hastalarının Sistemik Durumu 62
Tablo 4-4: OLP Hastalarında Lezyon Yerleşimi 62
Tablo 4-5: OLP hastalarında oral lezyonların klinik görünümü 63
Tablo 4-6: miR-21'in OLP hasta ve kontrol örneklerinde amplifikasyon durumları ve rölatif kantifikasyonu 70
Tablo 4-7: p53'ün OLP hasta ve kontrol örneklerinde amplifikasyon durumları ve rölatif kantifikasyonu 73
Tablo 4-8: p63'ün OLP hasta ve kontrol örneklerinde amplifikasyon durumları ve rölatif kantifikasyonu 77
Tablo 4-9: miR-21 Normallik Testi 81
Tablo 4-10: miR-21 Mann Whitney U testi 81
Tablo 4-11: p53 Normallik Testi 82
Tablo 4-12: p53 Mann Whitney U testi 83
Tablo 4-13: p63 Normallik Testi 83
Tablo 4-14: p63 Mann Whitney U testi 84
Tablo 4-15: p53 ile mir-21 arasındaki korelasyon tablosu 85
Tablo 4-16: p63 ile miR-21 arasındaki korelasyon tablosu 85
Tablo 4-17: Cinsiyet ve miR-21 tablosu 85
Tablo 4-18: Sigara kullanımı ve miR-21 tablosu 86
Tablo 4-19: Sigara kullanımı ve p53 tablosu 87
Tablo 4-20: Sigara kullanımı ve p63 tablosu 87
Tablo 4-21: Alkol kullanımı ile miR-21 tablosu 87
Tablo 4-22: Alkol kullanımı ile p53 anlatımı 87

Tablo 4-23: Alkol kullanımı ile p63 anlatımı 88
Tablo 4-24: OLP lezyonun klinik görünümü miR-21 tablosu 88
Tablo 4-25: Sistemik hastalık ile miR-21 tablosu 88
Tablo 4-26: Sistemik hastalık ile p63 tablosu 89
Tablo 4-27: Sistemik hastalık ile p53 tablosu 89
Tablo 4-28: Dental materyal allerji durumu ile miR-21 tablosu 89
Tablo 4-29: Dental materyal allerji durumu ile p63 tablosu 89
Tablo 4-30: Dental materyal allerji durumu ile p53 tablosu 90
Tablo 4-31: 5 yıldan az ile 5 yıl ve daha fazla zamandır OLP hastası olanların miR-21 anlatım durumları tablosu 90

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Retiküler tip OLP'de bilateral tutulum 19
Şekil 2-2: Eroziv tip oral liken planus 20
Şekil 2-3: MikroRNA Biyogenezi (162) 37
Şekil 2-5: p63, miR-21 yolağında regülatör rol oynar (225). 45
Şekil 3-1: Mirwalk veri tabanından mir-21'in hedef genlerinin taranması 52
Şekil 3-2: Agilent 2100 Bioanalyzer grafik değerlendirmesi 54
Şekil 3-4: Stem Loop PCR ile cDNA Yapılması ardından Gerçek Zamanlı PZR ile miRNA Kantitasyonu (243) 57
Şekil 4-1: OLP hastaları ve sağlıklı kontrol örneklerinin Bioanalyzer (Agilent,2100) sonuçları jel görüntüleri 64
Şekil 4-2: OLP hastaları ve sağlıklı kontrol örneklerinde total RNA konsantrasyonundaki miRNA yüzdeleri 66
Şekil 4-1: OLP hasta ve kontrol dokularında miR-21 gen anlatım durumlarının grafiği 82
Şekil 4-2: OLP hasta ve kontrol dokularında p53 gen anlatım durumlarının grafiği 83
Şekil 4-3: OLP hasta ve kontrol dokularında p63 gen anlatım durumlarının grafiği 84
Şekil 4-4: OLP hasta grubunda sigara kullanımı ile miR-21 anlatım durumlarının grafiği 86

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

LP: Liken Planus

OLP: Oral Liken Planus

HLA: İnsan lökosit antijeni

Th1: T Lenfosit Tip 1

Th2: T Lenfosit Tip 2

TNF: Tümör Nekroz Faktör

IL: İnterlökin

INF: İnterferon

HCV: Hepatit C Virüs

HPV: Human Papilloma Virus

HIV: Human Immunodeficiency (bağışıklık yetmezlik) Virüs

MMP: Matriks Metalloproteinaz

MHC: Major Histokompatibilite Kompleks

Ig: İmmunoglobülin

CTL: Sitotoksik T Lenfositleri

PUVA: Psoralen Ultra-Viole A

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

RNA: Ribo Nükleik Asit

mRNA: Mesajcı RNA

miRNA: Mikro RNA

RISC: RNA İndüklü Susturma Kompleksi

AML: Akut Myeloid Lösemi

KLL: Kronik Lenfositik Lösemi

miR-21: Mikro RNA-21

µl: Mikrolitre

PCR: PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

RT-PZR: Real Time (Gerçek zamanlı) Polimeraz Zincir Reaksiyonu

cDNA: Complementary(tamamlayıcı) DNA

STAT3: Signal Transducer and Activator of Transcription 3

PTEN: Phosphatase and Tensin Homolog

PDCD4: Programmed Cell Death Protein 4

DDR: DNA hasarından sorumlu kontrol noktası

p53(TP53): Tümör Protein 53

p63(TP63): Tümör Protein 63

p73(TP73): Tümör Protein 73

HNSCC: Baş ve boyun squamous hücreli karsinom

OSCC: Oral squamous hücreli karsinom

OSF: Oral submukoz fibrozis

GVHD: Graft Versus Host Disease

EGFR: Epidermal büyüme faktör reseptörü

SNTG1: Syntrophin gama 1

UV: Ultraviyole

ÖZET

Filiz Bayar Özlem. Oral Liken Planusun İmmünopatogenezinde miRNA'ların Rolünün İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi ABD. Doktora Tezi. İstanbul. 2015.

GİRİŞ: Oral liken planus (OLP) oral mukozanın kronik inflamatuar hastalığıdır. OLP'nin etyolojisi bilinmemekle birlikte populasyonun yaklaşık %2'sini etkiler. Dünya Sağlık Örgütüne göre OLP potansiyel malign bir hastalıktır fakat OLP'yi maligniteye götüren mekanizma hala tartışılmaktadır. MikroRNAlar küçük, kodlanamayan RNAlardır. MiRNAlar gelişme, farklılaşma gibi birçok normal prosesde yer aldıkları gibi insan hastalıklarının gelişmesinde de rol alırlar. Bu tez çalışmasındaki amacımız; OLP hastalarında düzenleyici görevleri olduğu bilinen mir-21 ve potansiyel hedefleri olan tümör süpressör p53 ile p63'ün anlatım durumlarını tespit etmektir.

YÖNTEM: 52 OLP hastası ve 34 sağlıklı gönüllünün oral mukozasından punch biyopsi alınmıştır. Alınan örneklerden RT / PCR yöntemi kullanılarak miR-21, p53 ve p63 anlatım durumları analiz edilmiştir. OLP hastalarının ve sağlıklı gönüllülerin sonuçları uygun istatistiksel yöntemlerle karşılaştırılmıştır.

BULGULAR: OLP'li hastaların oral mukozasında sağlıklı gönüllüler ile kıyaslandığında mir-21'in ve p53 yüksek anlatımı tespit edilmiştir. OLP'de mir-21 ile p53 ve p63 anlatım durumları kıyaslandığında; p53 ile mir-21 arasında zayıf pozitif korelasyon ve p63 ile mir-21 arasında zayıf negatif korelasyon tespit edilmiştir.

SONUÇ: mir-21'in ve potansiyel hedefleri olan p53 ve p63'ün, OLP'nin malign potansiyelinde ve patogenezinde önemli role sahip olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Oral liken planus, miRNA, mir-21, p53, p63

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 37981

ABSTRACT

Filiz Bayar Ozlem. Investigation of the Role of miRNAs in Oral Lichen Planus Immunopathogenesis. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Oral and Maxillofacial Surgery. PhD Thesis. Istanbul. 2015.

BACKGROUND: Oral lichen planus (OLP), which is a chronic inflammatory disease of the oral mucosa with unknown etiology, affects about 2% of the population. While World Health Organization (WHO) classifies OLP as "a potentially malignant disorder," it is still a matter of debate which mechanisms drive OLP to such a condition. MicroRNAs are small non-coding RNAs involved in normal processes such as development and differentiation as well as progression of human diseases. The aim of this thesis study was to investigate the expression of miR-21 and to compare RNA levels of their potential targets, the tumor suppressor p53 and its relative p63, both known to be deregulated in OLP.

METHODS: Punch biopsies were done from 52 patients with OLP and 34 health controls's oral mucosa and analyzed for the expression of miR-21, p53, and p63 using RT / PCR. OLP patient and health control's results were compared to proper statistical methods.

RESULTS: Increased expression of miR-21 and up-regulation of p53 were seen in OLP compared to normal oral mucosa. When comparing mir-21 expression to levels of p53 and p63 in OLP, a weak positive correlation was seen between p53 and miR-21 and a weak negative correlation was seen between miR-21 and p63, respectively.

CONCLUSION: Results indicated that mir-21 and its potential targets p53 and p63 have an important role for malign potential and pathogenesis in OLP.

Key Words: Oral lichen planus, miRNA, mir-21, p53, p63

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 37981

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Liken Planus (LP) epitelyal hücrelere karşı T hücrelerinin inatçı birikimi ile karakterize olan, kütanöz ve mukozal yüzeyleri tutan kronik, immunolojik, inflamatuar bir hastalık olarak tanımlanır (1). Hastalık deri ve mukozaları aynı anda etkileyebildiği gibi, sadece deri veya sadece mukoza tutulumu ile seyredebilir. Oral mukoza lezyonları geliştiğinde hastalık oral liken planus (OLP) olarak adlandırılır (2). OLP'nin etyolojisi halen tam olarak bilinmemektedir (3). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre OLP, baş ve boyun squamoz hücreli karsinomaya dönüşme riski olan premalign bir hastalıktır (4). Yapılan çalışmalarda OLP'nin malign transformasyon oranının %0-%12.5 arasında değiştiği bildirilmiştir (5). Atrofik, eroziv ve eritematöz OLP lezyonlarının daha yüksek malign transformasyon riski taşıdığı bilinmektedir (6).

Mikro RNAlar (miRNA), 9-23 nükleotid uzunluğunda küçük, fonksiyonel protein kodlamayan, tek iplikli RNAlardır. Genellikle mesajcı RNA (mRNA) gen anlatımı üzerinde, yani posttranskripsiyonel aşamada etki gösterirler. Özellikle memelilerde, miRNAların oldukça fazla çeşit ve sayıda geni kontrol ettiği öngörülmektedir ve seviyelerindeki herhangi bir değişim hücre metabolizması ve homeostazında dengesizliklere neden olup, hastalık oluşumuna öncülük edebilmektedir. Sonuç olarak miRNA'da oluşabilecek herhangi bir mutasyon, anlatım bozukluğu veya fonksiyon kaybı nörodejeneretif hastalıklardan diabete, kalp hastalıklarından kansere kadar çok geniş spektrumlu pek çok hastalık türlerinden biri ile sonuçlanabilir. Ayrıca miRNA gen anlatımlarının sağlıklı ve patalojik dokularda farklı tespit edilmesi, hastalıkların oluşum süreçleri hakkında daha ayrıntılı bilgi elde edilmesine olanak sağlamıştır (7).

Son zamanlarda birçok çalışmada miR-21'in; tümörogenezis, ilerleme ve metastazı içeren kanserin birçok prosesinde yer aldığı gösterilmiştir (8). Bir prekanseröz lezyon olan OLP'nin patogenezinde ve kansere dönüşüm mekanizmasında miR-21'in rolünü değerlendirmek için miR-21'in ve hedeflediği genlerin ifade düzeyinin belirlenmesi gerekmektedir. Bu tez çalışması kapsamında miR-21 ve miR-21'in hedef genlerinden p53 ve p63'ün sağlıklı kontrol ve OLP hasta gruplarında anlatım durumlarını karşılaştırarak OLP'nin moleküler patogenezinde ve malign potansiyelinde bu genlerin rolü araştırılmıştır. Böylece OLP'nin halen kesin olarak açıklanamayan patogenezinin ve kansere dönüşüm mekanizmasının anlaşılması, yeni ve etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine ışık tutacak veriler elde edilmesi amaçlanmıştır.

Hastalığın tedavisinin daha etkin bir biçimde yapılabilmesi için öncelikle hastalığın oluşum mekanizmalarının tam olarak anlaşılabilmesi, patogenezinin aydınlatılması gerekmektedir. Bu bağlamda yapmış olduğumuz çalışma hastalığın patogenezinde ve malign potansiyelinde rol oynayabilecek faktörleri ortaya çıkarmaya yöneliktir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ORAL LİKEN PLANUS

Liken planus hastalığı ilk kez 1869'da Erasmus Wilson tarafından tanımlanmıştır (9). LP epitelyal hücrelere karşı T hücrelerinin inatçı birikimi ile karakterize olan, kütanöz ve mukozal yüzeyleri tutan kronik, immünolojik, inflamatuar bir hastalık olarak tanımlanır (1).

1895' te Wickham LP lezyonlarının üzerindeki beyaz çizgiyi tarif etmis□tir (9). Oral lezyonların histolojik açıdan tanımlanması ise 1906'da Dubreuilh tarafından gerçekleştirilmiştir (10,11).

LP'ta deri tutulumunun yanında, mukoza, saçlı deri ve tırnak tutulumları da görülebilmektedir. Hastalık deri ve mukozaları aynı anda etkileyebildiği gibi, sadece deri veya sadece mukoza tutulumu ile seyredebilir. Oral mukoza lezyonları geliştiğinde hastalık oral liken planus (OLP) olarak adlandırılır (2). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre OLP, baş ve boyun squamoz hücreli karsinomaya dönüşme riski olan premalign bir hastalıktır (4).

2.1.1. Epidemiyolojisi

OLP tüm dünyada %0,5 ile %2,2 arasındaki oranlarında görülmektedir (2). Genellikle hayatın 5. ve 6. dekatlarında daha sık görülmekle birlikte kadınlarda görülme oranı erkeklerin iki katı kadardır. Erkeklerin kadınlara oranla daha erken yaşta OLP hastası oldukları çalışmalarda gösterilmiştir (12). Çocuklarda ise OLP çok nadir görülür (13). Çocuklarda OLP'nin klinik görünümünün yetişkinlere benzer olduğu bildirilmektedir. Çocuklarda OLP sıklıkla eşlik eden kütanöz bir hastalıkla birlikte görülür (14,15).

Gümrü'nün Türk populasyonunda 370 OLP hastası üzerinde yaptığı çalışmaya göre; OLP hastalarının %70'i kadın, %30'u erkek olup kadınların yaşları 50-59 arasında, erkeklerin yaşlarını ise 40-49 arasında bulmuştur (16).

OLP, en sık görülen noninfeksiyöz ağız mukozası hastalığıdır (17). Aynı zamanda OLP oral mukozanın tüm beyaz lezyonlarının yaklaşık olarak % 9' unu oluşturmaktadır (18).

OLP'de oral tutulum oldukça sık gözlenir ve sadece oral bölgenin etkilendiği vakalar da mevcuttur (19). OLP, kendiliğinden iyileşme şansı düşük olan; sistemik

LP'ye göre çok daha kronik seyreden ve yaklaşık 25 yıl sürebilen lezyonlardan oluşmaktadır. Oral liken planusun spontan gerileme oranı düşüktür. Literatürde spontan gerileme oranı % 6,5 olarak bildirmiştir (18).

2.1.2. Klinik Bulgular

OLP'de mukozal lezyonlar sıklıkla çok sayıdadır ve bilateral, simetrik bir dağılım gösterir. Genellikle küçük, beyaz papüller şeklinde başlayıp yavaş yavaş büyüyüp birleşerek retiküler, halka şeklinde veya plak benzeri paternler oluştururlar. OLP'ye özgü karakteristik görünüm ise Wickham's çizgileridir. Wickham's çizgileri; ağız mukozasında birbirine bağlanan dairesel, eritematöz sınırlı, ağ s□eklinde, beyazımsı çizgiler olarak tanımlanır (2). Lezyonların yaklaşık % 70'i bukkal mukozada, % 9'u palatinal mukozada, % 9'u dilde, geriye kalan %12'si de dudak mukozası, alveoler mukoza, gingiva ve ağız tabanında gözlenmektedir (20).

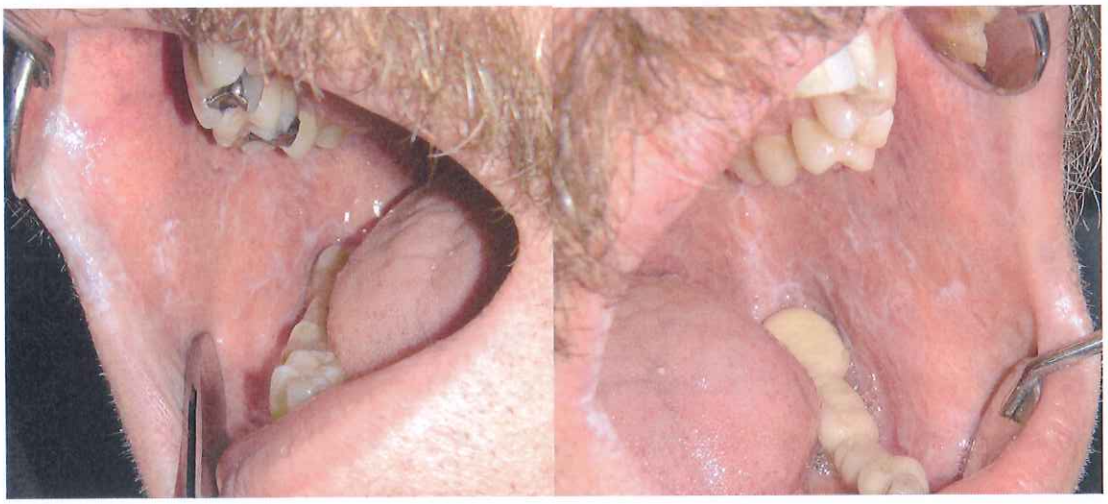
Gümrü ve ark.'nın Türk populasyonundaki OLP hastalarında yaptığı çalışmaya göre hastaların %47'sinde birden fazla alanda lezyon görülmüştür. %88 bukkal mukozada, %27 dilde, %26 dişetinde, %8 labial mukozada, %8 sert damakta, %5 alveol sırtında, %3 ağız tabanında lezyon görülmüştür. Yumuşak damak %1,4 ile orafarinks %0,3 olup en nadir görülen yerlerdir (16).

OLP'nin çeşitli formları tanımlanmıştır ve bunlar aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır (11);

- retiküler,
- plak,
- eroziv/ülseratif,
- atrofik,
- büllöz,
- papüler,
- hipertrofik.

OLP' de birkaç klinik form aynı anda izlenebilmektedir. Retiküler tip, OLP' nin en yaygın tipidir. Retiküler tip OLP'de karakteristik olarak Wickham's çizgileri görülür. Retiküler tip esas olarak posterior bukkal mukozayı etkilemekte olup biteral, simetrik tutulum gösterir (Şekil 2-1) (11).

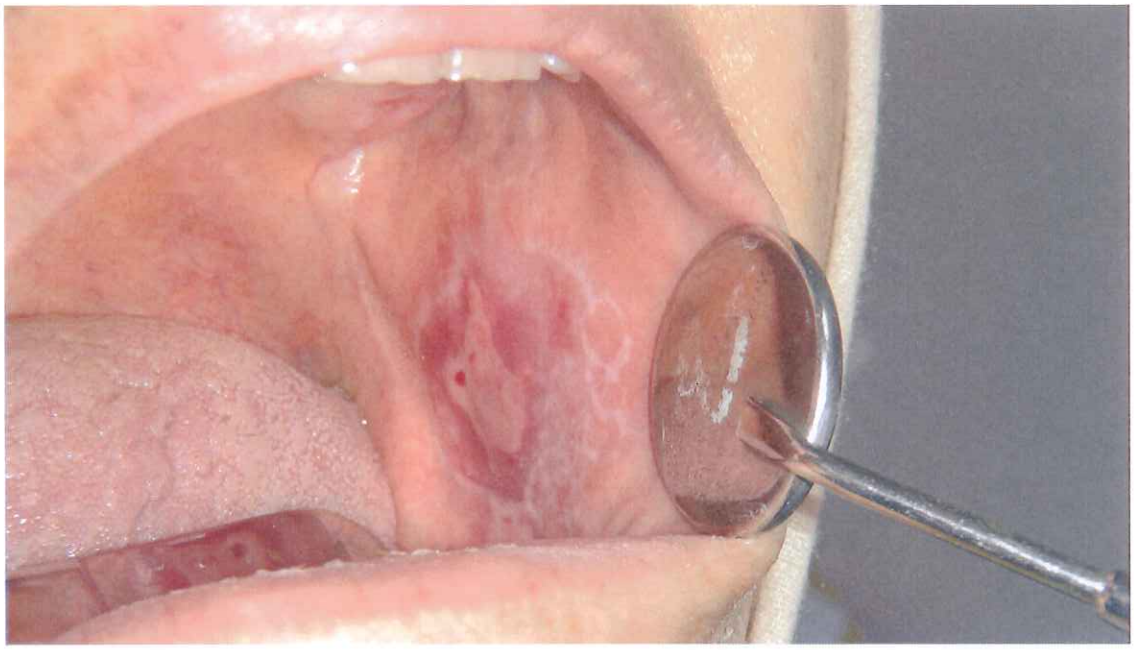
Şekil 2-1: Retiküler tip OLP'de bilateral tutulum



Retiküler OLP' nin bir tipi olan plak benzeri form klinik olarak lökoplakiye benzer fakat multifokal dağılım gösterir. Düz yüzeyli, yassı görünümden, düzensiz, yüzeyi kalkık görünüme kadar değişik şekillerde olabilir. Bu tip sıklıkla dil dorsumunda ve bukkal mukozada görülür. Plak benzeri form da dahil olmak üzere retiküler lezyonlar çoğunlukla asemptomatiktir (2,17,21). Bu nedenle hastalar genellikle lezyonların farkında olmaz. Rutin ağız içi kontroller yapılırken lezyonlar farkedilir. Bazı OLP'li hastaların sıcak ve baharatlı yemeklerde hassasiyet, oral mukozada sertlik ve yanma şikayetleri olabilir (22).

Eroziv OLP ışınsal, keratotik çizgilerle çevrili eritematöz ve ülsere alanlar şeklinde görülür (Şekil 2-2). Yapışık dişetini etkilediğinde deskuamatif gingivitis tablosu oluşturur. Lezyonlar zamanla yer değiştirebilir ve multifokal olma eğilimindedir. Erosiv lezyonlar retiküler lezyonların tersine hastada değişik derecelerde ağrı ve rahatsızlığa neden olurlar. Nadiren bül oluşumu da görülebilir (17). Eroziv lezyonlarda nadiren spontan gerileme olur ve benzer klinik özellikler gösteren diğer otoimmun vezikülobüllöz hastalıklarla karıştırılabilir. Hastalığın kesin teşhisi için etkilenen dokunun histopatolojik incelemesi gerekmektedir (21,23).

Şekil 2-2: Eroziv tip oral liken planus



Atrofik tip OLP'de klinik görünüm genellikle difüz, kırmızı ve çevresinde beyaz sitrialar izlenen şekildedir. Sitrialar lezyonun atrofik kısımlarının çevresinde daha sıklıkla belirgindir. Eritroplakiye benzer şekilde gözlenir. Semptomlar mukozal hassasiyetten ağrıya kadar değişir. Vakaların yaklaşık %13 ünde lezyonlar kendiliğinden ortadan kalkmaktadırlar (24).

Büllöz tip OLP çok nadir görülür. Genellikle liken planus pemfigoides ile ilişkilidir. Atrofik ve büllöz tip OLP'de ağrı da vardır (25).

Papüler tip OLP'de büyüklükleri 0,5–1 mm boyutlarındaki beyazımsı papüllerin tek başlarına bulunması veya birleşerek plak oluşturması tipiktir (25).

2.1.2.1. Ekstraoral Tutulum

OLP hastalarında cilt, cilt ilaveleri ve diğer mukozalarda da lezyonlar görülebilir. OLP oral mukoza yanında deri, vulvar ve vajinal mukoza, penis, saçlı deri ve tırnakları da tutabilir. OLP hastalarının %15'inde kütanöz lezyonlar görülür. Karakteristik deri lezyonları olan Wickham's çizgileri ve menekşe renginde, kaşıntılı papüllerdir. Papüller çizgisel, halka şeklinde veya geniş yayılımlı olarak değişik şekillerde olabilirler. Hemen hemen tüm deri bölgeleri etkilenebilmekle beraber bileklerin fleksör yüzeyi en sık tutulan alanlardır (26). Kütanöz LP kolaylıkla tanınamayacak başka atipik formlarda da görülebilir. Deri lezyonları yavaş gelişir ve % 85'i 18 ay içinde geriler (21).

Kadınlarda en sık görülen ekstraoral tutulum alanı genital mukozadır ve OLP'li kadınların %20'sinde görülür. Vulva, vagina ve dişeti tutulumuyla seyreden LP hastalığı "vulvovaginal-gingival sendrom" olarak bilinir. Eritematöz ve eroziv lezyonları olan hastalarda yanma, ağrı, vajinal akıntı şikayetleri rapor edilmiştir. Genital LP'nin malign değişim riski vardır (27,28,29,30).

Penogingival sendrom ise vulvovaginal sendromun erkeklerde görülen biçimidir. Penil LP, nadir görülür ancak malign transformasyon vakaları mevcuttur (31).

Liken planopilaris hastalığın saçlı deri ve saç foliküllerini tutan, skarlaşan alopeşiye yol açan bir başka tipidir (12).

Özofagus liken planusu ise OLP hastalarında sıklıkla görülür. Hastalık oldukça ağrılı semptomlar verir ve disfaji en sık rastlanılan şikayettir. Malign transformasyon henüz rapor edilmiş olmasa da tedavi edilmeyen özofagus liken planusu kronik ağrı ve daralmaya neden olabilir (32,33,34,35,36).

LP ayrıca tırnakları tutabilir, hastaların %10'unda tırnaklar da etkilenir (26). Bu durumda tırnakta incelme, bombeleşme ve yarılmaya neden olur. Skar oluşumuyla iyileşmeden sonra derinin üst tabakası tırnak kenarına yapışarak nadir görülen fakat karakteristik bir tırnak görünümüne yol açar. Fakat tırnak ve saçlı derinin tutulumu OLP hastalarında nadirdir (12).

OLP'li hastalarda ekstraoral tutulum oküler, anal, nazal, larengeal, otik, gastrik gibi bir ya da daha fazla bölgede olabilir fakat nadirdir (12).

2.1.2.2. Ayırıcı Tanısı

Benzer klinik görünüme sahip lezyonların değerlendirilmesi OLP'nin ayırıcı tanısında önemlidir. OLP'nin, lökoplaki, kandidiazis, pemfigus, skatrisyal pemfigoid, rekürrent aft, lupus eritematozus, keratozis gibi lezyonlarla ayırıcı tanısına klinik muayene ve histopatolojik inceleme ile gidilmektedir. Klinik tanıyı doğrulamak, displazi ve malignite olasılığını dışlamak için oral lezyondan biyopsi alınması ve histopatolojik değerlendirme yapılması çok önemlidir (37,38).

Büllöz hastalıkların OLP'den ayrımında perilezyonel mukoza örneğinin immunflorasan incelemesi faydalı olmaktadır. İmmunflorasan inceleme tanı için yeterli histopatolojik bulgular olmadığında ve deskuamatif gingival OLP formlarında önerilmektedir. Perilezyonel mukozadan alınan biyopsi örneğinin immunflorasan

incelemesinde bazal membran zonunda lineer dizilimde fibrin ve kaba fibrinojen birikimi izlenir. Fibrinojen birikimi olmadığında sitoidler izlenebilir (14).

2.1.3. Etyolojisi

OLP'nin etyolojisi halen tam olarak bilinmemekle birlikte bu konuyla ilgili birçok çalışma yapılıp farklı fikirler öne sürülmüştür. OLP'nin etiyolojisinde, psikolojik faktörlerin, tütün çiğneme, sigara içme alışkanlığının, genetik faktörlerin, kandida enfeksiyonlarının, hematolojik anomalilerin, immünolojik faktörlerin ve nonsteroidal antienflamatuvar ilaçların rol oynadığını gösteren birçok çalışma yapılmıştır (3,39,40). Bu faktörlerin çoğunun, primer faktör olmaktan ziyade, olaya eklenen ve alevlendiren sekonder faktörler olduğu bilinmektedir (41).

Literatürde ayrıca, OLP'nin sıklıkla, diabetes mellitus, artrit, romatizma, kronik stres sendromu, viral enfeksiyonlar, hipertansiyon, böbrek hastalıkları, özellikle de hepatit gibi kronik karaciğer hastalıkları, ülseratif kolit gibi hastalıklarla bir arada bulunmasına dikkat çekilmiştir. Bu hastalıkların bulunduğu kişilerde benzer mekanizmalarla OLP'ye de yatkınlık bulunabileceği savunulmuştur (42,43).

2.1.3.1. Genetik Faktörler

OLP'nin etyolojisinde genetik predispozisyonun rolü olduğu görüşünden sonra insan lökosit antijeni (HLA) ile OLP ilişkisini gösteren bir çok çalışma yapılmıştır. (44). İlk olarak Lowe ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalıs□mada, bir grup ingiliz LP hastasında HLA-A3'te anlamlı bir artış tespit edilmiştir (45). HLA-DR1 ile idiyopatik kütanöz LP ilişkisi çalışmalarda gösterilmiştir ancak OLP ile ilişkisi bulunamamıştır (46). Porter ve ark. OLP hastalarını da kapsayan gruplarla yaptıkları çalışmada HLA-DR3, HLA-DR9, HLA-B27, HLA-B51 gibi çeşitli doku antijenlerinde artış olduğunu bildirmişlerdir (47). HLA-DR6 ile patogenezinde Hepatit C virüs ile OLP'nin ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (48,49,50).

OLP etyolojisinde Th1/ Th2 sitokin polimorfizmi araştırılmaktadır. IL-18, IL-4 (51,52), IL-6 (53), TNF-alfa (52,54,55), IL-10 (55,56) ve INF-gama'nın (52,54) OLP yatkınlığına ve ilerleyişine etkisi çalışmalarda gösterilmiştir.

Çinli bir ailenin OLP'li 5 bireyinde yapılan genetik çalışmada 3p14-3q13 kromozomunda mutasyon tespit edilmiştir. Bu mutasyonun OLP'den sorumlu faktör olabileceği belirtilmiştir (57).

Bütün bu çalışmalar sonucunda, genetiğin OLP'nin etyolojisinde belirleyici olduğunu söylemek için henüz çok erken olsa da farklı coğrafik bölgelerde bu bulguların ileri çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir (58).

2.1.3.2. Viral Enfeksiyonlar

OLP'nin etyolojisi ile ilgili en geniş araştırılan virüsler Human papilloma virüs (HPV) ve Hepatit C virüs (HCV)'tür. 3 adet meta analiz çalışmasında HCV ile OLP arasındaki güçlü ilişki dünyanın tüm bölgelerinde gösterilmiştir (59,60,61). Bu güçlü ilişki HCV'nin hepatositlerden başka hücreleri de örneğin epidermal hücreleri enfekte etmesiyle ve immün hücrelerin aktivasyonunun tekrarlanması, otoimmün hastalık gelişimi riskinin artması gibi sonuçlara neden olan HCV'nin yüksek mutasyon özelliği ile açıklanabilir (62). HCV ile enfekte olan hastalarda genelde morbiditeyi arttıran ekstrahepatik belirtiler gelişmektedir. HCV enfeksiyonu eroziv OLP hastalarında daha sık görülmektedir. OLP'li hastaların serumunda HCV viral sekanslarının bulunması HCV ile OLP ilişkisini desteklemektedir. HCV'nin genellikle OLP dokusunda replike olarak mukozal hasarın patogenezine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda HCV spesifik T hücreleri, kronik HCV ve OLP hastalarının oral mukozalarında gösterilmiştir (14).

HPV ailesinden 4 adet alt grubunun LP'nin oral belirtilerinin ortaya çıkmasıyla ilişkili olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Bunlar; Herpes Simpleks (63), Epstein-Barr (63,64), Sitomegalovirüs (65,66) ve Herpes virüstür (66,67). Ancak bu ajanların OLP ile ilişkili olduğu şüphelidir, zira enfeksiyon var olan OLP lezyonunun üzerine eklenmiş de olabilir (68).

HPV ile OLP lezyonları arasında yüksek ilişki olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Syrjanen ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınladıkları sistemik çalışmada HPV ile OLP arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (69). HPV prevalansı arttıkça OLP lezyonlarının şiddetinin arttığı çalışmalarla kanıtlanmıştır (70,71,72). Bu bulgulara göre HPV, OLP'nin etyolojisinde rol oynayabilir ayrıca HPV'nin potansiyel malign hastalıkların maligniteye dönüşümüyle de ilişkili olduğu bilinmektedir. OLP'de ülseratif lezyonların sıklığının HPV enfeksiyonuna yatkınlığı arttırdığı ve kronik steroid kullanımının HPV virüs replikasyonunu arttırdığı bilinmektedir (69,72). Bu nedenle HPV'nin tek başına OLP'nin etyolojisinde ve malign transformasyonunda rol

oynadığını söylemek olanaksızdır. Ancak HPV'nin varlığının, karsinojen ajanların etkinliğini ve malign transformasyon riskini arttırdığı söylenebilir (71,73,74).

HIV enfeksiyonu olan insanlarda likenoid lezyonlar olduğunu rapor eden birkaç çalışma olsa da bu lezyonların HIV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan zidovudine ya da ketaconazole terapi ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (75,76).

2.1.3.3. Sistemik Hastalıklar

OLP hastalarında karaciğer hastalıklarının görülme sıklığını inceleyen çalışmalar, OLP ile primer biliyer siroz veya kronik aktif hepatit arasındaki kesin ilişkiyi kanıtlamada başarısızlığa uğramıştır. Yine de vaka kontrollü retrospektif analizler, OLP'de karaciğer hastalıklarının yüksek bir insidans gösterdiğini tespit etmiştir (77,78).

OLP hastalarında diabetes mellitus riskinde artış olmadığı, ancak OLP gelişen diabetlilerde atrofik-eroziv lezyon sıklığında artış ve dil üzerinde daha büyük lezyonların gelişimi saptanmıştır (79). OLP'nin Tip 1 diabetes mellitus hastalarında görülme prevalansının tip 2'ye göre belirgin oranda yüksek olması patogenezinde otoimmunitenin önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (80).

2.1.3.4. Psikojenik Faktörler

Wilson, LP'yi ilk tanımladığında etyolojik faktör olarak histeri, anksiyete ve depresyondan söz etmiştir. Daha sonra hem kütanöz LP hem de OLP'de psikolojik faktörlerin önemli rol oynadığı öne sürülmüş, hastalığın daha çok yorgun, stresli, sinirli kadınlarda görüldüğü bildirilmiştir. Stresin, akut alevlenmelere neden olan en önemli etyolojik faktör olduğuna inanılmaktadır. Geçmiş yıllarda yapılan bazı çalışmalar, psikososyal travma hikayesi olan hastalarda OLP'nin artmış sıklığına dikkat çekmektedir (81).

OLP'li hastalarda endişe, stres, depresyon ve psişik bozukluklara yatkınlık izlenmektedir. Klinik olarak daha semptomatik seyreden eroziv tip OLP hastalarında, depresyon skorlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Lezyonlara bağlı gelişen anksiyete ve kortizol salgısının yüksekliği, stres ile OLP arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Hastaların stresli dönemlerinde OLP lezyonlarının aktif hale geçtiği bilinmektedir. Bu sebeple gerektiğinde bu hastalara psikolojik destek verilmesi önerilmektedir (14).

2.1.3.5. Tetikleyici Faktörler

Dental işlemlere bağlı mekanik travma, sıcak, tütün ürünlerine bağlı irritasyon, dişlerin keskin kenarlarının friksiyonu, yüzeyi düzgün olmayan ve iyi oturmayan protezler, dudak ve yanak çiğneme gibi alışkanlıklar OLP lezyonlarının şiddetini arttırabilir. Bunun gibi nedenlerle travmaya maruz kalan bukkal mukoza, dilin lateral kısımları gibi alanlarda eroziv lezyonların gelişmesi Koebner fenomeni ile açıklanabilir. Bu faktörler azaltıldığında veya ortadan kaldırıldığında lezyonlarda hafifleme veya kaybolma izlenebilir (15).

Dental plak ve taşlar gingiva bölgesindeki OLP'nin prognozunu kötüleştirebildiği gibi eritematöz ve eroziv gingival lezyon gelişimini de artırabilir. Dolayısıyla lezyonlarda subjektif ve objektif iyileşme sağlanabilmesi için OLP hastalarına uygulanacak hijyen prosedürleri etkili olmalıdır (26).

Neumann ve ark. 611 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, sigara kullanan insanlarda retiküler ve atrofik formda OLP'nin görülme sıklığının kullanmayan hastalara göre daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir (82).

2.1.4. Patogenezi

Birçok hücre tipi, ekstrasellüler matriks protenleri ve kemokinler farklı yollardan aktivasyon ile OLP'nin başlangıcına katkıda bulunurlar. Hastalığın patogenezinde etkili olduğu düşünülen mekanizmalar genel olarak antijene özgü olan ve olmayan mekanizmalar olarak ayrılabilir.

Antijene özgü mekanizmalar bazal keratinositler tarafından antijen sunumu ve CD8+ sitotoksik T hücreleri tarafından antijen spesifik keratinositlerin öldürülmesini kapsar. Spesifik olmayan mekanizmalar ise OLP lezyonlarındaki mast hücre degranülasyonunu, kemokinler ve matriks metalloproteinaz aktivasyonunu içerir. Bu mekanizmalar yüzeyel lamina propriada T hücre birikimi, bazal membran yıkımı, intra epitelyal T hücre migrasyonu ve keratinosit apoptozisine neden olur (21). Son olarak dolaşımdaki antikorlardan desmoglein 1 ve 3 (83) ile IgA ve IgM (84) OLP'de hümoral immünitede rol oynadığı gösterilmiştir.

OLP'nin patogenezinde gen polimorfizminin etkisi araştıran çalışmalar da literatürde mevcuttur. Fujita ve ark. tarafından 2009 yılında yayınlanan pilot çalışmada, TNFR2 +587 gen polimorfizmi ile OLP'ye yatkınlık arasında bir ilişki olabileceği öne sürülmüştür (85). Fonseca-Silva ve ark.'nın 2012 yılında yayınlanan çalışmalarında ise

DNMT3B (C46359T) polimorfizmi ile OLP oluşumu arasında bir ilişki bulunmuştur (86). OLP'nin patogenezinde genlerin etkinliğini araştıran çalışmalar mevcut olsa da bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (87).

2.1.4.1. Antijene Özgü Mekanizma

Öncelikle CD8+ T hücresi antijen reseptörü, hedef bazal keratinosit hücresindeki major histokompatibilite kompleks (MHC) class 1'e bağlı spesifik yabancı bir antijene bağlanır. Daha sonra, varsayımsal olarak "isteksel sitotoksik aktivite (request cytotoxic activity/RCA)" hücre yüzey molekülünü taşıyan CD8+ T hücresi bağlanacağı CD4+ T hücresini arar. CD4+ T hücresi, kendi antijen reseptörü aracılığıyla antijen sunan hücre (bazal keratinosit veya langerhans hücresi) üzerindeki MHC class II 'ye bağlı yabancı bir başka antijen ile bağlanırken, diğer taraftan da "RCA reseptörü"nü (RCA R) taşır. RCA ve RCA R arasındaki bağlantı, MHC class II + antijen sunan hücrenin stimüle edici etkisiyle birlikte CD4+ T hücresinde T helper (Th)1 farklılaşmasını başlatır ve daha sonra interlökin (IL)-2 ve interferon (IFN)-γ salgılanır. IL-2 ve IFN-γ için reseptörler CD8+ T hücresinde bulunur fakat sadece spesifik CD8+ T hücresi antijen reseptörünün MHC class 1 ve/veya RCA ve RCA R bağlantısı ile birlikteliğini takiben salgılanır. CD4+ Th 1 sitokinleri (IL-2 ve IFN-γ) CD8+ T hücresi tarafından saptanır ve hedef hücrenin (bazal keratinosit) yıkımı için kullanılır. CD4+ ya da CD8+ T hücresinin keratinosit aktivasyonunu takiben reseptör-antijen-MHC trimerizasyonu ya da viral enfeksiyonlar, bakteriyel ürünler, mekanik travma, sistemik ilaçlar gibi eksojen ajanlar veya kontakt duyarlılık, keratinosit sitokin ve kemokin sekresyonunu uyarır, bu da lenfosit ekstravazyonunu ve gelişmekte olan OLP lezyonu bölgesine lenfosit migrasyonunu arttırır (21,35,88,89).

2.1.4.2. Non-Spesifik Mekanizma

Yapılan çalışmalar OLP patogenezinde pek çok non-spesifik mekanizmanın rol oynayabileceğini varsaymaktadır. Bu mekanizmalar aşağıdaki gibi sıralanabilirler:

1. T hücre serileri tarafından stimüle edilen mast hücresi kemotaksisi ve degranülizasyonu,

2. Mast hücresi TNF-α tarafından stimüle edilen endotelyal hücre adezyon molekülü ekspresyonu,

3. Mast hücre kimaz tarafından T hücre MMP-9 aktivasyonu,

4. Epitelyal bazal membran yıkımı ile tetiklenen keratinosit apoptozisi,

5. Bazal membran aralıklarına intra-epitelyal CD8+ T hücre migrasyonu,

6. T hücre serileri tarafından uzatılan inflamatuar hücre sağ kalımı,

7. Keratinosit kaynaklı kemokinler tarafından non-spesifik T hücre toplanması (21,35).

2.1.4.3. Birleştirici Hipotez

OLP lezyon bölgesinde keratinositlerin üzerindeki MHC class 1 molekülüyle ilişkili olarak OLP antijeni oluşmaktadır. Antijene özgü CD8+ sitotoksik T lenfositleri OLP epitelinde (muhtemelen CD4+ Th-1 hücrelerinin yardımıyla) aktive olurlar ve TNF-α'yı salgılayarak keratinositlerin apoptozunu tetiklerler. Ancak bu aşamada sitotoksik T lenfositlerinden salgılanan granzim B ve Fas'ın önemi göz ardı edilmemelidir. TNF-α lezyonel MMP'ler aracılığıyla aktive edilmekte ve sitotoksik T lenfositlerin (CTL) yüzeyinden salınmaktadırlar. Aktive olmuş T hücreleri intra-lezyonel klonal ekspansiyona maruz kalmakta; RANTES (aktivasyonla regüle olan, normal T hücreleri, oral keratinositler, mast hücreleri gibi bazı hücrelerde üretilen kemokinler) ve diğer sitokinleri salgılamaktadır. RANTES ve diğer sitokinler ise mast hücrelerinin CCR1 (hücre yüzeyinde bulunan RANTES reseptörlerinden biri) üretimini yeniden düzenlemekte ve lezyonun içine doğru mast hücrelerinin migrasyon ve degranülasyonunu stimüle etmektedirler. Degranüle olmuş mast hücreleri, lenfosit adezyonu ve ekstravazyonu için endotel hücrelerinin adezyon molekülü üretimini yeniden düzenleyen TNF-α'yı üretirler. Mast hücrelerinden salınan TNF-α, OLP lezyonlarında T hücrelerinden RANTES ve MMP-9 salgılanmasını da yeniden düzenler.

Aktive olmuş lezyona ait olan T hücreleri (muhtemelen keratinositler) ekstravaze olmuş lenfositleri OLP epiteline doğru çeken kemokinleri salgılarlar. Degranüle olmuş mast hücrelerinin direkt olarak kendisinden veya OLP lezyonlarındaki T hücrelerinden salgılanan MMP-9'un aktivasyonu sağlanarak epitelyal bazal membranı yıkan kimaz salınmaktadır. Epitelyal bazal membranın yıkıma uğramasıyla lenfositlerin OLP epiteline geçişleri kolaylaşmaktadır (21,35,88,89).

2.1.5. Histopatolojisi

OLP'nin histopatolojik oluşumları; keratinositlerin apoptozisi ile birlikte bazal hücre tabakasında sıvılaşma, epitel ve bağ dokusu arasında yoğun bant şeklinde lenfositik infiltrat, fokal hiperkeratinize epitel alanları, retepeglerin kısaldığı ve testere dişi görünümü aldığı atrofik epitel alanlarını içerir (90,91). Dejenere keratinositleri simgeleyen eozinofilik kolloid cisimcikler (Civatte cisimcikleri) yüzey epitelinin alt yarısında sıklıkla görülür (90). Epitelyal bazal membran değişiklikleri OLP'de sıklıkla görülür ve yarılma, ayrılma, katlanmalara neden olur (21,92,93). Bazı vakalarda bazal hücre dejenerasyonu ve ödemin bir sonucu olarak lamina propria ve epitel arasındaki kohezyon eksikliği subepitelyal bül formasyonuna yol açabilir (94). B hücreleri ve plazma hücreleri OLP'de nadirdir ve kompleman birikimi kesin bir bulgu değildir. Bazı örneklerde bazal membran sınırında çizgisel tipte fibrinojen ve fibrin birikimi görülür. Kolloid cisimcikler fibrin, immunglobülin M (IgM), kompleman 3, kompleman 4 ve keratin içerebilir. Ağır fibrin birikimi olan alanlarda laminin ve fibronektin boyaması olmayabilir ve kolloid cisimcik formasyonu bu bölgelerde bazal membran yıkımını düşündürür (21,35,95).

Epitelin bazal tabakasında hidrofik dejenerasyon ve bağ dokusunun yüzeyel bölümlerinde lenfosit infiltrasyonu görülmektedir (96).

Perilezyonel mukoza örneğinin immunflorasan incelemesi diğer büllöz hastalıkların ayrımında faydalı olmaktadır. Ancak immunflorasan inceleme tanı için yeterli histopatolojik bulgular olmadığında ve deskuamatif gingival OLP formlarında önerilmektedir. Perilezyonel mukozadan alınan biyopsi örneğinin immunoflorasan incelemesinde ise bazal membran zonunda lineer dizilimde fibrin ve fibrinojen birikimi izlenir (14,41).

OLP'nin histopatolojisinde tanısal özellikler aşağıdaki gibi özetlenebilir:

· Bazal hücrelerde likefaksiyon dejenerasyonu

· Lenfositlerden oluşan yoğun bant tarzında infiltrasyon

· Skuamoz epitelde normal maturasyon

· Retepeglerde testere dişi görünümü

· Civatte cisimcikleri

· Hiperkeratoz (97).

2.1.6. Malign Potansiyeli

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre OLP, baş ve boyun skuamoz hücreli karsinoma dönüşüm riski olan premalign bir hastalıktır (4). İlk kez 1910 yılında bir OLP hastasında oral skuamoz hücreli karsinoma olgusu yayınlandığından beri günümüze kadar yapılmış çeşitli çalışmalarda OLP'nin malign transformasyon oranının %0-%12.5 arasında değiştiği bildirilmiştir (5). Atrofik, eroziv ve eritematöz OLP lezyonlarınındaha yüksek malign transformasyon riski taşıdığı bilinmektedir (98). Lokalizasyon bakımından en yüksek malign transformasyon riskinin dildeki OLP'de olduğu bildirilmiştir (99). Cinsiyet açısından bakıldığında ise kadınlarda erkeklere göre malign transformasyon riski daha yüksektir (100,101). Fang ve ark. OLP'nin malign transformasyonuyla ilgili yaptıkları çalışmada, eroziv formda olan, alkol/sigara kullanan ve yaşı ilerlemiş hastalarda malign transformasyon riskinin arttığını belirtmişlerdir (102).

OLP'nin malign transformasyonu ile bazı enfeksiyonların ilişkili olduğu gösterilmiştir. Candida albicans OLP'nin malign transformasyonunda önemli bir faktördür (15,103). Bu nedenle OLP hastalarında oral fungal enfeksiyonların tedavisi önerilmektedir (104). Hepatic C virüs enfeksiyonlarının da OLP hastalarında oral kanser riskini arttırdığı bildirilmektedir (101).

OLP'nin malign transformasyonunda immünosüpresyonun da etkili olabileceği düşünülmektedir (105). Ancak bu konu tartışmalı olup yine de OLP'nin tedavisinde kullanılacak immünosupresif ilaç seçenekleri (kortikosteroidler, siklosiporin, tacrolimus, azathioprin) değerlendirilirken dikkatli olunmalıdır (5).

1985 yılından günümüze OLP'nin malign potansiyeli ile ilgili yapılmış 4 retrospektif çalışmada da malign transformasyon oranı %1.5'in altında bulunmuş olup takip süreleri 4.5 ile 7.5 yıl arasında değişmektedir (106). OLP'nin malign potansiyeli ile ilgili 2071 kişi ile yapılmış en geniş retrospektif çalışmada ise oral kanser gelişimi %5.9 oranında bulunmuştur (107). OLP'ye bağlı malign transformasyon gelişimi ile ilgili farklı fikirler öne sürülmektedir. Bu konu ile ilgili yapılmış birçok çalışma olmasına rağmen OLP tanısı için gerekli kriterler hala sorgulanmaktadır. Bazı çalısmalarda OLP klinik ve histolojik olarak tanı konulurken bazılarında sadece klinik değerlendirme yapılmıştır. Klinik olarak OLP teşhisi konulmuş olan bazı vakaların,

gerçekte OLP değil de likenoid displazi olabileceği öne sürülmüştür. Bununla birlikte hastalarda tipik OLP kriterlerinin saptanarak yapıldığı bazı çalışmalarda, squamoz hücreli karsinom gelişme riskinin istatistiksel olarak belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir (14). Mevcut çalışmaların eksik taraflarından biri de hastaların sigara kullanımının sorgulanmamasıdır (108). OLP'nin malign transformasyonunu değerlendirmek için kullanılan Krutchkoff kriterleri ise aşağıdaki gibidir:

A. Teşhis

Klinik teşhis histopatolojik değerlendirme ile doğrulanmalıdır. Aşağıdaki 4 histopatolojik kriterden en az 2'si bulunmalıdır:

-Hiperkeratoz ya da parakeratoz

-Testere dişi retepegler

-Lenfositlerin superfisiyal infiltrasyonu

-Basal hücre likefaksiyonu

B. Hastanın Hikayesi ve Takibi

1- Anamnez formu transformasyon alanı, lezyonun klinik özellikleri ve hastanın geçmişi ile ilgili bilgileri de içerecek şekilde yeterli bilgileri içermelidir (Yaş, cinsiyet, lezyonun lokasyonu, lezyonun klinik görüntüsü anamnezde bulunmalıdır).

2- Transformasyon tespit edildikten sonra minimum 2 yıl takip edilmeli ve tüm klinik değişiklikler kayıt altına alınmalıdır.

C-Sigara Kullanımı

Malign transformasyon ile konvansiyonel karsinom ayrımını yapabilmek için sigara kullanımı alışkanlığı kesinlikle kayıt altına alınmalıdır (103).

Onkogenesisde birçok risk faktörü etkilidir. Bu risk faktörleri; alkol ve sigara kullanımı, kandida enfeksiyonları, HPV enfeksiyonu, beslenme, genetik ve herediter faktörler, OLP'nin tedavisinde kullanılan ilaçların immün süpresif etkisinden bir ya da birkaçı olabilir. OLP'nin malign potansiyelini bu risk faktörlerini de göz önünde bulundurarak değerlendirmek gerekir (101,106,109).

Yapılan retrospektif bir çalışmada OLP'nin diğer baş-boyun kanserleri gibi alan kanserizasyonu gösterdiği belirtilmektedir (110). Yapılan son çalışmalar ise, displazi

saptanması ve malign transformasyon riskinin belirlenmesinde en objektif yolun genetik çalışmalardan geçtiğini belirtmektedir. Oral skuamoz hücreli karsinomu olan vakalarda heterozigosite kaybının değerlendirildiği bir çalışmada kromozom 3, 9 ve 17'de heterozigosite kaybı saptanmıştır. Benzer çalışmalar OLP için de yapılmış ve OLP'deki epitelyal displazi malignite riski olarak değerlendirilmiştir (111).

Oral kanser riskinin OLP kliniği ve tedavisinden bağımsız olduğu belirtilmektedir (14). OLP'nin premalign potansiyelinin bulunması ve oral kanserlerde erken teşhisin sağkalım oranlarını arttırdığı gerçeği OLP'li hastalarda dikkatli ve uzun süreli bir kontrol periyodu gerekliliğini ortaya koymaktadır (14,112).

2.1.7. Tedavisi

OLP lezyonları genellikle asemptomatiktir. Ancak atrofik-eroziv formdaki OLP hastalarında konuşurken, yemek yerken ve çiğnerken ağrı ve yanma olur. Bu nedenle semptomatik OLP hastalarında tedavi gereklidir (15,113,114). OLP kronik bir hastalık olduğu için hastanın medikal hikayesi, psikolojik durumu, tedaviye uyumu göz önünde bulundurularak hasta için en uygun tedavi modülü seçilmelidir (115). Plak ve taş birikimi eritematöz ve eroziv OLP lezyonlarında sıkça görülür ancak iyi bir oral hijyen iyileşmenin sağlanması için gereklidir (116). Mekanik travma, keskin kenarlı tüberküller, kötü yapılmış restorasyonlar ve dental protezler OLP'nin semptomlarını arttıran faktörler olabilir, bu faktörler dikkatle incelenmelidir (117,118).

OLP hastalarının psikolojik profili mutlaka dikkate alınmalıdır. OLP hastalarında kontrol grubu ile kıyaslandığında; yüksek seviye anksiyete, depresyon ve psikolojik hastalıkların en önemli akut alevlendirici faktör olduğu gösterilmiştir (119,120).

Semptomatik OLP'nin tedavisinde birçok tedavi modülü bulunsa da kalıcı tedavi henüz mümkün olamamıştır (115,121). OLP'nin semptomatik tedavisinde kullanılan çeşitli ilaçlar ve tedavi yöntemleri şunlardır (113):

Topikal Kortikosteroidler

- Betamethasone phosphate
- Betamethasone valerate
- Klobetasol propionate

- Fluocinolone acetonide
- Fluocinonide
- Fluticasone propionate
- Hydrocortisone hemisuccinate
- Triamcinolone acetonide

Sistemik Kortikosteroidler

- Prednisone
- Methylprednisolone

Topikal Retinoidler

- Fenretinide Isotretinoin
- Tazarotene
- Tretinoin

Sistemik Retinoidler

- Acitretin
- Etretinate
- Isotretinoin
- Temarotene
- Tretinoin

İmmünosüpresif Ajanlar

- Azathioprine
- Siklosporin

Diğerleri

- Amfoterisin A
- Basiliximab
- Diethyldithiocarbamate

- Dapsone
- Doksisilin
- Enoxaparin
- Glycyrrhizin
- Griseofulvin
- Hydroxychloroquine sulphate
- Interferon
- Levamisole
- Manyetizma
- Mesalazine
- Fenitoin
- Fotoferes
- Psikoterapi
- PUVA
- Refleksoterapi
- Cerrahi
- Tacrolimus
- Talidomid
- Aloe vera (113,122).

OLP'nin etyolojisi tam olarak bilinmediğinden bugüne kadar kesin bir tedavi yöntemi de bulunamamıştır. Öncelikle etken olabilecek faktörlerin eliminasyonunun ardından semptomatik durumlarda çeşitli teropatik ajanlar kullanılmaktadır (123). Tedavi primer olarak semptomatik belirtilerin süresini ve şiddetini azaltmaya yöneliktir. Tedaviye başlanmadan önce hastalığın kesin teşhisi histopatolojik olarak belirlenmeli ve olası bir kandidal enfeksiyon ihtimali değerlendirilmelidir. Çünkü uygulanacak tedavi yöntemleri var olan bir kandidal enfeksiyonu şiddetlendirebilir (124).

Topikal kortikosteroidler OLP tedavisinde en sık kullanılan ajanlardır. İlk aşamada tercih edilen topikal ilaçlar klobetazol propionat, betamethazon valerat, klobetazol butirat ve triamsinolon asetonid içeren preparatlardır (124). Topikal kortikosteroid tedavisinde yan etkiler sistemik kortikosteroid tedavisine göre daha az olmasına rağmen yine de bu ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır. Deri lezyonlarının aksine, topikal kortikosteroid kullanımına bağlı atrofi oral mukozada nadiren gelişir. Topikal kortikosteroid tedavisi sırasında hastaların yaklaşık üçte birinde sekonder kandidiazis gelişebilir (125). Ayrıca bu ilaçların uzun süreli kullanımı biyolojik yararlılıklarını azaltabilir. Bu durumu engelleyebilmek için steroidlerin gün aşırı kullanımları ya da tedaviye kuvvetli etkili olan bir steroid ile başlayıp (örn; klobetazol), orta derecede etkili başka bir steroid (örn; triamsinolone) ile devam etmek önerilebilir (124).

Tedaviye dirençli, eroziv OLP lezyonlarında triamsinolone asetonide, hydrocortisone, deksamethasone ve methylprednisolone'un intralezyonel enjeksiyonu kullanılmaktadır (68,124,126). İntralezyonel olarak triamcinolone acetonide, 10-20 mg/ml olarak 2-4 haftada bir tekrarlanabilir. Ancak steroidlerin intralezyonel olarak sık kullanımı ağrılı bir yöntemdir. Ayrıca bu yöntem her zaman etkili olmayabileceği gibi istenmeyen sistemik doza da neden olabilir (127).

Sistemik kortikosteroid tedavisi; şiddetli, geniş tutulumlu OLP hastalarında ve diğer mukokütanöz alanların da (vajinal, vulval vb.) tutulumu olan, topikal tedaviye dirençli LP hastalarında tercih edilir (2). Sistemik Prednison'un 40-80 mg olarak günlük kullanımı ile yüksek dozlara gerek olmadan tedaviye yanıt alınabilir. Ancak Prednison'un toksisitesi nedeniyle sadece gerekli olduğu vakalarda, mümkün olduğunca en düşük dozda ve en kısa sürede kullanımı önerilmektedir (127).

Deskuamatif gingivitis gelişen ve geniş yayılımlı oral lezyonları ya da diffüz ülserasyonları olan vakalarda, siklosporin ve takrolimus gibi immünsüpresif veya immünmodülatör ajanların topikal kullanımı yararlı olabilir. Siklosporinin standart solüsyonu (100mg/ml), oral gargara şeklinde kullanılabilir (126). Siklosporinin topikal kullanımında sistemik emilimi oldukça azdır ve ilacın etkisi kandaki siklosporin düzeyiyle ilişkili değildir (127).

Takrolimus steroid içermeyen immunsüpresif bir ajandır. Asıl olarak atopik dermatitis tedavisinde kullanılmaktadır. Siklosporinle karşılaştırıldığında 10-100 kat daha kuvvetli etkiye sahiptir ve perkütanöz emilimi de siklosporinden çok daha fazladır

(14). Bazı çalışmalarda ilacın inatçı, eroziv OLP vakalarındaki etkisi ve gu□venilirliği rapor edilmiştir (14,128,129,130,131). Fakat ilacın kullanımına ara verildiğinde sıklıkla lezyonlarda tekrarlama görülebilmektedir (130).

Psoralen ile uzun dalga boylu ultraviole ışığı (PUVA), konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen OLP lezyonlarının tedavisinde kullanılmıştır. Bu tedavi sonrası fotoksik hasara bağlı olarak baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı ve parestezi gibi yan etkiler görülebilmektedir. Ayrıca PUVA tedavisinin onkojenik potansiyeli olduğu gösterilmiştir. Bu nedenlerle tedavi sonrası oluşabilecek yan etkiler göz önünde bulundurularak tedaviye karar verilmesi gerekmektedir (68,132).

Daha dramatik ve destrüktif seyreden lezyonlarda ise cerrahi eksizyon ve gerekirse greftleme teknikleri uygulanmaktadır (133,134).

Son yıllarda geniş uygulama alanları bulan lazer cerrahisi ve kriyocerrahi yöntemleri OLP tedavisinde de tercih edilebilmektedir (135,136,137). Van der Hem ve arkadaşları yaptıkları çalışmada CO_2 lazer uygulamasının OLP tedavisinde başarılı olduğunu göstermişlerdir (138).

2.2. MİKRO RNA

Son yıllarda teknolojide yaşanan gelişmelerle birlikte DNA ve RNA'ya ait bilinmeyenler ortaya çıkmaya başlamıştır. Genomik DNA üzerinde protein kodlamayan fakat genlerin ekspresyon düzeylerine etki eden genler bulunmuştur. Bu genlerden biri de RNA interferans mekanizmasıyla iş gören mikro RNAlardır. Mikro RNA (miRNA) 18-24 nükleotit uzunluğunda, tek iplikli, protein kodlamayan bir RNA çeşididir ve gen ifadesini yazılım sonrası aşamada düzenler (139).

MiRNAlar ilk kez 1993 yılında Victor Ambross ve arkadaşları tarafından Caenorhabditis elegans (C. elegans) solucanınında hücrelerin gelişiminin araştırıldığı çalışmalarda keşfedilmiştir (140), ancak mikroRNA terimi ilk olarak 2001'de kullanıma girmiştir (139). Bağırsak kurdunda heterogenik gen lin-14'teki çalışmalarda küçük RNA molekülü olarak keşfedilen miRNAların (140) takip eden yıllarda diğer bitki ve hayvan hücrelerinde de bulunduğu saptanmıştır. 2000 yılında Ruvkun ve ekibi tarafından C. elegans'ta 21 nükleotid uzunluğundaki let-7 isimli RNA molekülü keşfedilmiştir (139). Let-7'nin gelişimsel zamanlamayı kontrol eden diğer bir gen olan

lin-41'i regüle ettiği gösterilmiştir (141,142). Aynı yıl içinde yine Ruvkun ve grubu let-7 genlerinin bir çok hayvanda korunduğunu göstermiştir (143).

MiRNA moleküllerinin bilgileri ve dizileri İngiltere Sanger Enstitüsü'nde miRNA veritabanında tutulmaktadır. Günümüze kadar farklı türlerde toplam yaklaşık 28645 adet miRNA keşfedilerek miRNA veritabanı olan miRBase'e kaydedilmiştir (Temmuz 2014) (144). İnsan genomunun, yaklaşık 1000 civarında miRNA kodladığı ve 3' UTR bölgelerinde korunmuş miRNA hedef motiflerinin sıklığından yola çıkarak, protein kodlayan tüm insan genlerinin yaklaşık %30'unun miRNAların hedefi olduğu tahmin edilmektedir Bilinen miRNAların çoğu (yaklaşık %60), protein kodlayan genlerin intronik bölgelerinde, genler arası bölgelerde veya ekzonlarda yerleşiktirler (145,146).

MiRNAlar post-transkripsiyonel düzeyde, hücre bölünmesi, proliferasyonu, farklılaşması ve ölümünü kontrol eden mesajcı RNA'nın (mRNA) yıkımına ya da baskılanmasına yol açarak gen ekspresyonunu düzenler. Pek çok hücresel yolakta rol alan miRNAlar bir çok hastalığın süreciyle de ilişkilendirilmişlerdir (147). MiRNAlarda oluşabilecek bozuklukların, mutasyonların, mRNA'nın normal fonksiyonunu bozduğu ve dolayısıyla üretilen proteinlerin ve gen ürünlerinin sayısını ve şeklini bozarak hastalıklara neden olduğu gösterilmiştir. MiRNAlardaki bozukluklar aynı DNA gibi kalıtılabilmektedir. MiRNAlarda mutasyon saptanan olguların bu bölgeleri tamir edilebilirse, hastalıkların en başından düzeltilebileceği veya semptomlarının belirgin bir şekilde azaltılabileceği düşünülmektedir (148).

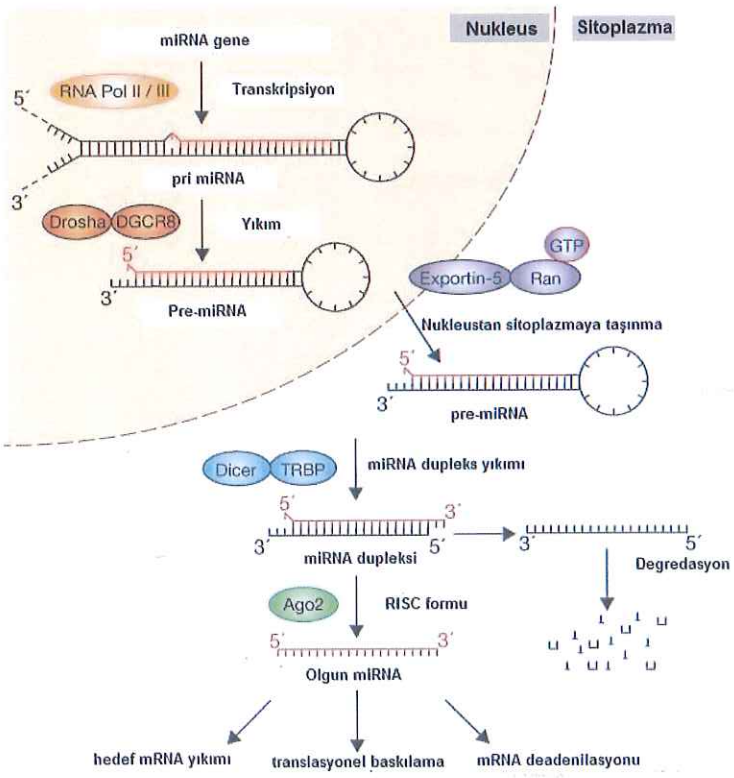
2.2.1. Mikro RNA Biyogenezi

MiRNAlar, RNA polimeraz tarafından ilk olarak uzun (1 kb ve daha fazla) moleküller olarak okunur ve bu uzun diziler pri-miRNA olarak adlandırılır. Pri-miRNAlar 5' şapka ve 3'poli-A kuyrukları içerir (149,150). Pri-miRNA molekülleri iki adımlı bir süreçten geçerek olgun ve işlevsel miRNA haline gelirler (Şekil 2-3) (151). Birinci adım çekirdekte gerçekleşir ve bir RNaz III olan Drosha ve çift zincirli RNA bağlanma proteini olan DGCR8 görev alır (152,153). Pri-miRNA sap-ilmik formundadır. Drosha, pri-miRNA'nın her iki ipliğini de keserek yaklaşık 70 nükleotid uzunluğunda ve sap ilmik formundaki pre-miRNA olarak adlandırılan öncül molekülü oluşturur (153,154). Pre-miRNAlar, nükleer taşıma proteini eksportin ve nükleer protein Ran-GTP ile çekirdekten sitoplazmaya taşınır (155,156). İkinci adım sitoplazmada

gerçekleşir ve bu aşamada RNaz III enzimi olan Dicer ve çift zincirli RNA bağlanma proteini olan TRBP (HIV-1 transaktive edici cevap oluşturan RNA bağlanma proteini) görev alır. Pre-miRNA sap-ilmik formunun bittiği bölgeden kesilir (157,158). Sonuç olarak yaklaşık 22 nükleotid boyunda çift zincirli yapıda molekül meydana gelir. Bir ipliği miRNA, diğeri ise pre-miRNA'nın diğer eşlenik kolundan türeyen dizidir (159).

İkinci adım sonunda meydana gelen çift iplikli RNA molekülü RISC (RNA indüklü susturma kompleksi) protein kompleksine yüklenerek (148) çift zincirli ipliğin açılmasıyla aktive olur. miRNA ipliği, kompleksi hedef mRNAlara yönlendirir, diğer iplik yıkılır (160, 161).

Şekil 2-3: MikroRNA Biyogenezi (162)



miRNA hedeflerini tanımlamakta kullanılan bilgisayar algoritmaları kritik eşleşmede rol alan 5' ucundaki sekiz nükleotidlik diziyi kullanır, ancak tam eşleşme söz konusu olmadığından gerçek miRNA hedeflerini tanımlamak çok zordur. Üstelik her miRNA molekülü çok sayıda farklı mRNA'ya bağlanabildiği gibi, her mRNA'ya da çok sayıda farklı miRNA bağlanabilmektedir (163).

miRNAlar, hedef mRNAları ile farklı canlı türlerine ait aynı miRNA ailesinde yüksek oranda korunmuş ve tohum (5' ucu 2. ve 8. nükleotidleri) adı verilen 6-8

nükleotidlik bir bölge aracılığı ile etkileşir (164). Hedef ile miRNA'nın tohum dizisi arasında eşleniklik olması hedefin belirlenmesi açısından çok önemlidir (165). miRNAlar hedef mRNA'ya kısmi veya tam eşleniklik göstererek bağlanabilirler. Hedef mRNA'nın 3' UTR bölgesi ile miRNA'nın tohum dizisi arasındaki eşlenekliğin seviyesi miRNA'nın hedefini hangi seviyede ve nasıl baskılayacağını belirler (166).

MiRNA ve hedef mRNA arası eşleneklik, çok yüksek seviyede ise RISC hedef mRNAları parçalar. Bunun temelinde yatan mekanizmanın, hedef mRNA molekülündeki poli-A kuyruğu ve 5' şapka yapılarının yok olması sonucu mRNA'nın kararlılığının azalması ve mRNA'nın hücresel enzimler tarafından parçalanması olduğu saptanmıştır. Memelilerde, hedef mRNA ve miRNA arası eşleneklik azdır. Bu durumda, gen baskılanmasının proteine çevrimin baskılanması ile gerçekleştiği gözlenmiştir (167,168,169). Birçok çalışma, protein sentezinin engellenmesinin, çevirinin başlangıç aşamasında gerçekleştiğini göstermiştir (170).

2.2.2. Mikro RNA Fonksiyonları

MiRNAların çift zincirli genetik materyali homolojiye dayanarak baskılamasına RNA interferansı denilmektedir. RNA interferansı hücre düzeyinde fizyolojik ve patolojik birçok sürecin gelişiminde rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalara göre miRNAların birçok hastalık ve fonksiyonel gelişimde görevi olup bunlar şu şekilde sıralanabilir;

- Hematopoez regülasyonu
- Hücre proliferasyonu
- Hücre diferansiasyonu
- Organogenezis
- Apoptozis
- Kanser gelişimi
- Enfeksiyon gelişimi (viral miRNA)
- Kalp hastalıkları gelişimi (171).

2.2.3. Mikro RNAlar ve Kanser

MiRNAlar, gen ifadesinde kritik işlevlere sahiptirler ve düzensizlikleri hastalıkların patogenezinde önemli sonuçlara yol açar.

Kanserleşme sürecine mikroRNAların katkıda bulunduğunun ilk kanıtı, Calin ve arkadaşlarının 2001 yılında Kronik Lenfositik Lösemili (KLL) hastalarda yaptıkları moleküler çalışmayla ortaya konulmuştur. KLL hastalarının yaklaşık %50'sinde 13q14 bölgesi delesyona uğramaktadır. Detaylı delesyon analizleri sonucunda bu bölgede yalnızca mir-15-a ve mir-16-1 genlerinin bulunduğu tespit edilmiştir (172).

Kanser ve normal doku arasındaki ekspresyon farklılıklarının belirlenmesi, miRNAların kanser patogenezindeki rollerini güçlendirmiştir. Calin ve arkadaşları, 245 insan ve fare miRNA probu içeren miRNA mikroarray çalışmasıyla B hücreli KLL hastalarında mir-15a ve mir-16-1'in ekspresyon düzeylerinin %68'inde azaldığı ya da olmadığı ortaya konmuştur. miRNA ekspresyon profilinin, KLL hastalarının klinik ve biyolojik davranışıyla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (172).

Calin ve arkadaşları, 2004 yılında yayınladıkları diğer bir çalışmada, insan miRNA genlerinin kanser ile ilişkisini araştırmak için, 186 adet miRNA geninin DNA üzerindeki pozisyonunu haritalandırmışlardır (173). Bu genlerin kromozomal pozisyonları, daha önceden rapor edilen belirli kanser türlerinin gelişimi ile ilişkili olduğu bilinen genetik değişiklikler ile karşılaştırılmıştır. miRNA genlerinin çoğunlukla, heterozigozitenin kaybolduğu bölgeler olan kırılgan kısımlara yerleşik olduğu gösterilmiştir. Bu kırılgan kısımlar amplifikasyonun minimal olduğu bölgeler veya genel kromozomal kırılma noktası bölgeleridir. Bu moleküler lezyonlar sonucu oluşan genetik hasar spesifik kanserlere neden olmaktadır (174). Bu durum miRNAların neoplazi patogenezinde önemli rolleri olduğuna işaret eder (173).

2003 yılında Michael ve arkadaşları, ilk olarak insanlardaki katı tümörleri (kolonik ve rektal adenom karsinomlar) normal dokular ile karşılaştırdığında ekspresyon seviyeleri değişmiş olan miRNAları rapor ettiler (175). Daha sonraki yıllarda değişikliğe uğramış miRNA seviyeleri meme kanserinde (176), Burkitt's lenfomada (177), malign beyin tümörlerinde (178), tiroid kanserinde (179), akciğer kanserinde (180), prostat kanserinde (181) ve hepatosellüler karsinomda (182) keşfedilmiştir.

Özetle miRNAlar ve kanser arasındaki bağlantı, bazı miRNAların gelişme, hücre büyümesi, farklılaşma, sağkalım, apoptoz, senesans ve metabolizma gibi

yaşamsal süreçleri düzenlediğinin belirlenmesi ile ortaya çıkmıştır (183). Bunun dışında, miRNA moleküllerinin yarısından fazlasının insan genomunda, kanser ile ilişkilendirilmiş gen bölgelerinde veya kırılgan bölgelerde bulunduğu saptanmıştır. Nitekim, yapılan çalışmalar miRNAların ifadesinin bozulması ile kanser arasında kuvvetli bir bağlantı olduğunu ortaya koymuştur. Normal dokular ile tümör dokularında miRNA ifade düzeylerinin karşılaştırılması yoluyla, global miRNA anlatım düzeylerinin farklı habisitelerde önemli farklılıklar gösterdiği saptanmıştır (184). Çok sayıda miRNA molekülü içeren, gen anlatım araştırmaları ve fonksiyonel deneyler miRNAların farklı kanserlerin gelişimi ve ilerlemesinde rol oynadığını ve diagnostik, prognostik ve prediktif potansiyele sahip olduğunu ortaya koymuştur (185).

Protein kodlayan onkogen ve/veya tümör süpressör genlerdeki değişimlerin de kansere neden olduğu bilinmektedir (186).

miRNAların aktivitelerinin kanserdeki bozulma mekanizmaları şunlardır:

1. miRNA ekspresyon düzeyinin değişmesi: Birçok kanser türünde miRNAların ekspresyon düzeylerinin normal dokulara göre değişiklik gösterdiği belirlenmiştir. Bazı miRNA'ların ekspresyon düzeyleri artarken bazılarınınki azalmıştır. Bu ekspresyon değişimini açıklamak için birçok mekanizma öne sürülmüştür. Bu mekanizmaların miRNAların promotor bölgelerindeki metilasyon, miRNAlardaki mutasyonlar, miRNA işlenmesinin değişmesi olabileceği düşünülmektedir (186).

2. miRNA işlenmesinin değişmesi: miRNA işlenmesinde görev alan Drosha ve RISC yapısının oluşmasında yer alan Argonate ailesi üyesi proteinlerini etkileyen mutasyon veya ekspresyon değişimleri olgun miRNA oluşmasını ve RISC yapısının görevini yerine getirmesini engeller. Bu nedenle bazı kanser türlerinde bu proteinlerin ekspresyon düzeylerinin ve kodlayan genlerin mutasyonlarının moleküler patogenezde rol oynadığı gösterilmiştir (187,188).

3. miRNA-mRNA eşleşmesini sağlayan dizilerde mutasyonlar: Bu mutasyonlar miRNAlardaki mutasyonlar ve mRNA'nın 3'UTR bölgesindeki mutasyonlar olarak iki gruba ayrılabilir. mRNA'nın 3' UTR kısmındaki mutasyonlar i) miRNA'nın bağlanmasını azaltabilir veya arttırabilir ii) miRNAlar için yeni bağlanma bölgeleri oluşturabilirler (189).

2.2.4. Tümör Baskılayıcı ve Onkogen Mikro RNAlar

Düzenledikleri protein kodlayan genlere göre, miRNAların bir kısmının onkogen, diğer bir kısmının tümör baskılayıcı aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir.

Onkogen miRNAlar onkomirler olarak da bilinir. Onkogenik miRNAlar normalde hücre çoğalmasını baskılayan ve apoptozu kontrol eden genlerin mRNAlarına bağlanır ve onların etkinliğini azaltır. Bu miRNAların miktarında gen amplifikasyonu ve benzeri bir mekanizma ile anormal bir artış olduğunda ise baskılayıcı proteinlerin miktarı azalmakta ve sonuç olarak hücreler kontrolsüz bir şekilde çoğalmaktadır (190). Tümörlerde gen ifadeleri artan miRNAlar, onkomirler olarak adlandırılır ve miR-155, miR-17-5p ve miR-21 bunlara örnektir (159).

Tümör baskılayıcı miRNAlar, onkogenleri engelleyerek ve farklılaşmayı sağlayan genlerin aktivitesini artırarak işlev görürler. Tümör baskılayıcı miRNAlar normalde hücre çoğalmasını uyaran ya da apoptozu baskılayan proteinlerin mRNAlarına bağlanarak bunların miktarını azaltır. Bu miRNAların ifadesi delesyonlar veya epigenetik değişiklikler nedeniyle azaldığı veya ortadan kalktığında hücre çoğalması kontrolsüz bir şekilde uyarılmakta ya da gereken durumlarda hücre ölümü gerçekleşmemektedir (191). Let-7, tümör baskılayıcı özellikte olan miRNAlara bir örnektir. Let-7 kanserlerde genellikle delesyona uğrayan bir kromozomal bölgede bulunur ve gen ifadesinin azalması farklılaşmanın kaybına yol açmaktadır (192,193). Bunun dışında miR-34, miR-15a, miR-16-1 tümör baskılayıcı özelliğe sahip miRNAlardır (159).

2.2.5. Mikro RNA 21

Mikro RNA 21 (miR-21) insan genomunda tespit edilen ilk miRNA olup, bütün insan malignitelerinde yüksek anlatım gösteren tek miRNA olarak bilinir (194,195). Bu nedenle miR-21'in embriyonik gelişimden, proliferasyon, differansiasyon ve hücre ölümüne kadar tüm süreçlerde fizyolojik ve patolojik fonksiyonlarını belirlemek için birçok çalışma yapılmıştır (196,197,198,199). Son zamanlarda yapılan çalışmalarla miR-21'in tümör patogenezinde tamamlayıcı rol oynadığı ortaya çıkmıştır. miR-21'in kanserin tümörogenezisi, ilerlemesi ve metastazını içeren tüm proseslerde yer aldığını gösteren birçok çalışma yapılmıştır (199,200,201,202).

2.2.5.1. Mikro RNA 21'in Biyogenezi

miR-21 Homo sapienslerde 17q23.2 kromozomunda yer alır, burada protein kodlayan gen VMP1(TMEM49) ile çakışır. İnsan homoloğu olan sıçanlarda vakuol membran proteinidir (203).

miR-21'in bir onkogen gibi fonksiyon gördüğü tespit edilmiştir. miR-21'in AML (204), KLL (205) ve glioblastoma (206) gibi hematolojik malignlerde ve pankreas, prostat, mide, kolon, akciğer, meme (207), karaciğer kanseri (208) gibi katı tümörlerde ayrıca dilde skuamoz hücreli karsinoma (209), özefagal kanser (210), servikal kanser (211) gibi birçok kanser türünde yüksek seviyede ekspresyonu gözlenmiştir. miR-21'in ekspresyonunun artması ile malign hücrelerin apoptosisinin artmasına katkı sağladığı düşünülmektedir (207).

mir-21, transkripsiyonel olarak Stat3 tarafından IL-6 sinyal yolağında aktif duruma geçmektedir (212). miR-21, invazyon ve metastaz olaylarında çok iyi karakterize edilmiştir. mir-21, hücre hareketini ve invazyonu, tümör süpressör bir protein olan PTEN'in mRNA'sını hedefleyerek teşvik etmektedir. PTEN, birkaç MMP (Matriks Metalloproteaz)'nin ekspresyonunu engelleyerek dolayısıyla hücre invazyonunu azaltarak tümör süpressör bir etki göstermektedir (213). Son zamanlarda, kolorektal kanserlerde miR-21'in, PDCD4'ü baskıladığı, bunun da invazyon ve metastaza yol açtığı belirlenmiştir (214).

2.2.6. Oral Liken Planus ve Mikro RNA 21

Bilindiği gibi OLP Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, baş ve boyun skuamoz hücreli karsinomaya dönüşüm riski olan premalign bir hastalıktır (4). İlk kez 1910 yılında bir OLP hastasında oral skuamoz hücreli karsinoma olgusu yayınlandığından beri günümüze kadar yapılmış çeşitli çalışmalarda OLP'nin malign transformasyon oranının %0-%12.5 arasında değiştiği bildirilmiştir (5).

Tran ve ark.'nın 2007 yılında yayınladıkları çalışmada 9 baş ve boyun kanseri (hipofarinks, dil, larinks ve tonsil kanseri) hücre duvarında 261 miRNA geni bulmuşlardır. 33 miRNA'nın yüksek ekspresyonunu, 22 miRNA'nın düşük ekspresyonunu bulmuşlardır. miRNA'lar içinde en yüksek ekspresyonun miR-21'de olduğu bulunmuştur. Diğer malignitelerde de (glioblastoma, meme kanseri, ALL, KLL)

miR-21'in yüksek ekspresyonu bilinmektedir. Buna bağlı olarak miR-21'in kanser spesifik bir miRNA olduğu düşünülmektedir (215).

Danielsson ve ark.'nın 2012 yılında yayınladıkları çalışmalarında, OLP hastaları ile sağlıklı gönüllülerden aldıkları biyopsi örneklerinde miR-21, miR-125b, miR-203, p53, p63 ekspresyon değerlerini karşılaştırmışlardır. OLP hastalarında kontrol grubuna oranla miR-21 ve miR-203'ün yüksek ekspresyonunu bulunurken miR-125'in ise düşük ekspresyonu ve p53 ile DNp63 RNA'nın da düşük regülasyonu bulunmuştur (216). Bu çalışmalardan yola çıkılarak baş boyun kanserlerinde en yüksek ekspresyon düzeyine sahip olduğu kanıtlanan ve kanser spesifik olduğu düşünülen miR-21'in, bir prekanseröz lezyon olan ve baş-boyun kanserleri içinde yer alan oral skuamoz hücreli karsinoma dönüşme riski olan OLP'deki ekspresyon düzeylerinin belirlenmesinin gerekli olduğunu düşündük.

Büyüme, gelişme, farklılaşma ve hücre çoğalması gibi olayları kontrol eden miRNAlarda kanserleşme sürecinde işlev bozuklukları ortaya çıkmaktadır (8). Son zamanlarda birçok çalışmada miR-21'in; tümörogenezis, ilerleme ve metastazı içeren kanserin birçok prosesinde yer aldığı gösterilmiştir. Bir prekanseröz lezyon olan OLP'nin kansere dönüşümünde miR-21'in rolünün olup olmadığını anlayabilmek için miR-21'in ifade düzeyinin belirlenmesi ve hedeflediği genlerin değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu çalışma sonucunda elde edilecek sonuçların OLP'nin moleküler patogenezinin anlaşılmasında, oral kanserin erken tanısında ve tedavi yöntemlerinin gelişmesinde önemli faydalar sağlayacağını düşünmekteyiz.

Bu çalışmada miR-21 ve miR-21'in hedef aldığı tespit edilen p53 ve p63 genlerinin (Tablo 2-1) anlatım durumlarının OLP hastaları ve sağlıklı kontrollerden alınan bukkal mukoza örneklerinde gerçek zamanlı kantitatif PZR yöntemi ile incelenmiş, bunu takiben bu genlerin hasta-kontrol arasındaki anlatım farklarının uygun istatistiksel yöntemler kullanılarak tespit edilmiştir.

Literatürde OLP hasta grubu kullanılarak yapılmış miRNA profillendirme çalışmaları mevcuttur (217). Bizim çalışmamızda ise miR-21 ve miR-21'in hedef aldığı p53 ve p63 genlerinin anlatım düzeyleri OLP hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda karşılaştırılmıştır. Bu nedenle çalışmamız mevcut profillendirme çalışmalarından elde edilen çıktıların bir ileri araştırması niteliğindedir.

Tablo 2-1: miR-21'in potansiyel hedefleri p53 ve p63 genleri

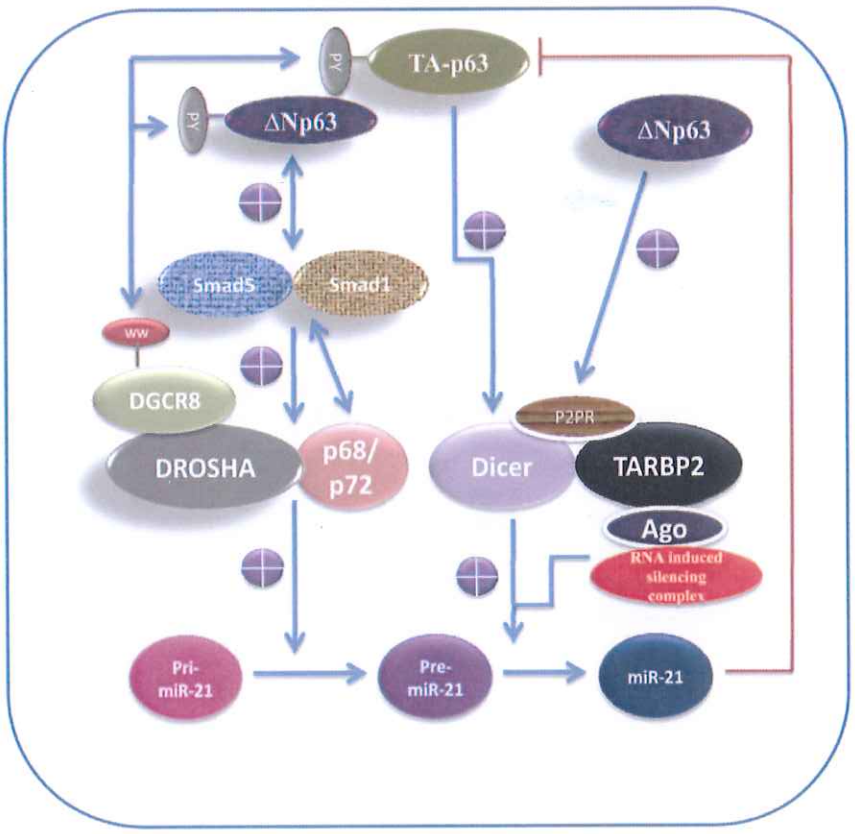
Gen adı	OMIM ID	Referans (PMID)
P53	191170	21943223
P63	603273	21138483

2.2.7. p53 ve p63 genlerinin OLP'deki Rolü

p53 geni ilk kez 1979 yılında bulunmuş ve tümör süpressör protein olarak kodlanmıştır (218,219). Başlangıçta birçok tümör çeşidinde bulunduğu için genin onkogen olduğu düşünülmüştür. p53 transkripsiyon faktörü olarak rol alır ve apoptosisi indükler. DNA'nın onarılmasına olanak sağlar veya DNA onarılmayacak kadar hasar görmüşse apoptotik hücre ölümünü sağlar. Hücre döngüsünün kontrolünü sağlayarak genomik stabilitede önemli role sahiptir. DNA hasarı gibi hücresel stresler p53'ü aktive edebilir (220,221).

2005 yılında TP53 geninin 9 faklı izoformu bulunmuştur. Bu izoformlar; p53, p53β, p53γ, Δ133p53, Δ133p53β, Δ133p53γ, Δ40p53, Δ40p53β, Δ40p53γ (222). p53'ün bulunmasından 20 yıl sonra ise p53'ün güçlü homologları olan p63 (223) ve p73 (224) bulunmuştur. p63, p53 ve p73 ile birlikte tümör süpressör olarak bilinmektedir. p63'ün miRNA yolağında regülatör olarak görev aldığı bilinmektedir. p63 ve p53, miR-21'in hedef genidir. p63, miR-21 yolağında regülatör rol oynar. p63 ile miR-21 arasındaki ilişki aşağıdaki Şekil 2-5'te gösterilmektedir (225).

Şekil 2-4: p63, miR-21 yolağında regülatör rol oynar (225).



p53 bir kanser geni olarak bilinir. Kanser hastalarında p53 geni ile ilgili yapılmış birçok çalışma literatürde mevcuttur. Oral skuamoz hücreli karsinomda p53 inaktivasyonu sıkça görülen bir olgudur. Bunun nedeni HPV virus ve diğer moleküler değişimler nedeniyle p53 yolağında olan mutasyonlardır (226). OLP'de p53 ekspresyonu ile ilgili çalışmalar da literatürde yer almaktadır. Bu çalışmaların bir çoğu immünohistokimyasal çalışmalar olup sonuçları farklılık göstermektedir. Ancak bir çoğunda normal dokuya kıyasla OLP'de p53'ün yüksek ekspresyonu bulunmuştur (221). DNA hasarından p53 ekspresyonu sorumlu tutulmaktadır (227). Bu nedenle bazı araştırmacılar tarafından p53 ekspresyonu artışının, OLP'de prekanseröz potansiyeli arttırdığı yönünde yorumlanmaktadır (228). Chaiyarit ve ark. OLP hastalarında i-NOS-bağlantılı DNA hasarını ve p53 yüksek ekspresyonunu kanıtladıkları çalışmalarıyla bu görüşü desteklemektedir (229).

Bu konudaki diğer bir görüş ise OLP'de p53 yüksek ekspresyonu sonucunda hücre proliferasyonunun artmasıdır (230,231).

Safadi ve ark.'nın görüşüne göre ise OLP'de p53 ekspresyonu yalnızca inflamatuar proseslerle ilgili değildir. 2010 yılında OLP ve diğer bir oral inflamatuar hastalık olan mukoziti karşılaştırdıkları immünohistokimyasal çalışmada, OLP'de mukozite göre p53'ün yüksek ekspresyonunu ve p53'ün efektörü p21WAF1'in oldukça yüksek ekspresyonunu bulmuşlardır (228).

OLP'de, p53'ün yüksek ekspresyonuna neden olan mekanizma henüz tam olarak bilinmemektedir. Ancak OLP'de görülen p53 yüksek ekspresyonunun, displastik oral lezyonlarla karşılaştırıldığında malign potansiyel ile ilgili bir işaret olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (221).

OLP'nin inflamatuar bir hastalık olduğu ve oksidatif stresin de hastalığa eşlik ettiği düşünülürse bu durumda muhtemelen genotoksik stres de indüklenmektedir. Ayrıca OLP'de oral epitelyal turnoverda yüksek proliferasyon değerlerinin rapor edilmiş olması da bir replikasyon stresi yaratabilmektedir. Bu durumlar sonucunda DNA hasarından sorumlu kontrol noktası (DDR) aktive olmaktadır (232,233). Bu yolak apoptosis ve senesensin p53 aracılı antitümör bariyerini ortaya çıkarmaktadır. Bu kontrol noktasının sürekli aktivasyonu nihayetinde hücre tamir kapasitesini aşar bunun sonucunda da genomik kararsızlığın ve son olarak da seçici p53 inaktivasyonunun ortaya çıktığı düşünülmeketedir. Birbirini izleyen bu durumlar maligniteye neden olacak şekilde sonuçlanabilmektedir. Ancak bu senaryonun deneysel olarak da doğrulanması gerekmektedir (234).

Gorgoulis ve ark.'na göre, p53 gibi DNA hasarını kontrol eden genler insan kanserlerinde sıklıkla mutasyona uğrar. Ancak bu genlerin inaktivasyonu için seçici baskı bulunamamıştır. İnsanda prekanseröz lezyonlarda yapılan çalışmaların sonuçlarına göre; kanser gelişiminin erken safhalarında DNA replikasyon stresi oluşmakta bunun sonucunda DNA çift sarmalında kırıklar, genomik kararsızlık ve p53 mutasyonu için seçici baskı oluşmaktadır (233).

Gonzales-Moles ve ark.'nın görüşüne göre ise OLP'de malign transformasyon oranının düşük olmasının sebebi p53 sisteminin aktivasyonu olabilmektedir. Bu sayede OLP'de hasarlı DNAların onarılmasını sağlayacak mekanizmaların aktive olması sağlanır. OLP'de malign transformasyon prosesinin başlamasındaki en önemli faktör mutasyon ya da inaktivasyon mekanizmaları ile p53 sisteminin doğru çalışmasının engellenmesi olabilmektedir (235).

p63 geni 3q27–29 kromozomunda bulunur ve 6 farklı protein kodlar. Bu gen oral mukoza, tükürük bezleri, dişler ve cilt oluşumunda önemli rol oynar (236). 6 farklı p63 proteini de farklı karakterlere ve fonksiyonlara sahiptir. Bunlardan bazıları homoloğu p53 gibi tümör süpressör görev yaparken bazılarının ise karşıt görevleri vardır. p53'ün aksine p63 tüm dokularda eksprese edilir ve p63 ekspresyonu bazı tipteki dokuları sınırlar (237,238). p63, tümör süpressör p53'ün yokluğunu DNA hasarlarını kontrol ederek kompanse eder. Apoptosisi indükler, ölüm reseptörlerini ve mitokondriyel apoptotik yolakları aktive eder (239). Farklı p63 izoformlarının gerçek görevleri tam olarak bilinmemektedir. Ancak p63'ün baş ve boyun skuamoz hücreli karsinomu da içine alan birçok kanser çeşidinde yüksek ekspresyonu gösterilmiştir (240). OLP ile ilgili yapılan bazı immünohistokimyasal çalışmalarda ise p63'ün düşük ekspresyonu gösterilmiştir (241).

miR-21 ile hedef genleri p53 ve p63'ün kontrol ve OLP hasta gruplarında anlatım durumlarını karşılaştırarak OLP'nin moleküler patogenezinde ve malign potansiyelinde bu genlerin rolünü değerlendirmeyi hedefledik. Böylece OLP'nin halen kesin olarak açıklanamayan patogenezinin ve kansere dönüşüm mekanizmasının anlaşılmasıyla yeni ve etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine ışık tutacak veriler elde edilmesi sağlanacaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grupları

Bu çalışmaya İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'na başvuran, klinik ve histopatolojik incelemeler sonucu oral liken planus teşhisi konmuş gönüllü 52 hasta ve 33 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Çalışma İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi 06.12.2013 tarih ve 1709 sayılı etik kurul onayı alınarak gerçekleştirilmiştir.

3.1.1. Hasta Seçimi

Çalışmanın hasta grubu İ.Ü Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı kliniğine başvuran, klinik olarak OLP teşhisi konup biyopsi işlemini takiben histopatolojik incelemeler sonucu kesin tanısı konmuş, 52 gönüllü OLP hastasından oluşturuldu. Çalışmaya katılacak olan OLP hastaları çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirilerek tüm hastalara aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

OLP' nin klinik teşhisi için Van Der Meij ve ark.'nın belirlediği kriterler kullanıldı (242).

1. Bilateral çok veya az simetrik lezyonların varlığı.

2. Gri-beyaz çizgilenmelerin varlığı (retiküler pattern).

3. Eroziv, atrofik, büllöz veya plak tip lezyonlar sadece oral mukozanın herhangi bir yerinde retiküler lezyonlar bulunduğunda alt tip olarak kabul edildi.

OLP hastalarında oral likenoid stomatiti elimine etmek için dental materyal allerji testi yapılmış ve dental materyal allerjisi olan ve ağzında allerjiye sebep olabilecek dental restorasyonu olanlar çalışma grubuna alınmamıştır.

Tüm OLP hastalarından biyopsi alınmadan önce mantar kültürü alınmış ve mantar üreyen hastalarda öncelikle Nistatin tedavisi uygulanmıştır.

OLP hastalarının hematolojik durumunu tam kan sayımı istenerek değerlendirilmiştir.

3.1.2. Kontrol Grubu Seçimi

Çalışmanın kontrol grubu İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı kliniğine gömülü 20 yaş diş çekimi için başvuran, herhangi bir

sistemik hastalığı bulunmayan ve reşit olan 33 gönüllüden oluşturuldu. Çalışmaya katılacak olan gönüllülere çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgi verilerek aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

3.1.3. Çalışmaya Dahil Etme ve Etmeme Kriterleri

Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri:

- Dünya Sağlık Örgütünün modifiye tanı kriterlerine göre klinik olarak oral liken planus teşhisi konulmuş,
- Histopatolojik olarak da oral liken planus teşhisi konulmuş,
- Daha önce liken planus tedavisi görmemiş,
- Başka herhangi bir sistemik ve inflamatuar hastalığı bulunmayan,
- Son 1 ay içinde antibiyotik kullanmamış,

hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri

- Klinik olarak OLP' yi taklit eden fakat diğer parametreler göz önüne alındığında Oral likenoid lezyon (OLL) olduğu anlaşılan olgular,
- Klinik olarak OLP' yi taklit eden fakat diğer parametreler göz önüne alındığında likenoid ilaç reaksiyonu olduğu anlaşılan olgular,
- Hamilelik,emziren anneler,
- Proflaksi gerektiren herhangi bir duruma sahip olan hastalar,
- Kanama bozukluğu olan hastalar,
- Sistemik kortikosteroid tedavisi altında olan hastalar,
- Oral liken planus dışında bir oral mukozal hastalığı olanlar,
- Herhangi bir nedenle immünsüpresif ilaç kullanan hastalar,
- 18 yaşın altında olan hastalar,

çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2. Çalışma Yöntemi

Çalışmamızda OLP hastaları ve sağlıklı gönüllüler için ayrı ayrı olmak üzere 2 adet hasta takip formu kullanılmıştır. Çalışmamızda kullandığımız hasta takip formları Form 1 ve 2' de gösterilmiştir. Klinik olarak hastaların yaş, cinsiyet, meslek, eğitim durumu, sistemik hastalık öyküleri, oral lezyonlarına bağlı öyküleri ve şikayetleri, lezyonların klinik görünümü, ağız içindeki yerleşimleri, kullanılan ilaçlar, dental restorasyonları, oral hijyen durumu, hematolojik bulguları, dental restorasyonlara karşı alerji testi sonuçları kayıt altına alınmıştır. Tüm gönüllülere ait aile öyküsü, sigara-alkol kullanımı, diyet, oral hijyen ve mekanik travma gibi genel anamnez bilgilerinin yanı sıra OLP hastalarının histopatolojik bilgileri hasta takip formuna kaydedilmiştir.

3.2.1. Oral Mukoza Örneklerinin Toplanması ve Saklanması

Çalışmaya katılacak olan bireylere çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgi verilerek aydınlatılmış onam formu imzalatılmıştır. Hasta bireylerden teşhise yönelik rutin biyopsi uygulaması esnasında lezyondan; sağlıklı kontrollerden gömülü 20 yaş çekim operasyonu esnasında operasyon alanındaki sağlıklı dokudan 4 mm'lik punch ile birer adet örnek alınmıştır. Yara yeri 3.0 ipek sütur ile primer olarak kapatılmıştır. Süturlar bir hafta sonra alınmıştır.

Örneklerin her biri birer adet 2 cc'lik kriyotüplere alınmış ve taze olarak önce sıvı nitrojende (-196°C) dondurulmuş daha sonra -80°C'de kilitli dolaplarda saklanmıştır. Örnek sahiplerine ait tüm bilgiler şifreli bir bilgisayarda korunmuştur.

OLP lezyonları tüm ağız mukozasında görülebilmektedir. Örneklerin elde edildiği bölgeler hasta bireylerde lezyonun görüldüğü yanak mukozası ve/veya diş eti; sağlıklı bireylerde 20 yaş dişi çekim operasyon sahasına giren diş etidir. Oral mukozanın histolojik niteliği yanak mukozası ve diş etinde (dil hariç) benzer olduğundan, örneklerin oral mukozanın farklı bölgelerinden elde edilmesinin çalışmanın sonucuna etki etmesi beklenmemektedir. 20 yaş operasyonları ağız, diş ve çene cerrahisi kliniğinin rutin işlemleri arasında en sık gerçekleştirilen işlemlerdir. Sağlıklı bireylere minimal invaziv yaklaşmak amacıyla, kontrol örneklerinin bu ameliyatlar esnasında operasyon sahasına giren oral mukozadan elde edilmesi planlanmıştır.

3.2.2. Kullanılan Malzemeler

4 mm'lik punch biyopsi

3,0 ipek sütur

Otomatik pipetler (Glison, Eppendorf)

Çeker ocak (Kermanlar)

Otoklav (Kermanlar)

Distile su cihazı (Millipore)

Buzdolabı ve derin dondurucu (+4°C, -20°C, -80°C) (Arçelik, Sanyo, Bosch, Heraeus Sepatech)

Soğutmalı santrifüj (Eppendorf)

Masa üstü mini santrifüj (Hettich, Eppendorf)

Işık mikroskobu (Olympus CX41)

Jel görüntüleme sistemi (UVP)

Gerçek zamanlı PZR cihazı (LightCycler 480, Roche)

Vorteks (Kermanlar)

Laminer flow kabin (Thermo Scientific)

Spektrofotometre (Nanodrop)

Vi-CELL cell viability analyzers (Beckman Coulter)

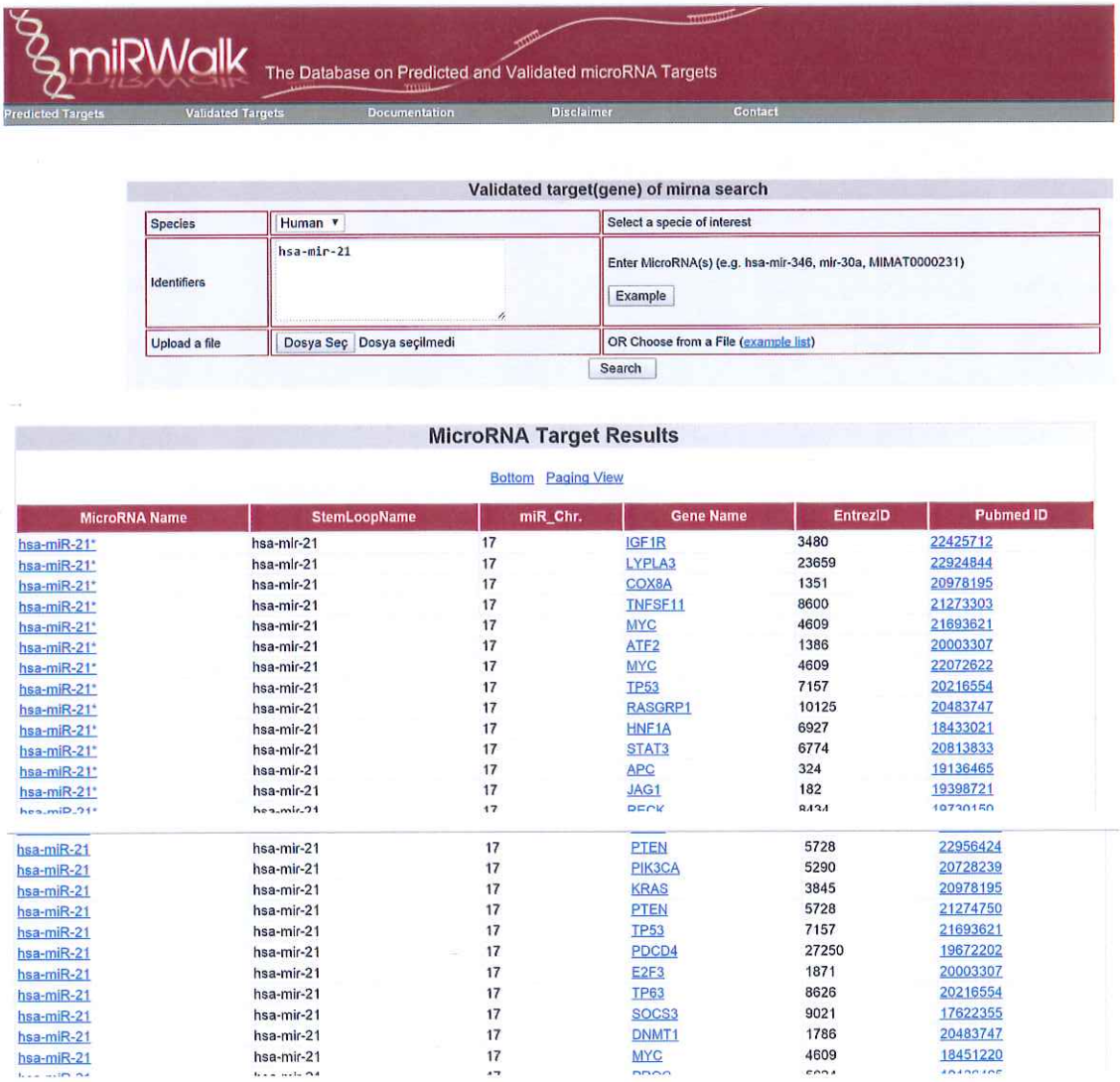
PZR cihazı (Tecne 512, Tecne 412, Biorad MyCycler)

3.2.3. Metodoloji

3.2.3.1. miR-21'in Hedef Genlerinin Belirlenmesi

Yaptığımız ön analizde internet tabanlı, akademik amaçlı bir biyoinformatik aracı olan miRwalk (Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Mannheim, Almanya) yazılımı kullanılarak miR-21'in, genlerin promotor, 5'UTR, intragenik ve 3'UTR bölgelerini hedef alma durumu incelenmiş ve buna bağlı olarak yaklaşık 2000 gen belirlenmiştir. Daha sonra bu genler internet ortamındaki ekspresyon veri tabanlarında, epitelyal hücrelerde anlatım gösterme durumuna göre filtrelenmiştir. Bunun yanında daha önceden yapılmış çalışmalar veritabanlarından da taranarak mir-21'in hedef aldığı doğrulanmış olan (validated target) p53 ve p63 geni belirlenmiştir (Şekil 3-1).

Şekil 3-1: Mirwalk veri tabanından mir-21'in hedef genlerinin taranması



3.2.3.2. RNA İzolasyonu ve Kalite Tayini:

Total RNA izolasyonu Qiagen miRNeasy mini kit (Qiagen Science, USA) protokolü kullanılarak gerçekleştirilmiştir. miRNeasy minikit ~18 nt uzunluğundaki RNA moleküllerini yüksek özgünlükte ve konsantrasyonda izole edebilme kapasitesi ile yapılan birçok çalışmada öne çıkmıştır.

MiRNeasy Minikit Protokolü

Punch biyopsi ile önceden elde edilmiş ve önce sıvı nitrojende(-196°C) dondurulmuş daha sonra -80°C'de kilitli dolaplarda saklanan dokuların çözünmesi sağlanarak üzerine 700 mikrolitre (µl) qlazol lizis reaktifi eklendi. Homojenizatör yardımı ile gözle görülemeyecek kadar küçük parçalara ayrılarak homojenize edildi.

- Oda sıcaklığında (+15-25°C) 5 dakika(dk) bu örnekler inkübe edildi.

- 140 µl kloroform eklenerek 15 saniye(sn) çalkalandı.
- Oda sıcaklığında 2-3 dakika tekrar inkübe edildi.
- 12000 g hızda 4°C'de 15 dk. santrifüj edildi.
- Üstte kalan aköz faz yeni bir tüpe alındı ve 525 µl %100'lük etanol eklendi ve pipet yardımıyla karıştırıldı.
- 700 µl örnek alınarak MiRNeasy mini kitin 2ml'lik toplama tüplerinin mini sütununaaktarildi ve 8000 g hızda oda sıcaklığında 15 sn. santrifüj edildi. Tüpün alt kısmında biriken supernatant atıldı.
- 700 µl Buffer RWT eklenerek 8000 g hızda oda sıcaklığında 15 sn. santrifüj edildi. Tüpün alt kısmındakisupernatant atıldı.
- 500 µlBuffer RPE eklenerek 8000 g hızda oda sıcaklığında 15 sn. santrifüj edildi. Alttaki supernatant tekrar atıldı.
- 500 µlBuffer RPE eklenerek 8000 g hızda oda sıcaklığında 2 dk. santrifüj edildi. Tüpün alt kısmında kalan supernatant boşaltıldı.
- Opsiyonel olarak MiRNeasy mini sütunu 2 ml'lik yeni toplama tüplerine alındı. Maksimum hızda 1 dk.boyunca santrifüj edildi.
- MiRNeasy mini sütunu 1.5 ml'lik yeni toplama tüplerine alındı ve30-50 µlRnase-free water direkt olarak MiRNeasy mini sütunu membranına aktarıldı. Ayrıştırmak içinson olarak 8000g hızda 1 dk.boyunca santrifüj edildi.

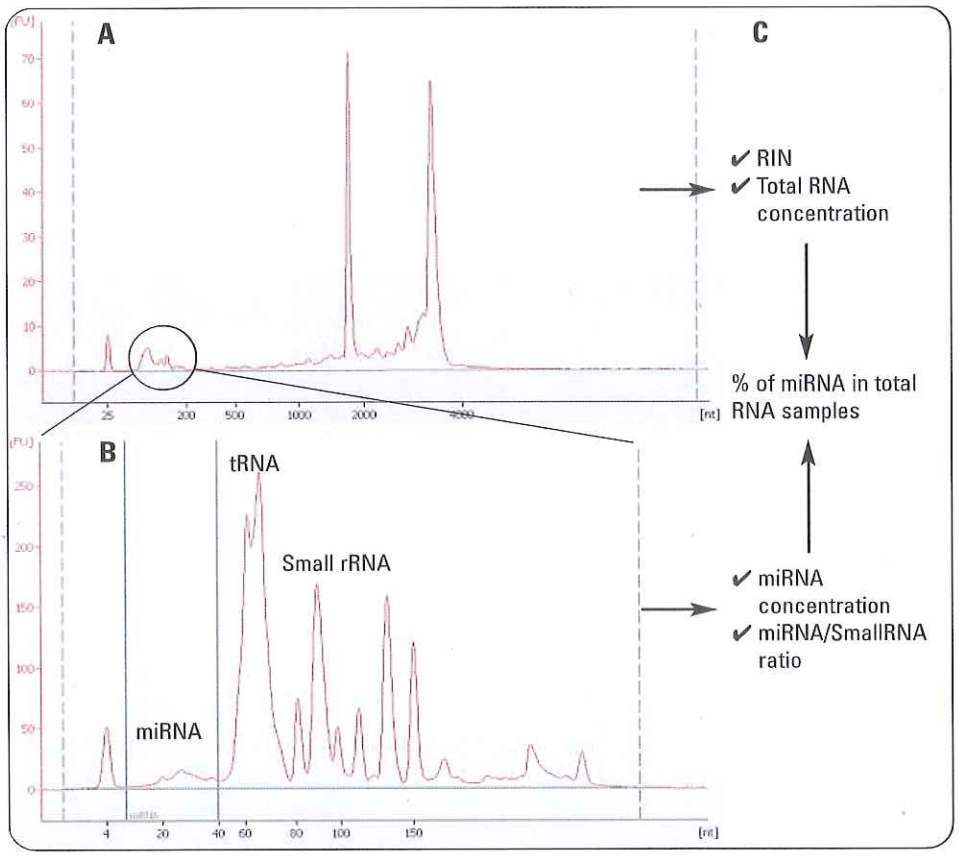
Hasta ve kontrol dokularından total RNA izolasyonu yapıldıktan sonra RNA konsantrasyonu ve kalitesinin tayini için spektrofotometre (nd-1000, NanoDrop Technologies, Inc., Wilmington, USA) ve Bioanalyzer (Agilent, 2100) kullanılmıştır. Her örneğin RNA miktarı NanoDrop 1000 Spectrophotometer cihazı kullanılarak 260 280 nm dalga boyunda hesaplanarak ölçülmüştür.

Elde edilen örneklerdeki RNA konsantrasyonunu ve kalitesini belirlemek PCR öncesinde kritik öneme sahiptir. Bunun için Agilent 2100 Bioanalyzer kullanılarak ekstrakte edilen total RNA'daki miRNA konsantrasyonu ve miRNA'nın small RNA'ya oranı belirlendi.

Agilent 2100 Bioanalyzer sonuçlarında grafiklerde l0-150 nt değerleri arasında small RNA gözlenebilmektedir, 10-40 nt değerleri arası ise miRNA bölgesidir. Grafik değerlendirmesinin nasıl yapılacağı aşağıdaki şekilde gösterilmiştir (Şekil 3-2). RNA

piklerinin yanı sıra 40 ile 200bp arasında küçük RNAların pik verdiği bölgede kolaylıkla gözlenebilir.

Şekil 3-2: Agilent 2100 Bioanalyzer grafik değerlendirmesi



3.2.3.3. cDNA Sentezi

RNA'ların OD ölçümleri 100ng/µl olacak şekilde dilüe edilmiştir. Her örnekten toplam 5µl kullanılarak cDNA sentezi yapılmıştır. p53 ve p63 genleri için Random heksamerli cDNA sentezi aşağıdaki protokole göre gerçekleştirilmiştir.

Housekeeping gen olarak çalışılmak üzere S24 geni stemloop RT primeri kullanarak cDNA sentezi yine aşağıdaki protokole göre gerçekleştirilmiştir.

cDNA Sentezi için Ortam (1.Aşama)

5mM	Primer	0.5 µl
10mM	Dntp	0.5 µl
100ng/ul	RNA	5 µl

cDNA Sentezi için Ortam Şartları (1.Aşama)

65 °C'de 5 dk.

cDNA Sentezi için Ortam (2.Aşama)

	5x Buffer	2 µl
0.1 M	DTT	1 µl
200 U/ul	Superscript	0.5 µl

cDNA Sentezi için Ortam Şartları (2.Aşama)

42 °C'de 50 dk.

70 °C'de 15 dk.

miR-21 stemloop RT primeri (tablo 3-1) kullanarak cDNA sentezi ise aşağıdaki protokole göre gerçekleştirilmiştir. Bu protokol Thermoscientific'in cDNA sentez kiti kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

cDNA Sentezi için Ortam (1.Aşama)

Total RNA (0.1 ng- 5 µg)	5 µl
Gen Spesifik Primer (15-20 pmol)	4 µl
Nuclease-free water	3 µl
Total volum	12 µl

cDNA Sentezi için Ortam Şartları (1.Aşama)

65 °C'de 5 dk.

cDNA Sentezi için Ortam (2.Aşama)

5X Reaction Buffer	4 µl
RiboLock RNase Inhibitor	1 µl

10 mM dNTP Mix	2 µl
Revert Aid M-MuLV RT(200 U/ µl)	1 µl
Total volum	20 µl

cDNA Sentezi için Ortam Şartları (2.Aşama)

42 °C'de 60 dk.

70 °C'de 5 dk.

Tablo 3-1: Çalışmada kullanılan genler ve sekansları

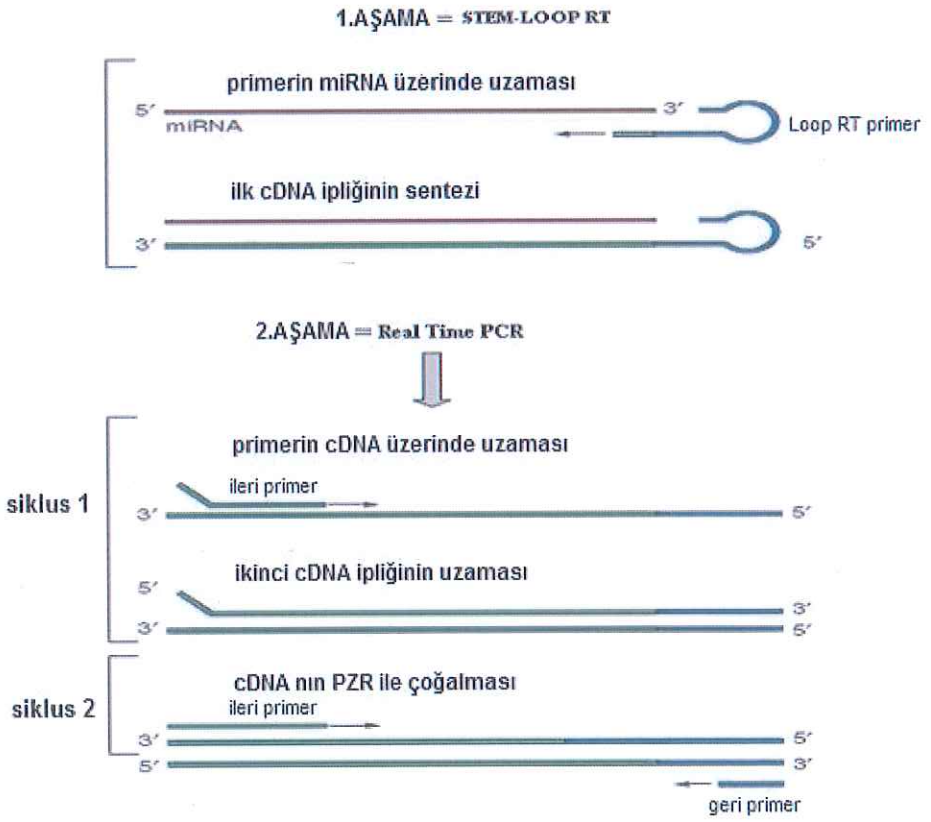
GEN	PRİMER	SEKANS
MiR-21qPCR	F	5'- TGT CGG GTA GCT TAT CAG ACT G-3'
MiR-21qPCR	R	5'- GTG CAG GGT CCG AGG T-3'
p53	73R	5'- TGT AGA GAG CGT TCC ACA TGA -3'
p53	73L	5'- ACC AGC AAG ACC CCC ATC -3'
p63	42R	5'- TGA GCT GGG GTT TCT ACG A -3'
P63	42L	5'- TTT GAA ACT TCA CGG TGT GC -3'
MİR-21 STEM LOOP		5'-GTT GGC TCT GGT GCA GGG TCC GAG GTA TTC GCA CCA GAG CCA ACT CAA CAT CAG T -3'
S24		5'GTTGGCTCTGGTGCAGGGTCCGAGGTATCGC ACcagagccaACTGCATCAG- 3

3.2.3.4. Stem-loop RT-Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Stem-loop-RT PZR);

Stem-loop RT-PZR ve ardından kantitatif PZR kullanılarak geliştirilmiş olan Stem-Loop Ters Transkriptaz (reverse tanscriptase=RT)-Polimeraz Zincir Reaksiyonu; hızlı, kesin ve hassas bir şekilde, miRNA gen anlatımı profilinin tespitine imkan sağlar. Stem-loop RT-PZR yöntemi, DNA kontaminasyonundan etkilenmez, olgun miRNA'lara özgüdür ve ilgili miRNA'lar arasındaki bir nükleotidlik farkı bile ayırt

eder. Elde edilen cDNA lardan, miRNA spesifik ileri primer ve evrensel geri primer kullanılarak ilgili bölgenin çoğalması sağlanır (Şekil 3-4).

Şekil 3-3: Stem Loop PCR ile cDNA Yapılması ardından Gerçek Zamanlı PZR ile miRNA Kantitasyonu (243)



Hedef cDNA sentezinin ardından, miR-21'e spesifik olarak dizayn edilen primerler ve 21 numaralı UPL probu kullanılarak aşağıdaki protokole göre hazırlanan kantitatif gerçek zamanlı PZR yöntemi ile miR-21 gen anlatım düzeyi tespit edilmiştir (Tablo 3-2). Örnek kalitesi yeterli bulunmadığı için OLP hasta grubundan 2 örnek (H32, H50) ve sağlıklı kontrol grubundan 3 örnek (K8, K23, K27) çıkartılmıştır.

p53'e spesifik olarak dizayn edilen primerler ve 73 numaralı UPL probu kullanılarak aşağıdaki protokole göre hazırlanan kantitatif gerçek zamanlı PZR yöntemi ile p53 gen anlatım düzeyi tespit edilmiştir (Tablo 3-2). Örnek kalitesi yeterli bulunmadığı için kontrol grubundan 1 örnek (K27) çıkartılmıştır.

p63'e spesifik olarak dizayn edilen primerler ve 42 numaralı UPL probu kullanılarak yine aşağıdaki protokole göre hazırlanan kantitatif gerçek zamanlı PZR

yöntemi ile p63 gen anlatım düzeyi tespit edilmiştir (Tablo 3-2). Örnek kalitesi yeterli bulunmadığı için kontrol grubundan 2 örnek (K1, K27) çıkartılmıştır.

Housekeeping gen olarak çalışılmak üzere S24 geni özgün primer ve prob kullanılarak yine aşağıdaki protokole göre hazırlanan kantitatif gerçek zamanlı PZR yöntemi ile anlatım düzeyi tespit edilmiştir (Tablo 3-2).

Tablo 3-2: Stem-loop RT-Polimeraz Zincir Reaksiyonu hazırlama protokolü (S24 housekeeping gen, miR-21, p53 ve p63 genleri)

Mix		
	H2O	1
5(pmol)	PrimerF	1
5(pmol)	PrimerR	1
20µM	HidrolizProb	0,5
2X	Mastermix	4
	cDNA	2,5
Toplam		**10**

3.2.3.5. Gerçek Zamanlı PZR:

Gerçek zamanlı kantitatif PZR, floresan özellikteki boyaların kullanılması ile reaksiyon boyunca meydana gelen amplifikasyon miktarının gerçek zamanlı olarak gözlemlenmesine olanak sağlayan bir yöntemdir. Çalışma kapsamında miR-21, p53, p63 genleri ve housekeeping gen olarak çalışılmak üzere S24 geni özgün primer ve problar kullanılarak, her örnek dublike çalışılmış ve Light Cycler 480 (Roche) cihazına konularak amplifikasyon durumları incelenmiştir. Belirlenen miRNAlar Lightcyler 480 cihazında çalışıldı. RT PZR Tablo 3-3'te görülen amplifikasyon koşullarında 40 döngü olarak gerçekleştirildi.

Tablo 3-3: RT PZR Amplifikasyon Koşulları

Preinkübasyon	50°C de 2 dk
İnkübasyon	95°C de 10 dk
Amplifikasyon	95°C de 15 sn ve 60°C de 1 dk

Daha sonra veriler cihazdan alınarak rölatif kantifikasyon metodu ile normalize edilmiştir. Rölatif kantifikasyon metodu olarak ΔCT metodu kullanılmıştır.

$2^{\Delta CT}$= Ct (Hedef Gen)- Ct (Housekeeping Gen)

3.2.4. İstatistiksel Analiz

Hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında yapılacak karşılaştırmada SPSS 20 istatistiksel paket programı kullanılmıştır.

Araştırma verilerinden hasta ve kontrol grubunun demografik bilgileri için betimsel istatistikler yapılmıştır. Bu verilerin kendi içerisinde anlamlılık durumlarını belirlemek için %95 güven aralığında ($p<0.05$) çapraz tablo analizi yapılmıştır.

p53, p63 ve miR-21 için ise öncelikle ΔCT sonuç değerlerinin normal dağılıma uygunluğunun değerlendirilmesi için %95 güven aralığında ($p<0.05$) normallik testi (Test of normality) yapılmıştır. Sonuçlar normal dağılıma uygun bulunmadığı için parametrik olmayan testlerden Mann Whitney U testi yapılmıştır. Mann-Whitney U testi niceliksel ölçekli gözlemleri verilen iki örneğin aynı dağılımdan gelip gelmediğini incelemek için kullanılan bir parametrik olmayan istatistik testidir. İki bağımsız grubun ortancalarını (medyan) karşılaştırmak için kullanılır.

miR-21 ile p53 ve p63 arasındaki korelasyonu incelemek için Spearman's korelasyon testi %95 güven aralığında ($p<0.05$) uygulanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 52 OLP hastası, kontrol grubuna ise 33 sağlıklı birey dahil edilmis□tir. OLP hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının alınan anamnezleri ve klinik incelemeleri sonucunda saptanan demografik bilgiler Tablo 4-1'de verilmiştir. Toplam 52 bireyden oluşan OLP hasta grubunun 39'u kadın (%75), 13'ü erkektir (%25) ve yaş ortalaması 52,01±12,7'dir. Sağlıklı kontrol grubunda ise 33 kişi olup 20'si kadın (%60,6) 13'ü erkektir (%39,4). Sağlıklı kontrol grubundaki yaş ortalaması 33,24±13,19'dur. OLP hastalarının mesleki durumuna bakıldığında %59,6 oranıyla en çok ev hanımı bulunmuştur. OLP hastalarının eğitim durumları ise %51,9 oranıyla en çok ilkokul mezunu bulunmuştur. Kontrol grubunda eğitim durumu ise %33,3 oranı ile en çok üniversite mezunudur. OLP hastalarının %13,5'i sigara kullanırken, %86,5'i sigara kullanmamaktadır. Kontrol grubunda ise %24,2'si sigara kullanırken, %75,8'i sigara kullanmamaktadır. OLP hastalarının %11,5'i alkol kullanmakta, %88,5'i ise alkol kullanmamaktadır. Kontrol grubunun %24,2'si alkol kullanmakta, %75,8'i alkol kullanmamaktadır. OLP hastalarının oral hijyen durumuna bakıldığında %34,6'sının iyi, %46,2'sinin orta, %19,2'sinin kötü bulunmuştur. Kontrol grubunda ise oral hijyen durumu %66,7'sinde iyi, %9,1'inde orta, %24,2'sinde kötü bulunmuştur. OLP hastalarında vücutlarında da lezyon bulunan hastaların oranı %23,1, vücutlarında lezyon bulunmayanların oranı ise %76,9'dur. OLP hastalarında oral mantar enfeksiyonu değerlendirilmiş %46,2'sinde oral mantar enfeksiyonu bulunurken, %53,8'inde oral mantar enfeksiyonu bulunmamıştır (Tanlo 4-2). Oral mantar enfeksiyonu bulunan hastalara öncelikle oral kandidiyazis tedavisi uygulanmış daha sonra biyopsi alınmıştır.

Tablo 4-1: OLP Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Demografik Bilgileri

Ortalama Yaş	**Hasta**		**Kontrol**
Erkek	52,12		38,07
Kadın	52,07		30,10
Genel Ortalama	52,01		33,24
Cinsiyet	**Hasta**		**Kontrol**
Erkek	%25(13)		%39,4(13)
Kadın	%75(39)		%60,6(20)
Meslek	**Hasta**		**Kontrol**
Ev Hanımı	%59,6		%21
Emekli	%9,7		%3

Öğrenci	%0		%27
Serbest	%11,5		%15
Diğer	%11,5		%15
Eğitim Durumu	**Hasta**		**Kontrol**
Eğitimsiz	%13,5		
İlkokul	%51,9		%21,2
Ortaokul	%5,8		%6,1
Lise	%15,4		%24,2
Üniversite	%11,5		%33,3
Yüksek Lisans	%1,9		%15,2
Sigara İçme Durumu	**Hasta**		**Kontrol**
Evet	%13,5		%24,2
Hayır	%86,5		%75,8
Alkol Kullanımı Durumu	**Hasta**		**Kontrol**
Evet	%11,5		%24,2
Hayır	%88,5		%75,8
Oral Hijyen Durumu	**Hasta**		**Kontrol**
İyi	%34,6		%66,7
Orta	%46,2		%9,1
Kötü	%19,2		%24,2

Tablo 4-2: OLP hasta grubunda mantar enfeksiyonu ve vücutta lezyon varlığı tablosu

Vücutta Lezyon Varlığı	**Hasta**
Evet	%23,1
Hayır	%76,9
Mantar	**Hasta**
Üredi	%46,2
Üremedi	%53,8

OLP hastlarında bulunan sistemik hastalıklar Tablo 4-3'de ve OLP hastalarında lezyon yerleşimi Tablo 4-4'te verilmiştir. OLP hastalarının %26,9'unda birden fazla sistemik hastalık bulunurken, %48,8'inde herhangi bir sistemik hastalık bulunmamaktadır.

OLP hastalarında lezyon yerleşimine bakıldığında en sık görüldüğü alan %32,7 oranında bilateral yanak içidir. OLP hastalarının %42'sinde OLP lezyonları birden fazla alanda görülmektedir (Tablo 4-4).

Tablo 4-3: OLP Hastalarının Sistemik Durumu

Sistemik Hastalık		
	Sayı	**Yüzde (%)**
Diabet	1	1,92
Diabet, Hipertansiyon, Hipertiroid	1	1,92
Diabet, Kardiyovasküler hast., Hipertansiyon, Hipertiroid	1	1,92
Diabet, Romatizma	1	1,92
Haşimato Tiroidi	1	1,92
Hepatit B Taşıyıcı	2	3,85
Hipertansiyon	5	9,62
Hipertansiyon, Astım	1	1,92
Hipertansiyon, Astım, Hipertiroid, Romatizma	1	1,92
Hipertansiyon, Diabet	2	3,85
Hipertansiyon, Diabet, Hiperkolesterol, Kardiyovasküler hast.	1	1,92
Hipertansiyon, Haşimato Tiroidi, Gastrointestinal hast.	1	1,92
Hipertansiyon, Haşimato Tiroidi	1	1,92
Hipertansiyon, Hipertiroid	2	3,85
Hipertansiyon, Hiperkolesterol	1	1,92
Hipertansiyon, Gastrointestinal hast.	1	1,92
Hipertiroid	1	1,92
Hipotansiyon	1	1,92
Hipotiroid	1	1,92
Gastrointestinal hast.	1	1,92
Sistemik hast. yok	25	48,08
Toplam	**52**	**100**

Tablo 4-4: OLP Hastalarında Lezyon Yerleşimi

LezyonYerleşimi		
	Sayı	**Yüzde (%)**
Gingiva, Sağ Yanak İçi	1	1,9
Bilateral Yanak İçi	17	32,7
Bilateral Yanak İçi ve Alt Sulkuslar	1	1,9
Bilateral Yanak İçi ve Ön Gingiva	1	1,9
Bilateral Yanak İçi, Alt Gingiva, Dil	1	1,9
Bilateral Yanak İçi, Alt Gingiva, Yumuşak Damak	1	1,9
Bilateral Yanak İçi, Dil	4	7,7
Bilateral Yanak İçi, Gingiva	3	5,8
Bilateral Yanak İçi, Gingiva, Dil Altı	2	3,8
Bilateral Yanak İçi, Gingiva, Komisuralar, Dil	1	1,9
Bilateral Yanak İçi, Gingiva, Yumuşak Damak	1	1,9
Bilateral Yanak İçi, Komisuralar	1	1,9
Bilateral Yanak İçi, Sert-Yumuşak Damak	2	3,8
Bilateral Yanak İçi, Üst Gingiva	2	3,8
Gingivalar	1	1,9
Sağ Komisura	1	1,9

Sağ Yanak İçi	8	15,4
Bilateral Yanak İçi, Sert Damak, Komisuralar	1	1,9
Sol Yanak İçi	1	1,9
Üst Çene Gingiva	1	1,9
Üst Çene Gingiva, Sol Yanak İçi	1	1,9
Toplam	**52**	**100**

Tablo 4-5: OLP hastalarında oral lezyonların klinik görünümü

OLP Lezyonunda Klinik Görünüm	Sayı	Yüzde (%)
Atrofik-Eroziv	2	3,8
Atrofik-Eroziv, Ülseratif	1	1,9
Plak	6	11,5
Plak, Atrofik-Eroziv	2	3,8
Plak, Retiküler	1	1,9
Retiküler	14	26,9
Retiküler, Atrofik-Eroziv	9	17,3
Retiküler, Atrofik-Eroziv, Ülseratif	5	9,6
Retiküler, Plak	4	7,7
Retiküler, Plak, Atrofik-Aroziv	1	1,9
Retiküler, Ülseratif	6	11,5
Ülseratif	1	1,9
Toplam	52	100

OLP hastalarında oral lezyonların klinik görünümleri Tablo 4-5'te görülmektedir. %26,9 oranında en çok retiküler lezyonlar bulunurken, %17,3 oranında retiküler ve atrofik-eroziv lezyonlar birliktedir. OLP hastalarının %44,1'inde tek tip lezyon görülürken, %55,9'unda birden fazla tip OLP lezyonu birlikte görülmektedir.

OLP hastalarının hematolojik durumlarına bakıldığında %73,1'inde herhangi bir hematolojik eksiklik bulunmazken, %26,9'unda bir ya da birden fazla hematolojik eksiklik bulunmuştur. Hematolojik eksikliği olanlardan %7,7 ile en çok demir eksikliği bulunmuştur.

OLP hasta grubu demografik bilgilerinin istatistiksel olarak anlamlılık durumları çapraz tablolar ile analiz edilmiştir. %95 güven aralığında istatistiksel olarak anlamlı bulunan veriler aşağıdaki gibidir.

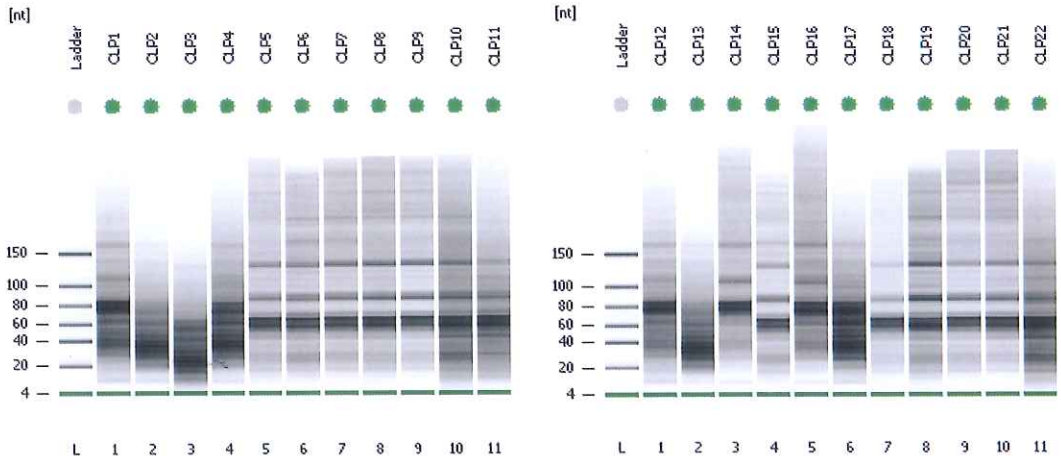
Lezyon yerleşimi ve mantar enfeksiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p=0,00). Mantar enfeksiyonu üreyen hastalarda en çok biletaral yanak içinde OLP lezyonu görülmektedir. Bilateral yanak içinde OLP lezyonu bulunan 37 hastadan 21 tanesinde mantar enfeksiyonu üremiş, 16'sında üretememiştir.

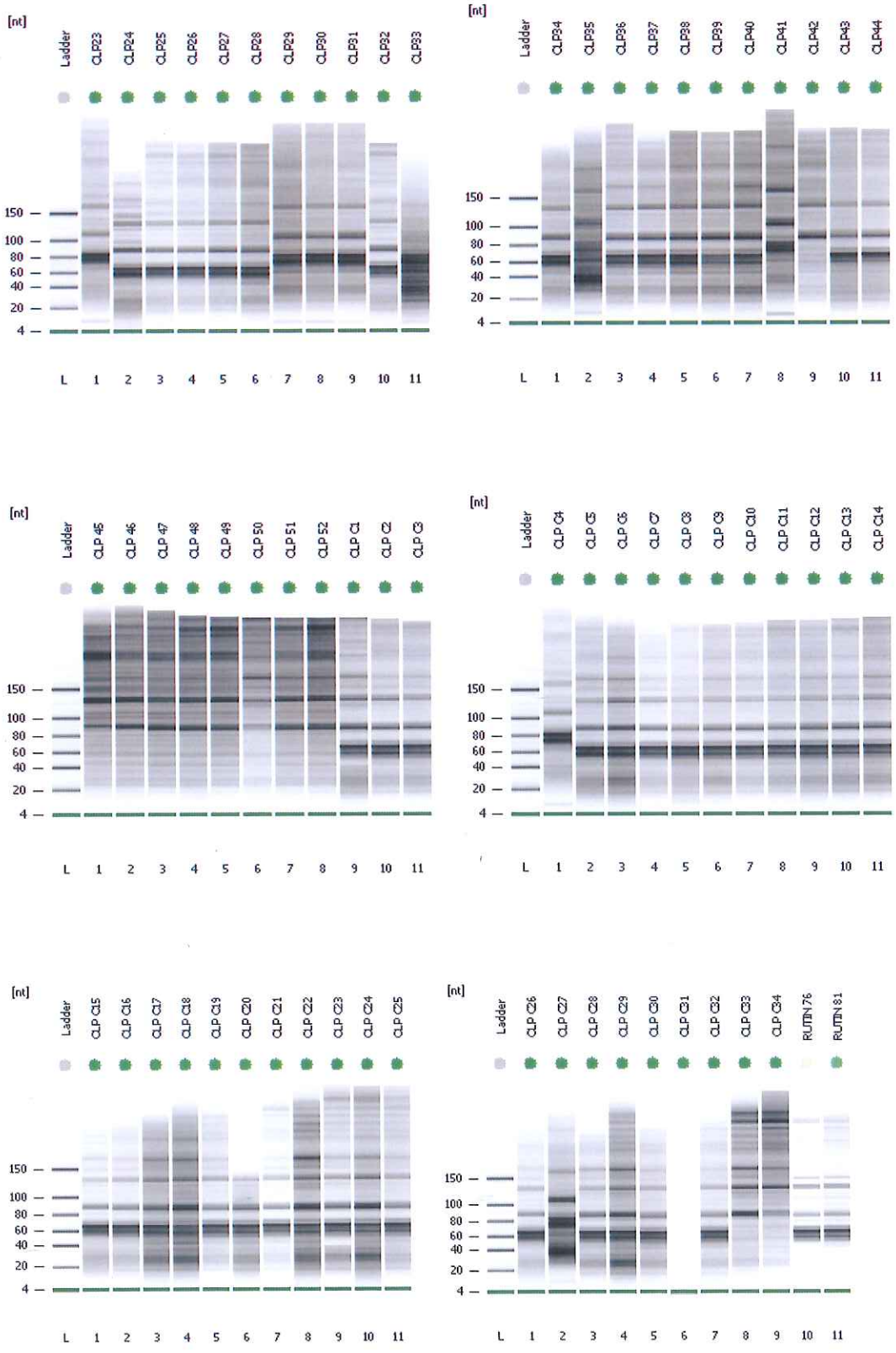
Sigara kullanımı ile vücudunda LP lezyonu bulunma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p=0,021). Vücudunda LP lezyonu bulunan 12 hastadan 4'ü sigara kullanmakta, 8'i ise kullanmamaktadır. Vücudunda LP lezyonu bulunmayan 40 hastanın ise 3'ü sigara kullanmakta, 37'si ise kullanmamaktadır.

Vücudunda OLP lezyonu bulunma durumu ile hematolojik durum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p=0,018). Vücudunda OLP lezyonu bulunan 12 hastanın hiçbirinde hematolojik eksiklik yoktur. Vücudunda OLP lezyonu bulunmayan 40 hastadan 26'sında herhangi bir hematolojik eksiklik bulunmazken 11'inde anemi ile ilgili hematolojik eksiklikler bulunmuştur.

OLP hasta ve sağlıklı gönüllülerden elde edilen oral mukoza örneklerinden ilk aşamada RNA izolasyonu yapılmıştır. Ekstrakte edilen total RNA'daki miRNA konsantrasyonu ve miRNA'nın small RNA'ya oranı belirlenmiştir. OLP hastaları ve sağlıklı kontrol örneklerinin Bioanalyzer (Agilent, 2100) sonuçlarının jel görüntüleri (Şekil 4-1) aşağıdaki gibidir. Jel görüntüsünde ilk sütunda görülen ladder değeri baz alınarak örnekler değerlendirilmiştir.

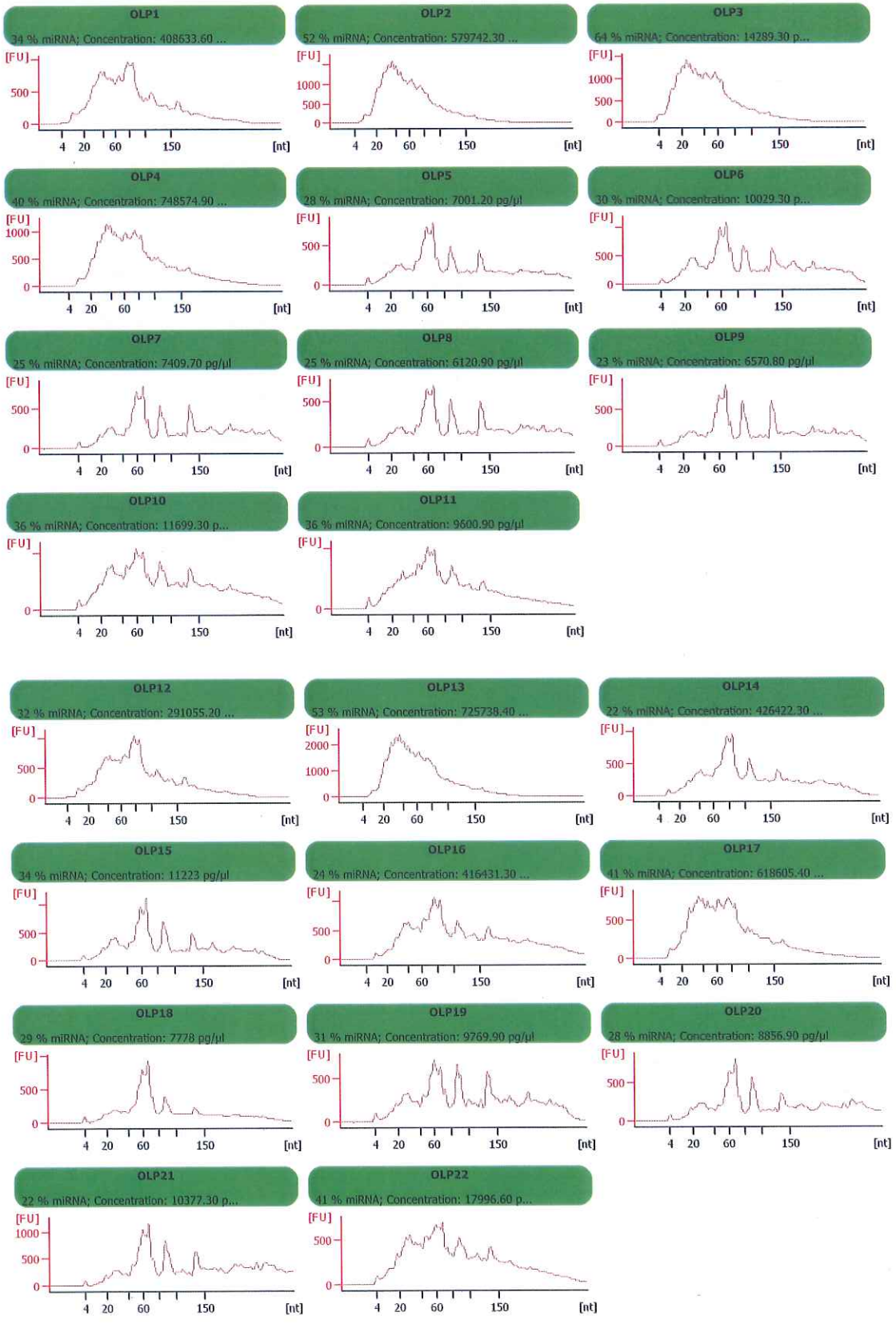
Şekil 4-1: OLP hastaları ve sağlıklı kontrol örneklerinin Bioanalyzer (Agilent,2100) sonuçları jel görüntüleri

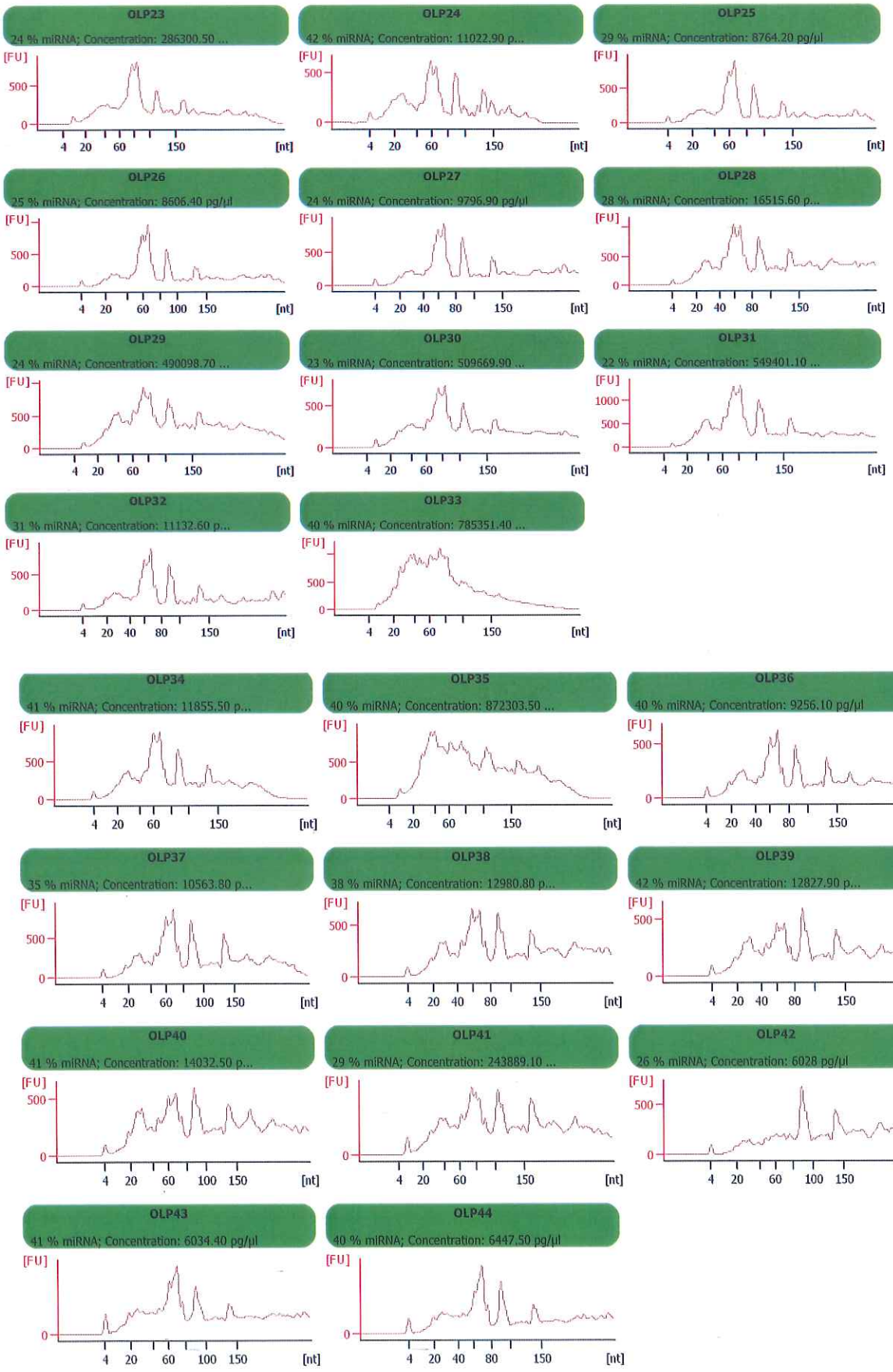


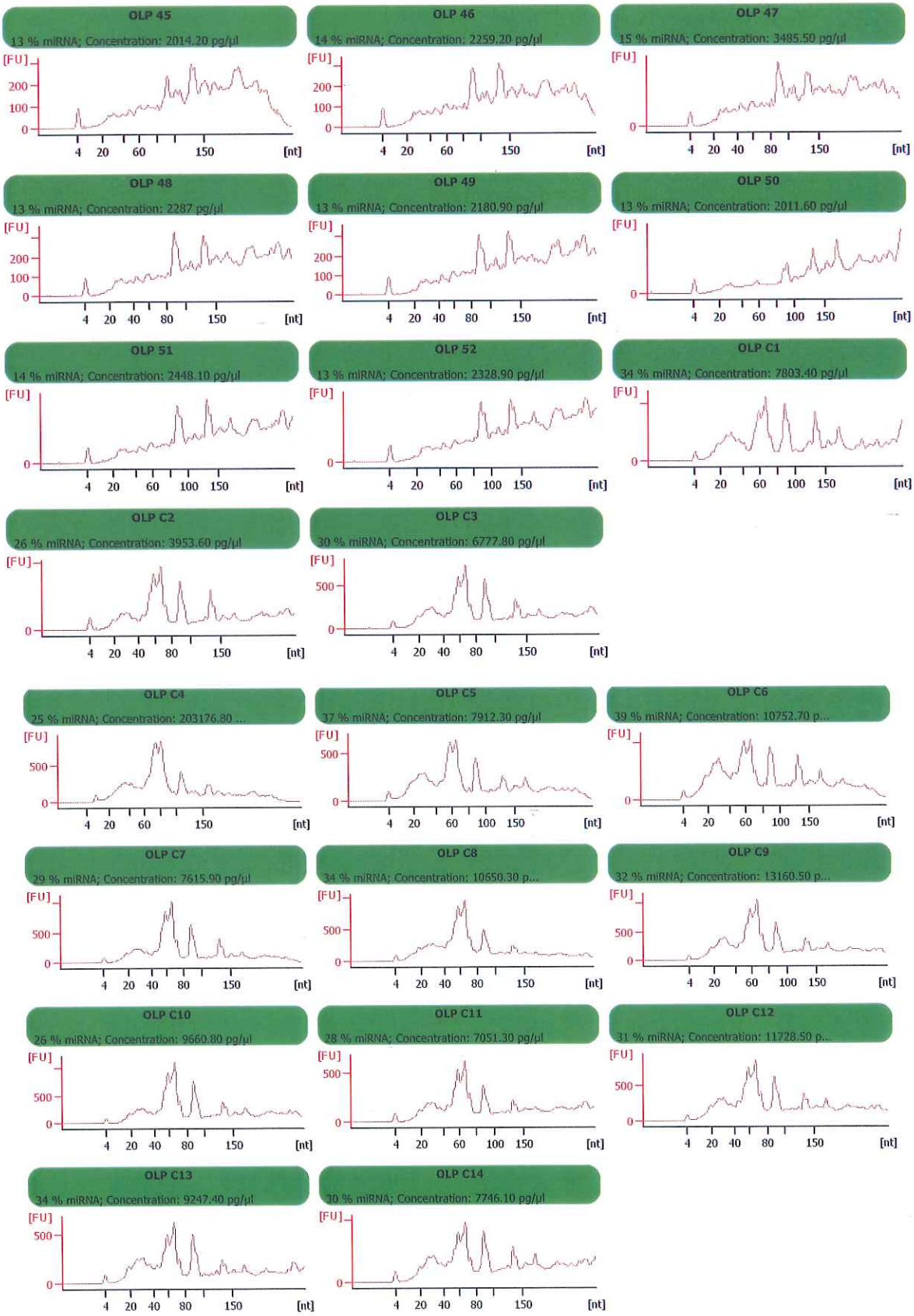


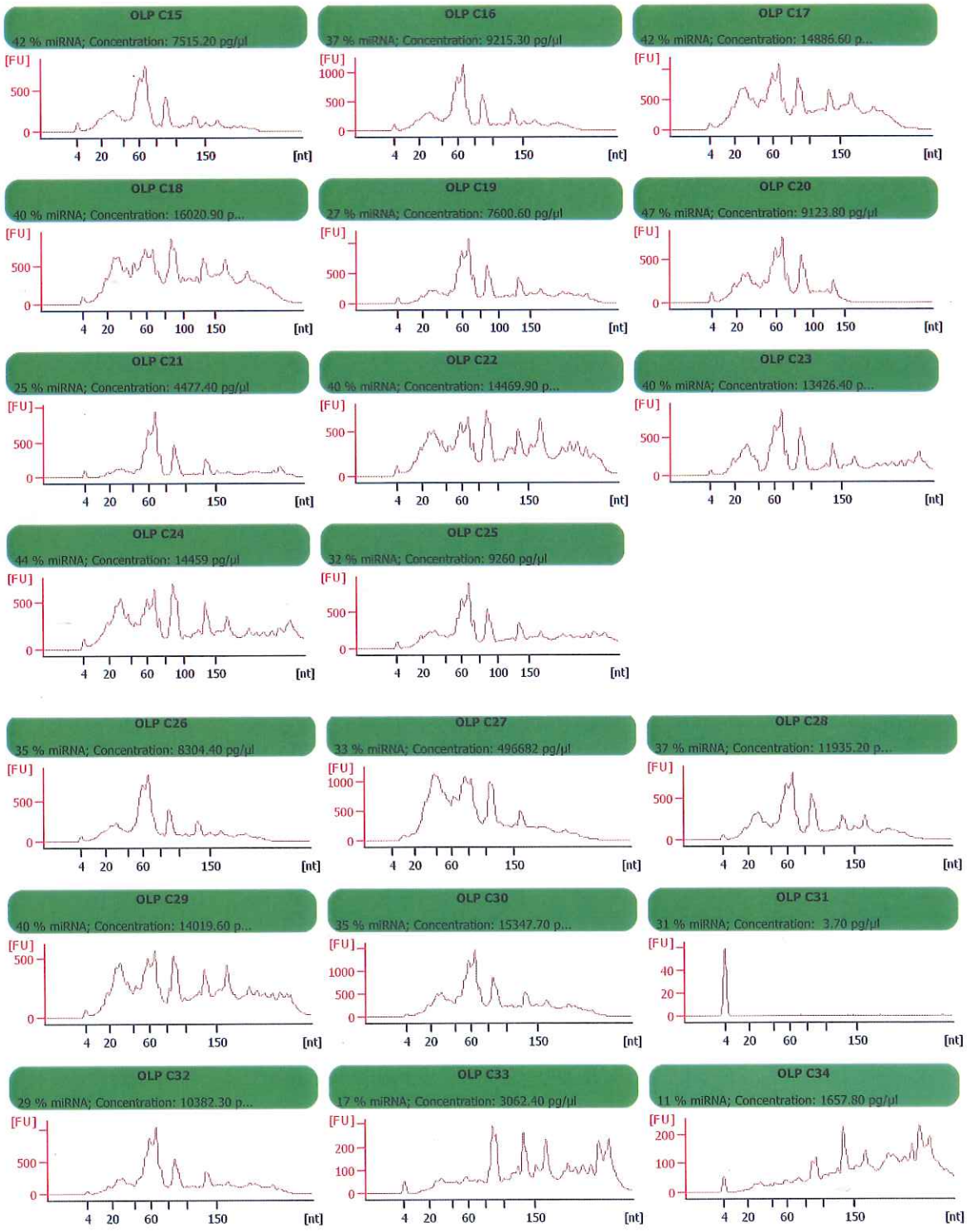
OLP hastaları ve sağlıklı kontrol örneklerinde total RNA konsantrasyonundaki miRNA yüzdeleri ise aşağıdaki grafiklerde gösterilmektedir (Şekil 4-2).

Şekil 4-2: OLP hastaları ve sağlıklı kontrol örneklerinde total RNA konsantrasyonundaki miRNA yüzdeleri




OLP23
24 % miRNA; Concentration: 286300.50 ...
OLP24
42 % miRNA; Concentration: 11022.90 p...
OLP25
29 % miRNA; Concentration: 8764.20 pg/µl
OLP26
25 % miRNA; Concentration: 8606.40 pg/µl
OLP27
24 % miRNA; Concentration: 9796.90 pg/µl
OLP28
28 % miRNA; Concentration: 16515.60 p...
OLP29
24 % miRNA; Concentration: 490098.70 ...
OLP30
23 % miRNA; Concentration: 509669.90 ...
OLP31
22 % miRNA; Concentration: 549401.10 ...
OLP32
31 % miRNA; Concentration: 11132.60 p...
OLP33
40 % miRNA; Concentration: 785351.40 ...
OLP34
41 % miRNA; Concentration: 11855.50 p...
OLP35
40 % miRNA; Concentration: 872303.50 ...
OLP36
40 % miRNA; Concentration: 9256.10 pg/µl
OLP37
35 % miRNA; Concentration: 10563.80 p...
OLP38
38 % miRNA; Concentration: 12980.80 p...
OLP39
42 % miRNA; Concentration: 12827.90 p...
OLP40
41 % miRNA; Concentration: 14032.50 p...
OLP41
29 % miRNA; Concentration: 243889.10 ...
OLP42
26 % miRNA; Concentration: 6028 pg/µl
OLP43
41 % miRNA; Concentration: 6034.40 pg/µl
OLP44
40 % miRNA; Concentration: 6447.50 pg/µl
[FU]
[nt]


OLP 45
13 % miRNA; Concentration: 2014.20 pg/µl
OLP 46
14 % miRNA; Concentration: 2259.20 pg/µl
OLP 47
15 % miRNA; Concentration: 3485.50 pg/µl
OLP 48
13 % miRNA; Concentration: 2287 pg/µl
OLP 49
13 % miRNA; Concentration: 2180.90 pg/µl
OLP 50
13 % miRNA; Concentration: 2011.60 pg/µl
OLP 51
14 % miRNA; Concentration: 2448.10 pg/µl
OLP 52
13 % miRNA; Concentration: 2328.90 pg/µl
OLP C1
34 % miRNA; Concentration: 7803.40 pg/µl
OLP C2
26 % miRNA; Concentration: 3953.60 pg/µl
OLP C3
30 % miRNA; Concentration: 6777.80 pg/µl
OLP C4
25 % miRNA; Concentration: 203176.80 ...
OLP C5
37 % miRNA; Concentration: 7912.30 pg/µl
OLP C6
39 % miRNA; Concentration: 10752.70 p...
OLP C7
29 % miRNA; Concentration: 7615.90 pg/µl
OLP C8
34 % miRNA; Concentration: 10650.30 p...
OLP C9
32 % miRNA; Concentration: 13160.50 p...
OLP C10
26 % miRNA; Concentration: 9660.80 pg/µl
OLP C11
28 % miRNA; Concentration: 7051.30 pg/µl
OLP C12
31 % miRNA; Concentration: 11728.50 p...
OLP C13
34 % miRNA; Concentration: 9247.40 pg/µl
OLP C14
30 % miRNA; Concentration: 7746.10 pg/µl
[FU]
[nt]



(nt:nükleotit, FU:yüzde değeri)

Elde edilen total RNA'dan cDNA sentezi yapılmış, ardından Stem-loop RT-Polimeraz Zincir Reaksiyonu ve Gerçek zamanlı PZR yöntemleriyle miR-21, p53 ve p63 genlerinin amplifikasyon durumları belirlenmiştir. miR-21, p53 ve p63'ün OLP hasta ve kontrol örneklerinde amplifikasyon durumları ve rölatif kantifikasyonları aşağıdaki gibidir. (Tablo 4-6)(Tablo 4-7)(Tablo 4-8)

Tablo 4-6: miR-21'in OLP hasta ve kontrol örneklerinde amplifikasyon durumları ve rölatif kantifikasyonu

H1	17,62	17,75	26,74	26,68	- 8,93	0,0021
H1	17,89		26,62			
H2	18,16	18,65	29,99	29,76	- 11,12	0,0005
H2	19,15		29,54			
H3	17,89	18,03	28,20	28,12	- 10,09	0,0009
H3	18,18		28,05			
H4	20,65	20,72	27,28	27,30	- 6,59	0,0104
H4	20,79		27,33			
H5	18,87	18,77	25,53	25,44	- 6,67	0,0098
H5	18,68		25,36			
H6	19,9	19,91	26,23	26,08	- 6,16	0,0139
H6	19,93		25,93			
H7	19,94	20,09	26,01	26,03	- 5,95	0,0162
H7	20,24		26,06			
H8	18,08	18,21	25,56	25,62	- 7,41	0,0059
H8	18,35		25,68			
H9	17,88	17,88	24,95	24,87	- 6,99	0,0079
H9	17,89		24,80			
H10	18,96	18,99	26,39	26,42	- 7,43	0,0058
H10	19,03		26,45			
H11	17,88	17,94	25,02	24,99	- 7,05	0,0075
H11	18		24,96			
H12	18,36	18,44	26,21	26,18	- 7,74	0,0047
H12	18,53		26,16			
H13	18,21	18,41	27,96	28,26	- 9,85	0,0011
H13	18,62		28,57			
H14	19,3	19,21	25,68	25,88	- 6,66	0,0099
H14	19,13		26,08			
H15	21,16	21,33	26,21	26,37	- 5,04	0,0304
H15	21,51		26,54			
H16	19,83	19,93	26,33	26,40	- 6,47	0,0113
H16	20,04		26,47			
H17	18,77	18,78	26,77	26,76	- 7,99	0,0039
H17	18,79		26,76			
H18	19,15	19,13	25,66	25,60	- 6,46	0,0113
H18	19,12		25,54			
H19	18,17	18,21	25,81	25,77	- 7,56	0,0053
H19	18,26		25,73			
H20	20,32	20,37	26,02	26,03	- 5,66	0,0198
H20	20,42		26,04			
H21	20,12	20,12	26,47	26,35	- 6,22	0,0134

H21	20,13		26,23			
H22	19,47	19,49	26,95	26,76	- 7,27	0,0065
H22	19,51		26,57			
H23	18	17,96	25,49	25,47	- 7,51	0,0055
H23	17,92		25,45			
H24	18,13	18,20	26,14	26,08	- 7,88	0,0042
H24	18,27		26,02			
H25	17,74	17,93	25,81	25,70	- 7,78	0,0046
H25	18,12		25,60			
H26	19,1	19,17	25,49	25,55	- 6,38	0,0120
H26	19,24		25,61			
H27	19,41	19,55	24,86	25,56	- 6,01	0,0155
H27	19,69		26,28			
H28	20,03	20,04	26,00	25,84	- 5,79	0,0180
H28	20,06		25,68			
H29	19,55	19,39	26,84	26,66	- 7,28	0,0065
H29	19,23		26,49			
H30	17,65	17,74	25,33	25,25	- 7,51	0,0055
H30	17,83		25,17			
H31	18,85	18,99	28,61	28,80	- 9,81	0,0011
H31	19,14		29,00			
H33	17,83	17,92	27,45	27,68	- 9,76	0,0012
H33	18,02		27,92			
H34	18,05	18,22	26,23	26,12	- 7,90	0,0042
H34	18,4		26,01			
H35	19,33	19,48	28,53	28,64	- 9,16	0,0018
H35	19,64		28,75			
H36	17,9	17,96	26,02	26,04	- 8,08	0,0037
H36	18,03		26,06			
H37	18,85	18,98	25,89	25,92	- 6,94	0,0081
H37	19,12		25,96			
H38	17,63	17,73	26,16	26,04	- 8,31	0,0032
H38	17,83		25,92			
H39	18,47	18,46	27,21	27,25	- 8,78	0,0023
H39	18,46		27,29			
H40	19,91	19,89	27,10	27,12	- 7,23	0,0067
H40	19,88		27,15			
H41	19,51	19,68	26,57	26,72	- 7,04	0,0076
H41	19,85		26,87			
H42	23,98	24,06	26,71	26,66	- 2,60	0,1649
H42	24,14		26,61			
H43	18,56	18,62	25,49	25,62	- 7,00	0,0078
H43	18,68		25,75			
H44	18,53	18,52	25,53	25,75	- 7,23	0,0067
H44	18,52		25,98			
H45	26,31	26,32	25,05	25,61	0,71	1,6317

H45	26,33		26,19			
H46	26,61	26,58	25,56	25,65	0,93	1,9055
H46	26,56		25,75			
H47	26,46	26,43	26,72	26,74	- 0,31	0,8094
H47	26,41		26,76			
H48	26,03	26,01	26,35	26,54	- 0,52	0,6953
H48	26		26,73			
H49	26,17	26,11	24,79	25,13	0,98	1,9688
H49	26,05		25,48			
H51	27,11	27,12	24,67	24,72	2,41	5,2965
H51	27,14		24,77			
H52	25,83	25,83	26,21	26,11	- 0,28	0,8208
H52	25,83		26,02			
K1	20,58	20,70	26,68	26,88	- 6,17	0,0138
K1	20,83		27,08			
K2	20,2	20,20	25,96	25,97	- 5,77	0,0183
K2	20,2		25,99			
K3	19,13	19,18	26,23	26,08	- 6,89	0,0084
K3	19,24		25,93			
K4	20,8	21,00	26,12	26,44	- 5,44	0,0230
K4	21,2		26,77			
K5	21,98	22,04	26,94	26,93	- 4,90	0,0336
K5	22,1		26,93			
K6	20,59	20,67	25,67	25,70	- 5,03	0,0306
K6	20,75		25,73			
K7	20,92	20,98	25,65	25,89	- 4,90	0,0334
K7	21,05		26,13			
K9	21,08	21,18	25,89	26,09	- 4,91	0,0333
K9	21,29		26,30			
K10	20,37	20,33	25,75	25,89	- 5,56	0,0212
K10	20,29		26,03			
K11	21,51	21,51	25,96	26,12	- 4,60	0,0411
K11	21,52		26,28			
K12	20,48	20,46	26,13	26,00	- 5,53	0,0216
K12	20,45		25,87			
K13	19,47	19,53	26,29	26,25	- 6,73	0,0095
K13	19,59		26,22			
K14	21,02	21,06	25,65	26,08	- 5,02	0,0308
K14	21,1		26,52			
K15	20,97	20,99	25,73	26,23	- 5,23	0,0266
K15	21,02		26,73			
K16	19,62	19,59	25,90	25,96	- 6,37	0,0120
K16	19,56		26,03			
K17	19,84	19,99	27,02	26,86	- 6,88	0,0085
K17	20,14		26,71			
K18	20,4	20,29	26,89	26,95	- 6,66	0,0099

K18	20,19		27,02			
K19	23,17	23,12	25,68	26,42	- 3,30	0,1016
K19	23,07		27,18			
K20	20,86	20,98	27,96	27,94	- 6,97	0,0080
K20	21,1		27,93			
K21	20,36	20,34	25,84	25,69	- 5,35	0,0244
K21	20,32		25,55			
K22	20,93	20,95	26,60	26,47	- 5,52	0,0217
K22	20,97		26,35			
K24	19,77	19,67	26,62	26,79	- 7,12	0,0072
K24	19,57		26,96			
K25	20,88	20,94	26,56	26,69	- 5,75	0,0186
K25	21,01		26,83			
K26	19,26	19,24	25,89	25,76	- 6,51	0,0109
K26	19,23		25,63			
K28	21,26	21,21	26,40	26,52	- 5,31	0,0251
K28	21,16		26,65			
K29	21,79	21,74	26,07	26,95	- 5,21	0,0271
K29	21,69		27,85			
K30	20,83	20,77	27,35	26,80	- 6,03	0,0153
K30	20,71		26,27			
K31	20,63	20,50	25,74	25,87	- 5,38	0,0241
K31	20,37		26,01			
K32	19,34	19,83	24,93	26,17	- 6,34	0,0123
K32	20,34		27,48			
K33	20,91	20,95	24,22	25,32	- 4,36	0,0487
K33	21		26,46			
K34	27,38	27,42	24,24	25,15	2,27	4,8298
K34	27,46		26,09			

Tablo 4-7: p53'ün OLP hasta ve kontrol örneklerinde amplifikasyon durumları ve rölatif kantifikasyonu

H1	29,02	28,98	26,74	26,68	2,31	4,94
H1	28,95		26,62			
H2	32,58	32,46	29,99	29,76	2,70	6,50
H2	32,35		29,54			
H3	30,89	31,01	28,20	28,12	2,88	7,39
H3	31,13		28,05			
H4	29,51	29,61	27,28	27,30	2,31	4,96
H4	29,72		27,33			
H5	28,5	28,52	25,53	25,44	3,08	8,46
H5	28,55		25,36			
H6	28,65	28,69	26,23	26,08	2,61	6,11

H6	28,73		25,93			
H7	28,22	28,29	26,01	26,03	2,25	4,77
H7	28,36		26,06			
H8	28,29	28,21	25,56	25,62	2,59	6,04
H8	28,14		25,68			
H9	26,27	26,40	24,95	24,87	1,53	2,89
H9	26,54		24,80			
H10	28,5	28,64	26,39	26,42	2,22	4,66
H10	28,78		26,45			
H11	28	27,82	25,02	24,99	2,83	7,11
H11	27,64		24,96			
H12	28,47	28,66	26,21	26,18	2,47	5,56
H12	28,85		26,16			
H13	30,08	30,48	27,96	28,26	2,22	4,66
H13	30,89		28,57			
H14	28,14	28,15	25,68	25,88	2,28	4,84
H14	28,17		26,08			
H15	27,8	28,05	26,21	26,37	1,67	3,19
H15	28,3		26,54			
H16	28,72	28,73	26,33	26,40	2,33	5,03
H16	28,74		26,47			
H17	30,47	30,24	26,77	26,76	3,47	11,11
H17	30,01		26,76			
H18	27,07	27,18	25,66	25,60	1,58	3,00
H18	27,3		25,54			
H19	28,12	28,07	25,81	25,77	2,30	4,94
H19	28,03		25,73			
H20	27,82	27,88	26,02	26,03	1,85	3,60
H20	27,94		26,04			
H21	27,56	27,79	26,47	26,35	1,44	2,71
H21	28,02		26,23			
H22	29,27	28,91	26,95	26,76	2,15	4,45
H22	28,56		26,57			
H23	27,11	27,29	25,49	25,47	1,82	3,54
H23	27,48		25,45			
H24	27,38	27,60	26,14	26,08	1,52	2,87
H24	27,82		26,02			
H25	26,78	26,88	25,81	25,70	1,18	2,27
H25	26,99		25,60			
H26	27,3	27,45	25,49	25,55	1,90	3,74
H26	27,61		25,61			
H27	27,52	27,62	24,86	25,56	2,06	4,18
H27	27,73		26,28			
H28	28,86	28,90	26,00	25,84	3,06	8,34
H28	28,94		25,68			
H29	28,61	28,70	26,84	26,66	2,04	4,10
H29	28,79		26,49			

H30	27,21	27,47	25,33	25,25	2,22	4,67
H30	27,74		25,17			
H31	31,99	32,03	28,61	28,80	3,23	9,39
H31	32,08		29,00			
H32	27,1	27,14	25,16	25,42	1,73	3,31
H32	27,19		25,68			
H33	28,73	28,87	27,45	27,68	1,19	2,28
H33	29,02		27,92			
H34	27,71	27,89	26,23	26,12	1,77	3,42
H34	28,08		26,01			
H35	30,62	30,66	28,53	28,64	2,02	4,06
H35	30,7		28,75			
H36	27,38	27,71	26,02	26,04	1,67	3,18
H36	28,04		26,06			
H37	27,79	27,89	25,89	25,92	1,96	3,90
H37	27,99		25,96			
H38	28,98	29,05	26,16	26,04	3,01	8,06
H38	29,12		25,92			
H39	29,76	29,61	27,21	27,25	2,36	5,15
H39	29,47		27,29			
H40	28,74	29,12	27,10	27,12	1,99	3,98
H40	29,5		27,15			
H41	30,02	30,00	26,57	26,72	3,29	9,75
H41	29,99		26,87			
H42	28,13	28,31	26,71	26,66	1,65	3,14
H42	28,49		26,61			
H43	28,03	28,35	25,49	25,62	2,73	6,65
H43	28,68		25,75			
H44	28,37	28,22	25,53	25,75	2,47	5,52
H44	28,07		25,98			
H45	28,48	28,42	25,05	25,61	2,81	6,99
H45	28,36		26,19			
H46	27,34	27,51	25,56	25,65	1,86	3,63
H46	27,69		25,75			
H47	29,96	30,05	26,72	26,74	3,31	9,92
H47	30,14		26,76			
H48	28,81	28,90	26,35	26,54	2,37	5,15
H48	29		26,73			
H49	27,77	27,87	24,79	25,13	2,74	6,69
H49	27,98		25,48			
H50	28,6	28,52	26,70	26,91	1,61	3,05
H50	28,44		27,12			
H51	27	26,76	24,67	24,72	2,04	4,11
H51	26,52		24,77			
H52	27,72	27,72	26,21	26,11	1,61	3,04
H52	27,72		26,02			
K1	29,52	29,56	26,68	26,88	2,69	6,43

K1	29,61		27,08			
K2	29	28,62	25,96	25,97	2,64	6,24
K2	28,24		25,99			
K3	28,84	28,83	26,23	26,08	2,75	6,73
K3	28,82		25,93			
K4	28,93	29,01	26,12	26,44	2,57	5,93
K4	29,09		26,77			
K5	29,49	29,63	26,94	26,93	2,70	6,50
K5	29,78		26,93			
K6	28,67	28,77	25,67	25,70	3,07	8,43
K6	28,88		25,73			
K7	28,22	28,24	25,65	25,89	2,36	5,12
K7	28,27		26,13			
K8	28,18	28,38	26,20	26,66	1,72	3,30
K8	28,58		27,12			
K9	29,39	29,36	25,89	26,09	3,27	9,65
K9	29,34		26,30			
K10	28,56	28,68	25,75	25,89	2,80	6,94
K10	28,81		26,03			
K11	28,11	28,06	25,96	26,12	1,94	3,84
K11	28,01		26,28			
K12	28,33	28,46	26,13	26,00	2,47	5,52
K12	28,6		25,87			
K13	30,08	30,27	26,29	26,25	4,01	16,16
K13	30,46		26,22			
K14	29,16	29,19	25,65	26,08	3,11	8,66
K14	29,23		26,52			
K15	28,35	28,57	25,73	26,23	2,35	5,09
K15	28,8		26,73			
K16	28,67	28,72	25,90	25,96	2,76	6,75
K16	28,77		26,03			
K17	29,75	29,73	27,02	26,86	2,87	7,29
K17	29,71		26,71			
K18	29,59	29,74	26,89	26,95	2,78	6,89
K18	29,89		27,02			
K19	28,91	29,02	25,68	26,42	2,61	6,09
K19	29,14		27,18			
K20	28,34	28,35	27,96	27,94	0,41	1,33
K20	28,37		27,93			
K21	28,1	28,15	25,84	25,69	2,46	5,50
K21	28,21		25,55			
K22	29,15	29,13	26,60	26,47	2,66	6,32
K22	29,12		26,35			
K23	30,65	30,77	28,19	27,96	2,81	6,99
K23	30,89		27,74			
K24	28,94	28,97	26,62	26,79	2,19	4,55
K24	29,01		26,96			

K25	29,34	29,55	26,56	26,69	2,85	7,23
K25	29,76		26,83			
K26	28,82	28,91	25,89	25,76	3,16	8,91
K26	29,01		25,63			
K28	28,82	28,93	26,40	26,52	2,41	5,30
K28	29,04		26,65			
K29	29,58	29,77	26,07	26,95	2,83	7,11
K29	29,97		27,85			
K30	28,62	28,67	27,35	26,80	1,87	3,66
K30	28,73		26,27			
K31	28,46	28,54	25,74	25,87	2,67	6,34
K31	28,62		26,01			
K32	29,29	29,31	24,93	26,17	3,14	8,82
K32	29,34		27,48			
K33	28,82	29,09	24,22	25,32	3,78	13,72
K33	29,37		26,46			
K34	28,7	28,65	24,24	25,15	3,51	11,37
K34	28,61		26,09			

Tablo 4-8: p63'ün OLP hasta ve kontrol örneklerinde amplifikasyon durumları ve rölatif kantifikasyonu

H1	34,19	33,81	26,74	26,68	7,13	139,87
H1	33,43		26,62			
H2	36,92	37,47	29,99	29,76	7,70	208,20
H2	38,02		29,54			
H3	32,96	32,87	28,20	28,12	4,75	26,91
H3	32,79		28,05			
H4	31,49	31,55	27,28	27,30	4,25	19,03
H4	31,62		27,33			
H5	31,82	32,25	25,53	25,44	6,80	111,61
H5	32,68		25,36			
H6	27,62	27,68	26,23	26,08	1,60	3,03
H6	27,74		25,93			
H7	29,09	29,08	26,01	26,03	3,05	8,28
H7	29,08		26,06			
H8	32,26	32,36	25,56	25,62	6,74	106,89
H8	32,46		25,68			
H9	31,65	31,82	24,95	24,87	6,95	123,61
H9	32,00		24,80			
H10	29,95	30,21	26,39	26,42	3,79	13,82
H10	30,47		26,45			
H11	35,31	35,60	25,02	24,99	10,61	1.561,63
H11	35,89		24,96			
H12	30,29	30,40	26,21	26,18	4,21	18,57

H12	30,51		26,16			
H13	34,16	33,82	27,96	28,26	5,55	47,01
H13	33,48		28,57			
H14	31,18	31,17	25,68	25,88	5,30	39,28
H14	31,17		26,08			
H15	31,30	31,27	26,21	26,37	4,90	29,76
H15	31,24		26,54			
H16	31,54	31,42	26,33	26,40	5,02	32,56
H16	31,31		26,47			
H17	31,00	31,44	26,77	26,76	4,68	25,58
H17	31,89		26,76			
H18	29,40	29,62	25,66	25,60	4,02	16,21
H18	29,84		25,54			
H19	32,06	32,48	25,81	25,77	6,71	104,50
H19	32,90		25,73			
H20	29,94	30,44	26,02	26,03	4,41	21,20
H20	30,94		26,04			
H21	31,10	31,60	26,47	26,35	5,25	37,96
H21	32,10		26,23			
H22	35,42	35,42	26,95	26,76	8,66	404,69
H22	35,42		26,57			
H23	29,96	30,04	25,49	25,47	4,57	23,75
H23	30,12		25,45			
H24	33,13	33,34	26,14	26,08	7,26	153,74
H24	33,56		26,02			
H25	29,96	30,23	25,81	25,70	4,53	23,09
H25	30,51		25,60			
H26	28,60	29,12	25,49	25,55	3,57	11,84
H26	29,64		25,61			
H27	31,26	31,45	24,86	25,56	5,89	59,27
H27	31,64		26,28			
H28	28,90	28,94	26,00	25,84	3,10	8,58
H28	28,98		25,68			
H29	29,87	29,90	26,84	26,66	3,24	9,45
H29	29,94		26,49			
H30	30,05	30,13	25,33	25,25	4,89	29,55
H30	30,22		25,17			
H31	33,80	34,16	28,61	28,80	5,35	40,89
H31	34,52		29,00			
H32	31,56	31,38	25,16	25,42	5,96	62,29
H32	31,20		25,68			
H33	33,10	33,23	27,45	27,68	5,55	46,71
H33	33,36		27,92			
H34	33,33	33,00	26,23	26,12	6,88	118,08

H34	32,68		26,01			
H35	35,44	35,64	28,53	28,64	7,00	128,41
H35	35,85		28,75			
H36	30,29	30,29	26,02	26,04	4,25	19,03
H36	30,29		26,06			
H37	30,37	30,68	25,89	25,92	4,75	26,97
H37	30,99		25,96			
H38	29,67	29,74	26,16	26,04	3,71	13,04
H38	29,82		25,92			
H39	32,94	32,77	27,21	27,25	5,52	45,87
H39	32,60		27,29			
H40	28,98	29,00	27,10	27,12	1,88	3,67
H40	29,02		27,15			
H41	32,49	32,65	26,57	26,72	5,94	61,18
H41	32,82		26,87			
H42	29,77	29,87	26,71	26,66	3,21	9,28
H42	29,98		26,61			
H43	28,64	29,08	25,49	25,62	3,46	10,98
H43	29,52		25,75			
H44	31,82	31,80	25,53	25,75	6,05	66,07
H44	31,78		25,98			
H45	31,60	31,73	25,05	25,61	6,12	69,60
H45	31,87		26,19			
H46	31,18	30,97	25,56	25,65	5,31	39,79
H46	30,76		25,75			
H47	33,09	32,84	26,72	26,74	6,10	68,79
H47	32,60		26,76			
H48	30,96	31,16	26,35	26,54	4,63	24,68
H48	31,37		26,73			
H49	29,79	29,90	24,79	25,13	4,77	27,23
H49	30,01		25,48			
H50	31,90	32,09	26,70	26,91	5,19	36,38
H50	32,29		27,12			
H51	29,79	30,23	24,67	24,72	5,51	45,47
H51	30,67		24,77			
H52	29,50	29,66	26,21	26,11	3,54	11,67
H52	29,82		26,02			
K2	35,53	35,79	25,96	25,97	9,82	903,28
K2	36,06		25,99			
K3	33,88	33,88	26,23	26,08	7,80	222,93
K3	33,88		25,93			
K4	30,01	30,01	26,12	26,44	3,57	11,85
K4	30,01		26,77			
K5	30,62	30,62	26,94	26,93	3,69	12,86

K5	30,62		26,93			
K6	35,45	35,38	25,67	25,70	9,68	820,27
K6	35,31		25,73			
K7	31,66	31,98	25,65	25,89	6,09	68,10
K7	32,30		26,13			
K8	30,04	30,17	26,20	26,66	3,51	11,42
K8	30,30		27,12			
K9	29,45	29,73	25,89	26,09	3,64	12,46
K9	30,02		26,30			
K10	32,44	32,67	25,75	25,89	6,78	110,24
K10	32,91		26,03			
K11	28,95	29,27	25,96	26,12	3,15	8,87
K11	29,59		26,28			
K12	29,15	29,24	26,13	26,00	3,25	9,48
K12	29,34		25,87			
K13	32,94	33,25	26,29	26,25	7,00	127,87
K13	33,57		26,22			
K14	31,50	31,33	25,65	26,08	5,25	38,01
K14	31,16		26,52			
K15	29,35	29,55	25,73	26,23	3,32	10,01
K15	29,75		26,73			
K16	31,17	31,17	25,90	25,96	5,21	36,89
K16	31,17		26,03			
K17	36,87	36,03	27,02	26,86	9,16	572,36
K17	35,20		26,71			
K18	36,56	37,26	26,89	26,95	10,31	1.267,98
K18	37,98		27,02			
K19	28,83	28,99	25,68	26,42	2,58	5,96
K19	29,16		27,18			
K20	33,29	33,62	27,96	27,94	5,68	51,21
K20	33,96		27,93			
K21	30,51	30,66	25,84	25,69	4,97	31,34
K21	30,82		25,55			
K22	30,80	30,85	26,60	26,47	4,38	20,75
K22	30,90		26,35			
K23	36,69	36,69	28,19	27,96	8,73	423,41
K23	36,69		27,74			
K24	37,94	37,37	26,62	26,79	10,58	1.526,69
K24	36,80		26,96			
K25	29,69	29,74	26,56	26,69	3,05	8,26
K25	29,79		26,83			
K26	29,51	29,61	25,89	25,76	3,86	14,47
K26	29,72		25,63			
K28	33,99	34,55	26,40	26,52	8,02	259,71

K28	35,11		26,65			
K29	34,24	34,35	26,07	26,95	7,41	170,01
K29	34,47		27,85			
K30	29,27	29,57	27,35	26,80	2,76	6,79
K30	29,87		26,27			
K31	34,21	35,05	25,74	25,87	9,18	580,01
K31	35,92		26,01			
K32	29,10	29,15	24,93	26,17	2,98	7,90
K32	29,21		27,48			
K33	35,54	35,30	24,22	25,32	9,98	1.012,67
K33	35,06		26,46			
K34	28,44	28,53	24,24	25,15	3,39	10,46
K34	28,63		26,09			

miR-21 geni için ΔCT değerlerinin normal dağılıma uygunluğunun değerlendirilmesi için %95 güven aralığında normallik testi (Test of normality) yapılmıştır (Tablo 4-9).

Tablo 4-9: miR-21 Normallik Testi

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Hasta	,151	31	,070	,901	31	,008
Kontrol	,503	31	,000	,188	31	,000

p<0,05 olduğu için normal dağılıma uygun olmadığı tespit edilmiştir (p=0,00). Normal dağılıma uygun bulunmadığı için parametrik olmayan testlerden Mann Whitney U testi %95 güven aralığında yapılmıştır.

Tablo 4-10: miR-21 Mann Whitney U testi

Test Statisticsa

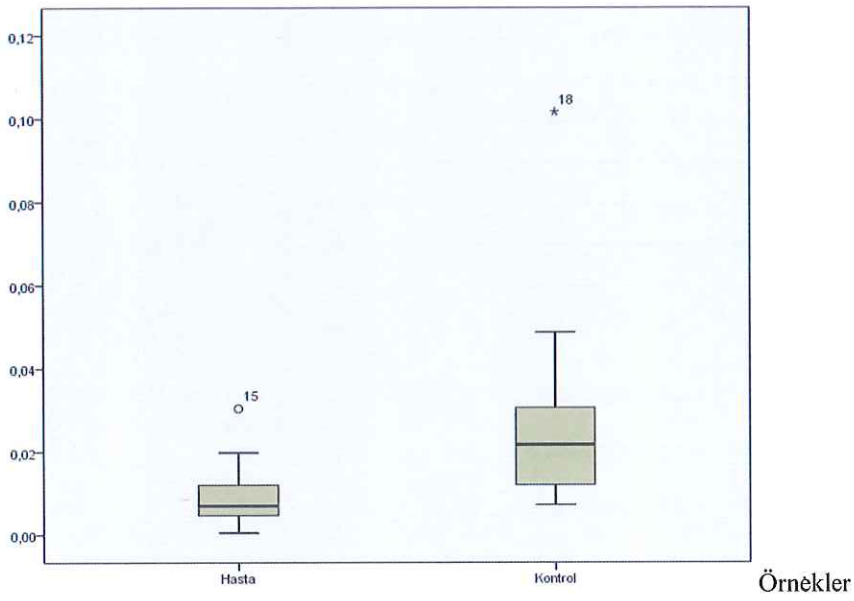
	Hasta
Mann-Whitney U	341,000
Wilcoxon W	1566,000
Z	-4,133
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000

a. Grouping Variable: Grup

p<0,05 olduğu için miR-21 gen anlatımında OLP hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0,00) (Tablo 4-10). miR-21

geni OLP hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek anlatım göstermektedir (Şekil 4-3).

Şekil 4-3: OLP hasta ve kontrol dokularında miR-21 gen anlatım durumlarının grafiği



(x= örnekler, y=miR-21 amplifikasyon değeri, hasta grubundan 15. örnek ve kontrol grubundan 18. örnek outlier'dır.)

p53 ΔCT değerlerinin normal dağılıma uygunluğunun değerlendirilmesi için %95 güven aralığında normallik testi (Test of normality) yapılmıştır (Tablo 4-11).

Tablo 4-11: p53 Normallik Testi

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kontrol	,208	33	,001	,895	33	,004
Hasta	,195	33	,003	,912	33	,011

a. Lilliefors Significance Correction

$p<0,05$ olduğu için normal dağılıma uygun olmadığı tespit edilmiştir. Normal dağılıma uygun bulunmadığı için parametrik olmayan testlerden Mann Whitney U testi %95 güven aralığında yapılmıştır ($p=0,011$).

Tablo 4-12: p53 Mann Whitney U testi

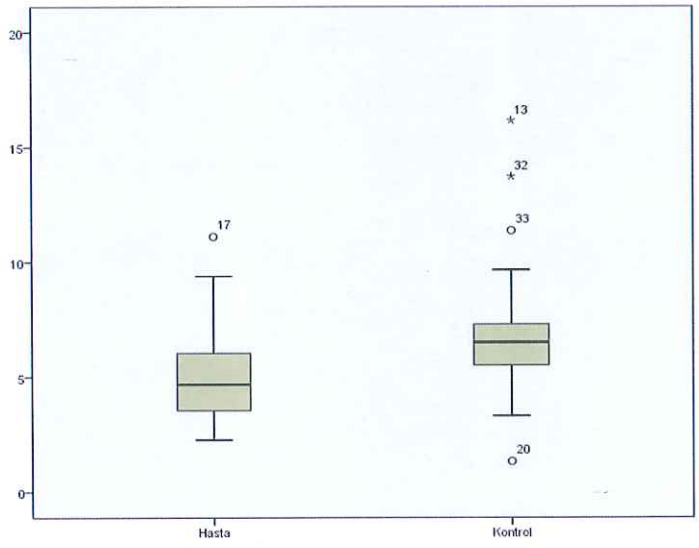
Test Statisticsa

	Hasta
Mann-Whitney U	470,000
Wilcoxon W	1848,000
Z	-3,499
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000

p<0,05 olduğu için p53 gen anlatımında OLP hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0,00) (Tablo 4-12). p53 geninde OLP hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek anlatım görülmektedir (Şekil 4-4).

Şekil 4-4: OLP hasta ve kontrol dokularında p53 gen anlatım durumlarının grafiği

p53 amplifikasyon değeri



(x=örnekler, y=p53 amplifikasyon değeri, hasta grubundan 17. örnek ve kontrol grubundan 20., 13., 32. ve 33. örnekler outlier'dır.)

p63 ΔCT değerlerinin normal dağılıma uygunluğunun değerlendirilmesi için %95 güven aralığında normallik testi (Test of normality) yapılmıştır (Tablo 4-13).

Tablo 4-13: p63 Normallik Testi

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Hasta	,349	32	,000	,358	32	,000
Kontrol	,283	32	,000	,679	32	,000

p<0,05 olduğu için normal dağılıma uygun olmadığı tespit edilmiştir (p=0,00). Normal dağılıma uygun bulunmadığı için parametrik olmayan testlerden Mann Whitney U testi %95 güven aralığında yapılmıştır.

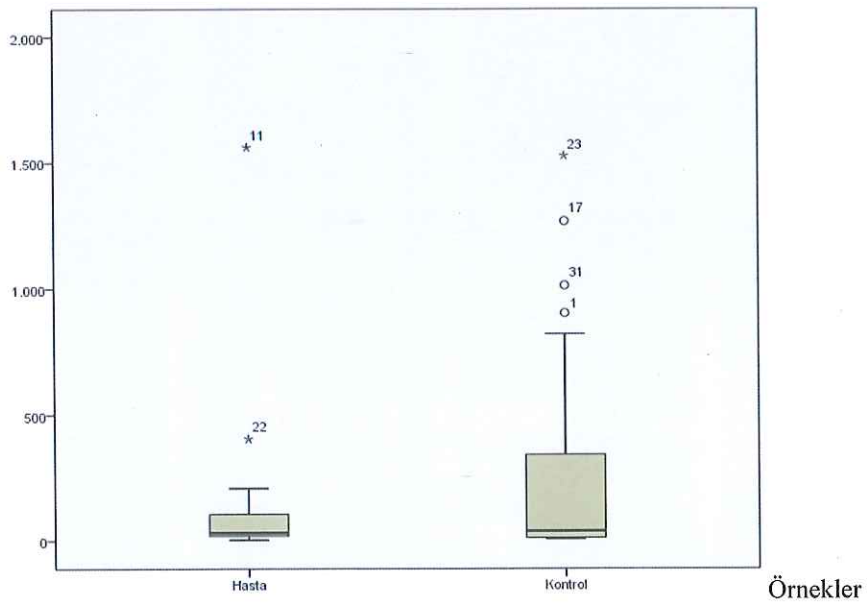
Tablo 4-14: p63 Mann Whitney U testi

Test Statisticsa

	Hasta
Mann-Whitney U	774,000
Wilcoxon W	2152,000
Z	-,534
Asymp. Sig. (2-tailed)	,593

p>0,05 olduğu için p63 gen anlatımında hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p=0,593) (Tablo 4-14). OLP hasta grubu ile kontrol grubu arasında p63 gen anlatımı bakımından fark olduğu aşağıdaki grafikte görülmektedir ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (OLP hasta grubunda medyan 31, kontrol grubunda medyan 37 bulunmuştur) (Şekil 4-5).

Şekil 4-5: OLP hasta ve kontrol dokularında p63 gen anlatım durumlarının grafiği



(x= örnekler, y=p63 amplifikasyon değeri, hasta grubundan 11. ve 22. örnekler ve kontrol grubundan 1., 31., 17. ve 23. örnekler outlier'dır.)

miR-21 ile p53 ve p63 arasındaki korelasyonu incelemek için Spearman's korelasyon testi %95 güven aralığında (p<0.05) uygulanmıştır (Tablo 4-15).

Tablo 4-15: p53 ile mir-21 arasındaki korelasyon tablosu

Correlations

			p53	Mir21
Spearman's rho	p53	Correlation Coefficient	1,000	,048
		Sig. (2-tailed)		,740
		N	52	50
	Mir21	Correlation Coefficient	,048	1,000
		Sig. (2-tailed)	,740	
		N	50	50

OLP hasta gruplarında p53 ve mir-21 gen anlatım durumları arasında düşük düzeyde pozitif korelasyon bulunmuştur (p = 0,048, n = 50, P < 0,05) (Tablo 4-15)

Tablo 4-16: p63 ile miR-21 arasındaki korelasyon tablosu

Correlations

			Mir21	p63
Spearman's rho	Mir21	Correlation Coefficient	1,000	-,204
		Sig. (2-tailed)		,154
		N	50	50
	p63	Correlation Coefficient	-,204	1,000
		Sig. (2-tailed)	,154	
		N	50	52

OLP hasta gruplarında p63 ve miR-21 gen anlatım durumları arasında düşük düzeyde negatif korelasyon bulunmuştur (p = -0,204, n = 50, P < 0,05) (Tablo 4-16).

OLP hasta grubunda cinsiyet, alkol kullanımı, sigara kullanımı, OLP lezyonunda klinik görünüm, sistemik hastalık, dental materyal allerjisi ile miR-21, p53 ve p63 genleri anlatım durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olup olmadığı incelenmiştir.

Tablo 4-17: Cinsiyet ve miR-21 tablosu

Test Statistics[a]

	Mir21
Mann-Whitney U	187,500
Wilcoxon W	278,500
Z	-1,172
Asymp. Sig. (2-tailed)	,241

p>0,05 olduğu için OLP hasta grubunda cinsiyet ile miR-21 anlatım durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p=0,241) (Tablo 4-17).

Tablo 4-18: Sigara kullanımı ve miR-21 tablosu

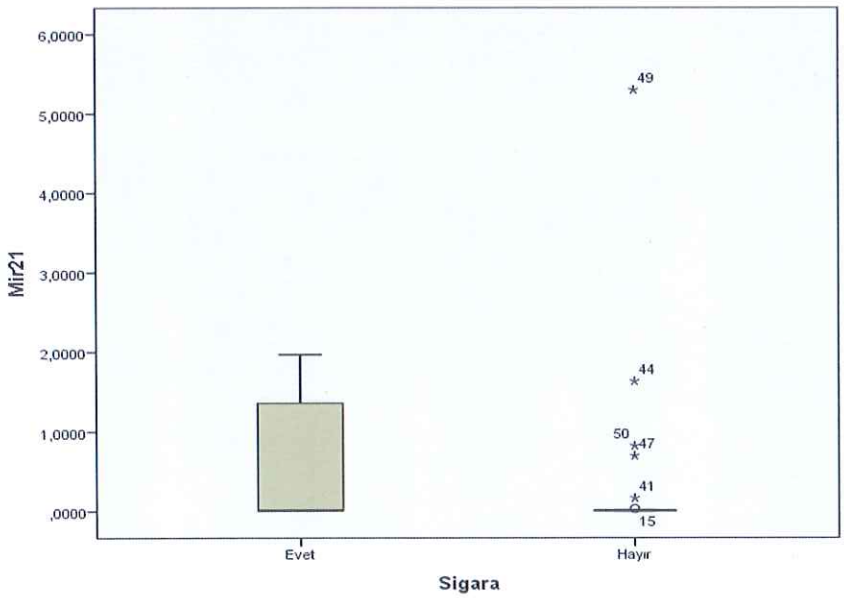
Test Statisticsa

	Mir21
Mann-Whitney U	76,500
Wilcoxon W	1022,500
Z	-2,069
Asymp. Sig. (2-tailed)	,039
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,037[b]

a. Grouping Variable: Sigara

p<0,05 olduğu için OLP hasta grubunda sigara kullanımı ile miR-21 anlatım durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p=0,039) (Tablo 4-18) Sigara içenlerin miR-21 anlatım durumuna göre medyan değeri 0,0113 iken sigara içmeyenlerin medyan değeri 0,0066'dır (Şekil 4-6).

Şekil 4-6: OLP hasta grubunda sigara kullanımı ile miR-21 anlatım durumlarının grafiği



(x=Sigara kullanımı, y=miR-21 anlatım durumu, sigara kullanmayan gruptan 41.,44.,47.,49.,50. örnekler outlier'dır.)

Tablo 4-19: Sigara kullanımı ve p53 tablosu

Test Statisticsa

	p53
Mann-Whitney U	129,000
Wilcoxon W	1075,000
Z	-,601
Asymp. Sig. (2-tailed)	,548
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,565[b]

Tablo 4-20: Sigara kullanımı ve p63 tablosu

Test Statistics[a]

	p63
Mann-Whitney U	110,500
Wilcoxon W	138,500
Z	-1,118
Asymp. Sig. (2-tailed)	,263
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,270[b]

p>0,05 olduğu için OLP hasta grubunda sigara kullanımı ile p53 (p=0,548) ve p63 (p=0,263) anlatım durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (Tablo 4-19) (Tablo 4-20).

Tablo 4-21: Alkol kullanımı ile miR-21 tablosu

Test Statisticsa

	miR-21
Mann-Whitney U	123,500
Wilcoxon W	144,500
Z	-,254
Asymp. Sig. (2-tailed)	,800
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,805[b]

Tablo 4-22: Alkol kullanımı ile p53 anlatımı

Test Statisticsa

	p53
Mann-Whitney U	99,000
Wilcoxon W	1089,000
Z	-,985
Asymp. Sig. (2-tailed)	,325
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,341[b]

Tablo 4-23: Alkol kullanımı ile p63 anlatımı

Test Statisticsa

	p63
Mann-Whitney U	96,500
Wilcoxon W	117,500
Z	-1,060
Asymp. Sig. (2-tailed)	,289
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,297[b]

p>0,05 olduğu için OLP hasta grubunda alkol kullanımı ile miR-21 (p=0,80), p53 (p=0,325) ve p63 (p=0,289) anlatım durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (Tablo 4-21) (Tablo 4-22) (Tablo 4-23).

Tablo 4-24: OLP lezyonun klinik görünümü miR-21 tablosu

Test Statisticsa

	miR-21
Mann-Whitney U	305,000
Wilcoxon W	630,000
Z	-,146
Asymp. Sig. (2-tailed)	,884

p>0,05 olduğu için OLP hasta grubunda miR-21 anlatım durumları bakımından atrofik, eroziv tip OLP lezyonu ile diğer tip OLP lezyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p=0,884) (Tablo 4-24).

Tablo 4-25: Sistemik hastalık ile miR-21 tablosu

Test Statistics[a]

	miR-21
Mann-Whitney U	279,000
Wilcoxon W	630,000
Z	-,641
Asymp. Sig. (2-tailed)	,522

Tablo 4-26: Sistemik hastalık ile p63 tablosu

Test Statisticsa

	p63
Mann-Whitney U	304,500
Wilcoxon W	604,500
Z	-,146
Asymp. Sig. (2-tailed)	,884

p>0,05 olduğu için OLP hasta grubunda sistemik hastalık durumu ile miR-21 (p=0,522) ve p63 (p=0,884) anlatım durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (Tablo 4-25)(Tablo 4-26).

Tablo 4-27: Sistemik hastalık ile p53 tablosu

Test Statistics[a]

	p53
Mann-Whitney U	179,000
Wilcoxon W	530,000
Z	-2,583
Asymp. Sig. (2-tailed)	,010

p<0,05 olduğu için OLP hasta grubunda sistemik hastalık durumu ile p53 anlatım durumları arasında istatistiksel olarak analamlı bir fark vardır (p=0,010) (Tablo 4-27).

Tablo 4-28: Dental materyal allerji durumu ile miR-21 tablosu

Test Statisticsa

	miR-21
Mann-Whitney U	307,500
Wilcoxon W	560,500
Z	-,010
Asymp. Sig. (2-tailed)	,992

Tablo 4-29: Dental materyal allerji durumu ile p63 tablosu

Test Statisticsa

	p63
Mann-Whitney U	266,500
Wilcoxon W	672,500
Z	-,811
Asymp. Sig. (2-tailed)	,417

p>0,05 olduğu için OLP hasta grubunda dental materyal allerji durumu ile miR-21 (p=0,992) ve p63 (p=0,417) anlatım durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (Tablo 4-28) (Tablo 4-29).

Tablo 4-30: Dental materyal allerji durumu ile p53 tablosu

Test Statisticsa

	p53
Mann-Whitney U	197,000
Wilcoxon W	450,000
Z	-2,169
Asymp. Sig. (2-tailed)	,030

p<0,05 olduğu için OLP hasta grubunda dental materyal allerji durumu ile p53 anlatım durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p=0,030) (Tablo 4-30).

OLP'de hastalığın süresinin malign transformasyondaki etkisini incelemek için OLP hasta grubunu 5 yıldan az ve fazla zamandır OLP hastası olanlar şeklinde grupladık. p>0,05 olduğu için, 5 yıl ve daha fazla zamandır OLP hastası olanlar ile 5 yıldan daha az zamandır OLP hastası olanlar arasında miR-21 anlatım durumları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p=0,272) (Tablo 4-31).

Tablo 4-31: 5 yıldan az ile 5 yıl ve daha fazla zamandır OLP hastası olanların miR-21 anlatım durumları tablosu

Test Statisticsa

	miR-21
Mann-Whitney U	141,000
Wilcoxon W	1002,000
Z	-1,098
Asymp. Sig. (2-tailed)	,272
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,283[b]

5. TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre OLP, baş ve boyun skuamoz hücreli karsinomaya dönüşme riski olan premalign bir hastalıktır (4). İlk kez 1910 yılında OLP hastasında oral skuamoz hücreli karsinoma gelişen bir olgu yayınlanmış olup o zamandan günümüze kadar yapılmış çeşitli çalışmalarda OLP'nin malign transformasyon oranının %0-%12.5 arasında olduğu bildirilmiştir (5). OLP immünolojik kaynaklı, kronik, inflamatuar, mukokütanöz bir hastalık olup ve etyolojisi tam olarak bilinmemektedir (244). Bu çalışmada OLP'nin halen kesin olarak açıklanamayan patogenezinin ve kansere dönüşüm mekanizmasının anlaşılması, yeni ve etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine ışık tutacak veriler elde edilmesi amaçlanmıştır. Hastalığın tedavisinin daha etkin bir biçimde yapılabilmesi için öncelikle hastalığın oluşum mekanizmalarının tam olarak belirlenmesi, patogenezinin aydınlatılması gerekmektedir. Bu bağlamda yapmış olduğumuz çalışma hastalığın patogenezinde rol oynayabilecek faktörleri ortaya çıkarmaya yöneliktir.

OLP genellikle hayatın 5. ve 6. dekatlarında daha sık görülmekte ayrıca kadınlarda görülme oranı erkeklerin iki katıdır. Erkeklerin kadınlara oranla daha erken yaşta OLP hastası oldukları çalışmalarda gösterilmiştir (12). Bizim çalışmamızda da yaş ortalaması 52,1 olup bugüne kadar yapılan araştırmalarla uyumludur.

Gümrü'nün Türk populasyonunda 370 oral liken planus hastası üzerinde yaptığı çalışmaya göre; OLP hastalarının %70'i kadın, %30'u erkek olup kadınların yaşları 50-59 arasında, erkeklerin yaşlarını ise 40-49 arasında bulmuştur (16). Bizim çalışmamızda ise 52 OLP hastasının %75'i kadın, %25'i erkek olup erkeklerin yaş ortalaması 52,12 kadınların ise 52,07'dir.

OLP'de lezyonların yaklaşık %70'i bukkal mukoza, %12'si de dudak mukozası, %9'u palatinal mukoza, %9'u ise dil, alveoler mukoza, gingiva ve ağız tabanında gözlenmektedir (20). Gümrü'nün Türk populasyonundaki OLP hastalarında yaptığı çalışmaya göre ise hastaların %47'sinde birden fazla alanda lezyon görülmüştür. Bunlardan bukkal mukoza %88,1 oranıyla en sık görülen alandır. Daha sonra sırasıyla %27,6 dil, %25,9 dişeti, %8,1 labial mukoza, %7,8 sert damak, %5,4 alveol sırtı, %3 ağız tabanı, %1,4 yumuşak damak, %0,3 orofarenkste lezyon görülen alanlardır (16).

Bizim çalışmamızda ise OLP lezyonları %44,3 oranında birden fazla alanda görülmektedir. Birden fazla alanda lezyon görülen OLP lezyonlarına bakıldığında %7,7 bilateral yanak içi ve dil; %5,8 bilateral yanak içi ve gingiva; %3,8 bilateral yanak içi, gingiva ve dil altı; %3,8 bilateral yanak içi, sert ve yumuşak damak; %3,8 bilateral yanak içi ve üst gingiva; %1,9 gingiva ve sağ yanak içi; %1,9 bilateral yanak içi ve alt sulkuslar gibi farklı alanlarda olduğu görülmüştür. Tek bir alanda görülen OLP lezyonlarına bakıldığında ise en çok görülen alan %32,7 oranında bilateral yanak içidir. Toplam OLP hastaları içinde bakıldığında ise tek başına ya da birden fazla alanda lezyon görülen hastaların %72,8'inde bilateral yanak içinde, %17,2'sinde gingivada, %11,5'inde dilde, %5,7'sinde komisuralarda, %7,6'sında yumuşak damakta, %5,7'sinde sert damakta lezyon görülmüştür (Tablo 4-1). Lezyon yerleşimi ile ilgili bulgular Gümrü'nün Türk populasyonunda OLP hastalarıyla ilgili yaptığı çalışma ile benzerdir. Ancak bizim çalışmamızda OLP lezyonlarının en sık görüldüğü 2. alan gingiva iken, Gümrü'nün çalışmasında ise dildir.

Gümrü'nün yaptığı çalışmaya göre Türk populasyonundaki OLP hastalarında görülen sistemik hastalıklar; %23,8 hipertansiyon, %10,3 gastrointestinal hastalık, %9,7 anksiyete-depresyon, %9,7 diabet, %8,6 allerji, %7 kardiyovasküler hastalık, %6,8 hiperkolesterol, %4,9 tiroid hastalıkları, %4,3 otoimmün hastalıklar, %4,3 solunum yolu hastalıkları, %3,2 Hepatit B ve Hepatit C'dir (16). Bizim çalışmamızda OLP hastalarının %75'inde birden fazla hastalık bir arada bulunmaktadır. OLP hastalarında bulunan tek başına ya da çoklu olarak sistemik hastalık oranları, %34,6 hipertansiyon, %13,45 diabet, %13,45 tiroid hastalıkları, %5,76 haşimato tiroidi, %5,76 gastrointestinal hastalık, %3,84 romatizmal hastalık, %3,84 astım, %3,8 hepatit B taşıyıcı, %3,8 kardiyovasküler hastalıktır. OLP hastalarında en çok görülen sistemik hastalık Gümrü'nün çalışmaya benzer şekilde hipertansiyon olarak bulunmuştur. OLP hastalarının hematolojik durumlarına bakıldığında ise %73,1'inde herhangi bir hematolojik eksiklik bulunmazken, %26,9'unda bir ya da birden fazla hematolojik eksiklik bulunmuştur. Hematolojik eksikliği olanlardan %7,7 ile en çok demir eksikliği bulunmuştur. Demir eksikliği anemisi Türk toplumunda sıkça görülen bir bulgudur.

Gümrü'nün çalışmasında hastaların %14,6'sının cilt lezyonu, %3'ünde genital lezyon, %1,9'unda ise kafa derisi ve tırnakta lezyon bulunmaktadır (16). Bizim çalışmamızdaki OLP hastalarında vücutlarında oral bölge dışında liken planus lezyonu

bulunma durumlarına bakıldığında ise; %23,1'inde vücutlarında LP lezyonu bulunurken, %76,9'unda LP lezyonu bulunmamaktadır. Yine Gümrü'yaptığı çalışma ile uyumludur.

Çalışmamızda OLP hastalarında oral lezyonların formuna bakıldığında en sık %26,9 ile retiküler form görülmektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da retiküler form OLP en sık görülen tiptir. OLP' de birkaç klinik form aynı anda izlenebilmektedir (11). Çalışmamızda OLP hastalarının %44,1'inde tek tip lezyon görülürken, %55,9'unda birden fazla tip OLP lezyonu birlikte görülmektedir (Tablo 4-5).

OLP hastalarının ağız hijyeni değerlendirilmiş %34,6 iyi, %46,2 orta, %19,2 kötü bulunmuştur. Ağız hijyeninin kötü olması OLP'de inflamasyonu şiddetlendirebilecek bir faktör olduğundan, hastalar oral hijyen konusunda motive edilmiştir. Ayrıca OLP hastalarından biyopsi alınmadan önce mantar enfeksiyonu için kültür alınmış ve hastaların %46,2'sinde mantar enfeksiyonu üremiş, %53,8'inde üremediştir. Mantar enfeksiyonu üreyen hastalar biyopsi öncesi Nistatin ile tedavi edilmiştir. OLP hasta grubunda hastaların %13,5'i sigara kullanırken %86,5'i kullanmamaktadır. OLP hastalarının %11,5'i alkol kullanırken, %88,5'i kullanmamaktadır. Malign transformasyon açısından risk oluşturan alkol ve sigara kullanım oranlarının OLP hasta grubunda düşük bulunması olumlu bir faktör olarak yorumlanabilir.

miRNA 18-24 nükleotit uzunluğunda, tek iplikli, protein kodlamayan bir RNA çeşididir ve gen ifadesini yazılım sonrası aşamada düzenler. MiRNAlar post-transkripsiyonel düzeyde, hücre bölünmesi, proliferasyonu, farklılaşması ve ölümünü kontrol eden mesajcı RNA'nın (mRNA) yıkımına ya da baskılanmasına yol açarak gen ekspresyonunu düzenler. Pek çok hücresel yolakta rol alan miRNAlar birçok hastalığın süreciyle de ilişkilendirilmiştir (147). MiRNAlarda oluşabilecek bozuklukların, mutasyonların, mRNA'nın normal fonksiyonunu bozduğu ve dolayısıyla üretilen proteinlerin ve gen ürünlerinin sayısını ve şeklini bozarak hastalıklara neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca miRNAlardaki bozukluklar aynı DNA gibi kalıtılabilmektedir (148).

Büyüme, gelişme, farklılaşma ve hücre çoğalması gibi olayları kontrol eden miRNAlarda kanserleşme sürecinde işlev bozuklukları ortaya çıkmaktadır. Kanserli

dokularda ve normal dokularda farklı seviyelerde ifade edilen miRNAların belirlenmesi, hedefledikleri mRNAların ve genlerin değerlendirilmesi ile miRNAların kanserin erken tanısında ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde faydalı olacağı düşünülmektedir.

miR-21 insan genomunda tespit edilen ilk miRNA olup, bütün insan malignitelerinde yüksek anlatım gösteren tek miRNA olarak bilinir (194,195). Bu nedenle miR-21'in embriyonik gelişimden, proliferasyon, differansiasyon (farklılaşma) ve hücre ölümüne kadar tüm süreçlerde fizyolojik ve patolojik fonksiyonlarını belirlemek için birçok çalışma yapılmıştır (196,197,198,199). Tran ve ark.'nın 2007 yılında yayınladıkları çalışmada 9 baş ve boyun kanserinin (hipofarinks, dil, larinks ve tonsil kanseri) hücre duvarında 261 adet miRNA geni bulunmuştur. 33 miRNA'nın yüksek ekspresyonunu, 22 miRNA'nın düşük ekspresyonu bulunmuştur. miRNAlar içinde ise en yüksek ekspresyonun miR-21'de olduğu bulunmuştur. Diğer malignitelerde de (glioblastoma, meme kanseri, ALL, KLL) miR-21'in yüksek ekspresyonu bilinmektedir. Buna bağlı olarak miR-21'in kanser spesifik bir miRNA olduğu düşünülmektedir (215).

LP hasta grubu kullanılarak yapılmış miRNA profillendirme çalışmalarından ilki olan Nylander ve ark.'nın 2012 yılında yayınladıkları çalışmada, RT-PCR yöntemini kullanarak multifokal OLP hastalarının serumunda sağlıklı kontrole göre 15 miRNA'da farklı ekspresyon tespit edilmiştir. Oral skuamoz hücreli karsinomdakine benzer şekilde OLP'de 3 miRNA'da yüksek ekspresyon tespit edilmiştir. Bu miRNAlar miR-21, miR-223 ve miR-143'tür. Bu genler arasından miR-21, OLP'de en yüksek anlatım düzeyine sahip bulunan miRNA'dır. Bu çalışmada OLP hastalarında miR-21'in yüksek anlatımı, OLP'nin otoimmün bir hastalık olmasıyla ve malign potansiyeliyle ilişkilendirilmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada miRNAların OLP'nin erken safhalarında etkili olabileceği sonucuna ulaşılmıştır (217). Bizim çalışmamızda ise miR-21 ve miR-21'in hedef genleri olan p53 ve p63'ün anlatım düzeyleri OLP hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda, uygun istatistiksel yöntemler kullanılarak karşılaştırılmıştır. Bu nedenle çalışmamız mevcut profillendirme çalışmalarından elde edilen çıktıların bir ileri aşaması niteliğindedir.

miR-21'in bir onkogen gibi fonksiyon gördüğü tespit edilmiştir. Onkogen faaliyetini pro-apoptotik genleri inhibe ederek gösterir. mir-21'in AML (204), KLL (205) ve glioblastoma (206) gibi hematolojik malignitelerde ve pankreas, prostat, mide,

kolon, akciğer, meme (207), karaciğer kanseri (208) gibi katı tümörlerde ayrıca dilde skuamoz hücreli karsinoma (209), özefagal kanser (210), servikal kanser (211) gibi birçok kanser türünde yüksek seviyede ekspresyonu kanıtlanmıştır. miR-21'in ekspresyonunun artması ile malign hücrelerin apoptosisinin artmasına katkı sağladığı düşünülmektedir (207). Ayrıca miR-21 hedef genleri yoluyla da çeşitli görevler yapar. Tümör süpressör PTEN miR-21'in hedefidir. Son zamanlarda yapılan çalışmalara göre miR-21'in yüksek regülasyonu PTEN'in düşük regülasyonuna sebep olarak hücrelerin apoptosise daha az yatkın olmasına ve hücre döngüsünün durmasına yol açar (208). Ruan ve ark.'nın 2014 yılında yayınlanan çalışmalarına göre, miR-21 hedef geni olan tümör süpressör gen-Tip 2 aracılığıyla T-hücre apoptosisini regüle eder (245).

Gomes ve ark.'nın 2008 yılında yayınlanan çalışmasında, miRNA ve oral kanser ilişkisi araştırılmıştır. Oral kanserlerin patogenezinde; miR-21'inde içinde bulunduğu onkogen miRNAların yüksek ekspresyonunun, tümör süpressör genlerin protein ürünlerinin düşüşüne neden olmasının etkili olduğu öne sürülmüştür (246).

Wong ve ark.'nın 2008 yılında yayınladıkları çalışmalarında, dil kanserinde miRNA profillendirme çalışması yapılmıştır. miR-21'in de içinde olduğu 24 adet miRNA'nın yüksek regülasyonu bulunmuştur (247).

Li ve ark.'nın 2009 yılında yayınladıkları çalışmalarında, RT-PCR yöntemiyle dilde skuamoz hücreli karsinom dokusunda ve komşu sağlıklı dokuda miR-21 ekspresyonları karşılaştırılmıştır. Dilde skuamoz hücreli karsinom dokusunda komşu sağlıklı dokuya kıyasla, miR-21'in yüksek ekspresyonu bulunmuştur. Bu çalışmadaki çok değişkenli analiz sonuçlarına göre miR-21 ekspresyonu, zayıf hayatta kalım olasılığını gösteren bağımsız bir prognostik faktördür (209).

Childs ve ark.'nın 2009 yılında yayınlanan çalışmalarında, oral kaviteyi de içine alan baş ve boyun skuamoz hücreli karsinomda miRNA ekspresyonları değerlendirilmiştir. Sonuçta tümör dokularında kontrol grubuna kıyasla miR-21'in yüksek ekspresyonunu bulunmuştur (248).

Cervigne ve ark.'nın 2009 yılında yayınlanan çalışmasında, oral lökoplaki, displazi ve oral skuamoz hücreli karsinomda (OSCC) RT-PCR yöntemiyle miRNA ekspresyonları değerlendirilmiştir. Oral lökoplakiden OSCC'ye doğru lezyonun ciddiyeti arttıkça miR-21, miR-181b ve miR-345 ekspresyonlarının arttığı bulunmuştur.

Bu çalışmaya göre miR-21, miR-181b ve miR-345'in malign transformasyonda önemli rol oynadığı düşünülmektedir (249).

Kimura ve ark.'nın 2010 yılında yayınlanan çalışmalarında, baş-boyun ve özofagus skuamoz hücreli karsinomda miRNA ekspresyonlarını değerlendirmişlerdir. miR-21 ve miR-205'in yüksek ekspresyonu bulunmuştur. Bu çalışmada miR-21'in baş-boyun ve özofagus skuamoz hücreli karsinomunda onkogenik miRNA olduğu sonucuna ulaşılmıştır (250).

Zheng ve ark.'nın 2011 yılında yayınlanan baş-boyun skuamoz hücreli karsinom hücre kültürü çalışmasında, miR-21 hedefi tümör süpressör $P12^{CDK2AP1}$'in düşük regülasyonu yoluyla hücre proliferasyonu ve invazyonunu stimule ettiği sonucuna ulaşılmıştır (251).

Jung ve ark'nın 2012 yılında yayınladıkları çalışmalarının sonuçlarına göre; miRNA ekspresyon profillendirme çalışmaları, oral skuamoz hücreli karsinom klinikopatolojik parametrelere göre subkategorize edildiğinde daha kesin bilgiler verebilecektir. Bu çalışmaya göre miR-21'in yüksek ekspresyonu ve tümörün keratinizasyonu hastalığın kötü prognozu ile ilgili en önemli faktörlerdir. Çoğunlukla da keratinize tümörlerde yüksek miR-21 ekspresyon değerleri görülmektedir (252).

Danielsson ve ark.'nın 2012 yılında yayınladıkları çalışmada, OLP hastaları ile sağlıklı gönüllülerden aldıkları biyopsi örneklerinde RT-PCR yöntemiyle miR-21, miR-125b, miR-203 ile p53 ve ΔNp63 RNA ekspresyon değerleri karşılaştırılmıştır. OLP hastalarında kontrol grubuna oranla miR-21 ve miR-203'ün yüksek anlatımı bulunurken miR-125'in ise düşük anlatımı ve p53 ile ΔNp63 RNA'nın da düşük anlatımı bulunmuştur. miR-21 ile p53 geni arasında negatif korelasyon bulunmuştur (147).

Yan ve ark.'nın 2013 yılında yayınladıkları çalışmada; baş ve boyun skuamoz hücreli karsinomda NF-kappaB, p53 ve mikroRNA'lar miR-21 ile mir34ac'nin gen regülasyonu ile kompleks bir sistem bulunduğu, bu sistem aracılığıyla tümör gelişiminin olduğu öne sürülmüştür (254).

Gassling ve ark.'nın 2013 yılında yayınlanan çalışmasında, OLP hastalarında miRNA profillendirmesi yapılmış ve miRNAların hedefi olan düzenlenmiş transkriptleri araştırılmıştır. Premalign ve inflamatuar olaylarla ilgili 11 adet potansiyel

miRNA-mRNA çifti bulunmuştur. Bunlardan biri de hsa-miR-21'in hedefi olan SNTG1 (syntrophin, gamma 1)'dir (255).

Mydlarz ve ark.'nın 2014 yılında yayınladıkları çalışmalarında, baş ve boyun skuamoz hücreli karsinomun (HNSCC) patogenezinin anlaşılabilmesi için miR-21 ve miR-21'e spesifik hedef genler değerlendirmişlerdir. HNSCC'de Clusterin'in miR-21'in spesifik, fonksiyonel hedefi olduğu bulunmuştur. HNSCC'de miR-21'in yüksek ekspresyonuyla Clusterin'in düşük regülasyonu sonucu tümör büyümesinin gerçekleştiği düşünülmektedir (253).

Jarry ve ark.'nın 2014 yılında yayınlanan çalışmasında; dolaşımdaki miR-21'in yalnızca oral skuamoz hücreli karsinom ve diğer kanserlerde diagnostik olarak bulanan bir markır olmadığı, aynı zamanda güçlü inflamatuar yanıtın görüldüğü kanser olmayan bazı hastalıklarda da yüksek ekspresyonda olduğu öne sürülmüştür. Psöriasiste mir-21'in yüksek ekspresyonuyla T-hücreleri aktive olur ve inflamatuar hücrelerin seviyesi yükselir (256). miR-21 yüksek ekspresyonu inflamatuar kemik hastalıklarında (257) ve yara iyileşmesi sırasında epitelyal hücrelerin aktive olmasıyla (258) görülmektedir. Jarry ve ark.'nın görüşüne göre dolaşımdaki miR-21 tümör spesifik olmasının yanında güçlü inflamatuar yanıt ve yara iyileşmesinden de sorumludur (259).

Bizim çalışmamızın sonucunda OLP hasta grubunda sağlıklı kontrolle kıyaslandığında, miR-21'de yüksek anlatım görülmüştür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Bizim çalışmamızın sonuçları da Nylander ve Danielsson'un çalışmalarının sonuçlarıyla uyumludur. Sonuç olarak; baş boyun kanserlerinde en yüksek ekspresyon düzeyine sahip olduğu kanıtlanan ve kanser spesifik olduğu düşünülen miR-21'in, bir prekanseröz lezyon olan ve oral skuamoz hücreli karsinoma dönüşme riski olan OLP'de yüksek anlatım göstermesi OLP'nin malign potansiyeline bir kanıt olarak yorumlanabilir. Ayrıca Jarry ve ark.'nın çalışmasının sonuçlarına benzer şekilde OLP'de miR-21'in yüksek anlatımı OLP'nin otoimmün bir hastalık olmasına ve OLP'deki güçlü inflamatuar yanıta da bağlanabilir.

OLP'de hastalığın süresinin malign transformasyondaki etkisini araştırmak için; 5 yıl ve daha uzun süre OLP hastası olanlar ile 5 yıldan daha kısa süre OLP hastası olanlar miR-21 anlatım durumları açısından kıyaslanmıştır ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu sonuç Danielsson ve ark.'nın 2012 yılında yayınladıkları çalışmanın bulgularıyla ile uyumludur (147). Bu konuda farklı görüşler

mevcuttur. Duffey ve ark. göre OLP'de maksimum malign transformasyon riskinin 3 ile 6 yıl arasında olduğu düşünülmektedir (105). Silverman ve ark. göre ise hastalığın süresi malign transformasyonda önemli bir risk faktörü değildir (18). Bizim çalışmamızın sonuçları da Silverman ve ark.'nın görüşünü destekler niteliktedir. Ancak daha uzun süre takipte sonuçların değişebileceği düşünülmektedir.

Ayrıca OLP hasta grubunda miR-21 anlatım durumunun; cinsiyet, lezyonun klinik görünümü, sistemik hastalık, dental materyal allerjisi, alkol ve sigara kullanımına göre anlamlılık durumu incelenmiştir. Yalnızca miR-21 anlatım durumu ile sigara kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Fang ve ark.'nın OLP'nin malign transformasyonuyla ilgili yaptıkları çalışmada, eroziv formda olan, alkol/sigara kullanan ve ileri yaştaki hastalarda malign transformasyon riskinin arttığını belirtmişlerdir (102). OLP'de oral mukozada görülen klinik ve histolojik atrofi nedeniyle, oral mukoza sigarada bulunan karsinojenlere karşı hassas hale gelmektedir. Bu nedenle OLP hastalarında sigara kullanımının malign transformasyon riskini arttırdığı düşünülmektedir (5). Bazı çalışmalarda ise OLP'nin malign transformasyonu ile alkol ve sigara kullanımı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (15,242,101). Bizim çalışmamızın sonucuna göre mir-21 anlatım durumu ile malign potansiyel arasındaki ilişki göz önünde bulundurulduğunda; OLP hastalarında sigara kullanımı malign transformasyon riskini arttırabilecek olumsuz bir faktördür.

miR-21 ve kanser ile ilgili günümüze kadar bir çok çalışma yapılmış ve kanserin birçok basamağında miR-21'in fonksiyonu bulunarak bir onkomir olduğu kanıtlanmıştır (260). Glioblastoma da apoptosisi baskılayarak bir onkogen olarak görev yaptığı gösterilmiştir (261). Ayrıca akciğer kanserinin erken teşhisi için miR-21'in dolaşımdaki tümör biyomarkırı olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (262). Chan ve ark. tarafından mide kanserinde miR-21'in etkili bir diagnostik markır olabileceği öne sürülmüştür (263). İn vivo ve in vitro çalışmaların sonuçlarına göre miR-21 insan malignitelerinde diagnostik ve prognostik bir biyomarkır olarak kullanılabilir. Son yapılan çalışmalara göre ise miR-21 antikanser ilaç direncinde önemli role sahiptir. Normal olmayan miR-21 ekspresyonunun, kanser hücrelerinin antikanser ilaçlara duyarlılığını düşürdüğü öne sürülmüştür. Endojen miR-21 inaktivasyonuyla tümör hücrelerinin antikanser ilaçlara duyarlılığının arttırılabileceği düşüncesiyle, kanser tedavisinde yeni bir strateji oluşturulabileceği öne sürülmüştür (264). Wang ve ark.'nın

2013 yılında yayınladıkları çalışmalarında, dolaşımdaki miR-21'in kanser immünoterapisine yanıtı değerlendirmek için kullanılabilecek bir biyomarkır olabileceği öne sürmüşlerdir (265). Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre miR-21'in OLP'nin malign potansiyelinde etkili olduğu düşünülse de miR-21'in OLP'de etki mekanizması tam olarak bilinmediğinden, OLP'nin malign potansiyelini belirlemede bir biyomarkır olarak kullanılabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

p53 geni ilk kez 1979 yılında bulunmuş ve tümör süpressör protein olarak kodlanmıştır (218,219). p53 geni miR-21'in hedef genidir. Bir kanser geni olarak bilinir. Birçok tümör çeşidinde p53 geni tümör süpressör olarak görev yapar. OLP'de, diğer prekanseröz lezyonlarda ve kanserde p53 ile ilgili çalışmalar literatürde mevcuttur. 1996 ile 2014 yılları arasında yayınlanan bu çalışmaların bir çoğu immünohistokimyasal çalışmalar olup, yöntemleri ve sonuçları farklılık göstermektedir.

OLP'de p53 geni ile ilgili ilk çalışma 1996 yılında Crosthwaite ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu immünohistokimyasal çalışmada dudak kanserinde ve solar keratosisde p53 geni pozitif bulunurken normal dokuda ve OLP dokularında negatif bulunmuştur. p53 ekspresyonunun dudak kanserinin erken patogenezinde etkili olabileceği ve bunun güneşe maruz kalmakla ilgili olabileceği sonucuna ulaşılmıştır (266).

Buna karşın 1997 yılında Dekker ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise tüm OLP dokularında p53 ekspresyonu pozitif bulunurken, sağlıklı dokuda bulunamamıştır (267).

Rich ve ark.'nın 1999 yılında yayınladıkları immünohistokimyasal çalışmada, prekanseröz lezyonlarda, kanserlerde ve sağlıklı mukozada p53 ekspresyonları karşılaştırılmıştır. Sağlıklı mukozda p53 negatif bulunurken, hiperplazilerin %36'sında p53 pozitif, epitelyal displazilerin %85'inde p53 pozitif ve oral skuamoz hücreli karsinomların %94'ünde p53 pozitif bulunmuştur. p53 ekspresyonunun hiperplaziden displaziye, displaziden karsinomaya doğru arttığı gösterilmiştir (268).

Ögmundsdóttir ve ark.'nın 2002 yılında yayınlanan çalışmalarında, OLP hastalarında yüksek oranda TP53 mutasyonu bulunmuş ve OLP'nin premalign potansiyeli buna bağlanmıştır (269).

Lee ve ark.'nın 2005 yılında yayınladıkları immünohistokimyasal çalışmaya göre ise atrofik tip OLP lezyonlarında ve areca quid çiğneme alışkanlığı olanlarda yüksek hastalık aktivitesiyle ilişkili olarak p53 ekspresyon değerleri yüksek bulunmuştur (231).

Acay ve ark.'nın 2005 yılında yayınladıkları immünohistokimyasal çalışmada OLP ve OLL hastalarda p53 ekspresyon değerleri karşılaştırılmıştır. OLP dokularında p53 yüksek ekspresyonu bulunmuştur (270).

Ebrahimi ve ark.'nın 2008 yılında yayınlanan araştırmalarında, OLP ve sağlıklı kontrol dokularında 5 farklı p53 izoformu ve p63'ün ekspresyon değerleri RT-PCR yöntemi ile incelenmiştir. Tüm OLP ve kontrol dokularında p53 yüksek ekspresyonu bulunmuştur. Özellikle p53β ve Δ133p53 izoformlarında dokuların büyük bir kısmında yüksek ekspresyon bulunurken p53γ, Δ133p53β ve Δ133p53γ izoformlarında çok az dokuda ekspresyon bulunmuştur. p63'te ise sağlıklı dokuya oranla OLP dokularında düşük ekspresyon bulunmuştur (271).

de Sousa ve ark.'nın 2009 yılında yayınladıkları immünohistokimyasal çalışmaya göre, OLP dokuları ve oral skuamoz hücreli karsinom dokuları arasında p53 ekspresyonları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu sonuç OLP'nin malign transformasyon potansiyeli ile ilişkilendirilmiştir (272).

Safadi ve ark.'nın 2010 yılında yayınladıkları immünohistokimyasal çalışmada, OLP hastalarında oral mukozite göre p53'ün yüksek ekspresyonu bulunmuştur. Ancak orta derece displazi ile OLP arasında p53 ekspresyonu açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (228).

Ebrahimi ve ark. göre birçok çalışmada normal dokuya kıyasla OLP'de p53 yüksek ekspresyonu ile p63 düşük ekspresyonu gösterilmiştir (221). OLP'de görülen p53 ve p63 ekspresyonlarındaki faklılık aynı zamanda epitelin ultraviyole ışınlarına maruz kalıp DNA hasarı indüklendiğinde de gözlenir (237,273). UV ışınları in vitro keratinositlerde ve in vivo epitel yüzeyinde p63 protein ekspresyon değerlerinde düşmeye neden olur (274). p63 ekspresyonundaki bu düşüş apoptosisin başlaması için gereklidir, böylece DNA'sı hasarlı hücreler ortadan kaldırılır (275). p53'ün stabilizasyonunun koordinasyonu ve p63'ün düşük ekspresyonu, DNA'sı hasar görmüş hücreleri ortadan kaldıran koruyucu bir mekanizmadır. Onkogenler DNA hasarını indükleyebilir bununla birlikte yaşlılık sebebiyle ya da diğer muhtemel p53 formlarının

indüklemesiyle apoptosis gerçekleşebilir. Otofaji buna bir örnektir (276). Ebrahimi ve ark. göre karsinogenezisin kompleksliği nedeniyle, p53 ve p63 ekspresyonları arasındaki denge ile muhtemel OLP malign transformasyon ilişkisini açıklayacak uygun bir hipotez bugün için bulunamamıştır (221).

Francis ve ark.'nın 2013 yılında yayınladıkları çalışmanın sonuçlarına göre p53 polimorfizmi ve HPV enfeksiyonları, p53 protein ekspresyonunu arttırmamaktadır. Bu araştırmada, p53'ün oral karsinogenezisin başlangıç evrelerinde etkili olabileceği ve p53'ün yüksek ekspresyonunun kanserin kötü prognozuyla ilgili olabileceği sonucuna ulaşılmıştır (277).

Agha-Hosseini ve ark.'nın 2013 yılında yayınladıkları çalışmalarında eroziv formda ve plak formundaki OLP hastalarında, ELISA yöntemiyle tükürükte p53 konsantrasyon ölçümü yapılmıştır. Plak formundaki OLP'de, eroziv form OLP ve kontrol grubuna göre tükürük p53 konsantrasyonu anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada plak formundaki OLP'nin güvenli bir form olmadığı, malignite açısından önemli bir potansiyele sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır (278).

Bizim çalışmamızda p53'te, OLP hasta grubunda sağlıklı kontrole göre yüksek anlatım görülmüştür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,00$). Çalışmamızın sonuçları OLP ve p53 ile ilgili Dekker, Lee, Acay, Ebrahimi, de Sousa, Safadi, Agha-Hosseini ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarla uyumludur. miR-21'in p53 aktivatörleri üzerinde inhibitör etkisi olduğu ve OLP lezyonlarında düşük seviye p53 ekspresyonuna sebep olması gerektiği düşünülmüştür (216). Ancak bir çok çalışmada ve bizim çalışmamızda da OLP hastalarında p53 yüksek anlatımı gösterilmiştir. Bunun sebebinin p53'ün post transkripsiyonel seviyede regüle edilmesi olduğu düşünülmektedir (271). Ayrıca OLP için karakteristik olan inflamasyonda, p53'ün indükleyici görev yaptığı bilinmektedir (279). Sonuç olarak bir kanser geni olarak bilinen p53'ün, OLP'nin moleküler patogenezinde ve malign potansiyelinde önemli role sahip olduğunu düşünmekteyiz.

Ayrıca OLP hasta grubunda p53 anlatım durumu ile sistemik hastalık ve dental materyal allerji durumu arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$). Bu durum sistemik hastalık ve dental materyal allerjisiyle birlikte artan inflamatuar yanıt ile ilişkilendirilebilir.

p63 geni, p53'ün homoloğudur ve miR-21'in hedef genidir. p63, p53 ve p73 ile birlikte tümör süpressör olarak bilinmektedir. p63 geni 3q27–29 kromozomunda bulunur ve 6 farklı protein kodlar (280). 1998 yılından günümüze kadar yapılan insanda primer tümör ve hücre kültürü çalışmalarında, p63'ün epitelyal tümörlerin büyümesindeki ve gelişimindeki rolü gösterilmiştir (281,282,283,284). p63'ün miRNA yolağında regülatör olarak görev aldığı da bilinmektedir (225). Bazı mikroRNAlar p63 ekspresyonlarını kontrol ederken, p63 de epidermiste bazı mikroRNAların ekspresyon profillerini regüle eder. p63, miRNA ekspresyonlarını farklı aşamalarda kontrol edebilir. p63, direkt olarak bazı miRNAların transkripsiyonunu regüle ederken, indirekt olarak da miRNA işleme komponentlerinden Dicer and DGCR8 ekspresyonunu regüle eder (285). p53 ile birlikte p63; iyonizer radyasyon, hipoksi, oksidatif stres ve karsinojenler sebebiyle oluşan hücresel stresler karşısında hücre döngüsünü korur, hasarlı DNA'nın onarımını ya da apoptosisini çeşitli yollarla indükler (286).

Glioblastoma hücresinde, miR-21 inhibe edildiğinde TAp63 bağlı baskıda artış, apoptosisde artış ve hücre döngüsünde duraklama gözlenmiştir (287,288). Kronik Lenfositik Lösemide (KLL) miR-21 ve hedefi olan TAp63 birbiriyle ters regülasyonda çalışır. Birçok KLL hastasında miR-21'in yüksek anlatımı görülürken TP63'ün düşük anlatımı görülür (289).

Sniezek ve ark.'nın 2002 yılında yayınladıkları histokimyasal çalışmalarında, OLP dokularını normal mukoza ile kıyasladıklarında p63'ün düşük ekspresyonunu bulunmuş ve bunun OLP'de görülen hiperdiferansiasyon ya da prodiferansiasyonla ilgili olabileceği öne sürülmüştür (241).

Nylander ve ark.'nın 2002 yılında yayınladıkları çalışmalarında, normal dokuda ve neoplastik dokularda p63 izoformlarının ekspresyonları karşılaştırılmıştır. p63 izoformları farklı dokularda farklı ekspresyonlarda bulunmuştur. Sonuç olarak p63 izoformlarının yalnızca epitalyal kök hücre populasyonunu sürdürmekte görev almadığına, aynı zamanda hücresel farklılaşma ve neoplazilerde de görev aldığına ulaşılmıştır (240).

Yine Sniezek ve ark.'nın 2004 yılında yayınladıkları immünohistokimyasal çalışmada, baş ve boyun skuamoz hücreli karsinomda sağlıklı doku ile kıyaslandığında p63'ün yüksek ekspresyonu bulunurken, OLP'de p63'ün düşük ekspresyonu bulunmuştur (290).

Ebrahimi ve ark.'nın 2006 yılında yayınlanan çalışmalarında; OLP, Graft Versus Host Hastalığı (GVHD), baş ve boyun skuamoz hücreli karsinom (HNSCC) ve normal mukozda p63 ve p53 antikorları araştırılmıştır. OLP ve GVHD hastalarının mukozalarında normal mukozaya göre p63 düşük ekspresyonu bulunurken, p53 yüksek ekspresyonu bulunmuştur. HNSCC hastalarında ise p63 ve p53'in yüksek ekspresyonu bulunmuştur. OLP ve GVHD'de p63 düşük ekspresyonu ve p53 yüksek ekspresyonu kordinasyonuyla, oral mukozanın inflamasyon sonucu oluşan hasarlardan korunduğu sonucuna ulaşılmıştır. HNSCC'de ise TP53 geninin bozulmasının ve p63'ün yüksek ekspresyonunun, malign transformasyonda önemli rol oynadığı sonucuna ulaşılmıştır (291).

Hall'un görüşüne göre OLP'de görülen p63 düşük ekspresyonu, UV ışınlarının neden olduğu DNA hasarında görülen durum ile benzerlik gösterir (237). OLP lezyonlarda görülen p63'ün düşük ekspresyonu ve p53'ün yüksek ekspresyonunun, kronik inflamasyon reaksiyonu nedeniyle görülen DNA hasarlarına karşı koruyucu görev yaptığı düşünülmektedir (291).

Ebrahimi ve ark.'nın 2007 yılında yayınlanan çalışmalarında, OLP hastalarının serumlarında p63 ve p73 izoformlarının antikorlarını Western Blot yöntemiyle incelemişlerdir. Tüm OLP hastalarında epitel tabakalarının farklılaşmasında görevli olan TAp63b izoformunda güçlü yanıt alınmıştır (292). Ebrahimi ve ark.'nın 2010 yılında yayınlanan çalışmalarında, OLP ve LP hastalarının serumlarında p63 izoformlarının antikorlarını araştırmak için farklı bir ELISA yöntemi geliştirilmiştir. 2007 yılında yayınlanan çalışmalarındaki hasta grubunda bu yöntem uygulanmış ve aynı sonuçlara ulaşılmıştır. Bu çalışma grubuna ek olarak 46 oral, genital ve cilt lezyonları olan LP hastası ve 43 sağlıklı kontrol grubunda çalışılmıştır. Klinik olarak ciddi hastalık semptomlarına sahip olan toplam 5 hastada p63 proteinlerinin otoantikorları bulunmuştur. Sonuç olarak OLP lezyonlarının gelişiminde otoimmünitenin önemli olduğuna ulaşılmıştır (293).

de Oliveira ve ark.'nın 2007 yılında yayınlanan çalışmalarında, OSCC'de p53 ve p63'ün immünoekspresyonunun prognostik etkisi değerlendirilmiştir. Araştırmanın sonucunda p53 yüksek ekspresyonunun ve p63 immünoekspresyon düşük duyarlılığının fazla sayıda metastasla ilişkili olduğuna ve kötü prognozla sonuçlandığına ulaşılmıştır (294).

Yine Ebrahimi ve ark.'nın 2008 yılında yayınladıkları çalışmalarında; p63 ile ilgili olan anormal ekspresyonlarda HNSCC'ye neden olabileceği bilinen Beta-catenin, E-cadherin ve epidermal growth faktör reseptör (EGFR)'ün OLP hastalarında ve sağlıklı kontrollerde ekspresyon haritalaması yapılmıştır. OLP hastalarında sağlıklı olanlara göre Beta-catenin ile E-cadherin'in düşük ekspresyonu ve EGFR'nin ise çok düşük ekspresyonu bulunmuştur. Beta-catenin, E-cadherin'in düşük ekspresyonu SCCHN dokularındakine benzerdir. Ancak EGFR düşük ekspresyonu normal dokuda görülenle uyumludur. Ebrahimi ve ark.'na göre OLP'de görülen bu karışık ekspresyon paterninden dolayı OLP'nin malign potansiyelinin arttığını söylemek güçtür (295).

Moergel ve ark.'nın 2010 yılında yayınladıkları çalışmalarında; oral skuamoz hücreli karsinomda yüksek p63 ekspresyonunun, tedavinin prognozu ve radyasyon direnci ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. p63 ekspresyonu yüksek olan OSCC hastalarında radyasyon tedavisine zayıf yanıt ve sağ kalım oranında düşüş gözlenmiştir (296).

Varun ve ark.'nın 2014 yılında yayınladıkları histokimyasal çalışmalarında; oral skuamoz hücreli karsinom (OSCC), oral lökoplaki, oral submukoz fibrozis (OSF) hastalarında ve normal mukozada p53 ve p63 ekspresyon değerleri karşılaştırılmıştır. p53 ve p63 ekspresyon değerleri, normal mukozaya göre OSCC, oral lökoplaki ve OSF hastalarında önemli oranda yüksek bulunmuştur. OSCC, oral lökoplaki ve OSF'de p63 yüksek ekspresyonunun; p53 gen mutasyonu ile sonuçlanabilen ya da p63 geninin transkripsiyonel disregülasyondan dolayı olabilen dengeleyici bir durum olduğu öne sürülmüştür. Sonuç olarak araştırmacılara göre; OSCC, oral lökoplaki ve OSF hastalarında p53 ve p63 ekspresyon değerlerindeki bu önemli artış, bu genlerin malign transformasyon markırı olabileceğini göstermektedir (297).

Lauxen ve ark.'nın 2014 yılında yayınlanan çalışmalarında ise, OSCC dokularında yaptıkları immünohistokimyasal çalışmada p63 ve Survivin yüksek ekspresyonu bulunmuştur. Bu çalışmada, p63 ve Survivin'in oral epitelin malign transformasyonunda önemli rolü olduğuna ve kanser tedavisinde önemli hedef olabileceğine ulaşılmıştır (298).

Bizim çalışmamızda ise p63 geninde OLP hasta grubunda sağlıklı kontrol grubundan farklı anlatım tespit edilmiştir ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı

değildir. Ayrıca OLP hasta gruplarında, miR-21 ile p63 arasında düşük düzeyde negatif korelasyon bulunmuştur.

Bugüne kadar yapılan çalışmaların sonuçlarına göre OLP'de, p53 yüksek anlatımı ve p63 düşük anlatımı kordinasyonuyla, oral mukozanın inflamasyon sonucu oluşan hasarlardan korunduğu düşünülmektedir. Ancak p53'ün yüksek ekspresyonunun, OLP'de görülen apoptosisteki regülatör mekanizmalarla ilgili olduğu ve malign transformasyon için uygun ortam oluştuğu savunulmaktadır (299). Baş ve boyun skuamoz hücreli karsinomda ise p53 geninin ve p63'ün yüksek anlatımının, neoplastik transformasyonda önemli rol oynadığı sonucuna ulaşılmıştır (291). Bizim çalışmamızın sonuçları da bu görüşleri destekler niteliktedir. OLP hasta grubunda kontrol grubuna göre p53 geninde yüksek anlatım bulunurken, p63 geninde OLP hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu durum OLP'de kronik inflamasyon sonucu oluşan DNA hasarlara karşı koruyucu mekanizmaların bozulduğunun bir işareti olarak yorumlanabilir.

Sonuç olarak; miR-21'in ve hedef genleri p53 ve p63'ün OLP'nin moleküler patogenezindeki rolünün anlaşılmasıyla, hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlanacaktır. Bizim çalışmamızın sonuçları prekanseröz bir hastalık olan OLP'nin moleküler patogenezinde ve malign potansiyelinde miR-21'in ve hedef genleri olan p53 ile p63'ün önemli görevleri olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Santoro A, Majorana A, Bardellini E, et al. NF-kappaB expression in oral and cutaneous lichen planus. J Pathol 2003; 201: 466-72.
2. Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhard PB, Brennan M, Bruce AJ et al. Oral lichen planus and lichenoid lesions: diagnostic andtherapeutic considerations. OOOOE 2007; 103: 1- 12.
3. Takeuchi Y, Tohnaij, Kaneda T, Nagura H. Immunohistochemical analysis of cells in mucosal lesions of oral lichen Planus. J Oral Pathol, 1988; 17: 367-373.
4. Pindborg JJ, Reichart PA, Smith CJ, et al. Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa. In: World Health Organization international histological classification of tumours. Berlin: Springer, 1997; 29–30.
5. Gonzalez-Moles MA, Scully C, Gil-Montoya JA. Oral lichen planus: controversies surrounding malignant transformation. Oral Diseases 2008; 14: 229-243.
6. Zhang WP, Chen Y, Geng N, Tian K, Bao DM, Yang MZ. The role of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in oral lichen planus. Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi, 2006; 41:420-421.
7. Davidson-Moncada J, Papavasiliou F.N, Tam W. MicroRNAs of the immune system Roles in inflammation and cancer. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2010; 1183: 183–194.
8. Aşçı Çelik D, Aslan Koşar P, Özçelik N. MikroRNA'lar ve kanser ile ilişkisi. S.D.Ü.Tıp Fak. Derg.2013;20(3):121-127.
9. Wickham LF. Sur un signe pathognomonique de Lichen du Wilson stries ponctuation grisatres. Ann Dermatol Syph 1895; 6:517-520.
10. Bhaskar SN. Synopsis of Oral Pathology. The C. V. Mosby Company, 7th edition. St. Louis, Toronto, London, 1986; 417-422.
11. Scully C, EI-Kom M. Lichen planus: Review and udate on pathogenesis. J Oral Pathol, 1985; 14: 431-458.
12. Scully C, Carrozzo M. Oral mucosal disease: Lichen planus, Oral Dis, 2008; 46: 15-21.

13. Cottoni F, Ena P, Tedde G, Montesu MA. Lichen planus in children: a case report. Pediatr Dermatol 1993; 10: 132-135.

14. Eisen D, Carrozzo M, Bagan Sebastian J-V, Thongprasom K. Oral lichen planus: clinic features and management. Oral diseases 2005; 11: 338-349.

15. Eisen D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: A study of 723 patients. J Am Acad Dermatol 2002; 46: 207-14

16. Gümrü B. A retrospective study of□370 patients with oral lichen planus in Turkey.Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2013 May 1;18 (3):e427-32.

17. Edwards PC, Kelsch R. Oral lichen planus: clinical presentation and management. J Can Dent Assosc 2002; 68(8):494-499.

18. Silverman SJR, Gorsky M, Lozada-Nur F. A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen pfanus: Persistence, remission and malignant association. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1985; 60: 30-34.

19. Nunez IR, Carrion AB, Garcia AG, Rey JG. Peripheral T-cell subsets in patients with reticular and atrophic-erosive oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001; 91: 180-188.

20. Silverman SJR, Gorsky M, Lozada-Nur F, Giannotti K. A prospective study of findings and management in 214 patients with oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1991; 72: 665-670.

21. Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, et al. The pathogenesis of oral lichen planus. Critical Reviews in Oral Biology and Medicine 2002; 13: 350-65.

22. Ismail SB, Kumar SK, Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. J Oral Sci. 2007 Jun; 49(2):89-106.

23. Ficarra G. Diagnosis and management of oral vesiculoulcerative diseases. Leadership Medica, 1997.

24. Bricker SL. Oral lichen planus. A review. Semin Dermatol. 1994.13: 87-90.

25. Yanık M.E. Son 10 yılda kliniğimizde takip edilen liken planus vakalarının retrospektif değerlendirilmesi. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, 2010.

26. Eisen D. The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1999; 88:431-6.
27. Rogers III RS, Eisen D. Erosive oral lichen planus with genital lesions: the vulvovaginal-gingival syndrome and the peno-gingival syndrome. Dermatol Clin 2003; 21:91–8.
28. Pelisse M. The vulvo-vaginal-gingival syndrome. A new form of ero- sive lichen planus. Int J Dermatol 1989; 28:381–4.
29. Dwyer CM, Kerr RE, Millan DW. Squamous carcinoma following lichen planus of the vulva. Clin Exp Dermatol 1995; 20:171–2.
30. Franck JM, Young Jr AW. Squamous cell carcinoma in situ arising within lichen planus of the vulva. Dermatol Surg 1995; 21:890–4.51, 56, 73, 98.
31. Bain L, Geronemus R. The association of lichen planus of the penis with squamous cell carcinoma in situ and with verrucous squamous carcinoma. J Dermatol Surg Oncol 1989; 15:413–7.
32. Harewood GC, Murray JA, Cameron AJ. Esophageal lichen planus: The Mayo Clinic experience. Dis Esophagus 1999; 12:309–11.
33. Abraham SC, Ravich WJ, Anhalt GJ, Yardley JH, Wu TT. Esophageal lichen planus: case report and review of the literature. Am J Surg Pathol 2000; 24:1678–82.
34. Evans AV, Fletcher CL, Owen WJ, Hay RJ. Oesophageal lichen planus. Clin Exp Dermatol 2000; 25:36–7.
35. Hayırlıoğlu Rubacı A, Oral liken planus hastalığının patogenezinde matriks metalloproteinazların rolü. İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi. İstanbul, 2009.
36. Souto P, Sofia C, Cabral JP, et al. Oesophageal lichen planus. Eur J Gastroenterol Hepatol 1997; 9:725–7.
37. Duijvestijn A, Hamann A. Mechanisms and regulation of lymphocyte migration. Immunol Today, 1989; 10: 23-28.
38. Garcia-Bravo B, Rons A, Rodriguez-Pichardo A. Oral lichen planus from colophony. Contact Dermatitis, 1992; 26: 279-282.
39. Gunes AT, Fetil E, Ilknur T, Birgin B, Ozkan S. Naproxen-induced lichen planus: report of 55 cases. Int J Dermatol, 2006; 45: 709-712.

40. Williemze R, De Graaff-Reitsma CB, Cnossen J, Van Vloten WA. CJLM: Characterization of T cell subpopulations in skin and peripheral blood of patients with cutaneous T-cell lymphomas and benign inflammatory dermatoses. J Invest Dermatol, 1983; 80: 60-66.
41. Öztürk Ö. Oral Liken Planus Hastalarında MCP 1, CCR 2 Gen Kemokin Reseptörlerinin Etkinliğinin İncelenmesi. İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, İstanbul, 2011.
42. Albrecht M, Banoczy J, Dinya E, Tamas. Gy Occurence of oral leukoplakia and lichen planus in diabetes mellitus. J Oral Pathol, 1992; 21: 364-366.
43. Lundstrom JMC. Incidence of diabetes mellitus in patients with oral lichen planus. Int J Oral Surg, 1983; 12: 147-152.
44. Bermejo-Fenoll A, Sanchez-Siles M, Lo´ pez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Salazar-Sanchez N. Premalignant nature of oral lichen planus. A retrospective study of 550 oral lichen planus patients from south-eastern Spain. Oral Oncology 2009; 45(8):e54–6.
45. Lowe NJ, Cudworth AG, Woodrow JC. HLA antigens in lichen planus. Br J Dermatol 1976; 95: 169-171.
46. La Nasa G, Cottoni F, Mulargia M, Carcassi C, Vacca A, Pizzati A, et al. HLA antigen distribution in different clinical subgroups demonstrates genetic heterogeneity in lichen planus. British Journal of Dermatology 1995; 132(6): 897–900.
47. Porter SR, Kirby AB, Olsen I, Barnet W. Immunologic aspects of dermal and oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1997; 83: 358- 366.
48. Del Olmo JA, Pascual I, Baga´n JV, Serra MA, Escudero A, Rodrı´guez F,et al. Prevalence of hepatitis C virusin patients with lichen planus of the oral cavity and chronic liver disease. European Journal of Oral Sciences 2000; 108: 378–82.
49. Carrozzo M, Francia Di Celle P, Gandolfo S, Carbone M, Conrotto D, Fasano ME, et al. Increased frequency of HLA- DR6 allele in Italian patients with hepatitis C virus-associated oral lichen planus. British Journal of Dermatology 2001; 144:803–8.

50. Carrozzo M, Brancatello F, Dametto E, Arduino O, Pentenero M, Rendine. et al. Hepatitis C virus-associated oral lichen planus: is the geographical heterogeneity related to HLA-DR6. Journal of Oral Pathology and Medicine 2005; 34:204–8.
51. Bai J, Zhang Y, Lin M, Zeng X, Wang Z, Shen J, et al. Interleukin-18 gene polymorphisms and haplotypes in patients with oral lichen planus: a study in an ethnic Chinese cohort. Tissue Antigens 2007; 70(5):390–7.
52. Bai J, Lin M, Zeng X, Zhang Y, Wang Z, Shen J, et al. Association of polymorphisms in the human IFN-gamma and IL-4 gene with oral lichen planus: a study in an ethnic Chinese cohort. Journal of Interferon and Cytokine Research 2008; 28(6):351–8.
53. Xavier GM, de Sa´ AR, Guimara˜ es AL, da Silva TA, Gomez RS. Investigation of functional gene polymorphisms interleukin-1beta, interleukin-6, interleukin-10 and tumor necrosis factor in individuals with oral lichen planus. Journal of Oral Pathology and Medicine 2007; 36(8):476–81.
54. Carrozzo M, Uboldi de Capei M, Dametto E, Fasano ME, Arduino P, Broccoletti R, et al. Tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma polymorphisms contribute to susceptibility to oral lichen planus. Journal of Investigative Dermatology 2004; 122(1):87–94.
55. Bai J, Jiang L, Lin M, Zeng X, Wang Z, Chen Q. Association of polymorphisms in the tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 genes with oral lichen planus: a study in a Chinese cohort with Han ethnicity. Journal of Interferon and Cytokine Research 2009; 29(7):381–888.
56. Pekiner FN, Demirel Gy. Borahan MO, Ozbayrak S. Cytokine profiles in serum of patients with oral lichen planus. Cytokine 2012; 60(3):70–6.
57. Wang Z, Yao H, Cui B, Ning G, Tang GY. Genetic linkage analysis of oral lichen planus in Chinese family. Genetics and Molecular Research 2011; 10(3):1427–33.
58. Farhi D, Dupin N. Pathophysiology, etiologic factors, and clinical management of oral lichen planus, Part I: Facts and controversies. Clinics in Dermatology 2010; 28(1):100–8.
59. Shengyuan L, Songpo Y, Wen W, Hepatitis C, et al. virus and lichen planus: a reciprocal association determined by a meta-analysis. Archives of Dermatology 2009; 145:1040–7.

60. Lodi G, Pellicano R, Carrozzo M. Hepatitis C virus infection and lichen planus: a systematic review with meta-analysis. Oral Diseases 2010; 16:601–12.
61. Petti S, Rabiei M, De Luca M, Scully C. The magnitude of the association between hepatitis C virus infection and oral lichen planus: meta-analysis and case control study. Odontology 2011; 99:168–78.
62. Chainani-Wu N, Lozada-Nur F, Terrault N. Hepatitis C virus and lichen planus: a review. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics 2004; 98:171–83.
63. Yildirim B, Senguven B, Demir C. Prevalence of herpes simplex. Epstein Barr and human papilloma viruses in oral lichen planus. Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal 2011; 16(2):170–4.
64. Sand LP, Jalouli J, Larsson PA, Hirsch JM. Prevalence of Epstein-Barr virus in oral squamous cell carcinoma, oral lichen planus, and normal oral mucosa. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics 2002; 93(5):586–92.
65. Sun A, Chang JG, Kao CL, et al. Human cytomegalovirus as a potential etiologic agent in recurrent apthous ulcers and Behçet's disease. Journal of Oral Pathology and Medicine 1996; 25(5):212–8.
66. Ghodratnama F, Wray D, Bagg J. Detection of serum antibodies against cytomegalovirus, varicella zoster virus and human herpesvirus 6 in patients with recurent aphthous stomatitis. Journal of Oral Pathology and Medicine 1999; 28(1):12–5.
67. Yadav M, Arivananthan M, Chandrashekran A, Tan BS, Hashim BY. Human herpesvirus-6 (HHV-6) DNA and virus- encoded antigen in oral lesions. Journal of Oral Pathology and Medicine 1997; 26(9):393–401.
68. Lodi G, Scully C, Carrozzo M, Griffiths M, Sugerman PB, Thongprasom K. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 1. Viral infections and etiopathogenesis. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics 2005; 100(1):40–51.
69. Syrjanen S, Lodi G, von Bultzingslowen I, Aliko A, Arduino A, Campisi G, et al. Human papillomaviruses in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders: a systematic review. Oral Diseases 2011; 17:58–72.

70. Ostwald C, Rutsatz K, Schweder J, Schmidt W, Gundlach K, Barten M. Human papillomavirus 6/11, 16 and 18 in oral carcinomas and benign oral lesions. Medical Microbiology and Immunology 2003; 192:145–8.
71. Szarka K, Tar I, Fehe´r E, et al. Progressive increase of human papillomavirus carriage rates in potentially malignant and malignant oral disorders with increasing malignant potential. Oral Microbiology and Immunology 2009; 24:314–8.
72. Miller CS, Johnstone BM. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinomas: a meta-analysis 1982–1997. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics 2001; 91:622–35.
73. Gorsky M, Epstein JB. Oral lichen planus: malignant transformation and human papilloma virus: a review of potential clinical implications. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics 2011; 111:461–4.
74. Payeras MR, Cherubini K, Figueiredo MA, Salum FG. Orallichenplanus: Focus on etiopathogenesis.Arch Oral Biol. 2013; 58(9):1057-69.
75. Ficarra G, Flaitz CM, Gaglioti D, Piluso S, Milo D, Adler-Storthz K, et al. White lichenoid lesions of the buccal mucosa in patients with HIV infection. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1993; 76:460-6.
76. Ceballos-Salobrena A, Aguirre-Urizar JM, Bagan-Sebastian JV. Oral manifestations associated with human immunodeficiency virus infection in a Spanish population. J Oral Pathol Med 1996; 25:523-6.
77. Lundstrom JMC. Incidence of diabetes mellitus in patients with oral lichen planus. Int J Oral Surg, 1983; 12: 147-152.
78. Strauss RA, Fattore LD, Soltani K. The association of mucocutaneous lichen planus and chronic liver disease. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1989; 68: 406-410.
79. Bagan JV, Donat JS, Penarrocha M, Milian MA, Sanchis JM. Oral lichen planus and diabetes mellitus: A clinicopathological study. Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol 1993; 36: 3-6.
80. Petrou-Amerikanou C, Markopoulos AK, Belazi M, Karamitsos D, Papanayotou P. Prevalence of oral lichen planus in diabetes mellitus according to the type of diabetes. Oral Dis 1998; 4: 37–40.

81. Karataşlı G. Oral likenoid lezyonların etyolojisinde dental restoratif materyallerin rolünün incelenmesi ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi. D.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi. İstanbul, 2008.

82. Neumann-Jensen B, Holmstrup P, Pindborg JJ. Smoking habits of 611 patients with oral lichen planus. Oral Surg Oral MedOral Pathol 1977; 43: 410-415.

83. Lukac J, Brozovic S, Vucicevic-Boras V, et al. Serum autoantibodies to desmogleins 1 and 3 in patients with oral lichen planus. Croatian Medical 2006; 47(1):53–8.

84. Biocina-Lukenda D, Cekic-Arambasin A, Markeljevic J, Bukovic D. Serum immunoglobulin's IgG, IgA and IgM in patients with oral lichen ruber. Collegium Antropologicum 2008; 32(1):161–3.

85. Fujita H, Kobayashi T, Tai H, Nagata M, Hoshina H, Nishizawa R, Takagi R, Yoshie H. Assessment of 14 functional gene polymorphisms in Japanese patients with oral lichen planus: a pilot case-control study. Int J Oral Maxillofac Surg. 2009; 38(9):978-83.

86. Fonseca-Silva T, Oliveira MV, Fraga CA, Farias LC, Gomes EP, Barros LO, Roy A, Santiago Gomez R, Paula AM, Guimarães AL. DNMT3B (C46359T) polymorphisms and immunoexpression of DNMT3b and DNMT1 proteins in oral lichenplanus. Pathobiology. 2012; 79(1):18-23.

87. Orlando B, Bragazzi N, Nicolini C. Bioinformatics and systems biology analysis of genes network involved in OLP (Oral Lichen Planus) pathogenesis. Arch Oral Biol. 2013; 58(6):664-73.

88. Sugerman PB, Rollason PA, Savage NM, Seymour GJ. Suppressor cell function in oral lichen planus. J Dent Res 1992; 71: 1916-1919.

89. Sugerman PB, Savage NM, Seymour GJ. Phenotype and suppressor activity of T-lymphocyte clones extracted from lesions of oral lichen planus. Br J Dermatol 1994; 131: 319-324.

90. Edwards PC, Kelsch R. Oral lichen planus: clinical presentation and management. J Can Dent Assosc 2002; 68(8):494-499.

91. Regezzi JA, Sciubba JJ. Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations. 3 rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999.

92. Jungell P, Konttinen YT, Malmström M. Basement membrane changes in oral lichen planus. Proc Finn Dent Soc 1989; 85: 119-124.

93. Zhou XJ, Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in oral lichen planus. J Cutan Pathol, 2001; 28: 72-82
94. Soames JV, Southam JC. Oral Pathology. 4th ed. New York: Oxford University Pres; 2005.
95. Scully C, Beyli M, Ferreiro MC, Ficarra G, Gill Y, Griffiths M et al. Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. Crit Rev Oral Biol Med 1998; 9: 86-122.
96. Türkoğlu S, Aydın E, Özdemir H. Dilde Yaygın Liken Planus: Vaka Sunumu; KBB- Forum 2006; 5(2).
97. Einsenberg E. Oral lichen planus: A benign lesion. J Oral Maxillofac Surg 2000; 58: 1278- 1285.
98. Zhang W.Y, Liu W, Zhou Y.M, Shen X.M., Wang Y.F., Tang G.Y. Altered microRNA expression profile with miR-27b down-regulation correlated with disease activity of oral lichen planus. Oral Diseases 2012; 18, 265–270.
99. Lanfranchi-Tizeira HE, Aguas SC, Sano SM. Malignant transformation of atypical oral lichen planus: a review of 32 cases. Med Oral 2003; 8:2–9.
100. Mignogna MD, Lo Muzio L, Lo Russo L, Fedele S, Ruoppo E, Bucci E. Clinical guidelines in early detection of oral squamous cell carcinoma arising in oral lichen planus: a 5-year experience. Oral Oncol 2001; 37: 262–267.
101. Gandolfo S, Richiardi L, Carrozzo M, et al. Risk of oral squamous cell carcinoma in 402 patients with oral lichen planus: a follow-up study in an Italian population. Oral Oncol 2004; 40(1):77–83.
102. Fang M, Zhang W, Chen Y, He Z. Malignant transformation of oral lichen planus: a retrospective study of 23 cases. Quint Int 2009; 40: 235-242.
103. van der Meij EH, Schepman KP, Smeele LE, van der Wal JE, Bezemer PD, van der Waal I. A review of the recent literature regarding malignant transformation of oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1999; 88:307-10.
104. Krogh P, Holmstrup P, Thorn JJ, Vedtofte P, Pindborg JJ. Yeast species and biotypes associated with oral leukoplakia and lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1987; 63: 48–54.

105. Duffey DC, Eversole LR, Abemayor E. Oral lichen planus and its association with squamous cell carcinoma: an update on pathogenesis and treatment implications. Laryngoscope 1996; 106: 357–362.

106. Lodi G, Scully C, Carrozzo M, Griffiths M, Sugerman PB, Thongprasom K. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 2: clinical management and malignant transformation. Oral SurgOral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2005; 100(2):164–78.

107. Sigurgeirsson B, Lindelof B. Lichen planus and malignancy. An epidemiologic study of 2071 patients and a review of the literature. Arch Dermatol 1991; 127:1684-8.

108. Krutchkoff DJ, Cutler L, Laskowski S (1978) Oral lichen planus: the evidence regarding potential malignant transformation. J Oral Pathol 7, 1-7.

109. Lozada-Nur F. Oral lichen planus and oral cancer: is there enough epidemiologic evidence? Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2000;89(3):265–6.

110. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, Mignogna C, de Rosa G, Porter SR. Field cancerization in oral lichen planus. EJSO 2007; 33: 383-389.

111. Epstein JB, Wan LS, Gorsky M, Zhang L. Oral lichen planus: Progress in understanding its malignant potential and the implications for clinical management. Oral Surg Oral MedOral Pathol Oral Radiol Endod 2003; 96: 32-7.

112. Sousa FA, Rosa LE. Oral lichen planus: clinical and histopathological considerations. Braz J Otorhinolaryngol 2008; 74(2): 284-292.

113. Carrozzo M, Gandolfo S. The management of oral lichen planus. Oral Dis 1999; 5:196-205.

114. Lacy MF, Reade PC, Hay KD. Lichen planus: a theory of pathogenesis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1983; 56:521-6.

115. Lozada-Nur F, Miranda C. Oral lichen planus: topical and systemic therapy. Semin Cutan Med Surg 1997; 16:295-300.

116. Ramon-Fluixa C, Bagan-Sebastian J, Milian-Masanet M, Scully C. Periodontal status in patients with oral lichen planus: a study of 90 cases. Oral Dis 1999;5:303-6

117. Erpenstein H. Periodontal and prosthetic treatment in patients with oral lichen planus. J Clin Periodontol 1985; 12:104-12.

118. Holmstrup P, Schiotz AW, Westergaard J. Effect of dental plaque control on gingival lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1990; 69:585-90.

119. Rojo-Moreno JL, Bagan JV, Rojo-Moreno J, Donat JS, Milian MA, Jimenez Y. Psychologic factors and oral lichen planus. A psychometric evaluation of 100 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1998; 86:687-91.

120. McCartan BE. Psychological factors associated with oral lichen planus. J Oral Pathol Med 1995; 24:273-5.

121. Lu SY, Chen WJ, Eng HL. Dramatic response to levamisole and low-dose prednisolone in 23 patients with oral lichen planus: a 6-year prospective follow-up study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1995; 80:705-9.

122. Choonhakarn C, BusaracomePand SripanidkulchaiB, et al. The efficacy of aloe vera in the treatment of oral lichen planus: a randomized control trial. Br J Dermatol 2008; 158: 573-577.

123. Vincent SD, Fotos PG, Baker KA, Williams JP. Oral lichen planus: The clinical, historical and therapeutic features of 100 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1990; 70: 165-171.

124. Edwards PC, Kelsch R. Oral lichen planus: clinical presentation and management. J Can Dent Assosc 2002; 68(8):494-499.

125. Woo TY. Systemic isotretinoin treatment of oral and cutaneous lichen planus. Cutis, 1985; 35: 385-393.

126. Eisen D, Ellis CN, Duell EA, Griffiths CE, Voorhees JJ. Effect of topical cyclosporine rinse on oral lichen planus. A double-blind analysis. N Eng J Med 1990a; 323: 290-294.

127. Eisen D, Griffiths CE, Ellis CN, Nickoloff BJ, Voorhees JJ. Cyclosporin wash for oral lichen planus. Lancet 1990b; 335: 535-536.

128. Hodgson TA, Sahni N, Kaliakatsou F, Buchanan JA, Porter SR. Longtermefficacy and safety of topical tacrolimus in the management of ulcerative/erosiveoral lichen planus. Eur J Dermatol 2003; 13: 466-470.

129. Kaliakatsou F, Hodgson TA, Lewsey JD, Hegarty AM, Murphy AG, Porter SR. Management of recalcitrant ulcerative oral lichen planus with topical tacrolimus. J Am Acad Dermatol 2002; 46: 35-41.

130. Oliver V, Lacour JP, Mousnier A, Garraffo R, Monteil RA, Ortonne JP. Treatment of chronic erosive oral lichen planus with low concentrations of topical tacrolimus: an open prospective study. Arch Dermatol 2002; 138: 1335-1338.

131. Rozycki TW, Rogers RS, Pittelkow MR, McEvoy MT, el-Azhary RA, Bruce AJ et al. Topical tacrolimus in the treatment of symptomatic oral lichen planus: a series of 13 patients. J Am Acad Dermatol 2002; 46: 27-34.

132. Setterfield JF, Black MM, Challacombe SJ. The management of oral lichen planus. Clin Exp Dermatol 2000; 25:176-182.

133. Daoud MS, Gibson LE, Pittelkow MR. Hydroxyurea dermopathy: a unique lichenoid eruption complicating long-term therapy with hydroxyurea. J Am Acad Dermatol, 1997; 36: 178-182.

134. Tamizi M, Moayedi M. Treatment of gingival lichen planus with a free gingivai graft: A case report. Quintessence Inl, 1992; 23: 249-251.

135. Ebrahimi M, Boldrup L, Coates PJ, Wahlin YB, Bourdon JC, Nylander K. Expression of novel p53 isoforms in oral lichen planus. Oral Oncol, 2008; 44: 156-161.

136. Horch HH, Gerlach KL, Schaefer HE. CO2 laser surgery of premalignant lesions. Int J Oral Maxillofac Surg, 1986; 15: 19-24.

137. Kvaal SI, Warloe T. Photodynamic treatment of oral lesions. J Environ Pathol Toxicol Oncol, 2007; 26: 127-133.

138. Van der Hem PS, Egges M, van der Wal JE, Roodenburg JL. CO2 laser evaporation of oral lichen planus. Int J Oral Maxillofac Surg 2008; 37: 630-633.

139. Ruvkun, G. Molecular biology. Glimpses of a tiny RNA world. Science, 2001; 294:797–9.

140. Lee RC, Feinbaum RL ve Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. Cell 1993; 75: 843-54.

141. Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, Pasquinelli AE ve ark. The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in Caenorhabditis elegans. Nature. 2000; 403(6772):901-6.

142. Slack FJ, Basson M, Liu Z, Ambros V ve ark. The lin-41 RBCC gene acts in the C.elegans heterochronic pathway between the let-7 regulatory RNA and the LIN-29 transcription factor. Mol Cell. 2000; 5(4):659-69.

143. Pasquinelli AE, Reinhart BJ, Slack F, Martindale MQ ve ark. Conservation of the sequence and temporal expression of let-7 heterochronic regulatory RNA. Nature.2000; 408(6808):86-9.

144. http://microrna.sanger.ac.uk/sequences/

145. Lewis BP, Burge CB ve Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. Cell 2005; 120: 15-20.

146. Krek A, Grun D, Poy MN, et all. Combinatorial microRNA target predictions. Nat Genet 2005; 37: 495-500.

147. Danielsson K., Wahlin Y.B., Gu X., Boldrup L., Nylander K. Altered expression of miR-21, miR-125b, and miR-203 indicates a role for these microRNAs in oral lichen planus. J Oral Pathol Med 2012; 41:90-95

148. Bushati N, Cohen SM. microRNA functions. Annu. Rev. Cell. Dev. Biol. 2007; 23: 175–205

149. Cai X, Hagedorn CH ve Cullen BR. Human microRNAs are processed from capped, polyadenylated transcripts that can also function as mRNAs. RNA 2004; 10: 1957-66.

150. Lee Y, Jeon K, Lee JT ve ark. MicroRNA maturation: step wise processing and sub cell lar localization. EMBO J 2002; 21: 4663-70.

151. Lowery AJ, Miller N, McNeill RE ve ark. MicroRNAs as Prognostic Indicators and Therapeutic Targets: Potential Effect on Breast Cancer Management. Clin Cancer Res 2008; 14: 360-5.

152. Han J, Lee Y, Yeom KH ve ark. The Drosha-DGCR8 complex in primary microRNA processing. Genes Dev 2004; 18: 3016-27.

153. Lee Y, Ahn C, Han J ve ark. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. Nature 2003; 425: 415-9.

154. Kim VN. MicroRNA biogenesis: coordinated cropping and dicing. Nat Rev Mol Cell Biol 2005; 6: 376-85.

155. Bohnsack MT, Czaplinski K ve Gorlich D. Exportin 5 is a RanGTP- dependent dsRNA-binding protein that mediates nuclear export of pre-miRNAs. RNA 2004; 10: 185-91.

156. Lund E, Guttinger S, Calado A ve ark. Nuclear export of microRNA precursors. Science 2004; 303: 95-8.

157. Chendrimada TP, Gregory RI, Kumaraswamy E ve ark. TRBP recruits the Dicer complex to Ago2 for microRNA processing and gene silencing. Nature 2005; 436: 740-4.

158. Ketting RF, Fischer SE, Bernstein E ve ark. Dicer functions in RNA interference and in synthesis of small RNA involved in develpmental timing in C. Elegans. Genes Dev 2001; 15: 2654-9.

159. Kovancıoğlu M. Metastatik Prostat Kanserli Hastaların Plazmalarında mikroRNA Analizi. İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi. 2011, İstanbul.

160. Hammond SM, Bernstein E, Beach D ve ark. An RNA-directed nuclease mediates post-transcriptional gene silencing in Drosophila cells. Nature 2000; 404: 293-6.

161. Schwarz DS, Hutvagner G, Du T ve ark. Asymmetry in the assembly of the RNAi enzyme complex. Cell 2003; 115: 199-208.

162. Winter J, Jung S, Keller S, Gregory R.I, Diederichs S. Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation Nature Cell Biology, 2009.

163. Lee YS, Dutta A. MicroRNAs in cancer. Annu Rev Pathol 2009; 4: 199-227.

164. Karginov FV, Conaco C, Xuan Z ve ark. Biochemical approach to identifying microRNA targets. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104: 19291-6.

165. Lewis BP, Shih IH, Jones-Rhoades MW ve ark. Prediction of mammalian microRNA targets. Cell 2003; 115: 787-98.

166. Hutvàgner G, Zamore PD. A microRNA in a multiple-turnover RNAi enzyme complex. Science 2002; 297: 2056-60.

167. Peterson CP, Bordeleau ME, Pelletier J ve ark. Short RNAs repress translation after initiation in mammalian cells. Mol Cell 2006; 21: 533- 42.

168. Pillai RS, Bhattacharyya SN, Artus CG ve ark. Inhibition of translational initiation by Let-7 MicroRNA in human cells. Science 2005; 309: 1573- 6.

169. Wang B, Love TM, Call ME ve ark. Recapitulation of short RNa- directed translational gene silencing in vitro. Mol Cell 2006; 22: 553-60.

170. Humphreys DT, Westman BJ, Martin DI ve ark. MicroRNAs control translation initiation by inhibiting eukaryotic initiation factor 4E/cap and poly(A) tail function. Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102: 16961-6.

171. Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs - microRNAs with a role in cancer. Nat Rev Cancer 2006; 6(4): 259–269.

172. Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, et al. Frequent dele- tions and down-regulation of micro- RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99:15524-15529.

173. Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD ve ark. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 2999-3004.

174. Wijnhoven BP, Michael MZ, Watson DI. MicroRNAs and cancer. Br J Surg 2007; 94: 23–30.

175. Michael MZ, O'Connor SM, van Holst Pellekaan NG, Young GP, James RJ. Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia. Mol Cancer Res 2003;1: 882–891.

176. Le Quesne J, Caldas C. Micro-RNAs and breast cancer. Moleculer Oncology 2010; 4: 230-241.

177. Metzler M, Wilda M, Busch K, Viehmann S, Borkhardt A. High expression of precursor microRNA-155/BIC RNA in children with Burkitt lymphoma. Genes Chromosomes Cancer 2004; 39: 167–169.

178. Chan JA, Krichevsky AM, Kosik KS. MicroRNA-21 is an antiapoptotic factor in human glioblastoma cells. Cancer Res 2005; 65: 6029–6033.

179. He H, Jazdzewski K, Li W, et al. The role of microRNA genes in papillary thyroid carcinoma. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 19075–19080.

180. Hayashita Y, Osada H, Tatematsu Y, et al. A polycistronic microRNA cluster, miR-17-92, is overexpressed in human lung cancers and enhances cell proliferation. Cancer Res 2005; 65: 9628–9632.

181. Sevli S, Uzumcu A, Solak M et al. The function microRNAs, small potent molecules in human prostate cancer. Prostate Cancer P D 2010; 13: 208-217.

182. Murakami Y, Yasuda T, Saigo K, et al. Comprehensive analysis of microRNA expression patterns in hepatocellular carcinoma and non-tumorous tissues. Oncogene 2006; 25: 2537–2545.

183. Erson AE, Petty EM. MicroRNAs in development and disease. Clin Genet 2008; 74: 296-306.

184. Zhang L, Huang J, Yang N ve ark. microRNAs exhibit high frequency genomic alterations in human cancer. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103: 9136-41.

185. Ferracin M, Veronese A ve Negrini M. Micromarkers: miRNAs in cancer diagnosis and prognosis. Expert Rev Mol Diagn 2010; 10: 297- 308.

186. Calin, G.A. and Croce, C.M. microRNA signatures in human cancers. Nature Reviews Cancer, 6, 2006; 857-866.

187. Cowland, J.B., Hother, C. and Gronbek, K. MicroRNAs and cancer, APMIS, 2007; 115, 1090-1106.

188. Zhang, L., Huang, J., Yang, N., Greshock, J., Megraw, M.S., Giannakakis, A., Liang, S., Naylor, T.L., Barchetti, A., Ward, M.R., Yao, G., Medina, A., O' Brein-Jenkins, A., Katsaros, D., Hatzigeorgiou, A., Gimotty, P.A., Weber, B.L. and Coukos, G. microRNAs exhibit high frequency genomic alterations in human cancer, PNAS 2006; 103, 9136-9141.

189. Georges, M., Coppieters, W. and Charlier, C. Polymorphic miRNA- mediated gen regulation: contribution to phenotypic variation and disease, Current Opinion in Genetics and Development, 2007; 17, 166 -176.

190. Cho WC. OncomiRs: the discovery and progress of microRNAs in cancers. Mol Cancer 2007; 6: 60.

191. Tavazoie SF, Alarcón C, Oskarsson T et al. Endogenous human microRNAs that suppress breast cancer metastasis. Nature 2007; 451: 147-152.

192. He L, Thomson JM, Hemann MT et al. microRNA polycistron as a potential human oncogene. Nature 2005; 435: 828-33.

193. Mendell JT. miRiad roles for the miR-17-92 cluster in development and disesase. Cell 2008; 133: 217-22.

194. Volinia S, Calin GA, Liu CG, Ambs S, Cimmino A, Petrocca F, et al. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103:2257-61.

195. Cai X, Hagedorn CH, Cullen BR. Human microRNAs are processed from capped, polyadenylated transcripts that can also function as mRNAs. RNA 2004; 10:1957-66.

196. Medina PP, Nolde M, Slack FJ. OncomiR addiction in an in vivo model of microRNA-21-induced pre-B-cell lymphoma. Nature 2010; 467:86-90.

197. Ramachandra RK, Salem M, Gahr S, Rexroad CE, 3rd, Yao J. Cloning and characterization of microRNAs from rainbow trout (Oncorhynchus mykiss): their expression during early embryonic development. BMC Dev Biol 2008; 8:41.

198. Carletti MZ, Fiedler SD, Christenson LK. MicroRNA 21 blocks apoptosis in mouse periovulatory granulosa cells. Biol Reprod 2010; 83:286-95.

199. Chan JA, Krichevsky AM, Kosik KS. MicroRNA-21 is an antiapoptotic factor in human glioblastoma cells. Cancer Res 2005; 65:6029-33.

200. Qian B, Katsaros D, Lu L, Preti M, Durando A, Arisio R, et al. High miR-21 expression in breast cancer associated with poor disease-free survival in early stage disease and high TGFbeta1. Breast Cancer Res Treat 2009; 117:131-40.

201. Gabriely G, Wurdinger T, Kesari S, Esau CC, Burchard J, Linsley PS, et al. MicroRNA 21 promotes glioma invasion by targeting matrix metalloproteinase regulators. Mol Cell Biol 2008; 28:5369-80.

202. Si ML, Zhu S, Wu H, Lu Z, Wu F, Mo YY. miR-21-mediated tumor growth. Oncogene 2007; 26:2799-803.

203. Selcuklu SD, Donoghue MT, Spillane C. miR-21 as a key regulator of oncogenic processes. Biochem Soc Trans 2009; 37:918-25.

204. Garzon R, Volinia S, Liu CG, et al. MicroRNA signatures associated with cytogenetics and prognosis in acute my- eloid leukemia. Blood 2008; 111:3183–3189.

205. Calin GA, Ferracin M, Cimmino A, et al. A microRNA sig- nature associated with prognosis and progression in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2005; 353:1793–801.

206. Ciafre SA, Galardi S, Mangiola A, et al. Extensive modula- tion of a set of microRNAs in primary glioblastoma. Biochem Biophys Res Commun 2005; 334:1351–1358.

207. Volinia S, Calin G, Liu CG, et al. A microRNA expression signature in human solid tumors defines cancer targets. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2006; 103:2257–2261.

208. Meng F, Henson R, Lang M, et al. Involvement of human micro-RNA in growth and response to chemotherapy in human cholangiocarcinoma cell lines. Gastroenterology 2006; 130(7):2113–29.

209. Li J, Huang H, Sun L, Yang M, Pan C, Chen W, et al. MiR-21 indicates poor prognosis in tongue squamouscell carcinomas as an apoptosis inhibitor. Clin Cancer Res 2009; 15:3998-4008.

210. Hummel R, Hussey DJ, Michael MZ, Haier J, BruewerM, Senninger N, et al. MiRNAs and their association with locoregional staging and survival following surgery for esophageal carcinoma. Ann Surg Oncol; 2011; 18(1):253-60.

211. Yao Q, Xu H, Zhang QQ, Zhou H, Qu LH. MicroRNA-21 promotes cell proliferation and downregulatesthe expression of programmed cell death 4(PDCD4) in HeLa cervical carcinoma cells. BiochemBiophys Res Commun 2009; 388:539-42.

212. Loffler D, Brocke-Heidrich K, Pfeifer G, et al. Interleukin-6 dependent survival of multiple myeloma cells involves the Stat3-mediated induction of microRNA-21 through a high- ly conserved enhancer. Blood 2007; 110:1330–1333.

213. Meng F, Henson RH, Wehbe-Janek H, et al. MicroRNA- 21 regulates expression of the PTEN tumor suppressor gene in human hepatocellular cancer. Gastroenterology 2007; 133:647–658.

214. Frankel LB, Christoffersen NR, Jacobsen A, et al. Programmed cell death 4 (PDCD4) is an important functional target of the microRNA miR-21 in breast cancer cells. J Biol Chem 2008; 283:1026–1033.

215. Tran N, McLean T, Zhang X, et al. MicroRNA expression profiles in head and neck cancer cell lines. Biochem Biophys Res Commun 2007; 358:12–7.

216. Danielsson K., Wahlin Y.B., Gu X., Boldrup L., Nylander K.: Altered expression of miR-21, miR-125b, and miR-203 indicates a role for these microRNAs in oral lichen planus. J Oral Pathol Med 2012; 41:90-95.

217. Nylander E, Ebrahimi M, Wahlin YB,Boldrup L, Nylander K. J. Changes in MiRNA expression in sera and correlation to duration of disease in patients with multifocal mucosal lichen planus. Oral Pathol Med 2012; 41: 86-89.

218. Lane DP, Crawford LV. T antigen is bound to a host protein in SV40-transformed cells. Nature 1979; 278: 261–3.

219. Linzer DI, Levine AJ. Characterization of a 54K dalton cellular SV40 tumor antigen present in SV40-transformed cells and uninfected embryonal carcinoma cells. Cell 1979; 17: 43–52.

220. Romer L, Klein C, Dehner A, Kessler H, Buchner J. p53 – a natural cancer killer: structural insights and therapeutic concepts. Angew Chem Int Ed Engl 2006; 45: 6440–60.

221. Ebrahimi M, Nylander K, van der Waal I. Oral lichen planus and the p53 family: what do we know?. J Oral Pathol Med 2011; 40: 281–285.

222. Bourdon JC, Fernandes K, Murray-Zmijewski F, et al. p53 isoforms can regulate p53 transcriptional activity. Genes Dev 2005; 19: 2122–37.

223. Yang A, Kaghad M, Wang Y, et al. p63, a p53 homolog at 3q27-29, encodes multiple products with transactivating, death-inducing, and dominant-negative activities. Mol Cell 1998; 2: 305–16.

224. Kaghad M, Bonnet H, Yang A, et al. Monoallelically expressed gene related to p53 at 1p36, a region frequently deleted in neuroblastoma and other human cancers. Cell 1997; 90: 809–19.

225. Boominathan L. The Tumor Suppressors p53, p63, and p73 Are Regulators of MicroRNA Processing Complex. PLoS ONE 2010 5(5): e10615.

226. Gasco M and Crook T. The p53 network in head and neck cancer. Oral Oncology, 2003; 39, 3:222–231.

227. Meek DW. The p53 response to DNA damage. DNA Repair 2004; 3, 8-9:1049–1056.

228. Safadi RA, Jaber SZA, Hammad HM, Hamasha AAH, "Oral lichen planus shows higher expressions of tumor suppressor gene products of p53 and p21 compared to oral mucositis. An immunohistochemical study," Archives of Oral Biology, 2010; 55; 454–461.

229. Chaiyarit P, Ma N, Hiraku Y. et al., "Nitrative and oxidative DNA damage in oral lichen planus in relation to human oral carcinogenesis," Cancer Science, 2005;96;9:553–559.

230. Taniguchi Y, Nagao T, Maeda H, Kameyama Y, Warnakulasuriya KAAS. Epithelial cell proliferation in oral lichen planus. Cell Proliferation, 2002; 35, 1:103–109.

231. Lee JJ, Kuo MY, Cheng SJ et al. Higher expressions of p53 and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in atrophic oral lichen planus and patients with areca quid chewing. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 2005; 99(4):471–8.

232. Bartkova J, Rezaei N, Liontos M et al. Oncogene-induced senescence is part of the tumorigenesis barrier imposed by DNA damage checkpoints. Nature, 2006; 444; 7119:633–637.

233. Gorgoulis VG, Vassiliou LVF, Karakaidos P et al. Activation of the DNA damage checkpoint and genomic instability in human precancerous lesions. Nature 2005; 434; 7035:907–913.

234. Georgakopoulou EA, Achtari MD, Achtaris M, Foukas PG, Kotsinas A. Oral lichen planus as a preneoplastic inflammatory model. J Biomed Biotechnol. 2012; 2012:759626. Pp-8.

235. Gonza´lez-Moles MA, Gil-Montoya JA, Ruiz-Avila I, Esteban F, Bascones-Martinez A. Differences in the expression of p53 protein in oral lichen planus based on the use of monoclonal antibodies DO7 and pAb 240. Oral Oncol 2008; 44: 496–503.

236. Yang A, Kagdah M, Wang Y, et al. p63, a p53 homolog at 3q27–29, encodes multiple products with transactivating, death-inducing, and dominant-negative activities. Mol Cell 1998; 2: 305–16.

237. Hall PA, Campbell SJ, O'Neill M, et al. The expression of the p53 homologue, p63a and DNp63a in normal and neoplastic cells. Carcinogenesis 2000; 21: 153–60.

238. Nylander K, Coates PJ, Hall PA. Characterisation of the expression pattern of p63a and DNp63a in benign and malignant oral epithelial lesions. Int J Cancer 2000; 87: 368–72.

239. Yao JY, Chen JK. TAp63 plays compensatory roles in p53-deficient cancer cells under genotoxic stress [J]. Biochem Biophys Res Commun. 2010; 403(3–4):310–315.

240. Nylander K, Vojtesek B, Nenutil R, et al. Differential expression of p63 isoforms in normal tissues and neoplastic cells. J Pathol 2002; 198: 417–27.

241. Sniezek JC, Matheny KE, Burkey BB, Netterville JL, Pietenpol JA. Expression of p63 and 14-3-3sigma in normal and hyperdifferentiated mucosa of the upper aerodigestive tract. Otolaryngol Head Neck Surg 2002; 126: 598–601.

242. Van der Meij EH, Schepman KP, van der Waal I. The posibble premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A prospective study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2003; 96: 164-71.

243. Erika Varkonyi-Gasic, et al. Hellens Protocol: a highly sensitive RT-PCR method for detection and quantification of microRNAs Plant Methods, 2007.

244. Huber MA. Oral lichen planus. Quintessence Int 2004; 35(9): 731-752.

245. Ruan Q, Wang P, Wang T, Qi J, Wei M, Wang S, Fan T, Johnson D, Wan X, Shi W, Sun H, Chen YH. MicroRNA-21 regulates T-cell apoptosis by directly targeting the tumor suppressor gene Tipe2. Cell Death Dis. 2014; 27;5:e1095.

246. Gomes CC, Gomez RS. MicroRNA and oral cancer: future perspectives. Oral Oncol. 2008; 44(10):910-4.

247. Wong TS, Liu XB, Chung-Wai Ho A, Po-Wing Yuen A, Wai- Man Ng R, Ignace Wei W. Identification of pyruvate kinase type M2 as potential oncoprotein in squamous cell carcinoma of tongue through microRNA profiling. Int J Cancer. 2008; 123(2): 251–7.

248. Childs G, Fazzari M, Kung G, Kawachi N, Brandwein-Gensler M, McLemore M, Chen Q, Burk RD, Smith RV, Prystowsky MB, et al. Low-level expression of microRNAs let-7d and miR-205 are prognostic markers of head and neck squamous cell carcinoma. Am J Pathol. 2009; 174(3):736–45.

249. Cervigne NK, Reis PP, Machado J, Sadikovic B, Bradley G, Galloni NN, Pintilie M, Jurisica I, Perez-Ordonez B, Gilbert R, Gullane P, Irish J, Kamel-Reid S. Identification of a microRNA signature associated with progression of leukoplakia to oral carcinoma. Hum Mol Genet. 2009; 15; 18(24):4818-29.

250. Kimura S, Naganuma S, Susuki D, Hirono Y, Yamaguchi A, Fujieda S, Sano K, Itoh H. Expression of microRNAs in squamous cell carcinoma of human head

and neck and the esophagus: miR-205 and miR-21 are specific markers for HNSCC and ESCC. Oncol Rep. 2010; 23(6):1625-33.

251. Zheng J, Xue H, Wang T, Jiang Y, Liu B, Li J, Liu Y, Wang W, Zhang B, Sun M. MiR-21 downregulates the tumor suppressor P12 CDK2AP1 and stimulates cell proliferation and invasion. J Cell Biochem. 2011; 112(3):872-80.

252. Jung HM, Phillips BL, Patel RS, Cohen DM, Jakymiw A, Kong WW, Cheng JQ, Chan EK. Keratinization-associated miR-7 and miR-21 regulate tumor suppressor reversion-inducing-cysteinerich protein with kazal motifs (RECK) in oral cancer. J Biol Chem. 2012; 287(35):29261–72.

253. Gassling V, Hampe J, Açil Y, Braesen JH, Wiltfang J, Häsler R. Disease-associated miRNA-mRNA networks in oral lichen planus. PLoS One. 2013 May 27; 8(5):e63015.

254. Yan B, Li H, Yang X, Shao J, Jang M, Guan D, Zou S, Van Waes C, Chen Z, Zhan M. Unraveling regulatory programs for NF-kappaB, p53 and microRNAs in head and neck squamous cell carcinoma. PLoS One. 2013; 19;8(9):e73656.

255. Mydlarz W, Uemura M, Ahn S, Hennessey P, Chang S, Demokan S, Sun W, Shao C, Bishop J, Krosting J, Mambo E, Westra W, Ha P, Sidransky D, Califano J. Clusterin is a gene-specific target of microRNA-21 in head and neck squamous cell carcinoma. Clin Cancer Res. 2014; 15;20(4):868-77.

256. Meisgen F, Xu N, Wei T, et al. MiR-21 is up-regulated in psoriasis and suppresses T cell apoptosis. Exp. Dermatol. 2012; 21 (4), 312e314.

257. Ludwig K, Fassan M, Mescoli C, et al. PDCD4/miR-21 dysregulation in inflammatory bowel disease-associated carcinogenesis. Virchows Arch. 2013; 462 (1), 57e63.

258. Wang T, Feng Y, Sun H, et al. miR-21 regulates skin wound healing by targeting multiple aspects of the healing process. Am. J. Pathol.2012; 181 (6), 1911e1920.

259. Jarry J, Schadendorf D, Greenwood C, Spatz A, van Kempen LC. The validity of circulating microRNAs in oncology: five years of challenges and contradictions. Mol Oncol. 2014 Jun; 8(4):819-29.

260. Huang Y, Yang YB, Zhang XH, Yu XL, Wang ZB, Cheng XC. MicroRNA-21 gene and cancer. Med Oncol. 2013 Mar; 30(1):376.

261. Si ML, Zhu S, Wu H, Lu Z, Wu F, Mo YY. miR-21-mediated tumor growth. Oncogene. 2007; 26(19):2799–803.

262. Wei J, Gao W, Zhu CJ, Liu YQ, Mei Z, Cheng T, Shu YQ. Identification of plasma microRNA-21 as a biomarker for early detection and chemosensitivity of non-small cell lung cancer. Chin J Cancer. 2011; 30(6):407–14.

263. Chan SH, Wu CW, Li AF, Chi CW, Lin WC. miR-21 microRNA expression in human gastric carcinomas and its clinical association. Anticancer Res. 2008; 28(2A):907–11.

264. Pan X, Wang ZX, Wang R. MicroRNA-21: A novel therapeutic target in human cancer. Cancer Biol Ther. 2010 Dec 15; 10(12):1224-32. Epub 2010 Dec 15.

265. Wang Z, Han J, Cui Y, Fan K, Zhou X. Circulating microRNA-21 as noninvasive predictive biomarker for response in cancer immunotherapy. Med Hypotheses. 2013; 81(1):41-3.

266. Crosthwaite N, Teale D, Franklin C, Foster GA, Stringer BM. p53 protein expression in malignant, pre-malignant and non-malignant lesions of the lip. J Clin Pathol 1996; 49: 648–53.

267. Dekker NP, Lozada-Nur F, Lagenaur LA, MacPhail LA, Bloom CY, Regezi JA. Apoptosis associated markers in oral lichen planus. J Oral Pathol Med 1997; 26: 170–5.

268. Rich AM, Kerdpon D, Reade PC. p53 expression in oral precancer and cancer. Australian Dental Journal 1999; 44:(2):103-105.

269. Ogmundsdóttir HM, Hilmarsdóttir H, Astvaldsdóttir A, Jóhannsson JH, Holbrook WP. Oral lichen planus has a high rate of TP53 mutations. A study of oral mucosa in Iceland. Eur J Oral Sci. 2002; 110(3):192-8.

270. Acay RR, Felizzola CR, de Araújo N, de Sousa SO. Evaluation of proliferative potential in oral lichen planus and oral lichenoid lesions using immunohistochemical expression of p53 and Ki67. Oral Oncol. 2006; 42(5):475-80.

271. Ebrahimi M, Boldrup L, Coates PJ,Wahlin YB, Bourdon JC, Nylander K. Expression of novel p53 isoforms in oral lichen planus. Oral Oncol. Feb 2008; 44(2-2): 156–161.

272. de Sousa FA, Paradella TC, Carvalho YR, Rosa LE. Comparative analysis of the expression of proliferating cell nuclear antigen, p53, bax and bcl-2 in oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma. Ann Diagn Pathol. 2009; 13(5):308-12.

273. Hall PA, McKee PH, Menage HD, Dover R, Lane DP. High levels of p53 protein in UV- irradiated normal human skin. Oncogene 1993; 8: 203–7.

274. Hildesheim J, Belova GI, Tyner SD, Zhou X, Vardanian L, Fornace AJ Jr. Gadd45a regulates matrix metalloproteinases by suppressing DeltaNp63alpha and beta-catenin via p38 MAP kinase and APC complex activation. Oncogene 2004; 23: 1829–37.

275. Liefer KM, Koster MI, Wang XJ, Yang A, McKeon F, Roop DR. Down-regulation of p63 is required for epidermal UV-B-induced apoptosis. Cancer Res 2000; 60: 4016–20.

276. Negrini S, Gorgoulis VG, Halazonetis TD. Genomic instability – an evolving hallmark of cancer. Nat Rev Mol Cell Biol 2010; 11: 220–8.

277. Francis G, Kumar UD, Nalinakumari KR, Jayasree K, Kannan S. Accumulation of inactive p53 protein in oral squamous cell carcinoma: stabilization by protein interaction. Eur J Oral Sci 2013; 121: 21–28.

278. Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah İraj. P53 as a neoplastic biomarker in patients with erosive and plaque like forms of oral lichen planus. J of Contemporary Dental Practice 2013; 14(1):1-3.

279. Schetter AJ, Heegaard NH, Harris CC. Inflammation and cancer: interweaving microRNA, free radical, cytokine and p53 pathways. Carcinogenesis 2010; 31: 37–49.

280. Yang A, Kagdah M, Wang Y, et al. p63, a p53 homolog at 3q27 – 29, encodes multiple products with transactivating, death- inducing, and dominant-negative activities. Mol Cell 1998; 2: □305 – 316.

281. Senoo M, Tsuchiya I, Matsumura Y, et al. Transcriptional dysregulation of the p73L/p63/p51/p40/KET gene in human squamous cell carcinomas: expression of Np73L, a novel dominant negative isoform, and loss of expression of the potential tumour suppressor p51. Br J Cancer 2001; 84: 1235–1241.

282. Parsa R, Yang A, McKeon F, Green H. Association of p63 with proliferative potential in normal and neoplastic human keratinocytes. J Invest Dermatol 1999; 113: 1099–1105.

283. O'Connell JT, Mutter GL, Cviko A, et al. Identification of a basal/reserve cell immunophenotype in benign and neoplastic endometrium: a study with the p53 homologue p63. Gynecol Oncol 2001; 80: 30 – 36.

284. Di Como CJ, Urist MJ, Babayan I, et al. p63 expression profiles in human normal and tumor tissues. Clin Cancer Res 2002; 8: 494 – 501.

285. Candi E, Amelio I, Agostini Mand M, Melino G. MicroRNAs and p63 in epithelial stemness. Cell Death and Differentiation 2015; 22:12–21.

286. Pflaum J, Schlosser S, Müller M. p53 Family and Cellular Stress Responses in Cancer. Front Oncol. 2014; 21; 4:285.

287. Papagiannakopoulos T, Shapiro A, Kosik KS. MicroRNA-21 targets a network of key tumor-suppressive pathways in glioblastoma cells [J]. Cancer Res. 2008; 68(19):8164–8172.

288. Becker Buscaglia LE, Li Y. Apoptosis and the target genes of miR-21. Chin J Cancer. 2011 June; 30(6): 371–380.

289. Humphries LA, Godbersen JC, Danilova OV, Kaur P, Christensen BC, Danilov AV. Pro-apoptotic TP53 homolog TAp63 is repressed via epigenetic silencing and B-cell receptor signalling in chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol. 2013 Dec; 163(5):590-602.

290. Sniezek JC, Matheny KE, Westfall MD, Pietenpol JA. Dominant negative p63 isoform expression in head and neck squamous cell carcinoma. Laryngoscope 2004; 114: 2063–72.

291. Ebrahimi M, Wahlin YB, Coates PJ, Sjöström B, Nylander K. Decreased expression of p63 in oral lichen planus and graft-vs.-host disease associated with oral inflammation. J Oral Pathol Med. 2006; 35(1):46-50.

292. Ebrahimi M, Wahlin YB, Coates PJ, Wiik A, Roos G, Nylander K. Detection of antibodies against p63 and p73 isoforms in sera from patients diagnosed with oral lichen planus. J Oral Pathol Med. 2007; 36(2):93-8.

293. Ebrahimi M, Nylander E, Bäcklund B, Wahlin YB, Coates PJ, Nylander K. The use of a novel ELISA method for detection of antibodies against p63 in sera from patients diagnosed with oral and/or genital and skin lichen planus. J Oral Pathol Med. 2010; 39(6):486-90.

294. de Oliveira LR, Ribeiro-Silva A, Zucoloto S. Prognostic impact of p53 and p63 immunoexpression in oral squamous cell carcinoma. J Oral Pathol Med. 2007; 36(4):191-7.

295. Ebrahimi M, Boldrup L, Wahlin YB, Coates PJ, Nylander K. Decreased expression of the p63 related proteins beta-catenin, E-cadherin and EGFR in oral lichen planus. Oral Oncol. 2008; 44(7):634-8.

296. Moergel M, Abt E, Stockinger M, Kunkel M. Overexpression of p63 is associated with radiation resistance and prognosis in oral squamous cell carcinoma. Oral Oncol. 2010; 46(9):667-71.

297. Varun BR, Ranganathan K, Rao UK, Joshua E. Immunohistochemical detection of p53 and p63 in oral squamous cell carcinoma, oral leukoplakia, and oral submucous fibrosis. J Investig Clin Dent. 2014; 5(3):214-9.

298. Lauxen IS, Oliveira MG, Rados PV, Lingen MW, Nör JE, Sant'ana Filho M. Immunoprofiling of oral squamous cell carcinomas reveals high p63 and survivin expression. Oral Dis. 2014; 20(3):e76-80.

299. Oliveira Alves MG, BalducciI, Rodarte Carvalho Y, Cabral LAG, Nunes FD, Almeida JD. Evaluation of the expression of p53, MDM2, and SUMO-1 in oral lichen planus. Oral Diseases 2013; 19,775–780.

FORMLAR

OLP HASTA TAKİP FORMU

..../..../201.

PROT:

ADI SOYADI: CİNSİYETİ:

DOĞUM YERİ: DOĞUM TARİHİ:

TEL: GSM:

MESLEĞİ: MEDENİ DURUMU: Evli ( ) Bekar( )

ADRESİ:

ÖĞRENİM DURUMU:
İlkokul ( ) Ortaokul ( ) Lise ( ) Üniversite ( ) Yüksek Lisans ( ) Diğer ( )

SİSTEMİK HASTALIKLAR :

KULLANILAN İLAÇLAR:

DAHA ÖNCE GEÇİRİLMİŞ OPERASYONLAR:.....

SİGARA ( ) Kullanıyor ise: .....pkt/gün

ALKOL ( )

AĞIZ İÇİ MUAYENESİ:

ORAL HİJYEN: İyi ( ) Orta ( ) Kötü ( )

PROTEZ KULLANIMI: Kuron-köprü Protezi ( ) Parsiyel Protez ( ) Total Protez ( )

RESTORASYONLAR: Amalgam ( ) Kompozit ( ) Diğer (.....)

ORAL LEZONLARLA İLGİLİ ŞİKÂYETLERİ : .....

SÜRESİ:.....

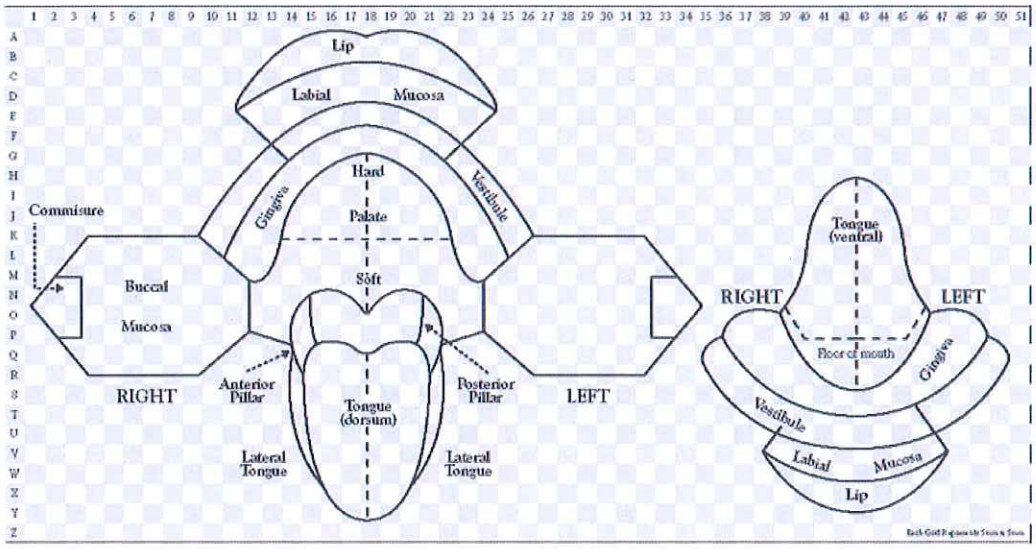
VÜCUTTA LEZYON VARLIĞI:.....

DAHA ÖNCE GİDİLEN HEKİM:.....

KULLANILAN İLAÇLAR:.....

ÖYKÜSÜ:.....

LEZYONUN YERLEŞİMİ:



LEZYONUN KLİNİK GÖRÜNÜMÜ: ( ) Retiküler

( ) Plak

( ) Atrofik-Eroziv

( ) Ülseratif

Diğer: .....

LEZYONUN RESTORASYONLARLA İLİŞKİSİ:

( ) Lezyonlar Sadece Restorasyonla Temasta

( ) Lezyonlar Restorasyonla Kontakta ve Kontakta Olmayan Alanda

( ) Lezyonlar Restorasyonlarla Temasta Değil

DAHA ÖNCE BİYOPSİ YAPILMIŞSA SONUCU:

..../..../....

.....

..../..../....

.....

Diş tablosu:



TAHLİLLER

TÜKÜRÜKTE CANDİDA ( ) :

LEZYONDA CANDİDA ( ) :

TÜKÜRÜK AKIŞ HIZI ( ) :

ALLERJİ- DENTAL PATCH TESTİ:

KAN TAHLİLİ (TAM KAN SAYIMI, FE, TDBK, FOLİK ASİT, B12 VİT. , FERRİTİN) ( ):

BİYOPSİ :..../..../2012

HP ( )

:.....

DIF ( )

:.....

REÇETE:

..../..../

.....

..../..../

.....

NOTLAR:

SAĞLIKLI KONTROL TAKİP FORMU

Örnek Tarihi: .....

PROTOKOL NO:

ADI, SOYADI: CİNSİYETİ: E ☐ K ☐

DOĞUM TARİHİ: DOĞUM YERİ:

MESLEĞİ: MEDENİ DURUMU: Evli-Bekar

ADRESİ:

CEP TEL.: EV TEL.: İŞ TEL.:

ÖĞRENİM DURUMU:

İlkokul ☐ Ortaokul ☐ Lise ☐ Üniversite ☐ Yüksek Lisans ☐ Diğer ☐

ANNE BABA ARASINDAKİ AKRABALIK: Var ☐ Yok ☐

Varsa derecesi:

BÜYÜKANNE VE BÜYÜKBABANIN DOĞDUĞU YER:

Annenin Annesi: ..... Babanın Annesi: .....

Annenin Babası: ..... Babanın Babası: .....

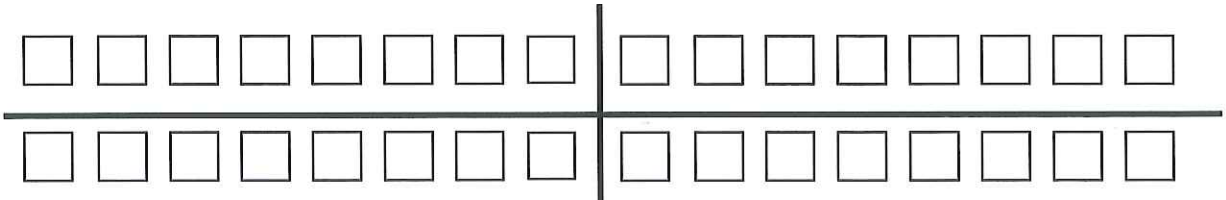
AĞIZ İÇİ MUAYENE

ORAL HİJYEN: İyi ☐ Orta ☐ Kötü ☐

PROTEZ KULLANIMI: Kuron-köprü protezi ☐ Parsiyel protez ☐ Total protez ☐

RESTORASYONLAR: Amalgam ☐ Kompozit ☐ Diğer (.....)

DENTAL TABLO:



LÜTFEN AŞAĞIDAKİ SORULARIN HEPSİNİ EKSİKSİZ OLARAK CEVAPLAYINIZ

1. Ağızınızda sık tekrarlayan ağız yarası (**aft**) çıkar mı? Evetse ne sıklıkla?

.....

2. Ağız içi yumuşak dokularınızı (diş eti, yanak, damak, dil, dil altı) ilgilendiren (aft dışında) bir hastalık geçirdiniz mi?

.....

3. Daha önce hiç dudak çevresinde **uçuk** çıkardınız mı?

.....

4. Herhangi bir cilt hastalığınız var mı?

.....

5. Ailede veya kendinizde doktor tarafından tanısı konmuş **Behçet hastalığınız** var mı?

.....

6. Devamlı kullandığınız bir ilaç var mı?

.....

7. Geçirdiğiniz hastalıklar varsa (kalp, şeker hastalığı, **KANSER**, psikiyatrik hastalıklar, Behçet dışında romatolojik hastalıklar) kısaca belirtiniz.

.....

8. Akrabalarda kalıtsal hastalık varsa (kalp, şeker hastalığı, **KANSER**, psikiyatrik hastalıklar, behçet dışında romatolojik hastalıklar) mümkünse başlangıç yaşı ile birlikte belirtiniz.

.....

9. Sigara alışkanlığı: (Paket x yıl)

.....

10. Alkol alışkanlığı :

Sık ☐ Sosyal içici ☐ Alkol kullanmıyorum ☐

8. Beslenme alışkanlığı:

Et ağırlıklı ☐ Sebze ağırlıklı ☐ Hamur işi ağırlıklı ☐ Dengeli ☐

ETİK KURUL KARARI

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı : 1709 **Tarih : 06.12.2013**

Konu : Prof.Dr. Gülsüm AK

Sayın Prof.Dr. Gülsüm AK
Diş Hekimliği Fakültesi

İlgi :Diş Hekimliği Fakültesinin 27/09/2013 gün ve 6437 sayılı yazısı

Sorumlu araştırıcılığını üstlendiğiniz ve Özlem FİLİZ BAYAR'ın yürüteceği 2013/1378 dosya numaralı "Oral Liken Planusun İmmunopatogenezinde miRNAların Rolünün İncelenmesi" başlıklı çalışma kurulumuzun 22/11/2013 gün ve 20 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	26/09/2013		Türkçe ■ İngilizce □ Diğer□
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	■		Türkçe ■ İngilizce □ Diğer□
	OLGU RAPOR FORMU	□		Türkçe □ İngilizce □ Diğer□
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	□		Türkçe □ İngilizce □ Diğer□

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	□	
	SİGORTA	□	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	■	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	□	
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	□	
	İLAN	□	
	YILLIK BİLDİRİM	□	
	SONUÇ RAPORU	□	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	□	
	DİĞER:	■	Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, Olgu Rapor Formu, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD

KARAR BİLGİLERİ		
	Karar No:20	**Tarih: 22/11/2013**
	İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesinde görevli **Prof.Dr. Gülsüm AK** 'ın sorumluluğunda ve Özlem FİLİZ BAYAR'ın yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir..	

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU									
ÇALIŞMA ESASI		19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki *		Katılım **		İmza
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı	E ■	K □	E □	H ■	E ■	H □	
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E □	K ■	E □	H ■	E ■	H □	
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ■	K □	E □	H ■	E ■	H □	
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ■	K □	E □	H ■	E ■	H □	
Dr. Sevda ÖZEL	Biyoistatistik	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Biyoistatistik	E □	K ■	E □	H ■	E ■	H □	

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma

Bu karar araştırma projesinin etik açıdan değerlendirme sonucunu bildirmektedir. Klinik ilaç araştırması projeleri için, etik kurulu onayı sonrasında, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmeliğin 5/a .maddesi gereğince, Sağlık Bakanlığına da başvurulması ve gerekli iznin alınması gerekmektedir.

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**"Oral Liken Planusun İmmunopatogenezinde miRNAların Rolünün İncelenmesi"**			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	**Prof.Dr. Gülsüm AK**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	**Diş Hekimliği**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	**İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi**			
	DESTEKLEYİCİ	**İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi**			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---			
	ARAŞTIRMANIN FAZI	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐		
		Yüksek Doz Araştırması	☐		
		Diğer ise belirtiniz :Klinik Araştırma			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ■	ULUSAL ■	ULUSLAR ARASI ☐

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Özlem	**Soyadı**	Filiz Bayar
Doğ.Yeri	İstanbul	**Doğ.Tar.**	03.04.1987
Uyruğu	TC	**TC Kim No**	45568376778
Email	ozlemflz@gmail.com	**Tel**	0530 2083998

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mez. Yılı**
Doktora	İ.Ü.Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi A.D	2015
Lisans	İ.Ü.Diş Hekimliği Fakültesi	2010
Lise	Pertevniyal Anadolu Lisesi	2005

Yabancı Dilleri	**Okuduğunu Anlama***	**Konuşma***	**Yazma***	**KPDS/ÜDS Puanı**	**(Diğer) Puanı**
İngilizce	Çok iyi	iyi	Çok iyi	78	

	Sayısal	**Eşit Ağırlık**	**Sözel**
ALES Puanı	89		

Bilgisayar Bilgisi

Program	**Kullanma becerisi**
Microsoft Office	iyi
SPSS	iyi

Hakemli Dergilerde Yayınlanan Bilimsel Makaleler

- **Filiz Bayar Ö**, Şenol Güven G, Ak G. Terbinafine Kullanımına Bağlı Tad Duyusu Bozukluğu: Bir Olgu Sunumu. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, Sup.8, 27-29, 2014.

- Erişen M, **Filiz Bayar Ö**, Ak G. Garre Osteomyeliti: Bir Olgu Sunumu. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, Sup. 9, 49-53, 2014.

- **Filiz Bayar Ö,** Ak G. Treatment Of Giant Cell Granulom With Intralesional Corticosteroid Injections: A Case Report. Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry (2014 kabul)

- **Filiz Bayar Ö,** Ak G. Aktinomikoz: Olgu Sunumu. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi (2015 kabul)

- Aren G, Tolgay C.G, Erdem T, Ak G, **Filiz Bayar Ö**, Köse T.E, Koyuncuoğlu G. Prevalence of Dental Anomalies in Turkish Population. Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry (2015 kabul)

- **Filiz Bayar Ö,** Ak G. Squamous Hücreli Karsinom Gelişen Epidermolizis Bülloza: Olgu Sunumu ve Dental Tedavi Yaklaşımları. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi (2015 kabul)

Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitabında Basılan Bildiriler

- Filiz Ö., Karamehmetoğlu H., Yılmaz B. 'Yaşları 5-13 Arasında Değişen Çocukların Ortodontik Tedavi İhtiyacı ile Farkındalık ve Algılama Durumları, İ.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Öğrenci Araştırma Kulübü 15. Ulusal 1. Uluslararası Bilimsel Kongresi, İstanbul, 8-9 Mayıs 2008

- Güven Y., Erden S., Can Troşala Ş., Filiz Bayar Ö., Çifçibaşı Yek E., Kara G., Bozbay E., Düzağaç E., Çintan S. 'Obezite Periodontitis İlişkisinin Değerlendirilmesi, Pilot Çalışma', Türk Periodontoloji Derneği 40. Bilimsel Kongresi, İzmir, 14-16 Mayıs 2010

- Filiz Bayar Ö, Erişen M, Ak G, Balık A. Bisphosphonate related osteonecrosis of jaws: Case Series. 6. Uluslararası Ağız ve Çene Cerrahisi Birliği Derneği Kongresi, Antalya 30 Mayıs-3 Haziran 2012

- Erişen M, Filiz Bayar Ö, Ak G. Complex Odontoma: A Case Report. 6. Uluslararası Ağız ve Çene Cerrahisi Birliği Derneği Kongresi, Antalya 30 Mayıs-3 Haziran 2012

- Aren G, Tolgay C.G, Erdem T, Ak G, Filiz Bayar Ö, Köse T.E, Koyuncuoğlu G. Prevalence of Dental Anomalies in Turkish Population. 101.FDI Dünya Diş Hekimliği Kongresi, İstanbul 28-31 Ağustos 2013

- Özlem FİLİZ BAYAR, M.Mert AÇIKGÖZ, Gamze ŞENOL GÜVEN, Gülsüm AK.Surgical and Intralesional Corticosteroid Treatment of Different Types of Giant Cell Reparatif Granulomas: 5 Cases. 17. International Congress on Oral Pathology and Medicine (IAOP), İstanbul 25-30 Mayıs 2014 (SCI)

- Ozlem FILIZ BAYAR, M. Mert ACIKGOZ, Gülsüm AK, Bülent ZULFIKAR. Dental treatment approach for Bernard-Soulier Syndrome: Three case reports. Haemophilia (2014), 20 (Suppl. 3), 131. Word Federation of Hemofilia Congress, Australia Melbourne 11-15 May 2014 (SCI)

- M. Mert ACIKGOZ, Ozlem FILIZ BAYAR, Gülsüm AK, Bülent ZULFIKAR. Evaluation of dental findings in Turkish national hemophilia summer camp. Haemophilia (2014), 20 (Suppl. 3), 131. Word Federation of Hemofilia Congress, Australia Melbourne 11-15 May 2014 (SCI)

- Özlem FİLİZ BAYAR, Ayşem YURTSEVEN, Gülsüm AK. Lignöz Konjuktivit ile Birlikte Görülen Lignöz Gingivitis ve Lignöz Periodontitis. İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi 7. Uluslararası Bilimsel Kongresi, İstanbul, 19-22 Kasım 2014

- Özlem FİLİZ BAYAR, Murat GÜNBATAN, Gülsüm AK. Aktinomikoz: Olgu Sunumu. İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi 7. Uluslararası Bilimsel Kongresi, İstanbul, 19-22 Kasım 2014

- Ayşem Yurtseven, Murat Günbatan, M. Mert Açıkgöz, Özlem FİLİZ BAYAR. Full-mouth Implant Supported Rehabilitation with Computer-Assisted Oral Implant Surgery: A Case Report. IBS International Symposium, Antalya, 30 Nisan- 3 Mayıs 2015.

- Özlem FİLİZ BAYAR, Ayşem YURTSEVEN, Gülsüm AK. Epidermolysis Bullosa with Squamous Cell Carcinoma: A Case Report. Uluslararası Ağız ve Çene Cerrahisi Birliği Derneği AÇBID 9. Kongresi. Antalya. 28-31 Mayıs 2015.

Katıldığı Kongre ve Sempozyumlar

- Türk Dişhekimleri Birliği 1. Ulusal Öğrenci Kongresi, İstanbul, 2007
- İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Öğrenci Araştırma Kulübü 15. Bilimsel Toplantısı, 2010
- İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Öğrenci Araştırma Kulübü 17. Bilimsel Toplantısı, 2010
- Temel Yaşam Desteği Paneli, İstanbul Hekimler Derneği, 2010
- Astra Tech 3rd Scientific Symposium, Antalya, 2011
- Biohorizons Uygulamalı Sinüs Lifting Kursu, İstanbul, 2011
- 9. Türkiye Hemofili Kongresi, İstanbul, 2012
- Oral İmplantolojide Sorunlar ve Çözümleri Semineri, Biohorizons İstanbul, 2012
- Uluslararası Ağız ve Çene Cerrahisi Birliği Derneği Kongresi (AÇBİD), Antalya, 2012
- Medak Medikal İmplant Semineri, İstanbul, 2012
- Biohorizons Global Symposium 2013, Miami, Florida ABD, 2013
- 30. ICOI Dünya İmplantoloji Kongresi, İstanbul, 2013
- Global and Valed 1.Uluslararası Lazer ve İmplant Kongresi, İstanbul, 2013
- İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi 6.Uluslararası Bilimsel Kongresi, İstanbul, 2013
- ITI Türkiye-Azerbaycan Bölümü 2013 Bilimsel Toplantısı, Antalya
- İmplantlar Çevresindeki Sert ve Yumuşak Doku Yönetimi, Implant Institute Török, Nürnberg Almanya, 2014

- 17. International Congress on Oral Pathology and Medicine (IAOP), İstanbul, 2014
- İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi 7. Uluslararası Bilimsel Kongresi, İstanbul, 2014
- ITI Türkiye-Azerbaycan Bölümü 2014 Bilimsel Toplantısı, Antalya,2014
- Türk Oral İmplantoloji Derneği 26. Uluslararası Bilimsel Kongresi, İstanbul, 2015
- Biohorizons Global Symposium, Los Angeles, ABD, 2015
- WAOI International Symposium, Antalya, Türkiye, 2015

Alınan Ödül ve Başarılar

- Üniversite mezuniyeti dönem 8'incisi.
- Tübitak Doktora Başarı Bursu