



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

**ADEZYON MOLEKÜLLERİ VE EKSTRASELÜLER MATRİKS
PROTEİNLERİNİN ODONTOJEN LEZYONLARIN BİYOLOJİK
DAVRANIŞLARI ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

ŞÜKRAN TÜFEKÇİOĞLU

DANIŞMAN

Prof. Dr. Barış Çağrı Delilbaşı

İSTANBUL-2016

T.C.

İSTANBUL MEDİPOL UNIVERSITY

SCHOOL OF DENTISTRY

DEPARTMENT OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY

**EVALUATION OF THE EFFECTS OF ADHESION MOLECULES AND
EXTRACELLULAR MATRIX PROTEINS ON BIOLOGICAL BEHAVIORS OF
ODONTOGENIC LESIONS**

ŞÜKRAN TÜFEKÇİOĞLU

SUPERVISOR

Prof. Dr. Barış Çağrı Delilbaşı

İSTANBUL-2016

TEZ ONAYI FORMU

Kurum: İstanbul Medipol Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Programın seviyesi : Uzmanlık (x) Doktora ()

Anabilim Dalı: Ağız Diş Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Tez Sahibi: Şükran Tüfekçioğlu

Tez Başlığı: Adezyon Molekülleri Ve Ekstraselüler Matriks Proteinlerinin Odontojen Lezyonların
Biyolojik Davranışları Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Sınav Yeri: İstanbul Medipol Üniversitesi/Unkapanı Yerleşkesi

Sınav Tarihi: 04.10.2016

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık/Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman (Unvan ve Adı)

Kurumu

İmza

Prof. Dr. B. Çağrı DELİLBAŞI

İ.M.Ü Diş Hekimliği Fakültesi

Asıl Sınav Jüri Üyeleri (Unvan ve Adları)

Prof. Dr. B. Çağrı DELİLBAŞI

İ.M.Ü Diş Hekimliği Fakültesi

Yard. Doç. Dr. Nihan AKSAKALLI

İ.Ü. Onkoloji Estitüsü

Yard. Doç. Dr. Gökhan GÜRLER

İ.M.Ü Diş Hekimliği Fakültesi

Yedek Sınav Jüri Üyeleri (Unvan ve Adları)

Yard. Doç. Dr. Tuba DEVELİ

İ.M.Ü Diş Hekimliği Fakültesi

Doç. Dr. Vakur OLGAÇ

İ.Ü. Onkoloji Estitüsü

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 çalışmasıyla 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 haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

ŞÜKRAN TÜFEKÇİOĞLU

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisini, deneyimini ve emeğini esirgemeyen danışman hocam sayın Prof.Dr. Çağrı DELİLBAŞI'na

Her zaman, her konuda yanımda olan, bilgi birikimini samimiyetle ve sabırla hayatımın her zerresine aktaran ve tezimin her aşamasındaki değerli katkıları için sayın Yard. Doç.Dr.Nihan AKSAKALLI'ya,

Eğitim sürecimde tecrübesiyle yanımda olan başta sayın dekanım Prof.Dr.Sina UÇKAN olmak üzere İ.M.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı öğretim üyelerine, özellikle yakın ilgisi ve desteğiyle her konuda yardımcım olan Yard. Doç. Dr. Gamze Şenol Güven'e

Tezimin jürisinde olarak beni onurlandıran, uzmanlık eğitimimin başından beri sabırla bildiği her şeyi öğreten, yüzümü hep güldüren hocam sayın Yard. Doç. Dr. Gökhan GÜRLER'e

Anlayış ve yardımlarımdan dolayı İ.M.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'ndaki tüm asistan arkadaşlarıma,

Tezimin laboratuvar aşamasında yardımlarını esirgemeyen laborant Merve ARSLAN ve Mehmet BOZOĞLU'na,

Tanıdığım günden beri hayatımın her anında destekleri ve varlıkları ile yoluma ışık saçan sayın hocalarım Doç. Dr. Hasan GARİP ve Yard. Doç. Dr. Serdar YILMAZ'a

Bilgi ve tecrübeleri ile bana vizyon katan; gerek tezimde, gerek meslek hayatımda yanımda olan sayın hocalarım Doç. Dr. Vakur OLGAÇ ve Doç. Dr. Merva SOLUK TEKKEŞİN'e

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan sevgi ve desteklerini esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Medipol Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 2016/02

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1. ÖZET	1
1. ABSTRACT	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Oral ve Maksillofasiyal Dokuların Kistleri ve Tümörleri	3
2.2. Odontojen Kistler	5
2.2.1. Kistlerin genel tanısal özellikleri	5
2.2.1.1. Klinik özellikler	5
2.2.1.2. Radyolojik özellikler	6
2.2.2 Dentigeröz kist	7
2.2.2.1. Etyoloji ve histopatogenez	7
2.2.2.2. Klinik özellikler	7
2.2.2.3. Radyolojik özellikler	8
2.2.2.4. Histopatoloji	8
2.2.2.5. Ayırıcı tanı	9
2.2.2.6. Tedavi ve biyolojik davranış	9
2.2.3. Odontojen keratokist	9
2.2.3.1. Parakeratotik tipte odontojen keratokist	
(Keratokistik Odontojen Tümör)	10
2.2.3.1.1. Etyoloji ve histopatogenez	10
2.2.3.1.2. Klinik özellikler	11
2.2.3.1.3. Radyografik özellikler	11
2.2.3.1.4. Histopatoloji	12
2.2.3.1.5. Ayırıcı tanı	12
2.2.3.1.6. Tedavi ve biyolojik davranış	13

2.2.3.2. Ortokeratotik tipte odontojen keratokist (Ortokeratinize Odontojen Kist)	14
2.2.3.2.1. Klinik özellikler	14
2.2.3.2.2. Radyolojik özellikler	14
2.2.3.2.3. Histopatoloji	15
2.2.3.2.4. Tedavi ve prognoz	15
2.2.3.3. Nevoid Bazal Hücreli Karsinom Sendromu (Gorlin-Goltz Sendromu)	15
2.2.3.3.1. Klinik özellikler	16
2.2.3.3.2. Radyolojik özellikler	17
2.2.3.3.3. Histolojik özellikler	17
2.2.3.3.4. Tedavi ve prognoz	18
2.3. Odontojen Tümörler	18
2.3.1. Odontogen tümörlerin sınıflaması	18
2.3.2. Ameloblastom	21
2.3.2.1. Klinik ve radyolojik özellikler	21
2.3.2.2. Biyolojik alt tipler	22
2.3.2.3. Histopatolojik özellikler	23
2.3.2.4. Tedavi ve prognoz	25
2.4. Ekstraselüler Matriks	25
2.4.1. Kollagen	26
2.4.2. Laminin	27
2.5. İntraselüler Adezyon Molekülleri	27
2.5.1. Intercellular Adhesion Molecule (ICAM)	28
2.5.2. Kaderinler	29
2.5.3. β - Katenin	30
2.5.4. TCF/Wnt/ β - katenin yolağı	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. GEREÇ	32
3.2. YÖNTEM	32
3.2.1. Doku Örneklerinin Elde Edilmesi	32

3.2.2. İmmünohistokimya Boyama Yöntemi	33
3.2.3. Işık Mikroskopunda Değerlendirme Ölçütleri	35
3.2.3.1. β - Katenin, ICAM ve E- kaderin	35
3.2.3.2. Laminin ve Kollagen IV	35
3.2.4. İstatistiksel Değerlendirme	35
4. BULGULAR	37
4.1. β - Katenin	37
4.1.1. Histopatolojik Bulgular	37
4.1.1.1. Dentijeröz Kist (DK)	37
4.1.1.2. Parakeratotik Odontojen Keratokist (pOKK)	39
4.1.1.3. Ameloblastom	40
4.1.2. İstatistiksel Bulgular	43
4.2. E- Kadherin	46
4.2.1. Histopatolojik Bulgular	46
4.2.1.1. Dentijeröz Kist (DK)	46
4.2.1.2. Parakeratotik Odontojen Keratokist (pOKK)	48
4.2.1.3. Ameloblastom	50
4.2.2. İstatistiksel Bulgular	52
4.3. Intercellular Adhesion Molecule (ICAM)	55
4.3.1. Histopatolojik Bulgular	55
4.3.1.1. Dentijeröz Kist (DK)	55
4.3.1.2. Parakeratotik Odontojen Keratokist (pOKK)	56
4.3.1.3. Ameloblastom	58
4.3.2. İstatistiksel Bulgular	60
4.4. Kollagen-4	63
4.4.1. Histopatolojik Bulgular	63
4.4.1.1. Dentijeröz Kist (DK)	63
4.4.1.2. Parakeratotik Odontojen Keratokist (pOKK)	64
4.4.1.3. Ameloblastom	66
4.4.2. İstatistiksel Bulgular	67
4.5. Laminin	69

4.5.1. Histopatolojik Bulgular	69
4.5.1.1. Dentijeröz Kist (DK)	69
4.5.1.2. Parakeratotik Odontojen Keratokist (pOKK)	71
4.5.1.3. Ameloblastom	72
4.5.2. İstatistiksel Bulgular	73
5. TARTIŞMA	75
6. SONUÇ	81
7. KAYNAK	82



KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

BHK: Bazal hücreli karsinom

OKK: Odontogen keratokist

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DK: Dentijeröz kist

ESM: Ekstraselüler Matriks

kDa: Kilo Dalton

PBS: Fosfat Buffer Solüsyonu

GAG: Glukozaminoglikanlar

ICAM: Intercellular Adhesion Molecule

Ig: İmmunglobulin

IL-1: İnterlökin-1

LFA-1: Lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen-1

MMP: Matriks metalloproteinaz

NBHKs: Nevoid Bazal Hücreli Karsinom Sendromu

OT: Odontojen tümör

oOKK: Ortokeratotik tipte odontojen keratokist

pOKK: Parakeratotik odontojen kist

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: DSÖ Odontojen tümör sınıflaması

Tablo 2: DK'lerin β - Katenin antikoru ile boyanma yoğunlukları ve güçleri

Tablo 3: pOKK'lerin β - Katenin antikoru ile boyanma yoğunlukları ve güçleri

Tablo 4: Ameloblastomların β - Katenin antikoru ile boyanma yoğunlukları ve güçleri

Tablo 5: Grupların β - Katenin ile boyanmasına göre değerlendirilmesi

Tablo 6: DK'lerin E-Kadherin antikoru ile boyanma yoğunlukları ve güçleri

Tablo 7: pOKK'lerin E-Kadherin antikoru ile boyanma yoğunlukları ve güçleri

Tablo 8: Ameloblastom'ların E-Kadherin antikoru ile boyanma yoğunlukları ve güçleri

Tablo 9: Grupların E-kadherin ile boyanmasına göre değerlendirilmesi

Tablo 10: DK'lerin ICAM antikoru ile boyanma yoğunlukları ve güçleri

Tablo 11: pOKK'lerin ICAM antikoru ile boyanma yoğunlukları ve güçleri

Tablo 12: Ameloblastomların ICAM antikoru ile boyanma yoğunlukları ve güçleri

Tablo 13: Grupların ICAM ile boyanmasına göre değerlendirilmesi

Tablo 14: DK olgularının Kollajen-4 antikoru ile boyanması

Tablo 15: pOKK olgularının Kollajen-4 antikoru ile boyanması

Tablo 16: Ameloblastom olgularının Kollajen-4 antikoru ile boyanması

Tablo 17: Grupların Kollajen-4 ile boyanmasına göre değerlendirilmesi

Tablo 18: DK olgularının Laminin antikoru ile boyanması

Tablo 19: pOKK olgularının Laminin antikoru ile boyanması

Tablo 20: Ameloblastom olgularının Laminin antikoruna ile boyanması

Tablo 21: Grupların Laminin ile boyanmasına göre değerlendirilmesi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Kollajenin yapı taşları ve heliks yapısı

Şekil 2: Heterotrimerik bir protein olan laminin



RESİMLER LİSTESİ

Resim 1.a: Kist duvarını döşeyen epitelin tamamında yaygın ve güçlü boyanma (β -katenin antikoruna x200)

Resim 1.b: Kist duvarını döşeyen epitelin tamamında yaygın ve güçlü boyanma (β -katenin antikoruna x400)

Resim 2: Kist duvarını döşeyen epitelde yaygın ve güçlü boyanma (β -katenin antikoruna x100)

Resim 3.a: Kist duvarını döşeyen epitelin tamamında yaygın ve güçlü boyanma (β -katenin antikoruna x400)

Resim 3.b: Kist duvarını döşeyen epitelin tamamında yaygın ve güçlü boyanma (β -katenin antikoruna x400)

Resim 4: Lezyonu döşeyen epitelinde yaygın ve güçlü boyanma (β -katenin antikoruna x200)

Resim 5: Lezyonu döşeyen epitelinde yaygın ve güçlü boyanma (β -katenin antikoruna x400)

Resim 6.a: Kist duvarını döşeyen epitelde yaygın ve güçlü boyanma (E-Kadherin antikoruna x100)

Resim 6.b: Kist duvarını döşeyen epitelde yaygın ve güçlü boyanma (E-Kadherin antikoruna x400)

Resim 7: Kist duvarını döşeyen epitelde yaygın ve güçlü boyanma (E-Kadherin antikoruna x40)

Resim 8.a: Kist duvarını döşeyen epitelde yaygın ve güçlü boyanma (E-Kadherin antikoruna x40)

Resim 8.b: Kist duvarını döşeyen epitelde yaygın ve güçlü boyanma (E-Kadherin antikoruna x400)

Resim 9.a: Kist duvarını döşeyen epitelde yaygın ve güçlü boyanma (E-Kadherin antikoruna x40)

Resim 9.b: Kist duvarını döşeyen epitelde yaygın ve güçlü boyanma (E-Kadherin antikoruna x400)

Resim 10: Ameloblastomu döşeyen epitelde yaygın ve güçlü boyanma (E-Kadherin antikoruna x400)

Resim 11: Ameloblastomu döşeyen epitelde yer yer güçlü boyanma (E-Kadherin antikoru x100)

Resim 12.a: Kist duvarını döşeyen epitelde yaygın ve güçlü boyanma (ICAM antikoru x100)

Resim 12.b: Kist duvarını döşeyen epitelde yaygın ve güçlü boyanma (ICAM antikoru x400)

Resim 13: Kist duvarını döşeyen epitelde yaygın ve güçlü boyanma (ICAM antikoru x200)

Resim 14: Ameloblastomu döşeyen epitelde yer yer güçlü boyanma (ICAM antikoru x200)

Resim 15: Ameloblastomu döşeyen epitelde yer yer güçlü boyanma (ICAM antikoru x100)

Resim 16.a: Dentigeröz kiste bazal membranda kollagen 4 antikoru ile kesintisiz boyanma (Kollagen 4 antikoru x200)

Resim 16.b: Dentigeröz kiste bazal membranda kollagen 4 antikoru ile kesintisiz boyanma (Kollagen 4 antikoru x400)

Resim 17: Bazal membranda devamlı boyanan alan (Kollagen 4 antikoru x200)

Resim 18: Bazal membranda boyanmayan(kesintili) alan (Kollagen 4 antikoru x400)

Resim 19.a: Bazal membranda devamlı boyanan alan (Kollagen 4 antikoru x200)

Resim 19.b: Bazal membranda devamlı boyanan alan (Kollagen 4 antikoru x200)

Resim 20: Bazal membranda boyanmayan(kesintili) alan. Damar çeperlerinde de boyanma gözlenmektedir (Kollagen 4 antikoru x400)

Resim 21: Kist duvarını döşeyen epitelin bazal membranında devamlı boyanma ve kist duvarındaki damarların bazal membranında da immunreaksiyon saptandı (Laminin antikoru x400).

Resim 22: Bazal membranda boyanmayan(kesintili) alan (Laminin antikoru x400).

Resim 23: Kist duvarını döşeyen epitelin bazal membranında devamlı boyanma (Laminin antikoru x400).

Resim 24: Kist duvarını döşeyen epitelin bazal membranında devamlı boyanma ve kist duvarındaki damarların bazal membranında da immunreaksiyon saptandı (Laminin antikoru x400).

Resim 25.a: Ameloblastomun duvarını döşeyen epitelin bazal membranında devamlı boyanma (Laminin antikoru x400)

Resim 25.a: Ameloblastomun duvarını döşeyen epitelin bazal membranında devamlı boyanma (Laminin antikoru x400)



1. ÖZET

Adezyon Molekülleri ve Ekstraselüler Matriks Proteinlerinin Odontojen Lezyonların Biyolojik Davranışları Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Gerçek kistler vücudun diğer kemiklerine oranla çene kemiklerinde daha sık bulunur. Bu durum ağız dokularında kist oluşturabilecek çok sayıda odontojen epitel kalıntılarının varlığı ile açıklanabilir. Çoğu oldukça yavaş büyüme özelliği gösteren bu kistler, iltihapsal ve gelişimsel kistler olmak üzere iki ana sınıfa ayrılır. Bunların içinde gelişimsel bir kist olan odontojen keratokist (OKK) yerel nüks oranının yüksek oluşu ve agresif klinik davranışı nedeniyle diğer ağız kistlerinden ayrılmaktadır. Bu özellikler ağızda en çok görülen benign bir odontojen tümör olan ameloblastomun klinik seyri ile benzeşmektedir. Çalışmamızda parakeratotik odontojen kist (pOKK), ameloblastom ve dentigeröz kistlerin (DK) yerel yineleme ve lokal agresif davranışlarıyla; ekstraselüler matriks proteinleri ve adezyon molekülleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Değerlendirme ekstraselüler matriks proteinlerinden laminin ve kollagen; adezyon moleküllerinden ise E-kadherin, β -catenin ve ICAM antikolları ile yapıldı. DK'ların tüm boyamalarda pOKK ve Ameloblastoma göre istatistiksel olarak anlamlı derecede güçlü boyandığı tespit edildi. Sonuç olarak; pOKK ve ameloblastomun DK'dan az boyanmaları, yüksek yerel yineleme ve lokal agresif davranışlara sahip olması ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Adezyon molekülleri, Ekstraselüler matriks proteinleri, Odontojen kist, Odontojen tümör, Dentigeröz kist, Parakeratotik odontojen keratokist, Ameloblastom

Bu çalışma, İstanbul Medipol Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 2016/02

1. ABSTRACT

Evaluation of the effects of adhesion molecules and extracellular matrix proteins on biological behaviors of odontogenic lesions

True cysts are mostly found in jaw bones in proportion to other bones of the body. This may be explained by the presence of many odontogenic epithelial remnants in the oral tissues which could be the source of cysts. These cysts are classified into two main categories; developmental and inflammatory cysts. Many of these cysts have shown slow growing characteristics. Because of high local recurrence rate and aggressive clinical behavior of odontogenic keratocyst (OKC), which is a kind of developmental cyst, differs from the other cysts, particularly inflammatory cysts. These clinical features resemble the clinical features of ameloblastoma which is most common benign tumour of the oral tissue. In this study, relationship between recurrence and local aggressive behavior of parakeratotic odontogenic cyst (pOKC), ameloblastoma as well as dentigerous cyst (DK) and extracellular matrix proteins, adhesion molecules were evaluated. Laminin, collagen IV, E-cadherin, β -catenin and ICAM anticorps were used for assesment. DK were stained statistically significant more than ameloblastoma and pOKC for all anticorps. As a conclusion, pOKC and ameloblastoma were stained lower than DK. This may be related to high recurrence and local aggressive behavior of these lesions.

Key Words: Adhesion molecule, Extracellular matrix protein, Odontogenic cyst, Odontog tumors, Dentigerous cysts, Parakeratotic odontogen keratocysts, Ameloblastoma

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul Medipol University.
Project No: 2016/02

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Oral ve Maksillofasiyal Dokuların Kistleri ve Tümörleri

Kist; kemik ya da yumuşak dokuda bulunan, genellikle bağ dokusundan oluşan bir çeperle çevrili, selim, patolojik bir oluşumdur. Kistlerin lümeninde sıvı ya da yarı sıvı materyal, keratin ve hücresel artıklar bulunabilir.

Kistler gerçek ve yalancı olmak üzere iki gruba ayrılır. Gerçek kistlerde çeperin iç yüzünü epitel tabakası döşer. Döşeyici epiteli olmayan kistik boşluklara yalancı kist adı verilir. Yalancı kistler vücudun diğer bölgelerinde baş- boyun bölgesinden daha sık görülür. Gerçek kistler ise en sık çene kemiklerinde bulunur, çünkü ağız dokularında kistlerin kaynaklanacağı çok sayıda odontojen epitel kalıntısı vardır.

Embriyogenezisin erken döneminde gelecekteki dental pulpa hücreleri, çenelere göç eder ve dişlerin oluşacağı bölgelere yerleşir. Üzerindeki ektodermi, mine organını oluşturacak olan bir hücre grubunu (dental lamina) göndermesi için uyarırlar. Bu mine organının ameloblastomlara dönüşecek iç kısmıdır. Mine organının oluşumundan sonra beklemekte olan ektomezankimal hücreler dental pulpa hücrelerine dönüşür. Pulpanın ameloblastlara komşu olan dış hücreleri odontoblastlara dönüşür ve dentin matriksini oluşturur. Bu sırada ameloblastomlar da mine matriksini oluşturur. Kron oluşumunun ardından mine organının iç ve dış tabakaları iki orta tabakayı (stratum intermedium ve

stallete reticulum) sıkıştırırlar ve kökü belirleyecek olan Hertwing epitel kınını oluşturacak şekilde aşağı doğru büyürler.

Bu esnada oluşan odontojen epitel artıkları periodontal ligament ve gingivada sonsuza kadar kalırlar. Gingivada Serres epitel artıkları, periodontal ligamentte ise Malassez epitel artıkları adını alırlar. Bu epitel kalıntıları herhangi bir uyarı ile kistlere veya tümörlere dönüşebilir [1].

Baş ve boyun bölgesindeki kistler dişe ait yapıların epitelinden kaynaklanıyorsa odontojen kist, diş yapıları ile ilgileri yoksa odontojen olmayan kist olarak sınıflandırılır [2].

Kistlerin oluşumunda genel olarak üç ana ölçüt etkilidir;

- Epitel proliferasyonu
- Kistin içinde sıvı birikmesi
- Kemik rezorpsiyonu (kemik içindeki kistler)

Epitel proliferasyonu, diş germinin, dental lamina artıklarının, diş mine epitelinin veya Malassez epitel artıklarının iltihap, oklüzal travma, genetik faktörler ya da benzeri etkilerle meydana gelen irritasyonu sonucunda başlar. Bu epitel proliferasyonu çevresini kuşatan bağ dokusu ile kese biçiminde bir yapı oluşturur. Bu kese içerisinde sıvı veya sıvı-katı bir materyal birikebilir [3].

Kistlerin büyüme mekanizması ile ilgili birkaç hipotez vardır. Bunlardan ilki; kist duvarının yarı geçirgen özelliğinden dolayı çevre dokulardan içine sıvı girişine izin vermesiyle artan hidrostatik basıncın epitele baskı yapması ve bu basınçla kistin büyümesidir. Kist büyürken epitel bağ dokusu kapsülüne doğru itilir. Çevre kemik

dokusu salgılanan bazı maddeler tarafından ya da basınçla rezorbe olur ve kistin büyümesine olanak verir.

İkinci olasılık ise; kist sıvısının içeriği ile ilgilidir. Kist sıvısının daha çok iltihabi eksüda olduğu ve molekül ağırlığı fazla protein içerdiği gösterilmiştir. Kist sıvısının içinde ayrıca kolesterol, eritrositlerin yıkım ürünleri, iltihap hücreleri, epitel hücreleri ve fibrin bulunur. Bu görüşe göre basınç, kist duvarının yarı geçirgen özelliği sonucu dışardan içeriye giren sıvı transferi ile değil, kist sıvısının yoğunluğundan kaynaklanmaktadır [3-5].

2.2. Odontojen Kistler

Maksilla, mandibula ve perioral bölgelerde görülen kistler histolojik yapı, görülme sıklığı, klinik davranış biçimi ve tedavi yöntemleri olarak önemli derecede değişiklik gösterirler [6]. Odontojen kistler maksilla ve mandibuladaki gerçek kistlerin %98.3'ünü oluşturur. Odontojen kistlerin hepsi gerçek kisttir. Yenidoğandaki ve erişkindeki gingival kistler ve erüpsiyon kisti dışında hepsi kemik içindedir [2].

Odontojen kistlerin epitelinin kaynağı; Malassez epitel artıkları, dental lamina (Serres epitel artıkları), mine organı, mine epiteli kalıntıları, dental papilla (ektomezekim) ve ağız mukozasının bazal tabaka hücreleridir.

Odontojen kistler oluşum nedenlerine göre iltihapsal ve gelişimsel kist diye iki sınıfa ayrılır. İltihapsal kistlerde kemik içinde oluşan ya da o bölgeye ulaşan iltihap, kist epiteli kaynaklarının proliferasyonunu başlatır. Gelişimsel kistlerde kist oluşumunu başlatan etken bilinmemektedir. İltihapsal kistlerle gelişimsel kistler arasında klinik ayırıcı tanı yapabilmek için dişlere canlılık testi yapılır. İltihapsal kistlerden radiküler

kistte, kistle ilişkili olan diş nekroze iken paradental kistte ve gelişimsel kistlerde dişler canlıdır [2, 6].

2.2.1. Kistlerin genel tanısal özellikleri

2.2.1.1 Klinik özellikler

Lezyonun boyutuna göre klinik özellikler değişiklik gösterir. Kistler hiçbir bulgu vermeden yavaş büyüyebilir ve büyük hacimlere ulaşabilir. Küçük çaplı kistler rutin dental muayene sırasında saptanabilir. Kistler büyüdükçe, alveolar kemikte genişlemeye sebep olurlar ve bu genişleme odontojen kistlerde tipik olarak dudak veya yanak mukozasına doğru büyüme eğilimindedir. Buna rağmen ramus ve üçüncü molar diş bölgelerinde lingual tarafa doğru da bir büyüme olabilir. Buldukları bölgede zaman içerisinde büyüyüp gelişerek asimetrikler, deformatörler oluşturabilirler. Şişlik palpe edilmeye başladığında, eğer kemik rezorpsiyonu devam ediyorsa çevresindeki kemik dokusu hissedilir, yer yer kemik incelmeye krepitasyon alınır, kist kemiği tamamen eritmiş ise yumuşak doku ile temasa geçer ve fluktuasyon verir [3, 5-7].

Mandibuladaki büyük kistler damar-sinir paketine baskı yapabilir, ama buna rağmen mental sinirde hissizlik ender görülür. Ancak akut iltihap olaya eklenirse, kist kavitesi içinde ani bir basınç artışı meydana gelir ve bu durum sonucunda dudakta parestezi veya anestezi gelişir. İltihaplı dişin drenajı sonrasında duyu tekrar yerine gelir [3].

Kistlerin klinikte verdikleri ilk semptomlar ağrı ve hastanın şişlik şikayeti olarak sıralanabilir; ancak kistler genellikle ağrısızdır ve ağrı bulgusu enfeksiyonun eklendiğini gösterir, ayrıca sinire bası varsa ağrı olur [8].

2.2.1.2. Radyolojik özellikler

Kistler, radyolojik olarak genellikle keskin ve düzenli sınırlı, yuvarlak ya da oval radyolüsent alan şeklinde görülür. Bu görüntü sadece kistin tipine göre değil, bulunduğu lokalizasyona, kemiği eritme derecesine ve genişliğine göre de değişir. Genellikle radyolüsent alanın etrafında sklerotik bir sınır vardır. Bu kistin yavaş büyüdüğünü gösteren bir bulgudur, çünkü kemik bir yandan yıkılırken diğer yandan buna cevap olarak yeni kemik yapımını gerçekleştirecek yeterli zamana sahiptir [3, 8].

Kist sınırının röntgende düzensiz olması ve iyi seçilememesi enfeksiyonu gösterir ve çene kemiğinin rezorbe olmaya devam ettiğini haber verir. Genellikle uniloküler gölgeler halinde görülmelerine rağmen bazı kist tipleri multiloküler görünümlüdür [7, 8].

2.2.2 Dentigeröz kist

Dentigeröz kistler sürmemiş dişin kordonunu saran ve dişin boynuna yapışık olan, genişlemiş bir folikül gibi görünen kistlerdir.

Çene kistleri içinde radiküler kistten sonra en sık rastlanılan ikinci kist olduğu bildirilmektedir. Çenelerdeki gerçek kistlerin %10'unu oluşturur. Odontojen gelişim

kistleri içinde erişkin yaş grubunda ikinci en sık görülen kisttir, çocuk yaş grubunda ise en sık görülen gelişim kistidir (%64) [2].

2.2.2.1.Etyoloji ve histopatogenez

Dentigeröz kistler; mine oluşumu tamamlandıktan sonra mine organı kalıntısı ya da mine epitelı artığının proliferasyonundan gelişirler.

Diğer kistlerde olduğu gibi kist sıvısının ozmotik basıncının artması ile meydana gelen kemik rezorpsiyonu sonucunda ekspansiyona yol açarlar [6].

2.2.2.2. Klinik özellikler

Çocukluğun erken döneminde görülebilmemesine rağmen en sık 2. ve 3. on yılda rastlanırlar. Görülme yaşı 2 yaş- 75 yaş gibi oldukça geniş bir aralığa sahiptir (ortalama yaş 33'tür). Erkeklerde kadınlara oranla 1,5 kat daha fazla görülür. Yerleşim yeri hastanın yaşına göre farklılık gösterir. En sık mandibular 3. molar diş ve daha az oranda maksiller kanin dişi çevresinde oluşurlar [2].

Genellikle klinik belirti vermezler. Şişlik oluştuğunda ya da enfekte olduğunda rahatsızlık verirler. İlgili dişin sürmemesi en sık rastlanan belirtidir. Sıklıkla sürmemiş bir dişin araştırılması sırasında çekilen radyografi ile rastlantısal olarak saptanırlar. Enfeksiyon genellikle ağrı ve büyük bir şişliğe neden olur. Bu kistler oldukça büyük boyutlara ulaşabilir. Kortikal kemik ekspansiyonuna neden olabilir; fakat, patolojik fraktür gelişimi enderdir [2, 6].

2.2.2.3. Radyolojik özellikler

Radyolojik olarak dentigeröz kist sürmemiş dişin kronunun çevresinde gelişen uniloküler radyolüsent bir lezyon olarak izlenmektedir. Radyolüsensinin çevresinde iyi bir sınır ve sklerotik bir hat izlenmektedir; ancak, inflamasyon mevcutsa sınır düzensiz hale gelebilir. Büyük dentigeröz kistler lezyon içindeki kemiğin trabekülasyonundan dolayı multiloküler bir görüntü verebilir [9].

Ender olarak gömük süt dişlerinde de oluşabilir. Bazen artı diş ya da odontomlarla birlikte bulunur.

Bazen bir keratokist ya da ameloblastom da dişin krununu çevreleyebilir, radyografik görüntüleri bir dentigeröz kisti taklit edebilir. Kesin tanı mikroskopi ile koyulabilir [2].

2.2.2.4. Histopatoloji

Dentigeröz kist dişin krununu sarar ve dişin boynunda mine sement sınırına yapışıktır. Epitel mine epiteline benzer, ortalama olarak 2-3 hücre kalınlığındadır, keratinize olmayan, kübik ya da yassı hücrelerden oluşur. Olguların %40'ında çok sayıda müköz hücre görülebilir. Epitelde bazen silyalı hücreler, ender olarak yağ bezi hücreleri bulunabilir. Epitel ile bağ dokusu arasındaki bağlantı düzdür. Ender olarak epitelde skuamöz hücre metaplazisine bağlı keratinizasyon görülebilir. Epitelde Rushton hiyalin cisimleri bulunabilir [2, 9].

Bağ dokusu orta derecede hücreden zengindir, stroma ise mukopolisakkaritten zengindir. Bu nedenle bazofilik ve miksoid görünür ve iltihap hücresi bulunmaz. Bazen az sayıda iltihap hücresi görülebilir. Kolesterol yarıkları bulunabilir, ikincil olarak iltihap eklenirse epitelde hiperplazi görülebilir [6, 7].

2.2.2.5. Ayırıcı tanı

Odontojen keratokistin, ameloblastom ve diğer odontojen tümörlerle radyolojik ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Dentigeröz kistin epitelindeki ameloblastik değişiklikler de ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir. Ön bölgelerdeki kuron çevresindeki radyolusent alan için öncelikle adenomatoid odontojen tümör düşünülmelidir [2, 6].

2.2.2.6. Tedavi ve biyolojik davranış

En sık uygulanan kesin tedavi yöntemi gömük dişin çekilmesi ile birlikte kistin enükleasyonudur. Büyük kistlerde marsupiyalizasyon yapılarak basınç azaltılır ve lezyonun küçülmesi sağlanır. Tedavi edilmezse kisti döşeyen epitelden ameloblastom, ender olarak karsinom gelişebilir. Müköz hücrelerin bulunduğu kistlerde santral mukoepidermoid karsinom gelişebileceği bildirilmiştir. Tam çıkartılan kistlerde yerel yineleme enderdir [2].

2.2.3. Odontojen keratokist

Odontojen keratokist (OKK) üzerinde en çok araştırma yapılan gelişimsel bir çene kistidir. OKK ilk olarak 1945'de Robinson tarafından 'primordiyal kist' ile eş anlamlı olarak tanımlanmıştır [10]. Primordiyal kist, diş gelişimi gerçekleşmeden mine epitelinden kaynaklanan ve dişin olması gereken yerinde kistin oluşması şeklinde açıklanmıştır.

Pindborg ve Hansen'e göre ise epitelde keratinizasyon gösteren kistlerin hepsine birden OKK terimi kullanılmıştır. 1956 yılında Philipsen tarafından ilk kez odontojen keratokist terminolojisi kullanılmış ve araştırmalara bu isimle geçmiştir [11]. 1972 yılı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasında primordiyal kist OKK yerine tercih edilmiş,

ancak 20 yıl aradan sonra 1992 yılında DSÖ sınıflamasında yeniden OKK tanımı kullanılmaya başlanmış ve primordiyal kist terimi tamamen kullanımdan çıkarılmıştır [12].

OKK'nin histolojik olarak parakeratotik tip ve ortokeratotik tip olmak üzere iki alt tipi vardır. Bu iki alt tipin biyolojik davranışları da birbirinden farklıdır. DSÖ 2005 yılında yaptığı sınıflamada parakeratotik tipte odontojen keratokisti kist sınıflamasından çıkartıp “Keratokistik Odontojen Tümör” adıyla odontojen tümörler sınıfına dahil etmiştir. Ortokeratotik tipte odontojen keratokist ise “Ortokeratotik Odontojen Kist” adıyla bir alt tip olarak değil ayrı bir odontojen kist olarak sınıflamada bırakılmıştır.

2.2.3.1. Parakeratotik tipte odontojen keratokist (Keratokistik Odontojen Tümör)

Parakeratotik odontojen keratokist (pOKK) agresif klinik davranışı, çıkartıldıktan sonra yerel yinleme oranının yüksek olması, Nevroid Bazal Hücreli Karsinom Sendromu'nda (NBHKS) görülmesi nedeniyle önemlidir. OKK'lerin %85'ini oluşturur [13].

2.2.3.1.1. Etyoloji ve histopatogenez

pOKK'nin maksilla ve mandibuladaki dental lamina artıklarından geliştiği düşünülmektedir. Bununla birlikte kistin kaynağının ağız epitelindeki bazal hücreler olduğu da düşünülmüştür [14].

Kistin büyümesini ve ekspansiyonunu açıklayan patogenetik mekanizma; yüksek proliferasyon oranı, antiapoptotik protein Bcl-2'nin aşırı ekspresyonu ve matriks metalloproteinazlardan (MMP) 2 ve 9'un ekspresyonudur [2].

2.2.3.1.2. Klinik özellikler

pOKK dentigeröz kistin ardından ikinci en sık rastlanılan gelişim kistidir. Erkeklerde kadınlara göre 1,5 kat daha fazla izlenir. Her yaşta oluşabilir, en sık 2. ve 3. onyıda görülür. Görülme yaşı 6 yaş -85 yaş arasında değişir (ortalama yaş 40,5'dir). Çocuklarda en sık görülen 3. kisttir (%10,58). Çocuklarda sıklıkla Nevoid Bazal Hücreli Karsinom Sendromu'nun bir bileşeni olarak birden fazla odontojen keratokist bulunur [7].

pOKK bulunan hastaların yaklaşık olarak %5'inde kistlerin birden fazla olduğu, hastaların diğer %5'inde Nevoid Bazal Hücreli Karsinom Sendromu bulunduğu bildirilmektedir.

Küçük pOKK genellikle belirti vermez. Büyük kistlerde ise ağrı, şişlik, drenaj oluşabilir, bazıları ise belirti vermeyebilir [6].

pOKK medüller kavite içinde anteroposterior yönde büyür ve kemikte belirgin bir ekspansiyon yapmaz. Bu özellik klinik ve radyolojik ayırıcı tanı için yararlıdır. Birden fazla pOKK bulunan hastalar NBHKS açısından araştırılmalıdır.

2.2.3.1.3. Radyografik özellikler

Sınırları belirgin, çevresinde düz, radyopak sınır bulunan radyolusent alan şeklinde görülür. Bu kist sıklıkla çok gözlüdür, daha çok büyük lezyonların çok gözlü olduğu saptanmıştır [6, 7].

Tek gözlü keratokistlerin çoğu (%25- %40) sürmemiş bir dişin kuronuna bitişiktir ve bir dentigeröz kist gibi bulgu verebilir [5].

Maksilladaki lezyonların yaklaşık olarak %30'u, mandibuladaki lezyonların %50'si bukkal bölgede ekspansiyon yapar. Mandibulada lingual yüzde genişleme görülebilir. Kist büyürken komşu dişlerde yer değiştirmelere neden olabilir [8].

2.2.3.1.4. Histopatoloji

Tipik olarak ince, kolayca dağılan bir lumeni vardır. Bu nedenle sıklıkla kemikten tek parça olarak çıkartılması zordur. Kist lumeni şeffaf, sarı renkte pırıltılı sıvı ya da sarı renkte macun kıvamında materyalle doludur. Macunumsu materyalin mikroskopik olarak keratinize debris olduğu izlenir. Kist duvarını ince, yüzeyi keratinleşen epitel döşer. Epitel her alanda aynı kalınlıktadır. Genellikle 7- 10 sıra hücreden oluşur. Bu kiste özel olarak epitelin bağ dokusuna bakan yüzü düzdür. Rete ridge bulunmaz. Lumene bakan yüzeyde yassılaştırmış parakeratotik epitel hücreleri bulunur. Keratin oluşumu çok fazla değildir. İnce, eozinofilik tabaka şeklindedir Epitel tabakası lumene doğru dalgalı, kıvrıntılı görünüm oluşturur. Bu kiste özel olarak kübik ya da prizmatik bazal tabaka hücrelerinin çekirdekleri birbirine paralel çit şeklinde (palizading) dizilmiştir. Bazal tabaka hücrelerin çekirdekleri eşit büyüklükte, polarize ve yoğun boyanmıştır (hiperkromatik). Fibröz duvar incedir. Sıklıkla gevşek, miksoid görünümündedir. Diğer odontojen kistlerden farklı olarak epitel tabakası alttaki bağ dokusuna zayıfça bağlanmıştır ve kolayca ayrılabilir. Sıklıkla kist duvarında mikrokistler (yavru kist, uydu kist) ya da odontojen epitel adacıkları vardır. Tipik olarak bağ dokusunda iltihap hücreleri yoktur ya da çok azdır. Eğer sonradan iltihap eklenmişse, epitel özelliğini kaybeder, epitelde radiküler kist epiteline benzer kemerli görünüm oluşur. Böyle bir durumda iltihap hücresi bulunmayan alanlardaki epitele göre tanı koyulur [2, 7].

2.2.3.1.5. Ayırıcı tanı

Eğer kist bir diş ile birlikteyse; dentigeröz kist, ameloblastom, odontojen miksom, adenomatoid odontojen tümör, ameloblastik fibrom gibi birçok lezyon radyolojik olarak ayırıcı tanıya alınmalıdır.

Gençlerde santral dev hücreli granülom, travmatik kemik kisti ve anevrizmal kemik kisti gibi radyolusent, odontojen olmayan lezyonlar da ayırıcı tanıya alınmalıdır [2].

2.2.3.1.6. Tedavi ve biyolojik davranış

Tedavide için bazı yazarlar enükleasyon ve küretaj gibi konservatif cerrahinin yeterli olduğunu savunurken, bazıları yerel yineleme olasılığı yüksek olduğu için periferik osseöz küretaj ya da osteotomi gibi agresif cerrahi yöntemleri önermektedir. Bir bölümü ise kistin çıkartılmasının ardından kimyasal koterizasyon (Carnoy solüsyonu-biyolojik fiksatif) yapmayı savunur. Kist büyükse marsüpiyalizasyon yapılır, kistin küçülmesinden sonra enükleasyon gerçekleştirilir [2, 3, 15, 16].

En önemli klinik problem tedaviden sonra yerel yineleme göstermeleridir. pOKK'nin yerel yineleme oranının yüksek olmasının nedeni hala kesin olarak açıklığa kavuşmamıştır. Yerel yineleme oluşumunda olası faktörler: Keratokistlerin fibröz duvarı ince ve frajildir, özellikle kist büyük olduğunda tümüyle enükleasyonu zordur. Epitel fibröz duvara zayıfça bağlıdır, kolaylıkla bağ dokusundan ayrılır. Bu nedenle ortamdan tamamen uzaklaştırılamayabilir. Kistin süngersi kemiğe uzanması nedeniyle epitelin tamamen uzaklaştırılması güçleşir. Keratokistlerin çevrede uydu yavru kistleri vardır, bunlar asıl kistin çıkarılmasından sonra kemikte kalabilir. Epitelin proliferasyon gücü diğer kistlere oranla daha güçlüdür, mitotik indeksi yüksektir. Bu nedenle enükleasyondan sonra kalan epitelden hızlı bir şekilde kist gelişir. Keratokistlerin dental

lamina artıklarından geliştiği düşünölmektedir. Böylece kemikte kalan diğer dental lamina artıklarından ikincil bir lezyon geliştiği ve bunun yerel yineleme izlenimi verdiği düşünöölür. İlk cerrahi işlemden uzun yıllar sonra yeni bir lezyon gelişmesi bu durumu açıklayabilir [2].

Yerel yineleme oranı tek keratokisti olan hastalarda %10 iken birden çok keratokisti olan hastalarda daha yüksektir (%30). Bu oran NBHKS'li hastalardaki çok sayıda pOKK'de daha da yükselir [11, 17].

Yerel yineleme süresi çok çeşitlidir. Tipik olarak ilk beş yıl içinde oluşur, ancak yıllar sonra da görölebilir [6].

Odontojen keratokistli hastaların izlenmeleri önemlidir. Hastalarda tam eksizyon yapılmalı, yeni keratokistlerin ve NBHKS'nin varlığı araştırılmalı, uzun süreli klinik ve radyolojik izlem yapılmalıdır.

Yerel yinelemelerin yanı sıra ender de olsa ameloblastik transformasyona rastlanır [18].

2.2.3.2. Ortokeratotik tipte odontojen keratokist (Ortokeratinize Odontojen Kist)

Ortokeratotik tipte odontojen keratokist (oOKK) parakeratotik tipten mikroskopik olarak farklı olmasının yanı sıra klinik özellikleri ve biyolojik davranışı açısından da farklıdır. Çene kemiklerindeki tüm kistlerin %7- %17'sini oluşturduğu bildirilmiştir [2].

2.2.3.2.1. Klinik özellikler

Genç erişkinlerde göröölür ve erkeklerde kadınların iki katı sıklıktadır. Mandibulada maksillanın iki katı kadar daha fazla oluşur ve daha çok posterior bölgede meydana

gelir. Lezyonların çapı çeşitlidir; 1 cm den küçük lezyonlar, 7 cm den büyük lezyonlar bildirilmiştir [2, 8].

2.2.3.2.2. Radyolojik özellikler

Ortokeratotik kistler daha çok tek gözlüdür. Nadiren çok gözlü lezyonlar da bildirilmiştir. oOKK'lerin üçte ikisi dentigeröz kiste benzer şekilde gömük mandibular 3. molar diş bölgesindedir [2].

2.2.3.2.3. Histopatoloji

Kist duvarını yüzeyi ortokeratotik çok katlı yassı epitel döşer. Düz, dalgalı olmayan yüzeyin hemen altında keratohiyalin granülleri belirgin bir granüler tabaka bulunur. Keratin oluşumu yarı katı materyalle kist kavitesini dolduracak kadar fazladır. Parakeratotik tipe oranla bazal tabaka daha az belirgindir ve daha düzleşmiş, kübik ya da yassı epitel görünümü almıştır. pOKK için tipik olan bazal tabakadaki hücrelerinin çekirdeklerindeki çit şeklindeki dizilim ve hiperkromazi oOKK'de yoktur. Kist duvarında yavru kist bulunmaz. Kist duvarında iltihap hücre infiltrasyonu yoktur [2, 7].

2.2.3.2.4. Tedavi ve prognoz

Küretaj ile birlikte enükleasyon yapılır.

oOKK'nin biyolojik davranışı pOKK'den daha az agresiftir. Yerel yineleme oranı daha düşüktür, %2 civarındadır ve genellikle NBHKS ile ilişkisi yoktur [7].

2.2.3.3. Nevoid Bazal Hücreli Karsinom Sendromu (Gorlin-Goltz Sendromu)

Bu sendroma sıklıkla Gorlin- Goltz Sendromu adı da verilir. Otozomal dominant geçen kalıtsal bir hastalıktır [2, 5, 19].

NBHS'de ve sporadik pOKK'lerde yapılan çalışmalarda iki çarpıcı genetik mekanizma bulunmuştur. Kromozom 9q22.3'de iki ya da daha fazla lokus olduğu saptanmıştır. Bunlar siklin D1 ve p53 gibi bir çok proteinin aşırı ekspresyonuna neden olmaktadır. pOKK'nin gelişiminde ana rol PTCH genindeki kromozom 9p22.3-q31 mutasyonudur. NBHS'de görülen gen defekti ilk olarak 9p22.3 kromozomunda tanımlanmış ve Dorsofilia'daki patched (PTCH) geni ile homolog olduğu bulunmuştur. Bir tümör supresör gen olan PTCH geninin ürünü olan protein erişkinde hücre sinyalinde ve embriyogenez sırasındaki gelişimde "kirpi sinyal yolunun" (hedgehog signaling pathway) temel bileşenidir. PTCH geninin ürünü normalde "sonik kirpi (sonic hedgehog) proteini" denen yapının ve "düzgünleştirilmiş (smoothened-SMO) protein" gibi diğer sinyal proteinlerinin aktivitesini baskılar. Eğer PTCH geni fonksiyon yapmıyorsa o zaman sonik kirpi ya/ya da düzgünleştirilmiş proteinlerin aşırı ekspresyonu görülür, bu da hücre proliferasyonunun artmasına neden olur [2].

PTCH geninin mutasyonları insandaki sendroma ait bazal hücreli karsinom gelişmesinde etkilidir. Aynı zamanda belirli bir oranda sporadik bazal hücreli karsinomlarda ve medulloblastomlarda da bulunmaktadır. Bu bulgu PTCH'nin insan keratinositlerinde bir tümör süpresörü olarak önemli rol oynadığını kanıtlar. PTCH mutasyonları aynı zamanda NBHS'li hastalardaki odontojen keratokistlerde ve büyük olasılıkla sporadik olarak görülen bazı odontojen keratokistlerde de görülür [6].

2.2.3.3.1. Klinik özellikler

NBHKS'nin klinik belirtilerinde; birden fazla odontojen keratokist, iskelet anomalileri ve çok sayıda bazal hücreli karsinom vardır [2].

NBHKS'li hastalarda belirgin bir yüz vardır. Frontal ve temporal kemikte çıkıntı bulunur, bu karanyum çapının artmasına neden olur. Hastaların çoğunda hafif oküler hipertelorizm vardır. Hastaların bir bölümünde hafif- orta derecede mandibuler prognatizm bulunur. Geniş nazal köprü, gözün iç kantusunda lateral yerleşim (dystopia canthorum) görülebilir [20].

Sendromun en büyük bileşeni derideki "bazal hücreli karsinom (BHK)'lardır. Bunların makroskopik görüntüsü sendromik olmayan BHK'ler ile aynıdır. BHK'ler genellikle puberte ya da 2. ve 3. onyıda ortaya çıkar, erken çocukluk döneminde de görülebilir. Lezyonlar genellikle yüzün orta bölümünde görülür. Birkaç taneden yüzlerce sayıya dek ulaşabilir [19, 20].

Hastaların %65- %80'inde palmar ve plantar çukurlar bulunur.

Medulloblastom, korpus kallozumda disgenezis ya da agenezis, ender olarak falks serebride kalsinozis gibi nörolojik anomaliler de oluşabilir.

Hastada klinik belirtiler baskın olan lezyon yönündedir. Nevroid terimi bu tümörlerin tipik bazal hücreli karsinomlardan farklı olarak erken yaşlarda görülmesi nedeniyle kullanılır. Tümörler 2 yaşındaki çocuklarda bile görülebilir [7, 19].

Hastalar için ana sorunlardan bir diğeri ise yeniden operasyon gerektiren yineleyen çene kistleridir. Çene kistleri sendromun en daimi lezyonudur. Olguların %75'inde görülür. NBHKS'de çözülen pOKK ile sendromik olmayan pOKK'ler arasında farklar vardır. Kistler sıklıkla birden çok sayıdadır, bazı hastalarda en az 10 ayrı kist

bulunur. İlk pOKK'nin görüldüğü yaş sendromsuz bir hastada görülme yaşından daha küçüktür. NBHKS'li hastaların çoğunda ilk pOKK 19 yaşın altında görülür. NBHKS'li hastaların yaklaşık üçte birinde ilk kist görüldüğünde yalnızca tek bir kist vardır, fakat hastaların çoğunda diğer kistler 1-20 yıl içinde gelişir [6, 7].

2.2.3.3.2. Radyolojik özellikler

Sendromlu kistlerin radyolojik görüntüsü sendromsuz kistlerle aynıdır. Sendromlu kistler sıklıkla gömük bir dişle birlikte [2].

2.2.3.3.3. Histolojik özellikler

Sendromlu kistlerde sendromsuz kistlere oranla kist duvarında daha fazla yavru kist, odontojen epitel adacıkları ve odontojen epitel kalıntıları vardır. Sendromla ilişkili kistlerde, sendromsuz kistlerle karşılaştırınca, p53 ve siklin D1 (bcl-1) aşırı ekspresyonu görülür [7, 20].

2.2.3.3.4. Tedavi ve prognoz

Kistlere enükleasyon uygulanır. Sendromlu kistlerin yerel yineleme oranı, sendrom bulunmayan birden çok kisti bulunan olgulardan da yüksektir.

Birçok hastada yeni kistler gelişmeye devam eder. Hastalar uzun süre yakın izlemde tutulmalıdır [2].

2.3. Odontojen Tümörler

Dışe özgün sayılan hücreleri ve onların ürünlerini (mine, dentin, sement) içeren neoplazilere 'odontojen tümör' (OT) denir. Odontojen tümörler farklı histolojik tipleri ve klinik davranışları olan karışık bir grup lezyon oluşturur. Bu lezyonların bazıları gerçek neoplazilerdir, bazıları ise hamartomatöz oluşumlardır. Nadir malign davranış gösterirler [7, 21].

OT, normal odontogenezise benzer odontojen epitel ve odontojen ektomezenkim arasındaki karşılıklı indüksiyon mekanizması ile gelişir. Ektomezenkim, eskiden mezenkim olarak nitelendirilirdi ve embriyonun mezodermal yaprağından geliştiği düşünülürdü; fakat günümüzde ektomezenkimin nöral krest kaynaklı yani embriyonun sefalik kısmının ektodermal yaprağından diferansiye olduğu bilinmektedir [8].

OT'in başlıca kaynakları; mine organı artıkları, dental lamina artıkları, odontojen kistlerin iç yüzünü döşeyen epitel ve yaşam boyu odontojen epitele dönüşebilen gingival epitelidir [22].

2.3.1. Odontojen tümörlerin sınıflaması

OT, 2005 yılında yapılan Dünya Sağlık Örgütü, sınıflamasına göre malign, benign ve diğer tümörler olmak üzere 3 ana başlık altında toplanmıştır. Benign tümörler dört alt gruba ayrılmıştır. Birinci grup; odontojen epitelden kaynaklanan, odontojen ektomezenkim içermeyen tümörlerdir. İkinci grup; sert doku formasyonu içeren/içermeyen odonto epitel ve ektomezenkim kaynaklı tümörlerdir. Üçüncü grup; odontojen epitel içeren/içermeyen mezenkim ve/veya odontojen ektomezenkimden oluşan tümörlerdir. Bu üçüncü grupta odontojen epitel olsa bile tümörün patogeneziinde rol oynamadığı bilinmektedir. Son grup ise kemik ilişkili lezyonlardır. Odontojen malign tümörler ise odontojen karsinomlar ve odontojen sarkomlar olmak

üzere iki ana başlık altında toplanmıştır. Tablo 1’de 2005 DSÖ Odontojen Tümörler sınıflaması verilmiştir .



Tablo 1: DSÖ Odontojen tümör sınıflaması

ODONTOJEN BENİGN TÜMÖRLER

Odontojen ektomezenkim içermeyen, fibröz- olgun bağ dokusunun eşlik ettiği odontojen epitel kaynaklı olanlar:	Odontojen epitel ve odontogen ektomezenkim kaynaklı, sert doku formasyonu var/yok :
Ameloblastom - solid/multikistik tip	Ameloblastik fibrom

Ameloblastom - periferik tip Ameloblastom - desmoplastik tip Ameloblastom - unikistik tip Skumöz odontojen tümör Kalsifiye epitelyal odontojen tümör Adenomatoid odontojen tümör Keratokistik odontojen tümör	Ameloblastik fibrodentinom Ameloblastik fibro-odontom Odontom Odontom, kompond tip Odontom, kompleks tip Odontoameloblastom Kalsifiye kistik odontojen tümör Dentinojenik gölge hücreli tümör
--	--

Mezenkim ve/veya odontojen ektomezenkim kaynaklı, odontojen epitel var/yok:	Kemik ilişkili lezyonlar:
Odontojen fibrom Odontojen miksom/fibromiksom Sementoblastom	Ossifiye fibrom Fibröz displazi Osseos displazi Santral dev hücreli lezyon (granülom) Anevrizmal kemik kisti Basit kemik kisti

ODONTOJEN MALİGN TÜMÖRLER

Odontojen karsinomlar:	Odontojen sarkomlar:
Malign ameloblastom Ameloblastik karsinom - primer tip Ameloblastik karsinom - sekonder tip (dediferansiye), kemik içi Ameloblastik karsinom – sekonder tip (dediferansiye), periferik Primer kemik içi skuamöz hücreli karsinom - solid tip Primer kemik içi skuamöz hücreli karsinom - keratokistik odontogen tümör kaynaklı Primer kemik içi skuamöz hücreli karsinom - odontojen kist kaynaklı Saydam hücreli odontojen karsinom Gölge hücreli odontojen karsinom	Ameloblastik fibrosarkom Ameloblastik fibrodentino ve fibro-odontosarkom

2.3.2. Ameloblastom

Epitelyal odontojen tümörler arasında en sık görülen tümör ameloblastomdur [23]. Teorik olarak; dental lamina artıkları, mine organı artıkları, odontojen kistlerin epiteli ve oral mukozanın bazal tabaka hücrelerinden kaynak aldığı bilinmektedir.

Yapılan çok sayıdaki araştırmada ameloblastomların lokal invaziv gidişi, TNF α , antiapoptotik proteinleri (Bcl-2, bcl-xl) ve interface proteinlerini (fibroblast büyüme faktörü, matriks metalloproteinaz) fazla salgılamasına bağlanmıştır. Özellikle tümör kitlelerinin periferinde yerleşmiş silindirik ameloblastik epitel hücrelerinin bcl-2 ve bclx proteinlerini oldukça fazla eksprese ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur [24, 25]. Buna rağmen ameloblastom hücre döngüsü ile ilişkili bir protein olan Ki-67 ile düşük proliferasyon oranına sahip bir boyanma gösterir. p63 geninde ameloblastom oluşumunda veya büyümesinde rol olan bir mutasyon bulunmamıştır [6, 26, 27].

2.3.2.1. Klinik ve radyolojik özellikler

Oldukça geniş bir yaş aralığında görülmektedir (30-70). İlk iki on yılda ender görülür. Cinsiyet ayrımında bir özellik yoktur. %80-%85 oranında mandibula posterior ramus bölgesinde, %15-%20 oranında ise maksilla posterior bölgede oluşmaktadır. Genellikle asemptomatiktir. Ağrısız şişlik veya çenede ekspansiyon yapması klinikte sık rastlanan bir bulgudur. Bazen ağızda dişlerin hareketi veya maloklüzyon ilk belirtiler olabilir. Tedavi edilmezse oldukça büyük boyutlara ulaşabilir ve ağrı, parestezi sık olmasa da gelişebilir. Kaynaklarda ağırlığı kilogramlara varan olgular bildirilmiştir [6, 7].

Radyolojik olarak büyük multiloküler şeklinde olanlar tipik sabun köpüğü görünümündeyken, küçük multiloküler şeklinde olanlar ise bal peteği izlenimi verirler. Sıklıkla bukkal ve lingual taraflara doğru kortikal ekspansiyon görülür. Tümöre komşu dişlerde kök rezorpsiyonları siktir. Olgulara sürmemiş bir diş eşlik edebilir. Solid ameloblastomlar uniloküler olurlar ve bu durumda radyolojik olarak hemen hemen tüm

odontojen kistler ayırıcı tanıya dahil edilir. Radyolusent alanların kenarları sıklıkla düzensiz tarak biçimindedir. Çok gözlü radyolusent görüntü verenler ise odontojen ve odontojen olmayan birçok lezyondan ayırt edilmelidir. Sadece desmoplastik tip radyolojik olarak fibroosseos lezyonlardan ayırt edilmelidir. Çünkü, bu tipin özelliği fibröz septalar arasındaki osseos metaplazidir ki bu alanlar da radyografide radyoopak bir görüntü verir [6, 7].

2.3.2.2. Biyolojik alt tipler

Ameloblastomun solid/multikistik ameloblastom, periferik ameloblastom, unikistik ameloblastom, malign ameloblastom gibi birçok alt tipi vardır.

Solid/multikistik ameloblastom en sık görülenidir, olguların %86 gibi büyük bir kısmını oluşturur. Burada genel olarak bahsedilen özellikler bu alt tipe aittir.

Periferik ameloblastom, vakaların %1'ini oluşturur. Genellikle dişetinde oluşur, ender olarak bukkal mukozada da görülebilir. İleri yaşlarda, özellikle 40-60 yaş aralığında sık görülür. Mukoza epitelinden ya da dental lamina artıklarından köken alır. Benign, agresif gidişli olmayan, altındaki kemiği invaze etmeyen bir klinik davranış gösterir. Lokal eksizyon tedavi şekli olup, yineleme oldukça enderdir.

Unikistik ameloblastom genellikle gençlerde görülür, olguların yaklaşık %50'si özellikle 20'li yaşlarda teşhis edilir. %90'dan fazlası mandibula posterior bölgede yerleşim gösterir. Radyolojik olarak tek gözlü, yuvarlakça sınırlı ve genelde gömük üçüncü molar dişin eşlik ettiği radyolusent bir görüntü verse de, çok gözlü olduğu durumlar da vardır. Histopatolojik olarak tümör kitlelerinin yerleşimine göre luminal, intraluminal ve mural olmak üzere 3 ayrı tipi vardır.

Ameloblastomun malign şekli oldukça enderdir. Tüm ameloblastomların içerisinde görülme oranı %1'in altındadır. Malign ameloblastom, ameloblastom ile aynı histopatolojik görüntüye sahiptir, ancak metastaz yapınca malign tanısı konabilir. Metastazı da aynı histopatolojik görüntüye sahiptir. Ameloblastik karsinomda ise sitolojik atipi ve mitoz hem primer tümörde, hem de metastazında izlenir. Metastaz lenf ya da kan yolu ile gerçekleşebilir. Akciğer en sık metastaz olan organdır. Bunun nedeni olarak tümör hücrelerinin aspirasyonu ve implant metastaz gösterilse de lezyonların akciğerin periferinde yerleşmesinden dolayı çok da anlamlı değildir. İkinci sıklıkta metastaz alan bölge servikal lenf nodlarıdır [6, 7].

Malign ameloblastom ortalama 30'lu yaşlarda görülür. Metastazın oluşması ise 1-30 yıl arasında herhangi bir dönemde olabilir, ama genel olarak primer tümörün ilk tedavisinden 10 yıl sonra ortaya çıkma eğilimindedir. Ameloblastik karsinom ise daha ileri yaşlarda (80 yaş civarı) ortaya çıkar. Malign ameloblastomun radyolojik görüntüsü tipik bir ameloblastom gibidir. Ameloblastik karsinomda ise radyolojik görüntü daha agresif, sınırları düzensiz ve kortikal kemikte yıkım izlenen radyolüsent bir görüntü şeklindedir[6].

Sinusal ameloblastom diğer bir alt tip olarak yorumlanabilir. Genellikle 60'lı yaşlarda ve erkeklerde daha fazla görülür. Nazal tıkanma ve burun kanaması gibi klinik bulgular verir. Totipotansiyel sinusal epitel hücrelerinden kaynak alır ve en sık pleksiform tipte görülür [6].

2.3.2.3. Histopatolojik özellikler

Solid veya kistik ameloblastomlar değişik oranlarda kistik ve solid alanlar içerirler. Bazen bu kistler mikroskopik düzeyde görülürken, bazılarının da ise tümörün büyük bir kısmını kaplar. Bir çok mikroskopik alt tipi tanımlanmıştır, ancak bu alt tipler tümörün

linik davranışını yok denecek kadar az etkiler. Geniş tümörler genellikle bir kaç tipi bir arada barındırır.

Foliküler ve pleksiform tipleri en çok görülenleridir. Daha az olarak akantomatöz, granüler hücreli, desmoplastik ve bazal hücreli tipleri bulunmaktadır.

Mikroskopik olarak olgun tipte bağ dokusu içinde epitelyal tümör adacıkları izlenir. Bu adacıkların periferik kısımlarında bir sıra halinde bulunan uzun silindirik ameloblastik epitel hücreleri izlenir. Bu hücreler bazen kübik bir hal alabilir. Bu adacıkların ortalarında yıldızlı retikülün adı verilen gevşek bir ortamda serpilmiş yıldız biçimindeki epitel hücreleri bulunur [8].

Foliküler tip: Yukarıda tanımlanan hücrelerden oluşan tümör adacıkları görülür. Periferdeki hücrelerin çekirdekleri genelde ters polarizasyon gösterir.

Pleksiform tip: Tanımlanan odontojen epitel hücrelerinden oluşan tümör adacıkları arasında birbirleri ile anastomozlar yapan kordonlar bulunur.

Akantomatöz tip: Ameloblastlardan oluşan adacıkların ortasında skuamöz diferansiyasyon görülür, yer yer keratin adacıkları izlenebilir.

Granüler tip: Tümör adacıklarının ortasında belirgin granüler sitoplazmalı hücreler vardır.

Desmoplastik tip: Ameloblastik epitelyal kordonlar arasında yoğun fibröz bir bağ dokusu yer alır. Bu fibröz septalar arasında yer yer osseos metaplazi görülebilir.

Bazal hücreli tip: Tümör adacıklarının periferindeki sıralı hücreler hiperkromatik ve basoloid hücre tipindedir. Deride görülen bazal hücreli karsinoma oldukça benzer bir mikroskopik görünümü vardır [6, 7].

2.3.2.4. Tedavi ve prognoz

Ameloblastomun tedavisi basit enükleasyondan en-blok rezeksiyona kadar değişiklik göstermektedir. Küçük tümörlerde küretaj uygulanabilirse de yineleme oranının yüksek olması nedeniyle pek tercih edilmez. Küretajdan sonra yineleme oranı %50-%90 arasında değişmektedir. Mutlaka 5 yıllık takip yapılmalıdır. Hatta bu sürecin daha fazla olması gerektiğini gösteren yayınlar bulunmaktadır [23, 28].

Marjinal rezeksiyon en sık kullanılan tedavi şeklidir. Marjinal veya blok rezeksiyonundan sonra bile %15'lere varan yineleme oranları bildirilmiştir. Çekilecek bir bilgisayarlı tomografi sonucunda marjinal sınırlar daha konservatif olarak saptanabilir. Bazı cerrahlar radyografide görülen sınırın 1-1,5 cm. daha uzağından geçecek şekilde cerrahi planlamasının yapılması gerektiğini savunmaktadırlar. Maksilla posterior bölgede bu sağlam sınırı yakalamak anatomik yapılardan dolayı bazen mümkün olmayabilir.

Bazı araştırmalara göre ameloblastomun radyosensitiv olabileceğini gösterilse de tedavi modeli olarak kabul edilmemiştir. Çünkü tümörün intraosseos yerleşimli olması nedeniyle özellikle genç hastalarda, radyasyon kaynaklı ikincil bir malign tümör gelişimi riski artabilir [6-8].

Ameloblastomların büyük bir yüzdesi hayatı tehdit edici nitelikte değildir; ancak, klinik takipleri önemlidir.

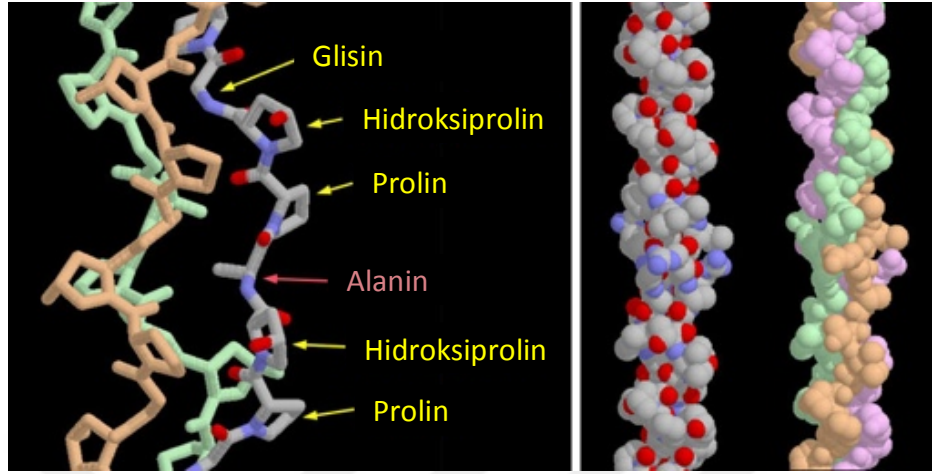
2.4. Ekstraselüler Matriks

Bağ dokusu, başlıca yapısını hücrelerin oluşturduğu epitel, kas ve sinir hücrelerinden farklı olarak ekstraselüler alan içinde makromoleküler matriks içermektedir. Buna Ekstraselüler Matriks (ESM) adı verilir. Bu makromoleküler doku içinde yaşayan hücreler tarafından sentezlenip salgılanır. ESM, üç ekstraselüler makromolekül grubundan oluşur. Bu moleküller; glukozaminoglikanlar (GAG) ve proteoglikanlar; kollagen ile elastin içeren fibröz proteinler ve fibronektin ile laminin içeren adheziv proteinlerdir. Bu gruplardan ikisi protein yapısında iken, proteoglikanların yapısını büyük oranda karbonhidratlar oluşturur [29].

2.4.1. Kollagen

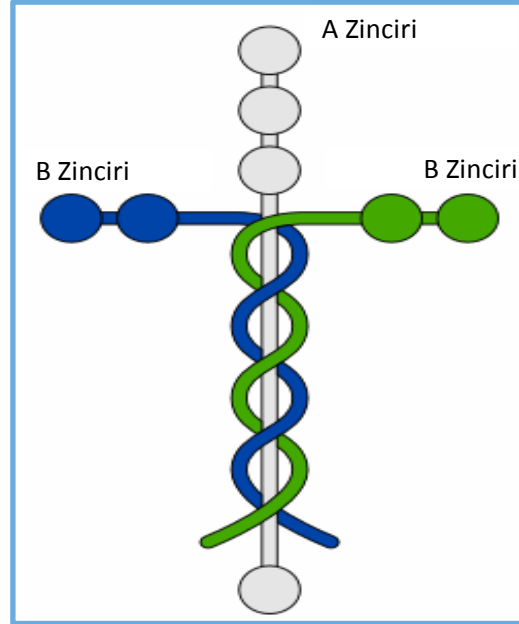
İnsan vücudundaki en yaygın protein olan kollagenler, kayma gücüne karşı dirençli olan sağlam protein fibrileri meydana getirirler. Kollagen; kemik, tendon ve derideki başlıca protein türüdür. Tendonlardaki kollagen demetleri mukavemeti sağlar. Kemikteki kollagen lifler, herhangi bir yönden uygulanabilecek mekanik kayma gerilimine karşı direnç gösterebilmek için diğer kollagen liflerine belli bir açıdan yönelir. ESM içindeki kollagen jelimsi bir madde gibi dağılmıştır, destek ve güç sağlar.

Kollagen glisin, hidroksiprolin, prolin, alanin gibi 28 farklı türden meydana gelen bir protein ailesidir (Şekil 1). Fakat her nasılsa insan vücudundaki kollagenin %90'ından fazlası Tip I, II, III ve IV yapısındadır. Tüm kollagenler birlikte, toplam vücut protein kütlesinin %25'ini oluştururlar [29, 30].



Şekil 1: Kollagenin yapı taşları ve heliks yapısı

2.4.2. Laminin



Şekil 2: Heterotrimerik bir protein olan laminin

Laminin bazal membranın kollagen yapıda olmayan en önemli matris proteindir. Migrasyon, adezyon ve hücre diferansiyasyonunda önemli rol oynar. Glikoprotein yapısındadır. Yapısal olarak çapraz şekilli heterotrimerik bir proteindir. 1 ağır zincir (A

Zinciri) ve 2 hafif zincirden (B1 ve B2 Zinciri) oluşmaktadır (Şekil 2). Şimdiye kadar 15 laminin izoformu saptanmıştır. Lamininin ekstrasellüler matriks regülasyonu, hücre adezyon ve migrasyonunda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir [29].

2.5. İntraselüler Adezyon Molekülleri

Hücre adezyon molekülleri bir hücrenin başka bir hücreyle veya ekstraselüler matriksle ilişkisini sağlayan membrana bağlı proteinlerdir. Bu proteinler, hücrede transmembranöz olarak yer alırlar. Adezyon sırasında moleküllerin sayısı veya afiniteleri artar. Adezyon molekülleri ya hücre içinde granüller halinde depo edilip gerektiği zaman hızlıca hücre membranında yerini alır veya hücreler tarafından yeni baştan sentezlenirler. Bu moleküller kanser gelişmesinde, lökosit migrasyonunda, embriyonal gelişimde, endotel hasarında ve inflamasyonda rol oynarlar [31].

Adezyon molekülleri dört sınıfta incelenmektedirler; integrinler, selektinler, imminoglobulin süper ailesine dahil adezyon molekülleri ve kaderinler. Bir de fonksiyonel olarak adezyon molekülü görevi yapan ama bu grupta yer almayan adezyon molekülleri vardır [32, 33].

2.5.1. Intercellular Adhesion Molecule (ICAM)

ICAM damar endotel hücreleri ve lökositler tarafından eksprese edilen İmmunglobulin (Ig) süper ailesinin bir üyesidir [34]. Değişik hücrelerde yapısal olarak bulunmakla birlikte, iltihabi dokularda İnterferon-gama (IFN- γ), İnterlökin-1 (IL-1) ve Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin uyarısıyla hücre yüzeyinde yoğunluğu artmaktadır. Uyarı sonucu, ICAM-1'in hücre yüzeyinde belirmesi,

2-4 saatte başlar ve 12-16 saat süreyle artar, sitokin varlığında ise, 24-72 saat kadar varlığını devam ettirir. ICAM molekülleri eozinofiller, T lenfositler ve nötrofillerin göçünde önem rol alır. Ayrıca ICAM, $\beta 2$ integrinlerden, Lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen-1 (LFA-1) ve Makrofaj-1 antijen'in (Mac-1) karşı hücrede bağlandığı ligandır. Bu moleküller monoklonal antikörlerle bloke edilecek olursa, bu hücrelerin endotele yapışamadığı ve inflamasyon bölgesinde birikmediği görülmüştür [35]. ICAM 55,000 molekül ağırlığında olmakla birlikte farklı glikolizasyonlar sonucu değişik dokularda farklı glikoprotein olarak bulunması nedeniyle bazen 76-114,000 moleküler ağırlığında da bulunabilir [36]. ICAM 'ın fonksiyonu; antijen sunan hücreler ve T hücreleri arasındaki ilişkide sinyal mekanizması oluşturmaktır. Bu nedenle ICAM 'ın karşı ligandı LFA-1 ile ilişkisi allerjik astım, artrit, nefrit ve pnömoni gibi çok sayıda inflamatuvar hastalıklarda önemlidir [34]. ICAM 'ın romatizmal ve inflamatuvar olaylarda önemli rol oynamasından dolayı çalışmalar, antiromatizmal ve antiinflamatuvar ajan olarak monoklonal anti-ICAM üzerinde yoğunlaşmıştır [37].

2.5.2. Kaderinler

Kaderinler, embriyolojik dokuların oluşumu ve stabilite için gerekli, hücreler arası yapışma olaylarının başlaması ve devamı için kritik öneme sahip olan hücre adezyon molekülleridir. Bu ailenin bireyleri, sıçan embriyosunun blastomerlerinde tek hücre aşamasında saptanmıştır. Hücrelerin implantasyonu ve sonraki morfogenez yol açan olaylarda önemli bir yapı taşıdır. Kaderinlere karşı oluşmuş antikörlerin, embriyolojik dokulara eklenmesi, hücre-hücre yapışmasının kopması sonucu doku yapısında şiddetli bozulmalara neden olur. Kaderinler, moleküler ağırlıkları 120,000-140,000 kDa arasında değişen, yapı ve fonksiyonları açısından Ca^{+2} bağımlı transmembran proteinlerdir. Kaderinler, plazma membranındaki dağılımlarına dayanarak, klasik ve dezmozomal olarak sınıflandırılabilirler. Kaderin aracılı adezyon,

ısıya bağımlıdır ve Ca^{+2} gerektirir. Kaderinler yapısal olarak birbirleri ile benzerlik gösterirler. Birçok tekrarlayan ilmiğin (domain) oluşun ve Ca^{+2} 'a bağlanmada önem taşıyan geniş bir hücre dışı N ucu ile, kaderinler arasında çok iyi korunan sitoplazmik bölümlle bağlantılı tek bir transmembran kısımdan oluşur. Sitoplazmik kısım üç sitoplazmik protein ile ilişkilidir; bunlar alfa, beta, gama katenindir. Kaderinler üzerinde buldukları dokulara göre isimlendirilirler ve bugün bilinen beş kaderin grubu vardır [38].

E-kaderinler: Epitel hücrelerinde eksprese olurlar.

P-kaderinler: Plasentada eksprese olurlar, ancak belirli dönemlerde diğer dokularda da buldukları bildirilmiştir.

V-kaderinler: Endotel hücrelerinden eksprese olurlar.

N-kaderinler: Nöral dokularda ve kas hücrelerinden eksprese olurlar.

H-kaderinler: Kalp kasından eksprese olurlar [38].

Kaderinlerin adeziv fonksiyonunda Kaderin/katenin haberleşmesinin önemli olduğu düşünülmektedir. Fibroblastlarda sitoplazmik kısmı bulunmayan E-kaderin ekspresyonunun fonksiyonel bir hücre-hücre adezyonu sağlayamadığı bildirilmiştir. Bunun muhtemel sebebi kateninlerle irtibat kurulamaması olabilir. Kaderinler, yanyana hücreler arasındaki moleküler bağlantıyı sağlarlar. Yapışma kavşaklarında fermuara benzer yapılar oluştururlar. Bu grupta bulunan dezmozomlar hücre iskeletinin ara flamanları için kutuplaşma noktaları oluştururlar. Kaderinler, birbiri ile genelde homofilik karakterde ilişkiye girerler. Karşılıklı hücrelerde bulunan aynı kaderinler birbirine bağlanarak hücre-hücre adezyonunu sağlarlar. Kaderinlerin bu özelliği yukarıda bahsedilen histogenetik dağılımı sağlar. Kaderinler embriyoda morfogenezden, erişkin organizmada seçici hücre tanınmasından ve yaşam boyu normal doku mimarisinden sorumlu hücre yüzey glikoproteinleridir. Embriyoda özgün adezyon moleküllerinin ekspresyonu hücre göçü ve doku diferansiyasyonu için gereklidir [29].

2.5.3. β - Katenin

β - Katenin, insanda CTNNB1 geni tarafından sentezlenen adezyon molekülüdür. β - Katenin hücreler arası adezyonu koordine eden aynı zamanda gen transkripsiyonunda görevli çift etkili bir proteindir. Kaderin ailesinin üyesidir ve Wnt sinyal yolağında etkin bir role sahiptir. Pek çok dokuda bulunan β - Katenin özellikle kalp kasında elektriksel aktivitenin iletiminden sorumludur.

Mutasyonu veya çok sentezlenmesi karaciğer kanseri, kolon kanseri, akciğer kanseri, meme kanseri, over ve endometriyum kanseri gibi pek çok kanserle ilişkili bulunmuştur [35].

2.5.4. TCF/Wnt/ β - katenin yolağı

Bu yolak hücreler arası sinyalleri hücreye taşır böylece hücre adezyonu ile gen transkripsiyonu arasında bir bağ oluşturur. E-kaderin aracılı adezyon ile Wnt/ β -katenin yolağı, β -katenin molekülünü ortak kullandıkları için birbirine bağımlıdır, böylece epitelyal mezenkimal dönüşümde başlıca rolü E kaderin üstlenmektedir. Wnt/ β -katenin yolağı aktive olduğunda Wnt glikoproteinlerinin plazma membranındaki reseptörlerine bağlanması ile glikojen sentaz kinaz-3 β inhibe olur ve sitoplazmada β -katenin akümüasyonu görülür. Beta katenin hücrenin 3 farklı bölümünde (membranda, sitoplazmada ve nükleusta birikir). Wnt aracılıklı sinyal olmadığı zaman çoğu β -katenin, hücreler arası bileşkedeki kompleks içerisinde E-kaderin tarafından yıkılır. Wnt sinyal yolağı aktive olduğunda β -katenin daha fazla fosforilize edilemez, yıkılamaz ve sitozolde birikir, nükleusa transfer olarak transkripsiyon faktörleri LEF/TCF'ye bağlanır. Böylece hücreyi epitelyal mezenkimal dönüşüme götüren Ets, jun, Slug, matrilysin, fibronektin ve vimentin ile ilgili hedef genler aktive olur. Wnt'ye ilaveten, E kaderinin down

regülasyonu da sinyalizasyonu aktive edebilir ki bu da sitoplazmada β -kateninin birikimine yol açar ya da integrine bağlı kinazların birikimi oluşur. Sonuç olarak integrine bağlı kinazlar (integrin-linked kinazlar ILK), P13K/Akt ve Ras/ MAPK yollarının hepsinin aktivasyonu, wnt/ β -katenin sinyalizasyonunu etkiler, bu da onların epitelyal mezenkimal dönüşüm üzerindeki etkisini artırabilir. Gerçekten hücre adezyonundaki zayıflamaya ek olarak, tümör hücrelerinde E-kaderinin kaybı, β -kateninin serbestleşmesini sağlayarak nükleer stimulus için elverişli ortam meydana getirir. Bunlara ek olarak reseptör kinazların büyüme faktörleri ile stimülasyonu ve src gibi sitoplazmik tirozin kinazların aktivasyonu, β -kateninin tirozin fosforilasyonuna neden olur. Bu da, E-kaderin aracılı hücre adezyon kaybı ve β -katenin sinyalizasyon düzeylerinde artış ile sonuçlanır. Böylece β -katenin yolağını aktive eden alternatif mekanizmalar gerçekleşir [38].

Bu çalışmanın amacı; parakeratotik odontojen kist (pOKK), ameloblastom ve dentigeröz kistlerin (DK) yerel yinelenmesi ve lokal agresif davranışlarıyla; ekstraselüler matriks proteinleri (laminin ve kollagen) ve adezyon molekülleri (E- kadherin, β -catenin ve ICAM) arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, adezyon molekülleri ve ekstraselüler matriks proteinlerinin odontojen lezyonların yerel yinelenmeleri üzerine etkisini tespit etmek amacıyla planlandı.

Eksizyonu doğru yapıldığında yerel yineleme görülmeyen DK negatif kontrol grubu olarak; yerel yineleme oranı tek lezyonlarda % 10, çoklu lezyonlarda % 30 olan pOKK çalışma grubu olarak; ameloblastom ise pOKK için pozitif kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Ameloblastom olgularının diğer olgularla döşeyici epitel ve bazal membran boyanma özelliklerini karşılaştırabilmek için unikistik olanları çalışmaya dahil edildi .

3.1. GEREÇ

Çalışmamız; insan çene kemiğinden enükleasyon ya da eksizyon ile cerrahi olarak çıkarılmış ve İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Tümör Patolojisi Bilim Dalı'nda incelenip klinikopatolojik bağlantı sonrası patolojik tanısı;

- Parakeratotik Odontojen Keratokist olan 15 adet olgu,
- Dentigeröz kist olan 15 adet olgu,
- Ameloblastom olan 15 adet olgu üzerinde yapıldı.

İmmunohistokimyasal boyama yönteminde;

- ICAM1 / CD54 antibody [N1C2] 100µl 1:100-1000 (100-1000)-Gene Tex
- β- Katenin 6.0ml Kullanıma Hazır-BioCare
- E-Kadherin [EP6] 6.0ml Kullanıma Hazır-BioCare
- Laminin; Clone 4C7 6.0ml Kullanıma Hazır- SkyTek
- Kollagen IV [Col 94] 6.0ml Kullanıma Hazır-BioCare antikorları kullanıldı.

3.2. YÖNTEM

3.2.1. Doku Örneklerinin Elde Edilmesi

Doku örnekleri İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Tümör Patolojisi Bilim Dalı olgu arşivinden sağlandı. Ocak 2012-Ocak 2016 tarihleri arasında tanı konan tüm dentigeröz kist, parakeratotik odontojen kist ve ameloblastom olgularına ait H&E lamalar tarandı, tekrar mikroskopik olarak değerlendirildi ve bu lezyonların histomorfolojik tanısallık özelliklerini tam olarak taşıyan olgulardan 15'şer adet seçildi. Parakeratotik odontojen kist olgularının NBHKS ile ilişkili olmayanlar çalışmaya dahil edildi. Ameloblastom olgularında intraosseöz mural mikroskopik yapı gösteren kistik ameloblastomlar seçildi. Histolojik alt tipler gözardı edildi.

Çalışmamızın immunhistokimyasal boyaması ve mikroskopik değerlendirmesi İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Tümör Patolojisi Bilim Dalı'nda yapıldı.

Bu çalışma İstanbul Medipol Üniversitesi etik kurulu tarafından onaylandı.

3.2.2. İmmünohistokimya Boyama Yöntemi

Seçilen olgulara immünohistokimyasal olarak E Kadherin, β - Katenin, ICAM, Laminin ve Kollagen IV antikorları uygulandı.

Seçilen olguların parafin bloklarından pozitif şarjlı lamlara yaklaşık 3 mikron kalınlığında her bir vakadan 1 adet olmak üzere kesitler alındı. Lamaların üzerine blok numaraları, tanıları, uygulanacak antikor isimleri ve uygulama tarihleri yazıldı. Kesitlerin lam üzerine tam olarak yapışmaları ve deparafinizasyonu için lamalar 30 dakika boyunca 86 °C sıcaklıkta etüvde bekletildi. Boyama işlemine başlamadan önce lamalar sırasıyla ksilolde 30 dakika ve 96 °C'lık alkolde 10 dakika bekletilerek distile suya alındı.

Daha sonra kesitlere sırasıyla aşağıdaki işlemler uygulandı:

- Formalin fiksasyonu ile oluşan gizlenmiş antijenik bölgelerin açığa çıkarılması amacıyla Antijen Retrieval Reagent ile ön muamele yapıldı. Bu amaçla tüm antikorlar için Citrat/EDTA Buffer solüsyonu kullanıldı. Antijen retrieval işlemi için Laminin lamalarına Decloaking Chamber cihazında 115 °C'de 7 atm basınç altında muamele edildi; E Kaderin, β - Katenin, ICAM, Kollagen IV lamaları mikrodalga ile ısı uygulandı. Daha sonra 20 dakika oda ısısında soğumaya bırakıldı. Soğuyan lamalar distile suya alındı ve kesitlerin etrafı pap pen kalem ile çizilerek 5 dakika Fosfat Buffer Solüsyonu'nda (PBS) bekletildi.
- Endojen peroksidaz aktivitesinin önlenmesi için kesitler %3'lük hidrojen peroksitle (H_2O_2) 5 dakika inkübe edildi. Süre sonunda lamalar distile su ile yıkandı ve 2 dakika PBS'te bekletildi.
- Non-spesifik zemin boyasını önlemek için kesitler 10 dakika blokaj solüsyonu ile inkübe edildi. Süre sonunda lamalar distile su ile yıkandı ve bir sonraki aşamaya geçildi.
- Primer antikorlar damlatıldı. Kollagen 4, ICAM, E-Kadherin antikorları için 1 saat, Laminin için 2 saat, β - Katenin antikorları için ise gece inkübasyonu uygulandı. Süre sonunda lamalar 2 dakika PBS'te bekletildi.
- Primer antikora bağlanacak olan sekonder antikor solüsyonu damlatıldı ve 20 dakika inkübe edildi. Süre sonunda lamalar 2 dakika PBS'te bekletildi.
- Sekonder antikora bağlanacak olan peroksidaz-streptavidin damlatıldı ve 20 dakika inkübe edildi. Süre sonunda lamalar 2 dakika PBS'te bekletildi.
- Kesitler AEC kromojen ile en fazla 10 dakika inkübe edildi ve görünür hale getirildi. Süre sonunda lamalar distile su ile yıkandı.

- Lamlar 30 saniye Mayer Hematoksilen’inde bekletildikten sonra distile su ile yıkandı. 2 dakika bekledikten sonra tüm preparatlar su bazlı kapatma malzemesiyle kapatılarak ışık mikroskobunda incelemeye hazır hale getirildi.

3.2.3. Işık Mikroskobunda Değerlendirme Ölçütleri

İmmunhistokimyasal boyama yöntemi ile uygulanan lamlar Olympus BX60 Işık Mikroskobu kullanılarak değerlendirildi.

Uygulanan antikorların immunreaksiyon veren lokalizasyonları aşağıdaki gibidir:

- β - Katenin sitoplazmik, membranöz ve nükleer
- ICAM ve E- kaderinmembranöz
- Laminin Ve Kollagen IVbazal membran

Değerlendirmelerin tümü semi kantitatif yapıldı.

3.2.3.1. β - Katenin, ICAM ve E- kaderinin Değerlendirilmesi

Tüm olgularda fibrotik duvarı döşeyen epitelin tamamı tarandı. Değerlendirme yapılırken boyanmanın şiddeti ve boyanma yaygınlığı gözönüne alındı. Döşeyici epitelin on büyük büyütme alanı seçilerek fotoğrafı çekildi. Olympus Analysis 5 görüntü analiz sistemi kullanarak boyanan alanların boyanma göstermeyen alanlara göre yüzdesi hesaplandı.

3.2.3.2. Laminin ve Kollagen IV’in Değerlendirilmesi

Tüm olgularda fibrotik duvarı döşeyen epitel ile bağ dokusu sınırındaki bazal membran tarandı. On büyük büyütme alanı seçildi. Bu alanlar içinde bazal

membrandaki immun reaksiyonun devamlılığı incelenerek devamlı boyanma gösteren alanların ve kesintili boyanma gösteren alanların toplam alana göre yüzdesi hesaplandı.

3.2.4. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiş ve parametrelerin normal dağılım göstermediği saptandı. Parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve anlamlılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Parametrelerin grup içi değerlendirmelerinde Friedman testi ve post hoc test olarak Wilcoxon sign testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2012 ve Ocak 2016 tarihleri arasında patolojik tanısı pOKK, Ameloblastom ve Dentigeröz Kist olan toplam 45 olgu dahil edildi.

4.1. β - Katenin

4.1.1.Histopatolojik Bulgular

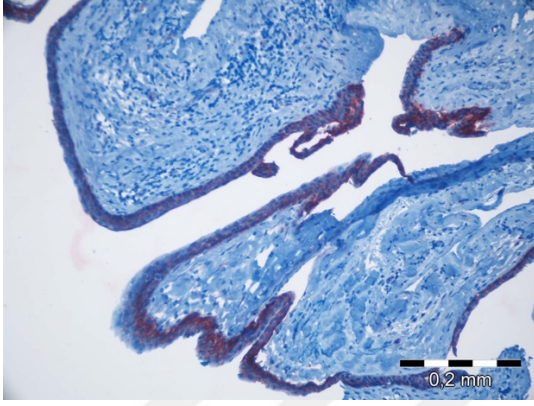
4.1.1.1.Dentigeröz Kist (DK)

On beş DK olgusuna imminohistokimyasal yöntemle uygulanan β - Katenin ile olguların 7'sinde (7/15) kist epitelinin tamamında güçlü stoplazmik, membranöz ve nükleer boyanma gözlemlendi (Resim 1). Bu olguların 6'sında (6/15) epitelin kalan %10'luk alanında orta derecede stoplazmik, membranöz ve nükleer boyanma izlendi. Bunlardan birinde ise (1/15) epitelin %5'inde orta derecede, kalan % 5'inde ise zayıf stoplazmik, membranöz ve nükleer boyanma saptandı (Resim 2). Yalnızca 1 olguda epitelin % 40'ında güçlü, kalan % 60'ında ise orta derecede stoplazmik, membranöz ve nükleer boyanma görüldü. Bu grupta olguların hiçbirinde %100 boyanmayan alan yoktu (Tablo 2).

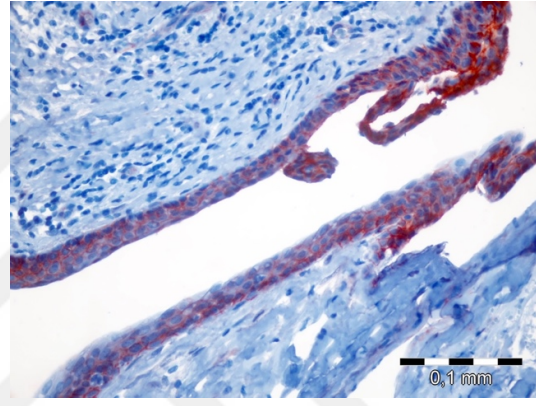
Tablo 2: DK'lerin β - Katenin antikoruna ile boyanma yoğunlukları ve güçleri

olgular	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
---------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----

yok	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
zayıf	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0
orta	10	10	60	10	10	0	10	5	0	0	0	0	0	0	10
güçlü	90	90	40	90	90	100	90	90	100	100	100	100	100	100	90

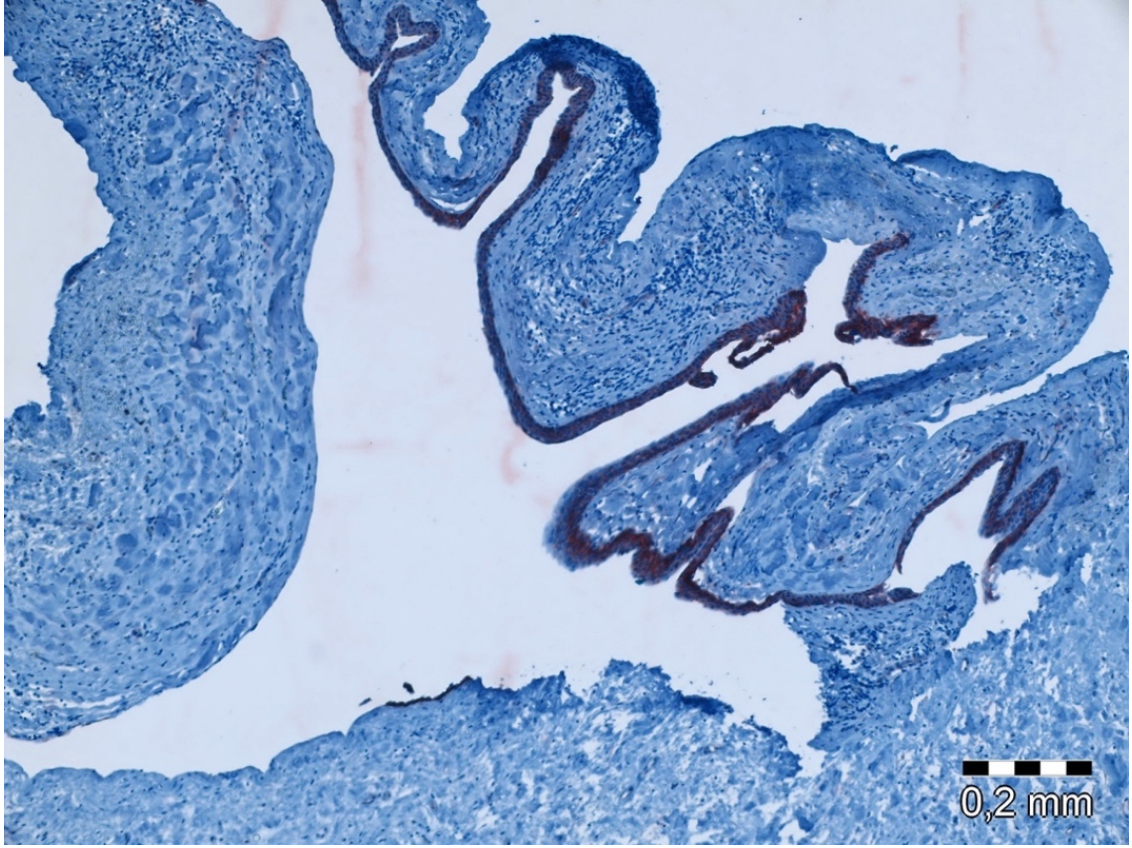


a. β -katenin antikoruna x200



b. β -katenin antikoruna x400

Resim 1: Kist duvarını döşeyen epitelin tamamında β -katenin antikoruna ile yaygın ve güçlü boyanma

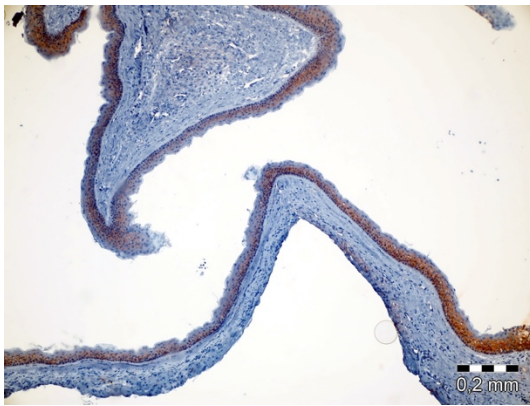


Resim 2: Kist duvarını döşeyen epitelde yaygın ve güçlü boyanma (β -katenin antikoruna x100)

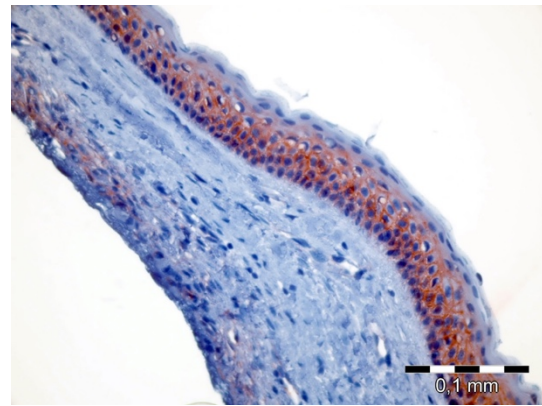
4.1.1.2. Parakeratotik Odontojen Keratokist (pOKK)

On beş pOKK olgusuna immunohistokimyasal yöntemle uygulanan β -Katenin ile olguların 4'ünde (4/15) kist epitelinin % 80'inde güçlü stoplazmik, membranöz ve nükleer boyanma gözlemlendi (Resim 3). Bu 4 olguda epitelin %10'unda orta derecede, %10'unda zayıf derecede stoplazmik, membranöz ve nükleer boyanma izlendi. 1 olguda epitelin %70'i güçlü stoplazmik, membranöz ve nükleer boyanma gösterdi, bu olguda kalan % 20'lik alan orta derecede, %10'luk alan ise zayıf stoplazmik, membranöz ve nükleer boyanma saptandı. 3 olguda epitelin %60'ında güçlü stoplazmik, membranöz ve nükleer boyanma izlendi. Bu üç olgunun birinde kalan epitelin %40'ı orta derecede stoplazmik, membranöz ve nükleer boyanma gösterdi. Bu 3 olgunun birinde epitelin % 30'u orta derecede, kalanı zayıf; diğerinde ise %20 'sinde orta derecede, %20 'sinde

zayıf stoplazmik, membranöz ve nükleer boyanma saptandı. Olguların 3'ünde (3/15) epitel alanının yarısında güçlü stoplazmik, membranöz ve nükleer boyanma izlendi. Bu 3 olgunun 2'sinde (2/3) kalan epitel alanının % 30'unda orta derecede, %20'sinde zayıf stoplazmik, membranöz ve nükleer boyanma; birinde ise epitelin % 40'ında orta derecede, %10'unda zayıf stoplazmik, membranöz ve nükleer boyanma gözlemlendi. Olguların 1'inde (1/15) epitelin % 40'ı güçlü, % 30'u orta, % 30'u zayıf boyanma izlendi. Kalan 4 olguda (4/15) epitelin % 20'sinde güçlü stoplazmik, membranöz ve nükleer boyanma saptandı. Bunların 2'sinde (2/4) epitelin kalan % 80'lik alanın yarısı orta derecede, yarısı ise zayıf stoplazmik, membranöz ve nükleer boyanma gösterdi. Bunların birinde epitelin yarısı orta, kalan % 20'si zayıf boyanma gösterirken kalanında boyanma saptanmadı. Diğerinde ise epitelin % 30'u orta, % 50'si zayıf stoplazmik, membranöz ve nükleer boyanma izlendi (Tablo 3).



a. β -katenin antikoruna x400



b. β -katenin antikoruna x400

Resim 3: Kist duvarını döşeyen epitelde β -katenin antikoruna ile yaygın ve güçlü boyanma

Tablo 3: pOKK'lerin β - Katenin antikoruna ile boyanma yoğunlukları ve güçleri

olgular	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
yok	25	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0
zayıf	30	0	10	20	40	10	20	20	10	50	20	10	40	10	10
orta	30	40	10	20	40	10	50	30	40	30	30	10	40	10	30
güçlü	40	60	80	60	20	80	20	50	20	20	50	80	20	80	60

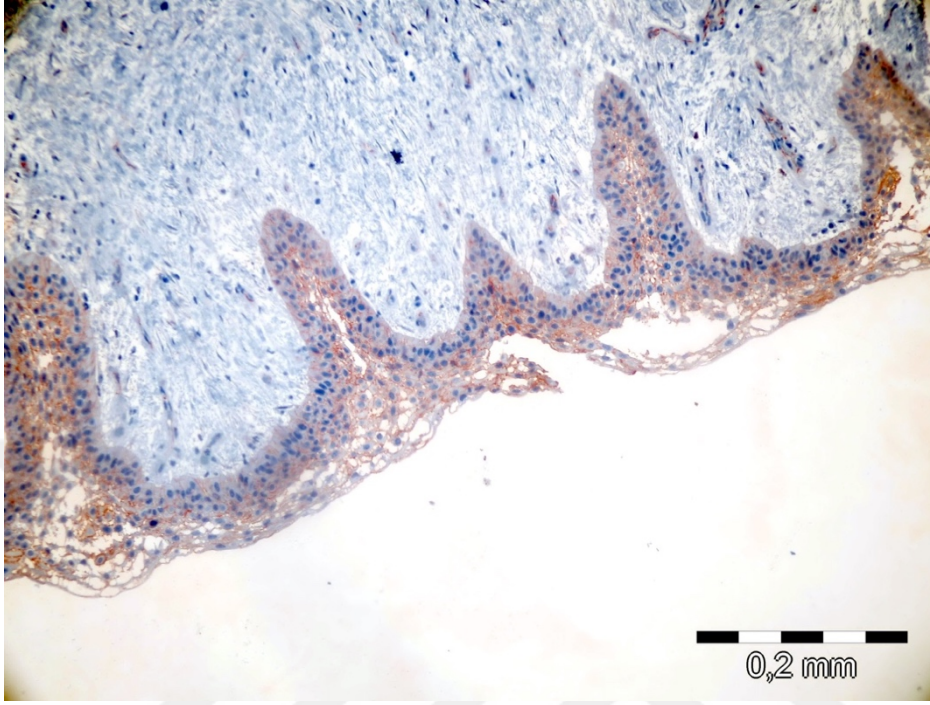
4.1.1.3. Ameloblastom

On beş ameloblastom olgusuna immunhistokimyasal yöntemle uygulanan β -Katenin ile olguların birinde epitelin %80'inde güçlü, kalan %20'sinde ise zayıf sitoplazmik, membranöz ve nükleer boyanma görüldü (Resim 4, 5). Gene olguların birinde epitelin %70'inde güçlü, %20'sinde orta derecede, %10'unda ise zayıf sitoplazmik, membranöz ve nükleer boyanma saptandı. İki olguda epitelin %60'ında güçlü boyanma görüldü. Bunlardan birinde %30'unda orta derecede, %5'inde ise zayıf sitoplazmik, membranöz ve nükleer boyanma saptandı. Bu olguda epitelin kalanında boyanma görülmedi. Diğerinde ise epitelin %20'sinde orta, %10'unda zayıf boyanma izlendi. Bu olguda da epitelin %10'unda boyanma yoktu. 5 olguda kist duvarını döşeyen epitelin yarısında güçlü boyanma görüldü. Bunlardan birinde kalan epitel alanında zayıf ekspresyon vardı. Bir diğerinde kalan epitelinin %40'ı zayıf ekspresyon gösterirken, %10'ununda ise immunreaksiyon görülmedi. Bu beş olgudan bir diğerinde epitelin %40'unda orta derecede, %10'sinde ise zayıf boyanma, diğerinde epitelin %30'unda orta derecede, %20'sinde ise zayıf boyanma ve sonucunda epitelin %10'unda orta derecede, %40'ında ise zayıf boyanma saptandı. 1 olguda epitelin %40 güçlü boyandı. Bu olguda epitelin %10'u orta ve %40'ı zayıf boyandı. Epitelin kalan bölümünde ise immunreaksiyon görülmedi. Bir olguda epitelin %20'si güçlü, %30'u orta, %20'si zayıf boyanma gösterdi. Bu olguda epitelin %30'unda boyanma yoktu. Bir olguda epitelin

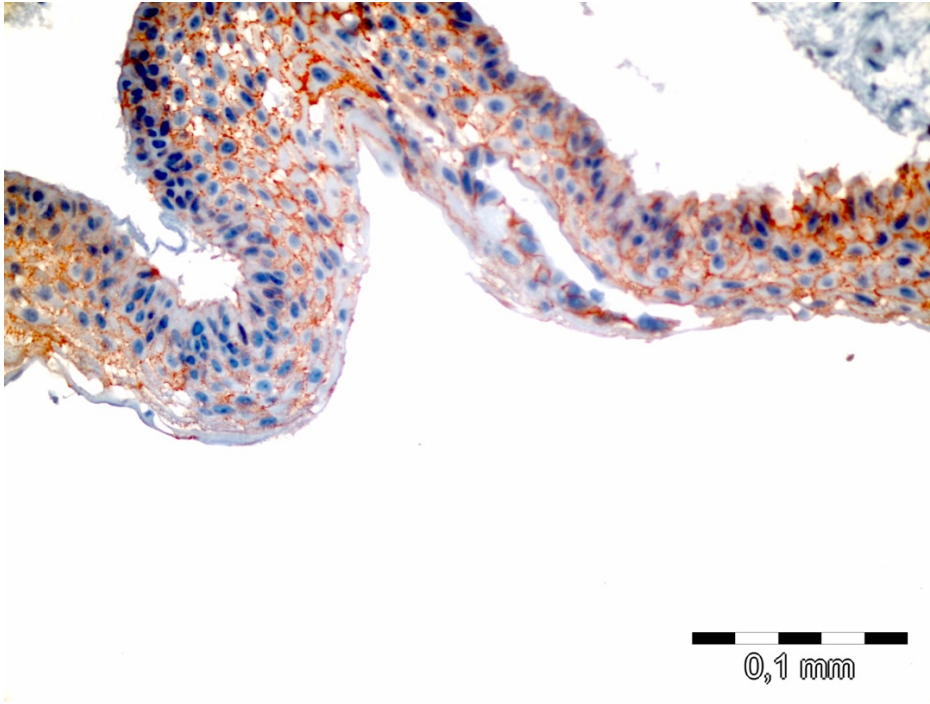
sadece %10'unda güçlü ekspresyon görüldü. Bu olguda epitelin %10'u orta, %40'ı zayıf boyandı. Kalan bölümde ise boyanma saptanmadı. Bir olguda epitelin yalnızca %5'i güçlü ekspresyon gösterdi, %15'inde ekspresyon orta iken %80'i zayıf boyandı. Bu olguda epitelin %5'inde ise boyanma görülmedi. İki olguda epitelde hiç güçlü ekspresyon yoktu ve %60'ı zayıf ekspresyon göstermekteydi Bunlardan birinde epitelin %20'sinde orta derecede boyanma vardı, %20'sinde ise hiç boyanma yoktu. Kalan olguda ise epitelin %10'unda orta derecede boyanma izlendi. Bu olgunun kalan bölümünde immunreaksiyon saptanmadı. (Tablo 4).

Tablo 4: Ameloblastomların β - Katenin antikoru ile boyanma yoğunlukları ve güçleri

olgular	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
yok	30	10	30	10	10	10	5	0	20	0	0	0	5	0	0
zayıf	20	40	60	40	10	40	80	10	60	20	40	50	5	10	20
orta	30	10	10	0	20	10	15	40	20	30	10	0	30	20	0
güçlü	20	40	0	50	60	10	5	50	0	50	50	50	60	70	80



Resim 4: Lezyonu döşeyen epitelinde yaygın ve güçlü boyanma (β -katenin antikoruna x200)



Resim 5: Lezyonu döşeyen epitelinde yaygın ve güçlü boyanma (β -katenin antikoruna x400)

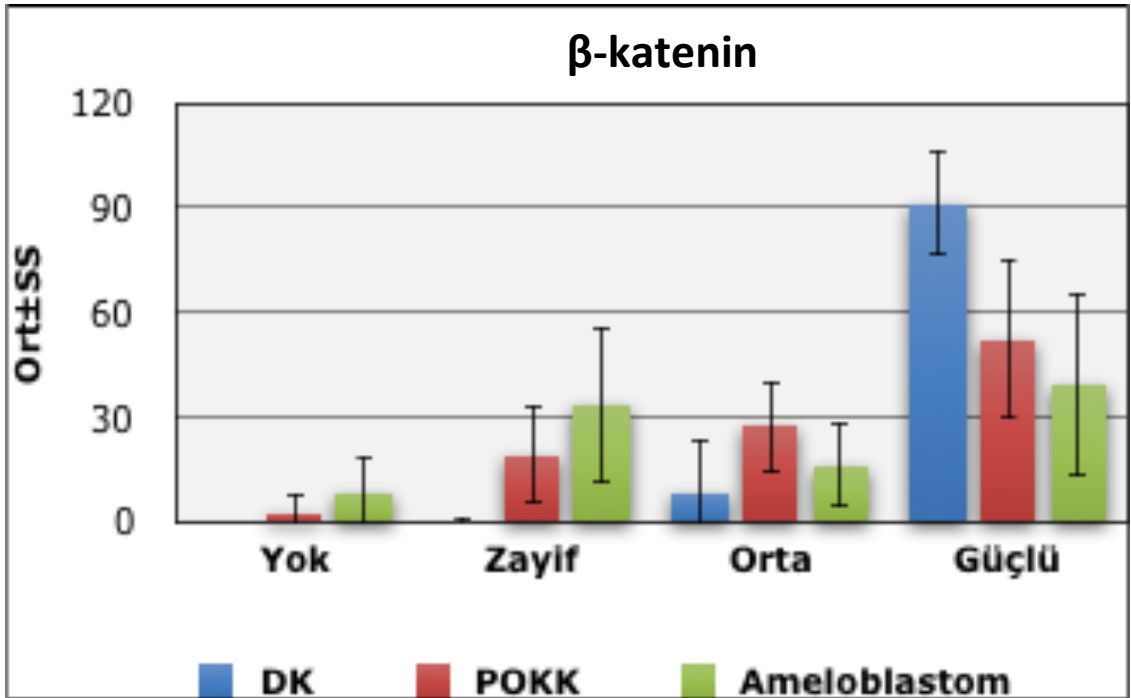
4.1.2. İstatistiksel Bulgular

Tablo 5: Grupların β - Katenin ile boyanmasına göre değerlendirilmesi

β - Katenin	DK	pOKK	Ameloblastom	p
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Yok	0±0 (0)	2,19±6,57 (0)	8,67±10,43 (5)	0,001*
Zayıf	0,33±1,29 (0)	19,38±13,89 (15)	33,67±22,4 (40)	0,001*
Orta	8,33±15,08 (5)	27,5±12,91 (30)	16,33±12,32 (15)	0,001*
Güçlü	91,33±15,06 (90)	52,5±22,95 (55)	39,67±26,08 (50)	0,001*
p	0,001*	0,001*	0,016*	

1Kruskal Wallis test 2 Friedman Test

*p<0.05



Gruplar arasında β - Katenin ile boyanmama düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.001$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Ameloblastom grubunun β - Katenin boyanmama düzeyleri, DK ($p:0.001$) ve POKK ($p:0.011$) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). DK ve POKK grupları arasında β - Katenin boyanmama düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p:0.164$; $p>0.05$).

Gruplar arasında β - Katenin ile zayıf boyanma düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.001$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; DK grubunun β - Katenin ile zayıf boyanma düzeyleri, POKK ve Ameloblastom gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0.001$; $p<0.05$). POKK ve Ameloblastom grupları arasında β - Katenin ile zayıf boyanma düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p:0.074$; $p>0.05$).

Gruplar arasında β - Katenin ile orta boyanma düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.001$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; DK grubunun β - Katenin ile orta boyanma düzeyleri, pOKK ($p:0.001$) ve Ameloblastom ($p:0.020$) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Ameloblastom grubunun β - Katenin ile orta boyanma düzeyleri, pOKK grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ($p:0.028$; $p<0.05$).

Gruplar arasında β - Katenin ile güçlü boyanma düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.001$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; DK grubunun β - Katenin ile güçlü boyanma düzeyleri,

pOKK ve Ameloblastom gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p:0.001$; $p<0.05$). pOKK ve Ameloblastom grupları arasında β - Katenin ile güçlü boyanma düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p:0.143$; $p>0.05$).

DK grubunun β - Katenin ile boyanmama, zayıf boyanma, orta boyanma ve güçlü boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.001$; $p<0.05$). Anlamlılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; DK grubunun β - Katenin ile güçlü boyanma düzeyleri, boyanmama, zayıf boyanma ve orta boyanma düzeylerinden anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p:0.001$; $p<0.05$). DK grubunun β - Katenin ile orta boyanma düzeyleri, boyanmama ($p:0.008$) ve zayıf boyanma ($p:0.011$) düzeylerinden anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.05$). Boyanmama ve zayıf boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p:0.317$; $p>0.05$).

pOKK grubunun β - Katenin ile boyanmama, zayıf boyanma, orta boyanma ve güçlü boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.001$; $p<0.05$). Anlamlılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; pOKK grubunun β - Katenin ile güçlü boyanma düzeyleri, boyanmama ($p:0.001$), zayıf boyanma ($p:0.004$) ve orta boyanma ($p:0.021$) düzeylerinden anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.05$). pOKK grubunun β - Katenin ile orta boyanma düzeyleri, boyanmamadan anlamlı şekilde yüksekken ($p:0.001$; $p<0.05$); zayıf boyanma ile orta boyanma arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($p:0.057$; $p>0.05$). Zayıf boyanma düzeyleri, boyanmamadan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0.001$; $p<0.05$).

Ameloblastom grubunun β - Katenin ile boyanmama, zayıf boyanma, orta boyanma ve güçlü boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık

bulunmaktadır (p:0.016; p<0.05). Anlamlılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Ameloblastom grubunun β - Katenin ile güçlü boyanma düzeyleri, boyanmama (p:0.006) ve orta boyanma (p:0.013) düzeylerinden anlamlı şekilde yüksek bulundu (p<0.05). Ameloblastom grubunun β - Katenin ile zayıf boyanma düzeyleri, boyanmama (p:0.002) ve orta boyanma (p:0.043) düzeylerinden anlamlı şekilde yüksek bulundu (p<0.05). Zayıf boyanma ile orta boyanma arasında anlamlı bir farklılık yoktur (p:0.083; p>0.05). Zayıf boyanma ile güçlü boyanma arasında anlamlı bir farklılık yoktu (p:0.723; p>0.05).

4.2. E- Kadherin

4.2.1. Histopatolojik Bulgular

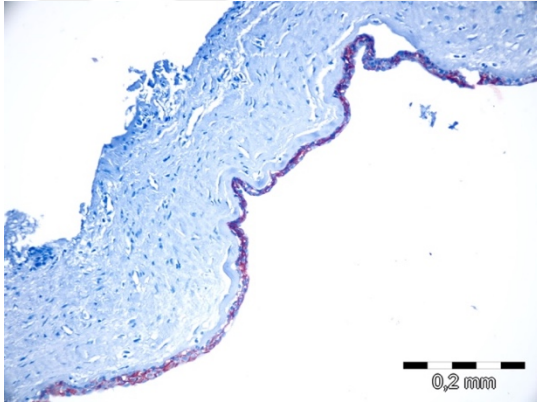
4.2.1.1 Dentigeröz Kist (DK)

On beş DK olgusuna imminohistokimyasal yöntemle uygulanan E Kaderin ile olguların 11'inde (11/15) kist epitelinin tamamında güçlü membranöz boyanma gözlemlendi (Resim 6, 7). Bu olguların 1'inde (1/15) epitelin %90'lık alanında güçlü, kalan kısmının yarısında orta, yarısında ise zayıf membranöz boyanma izlendi. 2 olguda (2/15) epitelin %80'inde güçlü boyanma izlenirken bu 2 vakadan birinde kalan epitel orta derecede; diğerinde ise kalan epitelin % 10'u orta, %10' unun zayıf membranöz boyanma gösterdiği saptandı.

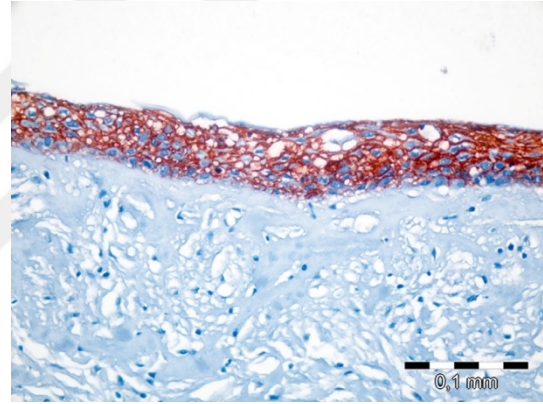
Yalnızca 1 olguda epitelin % 40'ında güçlü, % 40'ında orta, % 20'sinde ise zayıf derecede membranöz boyanma görüldü. Bu grupta olguların hiçbirinde %100 boyanmayan alan yoktur (Tablo 6).

Tablo 6: DK'lerin E-Kadherin antikoruna ile boyanma yoğunlukları ve güçleri

olgular	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
yok	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
zayıf	0	0	20	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
orta	0	20	40	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
güçlü	100	80	40	100	80	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

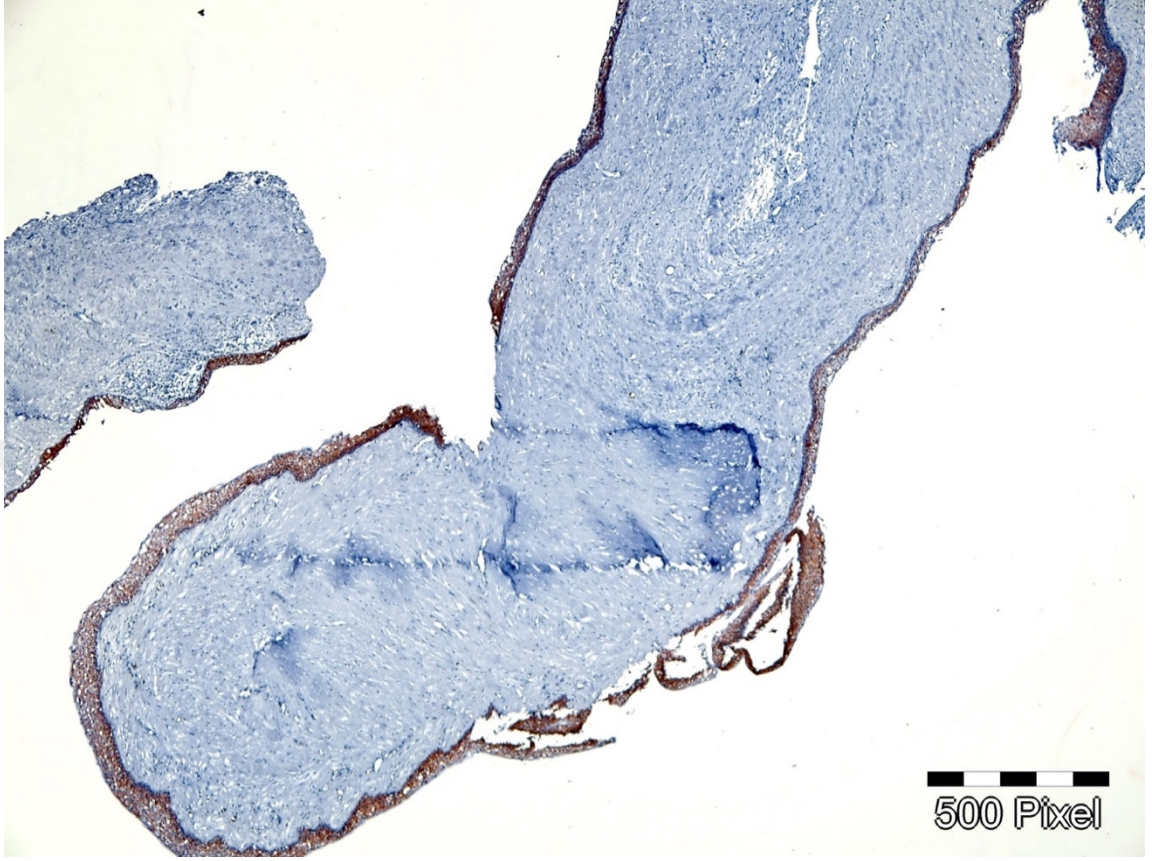


a. E-Kadherin antikoruna x200



b. E-Kadherin antikoruna x400

Resim 6: Kist duvarını döşeyen epitelde E-Kadherin antikoruna ile güçlü boyanma



Resim 7: Kist duvarını döşeyen epitelde yaygın ve güçlü boyanma (E-Kadherin antikor x40)

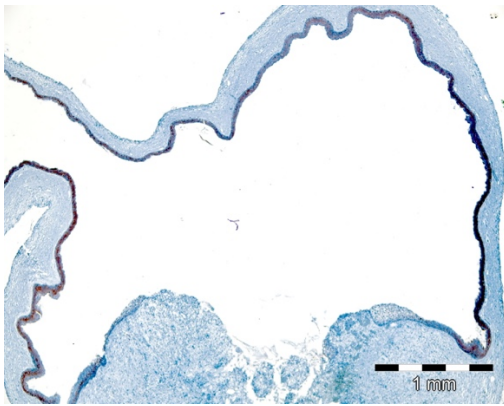
4.2.1.2. Parakeratotik Odontojen Keratokist (pOKK)

On beş pOKK olgusuna immünohistokimyasal yöntemle uygulanan E Kaderin ile olguların 10'unda (10/15) kist epitelinin % 80'inde güçlü membranöz boyanma gözlemlendi (Resim 8, 9). Bu 10 olgunun 6'sında (6/10) epitelin %10'unda orta derecede, %10'unda zayıf derecede membranöz boyanma izlendi. 3'ünde (3/10) epitelin %15'inde orta derecede, %5'inde zayıf derecede membranöz boyanma, 1'inde (1/10) ise kalan epitelin tamamında orta derecede boyanma gözlemlendi. Olguların 3'ünde (3/15) %70'i güçlü membranöz boyanma saptandı, bu 3 olgunun 1'inde (1/3) epitelin % 20'si orta, %10'u zayıf; diğerinde ise epitelin%10'u orta, % 20'si zayıf boyanma gösterdi. Bu 3 olgunun 1'inde ise kalan epitel zayıf boyandı. 1 olguda (1/15) epitelin % 20'sinde güçlü, kalan

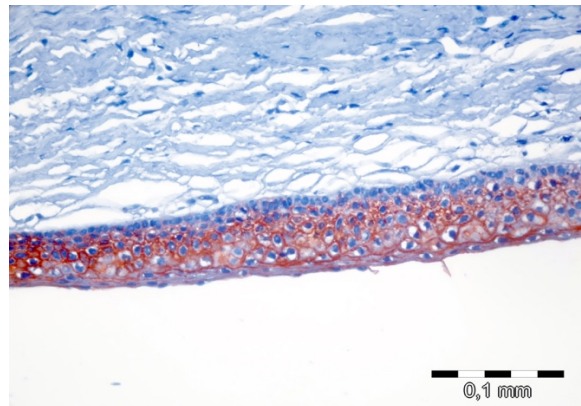
epitelin yarısında orta diğer yarısında zayıf derecede membranöz boyanma izlendi. 1 olguda (1/15) ise epitelin % 10'unda güçlü, % 65'inde orta, % 20'sinde zayıf membranöz boyanma görülürken; epitelin %5'inin boyanmadığı görüldü (Tablo 7).

Tablo 7: pOKK'lerin E-Kadherin antikoruna ile boyanma yoğunlukları ve güçleri

olgular	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
yok	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0
zayıf	10	10	20	10	40	20	20	10	5	10	10	5	30	5	0
orta	10	10	20	10	40	10	65	10	15	10	10	15	0	15	20
güçlü	80	80	60	80	20	70	10	80	80	80	80	80	70	80	80

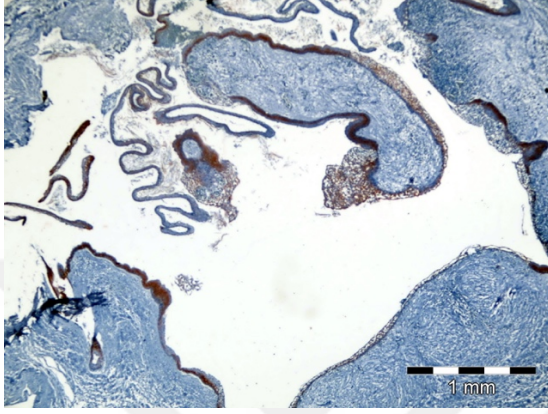


a. E-Kadherin antikoruna x40

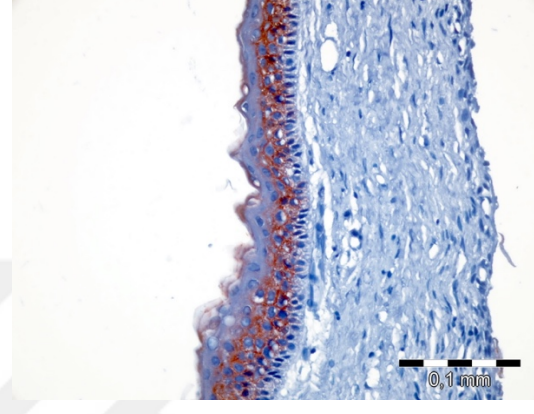


b. E-Kadherin antikoruna x400

Resim 8: Kist duvarını döşeyen epitelde E-Kadherin antikoruna ile yaygın ve güçlü boyanma



a. E-Kadherin antikorü x40



b. E-Kadherin antikorü x400

Resim 9: Kist duvarını döşeyen epitelde E-Kadherin antikorü ile yaygın ve güçlü boyanma

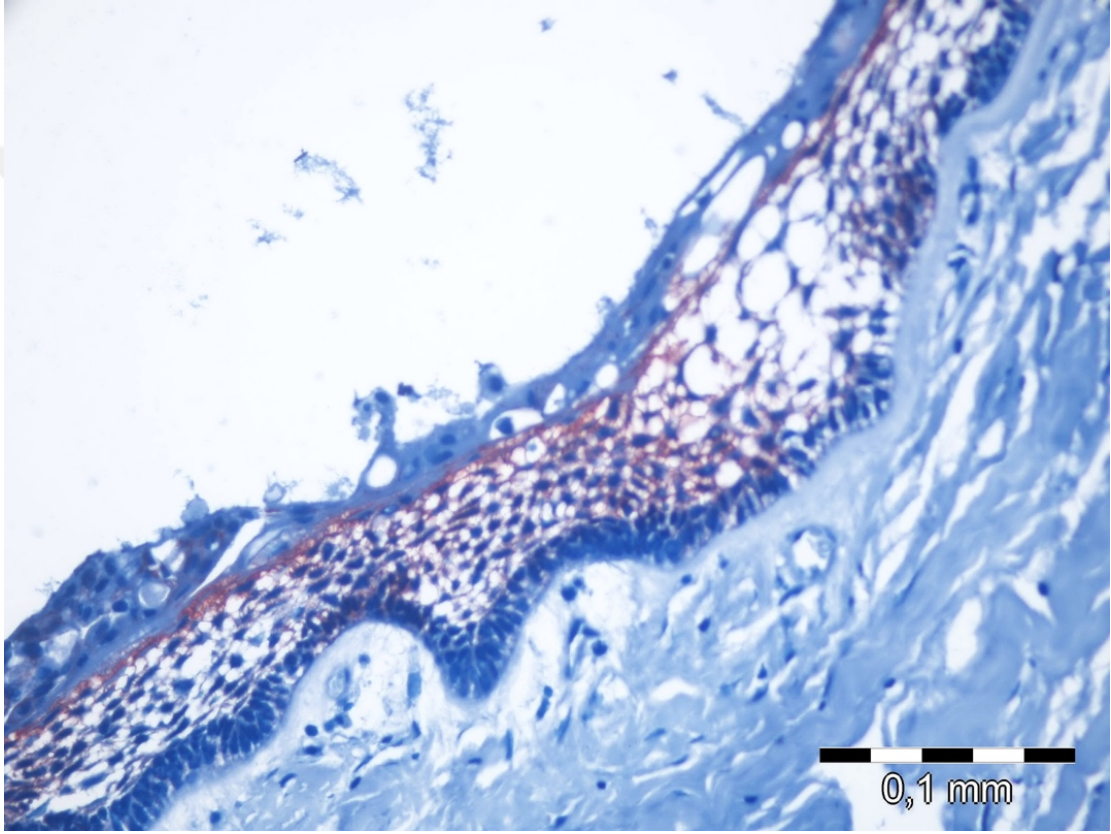
4.2.1.3. Ameloblastom

On beş ameloblastom olgusuna imminohistokimyasal yöntemle uygulanan E Kaderin ile olguların 1'inde (1/15) kist epitelinin % 90'ında güçlü, % 10'unda orta derecede membranöz boyanma gözlemlendi (Resim 10). Yine 1 olguda (1/15) kist epitelinin % 80'inde güçlü membranöz boyanma izlendi. Kalan epitel %5 orta, % 15 zayıf membranöz boyanma gösterdi. Olguların 3'ünde (3/15) epitelin % 70'inde güçlü membranöz boyanma saptanırken (Resim 11); bu olguların 2'sinde (2/3) epitelin % 5'i orta , % 20'si zayıf boyanma gösterdi ve % 5'i boyanmadı. Diğer olguda ise (1/3) % 15

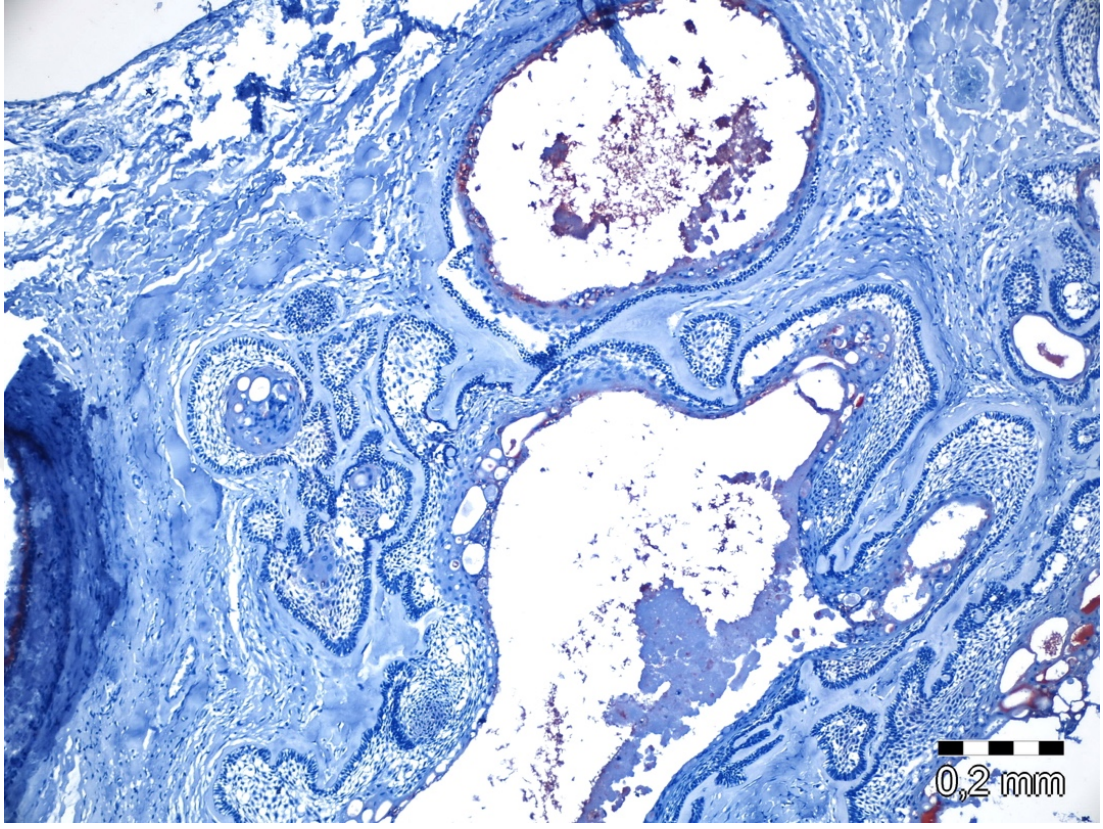
orta, % 10 zayıf boyanma izlenirken; % 5'inin boyanmadığı saptandı. 2 olguda (2/15) epitelin % 60'ında güçlü, % 20'sinde orta % 20 'sinde zayıf membranöz boyanma görüldü. olguların 3'ünde (3/15) epitelin % 50'sinde güçlü membranöz boyanma izlendi. Bu olguların 1'inde (1/3) kalan epitelin % 40'ı orta, % 10'u zayıf membranöz boyanma gösterirken; diğer olguların birinde (1/3) % 20 orta, % 30 zayıf; diğerinde (1/3) % 10 orta, % 30 zayıf membranöz boyanma saptandı ve epitelin % 10'unun hiç boyanmadığı gözlemlendi. 1 olguda (1/15) epitelin % 45'inde güçlü, % 10'unda orta, % 40'ında zayıf boyanma izlendi ve % 5'inde boyanma görülmedi. Olguların 2'sinde (2/15) epitelin % 30'unda güçlü membranöz boyanma saptandı. Bu olgulardan 1'inde (1/2) kalan epitelin % 50'si orta, %20'si zayıf boyanma gösterirken; diğer olguda (1/2) epitelin % 20'sinde orta, % 40'ında zayıf membranöz boyanma izlendi ve % 10'unun hiç boyanmadığı saptandı. 1 olguda (1/15) epitelin % 20 'sinde güçlü boyanma görüldü. Kalan epitelin yarısının orta diğer yarısının zayıf boyandığı izlendi. Olguların 1'inde (1/15) epitelin % 10'unda güçlü, % 60'ında orta, % 30'unda zayıf boyanma gözlemlendi (Tablo 8).

Tablo 8: Ameloblastom'ların E-Kadherin antikoruna ile boyanma yoğunlukları ve güçleri

olgular	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
yok	0	5	5	0	0	0	0	0	5	5	0	0	10	10	0
zayıf	0	20	20	10	15	30	40	10	10	40	30	20	30	40	20
orta	10	5	5	40	5	20	40	30	15	10	60	20	10	20	50
güçlü	90	70	70	50	80	50	20	60	70	45	10	60	50	30	30



Resim 10: Ameloblastomu dseyen epitelde yaygın ve güçlü boyanma (E-Kadherin antikoruna x400)



Resim 11: Ameloblastomu döşeyen epitelde yer yer güçlü boyanma (E-Kadherin antikoru x100)

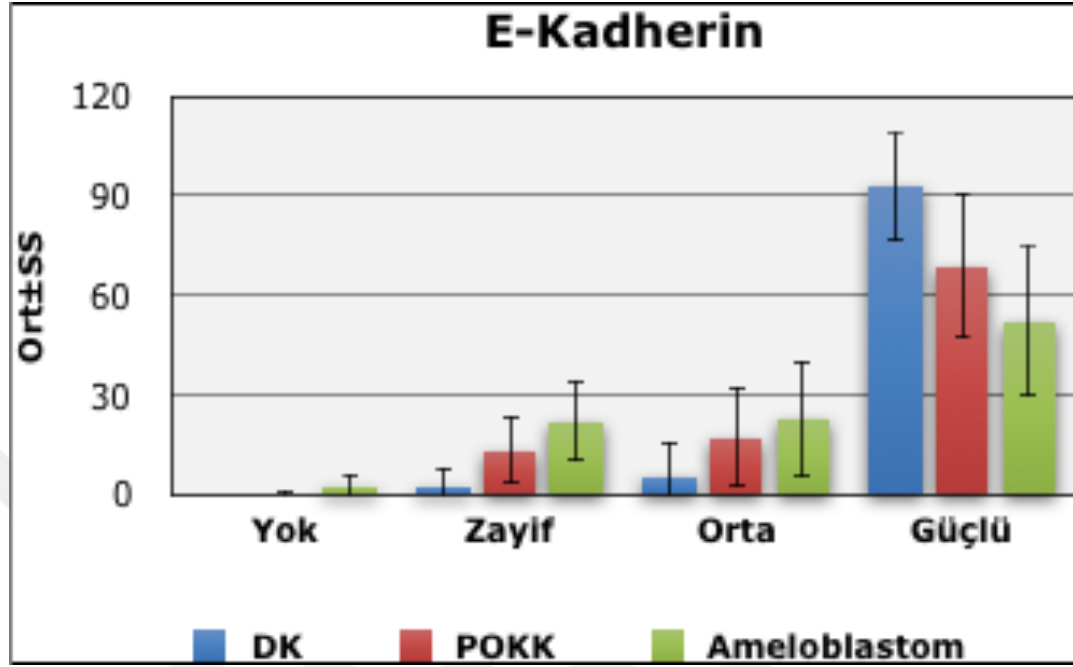
4.2.2. İstatistiksel Bulgular

Tablo 9: Grupların E-kadherin ile boyanmasına göre değerlendirilmesi

E-kadherin	DK	pOKK	Ameloblastom	¹ p
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Yok	0±0 (0)	0,31±1,25 (0)	2,67±3,72 (0)	0,005*
Zayıf	2,33±5,63 (0)	13,44±10,28 (10)	22,33±12,37 (20)	0,001*
Orta	5±11,18 (0)	17,5±15,28 (12,5)	22,67±17,51 (20)	0,001*
Güçlü	92,67±16,24 (100)	68,75±21,87 (80)	52,33±22,59 (50)	0,001*
² p	0,001*	0,001*	0,001*	

¹Kruskal Wallis test ² Friedman Test

*p<0.05



Gruplar arasında E-kadherin ile boyanmama düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.005$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Ameloblastom grubunun E-kadherin ile boyanmama düzeyleri, DK ($p:0.007$) ve pOKK ($p:0.025$) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$). DK ve pOKK grupları arasında E-kadherin ile boyanmama düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p:0.333$; $p>0.05$).

Gruplar arasında E-kadherin ile zayıf boyanma düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.001$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; DK grubunun E-kadherin ile zayıf boyanma düzeyleri, pOKK ve Ameloblastom gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p:0.001$; $p<0.05$). pOKK grubunun E-kadherin ile zayıf boyanma düzeyleri, Ameloblastom grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ($p:0.029$; $p<0.05$).

Gruplar arasında E-kadherin ile orta boyanma düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.001$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; DK grubunun E-kadherin ile orta boyanma düzeyleri, pOKK ve Ameloblastom gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0.001$; $p<0.05$). pOKK ve Ameloblastom grupları arasında E-kadherin ile orta boyanma düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p:0.505$; $p>0.05$).

Gruplar arasında E-kadherin ile güçlü boyanma düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.001$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; DK grubunun E-kadherin ile güçlü boyanma düzeyleri, pOKK ve Ameloblastom gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p:0.001$; $p<0.05$). POKK grubunun E-kadherin ile güçlü boyanma düzeyleri, Ameloblastom grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0.014$; $p<0.05$).

DK grubunun E-kadherin ile boyanmama, zayıf boyanma, orta boyanma ve güçlü boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.001$; $p<0.05$). Anlamlılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; DK grubunun E-kadherin ile güçlü boyanma düzeyleri, boyanmama, zayıf boyanma ve orta boyanma düzeylerinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p:0.001$; $p<0.05$). Boyanmama ile zayıf ve orta boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p_1:0.109$; $p_2:0.068$; $p>0.05$). Orta ve zayıf boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p:0.157$; $p>0.05$).

pOKK grubunun E-kadherin ile boyanmama, zayıf boyanma, orta boyanma ve güçlü boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır

(p:0.001; p<0.05). Anlamlılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; pOKK grubunun E-kadherin ile güçlü boyanma düzeyleri, boyanmama, zayıf boyanma ve orta boyanma düzeylerinden anlamlı şekilde yüksek bulundu (p:0.001; p<0.05). pOKK grubunun E-kadherin ile boyanmama düzeyleri, zayıf ve orta boyanmadan anlamlı şekilde düşük bulundu (p:0.001; p<0.05). Zayıf boyanma ile orta boyanma arasında anlamlı bir farklılık yoktur (p:0.251; p>0.05).

Ameloblastom grubunun E-kadherin ile boyanmama, zayıf boyanma, orta boyanma ve güçlü boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.016; p<0.05). Anlamlılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Ameloblastom grubunun E-kadherin ile güçlü boyanma düzeyleri, boyanmama (p:0.001), zayıf (p:0.008) ve orta boyanma (p:0.014) düzeylerinden anlamlı şekilde yüksek bulundu (p<0.05). Ameloblastom grubunun grubunun E-kadherin ile boyanmama düzeyleri, zayıf ve orta boyanmadan anlamlı şekilde düşük bulundu (p:0.001; p<0.05). Zayıf boyanma ile orta boyanma arasında anlamlı bir farklılık yoktur (p:0.944; p>0.05).

4.3. Intercellular Adhesion Molecule (ICAM)

4.3.1. Histopatolojik Bulgular

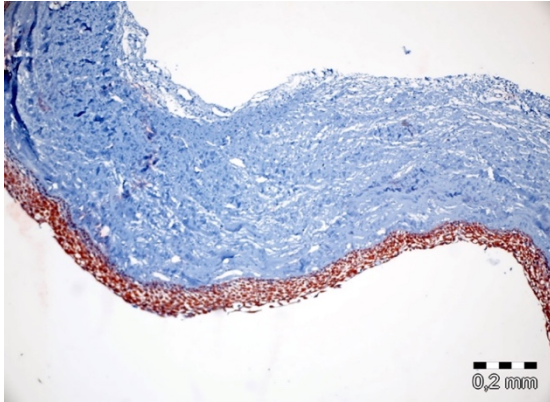
4.3.1.1. Dentigeröz Kist (DK)

On beş DK olgusuna immünohistokimyasal yöntemle uygulanan ICAM ile olguların 4'ünde (4/15) kist epitelinin tamamında güçlü membranöz boyanma gözlemlendi (Resim 12). Bu olguların 2'sinde (2/15) epitelin %90'lık alanında güçlü, kalan kısmının tamamının orta derecede membranöz boyanma izlendi. 1 olguda (1/15) epitelin %80'inde güçlü, epitelin kalanında orta derecede membranöz boyanma gösterdiği

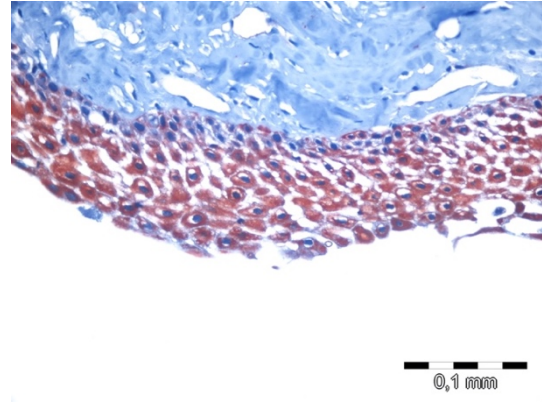
saptandı. 3 olguda (3/15) epitelin %70'inde güçlü, epitelin kalanında orta derecede membranöz boyanma gösterdiği izlendi. 2 olguda (2/15) epitelin %60'ında güçlü boyanma gözlenirken bu vakalardan birinde epitelin kalanında orta derecede ; diğer vakada ise epitelin % 30'unun orta, % 10' unun zayıf membranöz boyanma gösterdiği saptandı. 2 olguda (2/15) ise epitelin %20'sinde güçlü, epitelin % 70'inde orta, % 10'unda zayıf derecede membranöz boyanma gösterdiği saptandı. Bu grupta olguların hiçbirinde %100 boyanmayan alan yoktur (Tablo 10).

Tablo 10: DK'lerin ICAM antikoruna ile boyanma yoğunlukları ve güçleri

olgular	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
yok	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
zayıf	0	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0
orta	0	70	0	10	30	0	30	70	40	0	30	10	30	20	40
güçlü	100	20	100	90	70	100	70	20	60	100	70	90	60	80	60



a. ICAM antikoruna x100



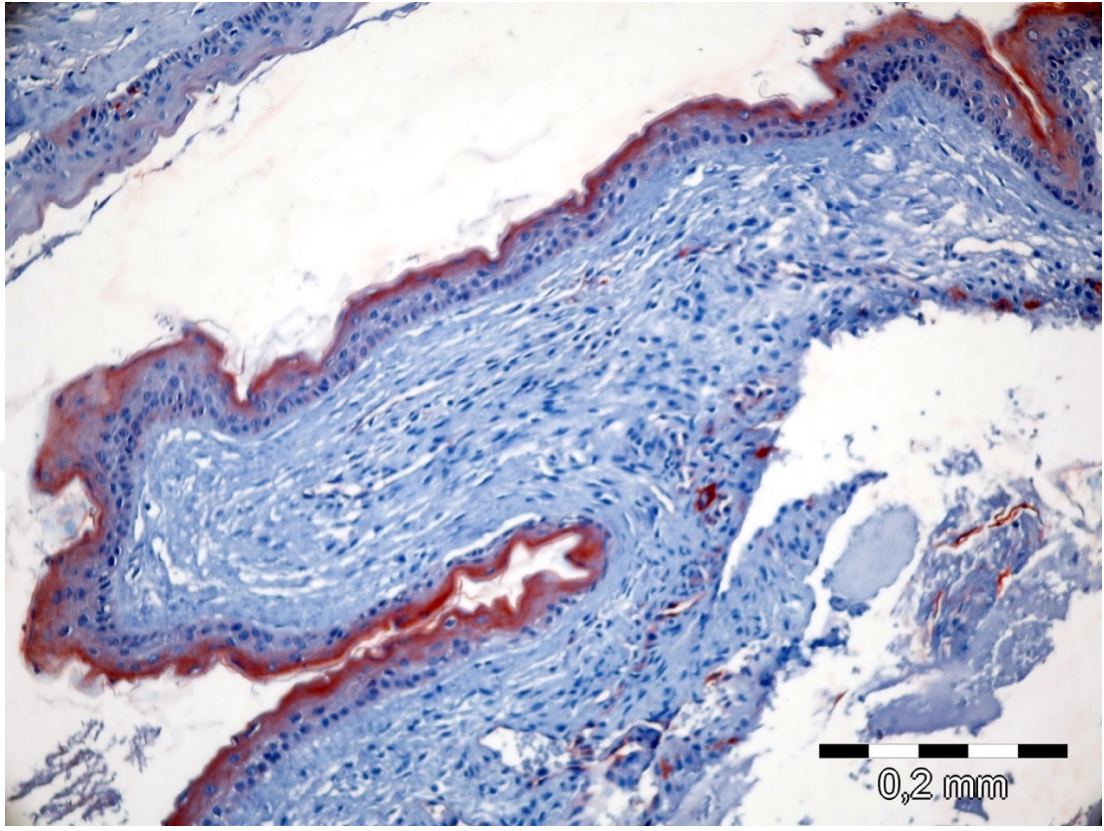
b. ICAM antikoruna x400

Resim 12: Kist duvarını döşeyen epitelde yaygın ve güçlü boyanma

4.3.1.2. Parakeratotik Odontojen Keratokist (pOKK)

On beş pOKK olgusuna imminohistokimyasal yöntemle uygulanan ICAM ile olguların 3'ünde (3/15) kist epitelinin % 40'ında güçlü membranöz boyanma gözlendi (Resim 13). Bu 3 olgunun ilkinde (1/3) epitelin %50'sinde orta derecede, %10'unda zayıf derecede membranöz boyanma izlendi. Diğer 2 olguda epitelin % 20'sinde orta derecede boyanma gözlenirken; 1'inde (1/3) epitelin %40'ında hafif derecede, diğerinde (1/3) epitelin %10'unda zayıf derecede membranöz boyanma saptandı ve %30'unun boyanmadığı izlendi.

1 olguda (1/15) epitelin % 30'unda güçlü, % 40'ında orta, % 30'unda zayıf membranöz boyanma görüldü. 2 olguda (2/15) epitelin % 20'sinde güçlü membranöz boyanma saptandı. Bunlardan 1'inde (1/2) % 60'ında orta, % 20'sinde zayıf membranöz boyanma izlendi. Diğerinde ise (1/2) % 40'ında orta, % 20'sinde zayıf membranöz boyanma saptanırken %20'sinde boyanma gözlenmedi. 6 olguda (6/15) epitelin % 5'inde güçlü membranöz boyanma saptanırken; 3 olguda (3/15) hiç güçlü boyanma gözlenmedi (Tablo 11).



Resim 13: Kist duvarını döşeyen epitelde yaygın ve güçlü boyanma (ICAM antikorü x200)

Tablo 11: pOKK'lerin ICAM antikorü ile boyanma yoğunlukları ve güçleri

olgular	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
yok	25	0	55	69	79	75	30	15	0	0	0	10	25	20	20
zayıf	25	20	40	20	10	10	10	40	10	30	40	50	50	20	25
orta	45	60	5	10	10	10	20	40	50	40	20	30	20	40	50
güçlü	5	20	0	1	1	5	40	5	40	30	40	10	5	20	5

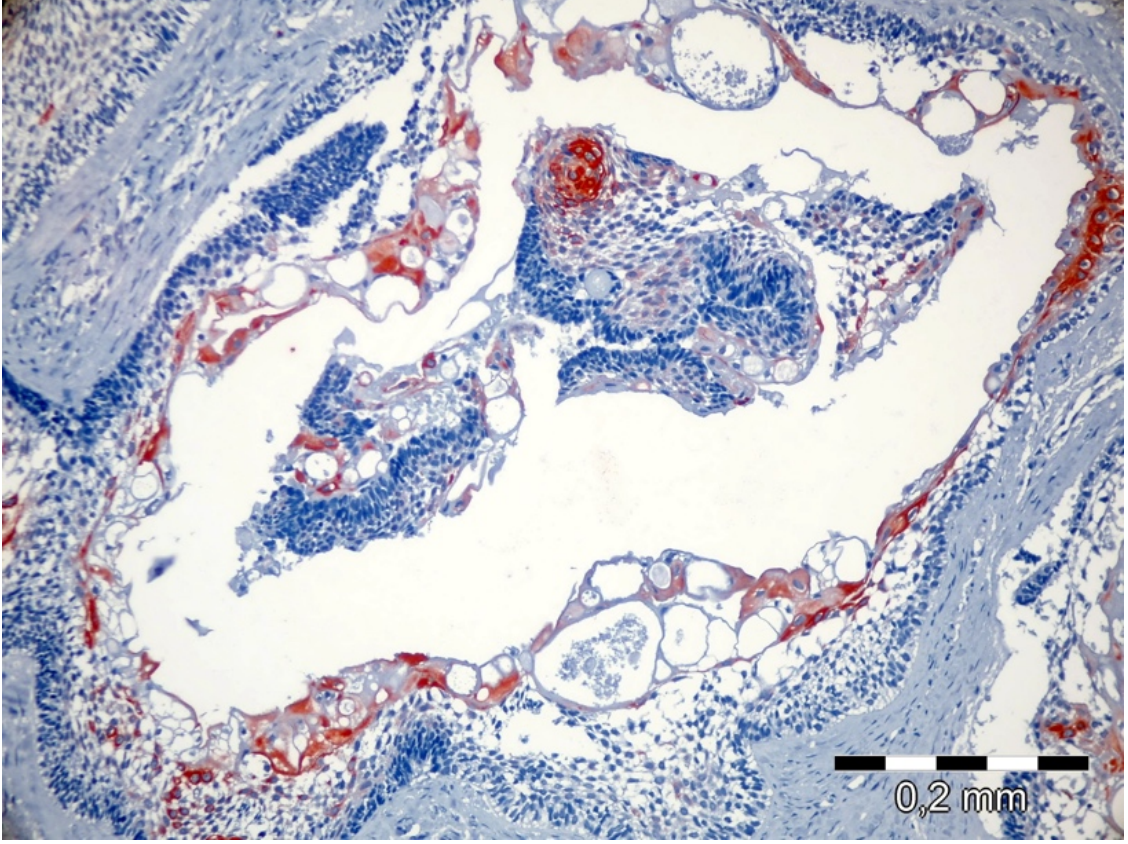
4.3.1.3.Ameloblastom

On beş ameloblastom olgusuna imminohistokimyasal yöntemle uygulanan ICAM ile olguların 1'inde (1/15) kist epitelinin % 70'inde güçlü membranöz boyanma gözlemlendi. Kalan epitelin % 15'inde orta, % 5'inde zayıf membranöz boyanma izlenirken % 10'unun hiç boyanmadığı saptandı. 3 olguda (3/15) epitelin % 60'ında güçlü, % 10'unda zayıf membranöz boyanma izlendi ve % 30'unun boyanmadığı görüldü. Olguların 1'inde (1/15) epitelin % 50'sinde güçlü, % 30'unda orta, % 10'unda zayıf membranöz boyanma saptandı. % 10'unda ise boyanma izlenmedi. 3 olguda (3/15) epitelin % 40'ında güçlü membranöz boyanma görüldü (Resim 14, 15). Bu olguların 2'sinde (2/3) kalan epitelin % 10'unda orta, % 10'unda zayıf membranöz boyanma izlenirken, % 40'ında boyanma gözlemlenmedi. Diğer olguda ise (1/3) kalan epitelin % 20'sinde orta, % 30'unda hafif membranöz boyanma görüldü, % 10'unda ise boyanma görülmedi. Olguların 3'ünde (3/15) epitelin % 30'unda güçlü membranöz boyanma saptandı. Bu olguların 2'sinde (2/3) kalan epitelin % 40'ında orta, %10'unda zayıf membranöz boyanma görüldü ve % 20'sinde boyanma izlenmedi. Diğer olguda ise (1/3) kalan epitelin % 55'inde orta, % 5'inde zayıf membranöz boyanma görülürken % 10'unda boyanma saptanmadı. 2 olguda (2/15) epitelin % 20'sinde güçlü membranöz boyanma mevcuttur. Bu olgulardan 1'inde (1/2) epitelin % 40'ında orta, % 20'sinde zayıf membranöz boyanma görülürken; % 20'sinde boyanma izlenmedi. Diğer olguda ise (1/2) kalan epitelin % 20'sinin zayıf membranöz boyandığı ve % 60'ının boyanmadığı tespit edilmiştir. 1 olguda (1/15) epitelin % 10'unda güçlü, % 40'ında orta, %5'inde zayıf boyanma görülürken kalan epitelin boyanmadığı izlenmiştir. 1 olguda (1/15) epitelin % 5'inde güçlü, % 5'inde orta, % 10'unda zayıf boyanma görülürken kalan epitelin boyanmadığı izlenmiştir (Tablo 12).

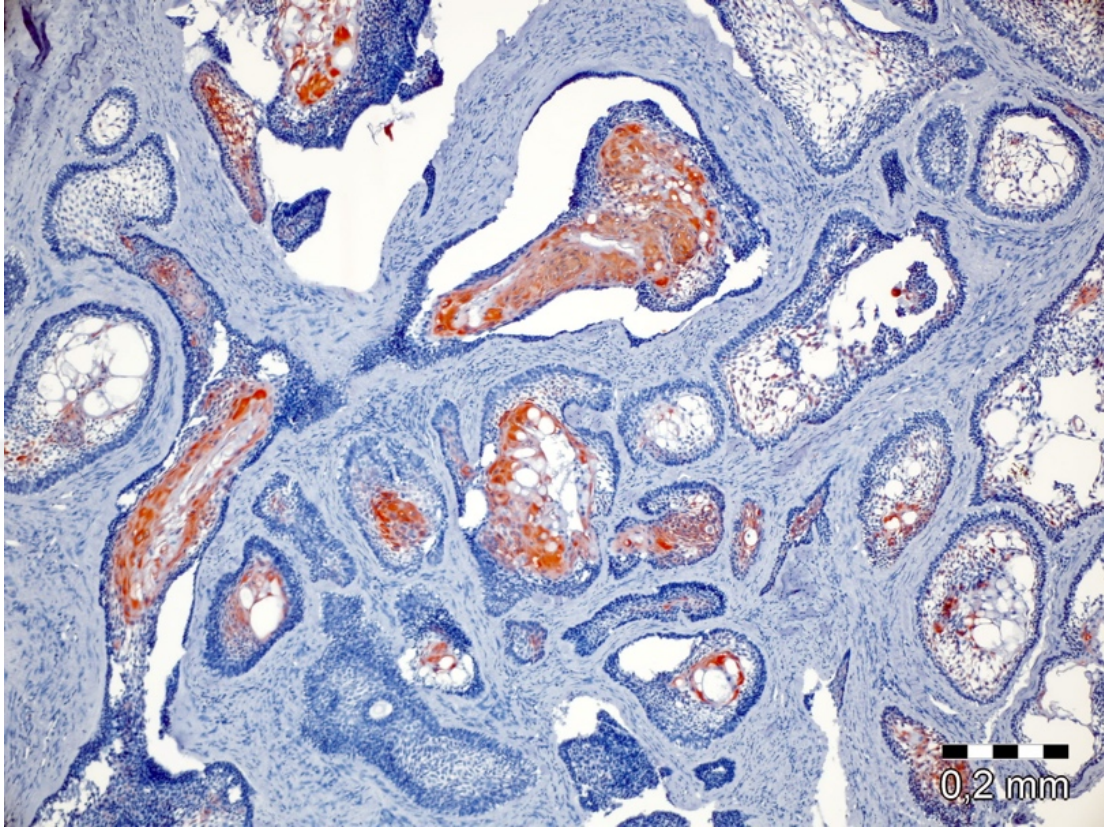
Tablo 12: Ameloblastomların ICAM antikoru ile boyanma yoğunlukları ve güçleri

olgular	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
yok	45	10	10	10	10	20	20	30	30	40	30	60	80	20	40
zayıf	5	10	5	5	30	5	10	10	10	10	10	20	10	20	10

orta	40	30	15	55	20	40	40	0	0	10	0	0	5	40	10
güçlü	10	50	70	30	40	30	30	60	60	40	60	20	5	20	40



Resim 14: Ameloblastomu döşeyen epitelde yer yer güçlü boyanma (ICAM antikoru x200)



Resim 15: Ameloblastomu döşeyen epitelde yer yer güçlü boyanma (ICAM antikorü x100)

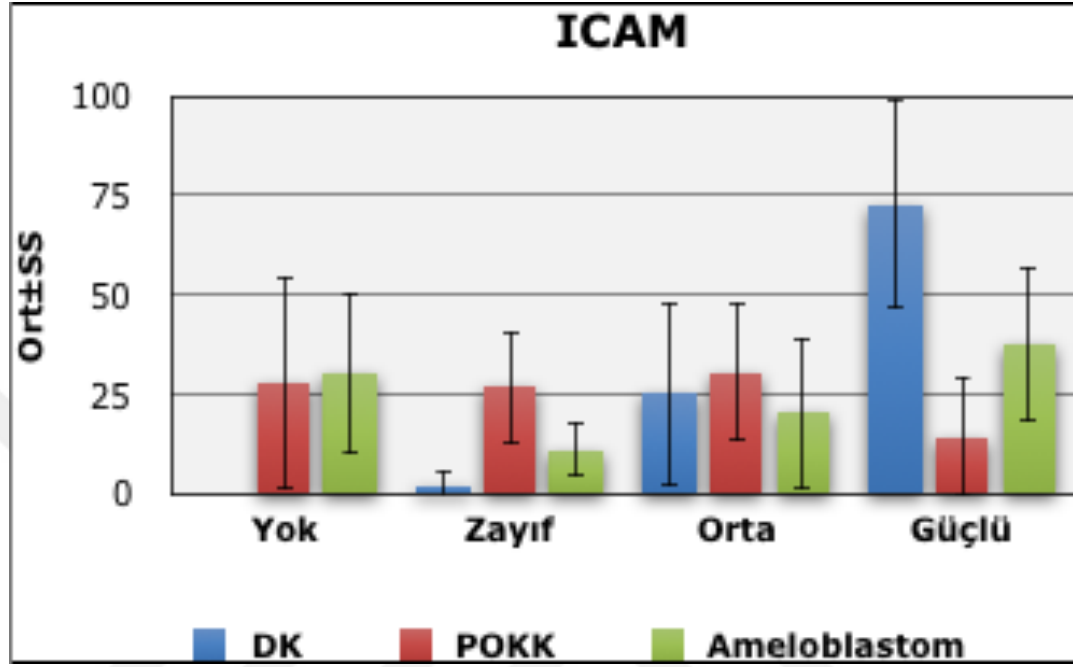
4.3.2. İstatistiksel Bulgular

Tablo 13: Grupların ICAM ile boyanmasına göre değeriendirilmesi

ICAM	DK	pOKK	Ameloblastom	¹ p
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Yok	0±0 (0)	28±27,09 (22,5)	30,33±20,22 (30)	0,001*
Zayıf	2±4,14 (0)	26,88±13,89 (25)	11,33±6,94 (10)	0,001*
Orta	25,33±23,26 (30)	30,63±17,21 (35)	20,33±18,85 (15)	0,241
Güçlü	72,67±26,31 (70)	14,5±15,03 (5)	37,67±19,54 (40)	0,001*
² p	0,001*	0,015*	0,012*	

¹Kruskal Wallis test ² Friedman Test

*p<0.05



Gruplar arasında ICAM ile boyanmama düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.001$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; DK grubunun ICAM ile boyanmama düzeyleri, pOKK ve Ameloblastom gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0.001$; $p<0.05$). pOKK ve Ameloblastom grupları arasında ICAM ile boyanmama düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p:0.462$; $p>0.05$).

Gruplar arasında ICAM ile zayıf boyanma düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.001$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; DK grubunun ICAM ile zayıf boyanma düzeyleri, pOKK ve Ameloblastom gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0.001$; $p<0.05$). Ameloblastom grubunun ICAM ile zayıf boyanma düzeyleri, pOKK grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ($p:0.001$; $p<0.05$).

Gruplar arasında ICAM ile orta boyanma düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p:0.241$; $p>0.05$).

Gruplar arasında ICAM ile güçlü boyanma düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.001$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; DK grubunun ICAM ile güçlü boyanma düzeyleri, pOKK ve Ameloblastom gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p:0.001$; $p<0.05$). Ameloblastom grubunun ICAM ile güçlü boyanma düzeyleri, pOKK grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0.002$; $p<0.05$).

DK grubunun ICAM ile boyanmama, zayıf boyanma, orta boyanma ve güçlü boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.001$; $p<0.05$). Anlamlılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; DK grubunun ICAM ile güçlü boyanma düzeyleri, boyanmama ($p:0.001$), zayıf boyanma ($p:0.001$) ve orta boyanma ($p:0.010$) düzeylerinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). DK grubunun ICAM ile orta boyanma düzeyleri, boyanmama ($p:0.003$) ve zayıf boyanma ($p:0.003$) düzeylerinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Boyanmama ve zayıf boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p:0.083$; $p>0.05$).

pOKK grubunun ICAM ile boyanmama, zayıf boyanma, orta boyanma ve güçlü boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.015$; $p<0.05$). Anlamlılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; POKK grubunun ICAM ile orta boyanma düzeyleri, güçlü boyanma düzeylerinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p:0.011$; $p<0.05$). pOKK grubunun ICAM ile boyanmama düzeyleri ile zayıf ($p:0.802$), orta ($p:0.623$) ve güçlü ($p:0.244$) boyanma düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0.05$). Zayıf boyanma ile orta ($p:0.527$) ve güçlü ($p:0.059$) boyanma düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0.05$).

Ameloblastom grubunun ICAM ile boyanmama, zayıf boyanma, orta boyanma ve güçlü boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.012; p<0.05). Anlamlılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Ameloblastom grubunun ICAM ile zayıf boyanma düzeyleri, boyanmama (p:0.006) ve güçlü boyanma (p:0.002) düzeylerinden anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p<0.05). Ameloblastom grubunun ICAM ile boyanmama düzeyleri ile orta (p:0.241) ve güçlü (p:0.454) boyanma düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık yoktur (p>0.05). Orta boyanma ile zayıf (p:0.149) ve güçlü (p:0.067) boyanma düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık yoktur (p>0.05).

4.4. Kollagen-4

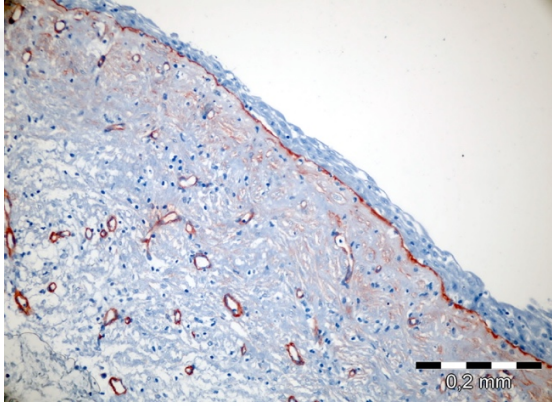
4.4.1. Histopatolojik Bulgular

4.4.1.1. Dentigeröz Kist (DK)

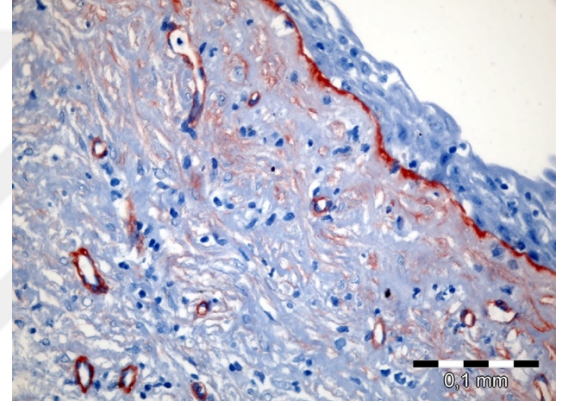
On beş DK olgusunda 9'unda (9/15) epitelin bazal membranın tamamında kesintisiz boyanma izlendi (Resim 16). 1 olguda (1/15) bazal membranın %95'inde; 5 olguda (5/15) bazal membranın % 90'ında devamlılık gösteren boyama saptandı. Bu olguların kalan bölümünde boyanma kesintili idi. Ekspresyon izlenmeyen olgu yoktu (Tablo 14).

Tablo 14: DK olgularının Kollagen-4 antikoruna ile boyanması

olgular	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
kesikli	0	0	0	0	0	0	10	10	20	0	5	0	10	10	0
devamlı	100	100	100	100	100	100	90	90	80	100	95	100	90	90	100



a. Kollagen 4 antikoru x200



b. Kollagen 4 antikoru x400

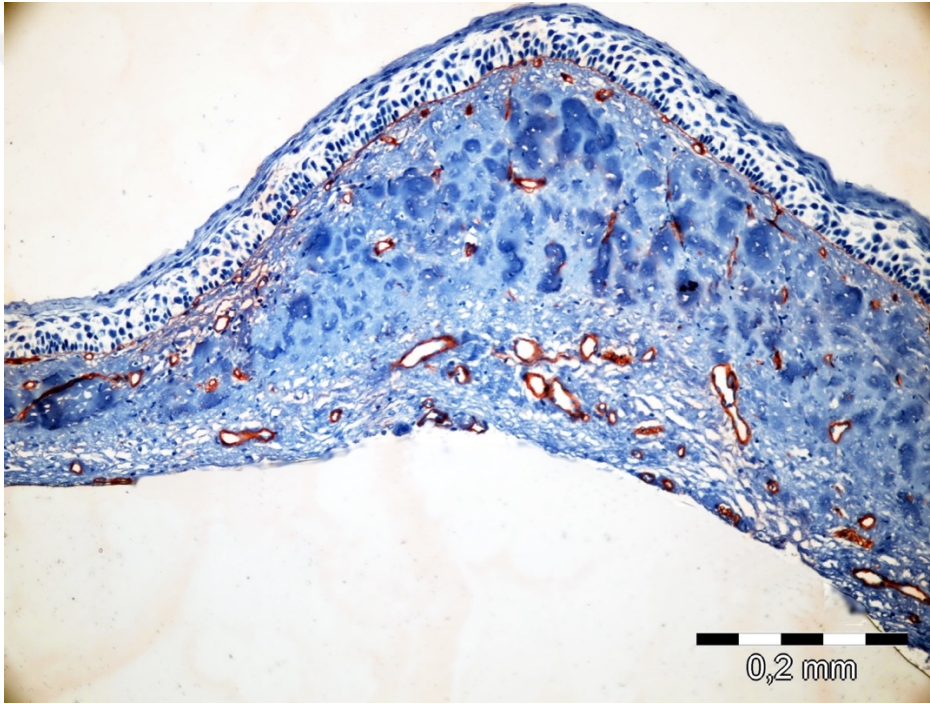
Resim 16: Dentigeröz kistte bazal membranda kollagen 4 antikoru ile kesintisiz boyanma

4.4.1.2. Parakeratotik Odontojen Keratokist (pOKK)

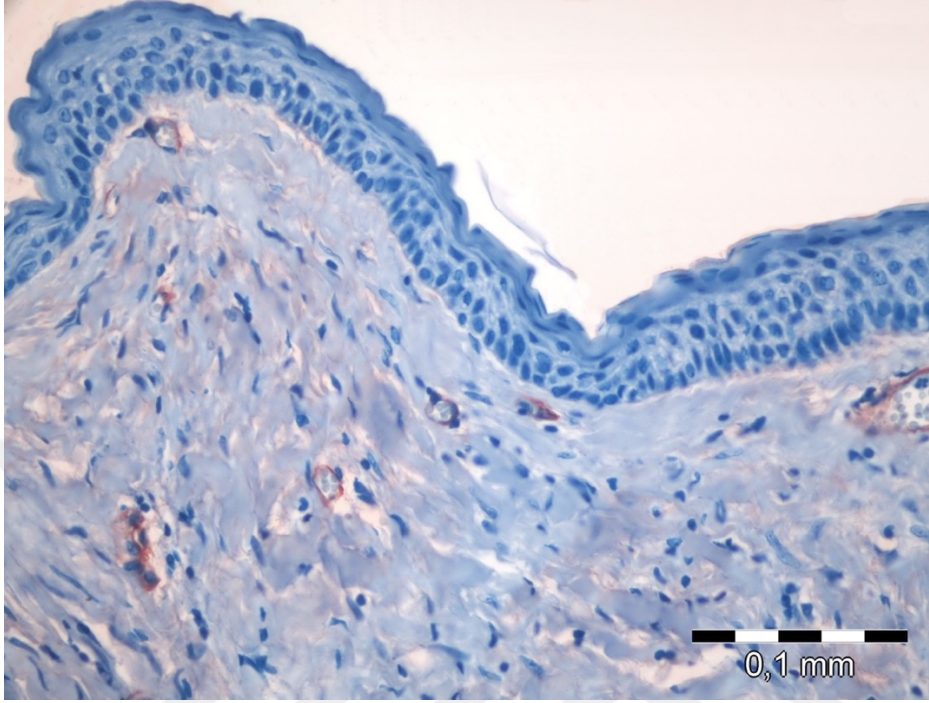
On beş pOKK olgusunda 1'inde (1/15) epitelin bazal membranının tamamında kesintisiz boyanma izlendi (Resim 17). 2 olguda (2/15) bazal membranının % 90'ında ; 3 olguda (3/15) bazal membranının % 80'inde; 2 olguda (2/15) bazal membranının % 50'sinde; 3 olguda (3/15) bazal membranının % 40'ında; 4 olguda ise (4/15) bazal membranının % 30'unda devamlılık gösteren boyama saptandı. Bu olguların kalan bölümünde boyanma kesintili idi (Resim 18). Ekspresyon izlenmeyen olgu yoktu (Tablo 15).

Tablo 15: pOKK olgularının Kollagen-4 antikoru ile boyanması

olgular	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
kesikli	70	60	10	0	60	90	50	70	60	20	50	70	70	20	10
devamlı	30	40	90	100	40	10	50	30	40	80	50	30	30	80	90



Resim 17: Bazal membranda devamlı boyanan alan (Kollagen 4 antikoru x200)



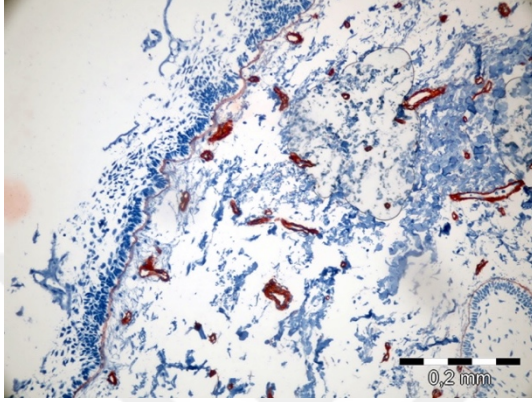
Resim 18: Bazal membranda boyanmayan(kesintili) alan (Kollagen 4 antikorü x400)

4.4.1.3. Ameloblastom

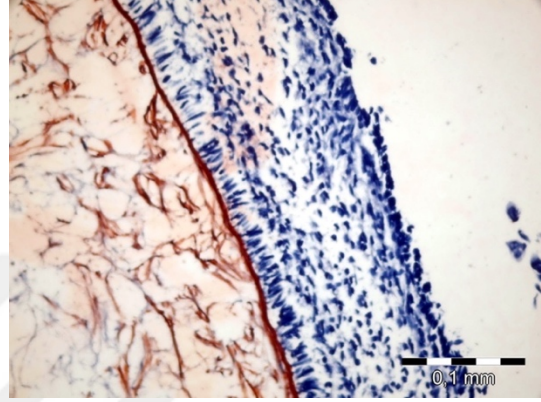
On beş ameloblastom olgusunda 1'inde (1/15) epitelin bazal membranın tamamında kesintisiz boyanma izlendi (Resim 19). 1 olguda (1/15) bazal membranın % 90'ında ; 1 olguda (1/15) bazal membranın % 80'inde; 3 olguda (3/15) bazal membranın % 70'inde; 5 olguda (5/15) bazal membranın % 60'ında; 1 olguda (1/15) bazal membranın % 50'sinde; 1 olguda (1/15) bazal membranın % 40'ında; 1 olguda ise (1/15) bazal membranın % 20'sinde devamlılık gösteren boyama saptandı. Bu olguların kalan bölümünde boyanma kesintili idi (Resim 20). Ekspresyon izlenmeyen olgu yoktu (Tablo16).

Tablo 16: Ameloblastom olgularının Kollagen-4 antikorü ile boyanması

olgular	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
kesikli	40	40	40	30	0	80	70	10	50	20	60	30	40	30	40

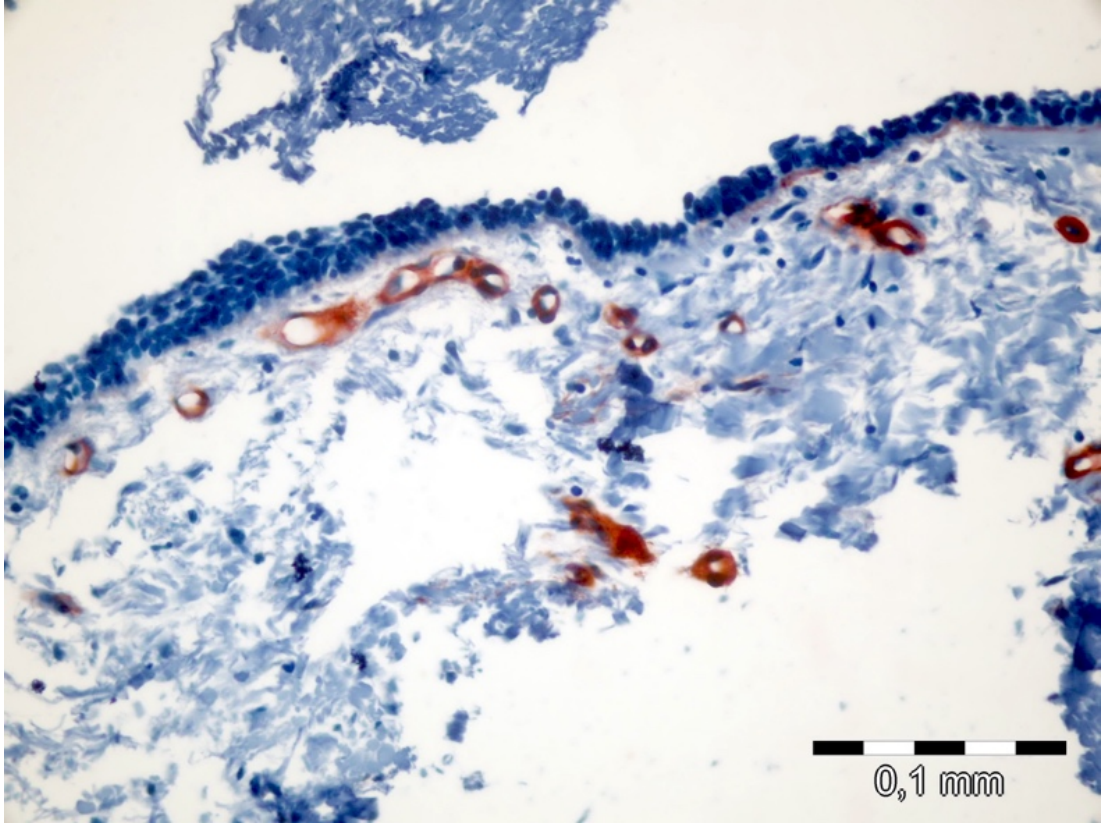


a. Kollagen 4 antikoru x200



b. Kollagen 4 antikoru x400

Resim 19: Bazal membranda devamlı boyanan alan.



Resim 20: Bazal membranda boyanmayan(kesintili) alan. Damar çeperlerinde de boyanma gözlenmektedir (Kollagen 4 antikorux400)

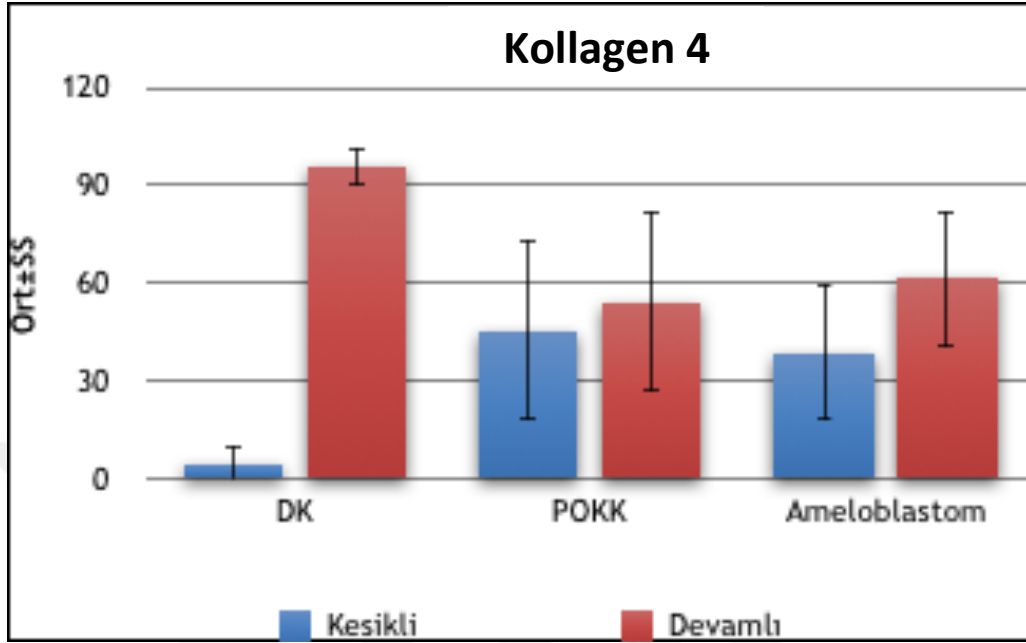
4.4.2. İstatistiksel Bulgular

Tablo 17: Grupların Kollagen-4 ile boyanmasına göre değerlendirilmesi

Kollagen-4	DK	pOKK	Ameloblastom	'p
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Kesikli	4,33±6,23 (0)	45,62±27,80 (55)	38,67±20,99 (40)	0,001*
Devamlı	95,67±6,23 (100)	54,37±27,80 (45)	61,33±20,99 (60)	0,001*
'p	0,001*	0,430	0,066	

1Kruskal Wallis test 2 Wilcoxon Sign Test

*p<0.05



Gruplar arasında Kollagen-4 ile kesikli boyanma düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.001$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; DK grubunun Kollagen-4 ile kesikli boyanma düzeyleri, pOKK ve Ameloblastom gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.05$). pOKK ve Ameloblastom grupları arasında kesikli boyanma düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p:0.414$; $p>0.05$).

Gruplar arasında Kollagen-4 ile devamlı boyanma düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.001$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; DK grubunun Kollagen-4 ile devamlı boyanma düzeyleri, pOKK ve Ameloblastom gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). pOKK ve Ameloblastom grupları arasında devamlı boyanma düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p:0.414$; $p>0.05$).

DK grubunun Kollagen-4 ile devamlı boyanma düzeyi kesikli boyanmadan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.001; p<0.05).

pOKK grubunun Kollagen-4 ile devamlı ve kesikli boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p:0.430; p>0.05).

Ameloblastom grubunun Kollagen-4 ile devamlı ve kesikli boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p:0.066; p>0.05).

4.5. Laminin

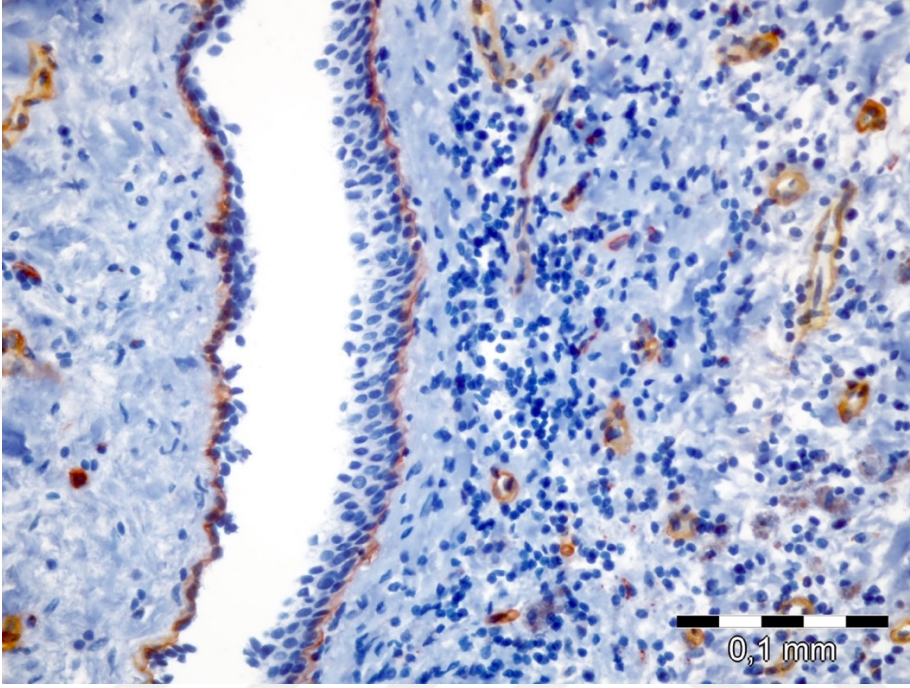
4.5.1. Histopatolojik Bulgular

4.5.1.1. Dentigeröz Kist (DK)

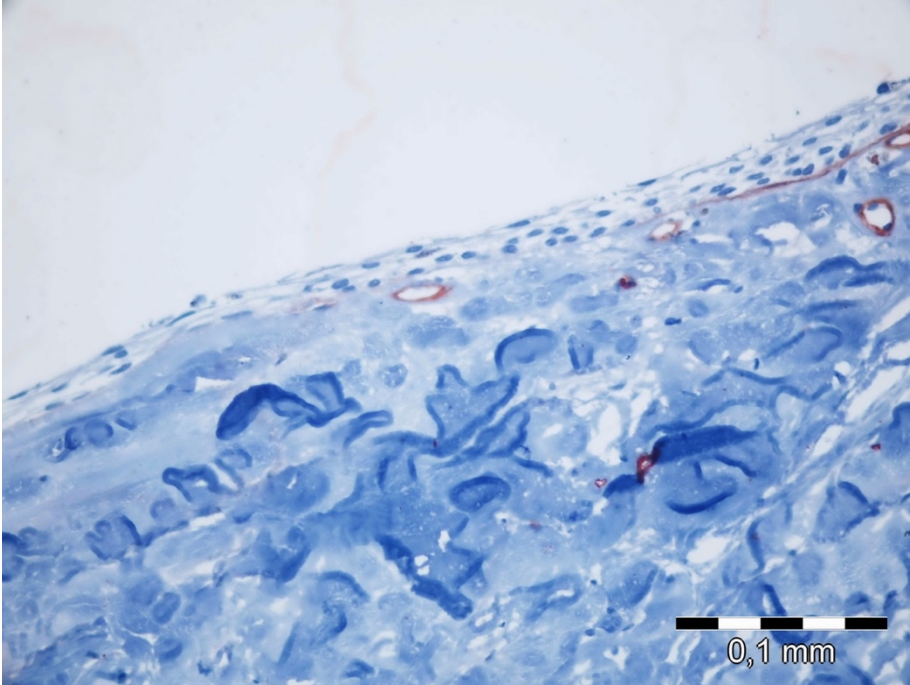
On beş DK olgusunda 8'inde (8/15) epitelin bazal membranının tamamında kesintisiz boyanma izlendi (Resim 21). 2 olguda (2/15) bazal membranın % 90'ında; 3 olguda (3/15) bazal membranın % 80'inde; 1 olguda (1/15) bazal membranın % 60'ında; 1 olguda da (1/15) bazal membranın % 50'sinde devamlılık gösteren boyama saptandı. Bu olguların kalan bölümünde boyanma kesintili idi (Resim 22). Ekspresyon izlenmeyen olgu yoktu (Tablo 18).

Tablo 18: DK olgularının Laminin antikoruna ile boyanması

olgular	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
kesikli	10	0	0	40	0	20	20	0	0	50	20	10	0	0	0
devamlı	90	100	100	60	100	80	80	100	100	50	80	90	100	100	100



Resim 21: Kist duvarını döşeyen epitelin bazal membranında devamlı boyanma ve kist duvarındaki damarların bazal membranında da immunreaksiyon saptandı (Laminin antikoru x400).



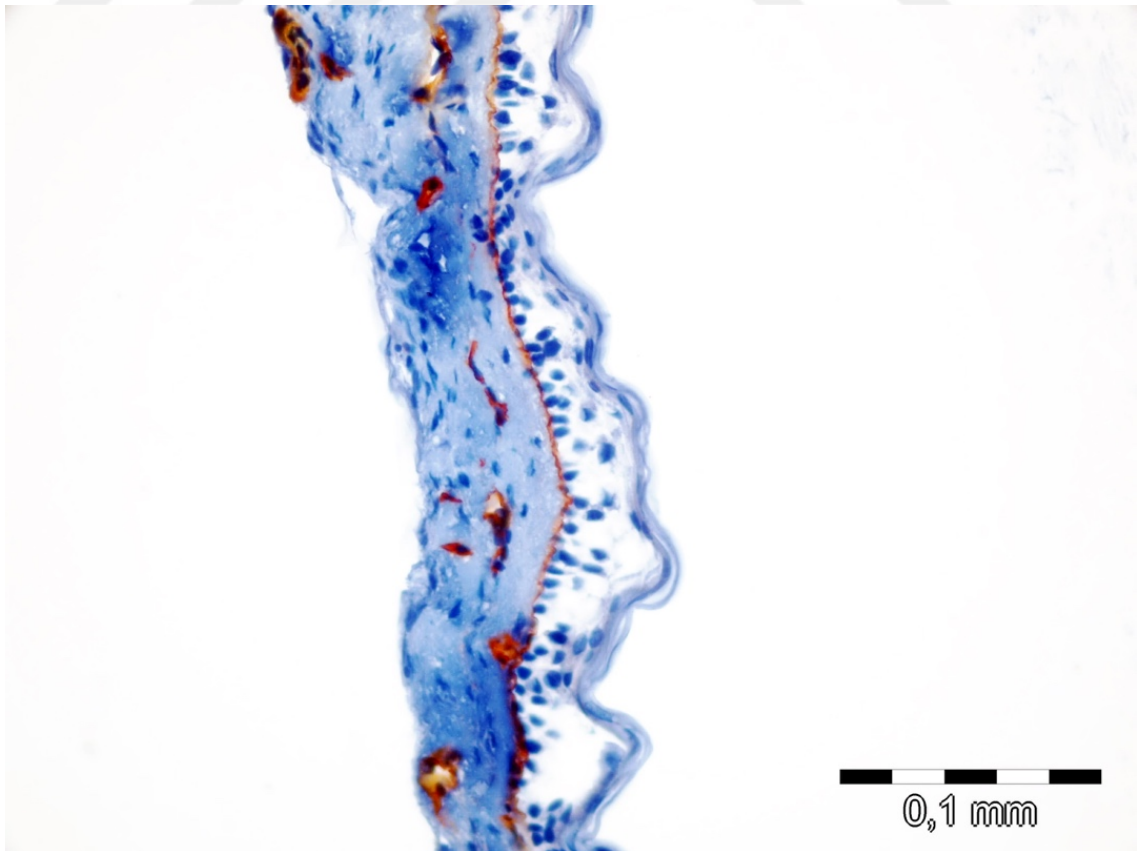
Resim 22: Bazal membranda boyanmayan(kesintili) alan (Laminin antikorü x400).

4.4.1.2. Parakeratotik Odontojen Keratokist (pOKK)

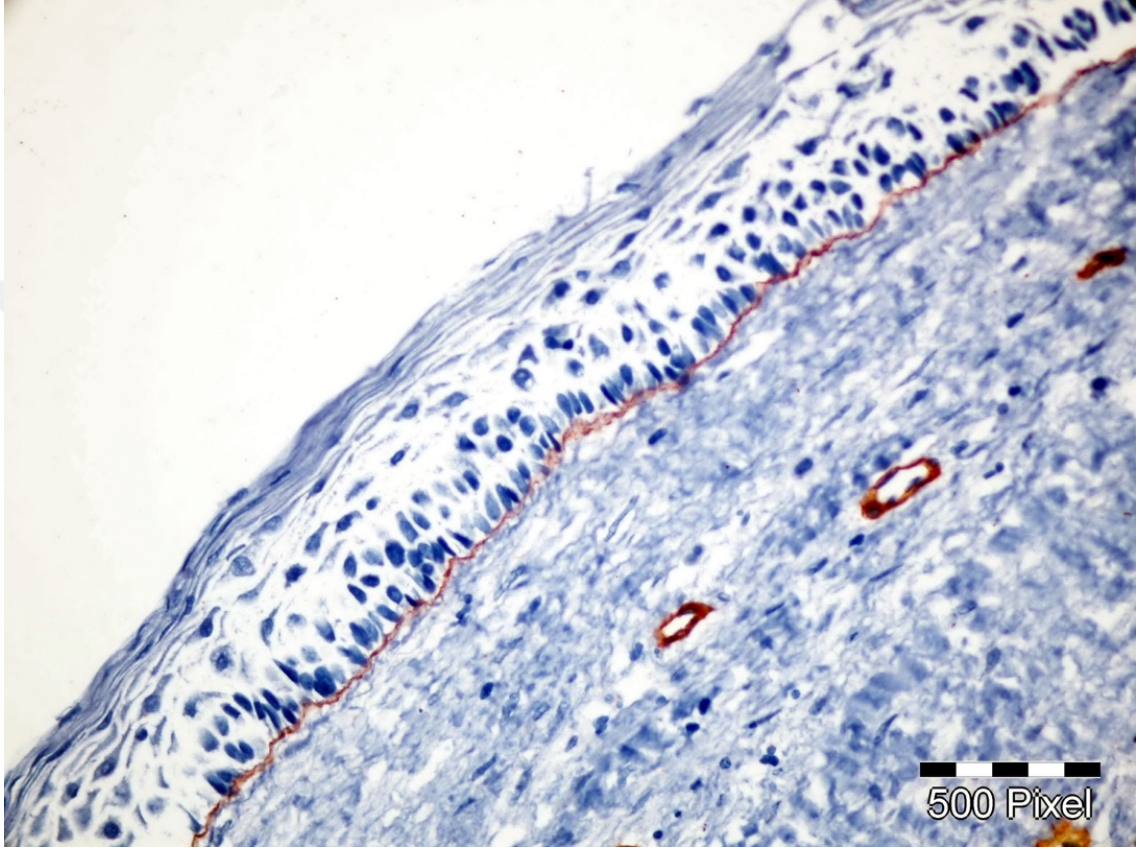
On beş pOKK olgusunda 7'sinde (7/15) epitelin bazal membranının tamamında kesintisiz boyanma izlendi (Resim 23, 24). 5 olguda (5/15) bazal membranının % 90'ında ; 3 olguda (3/15) bazal membranının % 80'inde devamlılık gösteren boyama saptandı. Bu olguların kalan bölümünde boyanma kesintili idi. Ekspresyon izlenmeyen olgu yoktu (Tablo19).

Tablo 19: pOKK olgularının Laminin antikorü ile boyanması

olgular	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
kesikli	20	0	10	0	40	0	0	10	10	10	0	0	0	20	10
devamlı	80	100	90	100	60	100	100	90	90	90	100	100	100	80	90



Resim 23: Kist duvarını döşeyen epitelin bazal membranında devamlı boyanma (Laminin antikoru x400).



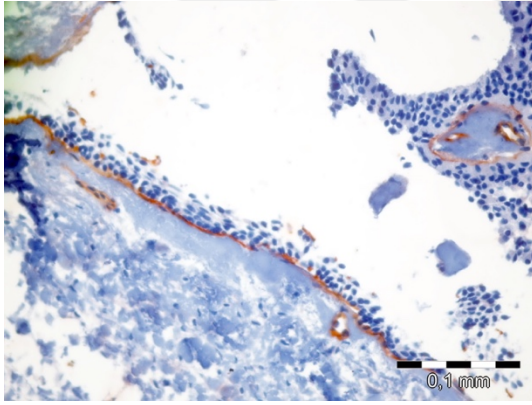
Resim 24: Kist duvarını döşeyen epitelin bazal membranında devamlı boyanma ve kist duvarındaki damarların bazal membranında da immunreaksiyon saptandı (Laminin antikoru x400).

4.4.1.3. Ameloblastom

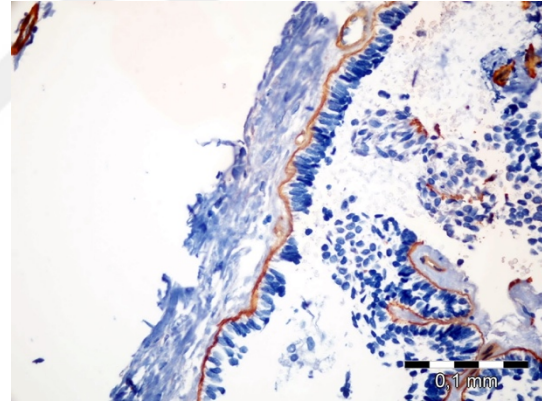
On beş ameloblastom olgusunda 9'unda (9/15) epitelin bazal membranının tamamında kesintisiz boyanma izlendi (Resim 25). 6 olguda (6/15) bazal membranın % 80'inde devamlılık gösteren boyama saptandı. Bu olguların kalan bölümünde boyanma kesintili idi. Ekspresyon izlenmeyen olgu yoktu (Tablo 20).

Tablo 20: Ameloblastom olgularının Laminin antikoruna ile boyanması

olgular	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
kesikli	20	20	20	0	0	0	20	20	0	0	0	0	0	20	0
devamlı	80	80	80	100	100	100	80	80	100	100	100	100	100	80	100



a. Laminin antikoruna x400



b. Laminin antikoruna x400

Resim 25: Ameloblastomun duvarını döşeyen epitelin bazal membranında devamlı boyanma

4.4.2. İstatistiksel Bulgular

Tablo 21: Grupların Laminin ile boyanmasına göre değerlendirilmesi

Laminin	DK	pOKK	Ameloblastom	'p
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Kesikli	11,33±15,97 (0)	9,37±11,24 (10)	8,0±10,14 (0)	0,929
Devamlı	88,67±15,97 (100)	90,62±11,24 (90)	92,0±10,14 (100)	0,929
'p	0,001*	0,001*	0,001*	

1Kruskal Wallis test 2 Wilcoxon Sign Test *p<0.05

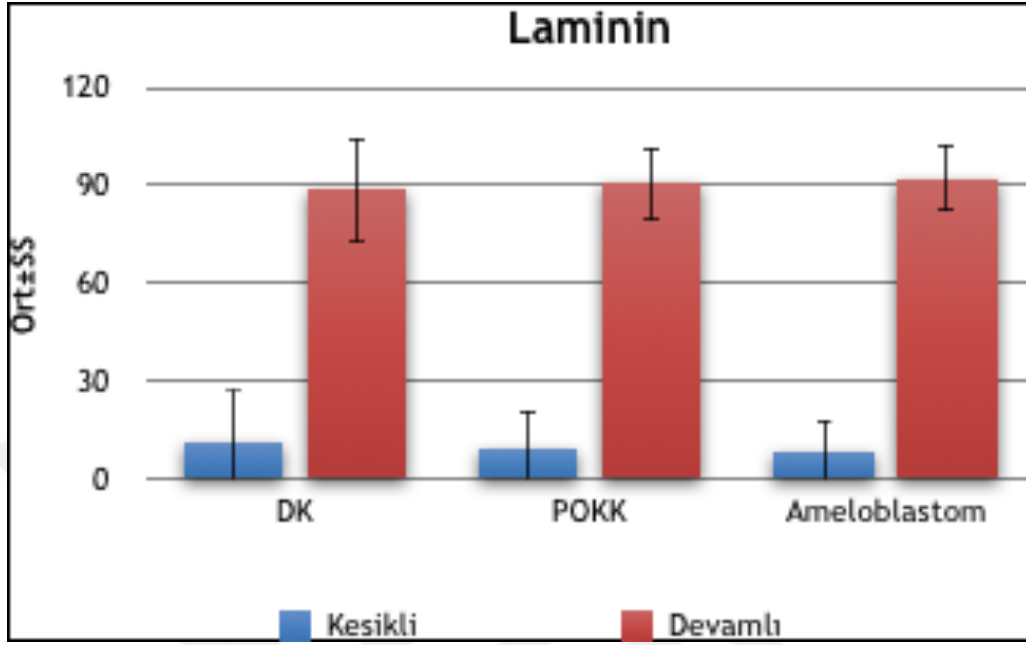
Gruplar arasında Laminin ile kesikli boyanma düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p:0.929; p>0.05).

Gruplar arasında Laminin ile devamlı boyanma düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p:0.929; p>0.05).

DK grubunun Laminin ile devamlı boyanma düzeyi kesikli boyanmadan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.001; p<0.05).

pOKK grubunun Laminin ile devamlı boyanma düzeyi kesikli boyanmadan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.001; p<0.05).

Ameloblastom grubunun Laminin ile devamlı boyanma düzeyi kesikli boyanmadan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.001; p<0.05).



5. TARTIŞMA

İnsan vücudunda kist oluşumunun en çok görüldüğü yer çene kemikleridir. Bu durum çene kemiklerinde epitel artıklarının fazla görülmesi ile açıklanabilir. Bu lezyonların klinik seyri, biyolojik davranışları, yerel yineleme oranları; tedavi yöntemlerinin saptanmasında, prognozlarında ve takiplerinde etkin rol oynar. Çene kemiklerinde görülen ve gelişimsel bir kist olan pOKK ile ilgili bir çok araştırma yapılmaktadır. Bunun nedeni yerel yineleme oranlarının yüksek ve biyolojik davranışının lokal agresif olmasıdır. Bu çalışmada pOKK'nin yerel yineleme oranı ve biyolojik davranışları üzerinde adezyon molekülleri ve ekstraselüler matriks proteinlerinin etkisinin saptanması planlandı. Bu amaçla yerel yinelemesi çok nadir olan, biyolojik davranışı sakin ve gelişimsel odontojen kist olan DK negatif kontrol grubu olarak; nüks oranı yüksek ve biyolojik davranışı lokal agresif bir odontojen tümör olan ameloblastom pozitif kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

İncelenen kaynaklarda çene kemiklerindeki odontojen lezyonların biyolojik davranışları ve yerel yineleme nedenlerini açıklamak üzere çok sayıda çalışma yapıldığı gözlemlendi.

Cunha ve ark.'nın [39] yaptığı 60.5 aylık takip çalışmasında 24 pOKK aynı cerrah tarafından aynı protokolle tedavi edilmiş ve 8 hastada (% 33) bu süre zarfında yerel yineleme gözlenmiştir. Yine Berge ve ark. [40] 70 enükleasyon, 22 marsüpyalizasyon yapılan 92 pOKK hastasını ortalama 53 ay takip etmişler ve yerel yineleme oranını %29 olarak bildirmişlerdir. Ayrıca yerel yinelemelerin en sık ilk 7 yıl içerisinde oluştuğunu kaydetmişlerdir.

Cawson ve arkadaşları [8] eğer bir odontojen kist epiteli keratinleşirse yineleme olasılığının da arttığını önemle vurgulamıştır. Bazı odontojen kistlerinin metaplazik keratinizasyon göstermelerine rağmen yineleme oranlarının yüksek olmaması, bu kistlerin yineleme potansiyellerinin epitelin diğer histolojik özelliklerine de bağlı olduğunu akla getirmektedir. Histopatolojik olarak oldukça farklı olan epitel özellikleri biyolojik davranışların belirlenmesinde ana rolü oynamaktadır [8].

İlk olarak Toller ve arkadaşları [41] 1967 yılında pOKK'nın büyüme potansiyelinin kendine özgü olduğunu belirtmiş ve bu kistin benign bir neoplazi olup olmadığı hakkında ilk yorumu yapmışlardır. O zamandan beri yapılan araştırmalarda bulunan bazı kanıtlar pOKK'nın neoplazik doğasını destekler niteliktedir. Ancak bu durum genetik çalışmalarda tam olarak netleşmemiştir. Agaram ve arkadaşları [42] NBHKS ile ilişkisi olmayan 10 adet pOKK vakasında p16, p53 ve PTCH tümör baskılayıcı genlerinin de içinde bulunduğu 10 farklı geni mikrodiseksiyon ve semikantitatif genotip analizi ile incelemişler ve bu vakalardan 7 tanesinde heterozigotik gen kaybının olduğunu göstermişlerdir. Moreira ve arkadaşları [43] 2009 yılında yaptıkları bir araştırmada metilasyon-spesifik polimeraz zincir reaksiyonunun uygulandığı pOKK (n=10), dental

folikül (n=10) ve normal ağız mukozası (n=6) örneğinde p16, p53, p27 ve RB1 genlerinin metilasyonlarını araştırmışlardır. Bir hücrenin toplam metilasyon durumu karsinogeneze sürükleyici bir faktör olabilir, çünkü genom çapında metilasyonun kromozom istikrarsızlığı ve artan mutasyon oranına yol açtığı yönünde deliller vardır. Her üç grupta da p16 metilasyon durumları aynı iken, p53 geninde metilasyon izlenmemiştir. p27 metilasyonu ise dental folikülde yoğunlukla bulunurken, bazı pOKK ve normal mukoza örneklerinde de gösterilmiştir. RB1 geni metilasyonu ise sadece dental folikülde bulunmuştur. pOKK ile ilgili az sayıdaki bu genetik çalışmalarda asıl sorun, genel olarak serilerin az sayıda vaka içermeleri ve bu yüzden de bir genellemeye gidilememesidir.

pOKK'nin yerel yineleme mekanizmalarını açıklamaya yönelik yapılan genetik ve histopatolojik çalışmalarda bazı adezyon moleküllerinin de etkisi olabileceği gösterilmiştir [44, 45, 46]. Bu nedenle, bu çalışmada adezyon moleküllerinden E-kaderin, β -katenin, ICAM'ın etkinliğinin araştırılması hedeflendi.

Tadbir ve Gorgizadeh [44] lezyonların yerel yineleme oranları ve lokal agresif seyirleri üzerine adezyon moleküllerinden agresif biyolojik davranış ve yüksek nüks oranı ile ilişkili bir glikoprotein olan CD166 ile yaptıkları çalışmalarında 15 unikistik ameloblastom, 17 solid ameloblastom, 18 keratokistik odontojenik tümör ve 19 dentigeröz kistin CD166 ile boyanması arasındaki farklılıkları değerlendirmişlerdir. CD166'nın ameloblastom ve keratokistlerde dentigeröz kiste göre anlamlı olarak aşırı ekspresyon gösterdiğini tespit etmişlerdir ve bu sonucun ameloblastom ve keratokistlerin agresif seyriyle ve yüksek nüks oranlarıyla ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Bu çalışma; NBHKS ile ilişkisiz, 15 adet pOKK olgusu, 15 adet ameloblastom olgusu ve 15 adet dentigeröz kist olgusundan oluşmaktadır. Tadbir ve Gorgizadeh'in

çalışmasında [44] olduğu gibi adezyon molekülleri ameloblastom ve keratokistlerde, dentigeröz kiste göre anlamlı olarak fazla boyanmıştır. Buna dayanarak çalışmada incelenen E-kaderin, β -katenin'in da CD166 gibi ameloblastom ve keratokistlerin agresif seyri ve yerel yinleme oranının fazla olması üzerinde etkili olduğu öne sürülebilir.

E-kaderin epitelyal diferansiyasyonunu yönlendirici bir gen olup, bunun için gerekli diğer genlerin ekspresyonunu düzenler ve aktive eder [45]. E-kaderin, katenin ve hücre iskeletindeki aktine bağlanarak hücreler arası adezyon oluşumunu sağlar. Bir çok karsinom gelişiminde E-kaderinin fonksiyonu çeşitli mekanizmalarla kaybolur [46]. E-kaderin epitelyal mezenkimal fenotip değişiminin de en önemli bileşenidir. Adezyonun baskılanması epitelyal mezenkimal dönüşümün başlaması için yeterli olabilir, diğer taraftan reaktivasyonu mezenkimal epitelyal dönüşüm ile sonuçlanır. Büyüme faktörleri epitelyal mezenkimal dönüşümünü sağlamakta olup, epitelyal mezenkimal dönüşüm ile ilişkili olan yolaklar E-kaderin ekspresyonunda etkiye sahiptir. Epitelyal mezenkimal dönüşümü sırasında E-kaderin ekspresyonu azalır, bu da birçok sinyal molekülü ve transdüksiyon yolağının aracılığı ile olur [46, 47]. Normal ve patolojik epitelyal mezenkimal dönüşümlerde E-kaderinin azalması sonucu hücreler arasında adezyon kaybı oluşur. β -katenini ortak kullanarak, E-kaderin aracılıklı adezyon ve WNT/ β -katenin yolağı birbirlerine bağımlı hareket eder. Epitelyal mezenkimal dönüşüm gelişiminde başlıca rol E-kaderinindir [48-50].

Hücreler arası adezyon molekülü olan E- kaderin ile ilgili yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda meme, özofagus, kolon, prostat, mide karsinomları gibi birçok malignitede E- kaderin salınımında azalma ile invazyonda artış görülmüştür [51]. Bir çalışmada E-kaderin ve β -katenin ekspresyon kaybı ile mesane kanserinde invazyon ve tümör derecesi ile istatistiksel olarak önemli derecede ilişkili bulunmuştur. E-kaderin ve β -katenin immüreaktivite kaybının ileri evre ve prognozla ilişkili olduğu ve E-kaderinin prognostik marker olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür[52].

pOKK'nin ve ameloblastomun yerel yineleme oranı yüksektir ve lokal agresif davranış sergilerler; dentigeröz kistin ise biyolojik davranışının lokal agresif olmadığı bilinmektedir. Bu farklılığın değerlendirilebilmesi amacıyla çalışmada gruplar arasındaki E-kaderin ve β -katenin ile boyanma düzeyleri incelenmiştir. Bu çalışmada literatür ile uyumlu olarak lokal agresyon gösteren lezyonlarda, lokal agresyon göstermeyenlere göre E-kaderin ve β -katenin ekspresyonunun azaldığı saptandı.

Hakim ve ark. [53] yaptıkları çalışmada 6' sını sendromik 18 pOKK ile 8 dentigeröz kisti, E-kadherin ve β -Catenin ile boyanma düzeyleri açısından karşılaştırmışlardır. Keratokistlerin boyanma oranı dentigeröz kistlerden daha azdır. Bu farklılık da istatistiksel olarak anlamlıdır. Ayrıca sendromik keratokistlerin diğer keratokistlere göre de anlamlı olarak az boyandığını tespit etmişlerdir. Bu sonuç doğrultusunda sendromik keratokistlerde, sendromik olmayan keratokistlere göre daha fazla lokal agresyon ve nüks gözlemlenebileceği yorumunu yapmışlardır.

Bu çalışmada, DK grubunun β - Katenin ile güçlü boyanma düzeyleri, pOKK ve ameloblastom gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p:0.001$; $p<0.05$). DK'de β - Katenin'in ekspresyonunun fazla olması hücreler arası adezyonun güçlü olduğunun göstergesidir. Bu durum pOKK ve ameloblastoma oranla cerrahi girişim sırasında DK'in yapısal bütünlüğünün korunmasını açıklayabilir. Bu sebeple DK'te β - Katenin ile güçlü boyanma gözlenmesi; doğru tedavi yapıldığında nüks gözlenmemesini açıklayan faktörlerden biri olabilir. pOKK ve ameloblastom grupları arasında β - Katenin ile güçlü boyanma düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p:0.143$; $p>0.05$). Yerel yineleme sıklığı fazla olan ve lokal agresif seyirli pOKK ve ameloblastom arasında hücreler arası adezyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasının örnek sayısının azlığından kaynaklandığı düşünüldü.

Gruplar arasında E-kadherin ile güçlü boyanma düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.001$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; DK grubunun E-kadherin ile güçlü boyanma düzeyleri, pOKK ve ameloblastom gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p:0.001$; $p<0.05$). Bu sonuç, pOKK ve ameloblastomun DK'e göre biyolojik davranış farklarını desteklediği düşünüldü. pOKK grubunun E-kadherin ile güçlü boyanma düzeyleri, ameloblastom grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p:0.014$; $p<0.05$). pOKK'nin ameloblastoma oranla daha güçlü boyanması, biyolojik davranışının daha az agresif seyrinin klinik gözlem ve olgu izlemlerine paralel biçimde ameloblastomla kıyaslandığında daha hafif olduğunu düşündürdü.

ICAM-1 hücreler arası adhezyon, ekstrasvazyon ve enfeksiyonda rol alan bir moleküldür. Yapısındaki yüksek glikozilasyon ve diğer özellikleri ICAM-1'in birçok ligand için protein bağlanma bölgesi olarak işlev görmesini sağlamaktadır. ICAM-1'in kanser gelişimindeki rolü son yıllarda önem kazanmıştır. Yapılan bir çalışma ile ICAM-1 antijeninin prostat kanseri hücrelerinin metastatik aşamaya geçişinde rol oynadığı tespit edilmiştir [54]. Habis tümörlerde ICAM-1'in yüksek derecede eksprese edilmiş olduğu, Multipl myelomda (MM) ise bunun ayrıca kemoterapiye dayanıklılık sağladığı görülmüştür [55]. T-lenfoblastik lenfoma hücrelerinde ICAM-1 proteininin fazla eksprese edildiği ortaya çıkmıştır [56].

Wang ve ark. [57] 38 adet ameloblastom, 10 adet pOKK ve 7 adet oral mukoza örneği ICAM-1 ve VCAM-1 açısından boyanma düzeylerini karşılaştırdığı çalışmada; ameloblastom olgularının hem ICAM-1 hem de VCAM-1 ile keratokist ve oral mukozaya göre istatistiksel olarak anlamlı olarak fazla boyandığını tespit etmişlerdir.

Bu çalışmada da Wang ve ark. araştırmasına benzer şekilde ameloblastom grubunda saptanan ICAM ile güçlü boyanma düzeyleri, pOKK grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p:0.002$; $p<0.05$). Bu sonuç ameloblastomun pOKK'den daha agresif biyolojik davranışını desteklediği düşünüldü.

Gruplar arasında ICAM ile güçlü boyanma düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.001$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; DK grubunun ICAM ile güçlü boyanma düzeyleri, pOKK ve ameloblastom gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p:0.001$; $p<0.05$). DK grubunda daha fazla olguda güçlü boyanma saptanmakla birlikte olgu sayısının azlığı ve değerlerin yakınlığı sebebiyle standart sapma yüksektir. DK'lerin bazılarında görülen adasal iltihabın da sonuçları etkileyeceği düşünüldü.

Bağ dokusunun temel yapısını oluşturan ESM, destek dokusu olduğu kadar büyüme, farklılaşma ve gelişme için hücrelere zemin hazırlayan bir ortamdır. Dokunun ana iskeletini oluşturur. ESM'in devamlılığı dokunun bütünlüğünün sağlanmasında ana faktörlerden biridir.

ESM molekülleri olan fibröz proteinler yapısal (kollagen, elastin) ve adeziv (laminin, fibronektin, tenasin, integrin gibi) olmak üzere ikiye ayrılırlar.

Lamininler, hücre diferansiyasyon, adezyon ve migrasyonunda fonksiyon gören bazal membran protein ailesidir ve bazal membranda yapısal komponenttirler[58]. Yapısal olarak çapraz şekilli heterotimerik bir proteindir. Alfa ağır zincir, beta ve gama hafif zincirlerinden oluşur. Ekstrasellüler matriks regülasyonu, hücre adezyon ve

migrasyonunda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir [59].

Bu çalışmada tüm gruplarda lezyonların yapısal bütünlüğün ve adezyonun değerlendirilmesi için ESM bileşenlerinden laminin ve kollagen IV devamlılığı incelendi.

Gruplar arasında Laminin ile devamlı boyanma düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p:0.929$; $p>0.05$).

Poomsawat [60] ve ark 14 ameloblastom, 7 keratokistik odontojen tümör ve 7 adenomatoid odontojenik tümörü bazal membran komponentlerinin boyanma düzeylerine göre karşılaştırmışlardır. Gruplar arasında lamininin devamlılığı açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Araştırmada Poomsawat ve ark. araştırmasına benzer sonuçlar elde edildi. 1986 yılında Nadimi ve Toto'nun [61] yaptığı çalışmada ise ameloblastom ve dental folikül karşılaştırılmış ve ameloblastomda kesintili boyanmanın anlamlı şekilde fazla olduğu tespit edilmiştir. Nadimi ve Toto'nun araştırmasının sonuçlarının bu çalışmadan farklı olması, 30 yıl önce kullanılan antikorların ve uygulanan immünohistokimyasal boyama metodunun farklı olmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Bu çalışmada gruplar arasında devamlı boyanma açısından anlamlı fark bulunamaması, Poomsawat [60] ve ark'nın öne sürdüğü gibi lamininin odontojen lezyonlarda lokal agresyon ve yüksek nüks oranı açısından bazal membranın bütünlüğünde kollagen ve fibronektin kadar etkili olmayabileceğini düşünüldü.

Kollagen IV, bazal membranın en önemli birleşenlerinden biridir. Kollagen IV eksikliğinde meydana gelen moleküler defekt Alport sendromu olarak adlandırılmaktadır. Bu sendrom ilerleyici granülo nefrit ve düz kaslarda benign proliferasyon ile kendini göstermektedir[60].

Henriques ve ark [62] 20 DK, 20 Radiküler Kist (RK), 20 ameloblastom ve 20 keratokisti kollagen-IV ile devamlı boyanma açısından değerlendirmişlerdir. DK ve RK'in bazal membranının % 50'den fazlasının devamlı; ameloblastom ve keratokistlerin ise % 50'den fazlasının kesikli boyandığını göstermişlerdir.

Bu çalışmada gruplar arasında Kollagen-4 ile devamlı boyanma düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p:0.001$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; DK grubunun Kollagen-4 ile devamlı boyanma düzeyleri, pOKK ve ameloblastom gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$). pOKK ve ameloblastom grupları arasında devamlı boyanma düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p:0.414$; $p>0.05$). Araştırmanın sonuçları, Henriques ve ark'nın [62] çalışması ile benzerlik göstermektedir.

pOKK ve ameloblastomun kesintili boyanmasının anlamlı olarak fazla olması, bazal membrandaki bütünlüğün DK'e göre daha çabuk bozulacağına; böylelikle nüks oranının artmasına yol açacağı şeklinde yorumlanabilir. Bu kanıların güçlendirilmesi için örnek sayısının artırılıp nüks oranlarının takip edildiği başka çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünüldü.

6. SONUÇ

Bu çalışmada immünohistokimyasal yöntemlerle; DK, pOKK ve ameloblastomlarda ESM (kollagen ve laminin) ve adezyon moleküllerinin (E- Kaderin, β -Catenin ve ICAM) lezyonların biyolojik davranışları ve yerel yinelemeleri üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Buna göre:

- DK grubunun, E- Kaderin ve β -Catenin ile güçlü boyanma düzeyleri, pOKK ve ameloblastom gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu durum DK'de çeperi döşeyen epitel hücrelerinin güçlü bir adezyon sağlayarak, cerrahi işlem esnasında lezyonun yapısal bütünlüğün korunmasını kolaylaştırır. Bu da DK'in biyolojik davranışını ve doğru cerrahi tedavi sonrası nüks gözlenmemesini açıklar niteliktedir.

- pOKK ve ameloblastom arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda β - Katenin ile güçlü boyanma düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığı saptanmıştır. β - Katenin'in bu konudaki etkinliğinin anlaşılması amacıyla örnek sayısının artırılıp yeni çalışmalar planlanması gerekmektedir.
- Ameloblastom grubu pOKK grubuna göre E-kadherin ile daha az boyanma göstermiştir. Bu bulgu klinikte gözleendiği gibi, ameloblastomun pOKK'ye göre daha agresif seyir izlemesi ile uyumludur.
- Ameloblastom grubu pOKK grubuna göre ICAM ile daha fazla boyanma göstermiştir. Bu sonuç ameloblastomun bilinen agresif seyrini ve yüksek nüks oranını destekler niteliktedir.
- Gruplar arasında laminin ile devamlı boyanma düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Bu bulgu lamininin lokal agresyon ve nüks oranları üzerine, doku bütünlüğü açısından diğer ESM bileşenleri kadar belirleyici olmadığını düşündürmektedir. Lamininin etkinliğini selim ve malign tümör gruplarının karşılaştırıldığı olgu sayısının daha fazla olduğu çalışmalar ortaya koyabilir.
- DK grubunun Kollogen-4 ile devamlı boyanma düzeyleri, pOKK ve ameloblastom gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. pOKK ve ameloblastom gruplarında Kollogen-4 miktarının az olması bu lezyonların yapısal bütünlüğün kolaylıkla bozulmasına ve böylelikle nüks oranlarının artmasına yol açtığını düşündürmüştür
- Bu lezyonlarda örnek sayısı artırılarak yapılacak yeni çalışmaların ardından Kollagen 4 ve adezyon moleküllerinden E-kadherin, β -catenin, ICAM'ın

prognostik belirleyici olarak kullanılması düşünülebilir.

7. KAYNAKÇA

1. Chandra S, Dental and Oral Histology with Embriology. 2 ed. 2016: Jaypee.
2. Sarıoğlu, P.D.S., *Baş Boyun Patolojisi*, in *Baş Boyun Patolojisi*, P.D.S. Sarıoğlu, Editor. 2014, O Tıp Kitabevi: Ankara.
3. Keskin C, Çakarer S, Can T. Odontojenik Kistler. 1 ed. 2015, İstanbul: Quintessence Yayıncılık.
4. Y. Kubota, T. Yamashiro, S. Oka, T. Ninomiya, S. Ogata, K. Shirasuna, Relation between size of odontogenic jaw cysts and the pressure of fluid within. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2004. 42(5): p. 391-395.
5. M Shear, P.S., *Cysts of the Oral and Maxillofacial Regions*. 4 ed. 2007, Singapore: Blackzell Munksgaard.
6. Regezzi JA, S.J., Jordan RCK, Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations. 5 ed. 2008, Philadelphia: Saunders.
7. Neville BW, D.D., Allen CM, Bouquot JE, *Oral and Maxillofacial Pathology*. 3 ed.

2009, Missouri: Saunders Elsevier.

8. Cawson RA, B.W., Speight PM, Barret AW, Wright JM, *Lucas's pathology of tumours of the oral tissues*. 5 ed. 1999, London: Churchill Livingstone.
9. Slootweg PJ. p53 protein and Ki-67 reactivity in epithelial odontogenic lesions. An immunohistochemical study. *J Oral Pathol Med.*, 1995. **24**(9): p. 393-397.
10. HBG, R., *Classification of cysts of the jaws*. American Journal of Orthodontics and Oral Surgery, 1945. **31**: p. 370-375.
11. Chirapathomsakul, D., P. Sastravaha, and P. Jansisyanont, A review of odontogenic keratocysts and the behavior of recurrences. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2006. **101**(1): p. 5-9; discussion 10.
12. Kramer, I.R., Changing views on oral disease. *Proc R Soc Med*, 1974. **67**(4): p. 271-6.
13. Pogrel, M.A., The keratocystic odontogenic tumour (KCOT)--an odyssey. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2015. **44**(12): p. 1565-8.
14. Stoelinga, P.J., *Etiology and pathogenesis of keratocysts*. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 2003. **15**(3): p. 317-24.
15. Wushou, A., Y.J. Zhao, and Z.M. Shao, Marsupialization is the optimal treatment approach for keratocystic odontogenic tumour. *J Craniomaxillofac Surg*, 2014. **42**(7): p. 1540-4.
16. Castro-Nunez, J., Decompression of Odontogenic Cystic Lesions: Past, Present, and Future. *J Oral Maxillofac Surg*, 2016. **74**(1): p. 104 e1-9.
17. Myoung, H., et al., Odontogenic keratocyst: Review of 256 cases for recurrence and clinicopathologic parameters. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2001. **91**(3): p. 328-33.
18. Levorova, J., et al., Keratocystic Odontogenic Tumour with Extraosseal Spread: Evaluation of the Effect Carnoy's Solution. *Prague Med Rep*, 2015. **116**(4): p. 303-13.
19. Pino, L.C., et al., Basal cell nevus syndrome: clinical and molecular review and case report. *Int J Dermatol*, 2016. **55**(4): p. 367-75.
20. Antonoglou, G.N., et al., Non-syndromic and syndromic keratocystic odontogenic tumors: systematic review and meta-analysis of recurrences. *J Craniomaxillofac Surg*, 2014. **42**(7): p. e364-71.

21. Zhang, L., et al., Epithelial expression of SHH signaling pathway in odontogenic tumors. *Oral Oncol*, 2006. **42**(4): p. 398-408.
22. Philipsen, H.P. and P.A. Reichart, Classification of odontogenic tumours. A historical review. *J Oral Pathol Med*, 2006. **35**(9): p. 525-9.
23. Ledesma-Montes, C., et al., Ameloblastomas: a regional Latin-American multicentric study. *Oral Dis*, 2007. **13**(3): p. 303-7.
24. Mitsuyasu, T., et al., Immunohistochemical demonstration of bcl-2 protein in ameloblastoma. *J Oral Pathol Med*, 1997. **26**(8): p. 345-8.
25. Kumamoto, H. and K. Ooya, Immunohistochemical analysis of bcl-2 family proteins in benign and malignant ameloblastomas. *J Oral Pathol Med*, 1999. **28**(8): p. 343-9.
26. Souza Andrade, E.S., et al., Ameloblastoma and adenomatoid odontogenic tumor: the role of alpha2beta1, alpha3beta1, and alpha5beta1 integrins in local invasiveness and architectural characteristics. *Ann Diagn Pathol*, 2007. **11**(3): p. 199-205.
27. Migaldi, M., et al., Tumor cell proliferation and microsatellite alterations in human ameloblastoma. *Oral Oncol*, 2008. **44**(1): p. 50-60.
28. Sandra, F., et al., Ameloblastoma induces osteoclastogenesis: a possible role of ameloblastoma in expanding in the bone. *Oral Oncol*, 2005. **41**(6): p. 637-44.
29. Harvey RA, C.N., Viselli S YB., Ekstrasellüler Matriks ve Hücre Adezyonu. In: Lippincott's Illustrated Reviews Serisinden: Hücre ve Moleküler Biyoloji. 2012.
30. Ross MH, P.W., *Color Atlas and Text of Histology*. 2012. 164-179.
31. Saygılı Ö, G.F., *Hücre Adezyon Molekülleri*. 1999: T Klin Tıp Bilimleri.
32. Lopes FF, d.C.M.M., Pereira AL, da Cruz MC, de Almeida Freitas R, Pinto LP, de Souza LB., Changes in immunoexpression of E-cadherin and beta-catenin in oral squamous cell carcinoma with and without nodal metastasis. *Ann Diagn Pathol*, 2009. **13**: p. 22-9.
33. Tanwar, P.S., et al., Constitutive activation of Beta-catenin in uterine stroma and smooth muscle leads to the development of mesenchymal tumors in mice. *Biol Reprod*, 2009. **81**(3): p. 545-52.
34. Tanaka, S., et al., Influence of natural and synthetic compounds on cell surface expression of cell adhesion molecules, ICAM-1 and VCAM-1. *Planta Med*, 2001. **67**(2): p. 108-13.

35. Schlosshauer, P.W., L.H. Ellenson, and R.A. Soslow, Beta-catenin and E-cadherin expression patterns in high-grade endometrial carcinoma are associated with histological subtype. *Mod Pathol*, 2002. **15**(10): p. 1032-7.
36. Baykal Y, K.M., Özet A, *Adezyon Molekülleri*. 1996: T Klin Tıp Bilimleri.
37. Faleiro-Rodrigues, C., et al., Biological relevance of E-cadherin-catenin complex proteins in primary epithelial ovarian tumours. *Gynecol Obstet Invest*, 2005. **60**(2): p. 75-83.
38. D., G., *Adezyon Molekülleri*. Vol. 2. 2004.
39. Cunha JF, Gomes CC, Mesquita A, Goulart EMA, Castro WH, Gomez RS., Clinicopathologic features associated with recurrence of the odontogenic keratocyst. *OOOO* 2016. **121**(6): p. 629-635
40. Berge T, Helland S, Saelen A, Grung B. Pattern of recurrence of nonsyndromic keratocystic odontogenic tumors. *OOOO* 2016. **122**(1): p. 10-16
41. Toller, P., Origin and growth of cysts of the jaws. *Ann R Coll Surg Engl*, 1967. **40**(5): p. 306-36.
42. Agaram NP, C.B., Barnes L, Lomago D, Aldeeb D, Swalsky P, Finkelstein S, Hunt JL., *Molecular analysis to demonstrate that odontogenic keratocysts are neoplastic*. *Arch Pathol Lab Med.*, 2004. **128**: p. 313-7.
43. Moreira, P.R., et al., Methylation of P16, P21, P27, RB1 and P53 genes in odontogenic keratocysts. *J Oral Pathol Med*, 2009. **38**(1): p. 99-103.
44. Tadbir A, Gorgizadeh A. CD166 expression in dentigerous cyst, keratocystic odontogenic tumor and ameloblastoma. *J Clin Exp Dent*. 2016. **8**(3): p. 236-40
45. ED, H., An overview of epithelio-mesenchymal transformation. *Acta Anat*, 1995. **154**: p. 8-20.
46. Guarino M, R.B., Ballabio G., The role of epithelial-mesenchymal transitions in cancer pathology. *Pathology*, 2007. **39**(3): p. 305-18.
47. Pötter E, B.C., and Brabant G., The cadherin-catenin systems: implications for growth and differentiation of endocrine tissues. *Endocrine Reviews.*, 1999. **20**(2): p. 1337-48.
48. Litvinov, S.V., et al., Epithelial cell adhesion molecule (Ep-CAM) modulates cell-cell interactions mediated by classic cadherins. *J Cell Biol*, 1997. **139**(5): p. 1337-48.

49. Iwasa, Y., et al., Prognostic factors in uterine carcinosarcoma: a clinicopathologic study of 25 patients. *Cancer*, 1998. **82**(3): p. 512-9.
50. Parr, B.A. and A.P. McMahon, Sexually dimorphic development of the mammalian reproductive tract requires Wnt-7a. *Nature*, 1998. **395**(6703): p. 707-10.
51. Lin Z, Z.W., Cell adhesion receptors and cancer. *Chinese Scien Bul*, 1999. **44**: p. 488-496.
52. Muro XG, T.A., Muñoz J, Castellsagué, Condom E, Vigués F, Arance A, Fabra A, Germá JR., *Prognostic value of the expression of E-cadherin and β -catenin in bladder cancer*. *European Journal of Cancer*, 2000. **36**: p. 357-362.
53. Samer George Hakim, H.K., Peter Sieg ,Thomas Trenkle, Hans-Christian Jacobsen, and J.R. Geza Attila Benedek, Oliver Driemel, Altered expression of cell-cell adhesion molecules β -catenin/ E-cadherin and related Wnt-signaling pathway in sporadic and syndromal keratocystic odontogenic tumors. *Clin Oral Invest*, 2011. **15**: p. 321-28.
54. Conrad, F., et al., Human antibodies targeting cell surface antigens overexpressed by the hormone refractory metastatic prostate cancer cells: ICAM-1 is a tumor antigen that mediates prostate cancer cell invasion. *J Mol Med (Berl)*, 2009. **87**(5): p. 507-14.
55. Sampaio, M.S., et al., Expression of eight genes of nuclear factor-kappa B pathway in multiple myeloma using bone marrow aspirates obtained at diagnosis. *Histol Histopathol*, 2009. **24**(8): p. 991-7.
56. Feng, H., et al., T-lymphoblastic lymphoma cells express high levels of BCL2, S1P1, and ICAM1, leading to a blockade of tumor cell intravasation. *Cancer Cell*, 2010. **18**(4): p. 353-66.
57. Wang, J., et al., Expression of ICAM-1 and VCAM-1 in human ameloblastoma and odontogenic keratocyst. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*, 2003. **12**(4): p. 273-6.
58. Pyke, C., et al., The gamma 2 chain of kalinin/laminin 5 is preferentially expressed in invading malignant cells in human cancers. *Am J Pathol*, 1994. **145**(4): p. 782-91.
59. Hindermann, W., et al., Immunohistochemical demonstration of the gamma2 chain of laminin-5 in urinary bladder urothelial carcinoma. Impact for diagnosis and prognosis. *Cancer Detect Prev*, 2003. **27**(2): p. 109-15.
60. Poomsawat, S., J. Punyasingh, and P. Vejchapipat, Expression of basement membrane components in odontogenic tumors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*

Oral Radiol Endod, 2007. 104(5): p. 666-75.

61. H. Nadimi, P.D. Toto, Product identification of ameloblastomas: an immunohistochemical study J Oral Pathol, 15 (1986), pp. 439-444

62. Henriques, A.C., et al., Comparative analysis of the immunohistochemical expression of collagen IV, MMP-9, and TIMP-2 in odontogenic cysts and tumors. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2011. 112(4): p. 468-75.



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	ŞÜKRAN	Soyadı	TÜFEKÇİOĞLU
Doğum Yeri	ANTAKYA	Doğum Tarihi	24.04.1988
Uyruğu	TÜRK	TC Kimlik No	43180270252
E mail	drstufekcioglu@gmail.com	Tel	5552219079

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	İstanbul Medipol Üniversitesi	2016
Lisans	Marmara Üniversitesi	2012
Lise	Çamlıca Kız Lisesi	2006

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	Çok iyi	İyi	İyi
Fransa	Orta	Orta	Orta

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Yabancı Dil Sınav Notu #

KPDS	YDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
78								

Başarılmış birden fazlasına varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır.

KPDS: Kamu Personeli Yabancı Dil Sınavı; YDS: Yabancı Dil Bilgisi Seviye Tespit Sınavı; IELTS: International English Language Testing System; TOEFL IBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language-Computer-Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English; CPE: Certificate of Proficiency in English