

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

(DOKTORA TEZİ)

**APİKAL GRANULOM VE KİSTLERDE NİTRİK OKSİT
SİNTAZ VE HEAT SHOCK PROTEİNLERİ**

ARAŞ. GÖR. SELÇUK ERKUT

**DANIŞMAN
MUSTAFA SAMİ YILDIRIM**

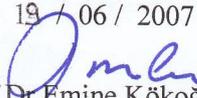
**AĞIZ DİŞ ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI**

İSTANBUL-2007

TEZ ONAYI

Aşağıda tanıtımı yapılan tez, jüri tarafından başarılı bulunarak Yüksek lisans / Doktora. Tezi olarak kabul edilmiştir.

19 / 06 / 2007


Prof. Dr. Emine Kökoğlu
Enstitü Müdürü

Kurum : İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Program Adı : Dişhekimliği

Programın seviyesi : Yüksek Lisans () Doktora (x)

Anabilim Dalı : Ağız, Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı

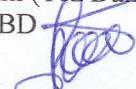
Tez Sahibi : Selçuk ERKUT

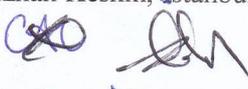
Tez Başlığı : Apikal granülom ve kistlerde nitrik oksit sintaz ve 151 şoku proteinleri

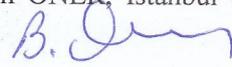
Sınav Yeri : İ.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Altan Gülhan Konferans Salonu

Sınav Tarihi : 14.06.2007

Tez Sınav Jürisi

1. Prof. Dr. M. Sami Yıldırım (Tez Danışmanı), İstanbul Üniv., Dişhekimliği Fak., Ağız, Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi ABD 

2. Prof. Dr. Cengizhan Keskin, İstanbul Üniv., Dişhekimliği Fak., Ağız, Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi ABD 

3. Prof. Dr. Bilgin ÖNER, İstanbul Üniv., Dişhekimliği Fak., Ağız, Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi ABD 

4. Prof. Dr. F. Canan Alatlı (Tez İzleme Komitesi üyesi), İstanbul Üniv., Onkoloji Enstitüsü Tümör Patolojisi ve Onkolojik Sitoloji BD 

5. Prof. Dr. Bahar Gürsoy, Marmara Üniv., Dişhekimliği Fak., Ağız, Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi ABD 

BEYAN

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

SELÇUK ERKUT



İTHAF

Sevgili annem, babam
ve ablama ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Doktora çalışmalarım boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, desteğini her zaman yanımda hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Mustafa Sami Yıldırım'a, eğitimim boyunca birikimlerinden yararlandığım Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Cengizhan Keskin'e ve bana emeği geçen diğer hocalarıma, immunhistokimya çalışmalarım aşamasında bilgisini ve zamanını esirgemeyen İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü, Tümör Patolojisi ve Onkolojik Sitoloji Bilim Dalı başkanı sayın Prof. Dr. Gülçin Erseven, öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Canan Alatlı, Dr. Semra Dölek Güler, Dr. Vakur Olgaç ve tüm diğer çalışanlara, istatistiksel değerlendirmeleri aşamasında zamanını esirgemeyen İ.Ü. Prevanatif Onkoloji Bilim Dalı üyesi Dr. Hakan Çamlıca'ya, çalışmalarım sırasında beni her yönden destekleyen, sonsuz yardımlarda bulunan değerli arkadaşım Dt. Mete Yüceyaltırık, Dt. Gülcan Kabaca ve diğer asistan arkadaşlarıma, tüm yaşamım ve doktora eğitimim boyunca bana her türlü desteği veren, hiç bir fedakarlıktan kaçınmayan aileme teşekkür ediyorum.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından T-729/13092005 no'lu proje olarak desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	Vİİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	İX
ÖZET	Xİ
ABSTRACT.....	Xİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA	578
KAYNAKLAR	72
ETİK KURUL KARARI	85
ÖZGEÇMİŞ	86

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 4-1.	Deney ve kontrol gruplarının yaşlara göre dağılımı.....	36
Tablo 4-2.	Deney ve kontrol gruplarındaki iNOS varlığının dağılımı.....	36
Tablo 4-3.	Deney ve kontrol gruplarındaki HSP 27 varlığının dağılımı.....	37
Tablo 4-4.	Deney ve kontrol gruplarındaki HSP 60 varlığının dağılımı.....	37
Tablo 4-5.	Deney ve kontrol gruplarındaki HSP 70 varlığının dağılımı.....	38
Tablo 4-6.	Keratokist ve apikal granulomların kendi aralarında karşılaştırılmasının anlamlılık tablosu.....	51
Tablo 4-7.	Apikal granülom ve kontrol grubunun kendi aralarında karşılaştırılmasının anlamlılık tablosu.....	52
Tablo 4-8.	Keratokist ve radiküler kistlerin kendi aralarında karşılaştırılmasının anlamlılık tablosu.....	53
Tablo 4-9.	Keratokist ve kontrol grubunun aralarında karşılaştırılmasının anlamlılık tablosu.....	55
Tablo 4-10.	Radiküler kist ve kontrol grubunun aralarında karşılaştırılmasının anlamlılık tablosu.....	56
Tablo 4-11.	Deney ve kontrol gruplarının kendi aralarında karşılaştırılmasının genel anlamlılık tablosu.....	57

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3-1.	İmmunhistokimya yönteminde kullanılan antikorlar.....	33
Şekil 3-2.	İmmunhistokimya yönteminde kullanılan Ultravision Large Volume Detection System Anti-Polyvalent HRP Kit.....	33
Şekil 3-3.	Ultravision Large Volume Detection System Anti-Polyvalent HRP Kit'in preparata uygulanması.....	34
Şekil 3-4.	İmmunhistokimya yöntemi uygulanan preparatların görüntüsü.....	34
Şekil 4-1.	Deney ve kontrol grubu epitelinde antikorların (++) ve (+++) varlığının toplamı.....	38
Şekil 4-2.	Deney ve kontrol grubu endotelinde antikorların (++) ve (+++) varlığının toplamı.....	39
Şekil 4-3.	Deney ve kontrol grubu iltihap hücrelerinde antikorların (++) ve (+++) varlığının toplamı.....	39
Şekil 4-4.	Apikal granülom iltihap hücreleri ve endotelinin iNOS antikorları ile boyanması.....	45
Şekil 4-5.	Apikal granülom endoteli ve iltihap hücrelerinin HSP 27 antikoruna ile boyanması.....	45
Şekil 4-6.	Keratokist epitelinin iNOS antikoruna ile boyanması.....	46
Şekil 4-7.	Keratokist epitelinin HSP 27 antikoruna ile boyanması.....	46
Şekil 4-8.	Keratokist epiteli, endoteli ve iltihap hücrelerinin HSP 60 antikoruna ile boyanması.....	46
Şekil 4-9.	Keratokist endotel ve iltihap hücrelerinin HSP 70 antikoruna ile boyanması	47
Şekil 4-10.	Radiküler kist epitel, endotel ve iltihap hücrelerinin iNOS antikoruna ile boyanması.....	47
Şekil 4-11.	Radiküler kist epitelinin HSP 27 antikoruna ile boyanması.....	48
Şekil 4-12.	Radiküler kist epitel, endotel ve iltihap hücrelerinin HSP 60 antikoruna ile boyanması.....	48
Şekil 4-13.	Kontrol grubu epitel, endotel ve iltihap hücrelerinin iNOS antikoruna ile boyanması.....	49
Şekil 4-14.	Kontrol grubu epitel ve endotelinin HSP 70 antikorları ile boyanması..	49

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

MEA	Malassez epitel artıkları
ICAM-1	Hücre içi adezyon molekülü (intercellular adhesion molecule-1)
VCAM-1	Damar hücresi adezyon molekülü (vascular cell adhesion molecule-1)
Ig	Immunglobülin
Ca	Kalsiyum
NAPDH	Nikotinamid-adenin dinükleotid-fosfat
MSK	Membran saldırı kompleksi
AA	Araşidonik asit
PG	Prostoglandin
PGI	Prostasiklin
TXA	Tromboksan
LT	Lökotrien
IFN	Interferon
IL	Interlökin
TNF	Tümör nekrotizan faktör
WHO	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)
OKK	Odontojenik keratokist
NBHS	Nevoid bazal hücreli karsinom sendromu
HSP	Isı şoku proteini (Heat shock protein)
AIF	Apoptoz indükleyici faktör
APAF-1	Apoptoz proteaz aktivasyon faktörü-1
HSF	Isı şoku faktörü (Heat shock factor)
NO	Nitrik oksit
NFκB	Nuklear faktör kappa B
IKK	IκB kinaz
iNOS	İndüklenebilir nitrik oksit sintaz (inducible nitric oxide synthase)
PDGF	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (Platelet derived growth factor)
ROS	Reaktif oksijen türleri
EDRF	Endotel kaynaklı rahatlatıcı faktör (endothelium-derived relaxing factor)
nNOS	Nöronal nitrik oksit sintaz

eNOS	Endotelyal nitrik oksit sintaz
L-NAME	NG-nitro-L-arginine methyl ester
MAPKAP	Mitogen-activated protein kinase activated protein
IκB	NF κ B inhibitör proteini
DNA	Deoksiribonükleik asit
MHC	Major histokompatibilite kompleks
Th	T-helper

ÖZET

Erkut S (2007) Apikal granülom ve kistlerde nitrik oksit sintaz ve heat shock proteinleri. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi ABD. Doktora Tezi. İstanbul

Anahtar Kelimeler: Periapikal granülom, indüklenebilir nitrik oksit sintaz, ısı şoku proteinleri, nitrik oksit, odontojenik kistler

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: T-729/13092005

Günümüz dişhekimliği pratiğinde sıklıkla karşılaşılan apikal granülomlar, nekroz olan bir dişin enfekte kök kanalındaki bakterilerin apikal foramenden dışarı çıkmasını takiben meydana gelen granülasyon dokusundan oluşur (99,129). Kök ucundaki enflamasyon ile periodontal ligamanda bulunan Malassez epitel artıklarının (MEA) proliferasyonu sonucu oluşan kistlerden, radiküler kistler ile çene cerrahisinde sıklıkla karşılaşılr (97).

Odontojenik keratokistler, lokal agresif seyri, yüksek nüks oranı ve çevre dokulara invazyonu sebebiyle en agresif ve maligniteye dönüş ihtimali de en yüksek odontojenik kist olarak kabul edilir ve çenelerde görülen tüm kistlerin %5-15'ini oluşturur (67,97).

Isı şoku proteinleri (HSP) olarak adlandırılan stres proteinlerinin sentezi enflamasyon, ısı, ağır metaller, toksinler, oksidazlar, bakteriyel ve viral enfeksiyonlara bağlı olarak hücreleri korumak için artar. Programlanmış hücre ölümü olarak tarif edilen ve hücreleri kansere dönüşümden koruyan apoptoz mekanizması üzerindeki inhibe edici etkileri sebebiyle günümüzde enfeksiyon hastalıkları, immunoloji ve onkoloji dallarında araştırılmaya başlanan HSP'lerin, malassez epitel artıklarının proliferasyonunda rolü olduğu düşünülmektedir (4,65,94,126).

Nitrik oksit vasküler sistemde vazodilatasyonu indükler, trombosit agregasyonunu engeller, endotel hücreleri nötrofil adezyonundan korur ve apoptozu regüle eder (13,89,104,131). Nitrik oksit sentezini gerçekleştiren üç enzimden, indüklenebilir nitrik oksit sintaz (iNOS), enflamasyon sahasında bulunması ve bir kez oluştuğunda diğer iki enzimin 100-1000 katı kadar nitrik oksit sentezlemesi sebebiyle nitrik oksit araştırmalarının merkezinde bulunmaktadır (13,16,33,87,131). Tümör büyümesi ve metastazda rolü olduğu düşünülen nitrik oksit yakın zamanda apikal granülom ve radikular kistlerde araştırılmaya başlanmıştır (13,131).

Çalışmamızda apikal granülom, radiküler kist, keratokist ve dişeti dokusunda immunhistokimya yöntemi ile HSP 70, 60, 27 ve iNOS'un epitel, endotel ve iltihap hücrelerindeki varlığını araştırdık. Elde ettiğimiz sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilerek literatürdeki bilgiler ile karşılaştırılmıştır.

ABSTRACT

Erkut S. (2007). Investigation of nitric oxide and heat shock proteins in apical granulomas and cysts. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Oral Surgery, Ph.D. thesis, İstanbul.

Key Words: Periapical granuloma, inducible nitric oxide synthase, heat shock proteins, nitric oxide, odontogenic cysts

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. T-729/13092005

Periapical granulomas frequently seen in dental practice consist of granulation tissue and occurring after the transportation of the microorganisms through the apical foramen to the periapical region of the teeth from the infected root canal. Radicular cysts frequently seen in oral surgery, occur by the proliferation of Malassez epithelial rests (MER) in periodontal ligament with the inflammation in the root apex (97).

Odontogenic keratocysts consists of 5-15% of all odontogenic cysts in the jaws, because of their local aggressive behavior, increased recurrence rate and invasion of surrounding tissues, odontogenic keratocysts are considered to be the most aggressive cysts and the possibility of malignant transformation is the highest among all cysts in the jaws (67,97).

The synthesis of stress proteins so called heat shock proteins (HSP) increase with inflammation, heat, heavy metals, toxins, oxidase, bacterial and viral infections to protect cells. Apoptosis is described as programmed cell death and protects cells from transformation to cancer. Because of the inhibitory effects on apoptosis mechanism, heat shock proteins which are believed to have a role in proliferation of malassez epithelial cells, are recently being investigated in infectious disease, immunology and oncology (4,65,94,126).

Nitric oxide induces vasodilation in vascular system, inhibits platelet aggregation, protects cells from neutrophile adhesion and regulates apoptosis (13,89,104,131). Inducible nitric oxide synthase (iNOS), which is one of the three enzymes of nitric oxide synthesis, is in the center of nitric oxide investigation because of being in inflammation area and synthesizing 100 to 1000 times more nitric oxide than other two enzymes (13,16,33,87,131). Nitric oxide, considered to have a role in tumor growth and metastasis, is recently being investigated in periapical granulomas and radicular cysts (13,131).

In our research, using immunohistochemical method we investigated HSP 70, 60, 27 and iNOS in epithelial, endothelial and inflammatory cells of periapical granuloma, radicular cysts, keratocysts and oral epithelia. The results were statistically analyzed and compared with the data in literature.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüz dişhekimliği pratiğinde sıklıkla karşılaşılan apikal granulomlar, nekroz olan bir dişin enfekte kök kanalındaki bakterilerin apikal foramenden dışarı çıkmasını takiben meydana gelen granülasyon dokusundan oluşur (99,129). Kök ucundaki enflamasyon ile periodontal ligamanda bulunan Malassez epitel artıklarının (MEA) proliferasyonu sonucu kist oluşumunun gerçekleştiği kabul edilmektedir. Apikal granülomun proliferasyonu sonucu oluşan radiküler kistler çene cerrahisinde en sık rastlanılan kistlerdir (97).

1956 yılında ilk kez Phillipsen (91) tarafından tanımlanan odontojenik keratokistler (OKK), histopatolojik bulgu ve klinik seyri açısından odontojenik kistlerden farklılık gösterir ve çenelerde görülen tüm kistlerin % 5-15'ini oluşturur (67). Odontojenik keratokistler, lokal agresif seyri, yüksek nüks oranı ve çevre dokulara invazyonu sebebiyle en agresif ve maligniteye dönüş ihtimali de en yüksek odontojenik kist olarak kabul edilir (97).

1974 yılında ilk kez Tissieres ve arkadaşları (126) tarafından ısı şoku proteinleri (HSP) olarak adlandırılan stres proteinlerinin sentezi enflamasyon, ısı, ağır metaller, toksinler, oksidazlar, bakteriyel ve viral enfeksiyonlara bağlı olarak hücreleri korumak için artar. Memelilerde molekül ağırlıklarına göre sınıflandırılan ısı şoku proteinleri HSP 100, HSP 90, HSP 70, HSP 60, HSP 40 ve küçük molekül ağırlıklı HSP'ler olarak kategorize edilmiştir (4,34,94,115,136). Programlanmış hücre ölümü olarak tarif edilen ve hücreleri kansere dönüşümden koruyan apoptoz mekanizması üzerindeki inhibe edici etkileri sebebiyle günümüzde enfeksiyon hastalıkları, immunoloji ve onkoloji dallarında araştırılmaya başlanan HSP'lerin, malassez epitel artıklarının proliferasyonunda rolü olduğu düşünülmektedir (65).

1610 yılında ilk defa Jan Baptista Van Helmont tarafından laboratuvarında sentezlenen nitrik oksit (NO), soğuma sırasında atmosferde ilkel olarak bulunan dünyadaki en yaşlı moleküllerden biridir (13). 1992 yılında Journal Science tarafından yılın molekülü seçilen nitrik oksit vasküler sistemde vazodilatasyonu indükler, trombosit agregasyonunu engeller, endotelial hücreleri nötrofil adezyonundan korur ve apoptozu regüle eder (13,89,104,131). Üretildiği spesifik hücre tipi ve ortamdaki konsantrasyonuna bağlı olarak apoptozu arttıran ya da inhibe eden nitrik oksit, üç çeşit enzim tarafından sentezlenir (14,131). Bu üç enzimden indüklenebilir nitrik oksit sintaz

(iNOS), enflamasyon sahasında bulunması ve bir kez oluştuğunda diğer iki enzimin 100-1000 katı kadar nitrik oksit sentezlemesi sebebiyle nitrik oksit araştırmalarının merkezinde bulunmaktadır (16,33,87,109,131). Tumor büyümesi ve metastazda rolü olduğu düşünülen nitrik oksit yakın zamanda apikal granulom ve radiküler kistlerde araştırılmaya başlanmıştır (13,131).

Çalışmamızın amacı apikal granulom, radiküler kist, keratokist ve dişeti örneklerinde, immunhistokimya yöntemi ile bu dokulardaki epitel, endotel ve iltihap hücrelerindeki ısı şoku proteini ailesinden HSP 27,60,70 ile iNOS varlığını araştırmak, elde edilen sonuçların bu lezyonların tedavi ve takibini ne şekilde etkileyebileceğini belirlemeye çalışmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İltihap ve enflamasyon

İltihap; hücre hasarına yol açan, etkeni ve yıkım sonucunda ortaya çıkan nekrotik doku ve hücreleri de ortadan kaldırmayı amaçlayan koruyucu bir yanıttır. Bu koruyucu görevi zararlı etkenleri dilue ederek, parçalayarak ve diğer yollarla nötralize ederek yerine getirir. Hasarlı dokunun parankimal hücrelerin rejenerasyonu ile yenilenmesi ve/veya arta kalan defektin fibröz nedbe dokusu ile doldurulması iltihabın onarım işlemi ile içiçe gerçekleştiğini göstermektedir. Diğer bir deyişle iltihap, enfeksiyonu yok etmeye yardım eder ve onarım ile yaranın iyileşmesini mümkün kılar (79,111).

İltihabi yanıtta dolaşımdaki hücreler ve plazma proteinleri, vasküler duvar hücreleri, çevre bağ dokusunun ekstrasellüler matriksi ve hücreleri rol alır. Dolaşımdaki hücreler kemik iliğinden kaynaklanan nötrofil polimorflar, eosionofiller, basofiller, lenfositler, monositler ve trombositlerdir. Dolaşımdaki proteinler, pıhtılaşma faktörleri, kininojenler ve kompleman içerikleridir. Vasküler duvar hücreleri endotelial hücreler ve düz kas hücreleridir. Bağ dokusu hücreleri; mast hücreleri, makrofajlar ve lenfositlere ek olarak ekstrasellüler matriksi sentezleyen ve yarayı doldurmak üzere proliferere olabilen fibroblastlardan oluşur (79,88).

2.1.1. Akut iltihap

Akut iltihap, lökositlerin zedelenme bölgesine ulaşması ile oluşan, bir kaç dakika ile bir kaç gün içinde sonlanan, plazma, sıvı ve protein eksudasyonunun yanında lökosit ve nötrofil birikimi ile karakterize, zedelenmeye karşı ani ve erken oluşan bir yanıttır. Kan akımında artış sonucu vazodilatasyon ve vasküler geçirgenliğin artması ile plazma proteinlerinin dolaşımdan uzaklaşmaları görülen başlıca vasküler değişikliklerdir. Lökositlerin kapiller dolaşımdan ayrılarak zedelenme bölgesinde kümelenmesi, hücresel kümelenme ve aktivasyon aşamasını oluşturur. Damar geçirgenliğinin artması ve proteinden zengin eksudanın ekstrasellüler boşluğa sızması ile doku ödemi oluşur. Lökositler, özellikle nötrofiller, adezyon molekülleri ile endotele bağlanırlar. Kapiller dolaşımı terk ederek kemotaktik ajanların etkisi ile hasarlı bölgeye

göç ederler. Bunu zararlı ajanın fagositozu, öldürülmesi ve parçalanması takip eder (79,88,129,134).

İltihabın beş klasik lokal bulgusundan üç tanesi olan; sıcaklık (calor), kızarıklık (rubor) ve şişlik (tumor), vasküler değişiklikler ve hücrel kümelenme sonucu oluşur. Diğer iki klasik bulgu olan ağrı (dolor) ve fonksiyon kaybı (functio laesa) mediatörlerin salınımı ve lökositlere bağlı olarak meydana gelir (79,118).

Akut iltihap genellikle üç şekilde sonlanır. Rezolüsyon, skarlaşma veya fibrozis ve kronik iltihaba dönüşme şeklinde sonuçlanabilir (79,118).

2.1.1.1. Akut iltihabın aşamaları

Akut iltihap 3 aşamada gerçekleşir.

Bu aşamaları, damar çaplarının artışına bağlı olarak kan akımının artışı, plazma proteinleri ve lökositlerin dolaşım dışına çıkmasını sağlayan kapiller damarlardaki değişiklikler ve lökositlerin emigrasyonu ile hasarlı bölgede lökosit birikimi oluşturur (79,88).

2.1.1.1a Damar çaplarının artışına bağlı olarak kan akımının artışı

Akut iltihap oluşumunda ilk birkaç saniyede gerçekleşen geçici vazokonstriksiyonu vazodilatasyon takip eder. Başlangıçta arterioller kapsayan vazodilatasyon sonucu yeni kapiller yataklar oluşur, artan kan akımına bağlı olarak ısı artışı ve kızarıklık görülür. Kapiller damarlardaki geçirgenlik artışı ile dolaşım yavaşlar, proteinden zengin sıvı damar dışına çıkar. Transüda damar içinde hidrostatik basınç değişikliğine bağlı olarak hücreler arası boşlukta oluşan protein kapsamı ve özgül ağırlığı eksüdadan daha düşük sıvı birikimidir (79,88,129).

2.1.1.1b Plazma proteinleri ve lökositlerin dolaşım dışına çıkmasını sağlayan kapiller damarlardaki değişiklikler

Lümeni eritrositlerle dolan damarlarda viskozite artar ve staz oluşur. Staz geliştikçe nötrofil polimorflar damar endoteli boyunca sıralanır. Endotele geçici olarak yapışan lökositler duvar boyunca birikir, zamanla tüm endotel lökositler ile kaplanır. Bu birikime marginasyon adı verilir. Lökosit adezyonu bazı adezyon molekülleri aracılığı ile gerçekleşir. Bu moleküller dört gruba ayrılır. Birinci grupta E, P ve L grubundan olan selektinler bulunur. İkinci grupta hücre içi adezyon molekülü (ICAM-1) ve damar

hücresi adezyon molekülü (VCAM-1) kapsayan immünglobülinler (Ig) bulunur. Üçüncü gruptaki integrinler, a ve b zincirlerine sahip glikoprotein yapısındaki adezyon molekülleridir. Dördüncü grupta müsin benzeri glikoproteinler bulunur. Lökositler endotele yapıştıktan sonra damar duvarından interstisyel dokuya geçer. Bu geçişe ekstrasvazyon adı verilir. Ekstrasvazyon kısaca marginasyon, birikim ve adezyonu takiben lökositlerin endotel hücreleri arasındaki porlardan geçerek damar dışına çıkmasıdır (79,88,129,134).

2.1.1.1c Lökositlerin emigrasyonu ile hasarlı bölgede lökosit birikimi

Ekstrasvazyon sonrası endojen veya ekzojen kaynaklı kemotaktik uyarılara yanıt olarak lökositler hasara uğramış dokuya doğru göç eder. Buna emigrasyon ya da kemotaksis denir. Ekzojen uyarıların en önemlisi bakteri ürünleridir. Endojen uyarılar arasında kompleman sistemi, lipooksigenaz metabolitleri ve kemokin grubu sitokinler sayılabilir. Kemotaktik ajanlar lökosit üzerindeki spesifik reseptöre yapışarak fosfolipaz C aktivasyonuna yol açar. Bu aktivasyon ile gerçekleşen hücre içi reaksiyonlar sonucu kalsiyumun hücre içi depolardan sitoplazmaya salınımı gerçekleşir. Sitoplazmik kalsiyum seviyesinin artması ile hücre hareketi için gerekli elemanlar uyarılır. Hasarlı bölgede normal damar geçirgenliğinin bozulması ile damarlardan hücreler arası boşluğa sıvı, protein ve kan hücreleri geçişine eksüdasyon adı verilir. Eksüda hücresel yıkım ürünleri içeren yüksek protein konsantrasyonuna sahip hücre dışı iltihabi sıvı birikimidir (79,88,129,134).

Kemotaksis ile hasarlı bölgeye gelen lökositler antijeni fagosite eder. Fagositozun ilk basamağı lökositin antijene enerji gerektirmeden bağlanmasıdır. Antijenin immünglobülin ya da kompleman komponentleri ile kaplanmasına opsonizasyon denir. Opsonizasyon sonucu opsonin ile kaplanan antijene bağlanma, kolay gerçekleşir. Lökositler üzerindeki kompleman reseptörleri bağlanmada rol alır. Bu reseptörlerden Ig G₁ ve Ig G₃ en fazla opsonizasyon gösteren immünglobülinlerdir (79,88,129).

Bağlanmayı takiben enerji gerektiren fagositoz gerçekleşir. Bağlanmadan sonra aktinden zengin psödopodlar aracılığı ile fagosite edilecek partikül sarılır. Laminin tipi matriks proteinleri varlığında aktive olan fagositoz, T lenfositlerinin düşük molekül ağırlıklı ürünleri ile de aktive olur (79,88,129).

Fagositoz gerçekleştikten sonra granüler fagozom ile plazma membranı füzyona başlayarak enzimlerini ve mikrobisidal faktörlerini fagozom içine ve hücre dışı alana bırakır. Bu sekresyon aşamasında G-proteinler, protein kinazlar ve Ca iyonu etkili olmaktadır. Lökositler lizozomal hidrolaz, katyonik proteinler gibi antimikrobiyal faktörler meydana getirirken reaktif oksijen metabolitleri de mikropların öldürülmesinde kritik rol oynar. Fagositoz yapan lökositlerin aktivasyonu sonucu oksijen tüketimi artar. Hipoksi bu durumu engeller ve mikrobisidal aktiviteyi olumsuz etkiler. Bu durumda Nikotinamid-adenin dinükleotid-fosfat (NAPDH) nemli rol oynar. Bu enzim süperoksit anyon (O_2^-) oluşturur. Bu süperoksit anyon daha sonra hidrojen peroksite dönüşür. Hidrojen peroksitten enzimatik peroksidaz tarafından toksik asitler elde edilir. Oluşan hidroksil radikal ve oksijen metabolitleri nükleotid, lipid ve proteinleri okside ederek hücre ölümüne yol açar. Bu reaktif oksijen metabolitlerinin oluşması özellikle fagositoz yapan mononükleer hücrelerin fagozomlarında büyüyebilen, mikobakterium tüberkülozis, histoplazma kapsulatum gibi mikroorganizmaların ortadan kaldırılmasında önemlidir (79,88,129).

2.1.2 Akut iltihapta rol alan kimyasal mediatörler

Histamin normal Şartlarda, damar duvarına komşu baē dokusunda yer alan mast hücrelerinde granüller halinde depolanır ve farklı uyaranlar sonucunda mast hücrelerinden salınır. İnsanlarda arteriyel dilatasyona ve venüllerde geçirgenlik artışına sebep olurken geniş arterlerde vazokonstrüksiyona sebep olur (88,129,134).

Serotonin histamine benzer etki gösterir, trombosit ve enterokromafin hücrelerde bulunur. Trombosit grupları, kollajen, trombin, adenozin difosfat ve antijen-antikor kompleksi serotonin salınımına yol açar (88,129).

Plazma proteazlarının enfeksiyon alanında oluşturdukları pıhtı, mikroorganizmaları tutarak konak hücrelerinin infiltrasyonu ve oēalması için gerekli zemini hazırlar. S. aureus gibi bazı bakteriler koagülaz sentezleyerek buna direnç gösterir (79,88,129).

Kininler yüksek veya düşük molekül aēırlıklı plazma nc proteinleri olan kininojenlerin proteolitik yıkımı sonucu oluşur. Kinin sistemi aktivasyonu sonucu yüksek molekül aēırlıklı kininojenden bradikinin oluşumu saēlanır. Bradikinin damar geirgenliēinde artış, düz kas kontraksiyonu ve lökosit marginasyonunda artışa yol açar (79,88,129,134).

Kompleman sistemi plazmada bulunan 20 protein komponentine sahiptir. Bu sistem bakterilerin öldürülmesi ve ortadan kaldırılmasının yanısıra vazoaktif ve kemotaktik peptid sentezinde rol alır. C1'den C9'a kadar sıralanan, serumda inaktif formda bulunan komponentlerden oluşur. Klasik ve alternatif yol ile aktive olur. Klasik yolda antijen ile bağlanmış antikorlar (Ig G-M) C1 ile reaksiyona girerken, alternatif yolu endotoksin, immünglobülinler, kompleks polisakkaritler ile mantar ve virüsler aktive eder. Her iki yolda da en önemli basamak C3'ün aktive olmasıdır. C3 aktivasyonunu takiben gerçekleşen reaksiyonlar sonucu membran saldırı kompleksi (MSK) oluşur. MSK hedef hücre membranına tutunarak membran bütünlüğünü bozar ve hücre lizise uğrar (79,88,129).

İmmünglobülinler, B lenfositlerinin uygun antijenik uyarı sonucu antikor salgılayan plazma hücrelerine dönüşmesi ile sentezlenir. Non-kovalent bağlarla antijene spesifik bağlanma kapasitesi gösteren serum proteinleridir. Esas görevleri virüs ve toksinleri nötralize etmek, bakteri ve diğer mikroorganizmaların fagositozuna destek olmaktır. Serumda en yüksek konsantrasyonda Ig G, daha az oranda da Ig A ve Ig M bulunur. Ig G1, Ig G2, Ig G3 ve Ig M antijen ile kompleks oluşturduğu zaman klasik kompleman yolu aktivasyonunu tetikler. Ig A ise alternatif yolu aktive edebilir (88,129).

2.1.3. Akut iltihapta rol alan sitokin ve diğer mediatörler

Sitokin ve diğer mediatörler iltihabi süreç içerisinde hücrelerin birbirleri ile etkileşimini sağlarlar. Bir diğer deyişle hedef hücre fonksiyonlarını etkileyebilen hücrel ürünlerdir (88,129).

Lipid kökenli mediatörlerden en iyi bilinen araşidonik asit (AA) metabolitleridir. AA normalde lipid membranın bir parçasıdır. Fosfolipaz A2 enziminin aktivasyonu ile ortama salınır. AA siklooksigenaz, enzimatik yol ile metabolize olduğunda prostoglandinler (PGE₂, PGF₂, PGD₂), prostasiklin (PGI₂) ve tromboksan (TXA₂) oluşur. TXA₂ ve PGI₂ koagülasyonu regüle eder. PGI₂ trombosit agregasyonunu inhibe ederken, TXA₂ bu agregasyonu aktive eder. İltihap durumunda PGE₂ kan akımını ve damar geçirgenliğini artırırken ağrı oluşumunda rol oynar. AA lipooksigenaz yoluyla metabolize olduğunda en önemli ürün lökotrienlerdir (LTB₄, LTC₄, LTD₄ ve LTE₄). LTB₄ lökosit kemotaksisi, degranulasyonu ve endotel hücrelerine yapışmayı sağlar.

LTC₄, LTD₄ ve LTE₄ histaminden bağımsız olarak bronşial düz kas kontraksiyonu ve damar geçirgenliğine neden olur (79,88,129).

Interferonlar (IFN) ilk olarak viral replikasyonu inhibe etme özellikleri ile tanınan lökosit aktivitesini düzenleyen polipeptid mediatörlerdir. IFN- α , β ve IFN- γ olarak iki tip interferon vardır. Interlökin-1 (IL-1) nötrofil fagositozuna, ateş oluşumuna neden olan a ve b formları bulunan bir sitokindir. Fagositoz yapan mononükleer hücrelerin yanısıra lenfosit, keratinosit, endotel hücreleri ve diğer stromal hücrelerden kaynaklanır. Mikrobiyal etkenler ve diğer sitokinler sentezini indükler. IL-2, aktive T lenfositlerinden salgılanır, B lenfositleri, natural killer hücreleri ve fagositoz yapan mononükleer hücreleri stimule eder. IL-2 ayrıca antijeninden bağımsız tümör hücrelerinin öldürülmesini indükler. IL-4 aktive T lenfositlerinden köken alan, T helper hücre alt tipi olan Th 2 hücrelerinden salgılanır. Parazitik direncin yanısıra allerjik olaylarda rol alır. IL-4 ve IL-1 tümör nekrotizan faktör (TNF) üretimini olumsuz etkilerken IL-1 reseptör antagonistinin sentezini artırır. IL-5, IL-4'e benzer şekilde T-helper (Th) 2 hücreleri tarafından üretilir. Kemik iliğinde eozinofil farklılaşmasını sağlar ve Ig E sentezine öncülük eder. IL-6 lenfositler, mononükleer fagositik hücreler, polimorf nükleer lökositler, fibroblast, keratinosit ve endotel hücrelerinden salgılanır. İmmunglobülin ve IL-2 sentezi ile timosit proliferasyonunu indükler. IL-7 hücre büyüme faktörü olarak etki gösterir ve endotel adezyon molekül sentezini indükler. IL-9 ve IL-11'in iltihaptaki rolleri tam olarak bilinmemektedir. IL-10 Th 2, fagositoz yapan mononükleer hücreler ve B lenfositleri tarafından üretilir. Th 1 hücrelerinin sitokin üretimini baskımlarken, IL-1 ve TNF üretimini de baskılar. IL-12 makrofaj kökenlidir. IL-2 ile sinerjik etki göstererek sitotoksik lenfositleri uyarır. IL-13'ün allerjik reaksiyonlarda rol aldığı düşünülmektedir (79,88,129).

Sitotoksik sitokinler arasında en önemli iki tanesi TNF- α ve lenfotoksindir (TNF- β). İn vitro ve in vivo çalışmalarda tümör nekrozuna yol açan faktör olarak bulunan TNF- α , fagositoz yapan mononükleer hücreler tarafından üretilir ve IL-1'e benzer fonksiyon gösterir. TNF- β aktive T lenfositler tarafından sentezlenir ve TNF- α 'a benzer biyolojik aktivitesi vardır (79,88,129).

2.1.4. Rezolüsyon

Zedelenme kısa süreli veya sınırlı olup, doku hasarı az miktarda olursa ve dokunun rejenerasyon yeteneği var ise, sıklıkla onarım ile doku histolojik ve

fonksiyonel olarak normale döner. Bu süreçte kimyasal mediatörler nötralize olur ya da uzaklaştırılır, vasküler geçirgenlik normale dönerken damar dışına çıkan nötrofiller apoptoz yoluyla ölür ve lökosit emigrasyonunda azalma sağlanır. Lenfatik drenaj ve makrofajlar beraberce ödem sıvısı, iltihabi hücreler ve nükleer artıkları olay yerinden uzaklaştırır (79,88,118,129).

2.1.5. Skar oluşumu veya fibrozis

Enflamasyon rejenere olamayan bir dokuda meydana gelirse veya o bölgede belirli miktardan fazla doku kaybı olmuşsa iyileşmenin skar ve fibrozis oluşumu ile meydana geldiği görülür. Skar ve fibrozis oluşumu, vasküler geçirgenliğin artmasına bağlı olarak yoğun eksüdanın tümüyle absorbe edilememesi ve organize olmasına bağlıdır. Yoğun nötrofil infiltrasyonu ve ekstraselüler matriks zedelenmesini de kapsayan, doku hasarı ile karakterize abse iyileşmesi bu tür bir iyileşmedir (79,129).

2.1.6. Kronik iltihap gelişmesi

Kronik iltihap, zararlı etkenin ortadan kaldırılamaması ve iyileşme dönemindeki bozukluk sonucu aktif iltihap ve iyileşmenin beraberce görüldüğü uzun süreli bir süreçtir. Kronik iltihapta, iltihabi hücreler tarafından meydana getirilen doku yıkımı, makrofaj, lenfosit ve plazma hücreleri gibi mononükleer hücre infiltrasyonu belirgindir. Akut iltihapta nötrofil polimorflar anahtar hücre iken, kronik iltihapta lenfoid hücreler ve makrofajlar baskındır. Fagositoz yapan mononükleer hücre sistemi dolaşımdaki monositleri ve doku makrofajlarını içerir. Doku makrofajları bağ dokusu içinde dağılmış veya organlarda hücre kümeleri halinde bulunur. Bu hücrelerin tamamı kemik iliğindeki öncül hücrelerden köken alır. Kanda bulunan monositlerin yarı ömrü yaklaşık bir gün iken, dokudaki makrofajların yaşamı aylar sürebilir. Monositler, iltihap başlangıcından yaklaşık 48 saat sonra hasarlı dokuda dominant hücreler olarak bulunurlar ve kemotaktik ajanlar, kimyasal mediatörler ve adezyon molekülleri bunların ekstravazasyonunu yönlendirir. Damar dışına çıkan monositler fagositoz yeteneğine sahip makrofajlara dönüşürler (79,88,118,129).

Kronik iltihapta makrofajların yanısıra lenfositler, plazma hücreleri, mast hücreleri ve eozinofiller bulunur. Hem B hem de T lenfositler adezyon molekülleri ve kemokinler yolu ile iltihap odaklarına göç eder. T lenfositleri yüzeylerindeki histokompatibilite antijenleri ile antijen tanıtıcı hücreler tarafından aktive edilirler. T

lenfositleri kronik iltihapta makrofajlarla karşılıklı ilişki halindedir. Aktive lenfositlerin oluşturduğu IFN gibi sitokinler monosit ve makrofajlar için önemli stimulatörlerdir. Antijen ortamdan uzaklaştırılana kadar makrofaj ve T hücreleri birbirini uyarmaya devam eder. B lenfositlerinin aktivasyonu sonucunda oluşan plazma hücreleri iltihap bölgesindeki antijenlere karşı antikor oluşturur. Eosinofiller IL-5 gibi koloni stimule edici faktörlerin uyarımı sonucu kemik iliğindeki kök hücreden meydana gelir. Ig E ve parazitik infeksiyonlara karşı gelişen immün reaksiyonda rol alırlar. Mast hücreleri bağ dokusu içinde yaygın olarak bulunurlar. Hem akut hem kronik iltihapta rol alırlar (79,88,118,129).

Kronik iltihapta proliferasyon ve sikatrileşme ön plandadır, ayrıca bol miktarda fibroblast, kollajen lif, lenfosit, plazmosit, nötrofil ve makrofaja rastlanılır. Kronik iltihap sonucu oluşan tümörü andıran kitleye granülom denir. Bu granülomlar spesifik ve non-spesifik olarak iki bölüme ayrılır. Spesifik granülomlar Koch basilinde görülen tüberküller ya da Treponema Pallidum'daki gomlar gibi etkene özgü değişiklikler sonucu görülür. Non-spesifik granülomlar kabarık ve saplı kitle biçimindedir. Dişhekimliğinde sıklıkla görülen, dişlerin apeksinde oluşan yuvarlak şekilli ve genellikle kök ucuna yapışık olan granülasyon dokusuna apikal granülom adı verilir (79,88,118,129).

2.2. Periapikal Granülomlar

Apikal granülomlar genellikle pulpa nekrozunu takiben enfekte kök kanalı yoluyla periapikal bölgenin kronik irritasyonu sonucu veya travmaya bağlı oluşan periapikal kanamaların enfekte olması ile oluşmaya başlar (97,102). Kök kanal sisteminde bakteri kolonizasyonunu takiben yaşayan bakterilerin apikal foramenden dışarı çıkması sonucu kemik kaybı gerçekleşir ve granülasyon dokusu oluşur. Thoma (124) 1917 yılında diş çekimini takiben köke yapışık olarak bulunan yumuşak dokuyu basit dental granülom, epitelize dental granülom, nekroz ve supürasyon gösteren dental granülom ve kist oluşumu gösteren dental granülom şeklinde tarif etmiştir. Kronfeld ve arkadaşları (58) 1939 yılında bu granülomun “bakterilerin yaşadığı değil, bakterilerin yok edildiği” bir doku olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Günümüzde kök kanalındaki infeksiyona yanıt olarak kök ucunda granülom oluşması “apikal periodontitis” olarak da adlandırılmaktadır (43). Regezzi ve arkadaşları (97) periapikal granülomun, nekrotik pulpa dokusundaki yıkım ürünlerinin

başlattığı ve devam ettirdiği süreç sonucunda oluştuğunu söylemiştir. Enflamasyon ürünlerine yanıt olarak MEA'nın stimülasyonunun gerçekleştiğini, enflamatuar uyarı etraf kemik dokusundan ayırmak üzere MEA'nın proliferasyonu sonucu kist oluşumunun meydana geldiğini bildirmiştir. Gerekli tedavi uygulanmadığında pulpadaki enflamatuar süreç ilerler ve pulpa nekrozu oluşur. Pulpa nekrozu sonucu önemli savunma hücrelerini infeksiyon bölgesine taşıyabilecek kan akımı durur, konak kök kanalı içindeki bakterilere karşı savunmasını gerçekleştiremez ve vücut enfeksiyonu uzaklaştırılmaz. Periapikal bölgede kronik enflamatuar yanıt oluşsa da kanal içerisindeki bakteriler doku sıvısı ve enflamatuar eksuda içinde yaşamaya devam ederek, kök kanal sisteminden apikal foramene doğru sızar (1,68,111).

Akut hale geçmeyen granülomlar klinik olarak belirti vermezler. Periapikal radyografide periapikal bölgedeki kemik rezorpsiyonu, genişlemiş lamina dura ve dişin devital olması tanıda kolaylık sağlar. Granülomların radyolojik görüntüsünde sınırları tam yuvarlak ve keskin değildir. Apikal granülom veya radikuler kistin kesin tanısı histopatolojik inceleme ile konur (1,111).

2.3. Odontojenik kistler

Regezzi ve arkadaşları (97) 2003 yılında kisti "epitel ile döşeli patolojik kavite" olarak tanımlamışlardır. Maksilla, mandibula ve perioral bölgelerde görülen kistler histolojik açıdan olduğu gibi, görülme sıklığı, davranış biçimi ve tedavi yaklaşımları açısından da değişkenlik gösterir. Embriyolojik füzyon sırasında ortaya çıkan epitel enklüzyonundan kaynaklanan bir kaç kist haricinde, çenelerde görülen diğer kistler odontojenik epitelden kaynaklanır (84,97). Odontojenik kistler kaynağına göre gelişimsel ve enflamatuar olarak iki alt grupta incelenir. Gelişimsel kistlerin kaynağı tam olarak bilinmemekle beraber enflamatuar kistler adından da anlaşılacağı üzere enflamasyon sonucu oluşur. Odontojenik kistler son olarak 1992'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından sınıflandırılmıştır (84).

2.3.1. Odontojenik kistlerin sınıflandırılması

- A. Gelişimsel Kistler
 1. Dentigeröz kist
 2. Erüpsiyon kisti
 3. Odontojenik keratokist

4. Ortokeratinize odontojenik kist
5. Yenidoğanın gingival (alveolar) kisti
6. Yetişkin gingival kisti
7. Lateral periodontal kist
8. Kalsifiye odontojenik kist
9. Glanduler odontojenik kist
- B. Enflamatuar kistler
 1. Periapikal (radiküler) kist
 2. Reziduel periapikal (radiküler) kist
 3. Bukkal bifurkasyon kisti

2.3.2. Radiküler kist

Periapikal kist, radiküler kist ya da apikal periodontal kist olarak da adlandırılan kistler çenelerde en sık rastlanan kistlerdir. Radiküler kistler devital bir dişin kök ucunda bulunan apikal granulumun proliferasyonu ile gelişir. Enflamasyon ürünlerine karşı oluşan yanıt MEA'nı stimule ederken, enflamatuar stimulanın etraf kemik dokusundan epitel proliferasyonu ile ayrılması sonucu kist oluşumu gerçekleşir (82,97,111).

Prolifere olan epitel adalarının santral kısımlarındaki hücreler, bağ dokusundaki besin ve oksijen kaynaklarından uzakta kaldıkları için nekroz meydana gelir ve bu nekroz sonucu bir kavite oluşur. Kavite oluştuğu andan itibaren lezyon apikal radiküler kist adını alır (70,97). Enfekte bağ dokusundan kemik rezorpsiyonu yapan faktörler ile diğer büyüme faktörlerinin salgılanması, selüler debrisin artması, kist lümenindeki protein konsantrasyonunu artırır ve lümeni döşeyen epitel üzerinden sıvı transferi gerçekleşerek kistin genişlemesine sebep olur (85,97,119,128). Enflamatuar hücreler ve lezyonun çevresindeki hücrelerden kaynaklanan prostoglandin, interlökin ve proteinaz gibi diğer kemik rezorpsiyonuna sebep olan faktörler kistin genişlemesine katkıda bulunur (66,97).

Çürük ve devital dişlerin ağızda bulunma sıklığının yüksek olduğu ilk dekatta nadiren görülen radiküler kistlere sıklıkla 3. ve 6. dekatlar arasında rastlanılır. Radiküler kistler ağız içinde sıklıkla maksilla ön bölgede görülürken, maksilla posterior bölge, mandibula posterior bölge ve mandibula ön bölgede sırasıyla azalarak görülür (97,111).

Radiküler ya da periapikal kistler genellikle odontojenik MEA'ndan türeyen keratinize olmayan yassı skuamöz epitel ile döşelidir (36,82). Epitelin kalınlığı değişkendir. Genelde epitelden çok sayıda nötrofil polimorf ve az sayıda lenfositin göçüne rastlanır (97).

2.3.3. Odontojenik keratokist

Odontojenik keratokistler (OKK) ilk defa 1956 yılında Phillipsen (91) tarafından tanımlanmıştır. OKK'ler odontojenik kistler arasında histopatolojik bulguları ve klinik seyri açısından farklılık gösteren bir kisttir. Keratinizasyon diğer odontojenik kistlerde görülse de bu kistin histolojik seyri diğerlerinden farklıdır. Bu yüzden bazı araştırmacılar OKK'in benign kistik neoplazma olarak değerlendirilebileceğini savunmaktadırlar. OKK'ler dental laminadan kaynaklanır ve ağız içinde görülen odontojenik kistlerin %5-15'ini oluştururlar (2,56,67,111). Bazı araştırmacılara göre her yaşta görülen bu kistler, çoğunlukla 2. ve 3. dekatında daha çok ortaya çıkar ve erkeklerde biraz daha sık görülür. Bazen çocuklarda görülen OKK'ler çok sayıdadır ve Gorlin-Goltz sendromu olarak da bilinen nevoid bazal hücreli karsinom sendromu'nun (NBHKS) bir parçası olabilir. Gorlin-Goltz sendromu, otozomal dominant geçiş gösteren, genellikle puberte ya da hayatın 2. veya 3. dekatında görülen, deride çok sayıda nevüs, avuç içi ve ayak tabanında keratoz, bazal hücreli karsinom başta olmak üzere çok sayıda malign deri tümörleri, bifid kot, kifoskolyoz, mental retardasyon, beyinde falks kalsifikasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Hastaların %75'inde çenelerde keratokistlere rastlanır (2,5,36,74,84,97). Agaram ve arkadaşları (2) OKK'lerin %5'inin NBHKS ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

OKK'lere alt çenede üst çeneye göre 2 kat daha fazla rastlanır, alt çenede arka bölge ve ramus civarı en sık etkilenen bölge iken, üst çenede sıklıkla 3. molarlar bölgesinde karşılaşılır. Radyografilerde uniloküler veya multiloküler görüntü verebilirler ve %25-40 oranında gömük diş içerirler. OKK'lerde dentigeröz ve radiküler kistlere nazaran komşu diş kökünde daha az rezorpsiyon görülür (20,36,81,84).

OKK'ler dental lamina epitelini artıklarından gelişir. Korteks ekspansiyonuna dentigeröz kistlerden daha az rastlanır. Histopatolojik olarak 8-10 hücre dizisi içeren ince yapılı çok katlı yassı epitel ile döşelidir. Epitelin lümene bakan kısmındaki hücrelerin sitoplazmaları parakeratinize yüzey oluşturur. Bazal hücreler bağ dokusu duvarında tomurcuklanarak mikrokistler oluşturur. Kist duvarının fibröz bağ dokusu

komponenti incedir ve genellikle enflamatuar hücre infiltrasyonu görülmez. Lumen, yüzeyi düzleşmiş parakeratotik epitel hücreleri içerir ve dalgalı bir görüntü sergiler. Fibröz duvar içinde küçük uydu kistleri ya da odontojenik epitel adacıkları görülebilir. Bu yapılara vakaların %7-26'sında rastlanılır. Epitelin keratin üretimi ortokeratinizasyon ve parakeratinizasyon şeklinde olabilir. OKK'lerin ortokeratinize olanları tüm OKK'lerin %5'ini oluşturur. Ortokeratinize OKK'lerin epitelinde bazal tabaka belirgin değildir ve lümende ortokeratin kümeleri bulunur. Parakeratinize türün daha agresif olması bu histolojik farklılıktan kaynaklanmaktadır. Ortokeratinize OKK'lerde nüks oranının daha düşük olduğu, genellikle Gorlin-Goltz sendromu ile birlikte görülmediği ve daha yüksek oranda gömük dişler içerdiği belirtilmiştir (36,56,84,90,111).

Ayırıcı tanıda dentigeröz kist, ameloblastoma, odontojenik miksom, adenomatoid odontojenik tümör, ameloblastik fibrom, santral dev hücreli granulom, non-odontojenik tümörler, travmatik kemik kisti ve anevrizmal kemik kisti göz önünde bulundurulmalıdır (84,97).

OKK'lerin tedavisi diğer bütün kistlerde olduğu gibi enükleasyondur. Kist epitelinin ince ve dağılgan olması ve primer lezyona yapışık kemik içindeki uydu kistlerin varlığı kistin tamamının tek parça halinde çıkartılmasını zorlaştırabilir (83,84,97). OKK'ler %20-62 oranında residiv gösterebilir, bu residivler genellikle tedaviyi takip eden ilk 5 senede ortaya çıkar (15,20,75,83,84). Bazı klinisyenler residivi azaltmak için Corney solüsyonu ile kistin kimyasal koterizasyonunu denerken, kryoterapi ile doku devitalizasyonu öneren araştırmacılar da bulunmaktadır (84,95,97). Cerrahi tedavi sonrası uzun süre klinik ve radyolojik takip gerekir (15,97,143).

Literatürde odontojenik kistlerin epitelinden çeşitli odontojenik tümörlerin ve mukoepidermoid karsinom ile oral skuamöz hücreli karsinomların gelişebileceği belirtilmiştir. Retrospektif çalışmaları değerlendiren Yoshida ve arkadaşları (140) 1996 yılında 86, Makowski ve arkadaşları (73) 2001 yılında 75 odontojenik kist epitelinden gelişen karsinom vakası olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca tüm oral bölge kistlerinin ortalama %1 oranında karsinoma dönüştüğünü ileri sürmüşlerdir. Yoshida ve arkadaşları (140) 1996 yılına kadar sadece 7 odontojenik keratokistten skuamöz hücreli karsinom, Makowski ve arkadaşları (73) 2001 yılına kadar 15 odontojenik keratokistten skuamöz hücreli karsinom geliştiğini bildirirken, Siar ve arkadaşları (110) 1996 yılında karsinoma dönüşen odontojenik kistleri sınıflandırarak %41 oranında residüel kistten,

%22 oranında dentigeröz kistten, %19 oranında apikal kistten, %15 oranında keratinize residüel kistten ve %4 oranında lateral periodontal kistten epidermoid karsinom geliştiğini bildirmişlerdir. Ayrıca keratinizasyon gösteren ve keratin metaplazisi bulunan kistlerde daha fazla karsinoma dönüş olduğunu belirtmişlerdir. Genel olarak parakeratotik kistler daha agresif seyir göstermesine rağmen literatürde parakeratotik kistlerin karsinoma dönüşümünde bir artış rapor edilmemiştir (2,29,41,72,73,110).

2.4. Malassez Epitel Artıkları

Periodontal ligaman, diş kökü ile kemik soketi arasını dolduran bağ dokusudur. Bu ligaman fibroblast, osteoblast, osteoklast, sementoblast ile MEA'nı içerir. Periodontal ligamandaki malassez epitel artıkları ilk kez 1817 yılında "mine organı artıkları" olarak tanımlanmıştır. MEA diş oluşumu sırasında indüktif rolü olan Hertwig epitel kını (HEK) artıklarıdır. Diş sürmesi sırasında kök oluşumu sürecinde HEK, proliferasyon ve differansiyasyon sırasında ektomezenkimal hücreler ile etkileşir. Bu etkileşim sonucunda HEK'nın bazı hücreleri periodontal ligaman içerisinde bir araya toplanarak hücre kümeleri oluşturur. MEA adını alan bu hücre kümelerinin odontojenik tümör ve kistlerin kaynağı olabileceği ileri sürülmüştür (9,32,47,57,100,137). Ayrıca periodontal ligaman içerisinde, sayısı yaş ile beraber azalırken varlığı hayat boyu devam eden bu artıkların odontogenezin başlaması ve sementoblastların differansiyasyonunda rol aldığı bildirilmektedir. MEA periodontal ligaman boşluğunun devamından ve ankilozdan korunmada rolü olduğu düşünülmekte, ancak bu fonksiyonları ile ilgili kanıt bulunmamaktadır (137).

Yakın zamanda yapılan çalışmalar MEA'nın kollagenaz üreterek periodontal ligamanın yeniden şekillenmesinde rol alabileceğini göstermiştir (39,100). Ratlarda dişleri elastik bandaj ile hareket ettirdikleri çalışmalarında Talic ve arkadaşları (123) mekanik stimülasyon ile malassez epitel artıklarının proliferere olduğunu, sayı ve sitoplazmik hacminin arttığını bildirmişlerdir.

2.5. Apoptoz

Apoptoz ilk defa 1972 yılında British Journal of Cancer dergisinde Kerr ve arkadaşları (54) tarafından hücrenin intiharı olarak tanımlanmıştır. Belli zamanlarda ve belirli durumlarda hücreler kendilerini diğer hücrelere zarar vermeden imha ederler. Bu süreç devamlı olarak oluşur ve sağlıklı hücrelerde de görülebilir. Tüm apoptotik süreç

yaklaşık bir saat sürer. Apoptozun başlamasını tetikleyen faktörler fizyolojik veya nonfizyolojik olabilirken, TNF, NO, lipopolisakkarit, konak immun reaksiyonları, kinin ve glukokortikoidler bu faktörler arasında sayılabilir (106).

Hücreler 44⁰C'de apoptoza uğrarken 46⁰C'de nekroza uğrar. Çoğu durumda stres ile indüklenen apoptoz ya da nekroz kendiliğinden oluşur. Aynı stres uyarana karşı yanıt olarak apoptoz ya da nekrozun nasıl tetiklendiğine dair çok az bilgi bulunmaktadır (31,45,105). Isı ile indüklenen ısı şoku proteini 72 birikiminin hücreleri ısı şoku ile gerçekleşen nekrozdan koruduğu bildirilmiştir. Stres ile indüklenen nekroz mekanizması, apoptoz mekanizması ile değiştiği takdirde bu durum dokuların yararına olur. Nekroz sonucunda, plazma membranının bütünlüğü bozulup, intraselüler yapılar çevre dokulara dağılırken, enflamatuar yanıtı tetikleyerek doku hasarına yol açar. Oysa apoptozda çekirdek ve sitoplazma büzülerek fragmanlara ayrılır. Apoptotik hücreler küçük membranlar ile çevrili apoptotik cisim adı verilen parçalara bölünür. Oluşan bu apoptotik cisimlerden ekstraselüler ortama hücre içeriği sızmaz. Makrofaj ya da komşu hücreler tarafından fagosite edilen apoptotik hücreler enflamatuar bir yanıtı indüklemeyen ortamdaki uzaklaştırılmış olur. Ne var ki mekanizması anlaşılacakla beraber strese yanıt olarak gerçekleşen nekrozun apoptoza dönüştüğü de düşünülmektedir (18,46,53,130).

Apoptoz dokularda homeostazın devamını sağlayarak yenilenmeye katkıda bulunur. Dişeti dokusu yüksek oranda yenilenir ve araştırılan bireylerin %90'ında bu dokuda apoptoza rastlanmıştır. Kemiğe yapışıklığını kaybeden osteoklastlar apoptoz ile ölürken, kemiğin yeniden şekillenmesinde bazı osteoblastlar da apoptozis ile ölür (96,106).

Çok hücreli organizmalarda apoptoz hücre proliferasyonunun karşıtı olan bir mekanizmadır. Erişkin hayatta gerekli olmayacak olan dokular embriyonel gelişim sırasında apoptoza uğrayarak yok olurken, organların sabit sayıdaki hücreye sahip olması ve işlevlerinin devamı, proliferasyon ile ölüm arasındaki dengenin korunması ile gerçekleşir. Apoptoz ile genetik olarak hasarlı veya immunolojik olarak reaktif hücreler ortadan kaldırılarak savunma işlevi de gerçekleştirilir (8,19,23,107).

2.5.1. Apoptoz mekanizması

Apoptoz spesifik ölüm reseptörleri veya internal olarak sitokrom C'nin mitokondriyal salgılanması ile oluşur. Mitokondri tabanlı apoptozun merkezinde

apoptozomların birleşmesi bulunur. Kaspazlar apoptoz sağlayan proteozomlar olarak tanımlanmışlardır. İnsanlarda 14 ayrı kaspaz tanımlanmıştır. Filogenetik analiz sonucunda kaspazlar 1 ve 3 alt gruplarına ayrılmışlardır. Kaspaz 1 alt grubu enflamasyonun ayarlanmasında rol alan kaspaz 1,4,5 ve 13'ü içerir. Kaspaz 3 alt grubu ise apoptozda önemli rol oynayan kaspaz 3,6,7,8,9 ve 10'u içerir. Mitokondriden sitozole sitokrom C salgılandığında sitozolde prokaspaz-9 aktive olur. Aktive olan prokaspaz-9, apoptoz proteaz aktivasyon faktörü-1'e (APAF-1) yapışır. Aktive olan kaspaz-9, kaspaz-3 de dahil olmak üzere çeşitli efektör kaspazların aktivasyonuna liderlik eder (46,120,139).

Kaspazdan bağımsız yol apoptoz indükleyici faktör (AIF) ile gerçekleşir. Uygun koşullar altında mitokondriden salgılanan AIF nukleusa geçer. Bu yolla kaspaz aktivasyonu olmadan apoptoz oluşur (139).

Bcl-2 anti-apoptotik bir proteindir ve sitokrom C gibi AIF salgılanması da Bcl-2 ile bloke olur (46,106,139).

Apoptozun ayarlanmasında mitokondri, kaspazların aktivasyonu için sitokrom C salgılayarak başlangıçta önemli rol alır. HSP'leri aynı zamanda caspase sistemi ile etkileşerek koruyucu etki gösterirler. HSP 27 sitokrom C'ye yapışarak, sitokrom C ile sağlanan APAF-1 ve pro-caspase 9 etkileşimini engelleyerek hücre ölümünü azaltır. HSP 90 sitokrom C varlığını azaltarak pro-kaspaz 9 aktivasyonunu inhibe eder (139).

2.5.2. Apoptoz ve immunité

Enflamatuvar sürecin çözünme safhasında zararlı veya hasar görmüş hücrelerin ortamdaki uzaklaştırılmasında apoptoz mekanizması kritik bir rol oynar. Periradikuler lezyonlarda apoptoz predominat olarak nötrofillerde görülür. Ancak apoptotik hücrelerin ortamdaki uzaklaştırılmasındaki eksiklik sonucu, bu hücreler antijen özelliği gösterebilir buna bağlı olarak da otoimmün yanıt indüklenebilir. Enflamasyonun azalmasıyla birlikte nötrofiller nekroze olur. Nötrofillerde apoptoz mekanizmasındaki bozukluk hastalıkların patogeneğinde rol oynayabilir. Eksüda içindeki nötrofillerde, ekstraselüler sıvıda hayatta kalmaları için gerekli olan TNF- α 'da azalma ve apoptozda gecikme görülmüştür (47,106).

Apoptoz sürecindeki herhangi bir bozulma sonucu hücre yaşamı normalden daha uzun olabilir. Bunun sonucunda gelişimsel anomaliler oluşabilir ve kanser gelişimi kolaylaşabilir (27,54).

2.5.3. Çenelerde görülen kist ve tümörlerde apoptoz

Çenelerdeki MEA'nın indüklenmesi odontojenik kistlerin patogeneğinde önemli rol oynar. Travma ya da enflamasyon, epitelyal artıkları stimüle ederek enfekte ya da travmatize bölgeyi çevredeki sağlıklı dokudan ayırmak üzere proliferasyonuna neden olur. Hücre ölümü inhibitörü olan HSP 27'ye epitelyal hücre artıklarında, mikrokistleri döşeyen epitelde ve epitel adalarında fazla miktarda rastlanmaktadır. HSP 27'nin bu varlığının, epitelyal hücrelerin hücre ölümüne karşı direncinin artmasında etkin rolü olabileceği belirtilmektedir. Odontojenik kistlerin epitelindeki apoptotik hücreler intraselüler distrofik kalsifikasyon sonucu Rushton'un hyalin cisimlerini oluşturabilir. Keratinositlerin sınırlanmış alandaki yüksek proliferasyon oranı ve yüksek apoptotik aktivitesi keratokistlerin agresifliği ile ilgili olabilir (69).

Hücreler doğalarında bulunan apoptotik programın aktivasyonundan kurtulma kabiliyeti kazandıklarında kanserleşirler. Böylece immun sistem tarafından indüklenen apoptoz bu hücreler üzerinde etkisiz kalır. Çok hücreli organizmadaki normal hücreler hipoksi, beslenme ürünlerinin eksikliği, deoksiribonükleik asit (DNA) hasarı ve kanser tedavisi gibi çeşitli stresler sonucu oluşan zarar görmüş hücrelerin eliminasyonu için potansiyel apoptotik mekanizmalara sahiptir. Hücrelerde kanser gelişimi bu uyarıcı ile indüklenen hücre ölümü ile engellenir. Tümör hücreleri apoptoz indükleyici genlerin aktivasyonunu engelleyerek veya anti-apoptoz genlerinin aktivasyonunu artırarak apoptozdan kurtulabilir. Bir çok solid ve hematolojik malign oluşum apoptozdan, apoptozu inhibe eden protein (IAP) adını alan bir sitozol molekülünü artırarak kurtulur. Çoğu normal yetişkin hücrede survivin isimli IAP ailesi üyesine rastlanmazken, insan tümörlerinde yüksek oranda karşılaşılmıştır. Normal oral epitelde survivin'e rastlanmazken premalign oral lezyonlar, oral skuamöz hücreli karsinom ve ameloblastomada survivin'e rastlanmıştır (69).

2.6. Isı şoku proteinleri

Isı şoku proteinleri doğada yaygın olarak bulunur ve biosferin yüksek oranda korunan moleküllerindendir. Isı şoku proteinlerinin; proteinlerin bağlanması, bağlanmaması ya da translokasyonunda ve protein komplekslerinin toplanması ya da dağılmasında önemli fonksiyonları vardır. Bu yardımcı fonksiyonları sebebiyle HSP'ler moleküler şaperon olarak adlandırılır. Selüler strese maruz kalan ve denatüre olan proteinlere yapışıp onları stabil hale getirirler. Polipeptidleri yanlış bağlanmadan

korurken, yanlış bağlanmış veya olgunlaşmamış polipeptidlerin agregasyonunu engellerler (144). 1962 yılında Ritossa (101) *Drosophila melanogaster* larvasının ısı şokuna yanıt olarak spesifik gen aktivasyonu indüklediğini keşfetmiştir. Bu proteinlerin “ısı şoku proteini” olarak adlandırılmaları ilk defa Tissieres ve arkadaşları (126) tarafından 1974 yılında gerçekleşmiştir. Stres altında olmayan hücrelerde HSP varlığı düşük konsantrasyonlarda bulunurken, stres altındaki hücrelerde yüksek seviyelerde bulunurlar. Düşük seviyelerdeki HSP varlığının normal hücre fonksiyonunun devamında önemli rol oynadığı düşünülmektedir (103).

HSP sentezi enfeksiyon, enflamasyon ya da benzeri olaylar tarafından oluşturulan stres periyotları sırasında prokaryotik ve ökaryotik hücreleri çeşitli tehlikelerden korumak için artar. Hücre, ortam ısısındaki ani bir değişikliğe ya da diğer stres türlerine maruz kaldığında ısı şoku proteinlerinin sentezi gerçekleşir (3,144). Isı şoku proteinlerinin sentezi ısıya, ağır metallere, toksinlere, oksidazlara, bakteriyel ve viral enfeksiyonlara bağlı olarak artar. Bu proteinler epitelyal hücre differensiyasyonunun regülasyonunda ve yara iyileşmesi esnasında keratinositlerin migrasyonunda rol almaktadır. Aynı zamanda apoptozu bloke ederler ve enflamatuvar mediatörlerin sitotoksitesine karşı hücreleri korurlar (65,80,116).

Memelilerde HSP’ler molekül ağırlıklarına göre sınıflandırılır. Genel olarak HSP 100, HSP 90, HSP 70, HSP 60, HSP 40 ve küçük molekül ağırlıklı HSP’ler olarak sınıflandırılmıştır (4,34,93,94,116,136).

HSP’lerden, özellikle HSP 60 ve HSP 70, immundominant moleküllerdir ve patojenik mikroorganizmalara karşı oluşan immün yanıtta rol alan önemli elemanlardır. İnsan HSP’lerinin doğası, memeli ve bakteriyel HSP soydaşlarının yüksek oranda benzeşen düzeni, immün sistemin HSP’lerini dominant mikrobiyal ajan ya da potansiyel zararlı antijen olarak görüp görmediğinin tartışılmasına sebep olmuştur (94).

Otoimmün hastalıklardaki HSP’i artışına ek olarak bu proteinlerin allogreft reddi ile olan ilişkisi tartışılmıştır. HSP infiltre lökositler tarafından sitokinlerin lokalize üretimini de içeren iskemi, perfüzyon yaralanması, cerrahi müdahale ve organ reddinin enflamatuvar sürecinde indüklenir. İnsanlarda transplante edilen akciğerin reddinde HSP düzeyi artmıştır (25,71,94).

2.6.1. HSP aktivasyonu

HSP'lerin stimülasyonunda pH, etanol ve ilaçlar gibi kimyasal faktörlerin, ısı, ultraviyole, bakteriyel ve viral enfeksiyon gibi biyolojik faktörlerin, büyüme faktörlerindeki eksiklik, hormonal dengesizlik, bazı sitokinler ile kanser gelişiminin etkili olduğu düşünülmektedir (133).

Isı şokuna bağlı HSP gen aktivitesi ısı şoku transkripsiyon faktörü olan ısı şoku faktörünün (HSF) aktivasyonu ile gerçekleşir. HSF'lerinin fonksiyonlarına bağlı olarak 4 tane olduğu bulunmuştur. Bazı HSF'lerinin HSF1- α ve HSF1- β gibi iki farklı izoformu bulunabilir. HSF-2 ve HSF-4'ün de ikişer isoformları bulunur, bu isoformların alternatif yapışma görevi vardır. Ökaryotlarda çok sayıda HSF'ne rastlanırken prokaryotlarda HSF'ne rastlanmamıştır (93,133).

HSF-1'in genel stres yanıt faktörü olduğu; artan ısı, iskemik, reperfüzyon, oksidatif stres ve ağır metallere maruz kalma ile aktive olduğu bildirilmiştir. HSF-1, koruyucu rolü olan ve stres ile indüklenen ısı şoku proteini üretiminden sorumludur. HSF-1'in inaktif formu sitoplazmada bulunur ve bu halde DNA'ya yapışamaz. HSF-1 aktivasyonu ile sırasıyla trimerizasyon, nuklear translokasyon, fosforilasyon ve DNA'ya yapışma gerçekleşir. Isı uygulamasından iki dakika sonra HSF-1'in nukleer bölümde görüldüğü ve pik seviyesine yaklaşık 15 dakikada eriştiği bildirilmiştir (133). Stresten yoksun durumlarda HSF-1'in HSP 70, HSP 90 ve diğer proteinlerle kompleks oluşturması ile negatif ayarlama sağlanır. Sitoplazmaya HSP 70 eklenmesi ile HSF aktivasyonunun engellendiği bildirilmiştir. HSP 70'in fosfatase aktivasyonu ve proteinkinaz C aktivitesini inhibe ederek HSF-1'in fosforilasyonunu engellediği gösterilmiştir. HSP 40 ve HSP 70'in ortamda fazla miktarda bulunmasının, HSP genlerinin transkripsiyonunu baskıladığı bildirilmiştir (7,50,141).

HSF-2 gelişimsel aşamalarda aktive olur ve embriyogenez ile diferansiyasyon gibi stresten bağımsız durumlarda uyarılır. HSF3'ün genel stres aktivatörü olduğu, ancak aktive olması için HSF-1'i aktive eden uyarandan çok daha şiddetli uyarana ihtiyacı olduğu bildirilmiştir. HSF-4 ise diğer faktörlere göre negatif ayarlayıcı olarak rol alır. HSF-1 ve HSF-2 ökaryotlar arasında bulunup, tüm doku ve hücrelerde oluşurken, HSF-4'e kalp, iskelet kası ve beyin gibi spesifik dokularda rastlanılır (50,51).

2.6.2. HSP 70

HSP 70 ailesi üyeleri hücre büyümesi ve transformasyonunun regülasyonunda rol alır (48). Memeli hücrelerinde HSP 70 ailesi üyeleri sitoplazma, nukleus, mitokondriyel matriks, lizozom ve endoplazmik retikulumda farklı alt tiplerde bulunmaktadır (24,34). HSP 70 proteinleri, polipeptidlerin bağlanması, açılması ve taşınmasında, sitoplazma proteinlerinin ayrılması ve diğer selüler kompartmanlara taşınmasında, proteinlerin ayrıştırılmasında, yeni sentezlenen proteinlerin katlanmasında şaperon olarak fonksiyon görürler (24,34,80,144). HSP 70 ailesi üyeleri aynı zamanda hücre yüzeyindeki major histokompatibilite kompleks (MHC) class I yüzeyine uygun peptidlerin üretiminden sorumludur (116). Aşırı HSP 70 varlığı gösteren hücreler TNF, nitrik oksit (NO), oksidatif stres, kemotropik ajanlar veya radyasyon tarafından indüklenen sitotoksositeye karşı korunmuştur (61).

İmmun yanıt kısmen sitozolde bulunan nuklear faktör kapp B (NFκB) ile ayarlanır. NFκB sitozolde inhibitör proteini olan IκB proteinine bağlı olarak bulunur. İskemi, oksidatif stres ve endotoksine maruz kalma sonucu IκB kinaz (IKK) aktive olur. IκB kinazın IκB'yi fosforile eden 3 izoformu (α, β, γ) bulunur. Bu izoformlar proteazomların yıkımını gerçekleştirerek NFκB'nin serbestlenerek nukleusa geçmesini sağlar. Nukleusa geçen NFκB ard arda yapışmalar sonucunda enflamatuvar yanıtta rol alan iNOS, TNF-α, IL-1, Cox-2, kemokinler ve adezyon molekülleri gibi bir çok genin aktivasyonunu sağlar (139).

Özellikle malign tümör hücreleri artmış HSP 70 seviyeleri gösterir. Akciğer, meme, pankreas, uterus ve mesane kanserlerinde HSP'lerin ekspresyonlarının artmış olduğu görülmüştür. Oral kanser patogeneğinde normal dokudan karsinoma doğru dönüşümde HSP 70 seviyelerinde artış görülmüştür. Oral lezyonlardaki hücrelerde HSP 70 seviyesinin artışının immunolojik aktivasyon veya premalign ya da malign hücreler tarafından arttırılan biyolojik strese ya da selüler aktivite veya hücre proliferasyonunun artışına bağlı olarak ortaya çıktığı ileri sürülmüştür. Yüksek HSP 70 varlığı gösteren hücrelerin normal hücreler için ölümcül olan dozlarda tedaviler uygulandıktan sonra bile hücre proliferasyonu gösterme kabiliyetleri olduğu bilinmektedir. Kaur ve arkadaşları (48) oral skuamöz hücreli karsinomlar üzerinde yaptıkları araştırmada kemoterapiye az yanıt gösteren karsinomların yüksek HSP 70 seviyeleri gösterdiğini belirtirken, HSP 70 varlığının ilaca karşı oluşan direncin sebebi olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Displastik lezyonlarda displazi derecesi ile HSP 70 seviyelerindeki artışta

pozitif bir ilişki saptanmıştır. Dokular displaziden karsinoma doğru dönüştükçe HSP 70 seviyelerinde anlamlı artış görülmüştür. Bu artışın premalign ya da malign hücreler tarafından arttırılan biyolojik strese bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. HSP 70'in yüksek seviyeleri, selüler aktivitenin artışı ya da hücre proliferasyonu ile de ilişkilendirilmiştir. Tümör hücreleri tarafından oluşturulan stres tümörün hacmi ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Artan tümör hacmi ile birlikte yükselen HSP 70 seviyesi bu proteinin biyolojik stres indikatörü olduğunu göstermektedir (48,49,127).

2.6.3. HSP 60

HSP 60 en önemli şaperonlardan biridir, özellikle mitokondri ve sitoplazmada bulunur, proteinlerin intraselüler bağlanma ve translokasyonuna aracılık ettiği bildirilmiştir (94). Ortamda proteinlerin yüksek konsantrasyonda olması ve ısının normalden yüksek olması, proteinlerin yanlış bağlanması ve agregasyonuna sebep olabilir. Şaperonlar protein bağlanmasına yardımcı olmak için izole bir ortam oluştururlar. HSP 60 yanlış katlanmış ya da denatüre olmuş proteinlere yapışarak proteolitik yıkımlarında rol alır (94,144). Prokaryotik ve ökaryotik hücrelerde HSP yüksek oranda benzerlik gösterir ve immunojeniktir. Mikrobiyal HSP 60'a karşı oluşan immun yanıtın insanlarda kronik enflamatuar hastalıkları başlattığı düşünülmektedir. T hücreleri HSP 60 reaktivitesi ile kendini klonlar. HSP 60'a karşı gelişen yüksek antikor titresini çeşitli kronik enflamatuar hastalıklarda tespit edilmiştir (117). Soltys ve arkadaşları (112) araştırmalarında memeli hücrelerinin %80-85'inde mitokondride HSP 60 varlığı saptarken, %15-20'sinde endoplazmik retikulum, sitoplazmik vezikül ile granüller ve hücre yüzeyinde HSP 60 varlığı saptadıklarını bildirmişler, ancak mitokondri dışındaki fonksiyonunu tam olarak tanımlayamamışlardır.

Tüm HSP'lerde olduğu gibi HSP 60'ın da diğer memeli türlerinde bulunan benzerleri ve bakteriler tarafından salgılanan türleri bulunmaktadır. Hem insan hücrelerinde bulunan HSP 60 hem de mikrobiyal türdeşleri, doğuştan gelen immun sistemde pro-enflamatuar yanıtın ortaya çıkmasını sağlayabilir. Bu yanıt sonucunda IL-6, TNF- α ve nitrik oksit gibi enflamatuar mediatörler salgılanırken, Th hücrelerinin indüksiyonu ile IL-2 ve IL-15 gibi sitokinlerin ortamdaki yoğunluğu artar (30). Habich ve arkadaşları (38) insan, fare, rat, hamster ve bakteriyel HSP 60'ın fare makrofajlarında enflamatuar yanıt oluşturma kapasitelerini araştırmışlar, memeli HSP 60 örneklerinin hepsinin makrofaj aktivitesini stimule ederek TNF- α üretimini

sağladığını bildirmişlerdir. İnsan HSP 60'nın mikrobiyel ve diğer memeli HSP 60'larına nazaran daha kuvvetli stimulasyon oluşturduğunu göstermişlerdir. Bu bulgular ışığında; doğuştan gelen immun sistem hücrelerinin, endojen veya enfeksiyöz kaynağa bağlı olarak, ekstraselüler veya hücre yüzeyinde bulunan HSP 60'ı ayırt ettiklerini bildirmişlerdir (37,38).

Bağ dokusu yıkımı ve alveolar kemik rezorpsiyonu ile karakterize olan kronik enflamatuvar periodontal hastalıkta HSP 60 varlığına rastlanmıştır. Yakın zamanda, periodontal hastalık ile koroner kalp hastalıkları arasında ilişki olduğunu ileri süren araştırmacılar, mekanizması tam olarak anlaşılammış olsa da periodontopatik bakterilerden elde edilen HSP 60'a karşı oluşan antikorların vasküler endotelyal yaralanmalarda etkili olduğunu savunmuşlardır (138). 2003 yılında Meghji ve arkadaşları (76) mikobakteriyel HSP'lerin sıçan kalvaryalarında kemik rezorpsiyonuna etkilerini araştırmışlardır. M.tuberculosis HSP 60'ları rezorpsiyon indükleyemezken, E.coli ve A.actinomycescomitans'dan elde edilen HSP 60'ın kemik rezorpsiyonu gerçekleştirme potansiyeli olduğunu belirtmişlerdir. Ancak kanda yüksek oranda HSP 60 varlığı ile kemik dokusunda herhangi bir değişikliğin olup olmadığı konusunda bir kanıt bulamamışlardır.

Bazı araştırmacılar immun yanıtta patojenler tarafından salgılanan HSP'leri ve konakta stres altında bulunan endotelyal hücreler tarafından salgılanan HSP'leri arasında bir çapraz reaksiyon olabileceğini ileri sürmüşler ve bu çapraz reaksiyon sonucu bakteriyel ısı şoku proteinlerinin antikorları ile endotelyal hücrelerdeki HSP'lerin endotelyal disfonksiyona sebep olarak ateroskleroza indükleyebileceğini belirtmişlerdir (30).

2.6.4. HSP 27

HSP 27 epitelyal hücre gelişimi ve differansiyasyonunu ayarlayan, yara iyileşmesi, apoptoz ve enflamatuvar sitotoksik mediatörlere karşı hücrenin korunması gibi olaylarda rol alan 27-kDa molekül ağırlığında küçük bir HSP ailesi üyesidir. Küçük HSP ailesi üyeleri kısmen bağlanmış ya da yanlış bağlanmış proteinlerin kıvrımlarını açarak, şaperon aktivitesi ile tekrar bağlanmalarını ya da proteoliz için substrat haline gelmelerini sağlar. Yara iyileşmesi sırasında keratinositlerin migrasyonunda rol alır. Reaktif oksijen molekülleri ve sitokinler gibi enflamatuvar mediatörlerin sitotoksitesine

karşı artan HSP 27 varlığı epitelyal hücrelerde sitotoksik ajanlara karşı direnci artırır ve nekrotik hücre ölümü eğilimini bozar. Fizyolojik şartlarda sitozolde bulunan HSP 27 stres sırasında nukleusa geçer. Isı ve kimyasal strese maruz kaldığında hızla fosforile olan HSP 27 aynı zamanda trombin, bradikinin, hidrojen peroksit, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörleri, TNF- α , IL-1 ile de fosforile olur. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi de HSP 27'nin fosforilasyonunu sağlar. Genelde sadece stres ile HSP 27'nin bir kaç saatte yavaş birikimi olurken özellikle ısı ve kimyasal stres ile hızlı stimülasyonu gerçekleşir (60,65,77,103,135). Çin hamsterlerinin vücut ısısı 35⁰C'den 44⁰C'ye çıkarıldığında akciğer hücrelerinde en fazla 10 dakikada HSP 27'nin hızla fosforile olduğu gösterilmiştir (42). Yost ve arkadaşları (142) küçük HSP ailesinin indüksiyonu için HSP 70'in indüksiyonu için gerekenden daha düşük ısıların yeterli olabildiğini belirtmişlerdir.

İnsan endometriyal dokusunda hücre çoğalmasının en yüksek olduğu, menstrüel siklusun proliferasyon fazı sırasında yüksek HSP 27 seviyelerine rastlanmıştır (35). Yüksek HSP 27 ekspresyonunun insan testis ve meme tümörü hücrelerinde proliferasyon oranını arttırdığı gösterilmiştir (55).

Yakın zamanda yapılan çalışmalar ışığında HSP 27 fosforilasyonunun hücrelerin motilitesini etkilediği ve sitokinler ile hücre göçü arasında mediatör rolü olduğu düşünülmektedir. Stokoe ve arkadaşları (113) 1992 yılında yaptıkları in vitro bir çalışmada mitogen-activated protein kinase activated protein (MAPKAP) kinaz-2 isimli kinazın HSP 27'nin fosforilasyonunu sağladığını bildirmiştir. Bunların dışında bakteriyel lipopolisakkaritler, otonomik nörotransmitörler, proenflamatuar sitokinler ve büyüme faktörlerinin potansiyel aktivatörler olduğu bildirilmiştir (40,62).

Embriyonel dönemdeki insan ağız epitelinde dil ve damaktaki suprabasal keratinositlerde orta derecede HSP 27 immun reaksiyonu görülmüştür. Deneysel çalışmalar HSP'lerin tumorigenezi arttırıp, apoptozu baskıladığını göstermiştir. Deneysel modeller HSP 27 varlığının artması ya da azalmasının malign transformasyonlar ile ilişkili olduğunu göstermekte, ancak hücre tipi ve dokularda bu proteinlerin varlığı açısından farklılıklar bulunmaktadır (64).

Termotoleranstaki fonksiyonu yanında epitelyal proliferasyonu düzenlemesi, 5 ana HSP ailesi arasında HSP 27'nin özellikle kanser ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda HSP 27'nin hücre büyümesi ve motilitesindeki rolünü gösteren çalışmalarda, yüksek HSP 27 seviyelerinin agresif büyüme ve infiltrasyon ile ilişkili

olabileceği belirtilmiş, bu nedenden dolayı da kötü prognoz ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Kötü prognozlu meme ve yumurtalık kanserlerinde yüksek HSP 27 varlığının bu ilişkiyi desteklediği düşünülmektedir (63,98). Meme kanserinde HSP 27 seviyelerini yüksek bulan Thor ve arkadaşları (125) lenf nodu metastazı ile beraber görülen meme kanserli hastalarda HSP 27'nin hayatta kalma süresinin azalması ile bağlantılı olabileceğini belirtmişlerdir. Ancak Seymour ve arkadaşları (108), tümörleri HSP 27 için pozitif boyanan metastatik meme kanserli hastaların tedaviye daha hızlı cevap verdiğini ve hayatta kalma sürelerinin daha uzun olduğunu bildirmişlerdir.

HSP'lerden etkilenen, normalde apoptozu indüklemeye yeteneği olan hücrelerin, bazı kanser ilaçlarının sitotoksik etkilerine karşı daha dirençli olduğu ileri sürülmüştür (86). Yüksek HSP 27 ekspresyonu gösteren testis tümörlerinde doxoruben ve cisplatin gibi kemoterapi ilaçlarına karşı direnç görülmüştür. Meme kanseri hücrelerinde yüksek HSP 27 varlığında yine doxoruben'e karşı direnç görüldüğü bildirilmiştir (28,98,125).

2.6.5. Isı şoku proteinleri ve şaperon fonksiyonları

Polipeptidlerin çevirimi ve uygun bağlanması, moleküler şaperon olarak bilinen bir takım korunmuş proteinler sorumludur. Moleküler şaperonlar stabil olmayan diğer proteinlere yapışarak onları stabilize eder. Stabilizasyon yapışma, oligomerik bağlama, diğer bir subselüler kompartmana taşınma veya aktif / inaktif biçimler arasında kontrollü geçiş ile gerçekleşir. Sitozolda bulunan HSP 70 türdeş proteinleri ribozomal translasyon sırasında yeni oluşan polipeptidler ile birleşir ve membranlar arasında uzanan değişik intraselüler kompartmanlar arasında protein taşınmasında direkt olarak rol alır. Mitokondriyal HSP 70 mitokondri içine protein taşınmasını sağlar ve yeni taşınan proteinlerin sonraki bağlanmaları için gereklidir. Ökaryotlarda bir HSP 70 sitozolik proteinlerin lizozomal ayrıştırılmasında rol alırken, başka bir HSP 70 türdeşi endoplazmik retikuluma protein taşınmasında esaslı bir rol oynar. HSP 70 gibi HSP 60 ailesi üyeleri de proteinlerin intraselüler bağlanma ve taşınmasına yardımcı olur (17,144).

2.7. Nitrik Oksit

Nitrik oksit atmosferin soğuma sırasında ilkel olarak bulunan dünyadaki en yaşlı moleküllerden biridir. Günümüze kadar içten yanmalı motorlar ve güç istasyonları tarafından üretilen NO, asit yağmurları ve atmosferik kirlenmeden sorumlu tutulan

toksik bir gaz olarak bilinmekte idi (11). Çoğunlukla CO₂'i bulması ile hatırlanan ve gaz genişlemesi teorisi ile barutun hareket biçimini açıklayan Jan Baptista Van Helmont (1577-1644) isimli Belçika'lı bilim adamı 1610 yılında laboratuvarında NO'ı ilk defa sentezleyen insan olarak bilinmektedir (14). 1772 yılında Joseph Priestley (1733-1804) NO'e nitroz hava ismini vermiş ve bitki hayatında bir rolü olmadığını ancak etin çürümesini azalttığını savunmuştur (14). Bakteriyel bir ajan olarak NO'in etkileri, 1980'li yıllarda tekrar araştırılmış ancak 1987'de endotel kaynaklı rahatlatıcı faktörün (EDRF) faaliyetlerinden sorumlu olabileceği bulunmuştur (12,87,89). Bunu izleyen dönemde, NO araştırmaları giderek genişlemiş ve bir çok bilim adamı tarafından 20. yüzyılın en büyük buluşları arasında kabul edilmiştir. Bunu takiben NO konusunda çalışma yapan iki araştırmacı nobel ile ödüllendirilmiştir. 1980'lerin sonuna doğru memelilerin NO biyosentezi yapabildiği keşfedilmiş, 1992 yılında Journal Science dergisinde yılın molekülü olarak kabul edilmiştir (14,114).

NO çeşitli organizmalar tarafından üretilen yüksek oranda reaktif bir gazdır ve sayısız biyolojik fonksiyonu vardır (132). Vasküler sistemde NO vazodilatasyonu indükler, trombosit agregasyonunu engeller, endotel hücreleri nötrofil veya trombositlerin adezyonundan korur, düz kas hücre proliferasyonu ve göçünü engeller, apoptozu regüle eder ve endotel hücre bariyer fonksiyonunu sağlar. Makrofajlar tarafından üretilen NO istilacı mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal ajan olarak rol alır (104,131). İlk kez 1987 yılında, bu inorganik serbest radikalın vasküler tonusun regülasyonundan sorumlu endotel kaynaklı mesajcı olduğu belirtilmiştir (109). Daha sonra EDRF ile NO'in aynı madde olduğu saptanmıştır (87).

Bir oksijen atomu ile nitrojen atomunun bir elektronu serbest bırakacak şekilde bir araya gelmesi ile oluşan NO, bu sayede reaktif özelliğe sahiptir. Ne var ki diğer serbest radikaller kadar yüksek oranda reaktif değildir ve fizyolojik ısılarda kendiliğinden reaksiyona girmez. NO'in etkileri sadece molekülün kendisi olarak değil süperoksit, oksijen, thiol grupları ve proteinlerde nitritlerin üretimini sağlayan geçiş metalleri ile interaksyonu ile de ortaya çıkabilir. NO, süperoksit, oksijen ve thiol grupları ile reaksiyona girerek nitrosothiol, toksik peroksinitrit gibi başka ürünler oluşturur. Peroksinitrit, NO ve süperoksit radikalleri varlığında DNA ve DNA tamirinde rol alan enzimler için kısmen yüksek oranda toksiktir. Yarılanma ömrü saniyeler ile ölçülen NO, hızla oksijen ile reaksiyona girip nitrat veya nitrit oluşturarak stabil hale geçer (11,13,131).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, NO'nun insan enflamatuar hücre tipleri de dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinde apoptozu, diğer adıyla programlanmış hücre ölümünü ayarladığını göstermiştir. NO spesifik hücre tipine ve lokal konsantrasyonuna bağlı olarak pro-apoptotik ya da anti-apoptotik görev alabilir (13).

NO'nun kemik rezorpsiyonu üzerine iki yönlü etkisi vardır. NO düşük konsantrasyonlarda IL-1 ile indüklenen kemik rezorpsiyonunu kuvvetlendirir. İn vitro çalışmalar nitrik oksit sintaz enzimlerinin IL-1 ile indüklenen kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiğini göstermiştir. Nitrik oksit sintaz inhibitörlerinin, izole osteoklastların aktivitesini inhibe etmesi sonucu, osteoklastların normal fonksiyonunu gerçekleştirmesi için NO'ya ihtiyacı olduğu ileri sürülmüştür. Literatürdeki bilgiler sitokin ve enflamasyon ile indüklenen kemik kaybında iNOS aktivitesinin önemli rolü olduğunu göstermektedir (131).

NO osteoblastlar üzerinde de iki yönlü bir etkiye sahiptir. Osteoblastlar tarafından az miktarda ve sürekli olarak üretilen NO'nun osteoblast büyümesi ve sitokin üretimi üzerine stimulatör etkisi olduğu ileri sürülmüştür. Yüksek konsantrasyondaki NO osteoblast büyümesi ve differansiyasyonunu inhibe eder (131).

2.7.1. Nitrik oksit sentezi

NO, L-Arginin amino asidinin nitrik oksit sintaz (NOS) enzimi ile oksidatif deaminasyonu ile oluşur. Bu enzimin 3 izoformu tanımlanmıştır. Nöronal NOS (nNOS) yapısal olarak santral ve periferel sinir sisteminde bulunarak nörotransmitter olarak rol alır. Endotelial NOS (eNOS) endotel ve diğer hücre tiplerinde yapısal olarak bulunarak kardiyovasküler homeostaz mekanizmasında rol alır. eNOS ve nNOS kaynaklandıkları dokularda sürekli olarak düşük seviyelerde üretilir, ancak aktiviteleri ortamdaki serbest intraselüler Ca^{++} konsantrasyonuna bağlı olarak ayarlanır. Buna karşın indüklenebilen NOS (iNOS) bazal düzeydeki hücrelerde bulunmaz ancak proenflamatuar sitokinler gibi uyarılara yanıt olarak varlığı hızla artar. iNOS regülasyonu gen transkripsiyonu ile gerçekleşir. iNOS, IL-1, TNF- α , IFN- γ gibi sitokinler, endotoksin ve lipopolisakkaritlerin uyarısı ile sentezlenir. Bir kez oluştuğunda iNOS'un sentezlediği NO miktarının eNOS ve nNOS'un 100-1000 katı fazla olduğu ve bu üretimin uzun süre boyunca devam ettiği bildirilmiştir. Ne var ki, iNOS aktivitesi transkripsiyona bağlı olduğundan, eksternal stimuluslara karşı oluşan yanıt eNOS'a karşı oluşan yanıt kadar hızlı değildir. eNOS için oluşan yanıt süresi saniyeler ile ölçülürken iNOS için yanıt

süresi saatler ile ölçülür. Yüksek konsantrasyonda NO üretimi çeşitli mikroorganizmaların inhibisyonunu sağlayabilirken konak için de zararlı olabilir. Yapılan son çalışmalarda, NOS'un endotelial ve nöronal izoformları tarafından üretilen düşük konsantrasyonlardaki NO'nun sitoprotektif etkisi olduğu, ancak indüklenebilen izoformu tarafından yüksek konsantrasyonlarda üretilen NO'nun hücre ölümünü tetiklediği ileri sürülmektedir (16,33,87,109,131).

iNOS makrofaj immün sistemindeki öldürücü hücreleri de içeren çeşitli hücrelerde bulunur. Aynı zamanda hava yolu epitelinde, cildin bazal keratinosit tabakasında ve normal tükürük kanallarında iNOS'a devamlı olarak rastlanılır. iNOS'un tükürük kanallarındaki rolü bilinmemektedir (13,87).

2.7.2. Nitrik oksitin oral hastalıklardaki rolü

Periodontal hastalıklarda gingival sulkusta bakteri plağı oluşumunu takiben oluşan enflamasyonda nitrik oksitin kan damarı dilatasyonu ve fagositlerin ortamda toplanması aşamalarında bir sinyalleme molekülü olarak rol alabileceği ileri sürülmüştür. Steril hayvanların gingival dokularında nitrik oksit sentezleyen iNOS'a rastlandığından beri bakteri plağının nitrik oksit sintaz enziminin aktivasyonundan sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda kronik periodontitisdeki gingival fibroblastlardaki iNOS varlığının sağlıklı gingival dokulara oranla anlamlı artış gösterdiği bildirilmiştir. Buna benzer şekilde iNOS inhibitörlerinin gingival fibroblastlardaki nitrik oksit üretimini azalttığı gösterilmiştir. Bakteri plağını yok etmek amacıyla üretildiği düşünülen nitrik oksit, yüksek konsantrasyonlarda konak dokuda hasara yol açmaktadır. Ancak yüksek konsantrasyonlarda osteoklast oluşumu ve olgun osteoklast aktivitesini baskılayarak kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiğini ileri süren çalışmalar da mevcuttur (13,52).

Literatür incelendiğinde odontojenik kistlerde nitrik oksit ile ilgili bilgilerin çok az olduğu görülmekle beraber, iNOS'un periapikal enflamasyon sonucu gelişen kistlerde bulunabileceği ileri sürülmektedir (13,52).

Tümör büyümesi ve metastaz, hücre proliferasyonu, yeni kan damarı oluşumu ve primer bölgedeki bazal membrandan geçiş gibi bir dizi kompleks süreç ile gerçekleşir. Bazı çalışmalar endojen olarak üretilen nitrik oksitin tümör hücrelerinde direkt sitotoksik etkisi olduğunu ve hücre ölümünü indüklediğini göstermiştir. Çoğu raporda nitrik oksitin kendisinin tümör büyümesine yardım ettiği ve yayılımı sağladığı

belirtilmiştir. Brennan ve arkadaşları (11) nitrik oksit artışı ile vasküler endotelial büyüme faktörünün etkileşimi sonucu, geçirgenliğin uyarılarak tümör hücrelerinin dolaşıma katılmasının sağlanabileceğini, böylece de metastazın ilk aşamasını başlatabileceğini ileri sürmüşlerdir.

2.7.3. Nitrik Oksit ve immün yanıt

Fare çalışmaları NO'nun farede makrofajlar tarafından üretildiğini göstermektedir. İnsanlarda iNOS geninin çeşitli hücre tiplerindeki varlığı ve insan lökositlerinde yüksek orandaki iNOS'un infeksiyon ile ilişkisi tartışılmaktadır. Sağlıklı bireylerde in vitro olarak lökositlerin iNOS üretimini uyardığını söylemek zor iken, enfeksiyöz hastalığı olan bireylerdeki lökositlerin yüksek oranda iNOS üretimini stimule edip büyük miktarda NO üretimini sağladığı gösterilmiştir. Septik şok veya sıtma geçiren hastaların periferik kan içeriğinde ve tüberküloz geçiren hastaların bronko-alveolar lavaj sıvılarında NO üreten lökositlere rastlanmıştır (16).

NO'in apoptozu indüklemeye kabiliyeti kısmen enflamasyonun çözülme aşaması ile ilgilidir. Bir fare modelinde enflamasyonda, aktif makrofajların fagositler tarafından yutulmasını takiben komşu mezenkimal hücrelerde apoptozu indüklediği görülmüş, NOS inhibitörü varlığında makrofajların bu indüksiyonunda büyük azalma tespit edilmiştir. Bu, makrofaj tarafından indüklenen mezenkimal hücre apoptozunun NO'ya bağımlı bir mekanizma sonucu oluştuğunu göstermektedir. Benzer olarak, çeşitli çalışmalar sıçan tümörlerine infiltre olan aktif makrofajların anti-tümör T hücreleri ve tümör hücrelerinin kendilerinde apoptozu NO'ya bağımlı bir yol ile gerçekleştirdiğini göstermiştir (109).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Çalışmamızda;

- 20 adet insan çenelerinden çıkartılmış apikal granulom teşhisi konmuş ve parafin blok içerisinde sabitlenmiş doku örneği
- 20 adet insan çenelerinden çıkartılmış radikular kist teşhisi konmuş ve parafin blok içerisinde sabitlenmiş doku örneği
- 20 adet insan çenelerinden çıkartılmış keratokist teşhisi konmuş ve parafin blok içerisinde sabitlenmiş doku örneği
- 20 adet insan çenesinden alınmış ve parafin blok içerisinde sabitlenmiş ağız epitel dokusu örneği
- Ultravision Large Volume Detection System Anti-Polyvalent HRP Kit (Rabbit-Mouse) 60 ml 600-1200 test-Universal Boyama kiti (Lab Vision Corporation 47790 Westinghouse DR, Fremont CA 94539 USA)
- AEC Chromogen&Substrate System 60 ml 600 test (Lab Vision Corporation 47790 Westinghouse DR, Fremont CA 94539 USA)
- Nitric oxide synthase, inducible (iNOS) Ab-1 7 ml kullanıma hazır 70 test (Lab Vision Corporation Neomarkers 47790 Westinghouse DR, Fremont CA 94539 USA)
- Heat Shock Protein 27 (HSP27) Ab-1 7 ml kullanıma hazır 70 test (Lab Vision Corporation Neomarkers 47790 Westinghouse DR, Fremont CA 94539 USA)
- Heat Shock Protein 60 (HSP60) Ab-1 7 ml kullanıma hazır 70 test (Lab Vision Corporation Neomarkers 47790 Westinghouse DR, Fremont CA 94539 USA)
- Heat Shock Protein 70 (HSP70) Ab-1 7 ml kullanıma hazır 70 test (Lab Vision Corporation Neomarkers 47790 Westinghouse DR, Fremont CA 94539 USA)
- Polysine kaplı lam 72'lik ambalaj 6 (Menzel Glasbearbeitungswerk GmbH & Co. KG - Saarbrückener Str. 248 - D-38116 Braunschweig Deutschland)
- Phosphate buffered saline (PBS) 1lt 10 konsantre (ScyTek Laboratories, Inc. 205 South 600 West Logan, UT 84321 USA)
- Immunopen (Lab Vision Corporation 47790 Westinghouse DR, Fremont CA 94539 USA)

- Citrate Buffer 125 ml (Lab Vision Corporation 47790 Westinghouse DR, Fremont CA 94539 USA)
 - Aqueous Mounting Medium 60 ml (ScyTek Laboratories, Inc. 205 South 600 West Logan, UT 84321 USA)
 - Mayer's hematoxylin 125 ml (Lab Vision Corporation 47790 Westinghouse DR, Fremont CA 94539 USA)
- kullanılmıştır.

3.2. Yöntem

3.2.1. Doku örneklerinin elde edilmesi

İ.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Ağız, Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'na başvuran hastalardan rutin tedavi sırasında uygulanan cerrahi yöntemler ile çıkartılan doku örnekleri %10'luk formalinde tespit edilerek ileri histopatolojik inceleme yapılması için İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Tümör Patolojisi ve Onkolojik Sitoloji Bilim Dalı'nda saklanmıştır. Çalışmamızda cerrahi olarak çıkartılarak apikal granulom teşhisi konan ve parafin blok içerisinde saklanan 20 adet doku örneği, cerrahi olarak çıkartılarak radiküler kist teşhisi konan ve parafin blok içerisinde saklanan 20 adet doku örneği, cerrahi olarak çıkartılarak keratokist teşhisi konan 20 adet parafin blok içerisinde saklanan doku örneği ve gömük 20 yaş dişi çekimi sırasında yatay insizyon sahasından elde edilen ve parafin blok içerisinde saklanan 20 adet dişeti dokusu kullanılmıştır.

3.2.2. Histopatolojik incelemeler ve İmmunhistokimya metodu

İ.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Ağız, Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'na başvuran hastalardan cerrahi olarak çıkartılarak %10'luk formalinde tespit edilen doku örnekleri İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Tümör Patolojisi ve Onkolojik Sitoloji Bilim Dalı'na gönderildi. Doku örneklerine rutin histopatolojik takip işlemleri uygulandı. Kesitlerin lamlara iyice yapışmasını sağlamak için parafin bloklardan elde edilen 3-4 µm kalınlığındaki kesitler adhesivli lamlar üzerine alındı. Bu aşamada her bir parafin bloktan 4 adet adhesivli lam örneği hazırlandı. Lamlar parafin blok numarasının yanına A, B, C ve D yazılarak sınıflandırıldı.

A grubu Isı şoku proteini 27 (HSP 27) varlığının saptanması için

B grubu Isı şoku proteini 60 (HSP 60) varlığının saptanması için

C grubu Isı şoku proteini 70 (HSP 70) varlığının saptanması için

D grubu indüklenbilir nitrik oksit sintaz (iNOS) varlığının saptanması için kullanıldı.

Kesitler 37⁰ C'lik etüvde bir gece bekletildi. Xylen serisinden geçirilerek deparafinize edilen kesitler, daha sonra etilen serisinden geçirilerek distile suya kondu. Kesitlere immunhistokimyasal yöntem uygulanmadan önce “antijen recovery-antijen unmasking” (antijen maskeleyme) yöntemi uygulandı. Antijen epitoplarını ortaya çıkarmak için “citrate buffer” uygulandı. Bu süreçten sonra boyama işlemine geçildi.

Lamlar 9 kısım metanol ile 1 kısım %30'luk hidrojen peroksit karışımına daldırılarak 10 dakika bekletildi. Bu şekilde yalancı boyanmaya sebep olabilecek dokudaki peroksidaz aktivitesi ortadan kaldırıldı. Daha sonra PBS ile 3 kere yıkandı. Kullanıma hazır Ultra V Blok damlatılarak 5 dakika bekletildi. Bu aşamada yıkama yapılmadı.

Primer antikorlar ısı şoku proteini 27 (HSP 27) Ab-1, ısı şoku proteini 60 (HSP 60) Ab-1, ısı şoku proteini 70 (HSP 70) Ab-1 ve indüklenbilir nitrik oksit sintaz, (iNOS) Ab-1 lamlara damlatıldı. A,B ve C grupları, ısı şoku proteini mouse monoklonal antikor damlatıldıktan sonra 30 dakika inkube edildi. D grubu, nitrik oksit sintaz mouse monoklonal antikor damlatıldıktan sonra 1 saat inkube edildi.

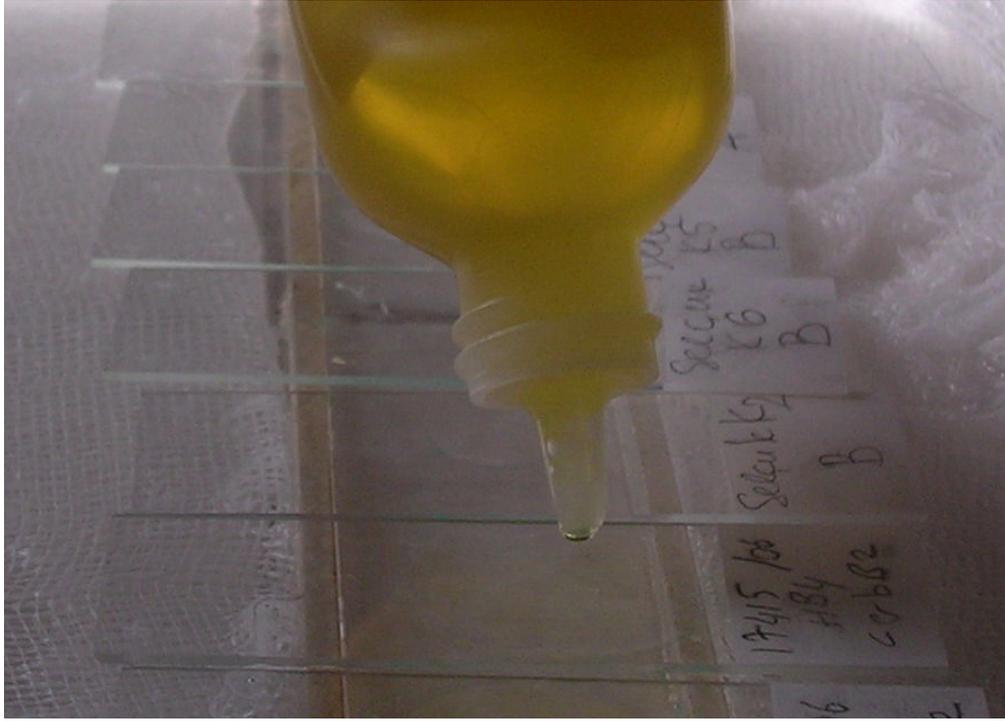
İnkübasyon sonrası lamlar PBS ile 3 kere yıkandı. Yıkama sonrası lamlara biotinlenmiş sekonder antikor damlatılarak 10 dakika bekletildi. Lamlar tekrar PBS ile 3 kere yıkandı. Lamlara streptavidin peroksidaz damlatıldıktan sonra 10 dakika bekletildi. Daha sonra lamlar PBS ile 3 kere yıkandı. Hazırlanan substrat-kromojen (AEC) karışımı lamlara damlatılarak 5-20 dakika arası bekletildi. Lamlar PBS ile çalkalandıktan sonra Mayer's hematoksilen ile nükleer boyama yapıldı. Boyama sonrası kapatılan lamlar ışık mikroskopunda değerlendirildi.



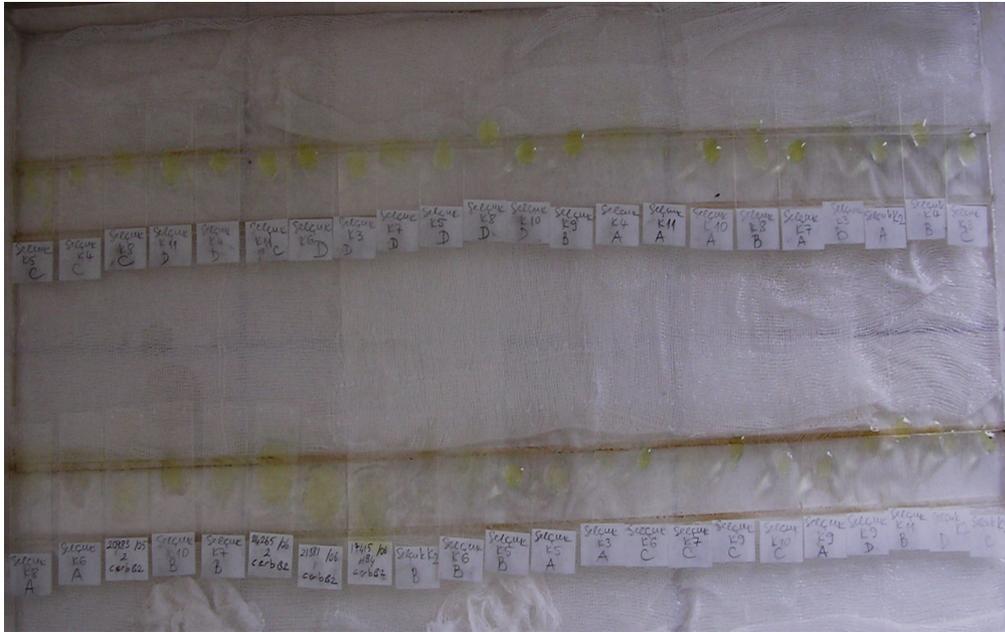
Şekil 3-1: İmmünohistokimya yönteminde kullanılan antikorlar



Şekil 3-2: İmmünohistokimya yönteminde kullanılan Ultravision Large Volume Detection System Anti-Polyvalent HRP Kit



Şekil 3-3: Ultravision Large Volume Detection System Anti-Polyvalent HRP Kit'in preparata uygulanması



Şekil 3-4: İmmünohistokimya yöntemi uygulanan preparatların görüntüsü

3.2.3. Işık mikoskobu takibi ve değerlendirme kriterleri

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

İltihap hücreleri:

Hücrelerde boyanma yoksa 0,

Hücrelerin 1/3'ünden azı boyanmışsa (+),

Hücrelerin yarısından fazlası boyanmışsa (++),

Hücrelerin tamamına yakını boyanmışsa (+++) olarak değerlendirildi.

Epitel :

Epitelde boyanma yoksa 0,

Epitelde fokal veya diffüz zayıf boyanma varsa (+),

Epitelde diffüz zayıf veya fokal kuvvetli boyanma varsa (++),

Epitelde diffüz zayıf ve fokal kuvvetli boyanma varsa (+++) olarak değerlendirildi.

Endotel:

Endotelde boyanma yoksa 0,

Endotel hücrelerinin 1/3'ünden azı boyanmışsa (+),

Endotel hücrelerinin yarısından fazlası boyanmışsa (++),

Endotel hücrelerinin tamamına yakını boyanmışsa (+++) olarak değerlendirildi

Alanlar hesaplanırken 10/100'lük kamaralı oküler kullanıldı ve X 100 büyütme altında 5 alan sayılıp ortalamaları alındı.

3.2.4. İstatistiksel değerlendirme yöntemleri

Sıklık tabloları ve istatistiksel karşılaştırmalar SPSS 11.0 ile hesaplandı. Nümerik değerler aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca, en büyük değer ve en küçük değerler olarak ifade edildi. Keratokist, radiküler kist, apikal granulom ve sağlıklı kontrol grupları arası hücrelerin iNOS, HSP 27, HSP 60 ve HSP70 antikorları ile boyanma sıklıkları ki-kare testleri ile karşılaştırıldı. Anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Histopatolojik Bulguların İstatistiksel Değerlendirmesi

Gruplar kendi içinde ve diğer tüm gruplarla beraber değerlendirildiğinde aşağıdaki tablolarda görülen sonuçlar elde edildi.

Tablo 4-1: Deney ve kontrol gruplarının yaşlara göre dağılımı

Grup n=20	\bar{x}	$\pm sd$	Ortanca	Minimum	Maksimum
Apikal Granulom	35	16	31	15	80
Keratokist	40	14	41	15	63
Radiküler kist	35	13	35	13	57
Kontrol	29	8	28	19	44

\bar{x} : Aritmetik ortalama

$\pm sd$: Standart sapma

Tablo 4-2: Deney ve kontrol gruplarındaki iNOS varlığının dağılımı

Doku / Antikor	Skorlama Değeri	Gruplar							
		Apikal Granulom		Keratokist		Radiküler kist		Kontrol	
		n	%	n	%	n	%	n	%
	0								
Epitel iNOS	1					2	% 10,0		
	2			5	% 25,0	4	% 20,0	9	% 45,0
	3			15	% 75,0	14	% 70,0	11	% 55,0
Endotel iNOS	0	2	% 10,0	1	% 5,0	4	% 20,0		
	1	10	% 50,0	2	% 10,0	7	% 35,0	7	% 35,0
	2	8	% 40,0	12	% 60,0	4	% 20,0	9	% 45,0
İltihap hücresi iNOS	3			5	% 25,0	5	% 25,0	4	% 20,0
	0					2	% 10,0	2	% 10,0
	1	3	% 15,0	1	% 5,0	6	% 30,0	13	% 65,0
iNOS	2	8	% 40,0	8	% 40,0	5	% 25,0	3	% 15,0
	3	9	% 45,0	11	% 55,0	7	% 35,0	2	% 10,0

Tablo 4-3: Deney ve kontrol gruplarındaki HSP 27 varlığının dağılımı

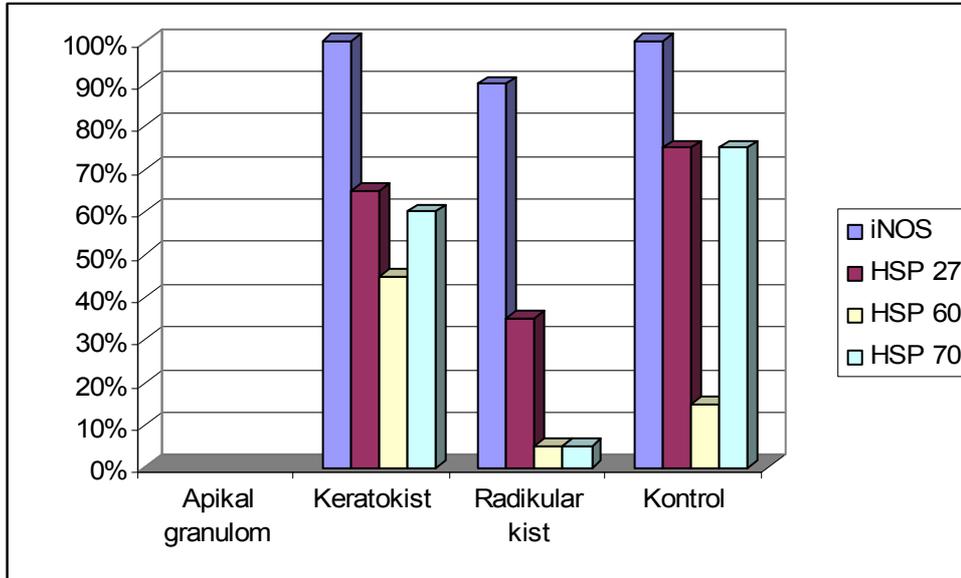
Doku/ Antikor	Skorlama Değeri	Gruplar							
		Apikal Granulom		Keratokist		Radiküler kist		Kontrol	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Epitel HSP 27	0			1	% 5,0	3	%15,0		
	1			6	% 30,0	10	% 50,0	4	% 25,0
	2			5	% 25,0	6	% 30,0	11	% 55,0
	3			8	% 40,0	1	% 5,0	5	% 20,0
Endotel HSP 27	0	16	% 80,0	10	% 50,0	19	% 95,0	4	
	1	3	% 15,0	5	% 25,0			9	% 65,0
	2	1	% 5,0	5	% 25,0	1	% 5,0	2	% 30,0
	3							5	% 5,0
İltihap hücreci HSP 27	0	15	% 75,0	19	% 95,0	20	% 100,0	13	% 90,0
	1	4	% 20,0	1	% 5,0			2	% 10,0
	2	1	% 5,0					2	
	3							3	

Tablo 4-4: Deney ve kontrol gruplarındaki HSP 60 varlığının dağılımı

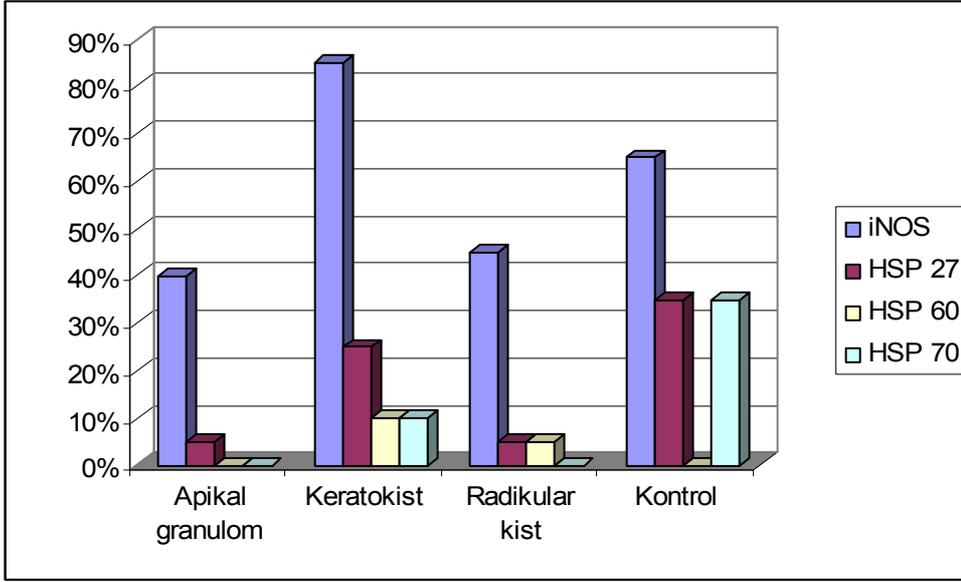
Doku/ Antikor	Skorlama Değeri	Gruplar							
		Apikal Granulom		Keratokist		Radiküler kist		Kontrol	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Epitel HSP 60	0			3	% 15,0	10	% 50,0		
	1			8	% 40,0	9	% 45,0	17	% 85,0
	2			8	% 40,0			3	% 15,0
	3			1	% 5,0	1	% 5,0		
Endotel HSP 60	0	12	% 60,0	10	% 50,0	18	% 90,0		
	1	8	% 40,0	8	% 40,0	1	% 5,0	20	% 100,0
	2			2	% 10,0				
	3					1	% 5,0		
İltihap hücreci HSP 60	0	1	% 5,0	6	% 30,0	11	% 55,0	5	% 25,0
	1	10	% 50,0	11	% 55,0	6	% 30,0	9	% 45,0
	2	9	% 45,0	2	% 10,0	3	% 15,0	5	% 25,0
	3			1	% 5,0			1	% 5,0

Tablo 4-5: Deney ve kontrol gruplarındaki HSP 70 varlığının dağılımı

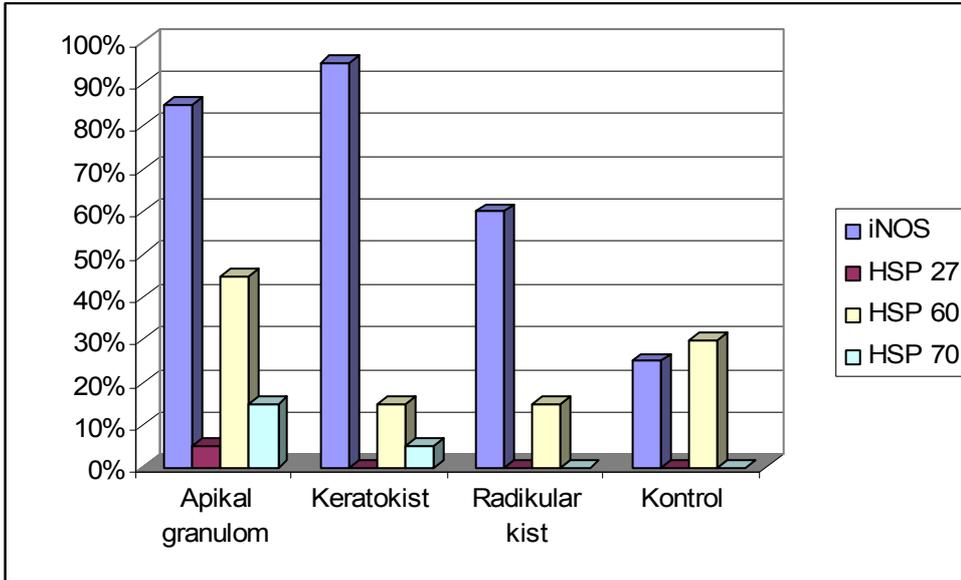
Doku/ Antikor	Skorlama Değeri	Gruplar							
		Apikal Granulom		Keratokist		Radiküler kist		Kontrol	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Epitel HSP 70	0			3	% 15,0	9	% 45,0		
	1			5	% 25,0	10	% 50,0	5	% 25,0
	2			10	% 50,0	1	% 5,0	11	% 55,0
	3			2	% 10,0			4	% 20,0
Endotel HSP70	0	13	% 65,0	12	% 60,0	19	% 95,0		
	1	7	% 35,0	6	% 30,0	1	% 5,0	13	% 65,0
	2			2	% 10,0			6	% 30,0
	3							1	% 5,0
İltihap hücreleri HSP70	0	6	% 30,0	11	% 55,0	15	% 75,0	18	% 90,0
	1	11	% 55,0	8	% 40,0	5	% 25,0	2	% 10,0
	2	3	% 15,0	1	% 5,0				
	3								



Şekil 4-1: Deney ve kontrol grubu epitelinde antikorların (++) ve (+++) varlığının toplamı



Şekil 4-2: Deney ve kontrol grubu endotelinde antikorların (++) ve (+++) varlığının toplamı



Şekil 4-3: Deney ve kontrol grubu iltihap hücrelerinde antikorların (++) ve (+++) varlığının toplamı

4.2. Apikal granulo ml ar

Apikal granulo ml ar hasta grubu yaşları 15 ile 80 arasında değişen ortalama yaşı 35 olan 8 erkek, 12 kadın hastadan oluşmaktadır.

4.2.1. Apikal Granulo ml ar ve iNOS reaksiyonu

Apikal granulo ml arın endotelinde iNOS antikoru ile %40 oranında (++) , %50 oranında (+) reaksiyon görülürken, % 10 oranındaki endotel reaksiyon göstermemiştir.

İltihap hücreleri iNOS antikoru ile %45 oranında (+++), %40 oranında (++) ve %15 oranında (+) reaksiyon göstermiştir.

Epitel dokusu bulunmadığından apikal granulo ml arda iNOS antikorları ile epitel boyanması değerlendirilmemiştir.

4.2.2. Apikal Granulo ml ar ve HSP 27 reaksiyonu

Apikal granulo ml arın endoteli HSP 27 antikoru ile %5 oranında (++) , %15 oranında (+) reaksiyon gösterirken, %80 oranında reaksiyon saptanmamıştır.

İltihap hücreleri HSP 27 antikoru ile %5 oranında (++) , % 20 oranında (+) reaksiyon gösterirken, %75 oranında reaksiyon saptanmamıştır.

Epitel dokusu bulunmadığından apikal granulo ml arda HSP27 antikorları ile epitel boyanması değerlendirilmemiştir.

4.2.3. Apikal Granulo ml ar ve HSP 60 reaksiyonu

Apikal granulo ml arın endoteli HSP 60 antikoru ile %40 oranında (+) reaksiyon gösterirken, %60 oranında reaksiyon göstermemiştir.

İltihap hücreleri HSP 60 antikoru ile %45 oranında (++) , %50 oranında (+) reaksiyon gösterirken, %5 oranında reaksiyon saptanmamıştır.

Epitel dokusu bulunmadığından apikal granulo ml arda HSP 60 antikorları ile epitel boyanması değerlendirilmemiştir.

4.2.4. Apikal Granulo ml ar ve HSP 70 reaksiyonu

Apikal granulo ml arın endotelinde HSP 70 antikoru ile %35 oranında (+) reaksiyon görülürken, %65 oranında reaksiyon görülmemiştir.

İltihap hücreleri HSP 70 antikoru ile %15 oranında (++) , %55 oranında (+) reaksiyon gösterirken, %30 oranında reaksiyon göstermemiştir.

Epitel dokusu bulunmadığından apikal granulomlarda HSP 70 antikoru ile epitel boyanması değerlendirilmemiştir.

4.3. Keratokistler

Keratokist hasta grubu yaşları 15 ile 63 arasında değişen ortalama yaşı 40 olan 12 erkek 8 kadın hastadan oluşmaktadır.

4.3.1. Keratokistler ve iNOS reaksiyonu

Keratokistlerin epiteli iNOS antikoru ile %75 oranında (+++) reaksiyon gösterirken, %25 oranında (++) reaksiyon göstermiştir.

Endotel iNOS antikoru ile %25 oranında (+++), %60 oranında (++) , %10 oranında (+) reaksiyon gösterirken, %5 oranında reaksiyon göstermemiştir.

İltihap hücreleri iNOS antikoru ile %55 oranında (+++), %40 oranında (++) ve %5 oranında (+) boyanma göstermiştir. Ayrıca incelenen alanlarda iltihap hücreleri ile fibroblastların genel olarak antikora reaksiyon gösterdiği saptanmıştır.

4.3.2. Keratokistler ve HSP 27 reaksiyonu

Keratokistlerin epiteli HSP 27 antikoru ile %40 oranında (+++), %25 oranında (++) , %30 oranında (+) reaksiyon gösterirken, %5 oranında reaksiyon göstermemiştir.

Endotel HSP 27 antikoru ile %25 oranında (++) , %25 oranında (+) reaksiyon gösterirken, %50 oranında reaksiyon göstermemiştir.

İltihap hücreleri HSP 27 antikoru ile %5 oranında (+) reaksiyon gösterirken, %95 oranında reaksiyon göstermemiştir.

4.3.3. Keratokistler ve HSP 60 reaksiyonu

Keratokistlerin epiteli HSP 60 antikoru ile %5 oranında (+++), %40 oranında (++) , %40 oranında (+) reaksiyon gösterirken, %15 oranında reaksiyon göstermemiştir. Epitelde bazı alanlarda intranukleer ve perinukleer reaksiyon saptanırken, bazal membranda belirgin reaksiyon saptanmıştır.

Endotel, HSP 60 antikoru ile %10 oranında (++) , %40 oranında (+) reaksiyon gösterirken, %50 oranında reaksiyon göstermemiştir.

İltihap hücreleri HSP 60 antikoru ile %5 oranında (+++), %10 oranında (++) , %55 oranında (+) reaksiyon gösterirken, %30 oranında reaksiyon göstermemiştir.

Ayrıca makrofajların diğer iltihap hücrelerine göre daha fazla reaksiyon gösterdiği saptanırken, bazı alanlarda fibroblast reaksiyonuna rastlanmıştır.

4.3.4. Keratokistler ve HSP 70 reaksiyonu

Keratokistlerin epiteli HSP 70 antikoru ile %10 oranında (+++), %50 oranında (++) ve %25 oranında (+) reaksiyon gösterirken, %15 oranında reaksiyon göstermemiştir. Ayrıca epitelde bazı alanlarda bazal membranda reaksiyon görülürken, bazı alanlarda da intranükleer reaksiyon saptanmıştır.

Endotel, HSP 70 antikoru ile %10 oranında (++) , %30 oranında (+) reaksiyon gösterirken, %60 oranında reaksiyon göstermemiştir. Ayrıca reaksiyon görülen alanların bazılarında endotel ile beraber fibroblastlarında reaksiyon gösterdiği saptanmıştır.

İltihap hücreleri HSP 70 antikoru ile %5 oranında (++) , %40 oranında (+) reaksiyon gösterirken, %55 oranında reaksiyon göstermemiştir.

4.4. Radiküler kistler

Radiküler kist hasta grubu yaşları 13 ile 57 arasında değişen ortalama yaşı 35 olan 16 erkek 4 kadın hastadan oluşmaktadır.

4.4.1. Radiküler kistler ve iNOS reaksiyonu

Radiküler kistlerin epiteli iNOS antikoru ile %70 oranında (+++), %20 oranında (++) ve %10 oranında (+) reaksiyon göstermiştir.

Endotel iNOS antikoru ile %25 oranında (+++), %20 oranında (++) , %35 oranında (+) reaksiyon gösterirken, %20 oranında reaksiyon göstermemiştir.

İltihap hücreleri iNOS antikoru ile %35 oranında (+++), %25 oranında (++) , %30 oranında (+) reaksiyon gösterirken, % 10 oranında reaksiyon göstermemiştir. Ayrıca iltihap hücrelerinde fazla reaksiyon görülen alanlarda çoğunlukla makrofajların reaksiyon gösterdiği saptanmıştır.

4.4.2. Radiküler kistler ve HSP 27 reaksiyonu

Radikular kistler epiteli HSP 27 antikoru ile %5 oranında (+++), %30 oranında (++) , %50 oranında (+) reaksiyon gösterirken, %15 oranında reaksiyon göstermemiştir.

Endotel HSP 27 antikoru ile sadece %5 oranında (++) reaksiyon gösterirken, %95 oranında reaksiyon göstermemiştir.

İltihap hücrelerinde HSP 27 antikoru ile reaksiyon saptanmamıştır.

4.4.3. Radiküler kistler ve HSP 60 reaksiyonu

Radiküler kistlerin epiteli HSP 60 antikoru ile %5 oranında (+++), %45 oranında (+) reaksiyon gösterirken, %50 oranında reaksiyon göstermemiştir.

Endotel HSP 60 antikoru ile %5 oranında (+++), %5 oranında (+) reaksiyon gösterirken, %90 oranında reaksiyon göstermemiştir.

İltihap hücreleri HSP 60 antikoru ile %15 oranında (++), %30 oranında(+) reaksiyon gösterirken, %55 oranında reaksiyon göstermemiştir.

4.4.4. Radiküler kistler ve HSP 70 reaksiyonu

Radiküler kistlerin epiteli HSP 70 antikoru ile %5 oranında (++), %50 oranında (+) reaksiyon gösterirken, %45 oranında reaksiyon göstermemiştir.

Endotel HSP 70 antikoru ile %5 oranında (+) reaksiyon gösterirken, %95 oranında reaksiyon göstermemiştir.

İltihap hücreleri HSP 70 antikoru ile %25 oranında (+) reaksiyon gösterirken, %75 oranında reaksiyon göstermemiştir.

4.5. Kontrol grubu

Kontrol grubu hastaları yaşları 19 ile 44 arasında değişen ortalama yaşı 28 olan 10 erkek 10 kadın hastadan oluşmaktadır.

4.5.1. Kontrol grubu ve iNOS reaksiyonu

Kontrol grubu epiteli, iNOS antikoru ile %55 oranında (+++) reaksiyon gösterirken, %45 oranında (+) reaksiyon göstermiştir.

Endotel iNOS antikoru ile %20 oranında (+++), %45 oranında (++), %35 oranında (+) reaksiyon göstermiştir.

İltihap hücreleri iNOS antikoru ile %10 oranında (+++), %15 oranında (++), %65 oranında (+) reaksiyon gösterirken, %10 oranında reaksiyon göstermemiştir.

4.5.2. Kontrol grubu ve HSP 27 reaksiyonu

Kontrol grubu epiteli HSP 27 antikoru ile %20 oranında (+++), %55 oranında (++), % 25oranında (+) reaksiyon göstermiştir.

Endotel HSP 27 antikoru ile %5 oranında (+++), %30 oranında (++) , %65 oranında (+) reaksiyon göstermiştir.

İltihap hücreleri HSP 27 antikoru ile %10 oranında (+) reaksiyon gösterirken, %90 oranında reaksiyon göstermemiştir.

4.5.3. Kontrol grubu ve HSP 60 reaksiyonu

Kontrol grubu epitel HSP 60 antikoru ile %15 oranında (++) reaksiyon gösterirken, %85 oranında (+) reaksiyon göstermiştir.

Endotel, HSP 60 antikoru ile %100 oranında (+) reaksiyon göstermiştir.

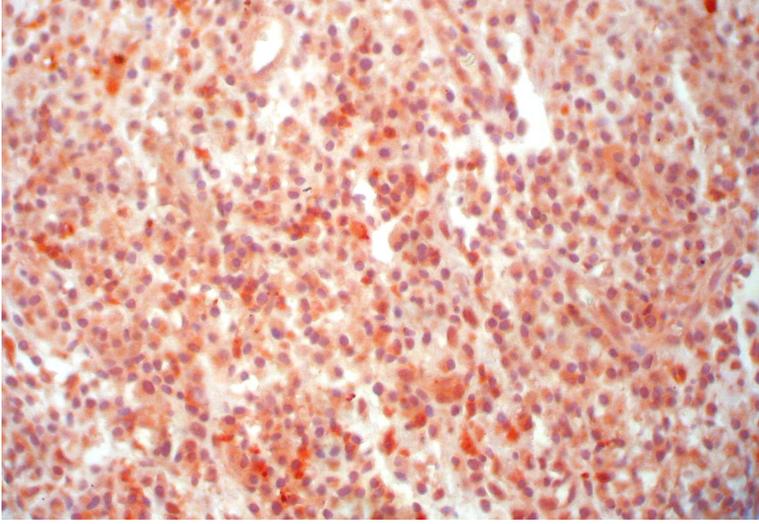
İltihap hücreleri HSP 60 antikoru ile %5 oranında (+++), %25 oranında (++) , %45 oranında (+) reaksiyon gösterirken, %25 oranında reaksiyon göstermemiştir.

4.5.4. Kontrol grubu ve HSP 70 reaksiyonu

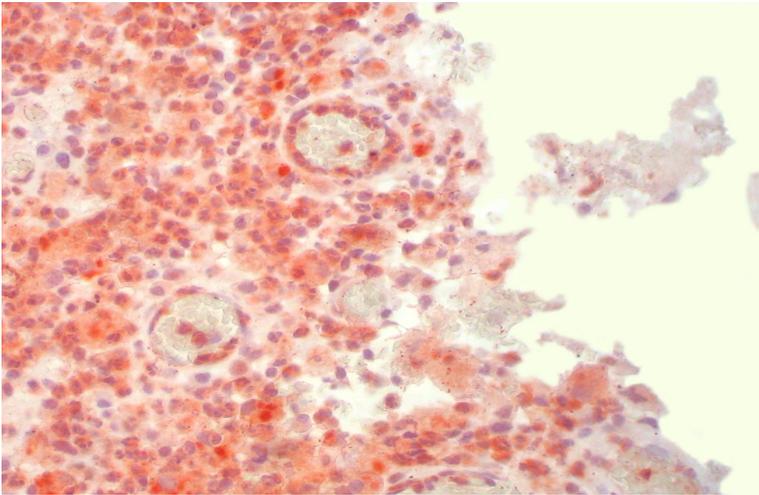
Kontrol grubu epitel hücreleri, HSP 70 antikoru ile %20 oranında (+++), %55 oranında (++) %25 oranında (+) reaksiyon göstermiştir.

Endotel HSP 70 antikoru ile %5 oranında (+++), %30 oranında (++) , %65 oranında (+) reaksiyon göstermiştir.

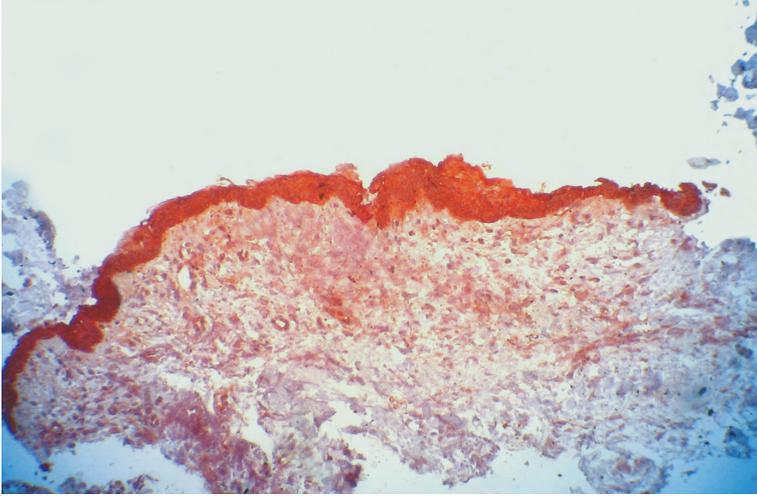
İltihap hücreleri HSP 70 antikoru ile %10 oranında (+) reaksiyon gösterirken, %90 oranında reaksiyon göstermemiştir.



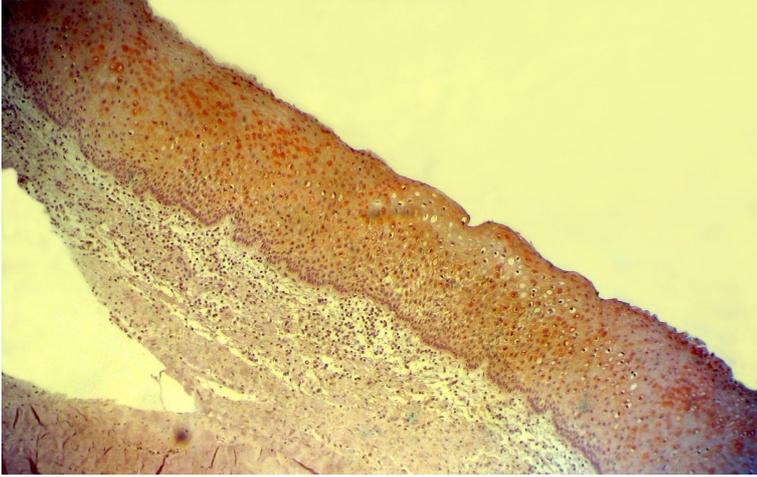
Şekil 4-4: Apikal granulom iltihap hücreleri ve endotelinin iNOS antikorları ile boyanması (X 400)



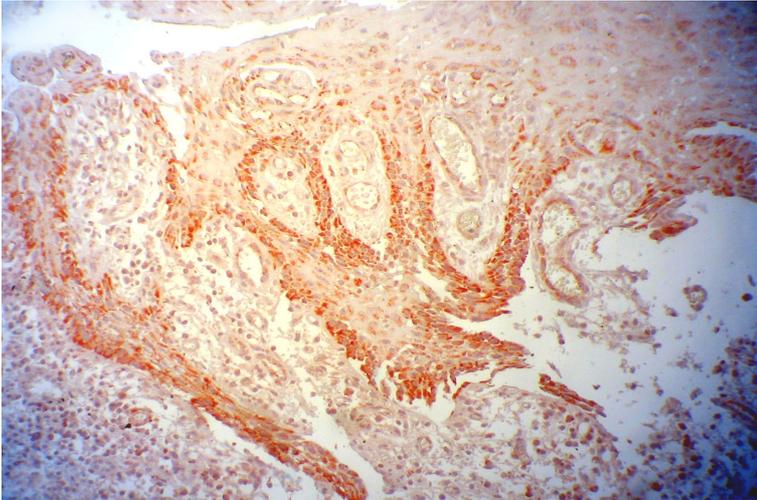
Şekil 4-5: Apikal granulom endoteli ve iltihap hücrelerinin HSP 27 antikoruna ile boyanması (X 400)



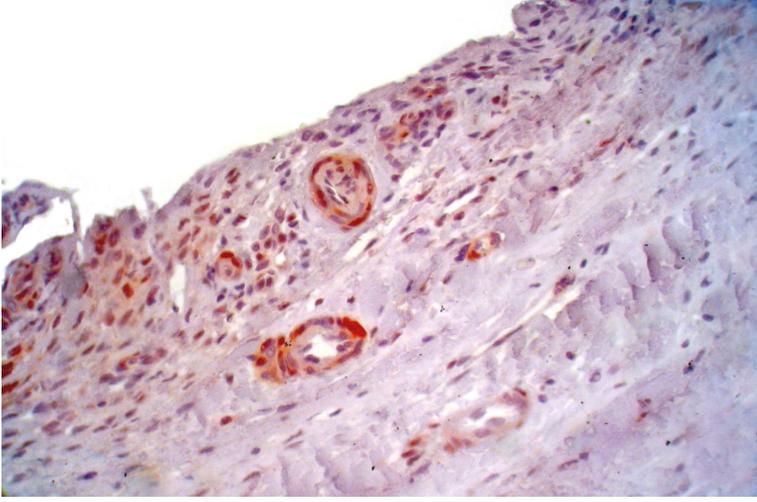
Şekil 4-6: Keratokist epitelinin iNOS antikoruna ile boyanması (X 100)



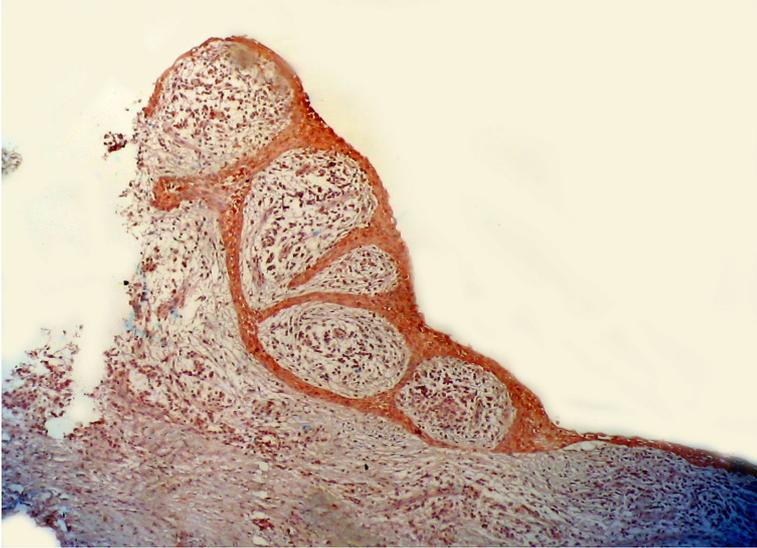
Şekil 4-7: Keratokist epitelinin HSP 27 antikoruna ile boyanması (X 100)



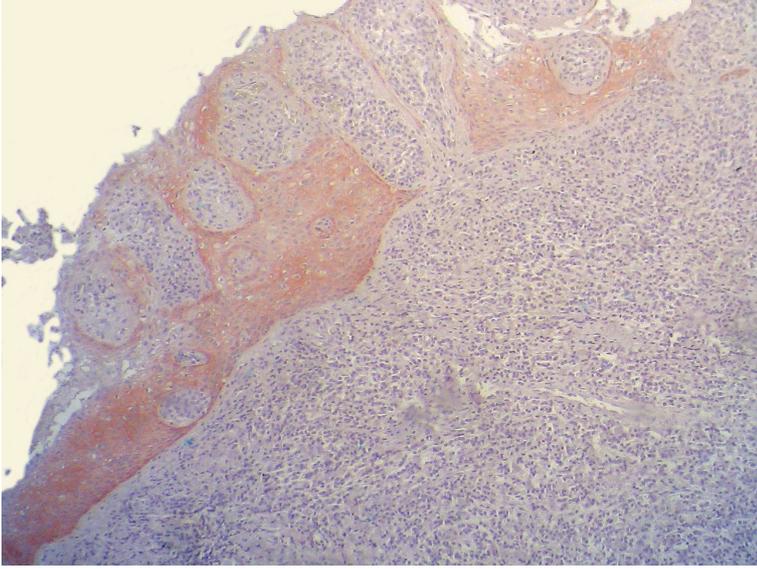
Şekil 4-8: Keratokist epitelini, endotelini ve iltihap hücrelerinin HSP 60 antikoruna ile boyanması (X 100)



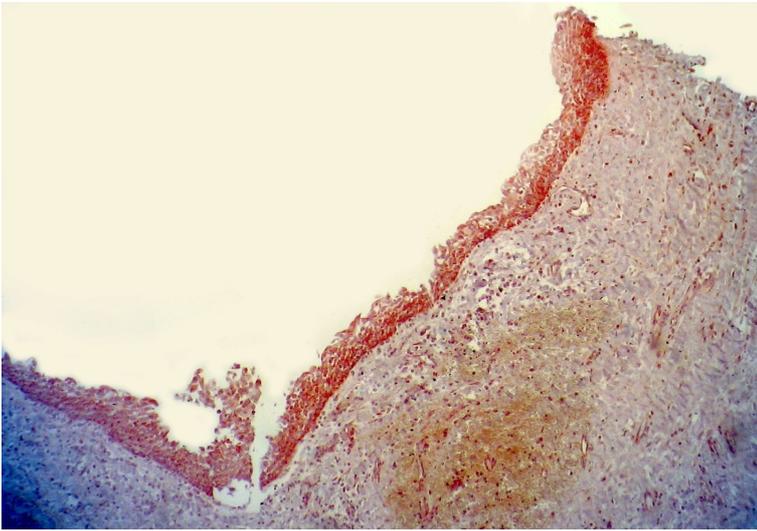
Şekil 4-9: Keratokist endotel ve iltihap hücrelerinin HSP 70 antikoruna ile boyanması (X 400)



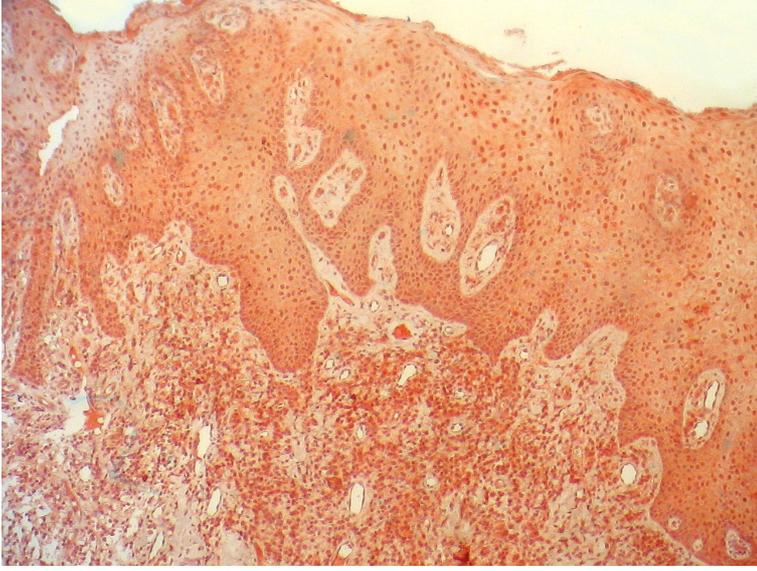
Şekil 4-10: Radiküler kist epitel, endotel ve iltihap hücrelerinin iNOS antikoruna ile boyanması (X 100)



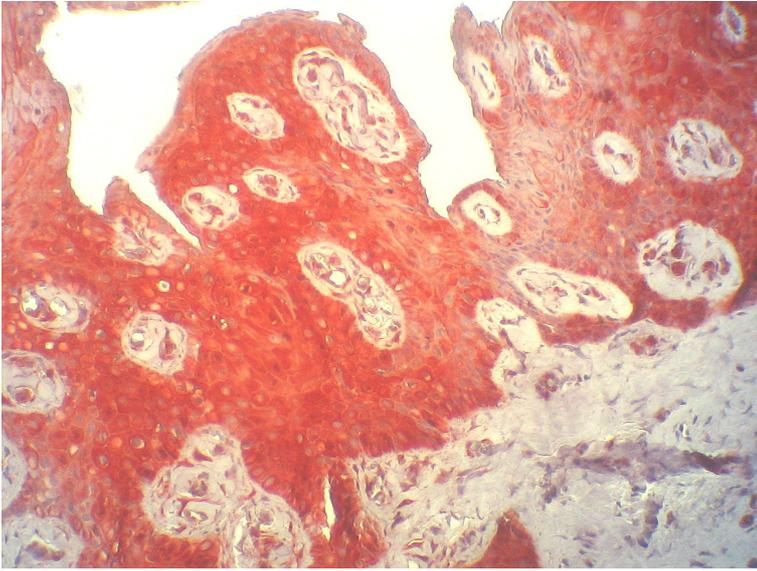
Şekil 4-11: Radiküler kist epitelinin HSP 27 antikoruna ile boyanması (X 100)



Şekil 4-12: Radiküler kist epitel, endotel ve iltihap hücrelerinin HSP 60 antikoruna ile boyanması (X 100)



Şekil 4-13: Kontrol grubu epitel, endotel ve iltihap hücrelerinin iNOS antikoruna ile boyanması (X 200)



Şekil 4-14: Kontrol grubunun epitel ve endotelinin HSP 70 antikorları ile boyanması (X 200)

4.6. Histopatolojik bulgulara göre grupların kendi aralarında istatistiksel değerlendirmesi

4.6.1. Keratokist ve apikal granuloamların kendi aralarında değerlendirilmesi

Keratokistlerin endoteli ile apikal granuloamların endotelinin iNOS antikoru ile reaksiyonları karşılaştırıldığında keratokistlerin endotelinde istatistiksel anlamlı olarak daha fazla reaksiyon gözlenmiştir (p=0,003).

Keratokistlerin iltihap hücreleri ile apikal granuloamların iltihap hücrelerinin iNOS antikoru ile reaksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,605).

Keratokistlerin endoteli ile apikal granuloamların endotelinin HSP 27 antikoru ile reaksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,182).

Keratokistlerin iltihap hücreleri ile apikal granuloamların iltihap hücrelerinin HSP 27 antikoru ile reaksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=1,000).

Keratokistlerin endoteli ile apikal granuloamların endotelinin HSP 60 antikoru ile reaksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,487).

Keratokistlerin iltihap hücreleri ile apikal granuloamların iltihap hücrelerinin HSP 60 antikoru ile reaksiyonları açısından karşılaştırıldığında apikal granuloamlardaki iltihap hücreleri istatistiksel anlamlı olarak daha fazla boyanmıştır (p=0,038).

Keratokistlerin endoteli ile apikal granuloamların endotelinin HSP 70 antikoru ile reaksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,487)

Keratokistlerin iltihap hücreleri ile apikal granuloamların iltihap hücrelerinin HSP 70 antikoru ile reaksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,605)

Tablo 4-6: Keratokist ve apikal granuloamların kendi aralarında karşılaştırılmasının anlamlılık tablosu

Grup	Boyanma (%)	İstatistik karşılaştırma (p)
Keratokist – Apikal granuloamlar endotel iNOS	85 – 40	p=0,003
Keratokist – Apikal granuloamlar iltihap hücresi HSP60	15 – 45	p=0,038

4.6.2. Apikal Granulom ve Radiküler kistlerin kendi aralarında değerlendirilmesi

Apikal granulomların endoteli ile radiküler kistlerin endotelinin iNOS antikoru ile reaksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,749$).

Apikal granulomların iltihap hücreleri ile radiküler kistlerin iltihap hücrelerinin iNOS antikoru ile reaksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,077$).

Apikal granulomların endoteli ile radiküler kistlerin endotelinin HSP 27 antikoru ile reaksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=1,000$).

Apikal granulomların iltihap hücreleri ile radiküler kistlerin iltihap hücrelerinin HSP 27 antikoru ile reaksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=1,000$).

Apikal granulomların endoteli ile radiküler kistlerin endotelinin HSP 60 antikoru ile reaksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=1,000$).

Apikal granulomların iltihap hücreleri ile radiküler kistlerin iltihap hücrelerinin HSP 60 antikoru ile reaksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,038$).

Apikal granulom endoteli ile radiküler kist endotelinin HSP 70 reaksiyonu açısından, her iki grupta da pozitif reaksiyon görülmediğinden karşılaştırılamamıştır.

Apikal granulomların iltihap hücreleri ile radikular kistlerin iltihap hücrelerinin HSP 70 antikoru ile reaksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,231$).

4.6.3. Apikal Granulom ve Kontrol grubunun kendi aralarında değerlendirilmesi

Apikal granulomların endoteli ile kontrol grubunun endotelinin iNOS antikoru ile reaksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,113$).

Apikal granulomların iltihap hücreleri ile kontrol grubunun iltihap hücrelerinin iNOS antikoru ile reaksiyonları karşılaştırıldığında, apikal granulomların iltihap hücrelerinde istatistiksel anlamlı olarak daha fazla reaksiyon gözlenmiştir ($p<0,001$).

Apikal granulomların endoteli ile kontrol grubunun endoteli HSP 27 antikoru ile reaksiyonları açısından karşılaştırıldığında, apikal granulomların endoteli istatistiksel anlamlı olarak daha az reaksiyon göstermiştir ($p=0,048$).

Apikal granuloamların iltihap hücreleri ile kontrol grubunun iltihap hücrelerinin HSP 27 antikoru ile reaksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,500$).

Apikal granuloamların endoteli ile kontrol grubunun endoteli HSP 60 antikoru ile reaksiyonları arasında fark gözlenmemiştir. Her iki grupta boyanan hücre olmadığından istatistiksel karşılaştırma yapılmamıştır.

Apikal granuloamların iltihap hücreleri ile kontrol grubunun iltihap hücreleri HSP 60 antikoru ile reaksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,327$).

Apikal granuloamların endoteli ile kontrol grubunun endoteli HSP 70 antikoru ile reaksiyonları açısından karşılaştırıldığında kontrol grubunun endoteli istatistiksel olarak anlamlı daha fazla reaksiyon göstermiştir ($p=0,013$).

Apikal granuloamların iltihap hücreleri ile kontrol grubunun iltihap hücrelerinin HSP 70 antikoru ile reaksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,115$).

Tablo 4-7: Apikal granulum ve kontrol grubunun kendi aralarında karşılaştırılmasının anlamlılık tablosu

Grup	Boyanma (%)	İstatistik karşılaştırma (p)
Apikal granulum – kontrol iltihap hücresi iNOS	85 – 25	$p<0,001$
Apikal granulum – kontrol endotel HSP 27	5 – 35	$p=0,048$
Apikal granulum – kontrol endotel HSP 70	0 – 35	$p=0,013$

4.6.4. Keratokist ve Radiküler kist grubunun kendi aralarında değerlendirilmesi

Keratokistlerin epiteli ile radiküler kistlerin epitelinin iNOS antikoru ile reaksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,487$).

Keratokistlerin endoteli ile radiküler kistlerin endotelinin iNOS antikoru ile reaksiyonları karşılaştırıldığında, keratokistlerin endoteli istatistiksel ölçüde anlamlı daha fazla reaksiyon göstermiştir ($p=0,008$).

Keratokistlerin iltihap hücreleri ile radiküler kistlerin iltihap hücrelerinin iNOS antikoru ile reaksiyonları karşılaştırıldığında; keratokistlerin iltihap hücreleri istatistiksel ölçüde anlamlı daha fazla reaksiyon göstermiştir ($p=0,023$).

Keratokistlerin epiteli ile radiküler kistlerin epitelinin HSP 27 antikoru ile reaksiyonları karşılaştırıldığında keratokistlerin epiteli istatistiksel ölçüde anlamlı daha fazla reaksiyon göstermiştir ($p=0,050$).

Keratokistlerin endoteli ile radiküler kistlerin endotelinin HSP 27 antikoru ile reaksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,184$).

Keratokistlerin iltihap hücreleri ile radiküler kistlerin iltihap hücrelerinin HSP 27 antikoru ile reaksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,500$).

Keratokistlerin epiteli ile radiküler kistlerin epiteli HSP 60 antikoru ile reaksiyonları açısından karşılaştırıldığında keratokistlerin epiteli istatistiksel anlamlı olarak daha fazla reaksiyon göstermiştir ($p=0,003$).

Keratokistlerin endoteli ile radiküler kistlerin endotelinin HSP 60 antikoru ile reaksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=1,000$).

Keratokistlerin iltihap hücreleri ile radiküler kistlerin iltihap hücrelerinin HSP 60 antikoru ile reaksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=1,000$).

Keratokistlerin epiteli ile radiküler kistlerin epitelinin HSP 70 antikoru ile reaksiyonları karşılaştırıldığında, keratokistlerin epiteli istatistiksel anlamlı olarak daha fazla reaksiyon göstermiştir ($p<0,001$).

Keratokistlerin endoteli ile radiküler kistlerin endotelinin HSP 70 antikoru ile reaksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,487$).

Keratokistlerin iltihap hücreleri ile radiküler kistlerin iltihap hücrelerinin HSP 70 antikoru ile reaksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=1,000$).

Tablo 4-8: Keratokist ve radiküler kistlerin kendi aralarında karşılaştırılmasının anlamlılık tablosu

Grup	Boyama (%)	İstatistik karşılaştırma (p)
Keratokist – Radiküler kist endotel iNOS	85 – 45	$p=0,008$
Keratokist – Radiküler kist iltihap hücresi iNOS	95 – 60	$p=0,023$
Keratokist – Radiküler kist epitel HSP 27	65 – 35	$p=0,050$
Keratokist – Radiküler kist epitel HSP 60	45 – 5	$p=0,003$
Keratokist – Radiküler kist epitel HSP 70	60 – 5	$p<0,001$

4.6.5. Keratokist ve Kontrol grubunun kendi aralarında değerlendirilmesi

Keratokistlerin epiteli ile kontrol grubunun epitelinin iNOS antikoru ile reaksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,185$).

Keratokistlerin endoteli ile kontrol grubunun endotelinin iNOS antikoru ile reaksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,144$).

Keratokistlerin iltihap hücreleri ile kontrol grubunun iltihap hücrelerinin iNOS antikoru ile reaksiyonları karşılaştırıldığında keratokistler istatistiksel anlamlı olarak fazla reaksiyon göstermiştir ($p= 0,001$).

Keratokistlerin epiteli ile kontrol grubunun epitelinin HSP 27 antikoru ile reaksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,490$).

Keratokistlerin endoteli ile kontrol grubunun endotelinin HSP 27 antikoru ile reaksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,490$).

Keratokistlerin iltihap hücreleri ile kontrol grubunun iltihap hücrelerinin HSP 27 antikoru ile reaksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,057$).

Keratokistlerin epiteli ile kontrol grubunun epitelinin HSP 60 antikoru ile reaksiyonları karşılaştırıldığında, keratokistlerin epiteli istatistiksel anlamlı olarak daha fazla reaksiyon göstermiştir ($p=0,038$).

Keratokistlerin endoteli ile kontrol grubunun endotelinin HSP 60 antikoru ile reaksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,244$).

Keratokistlerin iltihap hücreleri ile kontrol grubunun iltihap hücrelerinin HSP 60 antikoru ile reaksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,449$).

Keratokistlerin epiteli ile kontrol grubunun epitelinin HSP 70 antikoru ile reaksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,311$).

Keratokistlerin endoteli ile kontrol grubunun endotelinin HSP 70 antikoru ile reaksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,130$).

Keratokistlerin iltihap hücreleri ile kontrol grubunun iltihap hücrelerinin HSP 70 antikoru ile reaksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=1,000$).

Tablo 4-9: Keratokist ve kontrol grubunun aralarında karşılaştırılmasının anlamlılık tablosu

Grup	Boyama (%)	İstatistik karşılaştırma (p)
Keratokist – Kontrol iltihap iNOS	95 – 25	p=0,001
Keratokist – Kontrol epitel HSP 60	45 – 15	p=0,038

4.6.6. Radiküler kist ve Kontrol grubunun kendi aralarında değerlendirilmesi

Radiküler kistlerin epiteli ile kontrol grubunun epitelinin iNOS antikoru ile reaksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,487).

Radiküler kistlerin endoteli ile kontrol grubunun endotelinin iNOS antikoru ile reaksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,204).

Radiküler kistlerin iltihap hücreleri ile kontrol grubunun iltihap hücrelerinin iNOS antikoru ile reaksiyonları karşılaştırıldığında, radiküler kistlerin iltihap hücreleri istatistiksel anlamlı olarak daha fazla reaksiyon göstermiştir (p=0,025).

Radiküler kistlerin epiteli ile kontrol grubunun epitelinin HSP 27 antikoru ile reaksiyonları karşılaştırıldığında, radiküler kistlerin epiteli istatistiksel anlamlı olarak daha az reaksiyon göstermiştir (p=0,011).

Radiküler kistlerin endoteli ile kontrol grubunun endotelinin HSP 27 antikoru ile reaksiyonları karşılaştırıldığında, radiküler kistlerin endoteli istatistiksel anlamlı olarak daha az reaksiyon göstermiştir (p=0,048).

Radiküler kistlerin iltihap hücreleri ile kontrol grubunun iltihap hücrelerinin HSP 27 antikoru ile reaksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,244).

Radiküler kistlerin epiteli ile kontrol grubunun epitelinin HSP 60 antikoru ile reaksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,605).

Radiküler kistlerin endoteli ile kontrol grubunun endotelinin HSP 60 antikoru ile reaksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=1,000).

Radiküler kistlerin iltihap hücreleri ile kontrol grubunun iltihap hücrelerinin HSP 60 antikoru ile reaksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,449).

Radiküler kistlerin epiteli ile kontrol grubunun epitelinin HSP 70 antikoru ile reaksiyonları karşılaştırıldığında, radiküler kistlerin epiteli istatistiksel anlamlı olarak daha az reaksiyon göstermiştir (p<0,001).

Radiküler kistlerin endoteli ile kontrol grubunun endotelinin HSP 70 antikoru ile reaksiyonları karşılaştırıldığında, radiküler kistlerin endoteli istatistiksel anlamlı olarak daha az reaksiyon göstermiştir ($p=0,013$).

Radiküler kistlerin iltihap hücreleri ile kontrol grubunun iltihap hücrelerinin HSP 70 antikoru ile reaksiyonları arasında fark gözlenmemiştir. Her iki grupta boyanan hücre olmadığından istatistiksel karşılaştırma yapılmamıştır.

Tablo 4-10: Radiküler kist ve kontrol grubunun aralarında karşılaştırılmasının anlamlılık tablosu

Grup	Boyama (%)	İstatistik karşılaştırma (p)
Radiküler kist – Kontrol iltihap iNOS	60 – 25	$p=0,025$
Radiküler kist – Kontrol epitel HSP 27	35 – 75	$p=0,011$
Radiküler kist – Kontrol endotel HSP 27	5 – 35	$p=0,048$
Radiküler kist – Kontrol epitel HSP 70	5 – 75	$p<0,001$
Radiküler kist – Kontrol endotel HSP 70	0 – 35	$p=0,013$

Tablo 4-11: Deney ve kontrol gruplarının kendi aralarında karşılaştırılmasının genel anlamlılık tablosu

Grup	Boyanma (%)	İstatistik karşılaştırma (p)
Keratokist – Apikal granulom endotel iNOS	85 – 40	p=0,003
Keratokist – Apikal granulom iltihap hücresi HSP60	15 – 45	p=0,038
Apikal granulom – kontrol iltihap hücresi iNOS	85 – 25	p<0,001
Apikal granulom – kontrol endotel HSP 27	5 – 35	p=0,048
Apikal granulom – kontrol endotel HSP 70	0 – 35	p=0,013
Keratokist – Radiküler kist endotel iNOS	85 – 45	p=0,008
Keratokist – Radiküler kist iltihap hücresi iNOS	95 – 60	p=0,023
Keratokist – Radiküler kist epitel HSP 27	65 – 35	p=0,050
Keratokist – Radiküler kist epitel HSP 60	45 – 5	p=0,003
Keratokist – Radiküler kist epitel HSP 70	60 – 5	p<0,001
Keratokist – Kontrol iltihap iNOS	95 – 25	p=0,001
Keratokist – Kontrol epitel HSP 60	45 – 15	p=0,038
Radiküler kist – Kontrol iltihap iNOS	60 – 25	p=0,025
Radiküler kist – Kontrol epitel HSP 27	35 – 75	p=0,011
Radiküler kist – Kontrol endotel HSP 27	5 – 35	p=0,048
Radiküler kist – Kontrol epitel HSP 70	5 – 75	p<0,001
Radiküler kist – Kontrol endotel HSP 70	0 – 35	p=0,013

5. TARTIŞMA

Günümüzde ısı şoku proteinleri ailesi enfeksiyon hastalıkları, immunoloji, ve onkolojinin ilgi alanına girmiş, yaygın olarak araştırılmaya başlanmıştır. Ayrıca HSP'lerin enflamatuar mediatörlerin sitotoksitesine karşı korunma sağlamaları, apoptozu bloke etmeleri ve keratinositlerin differansiyasyonunu regüle etmeleri sebebiyle periapikal lezyonlar ile kistlerdeki rolleri de araştırılmaya başlanmıştır. Bu proteinlerin MEA'nın proliferasyonunda rol alabilecekleri de düşünülmektedir (65).

Literatürde normal dokularda düşük seviyelerde bulunan nitrik oksit dokuyu zararlı etkenlerden koruduğu belirtilirken, yüksek seviyelerde doku hasarına yol açtığı bildirilmiştir (116). Ayrıca yüksek konsantrasyonlarda osteoklast oluşumunu ve olgun osteoklast aktivitesini baskılayarak kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiğini ileri süren çalışmalar da mevcuttur. Periodontal hastalıklarda gingival sulkusta bakteri plağı oluşumunu takiben meydana gelen enflamasyonda, nitrik oksit kan damarı dilatasyonu ve fagositlerin ortamda toplanması aşamalarında bir sinyalleme molekülü olarak rol alabileceği ileri sürülmüştür. Bakteri plağını yok etmek amacıyla üretildiği düşünülen nitrik oksit, yüksek konsantrasyonlarda konak dokuda hasara yol açmaktadır (13,52,117).

Apoptoz fizyolojik ya da programlanmış hücre ölümü olarak tarif edilmektedir. Apoptoz sürecini etkileyen pek çok mekanizma tam olarak açıklanamadığından, bu sürecin patoloji ve neoplazmaların prognozundaki etkisi de tam olarak bilinmemektedir. Nekroz sırasında hücre şişerek yırtılırken, hücrenin toksik içeriği ortama salınır ve bir enflamatuar yanıt indüklenir. Oysa apoptozda çekirdek ve sitoplazma büzüşerek fragmanlara ayrılır. Apoptozu uğrayan hücreler makrofajlar tarafından fagosite edilerek enflamatuar yanıt indüklenmeden ortamdan uzaklaştırılırlar (69). Isı şoku proteinleri ve nitrik oksit apoptozu inhibe etme özelliklerinin periapikal granülom, radiküler kist ve odontojenik keratokistlerdeki hücresel ve iltihapsal mekanizmalara etkileri bilinmemektedir (13,65,116,122).

Apikal granülomlar, radiküler kistler ve keratokistler oral ve maksillofasiyal patoloji ve cerrahinin önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Apikal granülomlar ve radiküler kistler ile diş hekimliği pratiğinde sıklıkla karşılaşılır ve radiküler kistler çenelerde en sık rastlanılan kistlerdir. Keratokistler ise çenelerde görülen tüm kistlerin

%5-15'ini oluşturur. Büyük olmayan apikal granulomlara kanal tedavisi uygulanırken, büyük granulomlar, radiküler kistler ve keratokistlerin tedavisi cerrahi olarak çıkartılmalarıdır (84,97).

Apikal granulom, fibroblast, kollajen lifler, lenfosit, plazmosit, nötrofil polimorf ve makrofaj içeren bir kronik iltihap şeklidir. Radiküler kistler, mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, nekroza uğramış bir dişin kök ucundaki apikal granulomun proliferasyonu ile oluşur, fazla miktarda iltihap hücresi içerir ve etraf kemiği rezorbe ederek ekspansif büyüme gösterir. Residüel kistlerin etyolojisi ve hücre içeriği de radiküler kistlerle benzerdir. Çalışmamızda, iltihap hücrelerinden zengin olan apikal granulomlarda, yoğun iltihap hücresi içeren ve ekspansif büyüme gösteren radiküler kistlerde ve agresif büyüme özelliği bulunan ve keratin içeren keratokistlerde, enflamasyonda rol alan ısı şoku proteinleri ile enflamatuar hücrelerde apoptozu düzenleyen nitrik oksiti araştırdık. Residüel kistleri, radiküler kistlere benzer özellikler gösterdiğinden araştırmamıza dahil etmedik (79,97).

Odontojenik keratokistler, histopatolojik bulgular ve klinik seyir açısından odontojenik kistlerden farklılık gösterir. Keratokistlerde kist duvarı incedir ve fibröz bağ dokusu komponentinde genellikle enflamatuar hücre infiltrasyonu görülmez. Epitelde keratinizasyon ön plandadır, keratin üretimi ortokeratinizasyon ve parakeratinizasyon şeklinde olabilir. Lokal agresif seyri, yüksek nüks oranı ve çevre dokulara invazyonu sebebiyle en agresif ve maligniteye dönüş ihtimali de en yüksek odontojenik kist olarak kabul edilir. Bu nedenle araştırmamızda malignite ile ilişkisi literatürde sıkça belirtilen HSP 27 ve HSP 70'in, enflamatuar hastalıkta arttığı düşünülen HSP 60'ın, tümör büyümesi ve metastazında rol aldığı ileri sürülen nitrik oksitin keratokistlerdeki varlığını araştırıp, apikal granulomlar ile radiküler kistlerden elde edilen sonuçlar ile karşılaştırdık (14,21,42,84,94,97,98).

Günümüzde apikal granulomların oluşum mekanizması bilinmesine rağmen granulomların radiküler kiste ya da radiküler kistlerin keratokiste dönüşümü ile ilgili mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu mekanizmanın tam olarak nasıl işlediği ve proliferasyon aşamalarında rol alan elemanlar hakkında literatürde değişik varsayımlar bulunmaktadır. İnsanda normal şartlarda MEA proliferatif özellik göstermez. Ancak bazı çalışmalarda periapikal lezyonlarda proliferatif olmuş MEA'na rastlandığı bildirilmektedir ve bu lezyonlarda epitelin proliferasyonunun immun

hücrelerin lokal birikimine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (65,116). Bu nedenle araştırmamıza kontrol grubu olarak malassez epitel artıklarını dahil ettik.

Literatürde ısı şoku proteinleri ve iNOS enziminin ağız ortamında araştırıldığı çalışmalarda araştırmacılar kontrol grubu olarak kist oluşum teorisinde proliferasyonun merkezinde rol aldığına inanılan MEA'yı kullanmışlardır. Genel olarak MEA'yı ortodontik amaçla çekilen çürüksüz dişlerin kök yüzeyinden veya gelişimini tamamlamamış ve sürmemiş gömük diş germlerinin folikülünden elde etmişlerdir. Bazı araştırmacılar da kontrol grubu olarak dişeti epitelini kullanmışlardır (10,59,65,116). Biz araştırmamızda ortodontik amaçla çekimi yapılan çürüksüz dişlerin kök yüzeyinden kazıma işlemi ile yeterli MEA elde edemediğimizden kontrol grubu olarak gömük 20 yaş dişi çekimi sırasında eksizyon bölgesinden elde edilen sağlıklı dişeti materyalinden yararlandık.

Brennan ve arkadaşları (12) nitrik oksit molekülünün, gaz olması ve biyolojik sistemde 0,1-5 saniye arasında değişen kısa hayat süresi olması sebebiyle dokuda ölçümünün zor olduğunu bildirmişlerdir. Dokudaki nitrik oksit miktarının ancak mikroeletrot tekniği, gaz kromatografisi ve ozon ile reaksiyondan sonra semiluminens ile ölçülebileceğini belirtmişlerdir. Çalışmalarını formol ile fikse edilmiş doku örneklerinde NOS antikoru kullanarak immunhistokimya yöntemi ile gerçekleştirmişlerdir. Kolay olduğu belirtilen bu spesifik teknik ile dokudaki NOS varlığı saptanabilirken enzimin aktivitesinin hesaplanamadığı ileri sürülmüştür. Biz de araştırmamızda Brennan ve arkadaşlarının (12) belirttiği şekilde formol içinde fikse edilen doku örneklerinde NOS antikoru kullanarak nitrik oksit varlığını araştırdık.

Burgner ve arkadaşları (16) nitrik oksit ve enfeksiyöz hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceleyen yazılarında, nitrik oksitin sistemik konsantrasyonunun dalak, kemik iliği ya da santral sinir sistemi gibi anahtar organlardaki lokal nitrik oksit üretimini gösteremeyeceğini, dolaşımdaki nitrik oksit konsantrasyonunun ciddi hastalıklarda, diet, değişen böbrek fonksiyonu ve hidrasyona bağlı olarak değişebileceğini belirtmişlerdir. Enflamasyon sahasındaki nitrik oksit üretiminin saptanmasında, dietteki nitrattan etkilenmeyen nitrosotiol ve nitrotirozin gibi ara ürünler veya dokulardaki iNOS varlığının immünhistokimyasal olarak araştırılmasının daha faydalı olabileceğini belirtmişlerdir. Aynı araştırmacıların belirttikleri sebeplerden dolayı biz de çalışmamızda doku örnekleri alınan hastaların sistemik nitrik oksit konsantrasyonlarının araştırılmasına gerek görmedik.

Suzuki ve arkadaşları (116) 2002 yılında radiküler kist, residüel radiküler kist ile apikal granulo mlar ve kontrol grubu olarak MEA içeren periodontal ligaman dokusu üzerinde iNOS ve ısı şoku proteinleri ailesinden HSP 70, HSP60 ve HSP 27'nin varlığını araştırmışlardır. Çalışmalarında apikal granulo mlar, radiküler kist ve radiküler residüel kist gruplarının iNOS için MEA'dan anlamlı olarak fazla boyandığını belirten araştırmacılar, radiküler kistlerin epitelinin iNOS antikoru ları ile radiküler residüel kistlerin epitelinden anlamlı olarak daha fazla boyandığını bulmuşlardır. Enzimin varlığına bağlı olarak üretilen nitrik oksitin periapikal doku yıkımına aracılık ettiğini ve lezyonun genişlemesine sebep olduğunu ileri sürmüşlerdir. Kontrol grubu da dahil olmak üzere tüm doku grupları pozitif HSP 27 varlığı bulmuşlar, ancak aralarında anlamlı farka rastlamamışlardır. Radiküler kistlerdeki epitelial hücreler, malassez epitel artıkları ve radiküler residüel kistlerden anlamlı olmasa da daha fazla HSP 27 varlığı göstermiştir. Apikal granulo mlar ve kistlerdeki bazı enflamatuar ve endotelial hücrelerin orta derecede HSP 27 varlığı gösterdiğini belirten araştırmacılar, MEA'da bulunan HSP 27'nin, epitelial hücreleri enflamasyondan koruyabileceğini düşünmüşlerdir. Araştırmacılar apikal granulo mlar, radiküler kistler ve radiküler residüel kistlerin HSP 60 için, negatif boyanma gösteren MEA'dan anlamlı olarak daha fazla boyandığını saptamışlardır. Ayrıca radiküler kistlerin residüel radiküler kistlere göre anlamlı olarak daha fazla HSP 60 varlığı gösterdiğini bulmuşlardır. Suzuki ve arkadaşları (116) apikal granulo mlar ve kist epitelindeki HSP 60 varlığının, enflamatuar süreç ile ilişkili olduğunu ve enflamasyona karşı savunmada rol alabileceğini, HSP 60'ın apikal granulo mlarda migrasyon ve epitel proliferasyonuna önderlik edebileceğini belirtmişlerdir. Çalışmalarında MEA'daki HSP 70 varlığını radiküler kistler ve radiküler residüel kistlerden daha az bulmuşlar, ancak radiküler kistler ile aralarındaki farkın anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar apikal granulo mlar, MEA, radiküler kistler ve radiküler residüel kistlerde HSP 70'in değişik yoğunluktaki intraselüler varlığının, HSP 70'in enflamatuar strese karşı koruyucu ve koruyucu mekanizmadaki aracı rolleri ile ilgili olabileceğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda keratokistlerin endotelindeki iNOS varlığı, apikal granulo mlar ve radiküler kistlerin endotelindeki iNOS varlığından, keratokist, radiküler kist ve apikal granulo mların iltihap hücrelerindeki iNOS varlığı kontrol grubu iltihap hücrelerindeki iNOS varlığından anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Çalışmamızda radiküler kist, apikal granulo mlar ve kontrol grubundan elde ettiğimiz sonuçlar Suzuki ve arkadaşlarının

(116) sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Ancak Suzuki ve arkadaşlarının (116) çalışmalarında keratokistlerdeki iNOS varlığını araştırmadıkları için sonuçlarımızla karşılaştırma imkanı bulunamamıştır. iNOS varlığının keratokist ve radiküler kistlerde yüksek çıkması, enzimin doku yıkımı ve lezyonun genişlemesi ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda kontrol grubunun epitel ve endotel hücrelerindeki HSP 27 varlığının apikal granülom ve radiküler kistlere göre anlamlı olarak fazla çıkması, Suzuki ve arkadaşlarının (116) bulgularına göre farklılık göstermektedir. Suzuki ve arkadaşlarının (116) kontrol grubunda farklı sonuçlar elde etmelerinin, kontrol grubunda ortodontik amaçla çekimi yapılan dişlerin kök yüzeyinden elde edilen MEA kullanmalarına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda radiküler kistlerin ve kontrol grubunun iltihap hücrelerinde HSP 27 varlığında anlamlı fark bulunamaması Suzuki ve arkadaşlarının (116) sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Araştırmamızda HSP 27'nin radiküler kistlerde epitel, endotel ve iltihap hücrelerinde genel olarak az bulunması, radiküler kistin maligniteye dönüş ihtimalinin çok düşük olduğu izlenimini vermektedir. Kontrol grubundaki HSP 27 varlığının radiküler kistlerden anlamlı olarak daha yüksek çıkmasının, araştırmamızda kontrol grubu olarak kullandığımız dişeti dokusunun, ağız ortamında maruz kaldığı sıcaklık değişimi ve çiğneme esnasında oluşan travma gibi etkenlere bağlı olarak oluşabilecek enflamasyondan kendini korumak için ürettiği HSP 27'ye bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Suzuki ve arkadaşları da (115) MEA'daki HSP 27 varlığının epitelyal hücreleri enflamasyondan koruduğunu ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızda keratokistlerin epitelindeki HSP 27 varlığı radiküler kistlerin epiteline göre anlamlı olarak daha yüksek bulunurken, kontrol grubuna göre de HSP 27 varlığı yüksek çıkmış ancak aralarında anlamlı fark bulunamamıştır. Keratokistlerde HSP 27 varlığının yüksek olması, HSP 27'nin agresif tümör büyümesi ve lokal infiltrasyon ile ilişkili olduğunu ileri süren araştırmacıların görüşleri ile uygunluk göstermektedir (86,92,125).

Çalışmamızda keratokist epitelindeki HSP 60 varlığı, radiküler kist ve kontrol grubu epitelindeki HSP 60 varlığından, apikal granülomların iltihap hücrelerindeki HSP 60 varlığı keratokist iltihap hücrelerindeki HSP 60 varlığından anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. Bu durum HSP 60'ın, epitel proliferasyonunda ve enflamatuvar süreçte rol alması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda keratokist epitelindeki HSP 70 varlığının radiküler kist epitelindeki HSP 70 varlığından anlamlı olarak daha yüksek çıkması, bu proteinin epitel hücre proliferasyonu ile ilişkisine bağlı olabilir. Ancak kontrol grubu olarak kullanılan dişeti epiteli ve endotelindeki HSP 70 varlığının apikal granülom ve radiküler kistlere göre anlamlı olarak yüksek çıkması HSP 70'in biyolojik stres molekülü olması hipotezi ile açıklanabilir.

Takeichi ve arkadaşları (122) 1998 yılında 10 radiküler kist üzerinde immunhistokimyasal olarak iNOS varlığını araştırmışlardır. Kısa hayat süresi ve nitrate dönüşen formunun hızla okside olması sebebiyle nitrik oksit insan doku örneklerinde ölçülmesinin zor olduğunu belirten araştırmacılar, enflamasyon sahalarında sık görülen ve nitrik oksit üreten iNOS enziminin varlığının araştırılmasını daha uygun görmüşlerdir. Aynı araştırmacılar radiküler kistlerde epitelyal ve endotelyal hücreler ile fibroblastların iNOS üretimi açısından kuvvetli boyanma gösterdiğini bulmuşlardır. Bu epitelyal ve endotelyal hücrelerde görülen şiddetli boyanmanın, hücrelerin potansiyel nitrik oksit üreticileri olabileceğine bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Kan damarlarına bitişik hücreler anlamlı iNOS varlığı gösterirken kan damarlarından uzak hücrelerin çok az iNOS varlığı gösterdiğini ya da hiç iNOS varlığı göstermediğini belirten araştırmacılar, kan damarları etrafındaki hücrelerin iNOS sentezi için uyarıldığı, kan damarlarından uzak hücrelerin ise uyarılmadığı sonucuna varmışlardır.

Bizim çalışmamızda apikal granülom ve radiküler kistlerin iltihap hücrelerindeki iNOS varlığı kontrol grubu iltihap hücrelerine göre anlamlı artış göstermiştir. Özellikle makrofajların yüksek iNOS varlığı göstermesi, radiküler kistlerin iltihap hücrelerindeki nitrik oksit varlığının antijenlere karşı cevapta rolü olabileceğini düşündürmektedir. Araştırmamızda radiküler kist endotelinin iNOS ile orta derecede boyanması, kan damarları etrafındaki hücrelerin iNOS sentezi için uyarıldığını belirten Takeichi ve arkadaşlarının (122) sonuçları ile uygunluk içindedir. Takeichi ve arkadaşları (122) keratokist ve apikal granülomlar üzerinde araştırma yapmadıklarından sonuçlarımızı karşılaştırma imkanı bulamadık. Çalışmamızda keratokistlerin endotelindeki iNOS varlığının apikal granülom ve radiküler kistlerden anlamlı olarak yüksek çıkması, keratokistlerin kan damarlarındaki hücrelerin iNOS sentezi için daha fazla uyarıldıklarını göstermektedir. Malign epitel hücrelerindeki iNOS varlığının karsinomun büyümesi ve invazyonunda etkili olduğunu ileri süren araştırmacıların görüşleri göz önüne alındığında, bizim araştırmamızda keratokistlerin endotel

hücrelerindeki iNOS varlığının yüksek olması bize, bu kistlerin hızlı büyüme ve agresif özelliği ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (2,29,72,73,78,110,140).

Takeichi ve arkadaşları (121) 1999 yılında 20 radiküler kist dokusu üzerinde yapmış oldukları iNOS araştırmasında nötrofil polimorflar ve mononükleer hücrelerde pozitif iNOS varlığı, endotelial hücreler ve fibroblastlarda da anlamlı iNOS varlığı bulmuşlar, mononükleer hücrelerin periapikal lezyonlardaki nitrik oksit, biyolojik aktivitelerini düzenlediğini ileri sürmüşlerdir. iNOS varlığı gösteren hücreler IFN- γ üreten hücreler ile beraber görülürken, IFN- γ üreten hücrelerin yokluğunda daha az iNOS varlığı saptamışlardır. Kan damarlarına yakın hücreler anlamlı iNOS varlığı gösterirken, kan damarlarından uzak hücrelerin az ya da negatif iNOS varlığı gösterdiğini, ayrıca enfekte alanlarda uzun süre fazla miktarda spontan olarak üretilen nitrik oksit doku hasarını arttırdığını belirtmişlerdir. Deneysel olarak indüklenen romatoid artritte kullanılan nitrik oksit inhibitörünün enflamatuar hücrelerde nitrik oksit üretimini bloke ettiğini belirten araştırmacılar, periapikal lezyonlu dişlerin kök kanallarına nitrik oksit inhibitörünün uygulanması ile de farmakolojik tedavinin uygulanabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Çalışmamızda radiküler kistlerin endotelindeki iNOS varlığı Takeichi ve arkadaşlarının (121) bulgularına benzerlik göstermektedir, ancak iltihap hücreleri incelendiğinde en fazla makrofajlarda iNOS varlığı görülmüştür. Biz lenfositlerde IFN- γ ve iNOS varlığını araştırmadığımızdan Takeichi ve arkadaşlarının (121) bulgularını değerlendirme imkanı bulamadık.

Leonardi ve arkadaşları (65) 2001 yılında 3'ü prolifer olmamış, 7'si prolifer olmuş MEA içeren 10 apikal granulom ve 6 radiküler kist üzerinde HSP 27 varlığını araştırmışlardır. Çalışmalarında radiküler kist epitelinde az oranda proliferasyon ve yüksek oranda differansiyon gösteren epitel alanlarında orta derecede HSP 27 varlığı bulunduğunu bildirmişlerdir. Hem apikal granulomlardaki MEA'da hem de radiküler kist epitelinde immun hücrelerin infiltrasyonunun olduğu alanlarda yüksek HSP 27 varlığı görüldüğünü belirtmişlerdir. Prolifere olan epitel hücre artıklarındaki HSP 27 varlığının, HSP 27'nin hücre migrasyonunu düzenleyen ve periapikal lezyonun stresli ortamından hücreleri koruyan fonksiyonu ile ilgili olabileceğini belirtmişlerdir. Epitelial hücrelerdeki yüksek HSP 27 varlığının sitotoksik ajanlara karşı direnci arttırdığını, hücrelerin nekroz ve apoptoza uğramalarına direnç oluşturduğunu ileri sürmüşlerdir.

Bizim çalışmamızda radiküler kistlerin epitelinde orta derecede görülen HSP 27 varlığı Leonardi ve arkadaşlarının (65) bulguları ile benzerlik göstermektedir. Araştırmacılardan farklı olarak dişetinden elde ettiğimiz kontrol materyalinde görülen orta derecedeki HSP 27 varlığının, ağız ortamındaki ısı değişikliği ve travma gibi streslere karşı arttığını ve bu proteinin koruyucu fonksiyonuna bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Bramanti ve arkadaşları (10) 1995 yılında liken planus teşhisi konmuş ve tedavisi başlamamış 22 hastanın ağız içinden alınan biopsi örnekleri ile 13 sağlıklı bireyin ağız içinden alınan biopsi örneklerini ısı şoku proteini açısından incelemişlerdir. Kontrol grubu örneklerinden 4'ünü bukkal mukoza, 8'ini dişeti ve bir tanesini de palatinal mukozadan elde etmişlerdir. Araştırmacılar hem kontrol hem de liken grubunda bazal tabakadaki keratinositlerde, HSP 27 antikoru ile orta derecede boyanma saptamışlardır. Kontrol grubunda zayıf ya da çok zayıf HSP 60 varlığı görülürken liken planus grubunda yüksek HSP 60 varlığı gördüklerini belirtmişler, buna ilaveten liken planus grubu ile kontrol grubunu karşılaştırdıklarında liken planus grubunda daha az HSP 70 varlığı belirlemişlerdir. Araştırmacılar sağlıklı dokuda normalde HSP'lerin bulunduğunu, bu proteinlerin immun sistem için yeni olmadıklarını ve immun sistem tarafından tanınan bu proteinlerin bir otoimmun reaksiyonu stimule edemeyeceğini belirtmişlerdir. Normal oral mukozadaki HSP 27, 60 ve 70 varlığı, liken planus hasta grubundaki HSP varlığından daha az olsa da aralarında anlamlı fark saptayamamışlardır. Bu sonuçlar ışığında araştırmacılar liken planus patogenezinde rolü olmadığını belirtmişlerdir (10).

Bramanti ve arkadaşlarının (10) çalışmaları Liken Planus ile ilgili olduğundan elde ettikleri sonuçların tamamını bizim çalışmamızın sonuçları ile karşılaştırma imkanı bulamadık. Ancak kontrol grubunda bizim gibi normal dişeti dokusu kullanan araştırmacıların HSP 27, 60 ve 70 ile ilgili elde ettikleri sonuçlar bizim pozitif reaksiyon elde ettiğimiz sonuçlar ile paralellik göstermektedir.

Kumamoto ve arkadaşları (59) 2002 yılında 36 benign ameloblastoma, 5 malign ameloblastoma ve kontrol grubu olarak ortodontik amaçlı çekilen 7 diş germinde, iNOS ve ısı şoku proteinlerinin varlığını araştırmışlardır. Araştırmalarında diş germinin iç mine epiteli hücrelerinde zayıf iNOS reaksiyonu saptamışlarken, akantamatöz tipteki ameloblastomaların keratinize hücrelerindeki iNOS varlığında anlamlı artış, bazal hücreli ve dezmoplastik ameloblastomalarda diffüz pozitif iNOS varlığı saptamışlardır.

Araştırmacılar bu sonuçlar ışığında iNOS'un ameloblastoma hücrelerinin differansiyasyonunda rol alabileceğini ileri sürmüşlerdir. Araştırmalarında ameloblastik karsinomlardaki iNOS varlığının, benign ameloblastoma ve diş germelerindeki iNOS varlığından daha yüksek çıkması sonucunda, iNOS aktivasyonunun epitelyal odontojenik tümörlerin malign potansiyeli ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir.

Kumamoto ve arkadaşları (59) tüm dokularda HSP 27 varlığı saptarken, ameloblastoma ile kontrol grubu epitel hücreleri arasında ve benign ya da malign neoplastik hücreler arasında bir fark saptamamışlardır. HSP 27'nin normal gelişim ve neoplastik odontojenik epitelin selüler fonksiyonu için vazgeçilmez bir öge olduğunu ileri sürmüşlerdir. Araştırmacılar, tüm dokularda belirgin HSP 60 varlığı saptarken aralarında anlamlı fark görememişlerdir. Ameloblastomalarda diş germelerine göre HSP 70 varlığını daha yüksek bulmalarına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlamamışlardır. Bu bulgular ışığında HSP 70 varlığının odontojenik epitel hücrelerinin neoplastik formasyonunda rol alabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Kumamoto ve arkadaşlarının (59) hem benign ameloblastomalardaki keratinize hücrelerde hem de ameloblastik karsinomlarda istatistiksel olarak anlamlı iNOS varlığı bulmaları, çalışmamızda keratinize hücre içeren keratokistlerin iltihap hücreleri ve endotelinde anlamlı, epitelinde de anlamlı olmasa da yüksek iNOS varlığı bulunması araştırmacıların sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Kumamoto ve arkadaşlarının (59) çalışmalarından elde edilen sonuçlara ve tümör büyümesi ile yayılımında nitrik oksitin etkili olduğunu ileri süren diğer araştırmacıların görüşlerine dayanarak, keratokistlerin agresif özelliği ve maligniteye dönüş ihtimalini iNOS varlığının iltihap hücresi, endotel ve epitelde artmış olması ile açıklayabiliriz (13,29,41,72,73,78,110).

Araştırmamızda kontrol grubu, hem epitel, hem endotel, hem de iltihap hücrelerinde radiküler kistlere göre anlamlı olarak fazla HSP 27 varlığı gösterirken, keratokist epiteli radikular kist epiteline göre anlamlı olarak daha fazla HSP 27 varlığı göstermiştir. Ancak keratokist ile kontrol grubu arasında HSP 27 varlığı açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Keratokist epitelinde radiküler kist epiteline göre anlamlı olarak daha fazla bulunan HSP 27 varlığı, molekülün neoplastik dönüşümde rol alabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda kontrol grubundaki HSP 27 varlığının radiküler kiste göre anlamlı artış göstermesi, diş etinin dış etkenlere bağlı oluşabilecek enflamasyondan kendini korumaya çalışması ile açıklanabilir.

Leonardi ve arkadaşları (64) 2002 yılında 17 oral skuamöz hücreli karsinom, 8 sağlıklı ağız mukozası, 6 enfekte oral mukoza ve 5 insan fetusundan alınan oral mukoza örneklerinde HSP 27 varlığını araştırmışlardır. Sağlıklı oral mukoza, gelişmekte olan oral mukozadan daha fazla HSP 27 varlığı gösterirken, en fazla HSP 27 varlığını enfekte oral mukoza epitelinin bazal tabakası göstermiştir. Bu bulgular ışığında enflamatuvar stresin arttığı ortamda HSP 27'nin koruyucu ajan rolü görebileceğini belirtmişlerdir. Oral skuamöz hücreli karsinom örneklerinde yüksek oranda differansiyasyon gösteren alanlarda HSP 27 varlığı artış gösterirken, daha az differansiyasyon gösteren alanlarda HSP 27 varlığı azalmıştır. Bu bulgular ışığında Leonardi ve arkadaşları (64) düşük HSP 27 seviyelerinin çevresel faktörler ile indüklenen mutageneze karşı koruyucu mekanizmayı bozacağını belirterek, oral epitelyal displazinin oral skuamöz hücreli karsinoma dönüşümünü sağlayabileceğini veya dönüşümünün habercisi olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Leonardi ve arkadaşları (64) fetusden alınan dişeti, sağlıklı dişeti ve enfekte dişeti dokularında sadece epitel hücrelerinde HSP 27 varlığını araştırdıklarından biz ancak çalışmamızda kullandığımız sağlıklı ağız epiteli, keratokist ve radiküler kistlerin epitelindeki HSP 27 varlığını karşılaştırma imkanı bulduk. Çalışmamızda sağlıklı ağız epitelinde artmış olan HSP 27 seviyesinin, ağız ortamına alınan yiyecek ve içeceklerin oluşturduğu ısı değişimi ve çiğneme sırasında oluşan travma gibi etkenlerin yarattığı enflamatuvar strese karşı HSP 27'nin koruyucu rolü ile ilgili olabileceğini düşündük. En yüksek HSP 27 varlığını enfekte dişeti epitelinde saptayan ve gelişmekte olan oral mukozadan sağlıklı mukozaya ve enfekte oral mukozaya doğru HSP 27'nin artış gösterdiğini ileri süren Leonardi ve arkadaşlarının (64) bulgularını; çalışmamızda yalnızca sağlıklı dişeti değerlendirdiğimiz için bizim bulgularımız ile tam olarak karşılaştırmak mümkün olmamıştır. Ancak çalışmamızda agresif özelliği bilinen keratokistlerin epitelindeki yüksek HSP 27 varlığı, araştırmacıların oral epitelyal displaziden karsinomaya dönüşümünde ve tümörlerde yüksek oranda differansiyasyon gösteren alanlarda bu proteinin arttığını gösteren bulguları ile uyumaktadır.

Mese ve arkadaşları (77) 2002 yılında yaşları 56 ile 89 arasında değişen 16 erkek 24 kadın hastadan radyoterapi ve kemoterapi görmeden önce cerrahi olarak çıkartılmış 40 oral skuamöz hücreli karsinom dokusunda HSP 27 varlığını araştırdıkları çalışmalarında dokuların yarısı HSP 27 varlığı gösterirken, diğer yarısı göstermemiştir. HSP 27 varlığı ile lenf nodu metastazı ve histolojik grad sınıflaması arasında bir

bağlantı olmadığını belirten araştırmacılar, radyoterapi ve kemoterapinin HSP 27 varlığını etkileyebileceğini ve HSP 27'nin grad ve metastazdan bağımsız bir tümör marker'ı olarak değerlendirilebileceğini belirtmişlerdir.

Suzuki ve arkadaşları (115) 2007 yılında yaşları 36 ile 78 arasında değişen kemoterapi görmüş 22 erkek ve 15 kadın hastadan kemoterapi öncesi cerrahi olarak alınan 37 oral sküamöz hücreli karsinom biopsi örneği ve 5 normal oral mukoza örneğinde HSP 27 varlığını araştırmışlardır. 37 tümörün 31'indeki hücrelerin sitoplazmalarında pozitif HSP 27 boyanması saptarken, kontrol grubunda daha az olmakla beraber yine HSP 27 boyanması gördüklerini bildirmişlerdir. Tümörlerin derecesi, differansiyasyonu ve lenf nodu metastazı arasında anlamlı farka rastlamamışlardır. Sonuç olarak, tümörlerinde HSP 27 varlığı bulunan hastaların prognozunun iyi olabileceğini belirtmişlerdir. Bu araştırmacıların çalışmalarında kontrol grubundan elde etmiş oldukları düşük seviyedeki HSP 27 varlığı, bizim kontrol grubunda saptadığımız istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek HSP 27 varlığı ile uyum göstermemektedir.

Connelly ve arkadaşları (22) 2005 yılında 22 oral skuamöz hücreli karsinom, 12 displazi ve 12 sağlıklı oral epitel dokusunda nitrik oksit ve iNOS seviyelerini araştırmışlardır. Oral skuamöz hücreli karsinomların %90'ı kuvvetli iNOS boyanması gösterirken, displazi grubunun % 50'si kuvvetli iNOS boyanması göstermiş, normal oral epitelin % 42'si az boyanma gösterirken, % 53'ü iNOS için boyanma göstermemiştir. Oral skuamöz hücreli karsinomlarda görülen iNOS varlığının, malign epitelyal hücrelerden veya indüklediği enflamatuar yanıtta kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir. Yüksek iNOS varlığı ve nitrik oksit üretiminin karsinomun büyümesi ve invazyonunda, angiogenik bir mekanizma ile etkili olabileceğini belirtmişlerdir. Nitrik oksitin angiogenez için selüler sinyal görevi gördüğünü ve tümörlerde iNOS seviyesinin karsinomun büyümesi, ihtiyacı olan kan dolaşımının artması ve doku oksijen seviyesinin azalması ile artabileceğini ileri sürmüşlerdir. Skuamöz hücreli karsinomlarda yüksek nitrik oksit konsantrasyonunun bir yan etkisinin de nosiseptif reseptörlerin aktivasyonu ile ağrı oluşumunun indüklenmesi olabileceğini belirten araştırmacılar tümörlerde nitrik oksit ve iNOS miktarını azaltmanın tedavide ve ağrının azaltılmasında kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Araştırmamızda keratokistlerin endotelindeki iNOS varlığı kontrol grubundan daha yüksek olmakla beraber, radiküler kist ve apikal granuloamların endotelindeki

iNOS varlığından istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Tümörün büyümesi esnasında nitrik oksitin angiogenez için sinyalleme görevi olduğunu ileri süren Leonardi ve arkadaşlarının (64) oral skuamöz hücreli karsinomlardaki bulguları, maligniteye dönüş ve invazif büyüme gösterebilen keratokistlerden elde ettiğimiz sonuçlar ile benzerlik göstermektedir. Ayrıca residüel, radiküler ve odontojenik keratokistlerden, oral skuamöz hücreli karsinom ve mukoepidermoid karsinomlar geliştiğini bildirilen çalışmaları göz önüne alarak, bu kistlerden gelişen karsinomların mekanizmasının aydınlatılabilmesi için HSP 27 ve iNOS araştırmalarının faydalı olacağı kanaatindeyiz (13,29,41,72,73,78,110).

Brennan ve arkadaşları (13) 2003 yılında patolojik kırık sebebiyle tedavi görmekte olan 12 meme duktal adenokarsinom, 8 akciğer skuamöz hücreli karsinom ve 7 renal adenokarsinom hastasının, femur ve humeruslarındaki patolojik kırık sahalarından elde edilen örneklerde iNOS varlığını araştırmışlardır. Araştırmacılar 13 örnekte iNOS varlığına rastlamazken, 14 örnekte değişken derecelerde iNOS varlığına rastlamışlar, metastaz bölgesi ve komşu kemik arasında iNOS varlığı açısından anlamlı bir fark saptamamışlardır. iNOS'ın metastaz alanlarının yarısında bulunmamasını, enzimin metastaz için gerekli olmayabileceği şeklinde yorumlayan araştırmacılar, iNOS için pozitif ve negatif boyanma gösteren alanlarda kemik yıkımı açısından bir farka rastlamamışlardır.

Baldik ve arkadaşları (6) farede overektomi ile indüklenen kemik kaybında bir çok kemik hücresinde sitokin, endotoksin, mekanik stres veya fraktür oluşumu ile iNOS üretiminin indüklenebileceğini belirtmişlerdir. Bacağında kırık oluşturulan farenin kallusunda iNOS'un 4-7. günler arası pik seviyesine ulaştığını, 14. günde düşük seviyelere indiğini ve 21. günde tamamen kaybolduğunu belirtmişlerdir.

iNOS indükleyebilen tümörler ile indükleyemeyen tümörler arasında, iNOS indükleyen tümörlerde tümör büyümesi ve akciğer metastazlarında iki kat artışa rastladıklarını bildiren Edwards ve arkadaşları (26) NOS inhibitörü olan L-NAME (NG-nitro-L-arginine methyl ester) isimli ilacın tümör hacmi ve akciğer metastazını azalttığını ileri sürmüşlerdir.

Iwasaki ve arkadaşları (44) 1997 yılında insan meme kanseri tümör hücrelerini enjekte ettikleri fareleri, L-NAME tedavisi gören ve görmeyen olarak iki gruba ayırarak aralarındaki metastaz farkını araştırmışlardır. Bu araştırmanın sonucunda, L-NAME ile

tedavi edilen deney grubunda, kontrol grubuna göre daha az metastaz oranı ve kemik yıkımı saptamışlardır.

Iwasaki ve arkadaşlarının (44) farelerde, Edwards ve arkadaşlarının (26) insanlarda tümör tedavisinde uyguladığı L-NAME isimli iNOS inhibitörü ilaç tedavisi ile elde ettiği sonuçlar ve Takeichi ve arkadaşlarının (122) periapikal lezyonlu dişlerin kök kanalına NOS inhibitörü ilaç verilerek lezyonun farmakolojik tedavisinin yapılabileceği konusundaki görüşü, NOS inhibitörü ilaç tedavisinin ileride yüksek iNOS varlığı gösteren lezyonların tedavisinde kullanılabileceği fikrini kuvvetlendirmektedir.

Çalışmamızda HSP 70 varlığının apikal granulomdan radiküler kiste ve keratokiste doğru artma eğilimi göstermesi ve keratokist epitelindeki HSP 70 varlığının radiküler kiste göre istatistiksel olarak anlamlı artış göstermesi, HSP 70 varlığının biyolojik stres ve hücre proliferasyonuna bağlı olarak artması hipotezi ile uyuşmaktadır (49).

Araştırmamızda apikal granulomların iltihap hücrelerindeki HSP 60 varlığının diğer gruplara göre daha yüksek düzeyde bulunması ve keratokistlerdeki iltihap hücrelerinden istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek çıkması HSP 60'ın patojenik mikroorganizmalara karşı oluşan immün yanıtta rol alması ile açıklanabilir. Keratokistlerin epitelindeki HSP 60 varlığının hem radiküler kist hem de kontrol grubu epitel hücrelerinden anlamlı olarak yüksek çıkması, HSP 60'ın immüno-dominant molekül olduğu tezini desteklemektedir (94).

SONUÇ

Literatür incelendiğinde iNOS, HSP 27, 60 ve 70'in birçok dokuda araştırıldığı ancak keratokistlerde araştırılmadığı görülmüştür. Araştırmamız keratokistlerde yapılan ilk çalışmadır.

Her ne kadar gelecekte keratokistlerde yapılacak çalışmalarda değişik sonuçlar elde edilebilecek olsa da, çalışmamızda keratokistlerin endotel ve iltihap hücrelerindeki iNOS düzeylerinin yüksek olmasının bu kistlerin agresif özellikleri, hızlı büyüme ve yüksek yinleme potansiyelinin işareti olabileceği kanaatindeyiz.

Çalışmamızda keratokistlerde iNOS dışındaki HSP 27, 60 ve 70 tüm parametrelerde belirgin oranda yüksek çıkmıştır. Bu sonuçlar da, bu kistlerin agresif büyümesi ve ileride maligniteye dönüşme potansiyelinin işareti olabileceğini göstermektedir.

Bu konuda malign ve benign tümörler ile karşılaştırmalı olarak yapılacak yeni çalışmalardan elde edilecek sonuçların değişik kistlerde, özellikle de keratokistlerde tedavi protokolünü ve tedavi sonrası takibi belirlemede yararlı olabileceği kanaatindeyiz

KAYNAKLAR

- 1- Abbott PV. Classification, diagnosis and clinical manifestations of apical periodontitis. *Endodontic topics* 2004; **8**: 36-54.
- 2- Agaram NP, Collins BM, Barnes L, Lomago D, Aldeeb D, Swalsky P, Finkelstein S, Hunt JL. Molecular analysis to demonstrate that odontogenic keratocysts are neoplastic. *Arch Pathol Lab Med* 2004; **128 (3)**: 313-7.
- 3- Allendoerfer R, Maresca B, Deepe Jr GS. Cellular immune response to recombinant Heat Shock Protein 70 from *Histoplasma capsulatum*. *Infect Immun* 1996; **64(10)**: 4123-4128.
- 4- Aquino DA, Brosnan CF. Heat-Shock Proteins and Immunopathology. *Chem Immunol* 1992; **53**: 1-16.
- 5- Bakaeen G, Rajab LD, Sawair FA, Hamdan MA, Dallal ND. Nevroid basal cell carcinoma syndrome: a review of the literature and a report of a case. *Int J Paediatr Dent* 2004; **14(4)**: 279-87.
- 6- Baldik Y, Diwan AD, Appleyard RC, Fang ZM, Wang Y, Murrell GA. Deletion of iNOS gene impairs mouse fracture healing. *Bone* 2005; **37(1)**: 32-6.
- 7- Baler R, Dahl G, Voellmy R. Activation of human heat shock genes is accompanied by oligomerization, modification, and rapid translocation of heat shock transcription factor HSF1. *Mol Cell Biol* 1993; **13(4)**: 2486-96.
- 8- Barry MA, Behnke CA, Eastman A. Activation of programmed cell death (apoptosis) by cisplatin, other anticancer drugs, toxins and hyperthermia. *Biochem Pharmacol* 1990; **40**: 2353-62.
- 9- Bascones J, Llanes F. Clear cells in epithelial rests of Malassez. *Oral Oncol* 2005; **41(1)**: 99-100.
- 10- Bramanti TE, Dekker NP, Lozada-Nur F, Sauk JJ, Regezi JA. Heat shock (stress) proteins and gamma delta T lymphocytes in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; **80(6)**: 698-704.
- 11- Brennan PA. The actions and interactions of no in solid tumours. *Eur J Surg Oncol* 2000; **26(5)**: 434-7.
- 12- Brennan PA, Downie IP, Langdon JD, Zaki GA. Emerging role of nitric oxide in cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1999; **37(5)**: 370-3.

- 13- Brennan PA, Sharma S, Bowden JR, Umar T. Expression of inducible nitric oxide synthase in bone metastases. *Eur J Surg Oncol* 2003; **29(7)**: 619-23.
- 14- Brennan PA, Thomas GJ, Langdon JD. The role of nitric oxide in oral diseases. *Arch Oral Biol* 2003; **48(2)**: 93-100.
- 15- Brannon RB. The odontogenic keratocyst. A clinicopathological study of 312 cases. Part I. Clinical features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1976; **42**: 54-72.
- 16- Burgner D, Rockett K, Kwiatkowski D. Nitric oxide and infectious diseases. *Arch Dis Child* 1999; **81(2)**: 185-8.
- 17- Calderwood SK, Khaleque MA, Sawyer DB, Ciocca DR. Heat shock proteins in cancer: chaperones of tumorigenesis. *Trends Biochem Sci* 2006; **31(3)**: 164-72.
- 18- Champagne MJ, Dumas P, Orlov SN, Bennett MR, Hamet P, Tremblay J. Protection against necrosis but not apoptosis by heat-stress proteins in vascular smooth muscle cells: evidence for distinct modes of cell death. *Hypertension* 1999; **33(3)**: 906-13.
- 19- Chiarugi V, Magnelli L, Turchetti A, Cinelli M, Cavari S, Ruggiero M. Cell survival and death programmes. *Pharmacol Res* 1994; **29(2)**: 101-10.
- 20- Chirapathomsakul D, Sastravaha P, Jansisyanont P. A review of odontogenic keratocysts and the behavior of recurrences. *Oral Surg Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; **101**: 5-9.
- 21- Ciocca DR, Fuqua SA, Lock-Lim S, Toft DO, Welch WJ, McGuire WL. Response of human breast cancer cells to heat shock and chemotherapeutic drugs. *Cancer Res* 1992; **52(13)**: 3648-54.
- 22- Connelly ST, Macabeo-Ong M, Dekker N, Jordan RC, Schmidt BL. Increased nitric oxide levels and iNOS over-expression in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2005; **41(3)**: 261-7.
- 23- Cummings MC, Winterford CM, Walker NI. Apoptosis. *Am J Surg Pathol* 1997; **21(1)**: 88-101.
- 24- Dean DO, Kent CR, Tytell M. Constitutive and inducible heat shock protein 70 immunoreactivity in the normal rat eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; **40(12)**: 2952-62.

- 25- Dhillon V, McCallum S, Wils D, Twomey B, Latchman D, Isenberg D. The differential expression of heat shock proteins in rheumatic disease. *Br J Rheumatol* 1993; **32**: 883-892.
- 26- Edwards P, Cendan JC, Topping DB, Moldawer LL, MacKay S, Copeland EMIII, Lind DS. Tumor cell nitric oxide inhibits cell growth in vitro, but stimulates tumorigenesis and experimental lung metastasis in vivo. *J Surg Res* 1996; **63(1)**: 49-52.
- 27- Eastman A, Rigas JR. Modulation of apoptosis signaling pathways and cell cycle regulation. *Semin Oncol* 1999; **26**: 7-16, 41-2.
- 28- Erkizan O, Kirkali G, Yorukoglu K, Kirkali Z. Significance of heat shock protein-27 expression in patients with renal cell carcinoma. *Urology* 2004; **64(3)**: 474-8.
- 29- Foley WL, Terry BC, Jacoway JR. Malignant transformation of an odontogenic keratocyst: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 1991; **49(7)**: 768-71.
- 30- Ford PJ, Gemmell E, Hamlet SM, Hasan A, Walker PJ. Cross-reactivity of GroEL antibodies with human heat shock protein 60 and quantification of pathogens in atherosclerosis. *Oral Microbiology Immunology* 2005; **20**: 296-302.
- 31- Gabai VL, Meriin AB, Yaglom JA, Wei JY, Mosser DD, Sherman MY. Suppression of stress kinase JNK is involved in HSP72-mediated protection of myogenic cells from transient energy deprivation. HSP72 alleviates the stewss-induced inhibition of JNK dephosphorylation. *J Biol Chem* 2000; **275(48)**: 38088-94.
- 32- Gao Z, Mackenzie IC, Williams DM, Cruchley AT, Leigh I, Lane EB. Patterns of keratin-expression in rests of malassez and periapical lesions. *J Oral Pathol* 1988; **17**: 178-185.
- 33- Garcia X, Stein F. Nitric Oxide. *Pediatr Infect Dis* 2006; **17**: 55-57.
- 34- Garrido C, Gurbuxani S, Ravagnan L, Kroemer G. Heat shock proteins. Endogenous modulators of apoptotic cell death. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; **286**: 433-42.
- 35- Geisler JP, Geisler HE, Tammela J, Miller GA, Wiemann MC, Zhou Z. A study of heat shock protein 27 in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999; **72(3)**: 347-50.

- 36- Günhan Ö. *Oral ve Maksillofasiyal Patoloji*. Ankara: Atlas Kitapçılık Tic. Ltd. Şti; 2001.
- 37- Habich C, Kempe K, Gomez FJ, Lillicrap M, Van der Zee R, Burkart V, Kolb H. Heat shock protein 60: Identification of specific epitopes for binding to primary macrophages. *FEBS Letters* 2006; **580**: 115-120.
- 38- Habich C, Kempe K, Van der Zee R, Burkart V, Kolb H. Different heat shock protein 60 species share pro-inflammatory activity but not binding sites on macrophages. *FEBS Letters* 2003; **533**: 105-109.
- 39- Hamamoto Y, Nakajima T, Ozawa H. Ultrastructure of epithelial rests of malassez in human periodontal ligament. *Archs oral Biol* 1989; **3**: 179-185.
- 40- Hedges JC, Yamboliev IA, Ngo M, Horowitz B, Adam LP, Gerthoffer WT. p38 mitogen-activated protein kinase expression and activation in smooth muscle. *Am J Physiol* 1998; **275**: 527-534.
- 41- Holsinger FC, Owens CM, Raymond KA, Myers JN. Central mucoepidermoid carcinoma of the mandible. Tumorigenesis within a keratocyst. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; **128**: 718-720.
- 42- Huot J, Roy G, Lambert H, Chretien P, Landry J. Increased survival after treatments with anticancer agents of Chinese hamster cells expressing the human Mr 27,000 heat shock protein. *Cancer Res* 1991; **51(19)** : 5245-52.
- 43- Huumonen S, Orstavik D. Radiological aspects of apical periodontitis. *Endodontic Topics* 2002; **1**: 3-25.
- 44- Iwasaki T, Higashiyama M, Kuriyama K, Sasaki A, Mukai M, Shinkai K, Horai T, Matsuda H, Akedo H. NG-nitro-L-arginine methyl ester inhibits bone metastasis after modified intracardiac injection of human breast cancer cells in a nude mouse model. *Jpn J Cancer Res* 1997; **88(9)**: 861-6.
- 45- Kabakov AE, Gabai VL. Heat shock-induced accumulation of 70-kDa stress protein (HSP70) can protect ATP-depleted tumor cells from necrosis. *Exp Cell Res* 1995; **217(1)**: 15-21.
- 46- Kam PC, Ferch NI. Apoptosis: mechanisms and clinical implications. *Anaesthesia* 2000; **55(11)**: 1081-93.
- 47- Kaneko H, Hashimoto S, Enokiya Y, Ogiuchi H, Shimono M. Cell proliferation and death of Hertwig's epithelial root sheath in the rat. *Cell Tissue Res* 1999; **298**: 95-103.

- 48- Kaur J, Das SN, Srivastava A, Ralhan R. Cell surface expression of 70 kDa heat shock protein in human oral dysplasia and squamous cell carcinoma: correlation with clinicopathological features. *Oral Oncol* 1998; **34(2)**: 93-8.
- 49- Kaur J, Srivastava A, Ralhan R. Expression of 70-kDa heat shock protein in oral lesions: marker of biological stress or pathogenicity. *Oral Oncology* 1998; **34**: 496-501.
- 50- Kawazoe Y, Nakai A, Tanabe M, Nagata K. Proteasome inhibition leads to the activation of all members of the heat shock factor family. *Eur J Biochem* 1998; **255**: 356-362.
- 51- Kawazoe Y, Tanabe M, Sasai N, Nagata K, Nakai A. HSF3 is a major heat shock responsive factor during chicken embryonic development. *Eur J Biochem* 1999; **265(2)**: 688-97.
- 52- Kendall HK, Marshall RI, Bartold PM. Nitric oxide and tissue destruction. *Oral diseases* 2001; **7**: 2-10.
- 53- Kerr JF, Winterford CM, Harmon BV. Apoptosis. Its significance in cancer and cancer therapy. *Cancer* 1994; **73(8)**: 2013-26.
- 54- Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; **26(4)**: 239-57.
- Kaynak: Satchell PG, Gutmann JL, Witherspoon DE. Apoptosis: an introduction for the endodontist. *International Endodontic Journal* 2003; **36**: 237-245.
- 55- King RJ, Finley JR, Coffey AI, Millis RR, Rubens RD. Characterization and biological relevance of a 29-kDa, oestrogen receptor-related protein. *J Steroid Biochem* 1987; **27**: 471-475.
- 56- Kolar Z, Geierova M, Bouchal J, Pazdera J, Zboril V, Tvrdy P. Immunohistochemical analysis of the biological potential of odontogenic keratocysts. *J Oral Pathol Med* 2006; **35(2)**: 75-80.
- 57- Korkmaz Y, Bloch W, Behrends S, Schroder H, Addicks K, Baumann MA. No-cGMP signaling molecules in the rat epithelial rests of malassez. *Eur J Oral Sci* 2004; **112**: 55-60.
- 58- Kronfeld R. *Histopathology of the teeth and their surrounding structures*. 2nded. Philadelphia: Lea & Febiger; 1939. p:209. Kaynak: Ricucci D, Pascon EA, Ford TRP, Langeland K. Epithelium and bacteria in periapical lesions. *Oral Surg Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; **101**: 239-49.

- 59- Kumamoto H, Suzuki T, Ooya K. Immunohistochemical analysis of inducible nitric oxide synthase (iNOS) and heat shock proteins (HSPs) in ameloblastomas. *J Oral Pathol Med* 2002; **31(10)**: 605-11.
- 60- Landry J, Chretien P, Lambert H, Hickey E, Weber LA. Heat shock resistance conferred by expression of the human HSP27 gene in rodent cells. *J Cell Biol* 1989; **109(1)**: 7-15.
- 61- Lang D, Hubrich A, Dohle F, Terstesse M, Saleh H, Schmidt M, Pauels HG, Heidenreich S. Differential expression of heat shock protein 70 (hsp70) in human monocytes rendered apoptotic by IL-4 or serum deprivation *J Leukoc Biol* 2000; **68(5)**: 729-36.
- 62- Lee JC, Laydon JT, McDonnell PC, Gallagher TF, Kumar S, Green D. A protein kinase involved in the regulation of inflammatory cytokin biosynthesis. *Nature* 1994; **372**: 739-746.
- 63- Leimieux P, Oesterreich S, Lawrence JA, Steeg PS, Hilsenbeck SG, Harvey JM, Fuqua SA. The small heat shock protein hsp27 increases the invasiveness but decreases motility of breast cancer cells. *Invasion metastasis* 1997; **17**: 113-123.
- 64- Leonardi R, Pannone G, Magro G, Kudo Y, Takata T, Lo Muzio L. Differential expression of heat shock protein 27 in normal oral mucosa, oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 2002; **9(2)**: 261-6.
- 65- Leonardi R, Villari L, Caltabiano M, Travali S. Heat shock protein 27 expression in the epithelium of periapical lesions. *J Endod* 2001; **27(2)**: 89-92.
- 66- Li TJ, Browne RM, Matthews JB. Expression of epidermal growth factor receptors by odontogenic jaw cysts. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1993; **423(2)**: 137-44.
- 67- Li TJ, Kitano M, Chen XM, Itoh T, Kawashima K, Sugihara K, Nozoe E, Mimura T. Orthokeratinized odontogenic cyst: a clinicopathological and immunocytochemical study of 15 cases. *Histopathology* 1998; **32(3)**: 242-51.
- 68- Lin LM, Wang SL, Wu-Wang C, Chang KM, Leung C. Detection of epidermal growth factor receptor in inflammatory periapical lesions. *Int Endod J* 1996; **29(3)**: 179-84.
- 69- Loro LL, Vintermyr OK, Johannessen AC. Apoptosis in normal and diseased oral tissues. *Oral Diseases* 2005; **11**: 274-287.

- 70- Loyola AM, Cardoso SV, Lisa GS, Oliviera LJ, Mesquita RA, Carmo MAV, Aguiar MCF. Apoptosis in epithelial cells of apical radicular cysts *International endodontic journal* 2005; **38**: 465-469.
- 71- Macht LM, Elson CJ, Kirwan JR, Gaston JS, Lamont AG, Thompson JM, Thompson SJ. Relationship between disease severity and responses by blood mononuclear cells from patients with rheumatoid arthritis to human heat-shock protein 60. *Immunology* 2000; **99(2)**: 208-14.
- 72- MacLeod RI, Soames JV. Squamous cell carcinoma arising in an odontogenic keratocyst. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1988; **26(1)**: 52-7.
- 73- Makowski GJ, McGuff S, Van Sickels JE. Squamous cell carcinoma in a maxillary odontogenic keratocyst. *J Oral Maxillofac Surg* 2001; **59(1)**: 76-80.
- 74- Manfredi M, Vescovi P, Bonanini M, Porter S. Nevroid basal cell carcinoma syndrome: a review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; **33(2)**: 117-24.
- 75- Maurette PE, Jorge J, Moraes M. Conservative treatment protocol of odontogenic keratocyst: a preliminary study. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; **64**: 379-383.
- 76- Meghji, Lillicrap M, Maguire M, Tabona P, Gaston JSH, Poole S, Henderson B. Human chaperonin 60 (HSP60) stimulates bone resorption: structure/ function relationships. *Bone* 2003; **33**: 419-425.
- 77- Mese H, Sasaki A, Nakayama S, Yoshioka N, Yoshihama Y, Kishimoto K, Matsumura T. Prognostic significance of heat shock protein 27 (HSP27) in patients with oral squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 2002; **9(2)**: 341-4.
- 78- Minic AJ. Primary intraosseous squamous cell carcinoma arising in a mandibular keratocyst. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1992; **21(3)**: 163-5.
- 79- Mitchell RN, Cotran RS. Akut ve kronik iltihap. İçinde Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. *Robbins Temel Patoloji* Tavasslı basın yayın ve matbaacılık ltd.şti. İstanbul; 2003. pp. 33-59.
- 80- Moseley P. Stress proteins and the immune response. *Immunopharmacology* 2000; **48(3)**: 299-302.
- 81- Myoung H, Hong SP, Hong SD, Lee JI, Lim CY, Choung PH, Lee JH, Choi JY, Seo BM, Kim MJ. Odontogenic keratocyst: Review of 256 cases for recurrence

- and clinicopathologic parameters. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; **91(3)**: 328-33.
- 82- Nair PN, Pajarola G, Luder HU. Ciliated epithelium-lined radicular cysts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; **94(4)**: 485-93.
- 83- Nakamura N, Mitsuyasu T, Mitsuyasu Y, Taketomi T, Higuchi Y, Ohishi M. Marsupialization for odontogenic keratocysts: long-term follow-up analysis of the effects and changes in growth characteristics. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; **94(5)**: 543-53.
- 84- Neville B, Damm DD, Allen CM, Bouquet J. Oral & Maxillofacial pathology 2nd ed. Pennsylvania: WB Saunders Company; 2002.
- 85- Nickolaychuck B, McNicol A, Gilchrist J, Birek C. Evidence for a role of mitogen-activated protein kinases in proliferating and differentiating odontogenic epithelia of inflammatory and developmental cysts. *Oral Surg Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; **93**: 720-9.
- 86- Oesterreich S, Weng CN, Qui M, Hilsenbeck SG, Osborne CK, Fuqua SA. The small heat shock protein hsp27 is correlated with growth and drug resistance in human breast cancer cell lines. *Cancer Res* 1993; **53**: 4443-4448.
- 87- Oğuzülgen İK. Hava yolu hastalıklarında ekspirasyon havasındaki inflamasyon göstergeleri. *Toraks dergisi* 2000; **1(3)**: 65-70.
- 88- Özorun Y, Çobanoğlu Ü. Akut ve kronik inflamasyon. İçinde Kuzey GM, Özdamar ŞO, Zengeroğlu S. editörler. *Temel Patoloji*. Öncü Basımevi Ankara; 2007. pp. 45-73.
- 89- Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; **327(6122)**: 524-6.
- 90- Payne TF. An analysis of the clinical and histologic parameters of odontogenic keratocyst. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1972; **33**: 536-546.
- 91- Philipsen HP. On keratocysts in the jaws. *Tandlaegebladet* 1956; **60**: 963-80.
Kaynak: Chirapathomsakul D, Sastravaha P, Jansisyantont P. A review of odontogenic keratocysts and the behavior of recurrences. *Oral Surg Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; **101**: 5-9.

- 92- Piotrowicz RS, Weber LA, Hickey E, Levin EG. Accelerated growth and senescence of arterial endothelial cells expressing the small molecular weight heat-shock protein HSP27. *FASEB J* 1995; **9**: 1079-1084.
- 93- Pockley AG. Heat shock proteins as regulators of immune response. *The Lancet* 2003; **362**: 469-476.
- 94- Pockley AG. Heat shock proteins in health and disease: therapeutic targets or therapeutic agents. *Expert Rev Mol Med* 2001 Sep 21; **2001**: 1-21.
- 95- Pogrel MA. Treatment of keratocysts: the case for decompression and marsupialization. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; **63(11)**: 1667-73.
- 96- Potten CS. Apoptosis in oral mucosa: lessons from the crypt. A commentary. *Oral Dis* 2001; **(2)**: 81-5.
- 97- Regezzi JA, Sciubba JJ. *Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations* 3th ed. Pennsylvania: WB Saunders Company; 1989.
- 98- Richards EH, Hickey E, Weber L, Master JR. Effect of overexpression of the small heat shock protein HSP27 on the heat and drug sensitivities of human testis tumor cells. *Cancer Res* 1996; **56(10)**: 2446-51.
- 99- Ricucci D, Bergenholtz G. Histologic features of apical periodontitis in human biopsies. *Endodontic Topics* 2004; **8**: 68-87.
- 100- Rincon JC, Young WG, Bartold PM. The epithelial rests of malassez - a role in periodontal regeneration ? *J Periodontal Res* 2006; **41**: 245-252.
- 101- Ritossa FA. A new puffing pattern induced by temperature shock and DNP in drosophila. *Experianta* 1962; **18**: 571-573. Kaynak: Pockley AG. Heat shock proteins as regulators of immune response. *Lancet* 2000; **362(9382)**: 469-76.
- 102- Rodini CO, Batista AC, Lara VS. Comparative immunohistochemical study of the presence of mast cells in apical granulomas and periapical cysts: Possible role of mast cells in the course of human periapical lesions. *Oral Surg Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; **97**: 59-63.
- 103- Romano CC, Benedetto N, Catania MR, Rizzo A, Galle F, Losi E, Hasty DL, Rossano F. Commonly used antibiotics induce expression of Hsp 27 and Hsp 60 and protect human lymphocytes from apoptosis. *Int immunopharmacology* 2004; **4**: 1067-1073.
- 104- Rosselli M, Keller PJ, Dubey RK. Role of nitric oxide in the biology, physiology and pathophysiology of reproduction. *Hum Reprod Update* 1998; **4(1)**: 3-24.

- 105- Samali A, Holmberg CA, Sistonen Lea, Orrenius S. Thermotolerance and cell death are distinct cellular responses to stress: dependence on heat shock proteins. *FEBS Lett* 1999; **461(3)**: 306-1.
- 106- Satchell PG, Gutmann JL, Witherspoon DE. Apoptosis: an introduction for the endodontist. *International Endodontic Journal* 2003; **36**: 237-245.
- 107- Schmitt CA, Lowe SW. Apoptosis and therapy. *J Pathol* 1999; **187(1)**: 127-37.
- 108- Seymour L, Bezwoda WR, Meyer K. Tumor factors predicting for prognosis in metastatic breast cancer. The presence of p24 predicts for response to treatment and duration of survival. *Cancer* 1990; **66**: 2390-2394.
- 109- Shaw CA, Taylor EL, Megson IL, Rossi AG. Nitric oxide and the resolution of inflammation: implications for atherosclerosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005; **100(1)**: 67-71.
- 110- Siar CH, Ng KH. Squamous cell carcinoma in an orthokeratinised odontogenic keratocyst. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1987; **16(1)**: 95-8.
- 111- Somaes JV, Southam JC. *Oral Pathology* 2nd edition. Newyork: Oxford University Press Inc.; 1993.
- 112- Soltys BJ, Gupta RS. Cell surface localization of the 60 kDa heat shock chaperonin protein (hsp60) in mammalian cells. *Cell Biology International* 1997; **21(5)**: 315-320.
- 113- Stoeke D, Engel K, Campbell DG, Cohen P, Gaestel M. Identification of MAPKAP kinase 2 as a major enzyme responsible for the phosphorylation of the small mammalian heat shock proteins. *FEBS Lett* 1992; **313**: 307-313.
- 114- Stuehr DJ. Enzymes of the L-arginine to nitric oxide pathway. *J Nutr* 2004; **134**: 2748-2751.
- 115- Suzuki H, Sugimura H, Hashimoto K. Overexpression of heat shock protein 27 is associated with good prognosis in the patient with oral squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2007; **45(2)**: 123-9.
- 116- Suzuki T, Kumamoto H, Ooya K, Motegi K. Expression of inducible nitric oxide synthase and heat shock proteins in periapical inflammatory lesions. *J Oral Pathol Med* 2002; **31**: 488-493.
- 117- Tabeta K, Yamazaki H, Hotokezaka H, Yoshie H, Hara K. Elevated humoral immune response to heat shock protein 60 (hsp60) family in periodontitis patients. *Clin Exp Immunol* 2000; **120**: 285-293.

- 118- Tahsinoğlu, M, Çöloğlu AS, Erseven G. *Genel Patoloji*. İstanbul: İ.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Yayınları.; 1984.
- 119- Takahashi K. Microbiological, pathological, inflammatory, immunological and molecular biological aspects of periradicular disease. *Int Endod J* 1998; **31(5)**: 311-25.
- 120- Takayama S, Reed JC, Homma S. Heat-shock proteins as regulators of apoptosis. *Oncogene* 2003; **22(56)**: 9041-7.
- 121- Takeichi O, Hayashi M, Tsurumachi T, Tomita T, Ogihara H, Ogiso B, Saito T. Inducible nitric oxide synthase activity by interferon-gamma-producing cells in human radicular cysts. *Int Endod J* 1999; **32(2)**: 124-30.
- 122- Takeichi O, Saito I, Hayashi M, Tsurumachi T, Saito T. Production of human-inducible nitric oxide synthase in radicular cysts. *J Endod* 1998; **24(3)**: 157-60.
- 123- Talic NF, Evans CA, Daniel JC, Zaki AE. Proliferation of epithelial rests of Malassez during experimental tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2003; **123(5)**: 527-33.
- 124- Thoma KH. A histo-pathological study of the dental granuloma and diseased root apex. *J Nat Dent Assoc* 1917; **4**: 1075-1090. Ricucci D, Bergenholtz G. Histologic features of apical periodontitis in human biopsies. *Endodontic Topics* 2004; **8**: 68-87.
- 125- Thor A, Benz C, Moore D, Goldman E, Edgerton S, Landry J. Stress response protein (srp-27) determination in primary human breast carcinomas: clinical, histologic and prognostic correlations. *J Natl Cancer Inst* 1991; **83**: 170-178.
- 126- Tissieres A, Mitchell HK, Tracy UM. Protein synthesis in salivary glands of *Drosophila melanogaster*: relation to chromosome puffs. *J Mol Biol* 1974; **84(3)**: 389-98. Kaynak: Pockley A.G. Heat shock proteins as regulators of immune response. *The Lancet* 2003; **362**: 469-476.
- 127- Todryk SM, Gough MJ, Pockley AG. Facets of heat shock protein 70 show immunotherapeutic potential. *Immunology* 2003; **110(1)**: 1-9.
- 128- Trobinejad M. The role of immunological reactions in apical cyst formation and the fate of epithelial cells after root canal therapy: a theory. *International Journal of Oral Surgery* 1983; **12**: 14-22.
- 129- Trowbridge HO, Emling RC. *Inflammation A review of the process* 5th ed. Illionis: Quintessence Publishing Co, Inc.; 1997

- 130- Van Cruchten S, Van Den Broeck W. Morphological and biochemical aspects of apoptosis, oncosis and necrosis. *Anat Histol Embryol* 2002; **31(4)**: 214-23.
- 131- Van't Hof RJ, Ralston SH. Nitric oxide and bone. *Immunology* 2001; **103(3)**: 255-61.
- 132- Villalobo A. Nitric oxide and cell proliferation. *FEBS J* 2006; **273(11)**: 2329-44.
- 133- Wagner M, Hermanns I, Bittinger F, Kirkpatrick CJ. Induction of stress proteins in human endothelial cells by heavy metal ions and heat shock. *Am J Physiol* 1999; **277**: 1026-33
- 134- Walter JB, Hamilton MC, Israel MS. *Principles of Pathology for Dental Students*. Edinburgh: Longman Group Limited; 1981.
- 135- Welch WJ, Suhan JP. Morphological study of the mammalian stress response: characterization of changes in cytoplasmic organelles, cytoskeleton, and nucleoli, and appearance of intranuclear actin filaments in rat fibroblasts after heat-shock treatment. *J Cell Biol* 1985; **101(4)**: 1198-211.
- 136- Westerheide SD, Morimoto RI. Heat shock response modulators as therapeutic tools for diseases of protein conformation. *J Biol Chem* 2005; **39**: 33097-33100.
- 137- Yamashiro T, Fujiyama K, Fukunaga T, Wang Y, Takano-Yamamoto T. Epithelial rests of Malassez express immunoreactivity of TrkA and its distribution is regulated by sensory nerve innervation. *J Histochem Cytochem* 2000; **48(7)**: 979-84.
- 138- Yamazaki K, Ueki-Maruyama K, Honda T, Nakajima T, Seymour GJ. Effect of periodontal treatment on the serum antibody levels to heat shock proteins. *Clin Exp Immunol* 2004; **135(3)**: 478-82.
- 139- Yenari MA, Liu J, Zheng Z, Vexler ZS, Lee JE, Giffard RG. Antiapoptotic and anti-inflammatory mechanisms of heat shock protein protection. *Ann N Y Acad Sci* 2005; **1053**: 74-83.
- 140- Yoshida H, Onizawa K, Yusa H. Squamous cell carcinoma arising in association with an orthokeratinized odontogenic keratocyst. Report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 1996; **54(5)**: 647-51.
- 141- Yoshinori K, Tanabe M, Sasai N, Nagata K, Nakai A. HSF3 is a major heat shock responsive factor during chicken embryonic development. *Eur J Biochem* 1999; **265**: 688-697.

- 142- Yost HJ, Petersen RB, Lindquist S. RNA metabolism: strategies for regulation in the heat shock response. *Trends Genet* 1990; **6(7)**: 223-7.
- 143- Zhao YF, Wei JX, Wang SP. Treatment of odontogenic keratocysts: a follow-up of 255 Chinese patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; **94(2)**: 151-6.
- 144- Zügel U, Kaufmann SH. Role of heat shock proteins in protection from and pathogenesis of infectious disease. *Clin Microbiol Rev* 1999; **12(1)**: 19-39.

ETİK KURUL KARARI



İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ YEREL ETİK KURUL TUTANAĞI

Toplantı Tarihi : 08/06/2005

Toplantı Yeri : Behçet Kütüphanesi Pembe Salon

Toplantı Sayısı : 6

Sorumlu araştırmacılığını Üniversitemiz Dişhekimliği Fakültesi Klinik Bilimler Bölümü Ağız Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Sami YILDIRIM'ın üstlendiği ve Araştırma Görevlisi Dt.Selçuk ERKUT'un yürüteceği 2005/668 protokol numaralı "Apikal granülom ve kistlerde nitrik oksit sintaz ve heat shock proteinlerinin araştırılması" başlıklı tez çalışması kurulumuzda incelendi etik yönden bir sakınca taşımadığı görüldü, uygulamaya konulabileceğine karar verildi.

Prof.Dr. Yaman TEKANT

Etik Kurul Başkanı (Dekan Yardımcısı)

Prof.Dr. Aykan CANBERK

Farmakoloji ve Kli.F. A.D

Prof.Dr. Berrin UMMAN

Kardiyoloji Anabilim Dalı

Prof.Dr. Beyhan ÖMER

Biyokimya A.D

Prof.Dr. Cahide GÖKKUŞU

Biokimya A.D

Prof.Dr. Kamil PEMBEÇİ

Anesteziyoloji A.D.

Prof.Dr. Mübeccel DEMİRKOL

Çocuk Sağ. Ve Hast. A.D

Prof.Dr. Nuran YILDIRIM

Deontoloji ve Tıp Tarihi A.D

Prof.Dr. Oğuzhan ÇOBAN

Nöroloji A.D.

Prof.Dr. Pınar SAİP

İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü

Prof.Dr. Selim BADUR

Mikrobiyoloji ve Kli.Mik. A.D

Prof.Dr. Veli UYSAL

Patoloji A.D

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	SELÇUK	Soyadı	ERKUT
Doğ.Yeri	İSTANBUL	Doğ.Tar.	04.11.1977
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	38632763840
Email	salcukerkut@hotmail.com	Tel	0212 495 29 92

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ DİŞHEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ AĞIZ, DİŞ, ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI	--
Yük.Lis.		
Lisans	İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ DİŞHEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ	2000
Lise	T.E.D. ZONGULDAK KOLEJİ	1995

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	ARAŞTIRMA GÖREVLİSİ	İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ DİŞHEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ AĞIZ, DİŞ, ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI	2001-2007
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İNGİLİZCE	İYİ	İYİ	İYİ		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MICROSOFT WORD	İYİ
MICROSOFT EXCEL	ORTA