

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

TAM GÖMÜLÜ ÜST KANIN VE ALT YIRMİ YAŞ DİŞLERİNİN
FOLİKÜLLERİNİN PROLİFERATİF POTANSİYELİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

ALPER TUFAN

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Nurgül Kömerik

Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim
Birimi tarafından 3099-D-12 Proje numarası ile desteklenmiştir

Tez No: 92

2013-İSPARTA

KABUL VE ONAY SAYFASI

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğüne;

Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim** Dalı Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : 23 / 09 / 2013

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Nurgül KÖMERİK
Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Üye : Prof. Dr. Hakkı TANYERİ
İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Üye : Prof. Dr. Zuhâl KIRZIOĞLU
Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Pedodonti Anabilim Dalı

Üye : Yrd. Doç. Dr. Gülperi KOÇER
Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Üye : Yrd. Doç. Dr. Müge ÇINA AKSOY
Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

ONAY: Bu doktora tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Nejdî ADANIR
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Doktora eğitimim boyunca emeğini, bilgisini, tecrübesini ve desteğini benden esirgemeyen, kendisinden pek çok şey öğrendiğim sevgili danışman hocam Doç. Dr. Nurgül KÖMERİK'e,

Tez çalışmama maddi destek sağlayan S.D.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne,

Eğitimime pek çok katkıları bulunan hocalarım Prof. Dr. Şenol TÜZÜM, Prof. Dr. Timuçin BAYKUL, Yrd. Doç. Dr. Gülperi KOÇER, Yrd. Doç. Dr. Müge ÇINA AKSOY ve Yrd. Doç. Dr. Bilge ÇADIR'a,

Tez çalışmama ait örneklerin histopatolojik ve immünohistokimyasal incelemelerini yapan Prof. Dr. F. Nilgün KAPUCUOĞLU'na,

Tez çalışmama ait örnekleri histopatolojik ve immünohistokimyasal inceleme için hazırlayan başta Vasfi BARAN olmak üzere S.D.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Laboratuvarı'nın tüm çalışanlarına,

Tez çalışmama ait bulguların istatistiksel analizlerini yapan Yrd. Doç. Dr. Özgür KOŞKAN'a,

Olmasaydı yoktum diyebileceğim tek insan sevgili anneme,

Stresimi atmamda bana yardımcı olan canım babama ve sevgili kardeşime,

'Hayatı çekilir kılan' sevgili eşime ve dünyalar güzeli çocuklarıma,

Eğitimim boyunca benden yardım ve desteğini esirgemeyen asistan arkadaşlarıma teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay Sayfası	ii
Önsöz	iii
İçindekiler	iv
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vii
Resimler Dizini	viii
Tablolar Dizini	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİ	2
2.1. Dişlerin Histolojik Yapısı	2
2.2. Dişlerin Embriyolojisi	6
2.3. Diş Sürmesi	10
2.4. Gömülü Dişler	13
2.5. Gömülü Dişlerin Tedavisi	18
2.5.1. Gömülü Dişlerin Çekimi	18
2.5.1.1. Gömülü Dişlerin Çekim Endikasyonları	19
2.5.1.2. Gömülü Dişlerin Çekim Kontrendikasyonları	20
2.6. Dental Folikül	21
2.6.1. Dental Folikülden Gelişebilen Patolojik Oluşumlar	23
2.6.1.1. Dentigeröz Kist	23
2.6.1.2. Keratokistik Odontojenik Tümör	25
2.6.1.3. Ameloblastoma	27

2.7. Hücre Döngüsü	28
2.8. Hücre Proliferasyonu Belirleme Yöntemleri	30
2.8.1. Mitoz Sayımı	30
2.8.2. Timidin İle İşaretleme	30
2.8.3. Bromodeoksiüridin İle İşaretleme	31
2.8.4. Flow Sitometrik DNA Analizi	32
2.8.5. Histon Mesajcı RNA in situ Hibridizasyonu	33
2.8.6. Argirofili Nükleolar Organize Edici Bölgelerin Görüntülenmesi	34
2.8.7. İmmünohistokimya	35
2.8.7.1. Ki-67 Proteini	37
2.8.7.2. Minichromosome Maintenance Proteini 2	39
2.8.7.3. Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü	40
3. GEREÇ ve YÖNTEM	43
3.1. Gereç	43
3.2. Yöntem	44
3.2.1. Örneklerin Toplanması	44
3.2.2. Laboratuvar İşlemleri	45
3.2.2.1. Doku Takibi	45
3.2.2.2. Blok Hazırlama	46
3.2.2.3. Kesit Alma	46
3.2.2.4. Hematoksilen-Eozin Boyama	46
3.2.2.5. İmmünohistokimyasal Boyama	47
3.2.3. Histopatolojik İnceleme	48
3.2.4. İmmünohistokimyasal İnceleme	48
3.2.5. İstatistiksel Analiz	49

4. BULGULAR	51
4.1. Tanımlayıcı Bulgular	51
4.2. Örtücü Epitelere Ait İmmünohistokimyasal Bulgular	54
4.3. Epitel Artıklarına Ait İmmünohistokimyasal Bulgular	59
4.4. Hem Örtücü Epitel Hem de Epitel Artığı Bulunan Foliküllere Ait İmmünohistokimyasal Bulgular	62
4.5. Ki-67, MCM-2 ve EGFR İşaretleyicilerinin Karşılaştırılması	63
4.6. Dental Foliküllere Ait Enflamasyon Bulguları	64
5. TARTIŞMA	67
6. SONUÇ	85
ÖZET	87
ABSTRACT	88
KAYNAKLAR	89
EKLER	
EK 1. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Raporu	111
EK 2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	113
EK 3. Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi Destekleme Protokolü	118
ÖZGEÇMİŞ	119

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AgNOR	: Gümüş Nitrat İle Boyanabilen NOR
BrdU	: 5- Bromodeoksiüridin
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
G ₀	: Gap 0 Fazı
G ₁	: Gap 1 Fazı
G ₂	: Gap 2 Fazı
MCM	: Minichromosome Maintenance
MCM-2	: Minichromosome Maintenance Proteini 2
NOR	: Nükleolar Organize Edici Bölgeler
Ort	: Ortalama
pH	: Potansiyel Hidrojen
rDNA	: Ribozomal Deoksiribonükleik Asit
RNA	: Ribonükleik Asit
rRNA	: Ribozomal Ribonükleik Asit
S	: Sentez Fazı
Sh	: Standart Hata
%	: Yüzde
µm	: Mikrometre

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Tomurcuk Safhası.	7
Resim 2. Takke Safhası.	8
Resim 3. Çan Safhası.	9
Resim 4. Dental Foliküle Ait Örtücü Epitel.	52
Resim 5. Dental Folikülde Bağ Dokusu İçerisinde Bulunan Epitel Artıkları.	52
Resim 6. Örtücü Epitelde Ki-67 Ekspresyonu.	54
Resim 7. Örtücü Epitelde MCM-2 Ekspresyonu.	55
Resim 8. Örtücü Epitelde EGFR Ekspresyonu.	55
Resim 9. Dental Folikülde Bağ Dokusu İçerisinde Bulunan Epitel Artıklarında EGFR Ekspresyonu.	60

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Süt Dişlerinin Sürme Zamanları.	12
Tablo 2. Daimi Dişlerin Sürme Zamanları.	13
Tablo 3. Gömülü Yirmi Yaş Dişi İnsidansı.	15
Tablo 4. Gömülü Kanin Diş İnsidansı.	16
Tablo 5. Gömülü Üst Kanin Dişi İnsidansı.	17
Tablo 6. Gömülü Üst Kanin ve Alt Yirmi Yaş Dişlerinin Tüm Gömülü Dişler İçindeki Oranı.	18
Tablo 7. Dentigeröz Kist ile Gömülü Üst Kanin ve Alt Yirmi Yaş Dişleri Arasındaki İlişki.	25
Tablo 8. Keratokistik Odontojenik Tümörün Gömülü Üst Kanin ve Alt Yirmi Yaş Dişleri ile İlişkili Olarak Görülme Oranları.	27
Tablo 9. Katılımcıların Tanımlayıcı Özellikleri.	51
Tablo 10. Dental Foliküllerde Örtücü Epitel ve/veya Epitel Artığı Varlığı.	53
Tablo 11. Gruplar Arasında Örtücü Epitel Ki-67, MCM-2 ve EGFR Skoru Farkı.	56
Tablo 12. Gruplarda Cinsiyetler Arası Örtücü Epitel Ki-67, MCM-2 ve EGFR Skoru Farkı.	57
Tablo 13. Gruplarda Örtücü Epitel Ki-67, MCM-2, EGFR Skoru ile Yaş İlişkisi.	58
Tablo 14. Gruplar Arası Epitel Artığı EGFR Skoru Farkı.	59
Tablo 15. Gruplarda Cinsiyetler Arası Epitel Artığı EGFR Skoru İlişkisi.	60
Tablo 16. Gruplarda Epitel Artığı EGFR Skoru ile Yaş İlişkisi.	61
Tablo 17. Örtücü Epitel EGFR Skoru ile Epitel Artığı EGFR Skoru Farkı.	62
Tablo 18. Örtücü Epitel Ki-67 ve Örtücü Epitel MCM-2 Skoru Farkı.	63
Tablo 19. Örtücü Epitel Ki-67, MCM-2 ile Örtücü Epitel EGFR Skoru İlişkisi.	63
Tablo 20. Gruplarda Dental Folikül Enflamasyon Skorları.	64
Tablo 21. Gruplar Arası Dental Folikül Enflamasyon Skoru İlişkisi.	64
Tablo 22. Gruplarda Cinsiyet ile Dental Folikül Enflamasyon Skoru İlişkisi.	65
Tablo 23. Gruplarda Dental Folikül Enflamasyon Skoru ile Yaş İlişkisi.	65
Tablo 24. Enflamasyon Skoru-Örtücü Epitel Ki-67, MCM-2, EGFR ve Epitel Artığı EGFR Skoru İlişkisi.	66
Tablo 25. Asemptomatik Dental Foliküllerde Gözlenen Patoloji İnsidansı.	69

Tablo 26. Dentigeröz Kist ve Keratokistik Odontojenik Tümörün Gömülü Üst Kanin ve Alt Yirmi Yaş Dişleri ile Bağlantılı Görülme Sıklığı. 75

1. GİRİŞ

Gömülü dişlere ait dental folikülden kist ve tümör gibi patolojiler gelişebilmektedir.

Tam gömülü alt yirmi yaş ve üst kanin dişleri en fazla gömülü kalan dişlerdir. Ancak alt yirmi yaş dişleri üst kanin dişlere oranla daha fazla gömülü kalmaktadır. Dental folikülden gelişen patolojilerin gömülü üst kanin dişlere oranla alt yirmi yaş dişleri ile ilişkili olarak daha sık karşımıza çıktığı görülmektedir. Bu durumun alt yirmi yaş dişlerinin daha fazla gömülü kalmasından mı yoksa bu dişlere ait foliküllerin daha patolojik olmasından mı kaynaklı olduğu yönünde literatürde herhangi bir çalışma mevcut değildir.

Ki-67 ve MCM-2 proliferasyon gösteren hücrelerde ekspresyon alan proteinlerdir. Günümüzde her iki işaretleyici de hücre proliferasyonu belirlemek amacıyla kullanılmaktadır. EGFR hücre membranında lokalize bir reseptördür. Bu reseptöre bağlanan ligandlar hücrelerde proliferasyon da dahil çeşitli cevapların oluşmasına neden olmaktadır. Hücrelerde ekspresyon alan EGFR, mevcut hücre proliferasyonunu göstermese de hücrelerin proliferasyon kapasitelerini yansıtmaktadır.

Bu çalışmada tam gömülü üst kanin ve alt yirmi yaş dişlerinin dental foliküllerine ait epitel hücrelerinin proliferatif kapasitesinin ve dolayısı ile patoloji oluşturma potansiyellerinin Ki-67, MCM-2 ve EGFR işaretleyicileri kullanılarak araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİ

2.1. Dişlerin Histolojik Yapısı

Dişler, histolojik olarak mine, dentin, sement ve pulpa olmak üzere 4 yapıdan oluşur (Avery 2002, Ross et al., 2010).

Mine

Mine, dişin kronunu kaplayan mineralize bir dokudur (Gartner and Hiatt 2007, Ross et al., 2010). İnsan vücudundaki en sert yapı olan mine, bağ dokusundan oluşan ve canlı hücreler içeren kemiğin aksine epitel kökenli ve hücreden tamamen yoksun mineralize bir doku olması nedeni ile eşsizdir (Avery 2002, Ross et al., 2010). Hücreden yoksun olması nedeni ile bir kez oluşuktan sonra yenilenemez (Ross et al., 2010).

Minenin ağırlık olarak % 96'sı inorganik maddelerden, % 1'i organik maddelerden ve % 3'ü sudan oluşur (Avery 2002, Junqueira and Carneiro 2005). Hacim olarak ise % 89'u inorganik maddelerden, % 2'si organik maddelerden ve % 9'u sudan oluşur (Avery 2002). İnorganik kısmın büyük bir bölümünü hidroksiapatit kristalleri meydana getirir (Junqueira and Carneiro 2005). Minede bulunan hidroksiapatit kristallerinin boyutu diğer mineralize dokularda bulunanlardan daha büyüktür. Dentin, sement ve kemikte bulunan hidroksiapatit kristallerinden 10 kat daha geniş ve kalın, 1000 kat daha uzundurlar. Hidroksiapatit kristallerinin yanı sıra inorganik kısımda kalsiyum karbonat, sodyum, potasyum, magnezyum ve florür gibi maddeler de bulunur (Avery 2002, Junqueira and Carneiro 2005). Minenin organik kısmını ise amelogenin (% 80-90), ameloblastin (% 5-10) ve enamelin (% 1-5) adı verilen proteinler oluşturur (Simmer and Hu 2001, Avery 2002, Gartner and Hiatt 2007, Ross et al., 2010).

Minenin temel yapı taşı mine prizmalarıdır. Ameloblastlar tarafından yapılan, anahtar deliği şeklinde olan bu prizmalar mine-dentin sınırından mine yüzeyine kadar uzanır (Avery 2002, Ross et al., 2010). Mine prizmaları, şişkin olan baş kısımları yukarıda krona doğru ve kuyruk adı verilen ince kısımları aşağıda köke

doğru olacak şekilde yerleşmiştir. Mine prizmaları birbirlerine interprizmatik mine aracılığı ile bağlanırlar.

Mineyi meydana getiren uzun, sütun şeklinde hücreler olan ameloblastlar çok sayıda mitokondri, endoplazmik retikulum ve oldukça gelişmiş olan golgi kompleksi içerir. Ameloblast hücrelerinin tomes uzantısı adı verilen, mine matrisini oluşturan proteinleri içeren ve çok sayıda salgı granülleri bulunan uzantıları vardır. Mine matrisi bu uzantılardan salgılanır. Daha sonra mine matrisi, üzerine biriken inorganik maddelerle mineralize olur (Nanci 2003, Gartner and Hiatt 2007, Junqueira and Carneiro 2005, Ross et al., 2010). Mine sentezi tamamlandıktan sonra ameloblastlar, mine organına ait hücrelerle birleşerek indirgenmiş mine epitelini meydana getirirler (Avery and Chiego 2006).

Dentin

Dişin gövdesini oluşturan yüksek oranda mineralize bir doku olan dentin, dişin kronunda mine, kökünde ise sement ile örtülüdür. Pulpa için koruyucu bir örtü ve mine için destek görevi görür. Yüksek mineral içeriği nedeni ile sement ve kemikten daha sert ancak mineden daha yumuşak olan dentin, vücuttaki en sert ikinci yapıdır. Dentin, hücreden yoksun minenin aksine odontoblast hücrelerinin uzantıları ve nöronlar içerdiğinden canlı bir dokudur (Avery 2002, Gartner and Hiatt 2007, Ross et al., 2010).

Dentinin ağırlık olarak % 70'ini inorganik maddeler, % 20'sini organik maddeler ve % 10'unu su oluşturur. Hacim olarak ise % 47'si inorganik maddelerden, % 32'si organik maddelerden ve % 21'i sudan oluşmaktadır (Avery 2002). İnorganik içeriğin büyük bölümünü minedekine oranla daha küçük boyutta olan hidroksiapatit kristalleri meydana getirir (Avery 2002, Junqueira and Carneiro 2005, Gartner and Hiatt 2007). Hidroksiapatit kristallerine ek olarak az miktarda florür, kalsiyum karbonat, çinko ve magnezyum gibi maddeler de bulunur (Avery 2002). Dentinin organik içeriğinin büyük bölümünü kollajen (% 85-90) oluşturur (Avery 2002, Gartner and Hiatt 2007). Bu kollajen içeriğinin çoğu Tip-I kollajenden oluşmaktadır ve az miktarda Tip-V ve Tip-VI kollajen de bulunur. Organik bölümde kollajene ek olarak fosfoproteinler, karboksiglutamat içerikli proteinler, asidik

glikoproteinler, plazma proteinleri, yağlar ve büyüme faktörleri bulunur (Avery 2002).

Dentini oluşturan hücelere odontoblast adı verilir. Ameloblastlar gibi odontoblastlar da sütun şeklinde, çok gelişmiş bir endoplazmik retikuluma, büyük bir golgi aygıtına ve çok miktarda protein sentezi ve salgısı yapan organellere sahip hücrelerdir (Ross et al., 2010). Mine yapımı tamamlandıktan sonra yok olan ameloblastların aksine odontoblastlar, dentin yapımı tamamlandıktan sonra da varlıklarını devam ettirirler. Bu nedenle dentin kendini tamir edebilme yeteneğine sahiptir (Gartner and Hiatt 2007, Ross et al., 2010).

Odontoblastlar, pulpanın periferinde yerleşmişlerdir ve odontoblast uzantıları adı verilen stoplazmik uzantıları ise dentinin içerisinde bulunan tünel benzeri boşlukları doldurur. Ekstrasellüler sıvı ile dolu olan bu boşluklar dentin tübülleri olarak adlandırılır ve dişin kron kısmında pulpadan dentin-mine birleşimine, kök kısmında ise pulpadan dentin-sement birleşimine kadar uzanırlar (Gartner and Hiatt 2007).

Sement

Dişin kök yüzeyini kaplayan mineralize bir doku olan sementin mineralizasyon oranı, mine ve dentinden daha azdır. Kemikte bulunan osteosit benzeri sementosit adlı hücrelerin varlığı nedeni ile kemiğe benzemekle beraber kemikte bulunan havers kanalları, kan damarları ve sinirden yoksundur (Avery 2002, Junqueira and Carneiro 2005, Gartner and Hiatt 2007, Ross et al., 2010).

Sementin ağırlık olarak % 45-50'sini inorganik maddeler, % 50-55'ini organik maddeler ve su meydana getirir (Avery 2002, Junqueira and Carneiro 2005). İnorganik kısmının büyük bölümünü mine ve dentinde olduğu gibi hidroksiapatit kristalleri oluşturmakla birlikte magnezyum, florür, çinko ve sodyum gibi maddeler de içerir (Gonçalves et al., 2005). Organik kısmın büyük bölümünü Tip-I (% 90) ve Tip-III kollajen oluşturur. Kollajene ek olarak fibronektin, osteopontin, osteokalsin ve alkalin fosfataz gibi proteinler bulunur (Eliades et al., 2005).

Sement, sementoblast adı verilen hücreler tarafından yapılır. Sementoblastlar sementin periodontal ligamente komşu olan dış yüzeyinde bulunurlar.

Sement, asellüler (primer) sement ve sellüler (sekonder) sement olmak üzere iki tiptedir (Bonucci 2007). Sement yapımı devam ettikçe bazı sementoblastlar sementin içerisinde lakün adı verilen boşluklarda hapsolurler (Avery and Chiego 2006). Bu hücrelere sementosit adı verilir ve uzantıları laküne bağlı kanalikül vasıtası ile periodontal ligamente uzanır (Gartner and Hiatt 2007). Sementosit içeren sement sellüler, içermeyen ise asellüler sement olarak adlandırılır. Sementoblastlar ise hem sellüler, hem de asellüler sementte bulunur. Asellüler sement kökün koronal yarısında, sellüler sement ise apikal yarısında yer alır (Avery and Chiego 2006, Gartner and Hiatt 2007).

Pulpa

Pulpa, kan damarları ve sinirden zengin gevşek bir bağ dokusudur (Ross et al., 2010). Dentinle çevrelenmiş olan pulpa dişin kronunda pulpa odası, kökünde ise kök kanalı adı verilen boşlukta bulunur (Avery 2002). Pulpanın kronunda yer alan bölümüne koronal pulpa, kökte yer alan bölümüne ise radiküler pulpa adı verilir. Yapı olarak aynı olmalarına rağmen kron pulpası, radiküler pulpaya oranla daha geniştir ve daha fazla hücre, kan damarı ve sinir içerir (Avery and Chiego 2006). Pulpa kök ucunda bulunan apikal foramen aracılığı ile periodontal ligament ile ilişkidir (Gartner and Hiatt 2007).

Merkezine pulpa çekirdeği adı verilen pulpa, bu çekirdeğin etrafında bulunan üç tabakadan oluşur. En dışta bulunan ve dentine komşu olan tabaka odontoblastik tabaka olarak isimlendirilir ve tek kat odontoblast hücreleri içerir. Odontoblastik tabakanın altında hücreden yoksun tabaka bulunur. Hücreden yoksun tabakanın altında ise pulpa çekirdeğine komşu olan hücreden zengin tabaka bulunur (Gartner and Hiatt 2007).

Fibroblastlar, pulpada en fazla bulunan hücrelerdir ve pulpanın ekstrasellüler matrisini oluşturan başta Tip-III kollajen olmak üzere farklı kollajenler (Tip-I, Tip-IV, Tip-V) yanında proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar gibi proteinleri sentezlerler (Avery 2002, Avery and Chiego 2006). Pulpada fibroblastlardan başka odontoblastlar, Schwann hücreleri, endotel hücreleri, diferansiye olmamış hücreler, makrofajlar ve lenfositler bulunur (Avery and Chiego 2006).

2.2. Dişlerin Embriyolojisi

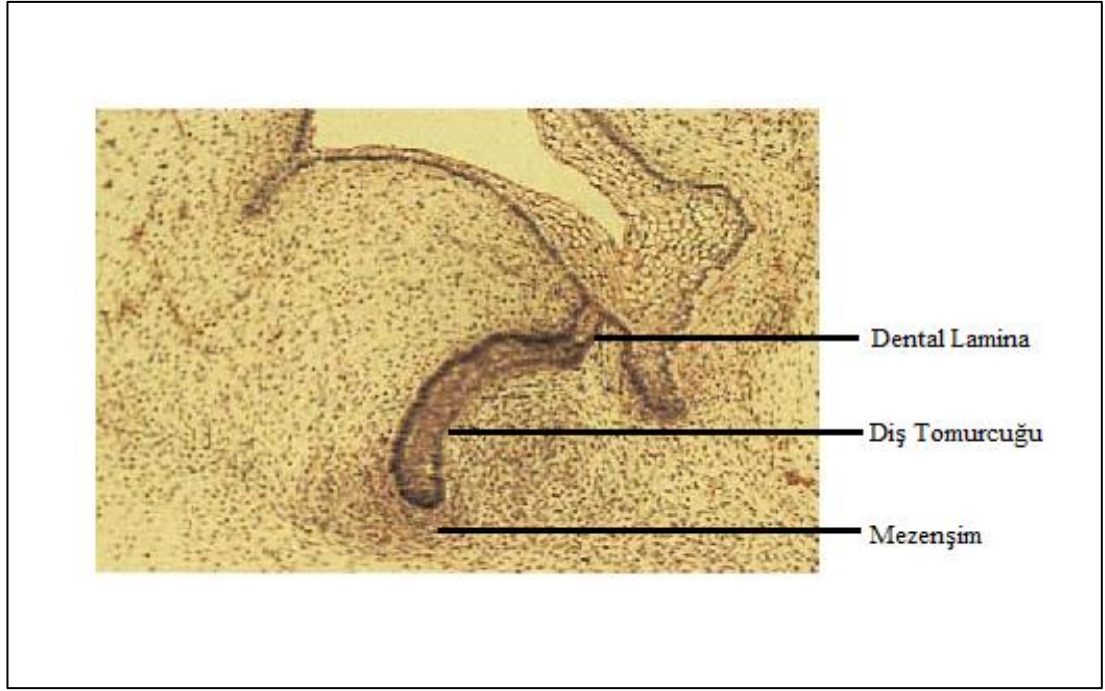
İnsan embriyosu 3 haftalık olmadan önce stomodeum oluşur. Embriyonun anterior ucunda ektoderm, invajinasyona uğrayarak endoderm ile birleşir ve böylece primitif ağız ve bukkofaringeal membran oluşur. Primitif ağız ektoderm ile örtülüdür. Oral epitel meydana getiren ektodermin altında ise mezenşim (ektomezenşim) bulunur (Melfi and Alley 2000).

Diş gelişimi epitelyal-mezenşimal etkileşim, morfogenez ve mineralizasyonu içeren çok sayıda karmaşık biyolojik süreci içerir (Chandra 2007). İnsanlarda bulunan 20 adet süt dişi ve 32 adet daimi diş oral epitel hücreleri ve mezenşimal hücreler arasındaki etkileşim sonucu oluşur. Dişler morfolojik olarak farklı olsa da, temel gelişim süreci her diş için aynıdır (Avery and Chiego 2006, Chandra 2007).

İnsanlarda diş gelişimi embriyo 5-6 haftalık iken dental laminanın oluşumu ile önce mandibuler anterior bölgede, hemen sonra maksiller anterior bölgede başlar ve süreç her iki çenede posteriora doğru devam eder. Dental lamina gelecekte alveoler proçesin yer alacağı bölge üzerinde bulunan oral epitelin ince bir bant şeklinde alttaki mezenşime doğru proliferasyonu ile oluşur (Avery 2002, Melfi and Alley 2000).

Diş gelişimi, oral epitelin alttaki mezenşime doğru büyümesi sonucu dental laminadan gelişen mine organının aldığı şekle göre tomurcuk, takke ve çan safhası olarak isimlendirilen bir dizi safha ile karakterizedir (Avery and Chiego 2006, Melfi and Alley 2000). Bu safhalar boyunca diş jermi ile mine, dentin, sement ve pulpayı meydana getirecek olan özelleşmiş hücreler oluşur (Chandra 2007).

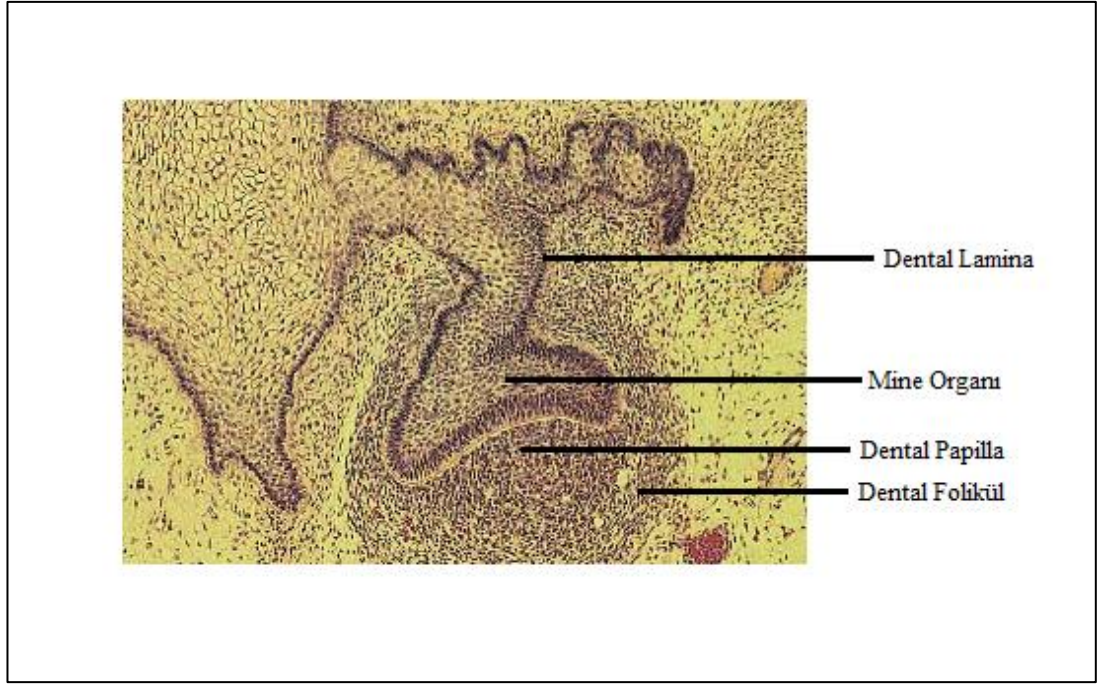
Tomurcuk safhasında, dental lamina hücrelerinde görülen proliferasyon sonucu süt dişleri oluşturacak olan ve diş tomurcuğu (Resim 1) adı verilen 20 adet yapı oluşur. Süt dişlerinin yerini alacak olan daimi diş tomurcukları dental laminanın lingual uzantısında, daimi molar diş tomurcukları ise dental laminanın distal uzantısında oluşur (Avery 2002, Ross et al., 2010). Bu tomurcuklar diş jermi ilk oluşan yapısı olan mine organının prekürsörüdürler ve erken mine organı olarak isimlendirilirler (Chandra 2007, Melfi and Alley 2000, Ross et al., 2010).



Resim 1. Tomurcuk Safhası (Kuehnel 2003).

Prolifere olan mezenşimal hücreler diş tomurcuğunu çevreler. Epitelyal diş tomurcuğu büyüdükçe yüzeyi giderek çukurlaşır, mine organı adını alır ve takke safhası başlar (Avery and Chiego 2006).

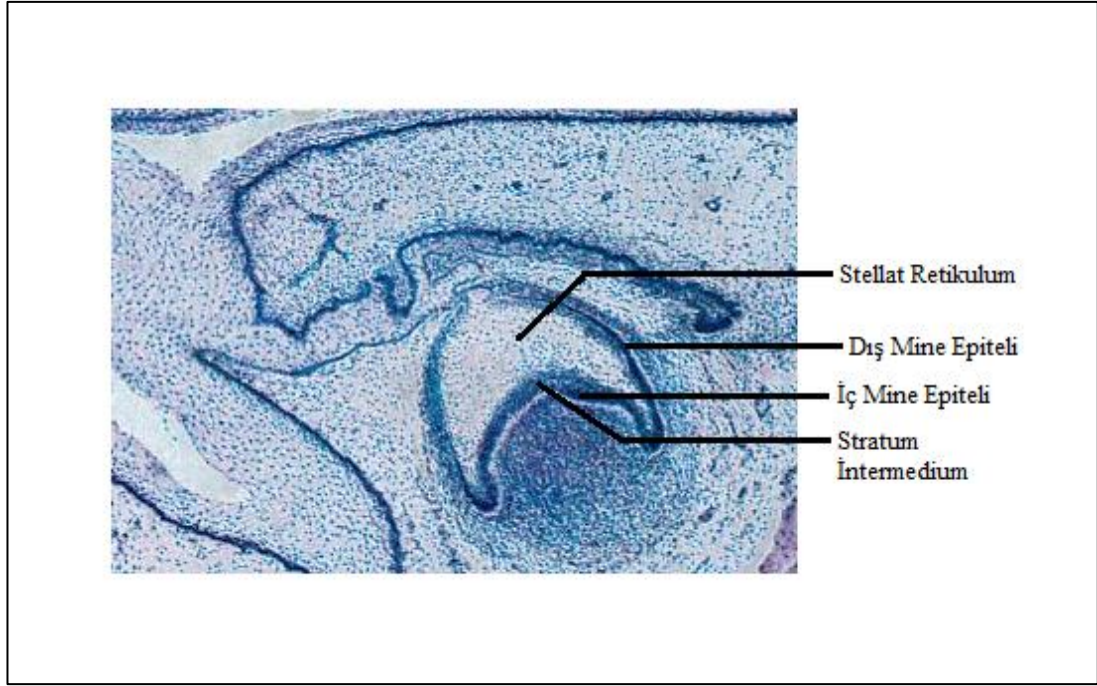
Takke safhasında mine organının iç kısmında bulunan mezenşim, dental papillayı ve dental papillanın altında bulunan mezenşim ise dental folikülü oluşturur (Resim 2). Mine organı, dental papilla ve dental folikül birlikte diş jermi meydana getirir (Melfi and Alley 2000). Mine organı mineyi, dental papilla dentin ve pulpayı, dental folikül sement, periodontal ligament ve alveoler kemiği oluşturur (Avery 2002).



Resim 2. Takke Safhası (Kuehnel 2003).

Mine organı ve dental papillanın daha da büyümesi ile diş jermi morfodiferansiyasyon ve histodiferansiyasyon evresi olan çan safhasına girer (Avery and Chiego 2006). Bu safhada mine organı ayırt edilebilir dört hücresel yapıdan meydana gelmektedir. Bu yapılardan dış mine epiteli, mine organının kübik hücrelerden oluşan tabakasıdır. Dış mine epitelinin iç tarafında yıldız şekilli hücrelerden meydana gelen stellat retikulum bulunur. Stellat retikulumun iç tarafında ise yassı epitel hücrelerinden meydana gelen stratum intermedium yer alır (Resim 3). Tek kat kübik hücrelerden oluşan iç mine epiteli bir bazal membran ile dental papilladan ayrılır (Melfi and Alley 2000). Mine organına ait iç ve dış mine epitelinin birleştiği kenara servikal halka adı verilir (Premkumar 2011).

Çan safhasında iç mine epiteline ait kübik hücreler farklılaşarak ameloblastları, dental papillanın periferal hücreleri farklılaşarak odontoblastları oluşturur. Ameloblast ve odontoblast tabakaları bir bazal membran ile birbirinden ayrılır (Melfi and Alley 2000).



Resim 3. Çan Safhası (Kuehnel 2003).

Gelişmekte olan bir dişte oluşan ilk mineralize doku olan dentin dentinogenez adı verilen süreçle yapılır ve yapımı mineden önce başlar. Odontoblastlar, gelecekte dişlerin kesici kenar ve tüberkül tepeleri olacak bölgelerde dentin oluşumu için gerekli olan organik matrisi (predentin) salgılamaya başlarlar. Daha sonra odontoblastlar dişin merkezine doğru yer değiştirirler. Bu sırada hidroksiapatit kristallerinin salgılanması ve dentin matrisinin mineralizasyonundan sorumlu olan odontoblastik uzantıları oluşur. Bu şekilde dentin diş kronunun kesici kenarı veya tüberkül tepesinden başlayıp köke doğru devam ederek yapılır. Dentin yapımı devam ettikçe dental papilla dişin apikal bölgesi hariç dentin ile çevrelenir ve artık pulpa olarak adlandırılır (Chandra 2007, Ross et al., 2010, Premkumar 2011).

İlk dentin tabakasının yapımı, iç mine epiteli hücrelerini mine yapımından sorumlu olan ameloblastlara dönüşmeleri için uyarır (Hargreaves et al.,2002). Mine yapımı amelogenez adı verilen süreçle iki ana aşamada gerçekleşir. Bu aşamalardan ilki salgı, ikincisi maturasyon aşamasıdır. Salgı aşamasında ameloblastlar, daha önce odontoblastlar tarafından yapılan ilk dentin tabakası üzerine mine matrisini salgırlar (Ross et al., 2010). Ameloblastlar daha sonra kronun dış tarafına doğru yer değiştirerek dentin yüzeyinden kronun dışına doğru olacak şekilde mine matrisini

salgılamaya devam ederler (Avery and Chiego 2006). Maturasyon aşamasında mine matrisinin mineralizasyonu gerçekleşir. Ameloblastlar tarafından mine matrisindeki organik maddelerin bir kısmı uzaklaştırılırken kalsiyum ve fosfat tuzlarının çökmesi ile mine matrisi mineralize olur (Ross et al., 2010).

Kron oluşumu tamamlandıktan sonra servikal halkanın tabanında iç ve dış mine epiteline ait hücreler proliferasyon olarak iki kat hücreden meydana gelen Hertwig kök kınını oluşturur (Avery 2002, Gartner and Hiatt 2007).

Hertwig kök kınınının uç kısmına epitelyal diyafram adı verilir. Kök oluşumunu sağlayan bu hücrelerin proliferasyonudur (Avery and Chiego 2006). Dış köklerinin sayısı, uzunluğu, eğriliği ve kalınlığı Hertwig kök kınınının iç tabakasına ait hücreler tarafından belirlenir. Bu hücreler dental papillanın periferel hücrelerini uyararak, kök dentinini oluşturacak olan odontoblastlara dönüşmelerini sağlarlar (Premkumar 2011).

İlk kat dentin tabakası oluştuğundan sonra Hertwig kök kınına ait hücreler kök dentinin yüzeyinden ayrılırlar. Bu hücrelerde görülen dejenerasyon sonucu kök kınınının bütünlüğü bozulur. Hertwig kök kınından arda kalan epitel hücreleri periodontal ligament içerisinde kalırlar ve Malassez epitel artıkları olarak isimlendirilirler. Dental foliküle ait hücreler kök kınından geriye kalan epitel hücre gruplarının arasından geçerek kök dentinin yüzeyine göç ederler ve diferansiye olarak sementoblastlara dönüşürler. Sementoblastlar, dentin yüzeyinde mineralize olarak sementi oluşturacak olan sement matrisini salgırlar (Avery 2002).

Kök dentininin yapımı devam ettikçe kök uzar ve bu süreç diş kökü tam boyuna ulaşıncaya kadar devam eder (Avery and Chiego 2006).

2.3. Diş Sürmesi

Diş sürmesi, bir dişin çene kemiği içerisindeki gelişim bölgesinden, karşı çenedeki dişlerle temasa geçerek çiğneme görevi alacağı ağız boşluğu içerisine doğru yaptığı hareket olarak tanımlanır. (Melfi and Alley 2000).

Dişlerin sürmesini sağlayan fizyolojik diş hareketleri kron oluşumu sırasında başlar ve sürme öncesi fazı, fonksiyon öncesi sürme fazı ve fonksiyonel sürme fazı olmak üzere üç aşamada gerçekleşir (Avery and Chiego 2006).

Sürme öncesi fazı, diş jermelerinin oluşumuyla başlar ve kron oluşumu tamamlanıp kök oluşumu başlayıncaya kadar devam eder. Bu fazda diş jermeleri gelişen çene kemikleri içerisinde pozisyonlarını koruyabilmek için çeşitli yönlerde hareket ederler (Avery 2002, Avery and Chiego 2006).

Fonksiyon öncesi sürme fazı, kök oluşumunun başlamasından dişin karşı çenedeki dişlerle temasa geçmesine kadar devam eden süreçtir ve sürmekte olan dişin çevresindeki dokularda meydana gelen önemli değişikliklerle karakterizedir. (Avery and Chiego 2006, Ireland 2006).

Dişlerin sürebilmesi için üzerlerini örten kemikte rezorbsiyon ve süt dişlerinin yerini alacak daimi dişler söz konusu ise, süt dişi köklerinde rezorbsiyon meydana gelmeli ve sürme yolu oluşmalıdır (Avery 2002). Diş sürmesi sırasında, mine organına ait stellat retikulum hücrelerinden gelişim düzenleyici ve diş sürmesi için gerekli olan paratiroid hormon-ilişkili protein ve interlokin-1 alfa salgılanır. Bu proteinlerin dental folikül hücrelerindeki reseptörlere tutunması ile uyarılan dental folikülden ise koloni stimüle edici faktör 1, monosit kemotaktik protein-1, vasküler endotelial büyüme faktörü ve transforming büyüme faktörü beta-1 gibi faktörler salgılanır. Bu faktörlerin etkisi ile çevredeki kan damarlarından dental folikülün koroner bölgesine gelen monositler, sürme yolunu oluşturacak olan kemik rezorbsiyonundan sorumlu osteoklastlara ve süt dişlerinin köklerinin rezorbsiyonundan sorumlu odontoklastlara dönüşürler (Avery 2002, Harokopakis-Hajishengallis 2007, Almonaitiene et al., 2010).

Kök gelişimi devam ettikçe diş ağız boşluğuna doğru itilir ve bu sırada alveoler kemikte remodelasyon gözlenir. Dişin okluzal yönde hareketi nedeni ile alveoler kemiğin yüksekliği artar ve aynı zamanda dişin kronunun yukarıya doğru hareketine izin verecek şekilde rezorbe olur. Dişin ağız boşluğuna doğru hareketi ve alveoler kemiğin yüksekliğindeki artış kökün uzaması için gerekli yeri sağlar. Diş kökü uzadıkça etrafında kemik depolanması gerçekleşir (Avery 2002, Almonaitiene et al., 2010).

Sürmeye devam eden diş sonunda ağız mukozasına ulaşır. Mine yüzeyini örten indirgenmiş mine epiteli hücreleri proliferasyon olarak ağız mukozasına ait bağ dokusu hücrelerini yıkıma uğrattırır. Daha sonra indirgenmiş mine epiteline ait hücreler ile ağız mukozasına ait epitel hücreleri birleşirler. Dişin üzerini örten bu epitel tabakasının da dejenere olması sonucu diş ağız boşluğuna ulaşır ve sürmeye devam ederek karşı çenedeki dişlerle okluzal temasa geçer. Böylece fonksiyon öncesi sürme fazı biter ve fonksiyonel sürme fazı başlar (Ireland 2006, Berkovitz et al., 2011).

Fonksiyonel sürme fazı başladığında diş kökleri oluşumunu henüz tamamlamamıştır. Dişler fonksiyona geçtikten sonra kök gelişimi süt dişlerinde 1-1,5 yıl, daimi dişlerde ise 2-3 yıl süre ile devam eder (Becker 1998, Avery 2002). Dişler ağızda kaldığı sürece devam eden bu fazda, fonksiyon sonucu meydana gelen aşınmaları telafi etmek ve okluzal ilişkiyi sağlamak için dişler az miktarda sürmeye devam ederler (Avery 2002).

Geniş bir yaş aralığında gerçekleşen süt ve daimi dişlerin sürmeleri, lokal ve genel olmak üzere birtakım faktörler tarafından etkilenir (Suri et al., 2004, Almonaitiene et al., 2010). Süt ve daimi dişlere ait sürme yaşları Tablo 1 ve Tablo 2’de gösterilmiştir (Andersson et al., 2010, Berkovitz et al., 2011).

Tablo 1. Süt Dişlerinin Sürme Zamanları.

Diş	MAKSİLLA	MANDİBULA
Santral Kesici	7 ay	6,5 ay
Lateral Kesici	8 ay	7 ay
Kanin	16-20 ay	16-20 ay
Birinci Büyük Azı	12-16 ay	12-16 ay
İkinci Büyük Azı	21-30 ay	21-30 ay

Tablo 2. Daimi Dişlerin Sürme Zamanları.

DİŞ	MAKSİLLA	MANDİBULA
Santral Kesici	7-8 yaş	6-7 yaş
Lateral Kesici	8-9 yaş	7-8 yaş
Kanin	11-12 yaş	9-10 yaş
Birinci Küçük Azı	10-11 yaş	10-12 yaş
İkinci Küçük Azı	10-12 yaş	11-12 yaş
Birinci Büyük Azı	6-7 yaş	6-7 yaş
İkinci Büyük Azı	12-13 yaş	12-13 yaş
Üçüncü Büyük Azı	17-21 yaş	17-21 yaş

2.4. Gömülü Dişler

Sürme zamanı geldiği halde kısmen sürmüş veya sürmemiş, fonksiyon göreceği normal konumunda yerini almamış, diğer dişler ve komşu yumuşak dokularla normal ilişkiye sahip olmayan, bu nedenle patolojik kabul edilen ve tedavi gerektiren dişler gömülü dişler olarak adlandırılır (Milorio et al., 2004, Balaji 2007). Dişler apeksleri kapandıktan sonra sürme potansiyellerini kaybederler (Kokich and Mathews 1993). Bu nedenle bir dişin gömülü olarak nitelendirilebilmesi için kök oluşumu tamamlandığı halde sürmemiş olması gerekir (Becker 1998).

Üzeri kemik ve mukoza ile tamamen örtülü olan, ağız boşluğu ile direkt ilişkisi olmayan gömülü dişler tam gömülü, bir kısmı mukoza ve kemik ile örtülü olan ve ağız boşluğu ile direkt olarak ilişkide olan dişler ise yarı gömülü olarak adlandırılır (Balaji 2007).

Dişlerin gömülü kalmaları bazı lokal ve sistemik faktörler ile kalıtsal nedenlere bağlanmaktadır (Türker ve Yücetaş 2004, Malik 2008, Çelikoğlu ve ark. 2009).

A. Lokal Faktörler:

- Çevre mukozanın uzun süreli kronik iltihabı
- Enfeksiyon veya apselere bağlı oluşan nekrozlar
- Çeneler ve çevre dokulara ait patolojiler
- Travma
- Dişin çevresindeki doku yoğunluğunun fazla olması
- Persiste süt dişleri
- Süt dişlerinin erken kaybı
- Dental arkta yer darlığı
- Diş dizisindeki bozukluklar, komşu dişlerin oluşturdukları baskı
- Diş jermelerinin ektopik pozisyonu
- Dişlerdeki kron ve kök malformasyonları
- Kemikte meydana gelen değişiklikler
- Süpernümerer dişler

B. Sistemik Faktörler:

- Doğum öncesi faktörler:
 - Spesifik enfeksiyonlar (tüberküloz, sifilis vb.)
 - Beslenme bozukluğu
- Doğum sonrası faktörler:
 - Riketsiya
 - Raşitizm
 - Anemi
 - Herediter sifiliz, tüberküloz
 - Ateşli hastalıklar (Çiçek, kızıl, kızamık)
 - Hormonal hastalıklar
 - Beslenme bozukluğu

C. Kalıtsal Nedenlere Bağlı Bozukluklar:

- Akondroplazi
- Damak yarığı
- Down sendromu
- Hurler sendromu

- Kleidokranial displazi
- Oksisefali
- Osteopetrozis
- Progeri

Her dişin gömülü kalması söz konusu olabilir (Moyers 1988, Rajic 1996, Profit 2007). Ancak en sık gömülü kalan dişler alt yirmi yaş dişleridir ve onları sırası ile üst yirmi yaş, üst kanin, alt kanin, alt premolar, üst premolar, üst santral kesici ve alt santral kesici dişler takip etmektedir (Türker ve Yücetaş 2004).

Literatürde gömülü yirmi yaş dişi insidansı ile farklı sonuçlar rapor eden çalışmalar bulunmaktadır (Tablo 3). Çalışmalarda farklı sonuçların rapor edilmesinin ırksal ve çalışmaların metodolojisindeki farklılıklardan kaynaklandığı belirtilmektedir (Alsadat-Hashemipour et al., 2012).

Tablo 3. Gömülü Yirmi Yaş Dişi İnsidansı.

ÇALIşMA	GÖMÜLÜ YRM YAş DIşi İNSİDANSI
Eliasson et al. (1989)	% 30
Scherstn et al. (1989)	% 33
Kahl et al. (1994)	% 23
Hattab et al. (1995)	% 34
Rajdan (1996)	% 22
Chu et al. (2003)	% 28
Reddy and Prasad (2011)	% 27
Afify and Zawawi (2012)	% 16
Alsadat-Hashemipour et al. (2012)	% 57

Olasoji and Odusanya (2000) gömülü alt yirmi yaş dişi insidansını şehirlerde % 15, kırsal kesimde ise % 2, Tuğsel ve ark. (2001) % 33, Reddy and Prasad (2011) % 17 olarak rapor etmişlerdir.

Gömülü kanin dişler, gömülü yirmi yaş dişlerinden sonra en fazla gömülü kalan dişlerdir (Alqerban et al., 2009). Literatürde gömülü üst kanin diş insidansı ile farklı sonuçlar rapor eden çalışmalar bulunmaktadır (Tablo 4). İnsidansı yirmi yaş dişlerinde olduğu gibi popülasyonlar arasında farklılıklar göstermektedir (Rózsa et al., 2003). Gömülü kanin dişlerin insidansı üzerine yapılan çalışmalarda farklı oranların rapor edilmesinin irksal farklılıklar ve çalışmaların metodolojisindeki farklılıklardan kaynaklanabileceği belirtilmektedir (Fardi et al., 2011).

Tablo 4. Gömülü Kanin Diş İnsidansı.

ÇALIŞMA	GÖMÜLÜ KANİN DİŞ İNSİDANSI
Zahrani (1993)	% 4
Rózsa et al. (2003)	% 5
Aydın et al. (2004)	% 4
Aktan et al. (2010)	% 2
Çelikoglu et al. (2010a)	% 5
Ghapanchi et al. (2011)	% 3
Fardi et al. (2011)	% 9

Yapılan çalışmalarda gömülü üst kanin diş insidansı % 1 ile % 9 arasında rapor edilmiştir. Bu konuda literatürde yapılan çalışmalarda bildirilen sonuçlar Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Gömülü st Kanin DiŖi İnsidansı.

ALIŖMA	GÖMÜLÜ ÜST KANİN DİŖ İNSİDANSI
Grover and Lorton (1985)	% 3
Sağlam and Tzm (2003)	% 1
Zhong et al. (2006)	% 2
Prskalo et al. (2008)	% 5
Aktan et al. (2010)	% 2
Alif et al. (2011)	% 1
Chung et al. (2011)	% 5
Fardi et al. (2011)	% 8
Afify and Zawawi (2012)	% 3
Mercuri et al. (2012)	% 9

Gömülü st kanin ve alt yirmi yaŖ diŖlerinin tüm gömülü diŖler içindeki oranları Tablo 6’da gsterilmiŖtir.

Tablo 6. Gömülü st Kanin ve Alt Yirmi Yaş Dişlerinin Tüm Gömülü Dişler İçindeki Oranı.

ÇALIŞMA	ÜST KANIN DİŞ	ALT YİRMİ YAŞ DİŞİ
Mead (1930)	% 4	% 48
Dachi and Howell (1961)	% 6	% 43
Aitasalo et al. (1972)	% 18	% 39
Brown et al. (1982)	% 12	% 48
Yazıcı ve ark. (2002)	% 6	% 69
Chu et al. (2003)	% 1	% 83
Sağlam and Tzm (2003)	% 11	% 42
Nazır et al. (2009)	% 12	% 46

2.5. Gömülü Dişlerin Tedavisi

Gömülü dişlerin tedavi seçenekleri takip, dişin üzerinin cerrahi olarak açılması (ortodontik tedavi uygulanarak veya uygulanmayarak dişin oklüzyona getirilmesi), reimplantasyon ve çekimdir (Londhe et al., 2009, Patel et al., 2011).

2.5.1. Gömülü Dişlerin ekimi

Gömülü dişlerin çekimi oral ve maksillofasiyal cerrahide en çok uygulanan cerrahi prosedürlerden birisidir. Gömülü dişler, hastalarda hafiften şiddetliye kadar değişen problemlere neden olabilirler. Bu problemler nedeni ile gömülü dişlerin çekimi gerekebilir (Milorio et al., 2004).

2.5.1.1. Gömülü Dişlerin ekim Endikasyonları

Gömülü dişlerin çekimi aşağıda sıralanan nedenlerle gerekli olabilir (Milorio et al., 2004, Fragiskos 2007, Malik 2008).

1. Perikoronit: Yarı gömülü dişlerin üzerini örten yumuşak dokunun enfeksiyonudur. Etkilenen diş bölgesinden çevreye yayılan ağrı ile karakterizedir. Trismus, yutkunma güçlüğü ve lenfadenopati görülebilir. Bu enfeksiyon baş-boyun bölgesinde başka alanlara yayılarak yoğun medikal ve cerrahi tedavi gerektirebilir.

2. Çürük Oluşumu: Yarı gömülü dişler çevresinde meydana gelen gıda retansiyonu hem komşu dişlerde hem de gömülü dişin kendisinde çürük oluşumuna sebebiyet verebilir.

3. Kök Rezorbsiyonuna Bağlı Olarak Komşu Dişlerde Harabiyet: Gömülü dişlerin komşu diş köklerine yaptđđ basınç sonucu meydana gelen bu durum daha çok gömülü yirmi yaş dişleri nedeni ile oluşur. Ancak enelerde bulunan her gömülü diş komşu diş köklerine zarar verebilir. Gömülü st ve alt kanin dişler lateral dişlerde kök rezorbsiyonuna neden olabilmektedir.

4. Ortodontik Nedenler: Ortodontik tedavi öncesi yer darlığına neden olan ve diş hareketini engelleyen gömülü dişler çekilmelidir. Ortodontik tedavi sonrası yirmi yaş dişlerinin n dişlerde aprařıklđđa neden olduğu ve bu nedenle çekilmeleri gerektiđđ belirtilmektedir.

5. Protetik Nedenler: Özellikle hareketli protez kullanan hastalarda meydana gelen kemik rezorbsiyonu nedeni ile gömülü dişler alveoler kret tepesine ulaşarak ağız mukozasını perfore edebilirler. Bu durum protezin kullanılmasını olanaksız hale getirdiđđ gibi enfeksiyon ve ağrıya da neden olabilir. Bu durumda ilgili dişin çekimi gerekebilir.

6. Odontojenik Kist ve Tümör Oluşumu: Gömülü dişlere ait dental folikülden kist ve tümörler gelişebilmektedir. Bu tür lezyonlar, neden olan gömülü diş ile beraber çıkarılmalıdır.

7. Ortognatik Cerrahiye Hazırlık: Ortognatik cerrahi öncesi alt ve üst çenede osteotomi hattında bulunan gömülü dişler çıkarılabilir.

8. Kırık Hattında Bulunan Gömülü Dişler: Bu dişler kırık tedavisini daha komplike hale getirebilirler ve bu nedenle çıkarılmaları gerekebilir

9. Baş Boyun Bölgesinde Görülen Lokalize veya Yaygın Ağrı: Gömülü dişler baş boyun bölgesinde görülen çeşitli ağrı ve nevraljiler ile ilişkili olabilirler. Bunun sebebinin gömülü dişin çevrede bulunan sinir uçlarına yaptığı basınç olduğu düşünülmektedir. Daha çok ektopik gömülü dişlerin neden olduğu bu durumun dişin çekiminden sonra kaybolduğu bildirilmektedir.

10. Profilaktik Çekim: Gömülü dişler, çene kemikleri içerisinde yıllarca hiçbir belirti vermeden ve herhangi bir patolojiye neden olmadan kalabildikleri gibi, enfeksiyona, nevraljiform ağrılara, temporomandibular eklem şikâyetlerine, komşu dişlerde kök rezorbsiyonlarına, dentigeröz kist, keratistik odontojenik tümör ve ameloblastoma gibi patolojilere neden olabilirler (Çelikoğlu ve ark., 2009). Sebebiyet verebilecekleri çeşitli patolojiler nedeni ile asemptomatik gömülü dişlerin profilaktik çekimi söz konusu olabilir (Miloró et al., 2004). Ancak literatürde bu dişlerin çekimi halen tartışma konusudur. Kimi araştırmacılar (Glosser and Campbell 1999, Rakprasitkul 2001, Baykul et al., 2005, Cabbar et al., 2008, Saravana and Subhashraj 2008, Yıldırım et al., 2008, Brkić et al., 2010, Kotrashetti et al., 2010) bu dişlerin folikülünden kaynaklanabilecek önemli patolojik oluşumlar nedeniyle profilaktik olarak çekilmesi gerektiğini önerirken, bazı araştırmacılar (Eliasson et al., 1989, Stephens et al., 1989, van der Linden et al., 1995, Saraçoğlu et al., 2005, Adeyemo 2006, Harnet et al., 2011, Stathopoulos et al., 2011, Mettes et al., 2012) ise bu potansiyelin oldukça düşük olması nedeniyle profilaktik çekime gerek olmadığını savunmaktadır.

2.5.1.2. Gömülü Dişlerin Çekim Kontrendikasyonları

Gömülü dişlerin çekimi, hastanın uğrayacağı zarar operasyonun hastaya sağlayacağı faydalardan fazla olduğu durumlarda kontrendikedir. Gömülü dişlerin çekim kontrendikasyonları ilerlemiş hasta yaşı, kontrol altında olmayan sistemik hastalıklar ve komşu anatomik yapılara zarar verme olasılığı olmak üzere üç başlık altında toplanabilir (Miloró et al., 2004).

1. İlerlemiş Hasta Yaşı: Hasta yaşı ilerledikçe gömülü dişlerin cerrahi çekimi, çene kemiğinin daha fazla oranda kalsifiye olması ve esnekliğinin azalması

nedeni ile daha zor olmaktadır. Ayrıca iyileşme daha geç gerçekleşmekte ve gömülü dişin çekimine bağlı olarak çene kemiğinde meydana gelen defekt daha fazla olmaktadır. Hasta yaşının artması ile birlikte gömülü dişlerin çekimi sonrası iş gücü ve günlük aktivitelerde meydana gelen kayıp da artmaktadır. Bu nedenlerden dolayı yaşı ilerlemiş hastalarda herhangi bir patoloji görülmeyen gömülü dişler cerrahi olarak çekilmek yerine periyodik radyografik kontrollerle takip edilmelidir.

2. Kontrol Altında Olmayan Sistemik Hastalıklar: Kardiyovasküler hastalıklar, pulmoner hastalıklar, pıhtılaşma bozuklukları, astım ve epilepsi gibi hastalıkların kontrol altında değil ise asemptomatik gömülü dişlerin cerrahi çekimi tercih edilmez. Bu hastalarda gömülü dişlerin çekimi gerekli olduğunda hastanın hekimi ile işbirliği içerisinde ve gerekli önlemler alınarak cerrahi işlem yapılır.

3. Komşu Anatomik Yapılara Zarar Verme Olasılığı: Gömülü bir dişin cerrahi çekiminin komşu diş, sinir ve maksiller sinüs gibi anatomik yapılara zarar verme riskinin yüksek olduğu durumlarda diş asemptomatik ise dişin yerinde bırakılması düşünülür.

2.6. Dental Folikül

Dental folikül, diş jermiini oluşturan yapılardandır ve ektomezenşimden köken alır. Mine organı ve dental papillayı bir kese gibi çevreler (Nanci 2003). Histolojik olarak fibröz bağ dokusu, örtücü epitel ve bağ dokusu içerisinde bulunan dental laminadan geriye kalan epitel artıklarından meydana gelir (Pilch 2000, Ghom and Mhaske 2008, Meleti and van der Waal 2012). Dental folikül ayrıca, bağ dokusu içerisinde dağınık halde bulunan miksoid doku ve kalsifikasyonlar da içermektedir (Kim ve Ellis 1993, Saravana and Subhashraj 2008).

Dental folikülde her zaman örtücü epitel veya bağ dokusu içerisinde epitel artıkları bulunmayabilir (Pilch 2000). Villalba et al., (2012) inceledikleri 140 dental folikülün % 88'inde örtücü epitel, Kim and Ellis (1993) 847 dental folikülün % 79'unda, Meleti and van der Waal (2012) 130 dental folikülün % 21'inde bağ dokusu içerisinde odontojenik epitel artığı bulunduğunu rapor etmişlerdir.

Sement, periodontal ligament ve alveoler kemiğin oluşumunda rol alan dental folikül, diş sürmesi için de gereklidir (Avery and Chiego 2006, Mori et. al, 2012). Diş sürmesi sırasında dental folikülün osteoblastik ve osteoklastik aktiviteyi etkileyerek kemik remodelasyonunu düzenlediği belirtilmektedir (Wise and Yao 2006).

Dental folikülün diş sürmesi için gerekli olduğu yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Araştırmacılar köpeklerde gelişmekte olan premolar dişlere ait dental folikülleri dişler sürmeye başlamadan önce çıkarmışlar ve bu dişlerin sürmediğini bildirmişlerdir (Cahill and Marks 1980). Aynı araştırmacılar tarafından yapılan bir başka çalışmada, gelişmekte olan diş jermeleri dental folikülleri yerinde bırakılarak çıkarılmış, diş jermi yerine amalgam ve silikon gibi suni materyaller yerleştirilmiş ve bir süre sonra bunların ağız içine sürdüğü belirtilmiştir (Marks and Cahill 1984). Bu çalışmalar dental folikülün diş sürmesindeki rolünü ortaya koymaktadır (Wise et al., 2002, Harokopakis-Hajishengallis 2007).

Henüz sürmemiş veya gömülü dişlerin kronunu çevreleyen dental folikül radyografide diş kronunun çevresinde yerleşmiş bir radyolusensi olarak görülür (White and Pharoah 2004). Genel olarak, normal ve patolojik folikül arasındaki ayırım perikoronar aralığın radyografik görüntüsü esas alınarak yapılmaktadır (Saravana and Subhashraj 2008). Kim and Ellis (1993), Peterson et al. (1993) ve Edamatsu et al. (2005) radyografik olarak 3 mm'den az perikoronar aralığa sahip dental foliküllerin normal olduğunu, 3 mm'den geniş perikoronar aralığa sahip olan foliküllerin ise patolojik olduğunu öne sürmüşlerdir. Glosser and Campbell (1999) ise 2,5 mm'den az perikoronar aralığa sahip dental foliküllerin normal olduğunu belirtirken, daha geniş perikoronar aralığa sahip olan foliküllerin patolojik olduğunu belirtmektedir. Ancak bu görüşleri destekleyen bilimsel veriler sınırlıdır ve radyografik özelliklere göre normal ve patolojik dental folikül ayırımı konusunda görüş birliği yoktur (Villalba et al., 2012). Literatürde, radyografik olarak 2,5 mm'den daha az genişliğe sahip dental foliküllerde patolojik değişiklikler rapor eden çalışmalar mevcuttur (Glosser and Campbell 1999, Adelsperger et al., 2000, Saravana and Subhashraj 2008). Adelsperger et al. (2000), Kaushal (2012) radyografik olarak normal görünen dental foliküllerde patolojik değişim

gözlenebildiğini ve radyografik görüntünün güvenilir bir gösterge olmadığını belirtmiştir.

de Oliveira et al. (2011), Meleti and van der Waal (2012) gömülü dişlerin cerrahi olarak çıkarılması sırasında patolojik potansiyeli nedeni ile dental folikülün tamamı ile çıkarılması gerektiğini belirtmekte, Kotrashetti et al. (2010) asemptomatik gömülü dişlere ait dental foliküllerin patolojik incelemeye gönderilmesi gerektiğini savunmaktadır.

2.6.1. Dental Folikülden Gelişebilen Patolojik Oluşumlar

Dental foliküle ait örtücü epitel veya bağ dokusu içerisinde bulunan epitel artıklarından dentigeröz kist, keratokistik odontojenik tümör ve ameloblastoma gibi patolojiler gelişebilmektedir (Ochsenius et al., 2007, Ruhin-Poncet et al., 2011).

2.6.1.1. Dentigeröz Kist

Dentigeröz kist, radiküler kistten sonra en sık görülen odontojenik kist ve çenelerde en sık görülen gelişimsel kisttir (Regezi et al., 2003). Sürmemiş veya gömülü dişlerin kronu çevresinde indirgenmiş mine epiteli tabakaları arasında veya dental folikül ile diş kronu arasında sıvı birikimi ile oluşur (Neville et al., 2002, Regezi et al., 2003, White and Pharoah 2004).

Gonzalez et al. (2011), dentigeröz kistin tüm odontojenik kistlerin yaklaşık olarak % 25'ini oluşturduğunu belirtmiştir. Daley et al. (1994) bu patolojinin insidansını % 24, Mosqueda-Taylor et al. (2002) % 33, Avelar et al. (2009) % 31 ve Al Sheddi (2012) % 25 olarak rapor etmiştir.

Geniş bir yaş aralığında görülmesine karşın en çok 20-30 yaşları arasında ortaya çıkar. Erkeklerde kadınlara oranla, beyaz ırkta siyah ırka oranla daha fazla görülmektedir (Neville et al., 2002, Regezi et al., 2003).

Genellikle herhangi bir belirti vermeden büyük boyutlara ulaşabilirler. Çene kemiklerinde ekspansiyon yaparak fasiyal asimetriye, komşu dişlerde yer değiştirme

ve kök rezorbsiyonuna neden olabilir. Köken aldığı dişleri göz tabanı, mandibula alt kenarı, mandibuler kondil ve mandibuler koronide doğru, maksiller sinüs tabanını yukarıya ve mandibuler kanalı aşağıya doğru itebilir (White and Pharoah 2004).

Radyografide gömülü bir diş ile ilişkili, belirgin radyopak sınırlı, çoğunlukla uniloküler radyolüsent bir alan olarak görülürler. Ancak büyük dentigeröz kistler multiloküler görünüme sahip olabilir ve enfekte kistlerde radyopak sınır belirginliğini kaybetmiş olabilir (Neville et al., 2002).

Çoğunlukla tek bir lezyon olarak görülen dentigeröz kist, bazal hücreli nevüs sendromu, mukopolisakkaridozis ve kleidokranial displazi gibi sendromların varlığında birden fazla lokalizasyonda görülebilmektedir (Roberts et al., 1984). De Biase et al. (2001) siklosporin A ile birlikte kalsiyum kanal blokerleri kullanan bir hastada mandibulada bilateral dentigeröz kist rapor etmiştir. Ancak Ko et al. (1999), Üstuner et al. (2003) ve Zhang et al. (2010) herhangi bir sendromu bulunmayan ve sistemik olarak sağlıklı hastalarda multiple dentigeröz kistlerin görüldüğünü bildirmişlerdir.

Dentigeröz kistler en çok gömülü yirmi yaş ve üst kanin dişleri ile ilişkili olarak görülürler (White and Pharoah 2004, El Gehani et al., 2008). Yapılan çalışmalarda dentigeröz kistlerin gömülü üst kanin diş ve alt yirmi yaş dişleri ile ilişkili olarak karşımıza çıkma oranları Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Dentigeröz Kist ile Gömülü Üst Kanin ve Alt Yirmi Yaş Dişleri Arasındaki İlişki.

ÇALIŞMA	ÜST KANİN DİŞ	ALT YİRMİ YAŞ DİŞİ
Bernick (1949)	% 15	% 24
Shear (1983)	% 20	% 46
Daley and Wysocki (1995)	% 7	% 77
Ochsenius et al. (2007)	% 20	% 29
El Gehani et al. (2008)	% 26	% 44
Zhang et al. (2010)	% 5	% 77

Dentigeröz kistlerden malign lezyonlar gelişebilmektedir. Örneğin, Jain et al. (2012) gömülü alt yirmi yaş dişi ile ilişkili dentigeröz kistten gelişen skuamöz hücreli karsinom rapor etmiştir.

2.6.1.2. Keratokistik Odontojenik Tümör

Dünya Sağlık Örgütü'nün 1992 sınıflamasında gelişimsel odontojenik kistler sınıflamasında yer alan odontojenik keratokist benign kistik bir lezyondan çok bir neoplazma gibi davrandığından 2005 sınıflamasında parakeratinize odontojenik keratokist, keratokistik odontojenik tümör ismi ile benign odontojenik tümörler sınıflamasına dâhil edilmiştir. Ortokeratinize odontojenik keratokist ise halen kist sınıflamasına dahildir (Reichart et al., 2006, Gaitán-Cepeda et al., 2010, Sansare et al., 2013).

Keratokistik odontojenik tümör dental lamina artıklarından gelişir. Ancak oral epitelin bazal tabakasına ait hücrelerden kaynaklandığı da öne sürülmektedir (Regezi et al., 2003).

Jing et al. (2007), keratokistik odontojenik tümörün, tüm odontojenik tümörlerin % 36'sını, Avelar et al. (2008) % 30'unu , Luo and Li (2009) % 39'unu,

Gaitán-Cepeda et al. (2010) % 39'unu, Tawfik and Zyada (2010) % 20'sini, Osterne et al. (2011) % 28'ini, Varkhede et al. (2011) % 38'ini, Siriwardena et al. (2012) % 26'sını oluşturduğunu rapor etmiştir.

Her yaşta görülmekle birlikte en sık 20-30 yaşları arasında görülür. Erkeklerde kadınlara oranla daha fazla görüldüğü belirtilmektedir (Regezi et al., 2003, White and Pharoah 2004).

Genellikle asemptomatik olan keratokistik odontojenik tümör, enfekte olduğunda ağrıya neden olabilir. Kemiğin medullası içinde antero-posterior yönde büyüdüğünden çene kemiklerinde genellikle ekspansiyona neden olmaz. Diş köklerinde rezorbsiyona ve yer değiştirmeye neden olabilir. Alt çenedeki tümörler mandibuler kanalı mandibula alt kenarına doğru itebilir, üst çenedekiler maksiller sinüsü işgal edebilir (Neville et al., 2002, Regezi et al., 2003, White and Pharoah 2004).

Radyografide belirgin radyopak sınırlı, radyolusent bir alan olarak görülür. Küçük boyutlarda uniloküler görünüme sahip olmasına rağmen büyük lezyonlar multiloküler görünüme sahiptir. Gömülü bir dişle ilişkili olduğunda radyografik görüntü olarak dentigeröz kisti taklit edebilir (Neville et al., 2002, Regezi et al., 2003).

Genellikle tek bir lezyon olarak gelişen keratokistik odontojenik tümör bazal hücreli nevüs sendromu, orofasiyal dijital sendromu, Noonan sendromu, Ehler-Danlos sendromu ve Simpson-Golabi-Behmel sendromu varlığında birden fazla lokalizasyonda görülebilmektedir. Ancak non-sendromik durumlarda da multiple keratokistik odontojenik tümör görüldüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur (Auluck et al., 2006, Bartake et al., 2011).

Keratokistik odontojenik tümörlerin yaklaşık olarak % 25-40'ı sürmemiş veya gömülü dişlerle ilişkilidir (Kim et al., 2003). Chirapathomsakul et al. (2006) 67 keratokistik odontojenik tümörden 21'inin (% 31), Myoung et al. (2001) 256 keratokistik odontojenik tümörden 70'inin (% 27) sürmemiş dişlerle ilişkili olduğunu bildirmiştir. Habibi et al. (2007) keratokistik odontojenik tümörlerin gömülü dişlerle ilişkili olarak görülme insidansını % 34 olarak rapor etmiştir. Bu patolojinin gömülü üst kanin ve alt yirmi yaş dişleri ile ilişkili olarak görülme oranları Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Keratokistik Odontojenik Tümörün Gömülü Üst Kanin ve Alt Yirmi Yaş Dişleri ile İlişkili Olarak Görülme Oranları.

ÇALIŞMA	ÜST KANİN DİŞ	ALT YİRMİ YAŞ DİŞİ
El Gehani et al. (2008)	% 30	% 60
El-Gehani et al. (2009)	% 12	% 37
Simiyu et al. (2012)	% 5	% 5

Keratokistik odontojenik tümörlerden malign lezyonlar gelişebilmektedir. Lee et al. (2011) gömülü alt yirmi yaş dişi, Jain et al. (2012) gömülü alt kanin dişi ile ilişkili keratokistik odontojenik tümörden gelişen skuamöz hücreli karsinom rapor etmiştir.

2.6.1.3. Ameloblastoma

Ameloblastoma, dental lamina artıkları, indirgenmiş mine epiteli ve odontojenik kist epitelinden köken alan, yavaş büyüyen, benign olmakla beraber agresif, lokal invaziv davranış gösteren bir tümördür (Neville et al., 2002, Regezi et al., 2003, White and Pharoah 2004).

Geniş bir yaş aralığında karşımıza çıkmasına rağmen en çok 20-50 yaşları arasında görülür (White and Pharoah 2004). Tümörün cinsiyet ayrımı yoktur (Regezi et al., et al., 2003).

Jing et al. (2007) ameloblastomanın tüm odontojenik tümörlerin % 40'ını, Avelar et al. (2008) % 24'ünü, Luo and Li (2009) % 37'sini, Gaitán-Cepeda et al. (2010) % 18'ini, Tawfik and Zyada (2010) % 42'sini, Osterne et al. (2011) % 30'unu, Varkhede et al. (2011) % 41'ini, Siriwardena et al. (2012) % 49'unu oluşturduğunu rapor etmiştir.

Genellikle asemptomatiktir. Bu nedenle tümörlerin çoğu rutin radyografik muayene sırasında veya tümör büyük boyutlara ulaştığında çenelerde meydana gelen ekspansiyon nedeni ile fark edilebilir. Komşu dişlerde kök rezorbsiyonu, yer

değiştirme ve lüksasyona, fasiyal asimetriye neden olabilir (Regezi et al., 2003, White and Pharoah 2004).

Radyografide sınırları belirgin, sklerotik alanla çevrili, uniloküler veya multiloküler radyolusent lezyonlar olarak görülür. Uniloküler lezyonların radyografik görüntüsü kiste benzer. Lezyonlar multiloküler olduğunda sabun köpüğü veya bal peteği görüntüsüne sahiptir.

Scholl et al. (1999) ameloblastomaların yaklaşık olarak yarısının dentigeröz kist epitelinden geliştiğini belirtmektedir. Ruhin-Poncet et al. (2011) 116 ameloblastomanın 25'inin (% 21) gömülü bir diş ile ilişkili olduğunu ve bu dişlerin % 79'unun gömülü alt yirmi yaş dişi olduğunu rapor etmiştir.

2.7. Hücre Döngüsü

Hücre döngüsü, proliferasyon üzere uyarılmış hücrede gerçekleşen, bir dizi geçici biyokimyasal aktivite ve morfolojik değişikliğin görüldüğü bir süreçtir. Döngüye giren bir hücre, morfolojik ve genetik olarak birbirine tıpa tıp benzeyen iki kardeş hücre oluşumuyla döngüyü tamamlar (Engin ve Özyardımcı 2001, Hughes and Mehmet 2003).

Hücre döngüsünde hedef, hücre bölünmesi başlamadan önce deoksiribonükleik asit (DNA) replikasyonunun doğru şekilde tamamlanmasının sağlanmasıdır. Kontrol mekanizmaları sayesinde her aşamanın doğru biçimde gerçekleşmesi sağlanır. Bir aşama tamamlanmadan diğer aşamaya geçilmez ve hasarlı hücrelerin proliferasyonuna izin verilmez (Hughes and Mehmet 2003).

Hücre proliferasyonunun gerçekleştiği hücre döngüsü, iki temel süreç içerir. Bunlardan ilki DNA replikasyonu ve ikincisi hücre bölünmesidir (Heath 2000). Hücre bölünmesi mitozla gerçekleşir. Hücreler mitozla girmeden önce boyut olarak büyüdükleri bir hazırlık safhası geçirirler. İnterfaz adı verilen bu hazırlık safhasında mitoz için gerekli olan çeşitli düzenleyici proteinler ve DNA gibi makromoleküller sentezlenir.

DNA replikasyonunun gerçekleştiği interfaz, gap 1 fazı (G_1), sentez fazı (S) ve gap 2 fazı (G_2) olmak üzere 3 faza ayrılır (Hughes and Mehmet 2003, Janigro 2006).

İnterfaz (G₁, S ve G₂ fazı) ve mitoz (M fazı) birlikte hücre döngüsü olarak bilinen süreci oluşturur (Heath 2000, Engin ve Özyardımcı 2001). Gap 0 (G₀) fazı ise hücre döngüsünde olmayan veya döngüsü tamamladıktan sonra döngüsünden çıkan hücrelerin bulunduğu fazdır (Engin ve Özyardımcı 2001, Janigro 2006).

G₁ Fazı: Döngünün en uzun ve en değişken fazıdır (Pollard et al., 2008). Bu fazda yoğun bir şekilde Ribonükleik asit (RNA), döngünün kontrolünden ve DNA sentezinden sorumlu proteinler başta olmak üzere çeşitli proteinler ile çeşitli enzimlerin sentezi gerçekleşir (Junqueira and Carneiro 2005, Gartner and Hiatt 2007, Ross et al., 2010).

S Fazı: Bu fazda DNA replikasyonu gerçekleşir (Junqueira and Carneiro 2005).

G₂ Fazı: Mitoza girmeden önce hücre büyümesinin meydana geldiği ve stoplazmik organellerin organize olduğu bu fazda, kromozomal non-histon proteinlerin sentezi ve mitoz için gerekli enerji birikimi gerçekleşir. G₂ fazında ayrıca S fazında replike olan DNA'da hasar varsa onarılmaya çalışılır (Junqueira and Carneiro 2005, Ross et al., 2010).

M fazı: Bu faz kendi içerisinde sırası ile profaz, metafaz, anafaz ve telofaz olmak üzere 4 aşamaya ayrılır (Junqueira and Carneiro 2005).

Profaz: Kromatin ipliği kısalıp kalınlaşarak helezon şeklinde kıvrılır ve kardeş kromatitleri içeren kromozomlara dönüşür. Kardeş kromatitler sentromer denilen bir yapıyla birbirine bağlanır. Sentrozomlar (sentrion çiftleri) hücrenin karşılıklı kutuplarına çekilirler. Sentriollerin oluşturduğu iğ iplikcikleri kromozomlara doğru hareket eder. Çekirdek zarı ve çekirdekçik erimeye başlar.

Metafaz: Kromozomlar hücrenin ekvator düzleminde dizilirler. Sentrozomlardan çıkan iğ iplikcikleri kromozomların sentromer bölgesine tutunur ve kardeş kromatitler bu şekilde sentrozomlara bağlanmış olur.

Anafaz: İğ iplikleri kısalır, homolog kromozomların kardeş kromatitleri birinden ayrılır ve kardeş kromatitler zıt kutuplara doğru hareket eder.

Telofaz: Kromozomlar kutuplara çekildikten sonra tekrar gevşeyerek kromatin ipliklerine dönüşmeye, çekirdek zarı ve çekirdekçik yeniden oluşmaya başlar. Daha sonra sitokinez adı verilen sitoplazma bölünmesi gerçekleşir ve iki yavru hücre oluşur (Junqueira and Carneiro 2005, Gartner and Hiatt 2007, Ross et al., 2010).

2.8. Hücre Proliferasyonu Belirleme Yöntemleri

Hücre proliferasyonu oral kist ve tümör oluşumu gibi çok sayıda biyolojik ve patolojik olayda önemli bir rol oynar (Matsumoto et al., 2006, Güler et al., 2012). Hücrelerin proliferatif potansiyeli çeşitli yöntemlerle belirlenebilir. (Hekimgil 1995, Söylemezoğlu ve Ayhan 1995, Janigro 2006)

2.8.1. Mitoz Sayımı

Hücre proliferasyonunu belirlemek amacı ile kullanılan en eski yöntemdir ve uzun yıllar hücre proliferasyonunu belirlemede altın standart olarak kabul edilmiştir. Işık mikroskopu altında on büyük büyütme alanında mitozdaki hücrelerin sayımı ile yapılır.

Ucuz olması ve hematoksilin-eozin ile boyanan histolojik kesitlerde uygulanabilmesi tekniğin avantajlarından biridir.

Ancak hücre döngüsünün sadece M fazındaki hücreleri göstermesi nedeni ile döngünün diğer fazlarında olan hücrelerin belirlenmesi ve dolayısı ile proliferasyon alan hücrelerin çoğunun tespit edilmesi mümkün değildir. Ayrıca farklı mikroskoplarda, büyük büyütme alanlarının boyutlarındaki farklar nedeni ile yapılan sayımlarda farklı sonuçlar elde edilmektedir. Patoloğun deneyimi, mitoz evresindeki hücreleri taklit eden apoptotik ve enflamatuar hücrelerin mitozdaki gerçek hücrelerden ayırımında önemlidir. Doğru ve güvenilir sonuçların elde edilebilmesi için incelemenin deneyimli bir patoloğ tarafından yapılması gereklidir. Dokuların fiksasyonundaki gecikme, kullanılan fiksatörün türü ve kalitesi de elde edilen sonuçlar üzerinde etkilidir (Chou et al., 1990, Janigro 2006).

2.8.2. Timidin İle İşaretleme

Hücre proliferasyonunu belirlemek amacı ile kullanılan en eski yöntemlerden birisidir. Bu yöntem ile hücre döngüsünde DNA sentezinin gerçekleştiği S fazında

bulunan hücreler tespit edilebilmektedir (Janigro 2006). Hücreler radyoaktif bir madde olan trityumlu timidin ile inkübe edilir. Replike olan DNA'nın yapısına giren radyoaktif timidin daha sonra otoradyografik yöntemle tespit edilir (Ünal et al., 2002). Radyoaktif timidinin yaydığı β partikülleri, otoradyografide siyah noktacıklar şeklinde görülür (Bilir ve Gülgün 1995).

Yöntem ilk uygulanmaya başlandığında hastalara radyoaktif timidin enjekte edilmekte ve dokular ameliyatla çıkarıldıktan sonra incelenmekteydi. Daha sonra yöntem, ameliyat sonrası elde edilen taze dokular kullanılarak uygulanmaya başlanmıştır. Dokular fikse edilmeden önce radyoaktif timidin ile inkübe edilir. Hiperbarik ortam veya 5-florouridin 2"-deoksi-S-florouridin'in kullanılması timidinin sentezlenen DNA'nın yapısına girmesini kolaylaştırır. Hazırlanan örnekler ilk yöntemde olduğu gibi otoradyografi ile incelenir (Janigro 2006).

Yöntemin dezavantajlarından biri hücre döngüsünün sadece S fazındaki hücreleri göstermesi nedeni ile incelenen dokuda proliferen olan hücrelerin çoğunun tespit edilememesidir. Ayrıca yöntemin uygulanabilmesi için radyoaktif madde kullanılması ve taze doku gereksinimi nedeni ile retrospektif incelemeye olanak vermemesi diğer dezavantajlarıdır. Dokuların incelenmesi için otoradyografi gerekliliği ve sonuçların 7-10 gün sonra elde edilebilmesi bu yöntemi uygulamayı zorlaştırmaktadır (Hekimgil 1995, Rautiainen et al., 1998, Janigro 2006).

2.8.3. Bromodeoksiüridin İle İşaretleme

5-Bromodeoksiüridin (BrdU) bir timidin analogudur. Bu yöntem ile timidin ile işaretlemede olduğu gibi hücre döngüsünün S fazındaki hücreler tespit edilebilmektedir (Hekimgil 1995, Janigro 2006).

Yöntem ilk olarak timidinle işaretlemede olduğu gibi radyoaktif bir yöntem olarak geliştirilmiştir. Ancak daha sonra BrdU'e spesifik antikorların geliştirilmesi ile immunohistokimyasal, immünofloresan ve flow sitometri gibi inceleme yöntemlerine olanak vermiştir. Bu yöntemler sayesinde radyoaktif madde kullanımına gereksinim kalmamıştır (Söylemezoğlu ve Ayhan 1995, Janigro 2006).

Timidin ve BrdU ile işaretleme yöntemlerini karşılaştıran çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir (Hekimgil 1995). Ancak BrdU ile işaretleme yönteminin timidin ile işaretlemeye göre bazı avantajları vardır. Bunlardan biri radyoaktif madde kullanılmamasıdır. Ayrıca uygulamanın daha kolay olması ve 1-2 gün içerisinde sonuçların elde edilebilmesi bir diğer avantajıdır (Meyer et al., 1989, Hughes and Mehmet 2003).

Timidin ile işaretleme yönteminde olduğu gibi BrdU'nun sentezlenen DNA'nın yapısına katılabilmesi için ya hastaya enjekte edilmesi ya da taze dokuların BrdU ile inkübe edilmesi gerekmektedir. Ancak hastaya BrdU enjeksiyonu zararlı ve pahalı bir yöntemdir (Leif et al., 2004). Taze dokuların kullanılması gerektiğinden retrospektif incelemeye olanak vermemesi ve hücre döngüsünün sadece S fazındaki hücreleri göstermesi nedeni ile incelenen dokuda proliferasyon olan hücrelerin çoğunun tespit edilememesi yöntemin dezavantajlarıdır (Söylemezoğlu ve Ayhan 1995, Rautiainen et al., 1998, Janigro 2006).

2.8.4. Flow Sitometrik DNA Analizi

Flow sitometri, bir süspansiyon içerisinde bulunan hücreleri sahip olduğu ışık kaynağından tek tek geçirerek her hücreden kaynaklanan ışık saçılmasını ya da hücreler floresan boya ile boyanmışlarsa yaydıkları floresan özellikleri tespit eden bir cihazdır (Hughes and Mehmet 2003, Baker et al., 2007).

Bu yöntem ile hücre proliferasyonunun değerlendirilmesi için hücrenin sahip olduğu DNA floresan boya ile boyanır. Flow sitometri cihazından geçirilen hücrelere ait DNA'dan yayılan floresan ışık, cihaz tarafından tespit edilir. Böylece hücrelerin içerdiği DNA sayısı ve dolayısı ile hücre döngüsünün S, G₂ ve M fazlarındaki DNA içeriği artmış hücreleri tespit etmek mümkün olmaktadır (Janigro 2006).

Flow sitometri ile ayrıca hücre yüzeyindeki veya hücre içindeki proteinlere özgü floresan boya ile işaretli antikorların kullanılması yolu ile belirlenmek istenen proteinin tespit edilmesi mümkündür (Baker et al., 2007).

Kısa sürede çok sayıda hücrenin incelenebilmesi, hem taze hem de fikse edilmiş dokularda kullanılabilmesi, retrospektif incelemeye olanak tanınması tekniğin avantajlarıdır.

Pahalı olması, doğru analiz için yeterli sayıda hücre gerekmesi ve bu nedenle nispeten büyük miktarda dokuya ihtiyaç duyulması, ortamda incelenmek istenen hücreler haricindeki hücrelerin varlığı veya arşiv dokular kullanıldığında meydana gelen hücresel debrisin sonuçları olumsuz etkilemesi tekniğin dezavantajlarıdır (Jayat and Ratinaud 1993, Nunez 2001, Janigro 2006).

2.8.5. Histon Mesajcı RNA in situ Hibridizasyonu

Hücrede protein sentezi, nükleusta DNA tarafından mesajcı RNA (mRNA) sentezlenmesi ile başlar. Daha sonra sentezlenmek istenen proteinin kodunu taşıyan mRNA, nükleustan çıkarak hücre sitoplazmasına geçer ve bu kodu hücrenin protein sentezinden sorumlu organeli olan ribozoma iletir. Böylece ribozomda protein sentezi başlar (Ross et al., 2010).

Hücre nükleusunda bulunan histon proteinleri DNA sentezi için gereklidir (Chioda et al., 2004, Janigro 2006, Morgan 2007). Histon proteinlerinin sentezi hücre döngüsünün sadece S fazında gerçekleşir (Muskhelishvili et al., 2003). Histon proteinlerini kodlayan mRNA sentezi G₁ fazının sonuna doğru başlar ve S fazında pik yapar. S fazının tamamlanmasından sonra hızla azalmaya başlar ve bu azalma G₂ fazı boyunca devam eder. Histon mRNA düşük miktarda bulunduğu G₁, G₂ ve M fazlarında in situ hibridizasyon yöntemi ile tespit edilemez (Konishi et al., 1996). İn situ hibridizasyon yöntemi ile histon mRNA'nın yoğun miktarda bulunduğu hücre döngüsünün S fazındaki hücrelerin tespit edilmesi ve hücre proliferasyonunun belirlenmesi mümkündür (Maeyama et al., 1997, Rautiainen et al., 1998, Arakura et al., 2001, Janigro 2006).

İN situ hibridizasyon, tek sarmal nükleik asit zincirlerinin hidrojen bağları ile birleştirilerek çift sarmallı tek bir yapı haline getirilmesi işlemidir (Eberwine et al., 1994) Yöntemde mRNA'nın hibridizasyonu için tamamlayıcı DNA, RNA (riboprob) ve oligonükleotid problemler kullanılır (Eberwine et al., 1994, Trembleau and Bloom

1995, Baker et al., 2007). Bu problemler radyoaktif veya non-radyoaktif olabilir (Darby and Hewitson 2006).

Radyoaktif problemler, radyoaktif izotoplar (^3H , ^{32}P , ^{125}I , ^{35}S) ile işaretlenir ve mRNA'nın otoradyografi ile tespit edilmesine olanak tanır (Eberwine et al., 1994, Walker and Rapley 2005, Baker et al., 2007).

Non-radyoaktif problemler kullanıldığında, hibridizasyon öncesi problemler biotin veya digoksinin ile işaretlenir. Daha sonra biotin veya digoksinine duyarlı, kromojenler (kromojenik in situ hibridizasyon) ya da floresan boyalar ile (floresan in situ hibridizasyon) işaretli antikörlerin kullanılması sayesinde mRNA'nın ışık mikroskobu veya floresan mikroskobu ile tespit edilmesi mümkün olmaktadır (Walker and Rapley 2005).

Timidin ve BrdU ile işaretleme yöntemlerinin aksine canlı dokulara ihtiyaç duyulmaması nedeni ile retrospektif incelemeye olanak vermesi, sonuçların 2 gün gibi nispeten kısa bir süre içerisinde elde edilebilmesi tekniğin avantajlarından biridir (Chou et al., 1990, Maeyama et al., 1997, Rautiainen et al., 1998, Arakura et al., 2001, Janigro 2006, Orhan et al., 2006).

Zor ve karmaşık olması, hücre döngüsünün sadece S fazındaki hücreleri tespit edebilmesi nedeni ile incelenen dokuda proliferasyon olan hücrelerin çoğunun tespit edilememesi, bazen problemlerin hedeflenen mRNA'ya ulaşamaması, radyoaktif problemler kullanıldığında otoradyografi kullanılması gerekliliği ve radyoaktif madde varlığı, örneklerin uzun süre fiksasyonunun ve RNA'yı parçalayan bir enzim olan ribonükleaz enzimi ile kontaminasyonunun mRNA'nın tespit edilmesini olanaksız kılması ve karmaşık olması yöntemin dezavantajlarından biridir (Rautiainen et al., 1998, Speel et al., 1998, Muskhelishvili et al., 2003, Darby and Hewitson 2006, Janigro 2006).

2.8.6. Argirofilik Nükleolar Organize Edici Bölgelerin Görüntülenmesi

Nükleolus, hücre nükleusu içerisinde bulunan, zarı bulunmayan yuvarlak şekilli yapıdır. Ribozomal RNA (rRNA) yapımından sorumludur ve rRNA

sentezleyen ribozomal DNA (rDNA) ile hücre döngüsünü düzenleyen proteinler içerir (Ross et al., 2010).

Nükleolusta bulunan nükleolar organize edici bölgeler (NOR), rDNA'nın bulunduğu ve rRNA'nın sentezlendiği yerlerdir (Hughes and Mehmet 2003). NOR'lar gümüş nitrat ile boyanabilen argirofilik proteinler içerir ve bu nedenle AgNOR olarak, non-histon yapıda olan bu proteinler ise AgNOR proteinleri olarak isimlendirilmektedir (Derenzini 2000, Hughes and Mehmet 2003).

Prolifere olan hücrelerdeki AgNOR proteinlerinin miktarı G₁ fazının başlarında artmaya başlar. S fazında pik yapar ve G₂ fazı boyunca sabit kalır. Bu nedenle AgNOR proteinleri hücre proliferasyonunun göstergesi olarak kullanılabilir (Pich et al., 2004). Gümüşle boyanan bu proteinler ışık mikroskopunda nükleolusta lokalize siyah noktalar şeklinde görülür (Derenzini 2000). Özetle AgNOR yöntemi; NOR'larda bulunan non-histon yapıdaki AgNOR proteinlerinin gümüş nitrat ile siyah tanecikler halinde boyanarak incelenmesi yöntemidir (Sav ve ark., 1993).

Bu yöntem hücre proliferasyonunun hızını gösterir. AgNOR miktarı ne kadar fazla ise hücrelerin proliferasyon hızları da o kadar fazladır (Derenzini 2000, Pich et al., 2004).

Yöntemin avantajları boyama tekniğinin nispeten basit oluşu, taze dokulara ihtiyaç duyulmaması nedeni ile retrospektif incelemeye olanak vermesi ve ucuz olmasıdır.

Ancak boyanan alanların değerlendirilmesinin zaman alıcı ve yorucu olması, sitoplazma içerisinde bulunan granüllerde meydana gelen boyanmanın gerçek AgNOR boyanması ile karıştırılabilmesi ve güvenilirliğinin sınırlı olması tekniğin dezavantajlarıdır (Hughes and Mehmet 2003, Lakra 2011).

2.8.7. İmmünohistokimya

İmmünohistokimya, dokulara ait hücrelerde bulunan antijenlerin, bu antijenlere duyarlı antikolar kullanılarak, antijen-antikor eşleşmesine dayanarak tespit edilmesi yöntemidir (Dabbs 2010). Antijenler çoğunlukla protein yapıdadır ancak bazı antijenler polisakkarit yapıda olabilir. Antikolar ise glikoprotein yapıdadır (Baker et

al., 2007). İmmünohistokimya basit, hızlı ve ucuz bir yöntemdir (Penault-Llorca and Balaton 2000, Janigro 2006). Taze dokularda uygulanabildiği gibi parafin bloklardaki dokular kullanılarak da uygulanabilmekte ve retrospektif incelemeye olanak vermektedir (Baker et al., 2007, Buchwalow and Böcker 2010).

Kanser hücrelerinde belli antijenlerin ekspresyonundaki artış nedeni ile kanserlerin teşhisinde oldukça sık kullanılmaktadır. Ayrıca kanserlerde prognozunun belirlenmesinde ve uygulanacak tedaviye verilecek cevabın tahmininde, tümör histogenezinin belirlenmesinde, enfeksiyonlarda patojenin tespitinde, nörodejeneratif bozukluklar ve kas hastalıklarının teşhisinde ve genler tarafından kodlanan maddelerin biyolojik süreçlerdeki işlevlerinin belirlenmesinde kullanılmaktadır (Duraiyan et al., 2012).

Yöntemde monoklonal ve poliklonal olmak üzere iki tip antikor kullanılabilir (Duraiyan et al., 2012).

Poliklonal antikor elde etmek için genellikle fare ya da tavşanlara, antikorun duyarlı olduğu antijen enjekte edilir. Hayvanların farklı B-lenfosit klonları tarafından antijenin farklı epitoplarına duyarlı antikorlar üretilir. Bu nedenle bu antikorlar poliklonal olarak isimlendirilir. Daha sonra antikorlar hayvanın kanından izole edilerek kullanıma hazır hale gelir (Baker et al., 2007, Buchwalow and Böcker 2010).

Monoklonal antikor elde etmek poliklonal antikor elde etmekten daha zor, karmaşık ve pahalıdır. Fare ya da tavşanlara antikoru elde edilmek istenen antijen enjekte edilir. Daha sonra hayvanın kanından B-lenfositleri izole edilir. Elde edilen B-lenfositleri, hücre kültürü içerisinde myeloma hücreleri ile birleştirilir. Bu şekilde B-lenfositlerinin antikor salgılama kapasitesine ve tümör hücrelerinin ölümsüzlük özelliğine sahip olan hibridoma adı verilen hücreler elde edilir. Hibridoma hücreleri klonlanarak antijenin tek bir epitopuna duyarlı antikor üreten hücreler elde edilir ve ürettikleri antikor monoklonal olarak isimlendirilir (Baker et al., 2007, Buchwalow and Böcker 2010).

Antijenlere tutunan antikorların mikroskopla görülebilmesi için antikorun bir enzim, florofor (floresan boya), kolloidal altın veya avidin-biotin kompleksi ile işaretlenmesi gerekmektedir. Florofor ile işaretlenen antikorlar floresan mikroskobu, enzim ve avidin-biotin kompleksi ile işaretlenenler ışık mikroskobu, kolloidal altın

ile işaretlenenler ise elektron mikroskobu altında görülebilir (Baker et al., 2007, Buchwalow and Böcker 2010).

Antikorlar direkt ve indirekt olmak üzere iki farklı şekilde işaretlenebilir. Direkt yöntemde antikorun kendisi hedef antijenle birleşmeden önce enzim, florofor, koloidal altın veya avidin-biotin kompleksi ile işaretlenir ve görülür hale getirilir. İndirekt yöntemde ise önce primer antikor olarak adlandırılan ve hedef antijene duyarlı antikor kullanılarak antijen-antikor birleşmesi sağlanır. Daha sonra primer antikora duyarlı ve sekonder antikor olarak isimlendirilen enzim, florofor, koloidal altın veya avidin-biotin kompleksi ile işaretlenmiş bir antikor kullanılarak primer antikorun görünür hale gelmesi sağlanır (Baker et al., 2007, Buchwalow and Böcker 2010).

Hücre döngüsü ile ilişkili antijenlere duyarlı antikorların kullanılması ile hücre proliferasyonunun immunohistokimyasal yöntemle tespiti mümkün olmaktadır (Hall and Levison 1990).

2.8.7.1. Ki-67 Proteini

Ki-67 proteini, 320 ve 340 kilodalton (kDa) ağırlığında iki izoformu olan non-histon yapıda nükleer bir proteindir. DNA sentezi için gerekli olduğu bilinmekle birlikte tam fonksiyonu halen bilinmemektedir (de Paula et al., 2000, Scholzen and Gerdes 2000, Ismail et al., 2010).

İlk keşfedildiğinde taze veya donmuş dokularda kullanılabilen Ki-67, monoklonal antikor MIB-1, MIB-3 ve mikrodalga tekniğinin geliştirilmesi ile fikse edilmiş ve parafine gömülmüş dokularda da kullanılmaya başlanmıştır (Cattoretti et al., 1992, Janigro 2006)

Ki-67, hücre döngüsünün tüm fazlarında görülür (Sousa et al., 2012). Ekspresyonu G₁ fazında artmaya başlar, G₂ ve M fazında pik yapar ve hücre bölünmesi gerçekleştikten sonra hızla azalır (Gadbail et al., 2012). Yarılanma ömrü 60-90 dakikadır (Brown and Gatter 2002). G₀ fazı, G₁ fazının başları ve DNA hasarının onarıldığı hücrelerde görülmez (Scholzen and Gerdes 2000, Hanna-Morris et al., 2009, Nussrat et al., 2011). Bu özellikleri nedeni ile Ki-67, hücre

proliferasyonunun belirlenmesinde kullanılabilecek bir işaretleyicidir (Sousa et al., 2012).

Razavi et al. (2012), 16 solid ameloblastoma ve 16 adenomatoid odontojenik tümör örneklerinde Ki-67 ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmalarında agresif yapısı ile bilinen solid ameloblastoma örneklerinde Ki-67 ekspresyonunun adenomatoid odontojenik tümör örneklerinden daha yüksek olduğunu ve Ki-67'nin hücre proliferasyonunu yansıtan bir işaretleyici olduğunu bildirmiştir.

Kim et al. (2003), 32 keratokistik odontojenik tümör ve 10 dentigeröz kist üzerinden yürüttükleri çalışmalarında, her iki patolojiye ait epitelin proliferatif potansiyelini Ki-67 işaretleyicisini kullanarak karşılaştırmıştır. Keratokistik odontojenik tümör epitellerinin Ki-67 skorlarının dentigeröz kist epitellerininkine oranla daha yüksek olduğunu bildirmişler ve keratokistik odontojenik tümörün agresif yapısının epitelinin gösterdiği yüksek Ki-67 ekspresyonuna ve dolayısı ile artmış proliferasyona bağlı olabileceğini belirtmiştir. 20 ameloblastoma, 20 keratokistik odontojenik tümör ve 20 radiküler kiste ait örneklerinin kullanıldığı bir başka çalışmada Ki-67 ekspresyonunun keratokistik odontojenik tümörlerde ameloblastoma ve radiküler kistlere oranla daha fazla olduğu bildirmiş ve keratokistik odontojenik tümörün daha agresif olması ve daha fazla oranda nüks göstermesinin nedeninin hücrelerde görülen yüksek proliferasyon olduğu belirtmiştir (Soluk Tekkeşin et al., 2012).

Gouvêa et al. (2010), 12 proliferatif verrüköz lökoplaki hastasından aldıkları 18 biyopsiyi kullanarak yaptıkları çalışmalarında epitel displazisinin derecesi arttıkça Ki-67 boyanmasının da arttığını bildirmiştir. Benzer bir çalışmada Kumar et al. (2012), oral lökoplakilerde Ki-67 ekspresyonunun lezyonların displazi derecesi ile ilişkili olduğunu rapor etmiştir. Dragomir et al. (2012), 34 oral skuamöz hücreli karsinom örnekleri üzerinden yürüttükleri çalışmalarında Ki-67 ekspresyonunun tümörlerde görülen yüksek displazi derecesi ve kötü diferansiyasyon derecesi ile ilişkili olduğunu belirtmiştir. Lo Muzio et al. (2003), Ki-67 ekspresyonunun sağlıklı dokudan patolojik dokuya doğru gittikçe arttığını ve Ki-67 ekspresyonunun displazi derecesi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir.

2.8.7.2. Minichromosome Maintenance Proteini 2

DNA replikasyonu ile ilgili en önemli nokta, tüm genomun hücre döngüsü boyunca doğru bir şekilde ve sadece bir defa duplike olmasının gerekmesidir. İnsan DNA'sında 46 kromozom bulunur ve her kromozom binlerce replikasyon başlangıç noktasına sahiptir. Minichromosome maintenance (MCM) proteinleri, bu başlangıç noktaları düzeyinde DNA replikasyonunun düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. Bu özelliği ile MCM proteinleri ökaryotik hücrelerde DNA sentezinin başlaması ve doğru bir şekilde devamı için gereklidir (Bailis and Forsburg 2004, Tachibana et al., 2005, Bochman and Schwacha 2009, Mašata et al., 2011)

Minichromosome maintenance proteini 2 (MCM-2), MCM proteinleri ailesinin 6 üyesinden (MCM-2-MCM-7) biridir (Romanowski and Madine 1996, Tan et al., 2001, Forsburg 2004). MCM-2 sadece proliferen olan hücrelerde bulunur (Tan et al., 2001). Hücre döngüsünün, G1 fazının başları da dâhil olmak üzere tüm fazlarında görülür. Ancak G0 fazında ve DNA hasarının onarıldığı hücrelerde görülmez (Maiorano et al., 2006, Hanna-Morris et al., 2009).

MCM proteinleri displazik ve malign hücrelerin tespitinde kullanılacak hassas işaretleyicilerdir (Hanna-Morris et al., 2009). Bu proteinlerine karşı geliştirilen antikörlerin, Ki-67 ve diğer işaretleyicilere oranla daha hassas oldukları belirtilmektedir (Chatrath et al., 2003).

MCM-2 proliferen olan normal, premalign ve malign hücrelerde tespit edilebilmekte ve bu nedenle proliferasyon işaretleyicisi olarak kullanılabilir. Yapılan çalışmalar MCM-2'nin hücrelerin proliferatif aktivitesinin belirlenmesinde oldukça faydalı bir işaretleyici olduğunu göstermektedir (Güler et al., 2012).

Szelachowska et al. (2006) 49 hastada oral kavitenin skuamöz hücreli karsinomlarında Ki-67 ve MCM-2 işaretleyicilerinin prognostik değerini araştırmıştır. Hücrelerde Ki-67 ve MCM-2 ekspresyonlarının ilişkili olduğunu, ancak sadece MCM-2 ekspresyonunun hastaların sağ kalım oranı ile ilişkili olduğunu belirtmiştir. MCM-2'nin oral kaviteye ait kanserlerde sadece bir proliferasyon işaretleyicisi olarak değil, aynı zamanda prognoz belirlenmesinde kullanılacak bir işaretleyici olduğunu bildirmiştir. Benzer şekilde Gonzalez et al. (2003) normal ve kanserli meme dokularında MCM-2 ve Ki-67 ekspresyonunu araştırmışlar ve

MCM-2'nin prognostik amaçlı kullanılabilir bir işaretleyici olduğunu bildirmişlerdir. 13 adenoid kistik karsinom, 10 karsinoma ex pleomorfik adenom, 10 mukoepidermoid karsinom, 10 düşük dereceli polimorfov adenokarsinom, 10 pleomorfik adenom ve 9 asinik hücreli karsinoma ait biyopsilerin incelendiği bir başka çalışmada, MCM-2'nin tükürük bezi tümörlerinde hücre proliferasyonunun belirlenmesinde ve bu tümörlerin ayırıcı tanısında faydalı bir işaretleyici olduğunu bildirilmiştir (Vargas et al., 2008).

Gouvêa et al. (2010), 12 proliferatif verrüköz lökoplaki hastasından aldıkları 18 biyopsiyi kullanarak yaptıkları çalışmalarında MCM-2 ekspresyonu yüksek olan hafif ve orta derecede displazi gösteren lezyonların malign değişiminin oldukça yüksek olduğunu bildirmiştir. Scott et al. (2006) MCM-2'nin oral kavitenin malign ve displazik lezyonlarının erken teşhisinde umut vadeden bir işaretleyici olduğunu bildirmiştir.

MCM-2'nin hücre proliferasyonunu belirlemede Ki-67'den daha üstün bir işaretleyici olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur. Tan et al. (2001) normal mukoza, metaplazi, displazi ve karsinoma in situ gösteren 41 bronşiyal biyopsi örneğini kullanarak Ki-67 ve MCM-2 işaretleyicilerinin hassasiyetlerini karşılaştırmıştır. MCM-2 ekspresyonunun, bütün örneklerde Ki-67 ekspresyonuna oranla daha yüksek olduğunu bildirmiş, MCM-2'nin hücre proliferasyonunun belirlenmesinde kullanımı kolay ve oldukça etkili bir işaretleyici olduğunu belirtmiştir. Maiorano et al. (2006), MCM-2'nin hücre proliferasyonunun belirlenmesinde, normal hücreleri premalign hücrelerden ayırt etmekte klasik işaretleyiciler olan proliferasyon hücre nükleer antijeni (PCNA) ve Ki-67'ye oranla daha hassas olduğunu belirtmiştir.

2.8.7.3. Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR, c-erb B-1, HER-1), 170 kDa ağırlığında, c-erb B-1 protoonkogeni tarafından kodlanan transmembran bir glikoproteindir (Herbst and Shin 2002, Jorissen et al., 2003, Truong and Carroll 2012, Yuan et al., 2013). Geniş ölçüde epitel hücrelerinde eksprese olur (Shimizu et

al., 2001). Reseptör tirozin kinaz ailesinin bir üyesidir. Bu ailenin diğer 3 reseptörü HER-2 (c-neu, c-erb B-2), HER-3 (c-erb B-3) ve HER-4 (c-erb B-4)'dür (Herbst and Shin 2002, Hammarsten et al., 2012, Truong and Carroll 2012).

EGFR, ekstrasellüler ligand bağlayan bölge, transmembran bölge ve sitoplazmik tirozin kinaz içeren bölge olmak üzere üç kısımdan oluşur (Pedersen et al., 2009, Truong and Carroll 2012). Ligand bağlayan bölgeye epidermal büyüme faktörü (EGF), transforming büyüme faktörü α , heparin bağlayan EGF benzeri büyüme faktörü, amfiregülin, betaselülin, epiregülin ve epigen gibi ligandlar bağlanır (Harris et al., 2003). Bu ligandların, ligand bağlayan bölgeye bağlanması reseptör dimerizasyonu (aktivasyonu) ve tirozin kinaz içeren bölgede bulunan tirozin kalıntılarının fosforilasyonunu başlatarak tirozin kinazın sitoplazmik katalitik fonksiyonunu aktive eder ve EGFR farklı yollarla hücrede proliferasyon ve diferansiyasyon gibi çeşitli cevapların oluşmasına neden olur (Herbst and Shin 2002, Hammarsten et al., 2012, Truong and Carroll 2012). Tirozin kinaz aktivitesi hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde büyük öneme sahiptir (Carpenter and Cohen 1990).

Hem normal hem de tümöral hücrelerde görülen EGFR, normal hücre fonksiyonlarının devamı ve hücrelerin yaşamını devam ettirebilmesinde önemli bir rol oynadığı gibi, tümör hücrelerinin büyümesi ve proliferasyonunu da sağlar (Herbst and Shin 2002).

EGFR ekspresyonu, hücrelerin proliferatif potansiyeli ile orantılıdır. Malign hücrelerdeki EGFR ekspresyonu normal hücrelerdekine oranla daha fazladır. Oral premalign lezyonlar ve skuamöz hücreli karsinomlarda EGFR ekspresyonunun arttığı belirtilmektedir (Rajeswari and Saraswathi 2012). Hücrelerde EGFR ekspresyonunun artışı; EGFR gen amplifikasyonu, EGFR gen transkripsiyonunun artması ve mutasyonlar nedeni ile olabilmektedir (Herbst and Shin 2002).

Rajeswari and Saraswathi (2012) çeşitli derecede displazi gösteren oral lezyonlar ve normal oral mukoza örneklerindeki EGFR ekspresyonlarını karşılaştırmış ve displazik lezyonlardaki EGFR ekspresyonunun normal oral mukoza örneklerinden daha fazla olduğunu bildirmiştir. Ayrıca displazik lezyonlardaki EGFR ekspresyonunun displazi derecesi ile ilişkili olduğunu ve EGFR'nin hücre proliferasyonunun tespitinde kullanılabilecek bir işaretleyici olduğunu belirtmiştir.

Oral kaviteye ait normal mukoza, lökoplaki ve skuamöz hücreli karsinom örneklerinin kullanıldığı bir başka çalışmada EGFR ekspresyonunun hücre proliferasyonu ile ilişkili olduğunu bildirilmiştir (Shirasuna et al., 1991).

EGFR'nin prognostik amaçlı kullanılabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur. Srinivasan and Jewell (2001) oral lökoplaki lezyonlarında EGFR ekspresyonunu inceledikleri çalışmalarında, lezyonların displazi derecesi arttıkça EGFR ekspresyonunun da arttığını bildirmiş ve EGFR'nin oral lökoplaki lezyonlarının malign değişim potansiyelinin belirlenmesinde kullanılabilecek bir işaretleyici olduğunu belirtmiştir. Laimer et al. (2007) oral ve orofaringeal skuamöz hücreli karsinom bulunan 109 hastaya ait biyopsi örneklerinde EGFR ekspresyonunu değerlendirmiş, EGFR ekspresyonu arttıkça hastaların yaşam sürelerinin kısaldığını bildirmiş ve bu hastalarda EGFR'nin prognostik amaçlı kullanılabilecek bir işaretleyici olduğunu belirtmiştir.

Araştırmamızda tam gömülü üst kanin ve alt yirmi yaş dişlerine ait dental foliküllere ait epitel hücrelerinin proliferatif kapasitesinin ve dolayısı ile patolojik potansiyellerinin Ki-67, MCM-2 ve EGFR işaretleyicileri kullanılarak araştırılması amaçlanmıştır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda yürütülen araştırma için, 17.05.2012 tarihinde, 44 karar numarası ile Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Ek 1).

3.1. Gereç

Katılımcıların seçimi:

Araştırmaya dâhil edilecek bireyler Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'na, gömülü üst kanin veya gömülü alt yirmi yaş dişinin çekimi için başvuran hastalar arasından seçildi.

Hastanın 18-55 yaş arasında olması, sistemik olarak sağlıklı olması, sigara alışkanlığı olmaması, düzenli olarak herhangi bir ilaç kullanmaması, ilgili dişin tam gömülü, apeksinin kapanmış, klinik ve radyografik olarak asemptomatik olması çalışmaya dâhil edilme kriterleri olarak belirlendi. Ayrıca hastaların Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Oral Radyoloji Anabilim Dalı'nda yapılan ilk muayeneleri sırasında Planmeca ProMax dijital panoramik radyografi cihazı (Planmeca, Finlandiya) ile çekilen radyografileri üzerinde Planmeca Romexis ver. 2.7.0.R (Planmeca, Finlandiya) dijital radyografi görüntüleme programı kullanılarak dental folikülün radyografik görüntüsünün en geniş yeri ölçülerek dental folikül genişliği 2,5 mm'den az olanlar çalışmaya dâhil edildi.

Araştırmamızda, kriterlere uygun tam gömülü üst kanin dişi bulunan 40 hasta ve tam gömülü alt yirmi yaş dişi bulunan 40 hasta olmak üzere toplam 80 katılımcıya ait dental foliküller kullanıldı.

Katılımcılar araştırma hakkında bilgilendirildikten sonra, araştırmaya katılmayı kabul edenlere bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (Ek 2) imzalatılarak yazılı olarak onayları alındıktan sonra detaylı anamnez alındı.

3.2. Yöntem

3.2.1. Örneklerin Toplanması

Katılımcıların cerrahi girişimleri Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı ameliyathanesinde asepti-antisepsi koşulları sağlanıp standart cerrahi aşamalar takip edilerek gerçekleştirildi.

Tam gömülü alt yirmi yaş dişlerinin çıkarılması için uygulanan cerrahi prosedür: Hastalara cerrahi işlem öncesi 40 mg/ml artikain hidroklorür ve 0.012 mg/ml epinefrin hidroklorür içeren 4 cc lokal anestezi madde (Ultracaine DS forte, Aventis İlaç Sanayi Tic. A.Ş., Türkiye) uygulanarak inferior alveolar sinir bloğu ve bukkal sinir bloğu yapıldı. Anestezi sağlandıktan sonra retromolar bölgede ramus ön kenarından ikinci molar dişin mesial köşesine uzanan zarf flebine ilave olarak yapılan rahatlatıcı insizyon sonrasında trapezoid flep kaldırılarak gömülü diş üzerindeki kemik açığa çıkarıldı. Flep ekartör yardımı ile operasyon sahasından uzaklaştırılıp rond frez kullanılarak diş üzerindeki kemik serum fizyolojik irrigasyonu altında uzaklaştırıldı. Dişin kronu açığa çıkarıldıktan sonra fissür frez kullanılarak dişin kökü ve kronu serum fizyolojik irrigasyonu altında ayrıldı ve önce dişin kronu sonra da kökleri çıkarıldı. Daha sonra dişin folikülü küret yardımı ile zedelenmeden tek parça halinde çıkarılmaya çalışıldı.

Tam gömülü üst kanin dişlerin çekimi için uygulanan cerrahi prosedür: Hastalarda cerrahi işlem öncesi 40 mg/ml artikain hidroklorür ve 0.012 mg/ml epinefrin hidroklorür içeren 4 cc lokal anestezi madde (Ultracaine DS forte, Aventis İlaç Sanayi Tic. A.Ş., Türkiye) ile anterior ve medial superior alveolar sinir bloğu, insisiv sinir ve major palatal sinir bloğu yapıldı. Tüm hastaların gömülü üst kanin dişleri palatinalde konumlandığından anestezi sağlandıktan sonra palatinalde ilgili taraf ikinci premolar diştten karşı taraf kanin dişe kadar sulkuler insizyon yapıldı ve palatal mukoza periost elevatörü yardımı ile kemikten ayrıldı. Flep ekartör yardımı ile operasyon sahasından uzaklaştırılıp rond frez kullanılarak diş üzerindeki kemik serum fizyolojik irrigasyonu altında uzaklaştırıldı. Dişin kronu açığa çıkarıldıktan sonra fissür frez kullanılarak dişin kökü ve kronu serum fizyolojik irrigasyonu

altında ayrıldı ve önce dişin kronu sonra da kökü çıkarıldı. Daha sonra dişin folikülü küret yardımı ile zedelenmeden tek parça halinde çıkarılmaya çalışıldı.

Dişler ve folikülleri çıkarıldıktan sonra kanama kontrolü sağlandı ve yaranın kapatılmasına başlandı. Flep repoze edilerek 3/0 ipek sütür materyali (Doğsan Tıbbi Mal. Tic. A.Ş., Türkiye) kullanılarak suture edildi. Operasyon sonrası hastaya antibiyotik, ağrı kesici ve gargaradan oluşan reçete verildi ve postoperatif tavsiyelerde bulunuldu. Hastalar bir hafta sonra kontrol ve süturların alınması için kliniğimize çağrıldı. Araştırmaya dahil edilen hastaların hepsinde iyileşme komplikasyonsuz olarak gerçekleşti.

Çıkarılan foliküller % 10'luk formol içerisinde fikse edilip, numaralandırılarak Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarına gönderildi.

Üst kanin dişlere ait foliküller kanin grubu, alt yirmi yaş dişlerine ait foliküller ise yirmi yaş grubu olarak adlandırıldı. Bununla beraber gözlemci önyargısının ortadan kaldırılması için gruplar histopatolojik ve immünohistokimyasal inceleme öncesi kodlandı.

3.2.2. Laboratuvar İşlemleri

3.2.2.1. Doku Takibi

Laboratuvara gönderilen örnekler öncelikle doku takip işlemine tabi tutuldu. Dental foliküller plastik doku takip kasetleri içerisine yerleştirildi. Daha sonra doku takip kasetleri Shandon Pathcentre (Shandon Scientific LTD., USA) doku takip cihazına yerleştirildi ve tüm doku takibi işlemleri bu cihazda otomatik olarak gerçekleştirildi. Dental foliküller fiksasyon için bir saat formaldehit içinde bekletildi. Dehidratasyon işlemi için her birinde bir saat olmak üzere altı farklı alkol içerisinde bekletildi. Şeffaflaştırma işlemi için her birinde bir saat olmak üzere üç farklı ksilen solüsyonu içinde bekletildi. Daha sonra dental foliküller parafinizasyon işlemi için her birinde seksen dakika olmak üzere üç farklı parafin içinde bekletildi ve işlem tamamlandı.

3.2.2.2. Blok Hazırlama

Doku takip işlemi tamamlandıktan sonra, dental foliküller doku takip cihazından çıkarıldı. Parafinle infiltre edilmiş dental foliküller, parafin kalıpların tam ortasına yerleştirildikten sonra üzerlerine ısıtılmış parafin döküldü. Parafinin üst yüzeyi bir miktar soğuyup sertleştikten sonra soğuk su içerisinde iyice sertleşmesi sağlandı. Daha sonra kalıptan çıkarılan parafin bloklar yaklaşık yirmi dakika süre ile dondurucuda tutuldu.

3.2.2.3. Kesit Alma

Bloklar hazırlandıktan sonra, kesit alma işlemi için Leica RM 2255 mikrotom cihazının (Leica Microsystems GmbH, Almanya) blok tutucusuna yerleştirildi ve sabitlendi. Daha sonra her bloktan bir adet normal lama, üç adet polilizinli lama alınmak üzere beş µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitler sıcak su banyosu içerisine bırakılarak kırışıklıkları açıldıktan sonra barkodlu lamlar üzerine yerleştirildi.

3.2.2.4. Hematoksilen-Eozin Boyama

Normal lama alınan kesitler bir gece 37 °C'lik etüvde bekletildi ve doku içerisindeki parafinin eriyip akması sağlandı. Preparatlardan tüm parafini uzaklaştırmak amacı ile yirmi dakika ksilende bekletildi, absolü alkolde yirmi dakika bekletilip distile sudan geçirildi.

Hematoksilen-Eozin boyama aşamaları, Leica Autostainer XL (Leica Microsystems GmbH, Almanya) cihazında otomatik olarak gerçekleştirildi.

Normal lamlar üzerindeki kesitler cihaza yerleştirildi. dört kere ksilen solüsyonunda altışar saniye tutuldu. İki kere absolü alkol içerisinde otuzar saniye bekletildi. % 95'lik alkol içerisinde otuz saniye bekletildi. Akar su altında bir dakika yıkandı. Hematoksilen boyasında (Bio-Optica Milano S.p.A., İtalya) beş dakika inkübe edildi. Akar su altında bir dakika yıkandı. % 0.5'lik asit alkolde bir saniye

tutuldu. Akar su altında bir dakika yıkandı. Mavileştirici solüsyon ile yirmi saniye inkübe edildi. Akar su altında bir dakika yıkandı. % 70'lik alkol içerisinde yirmi saniye bekletildi. Eozin boyasında (Merck & Co., Inc., USA) iki dakika inkübe edildi. % 95'lik alkol içerisinde yirmi saniye bekletildi. Üç kere absolü alkol içerisinde otuzar saniye bekletildi. İki kere ksilen solüsyonunda altışar saniye tutuldu ve işlem tamamlandı.

Cihazdan çıkarılan lamlar Leica CV 5030 (Leica Microsystems GmbH, Almanya) otomatik lam kapama cihazına yerleştirildi. Cihaz içerisinde preparatların üzeri entellan ve lamelle kapatıldı ve ışık mikroskobu ile incelemeye hazır hale getirildi.

3.2.2.5. İmmunohistokimyasal Boyama

Polizimli lama alınan kesitler bir gece 37 °C'lik etüvde bekletildi ve doku içerisindeki parafinin eriyip akması sağlandı. Preparatlardan tüm parafinin uzaklaştırılması amacı ile yirmi dakika ksilende bekletildi, absolü alkolde yirmi dakika bekletilip distile sudan geçirildi.

Ki-67, MCM-2 ve EGFR antikorları ile boyama aşamaları BenchMark XT (Ventana Medical Systems Inc., USA) immünohistokimya boyama cihazında otomatik olarak gerçekleştirildi.

Lamlar cihaza yerleştirildi. Yaklaşık iki saat boyunca antijen retrieval uygulaması yapıldı. İşlem bittikten sonra her bir lam üzerine primer antikorlardan Ki67 mouse monoclonal antikor için (Clone: Ki-S5 Cat.No: MS-1794-S1, Lab Vision Corp., USA) 1/100 dilüsyon otuz dakika inkübasyona, MCM-2 mouse monoclonal antikor için (Clone: CRCT2.1 Cat.No: MS-1726-P1 ready to use, Lab Vision Corp., USA) altmış dakika inkübasyon, EGFR mouse monoclonal antikor için (Clone: 111,6 MS-178-P1 Lab Vision Corp. USA) 1/50 dilüsyon kırkbeş dakika inkübasyon yapıldı. IVIEW DAB Detection Kit (Ventana Medical Systems Inc., USA) ile immünohistokimyasal boyama tamamlandı.

Daha sonra lamlar cihazdan çıkarıldı ve ılık sabunlu su ile yıkandı. Alkolden geçirilip havada kurutuldu ve ksilene konuldu. Lamlar Leica CV 5030 (Leica

Microsystems GmbH, Almanya) otomatik lam kapama cihazına yerleştirildi. Cihaz içerisinde preparatların üzeri entellan ve lamelle kapatıldı ve ışık mikroskobu ile incelemeye hazır hale getirildi.

3.2.3. Histopatolojik İnceleme

Her örnekten elde edilen hematoksilin-eozin boyalı kesitler ışık mikroskobu ile magnifikasyonda incelendi.

Kesitlerde dental foliküle ait örtücü epitel ve bağ dokusu içerisinde epitel artığı varlığı değerlendirildi. Ayrıca örtücü epitel ve bağ dokusu içerisindeki epitel artıkları patolojik değişiklikler açısından değerlendirildi. Histopatolojik inceleme sırasında dental foliküller, enflamasyon varlığı ve şiddeti açısından enflamatuvar hücrelerin yoğunluğu göz önüne alınarak aşağıdaki şekilde skorlandı:

- 0 puan: Enflamasyon yok
- 1 puan: Düşük şiddette enflamasyon
- 2 puan: Orta şiddette enflamasyon
- 3 puan: Şiddetli enflamasyon

3.2.4. İmmünohistokimyasal İnceleme

Dental foliküllere ait örtücü epitel ve bağ dokusu içerisinde bulunan epitel artıklarında Ki-67, MCM-2 ve EGFR ekspresyonlarının skorlamaları, Leake et al. (2000) tarafından önerilen skorlama sistemine göre ve manuel olarak yapıldı. Işık mikroskobu ile boyanan hücrelerin oranı ve boyanma yoğunluğu ayrı ayrı değerlendirildi. Örneklerin toplam skoru her iki değerlendirmeden elde edilen sonuçlar toplanarak elde edildi.

Boyanan hücre oranları

- 0 puan: boyanma yok
- 1 puan: % 1'den az boyanma
- 2 puan: % 1 ile % 10 arası boyanma

- 3 puan: % 11 ile % 33 arası boyanma
4 puan: % 34 ile % 66 arası boyanma
5 puan: % 67 ile % 100 arası boyanma

Hücrelerin boyanma yoğunlukları

- 0 puan: Boyanma yok
1 puan: Zayıf boyanma
2 puan: Orta derece boyanma
3 puan: Kuvvetli boyanma

3.2.5. İstatistiksel Analiz

Sonuçların istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics 20 (IBM Corp., USA) paket programı ile yapıldı ve anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Kanın ve yirmi yaş grupları arasında örtücü epitel Ki-67, MCM-2, EGFR skorları ve grupların kendi içlerinde cinsiyetler arasında örtücü epitel Ki-67, MCM-2, EGFR skorları bakımından fark olup olmadığını belirlemek amacı ile Mann-Whitney U testi, grupların kendi içlerinde örtücü epitel Ki-67, MCM-2, EGFR skorları ile yaş arasında ilişki olup olmadığını belirlemek amacı ile Spearman Korelasyon Analizi kullanıldı.

Kanın ve yirmi yaş grupları arasında ve grupların kendi içlerinde cinsiyetler arasında epitel artığı EGFR skoru bakımından fark olup olmadığını belirlemek amacı ile Mann-Whitney U testi, grupların kendi içlerinde epitel artığı EGFR skoru ile yaş arasında ilişki olup olmadığını belirlemek amacı ile Spearman Korelasyon Analizi kullanıldı.

Örtücü epitellerin Ki-67 ve MCM-2 skorları arasında fark olup olmadığını belirlemek amacı ile Wilcoxon testi, örtücü epitel Ki-67 ve MCM-2 skorları ile örtücü epitel EGFR skorları arasında ilişki olup olmadığını belirlemek amacı ile Spearman Korelasyon Analizi kullanıldı.

Kanın ve yirmi yaş grupları arasında ve grupların kendi içlerinde cinsiyetler arasında foliküllerin enflamasyon skorları bakımından fark olup olmadığını

belirlemek amacı ile Mann-Whitney U testi, grupların kendi içlerinde foliküllerin enflamasyon skoru ile yaş arasında, foliküllerin enflamasyon skorları ile örtücü epitel Ki-67, MCM-2, EGFR skorları ve epitel artığı EGFR skorları arasında ilişki olup olmadığını belirlemek amacı ile Spearman Korelasyon Analizi kullanıldı.

Hem örtücü epitel hem de epitel artığı bulunan foliküllerde örtücü epitel ve epitel artıklarının EGFR skorları arasında fark olup olmadığını belirlemek amacı ile Wilcoxon testi kullanıldı.

4. BULGULAR

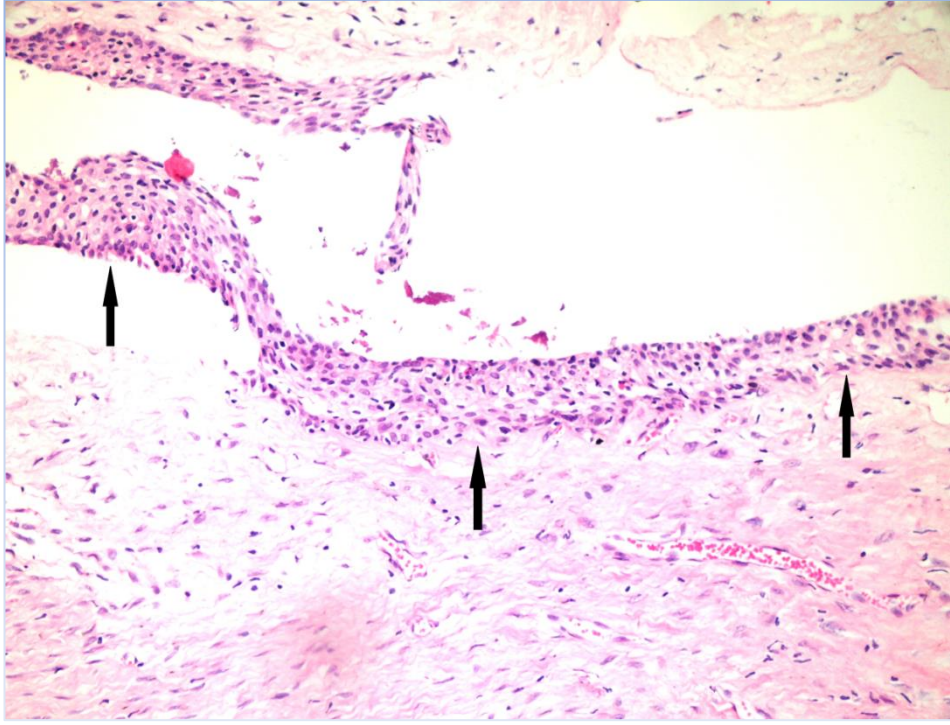
4.1. Tanımlayıcı Bulgular

Araştırma, tam gömülü üst kanin dişi bulunan, 18-40 yaş arası 15'i erkek, 25'i kadın 40 hasta ve tam gömülü alt yirmi yaş dişi bulunan 20-41 yaş arası 11'i erkek 29'u kadın 40 hasta olmak üzere toplam 80 katılımcıya ait dental foliküller üzerinden yürütülmüştür (Tablo 9).

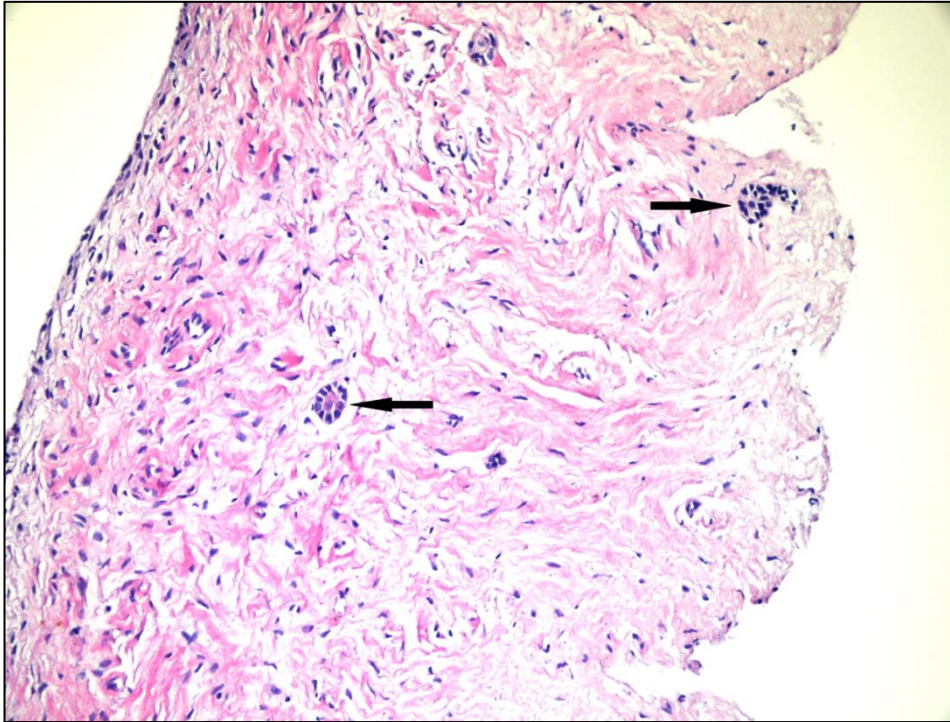
Tablo 9. Katılımcıların Tanımlayıcı Özellikleri.

Grup	Erkek		Kadın		Yaş Aralığı	Yaş Ortalaması
	n	%	n	%		
Kanin	15	37,5	25	62,5	18-40	26,4±6,3
Yirmi Yaş	11	27,5	29	72,5	20-41	26,2±6,1

Dental foliküllerin histopatolojik incelemelerinde örtücü epitel ve bağ dokusu içerisinde epitel artığı varlığı değerlendirilmiştir. Dental foliküllere ait örtücü epitel Resim 4'te ve bağ dokusu içerisinde bulunan epitel artıkları Resim 5'te gösterilmiştir.



Resim 4. Dental Foliküle Ait Örtücü Epitel. x40



Resim 5. Dental Folikülde Bağ Dokusu İçerisinde Bulunan Epitel Artıkları. x100

Kanin grubundaki dental foliküllerin 5'inde örtücü epitel ve epitel artığı varlığına rastlanmamıştır. Geriye kalan 35 folikülün 6'sında sadece örtücü epitel, 15'inde sadece epitel artığı ve 14'ünde hem örtücü epitel hem de epitel artığı varlığına rastlanmıştır. Yirmi yaş grubundaki foliküllerde ise foliküllerin hepsinde örtücü epitel ve/veya epitel artığı olduğu görülmüştür. Bu gruptaki 40 folikülün 7'sinde sadece örtücü epitel, 12'sinde sadece epitel artığı ve 21'inde hem örtücü epitel hem de epitel artığı olduğu belirlenmiştir (Tablo 10).

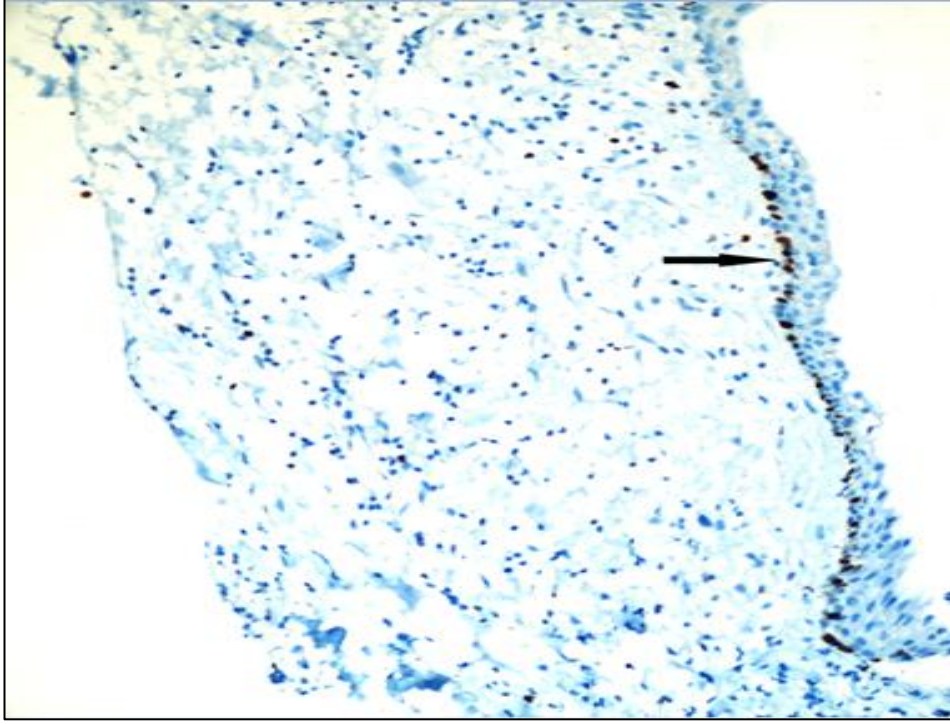
Tablo 10. Dental Foliküllerde Örtücü Epitel ve/veya Epitel Artığı Varlığı.

Grup	Sadece Örtücü Epitel	Sadece Epitel Artığı	Örtücü Epitel+Epitel Artığı
Kanin	6	15	14
Yirmi Yaş	7	12	21

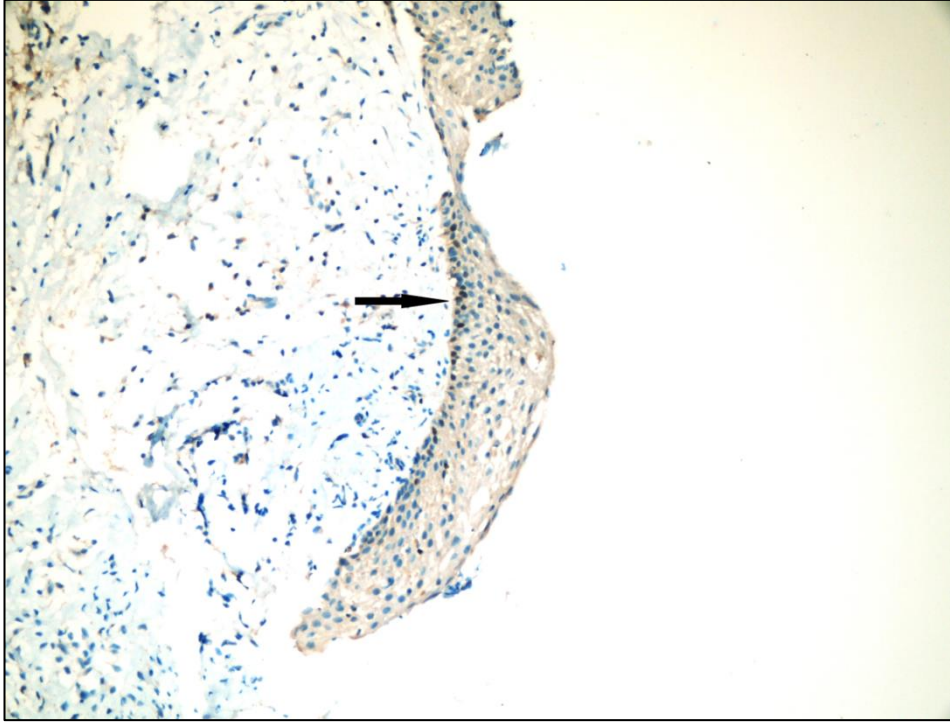
Dental foliküllerde bulunan örtücü epitel ve bağ dokusu içerisindeki epitel artıkları patolojik değişiklikler açısından incelenmiş ve hiçbir folikülde patolojik bir değişime rastlanmamıştır.

4.2. Örtücü Epitelere Ait İmmünohistokimyasal Bulgular

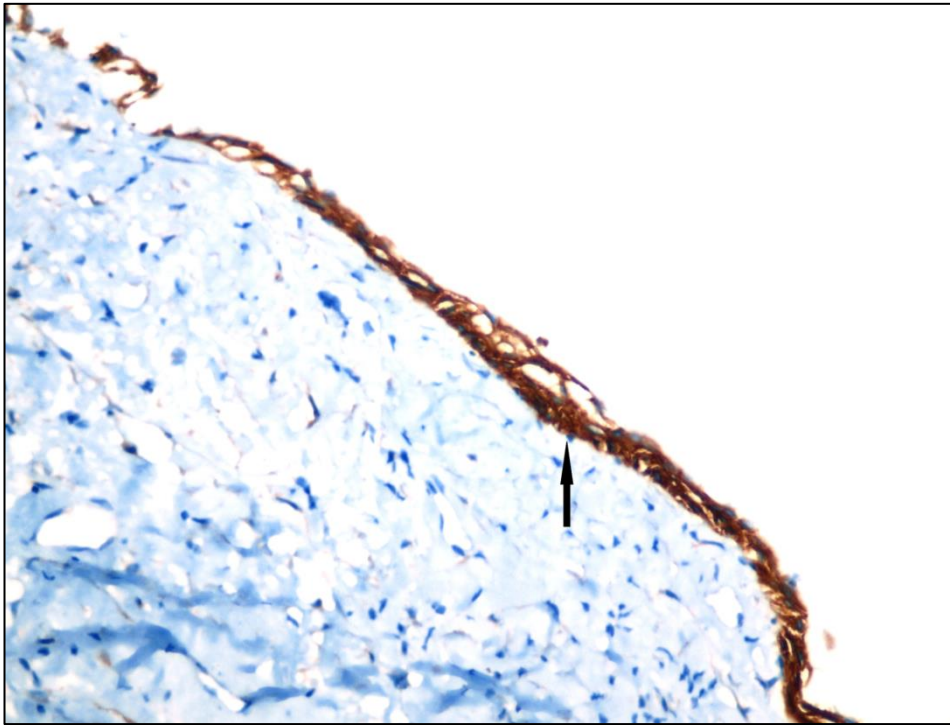
Kanin ve yirmi yaş gruplarına ait dental foliküllerin örtücü epitel Ki-67, MCM-2 ve EGFR skorları arasında fark olup olmadığı değerlendirilmiştir. Dental foliküllere ait örtücü epitelde Ki-67, MCM-2 ve EGFR ekspresyonları Resim 6, Resim 7 ve Resim 8'de görülmektedir.



Resim 6. Örtücü Epitelde Ki-67 Ekspresyonu. x40



Resim 7. Örtücü Epitelde MCM-2 Ekspresyonu. x40



Resim 8. Örtücü Epitelde EGFR Ekspresyonu. x100

Kanin grubundaki dental foliküllere ait örtücü epitellerin Ki-67, MCM-2 ve EGFR skoru ortalamaları (Ort.) ve standart hatalarının (Sh.) sırası ile $4.65\pm 0,28$, $1,25\pm 0,33$, $7,30\pm 0,23$, yirmi yaş grubundaki dental foliküllere ait örtücü epitellerin Ki-67, MCM-2 ve EGFR skoru ortalamalarının ise sırası ile $4,46\pm 0,26$, $1,39\pm 0,33$, $7,21\pm 0,20$ olduğu belirlenmiştir. Ki-67, MCM-2 ve EGFR skorları bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 11).

Tablo 11. Gruplar Arasında Örtücü Epitel Ki-67, MCM-2 ve EGFR Skoru Farkı.

İşaretleyici	Grup	n	Skor Ort. ve Sh.	Rank Ort.
Ki-67	Kanin	20	$4.65\pm 0,28$	25,13
	Yirmi Yaş	28	$4,46\pm 0,26$	24,05
MCM-2	Kanin	20	$1,25\pm 0,33$	24,15
	Yirmi Yaş	28	$1,39\pm 0,33$	24,75
EGFR	Kanin	20	$7,30\pm 0,23$	25,13
	Yirmi Yaş	28	$7,21\pm 0,20$	24,05

Grupların kendi içlerinde kadın ve erkeklere ait dental foliküllerde örtücü epitel Ki-67, MCM-2 ve EGFR skorları arasında fark olup olmadığı değerlendirilmiştir. Kanin grubunda kadınlara ait dental foliküllerin örtücü epitel Ki-67, MCM-2 ve EGFR skoru ortalamalarının sırası ile $4,33\pm 0,43$, $0,75\pm 0,39$ ve $7,33\pm 0,33$, erkeklere ait dental foliküllerin örtücü epitel Ki-67, MCM-2 ve EGFR skoru ortalamalarının ise sırası ile $5,13\pm 0,23$, $2,00\pm 0,50$ ve $7,25\pm 0,31$ olduğu belirlenmiştir. Yirmi yaş grubunda kadınlara ait dental foliküllerin örtücü epitel Ki-67, MCM-2 ve EGFR skoru ortalamalarının sırası ile $4,25\pm 0,35$, $1,20\pm 0,35$ ve $7,40\pm 0,22$, erkeklere ait dental foliküllerin örtücü epitel Ki-67, MCM-2 ve EGFR skoru ortalamalarının ise sırası ile $5,00\pm 0,19$, $1,88\pm 0,79$ ve $6,75\pm 0,41$ olduğu belirlenmiştir. Her iki grupta da erkeklere ait dental foliküllerin örtücü epitel Ki-67 ve MCM-2 skorlarının kadınlarınkinden yüksek, kadınlara ait dental foliküllerin örtücü epitel EGFR skorlarının ise erkeklerinkinden yüksek olduğu görülmüş ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir (Tablo 12).

Tablo 12. Gruplarda Cinsiyetler Arası Örtücü Epitel Ki-67, MCM-2 ve EGFR Skoru Farkı.

Grup	Kanin		Yirmi yaş	
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek
Cinsiyet				
n	12	8	20	8
Ki-67 skoru Ort. ve Sh.	$4,33\pm 0,43$	$5,13\pm 0,23$	$4,25\pm 0,35$	$5,00\pm 0,19$
Ki-67 Rank Ort.	9,00	12,75	13,53	16,94
MCM-2 skoru Ort. ve Sh.	$0,75\pm 0,39$	$2,00\pm 0,50$	$1,20\pm 0,35$	$1,88\pm 0,79$
MCM-2 Rank Ort.	8,75	13,13	13,85	16,13
EGFR skoru Ort. ve Sh.	$7,33\pm 0,33$	$7,25\pm 0,31$	$7,40\pm 0,22$	$6,75\pm 0,41$
EGFR Rank Ort.	11,00	9,75	16,00	10,75

Grupların kendi içlerinde örtücü epitel Ki-67, MCM-2 ve EGFR skorları ile yaş arasında ilişki olup olmadığı değerlendirilmiştir. Dental folikülünde örtücü epitel bulunan hastaların kanin grubunda 18-40 yaş arasında oldukları ve yaş ortalamalarının $27,75\pm 1,55$ olduğu, yirmi yaş grubunda ise 20-39 yaşları arasında oldukları ve yaş ortalamalarının $25,89\pm 1,06$ olduğu görülmüştür. Her iki grupta da örtücü epitel Ki-67, MCM-2 ve EGFR skorları ile yaş arasında ilişki bulunamamıştır (Tablo 13).

Tablo 13. Gruplarda Örtücü Epitel Ki-67, MCM-2, EGFR Skoru ile Yaş İlişkisi.

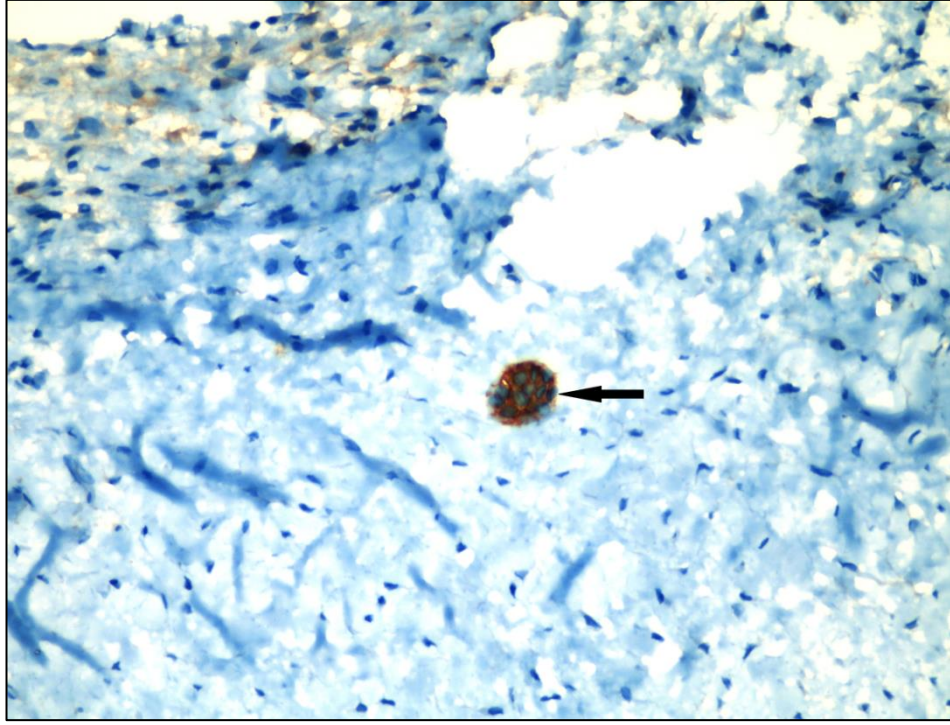
Grup	Ki-67skoru	MCM-2 skoru	EGFR skoru
Kanin Yaş r	-0,300	-0,193	-0,235
Yirmi yaş Yaş r	0,106	0,007	0,216

4.3. Epitel Artıklarına Ait İmmünohistokimyasal Bulgular

Dental foliküllerde bağ dokusu içerisinde bulunan epitel artıklarının Ki-67, MCM-2 ve EGFR ekspresyonu değerlendirilmiş ve örtücü epitelde olduğu gibi skorlanmıştır. Epitel artıklarında sadece EGFR ekspresyonu görülmüş (Resim 9), her iki grupta da Ki-67 ve MCM-2 ekspresyonuna rastlanmamıştır. İki grubun epitel artığı EGFR skorları arasında fark olup olmadığı değerlendirilmiştir. Epitel artığı EGFR skoru ortalamasının kanin grubunda $7,28\pm 0,14$, yirmi yaş grubunda ise $7,21\pm 0,16$ olduğu belirlenmiştir. İki grubun epitel artığı EGFR skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 14).

Tablo 14. Gruplar Arası Epitel Artığı EGFR Skoru Farkı.

Grup	n	EGFR Skor Ort. ve Sh.	EGFR Rank Ort.
Kanin	29	$7,28\pm 0,14$	31,79
Yirmi yaş	33	$7,21\pm 0,16$	31,24



Resim 9. Dental Folikülde Bağ Dokusu İçerisinde Bulunan Epitel Artıklarında EGFR Ekspresyonu. x100

Grupların kendi içlerinde kadın ve erkeklere ait foliküllerde epitel artığı EGFR skorları arasında fark olup olmadığı değerlendirilmiştir. Epitel artığı EGFR skoru ortalamasının; kanin grubundaki erkeklerde $7,18 \pm 0,18$, kadınlarda $7,33 \pm 0,20$, yirmi yaş grubundaki erkeklerde $7,43 \pm 0,30$, kadınlarda ise $7,15 \pm 0,18$ olduğu belirlenmiştir. Hem kanin hem de yirmi yaş grubunda epitel artığı EGFR skoru bakımından kadın ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 15).

Tablo 15. Gruplarda Cinsiyetler Arası Epitel Artığı EGFR Skoru İlişkisi.

Grup	Cinsiyet	n	Skor Ort. ve Sh.	Rank Ort.
Kanin	Erkek	11	$7,18 \pm 0,18$	13,32
	Kadın	18	$7,33 \pm 0,20$	16,03
Yirmi Yaş	Erkek	7	$7,43 \pm 0,30$	19,21
	Kadın	26	$7,15 \pm 0,18$	16,40

Grupların kendi içlerinde epitel artıklarının EGFR skoru ile yaş arasında ilişki olup olmadığı değerlendirilmiştir. Dental folikülünde bağ dokusu içerisinde epitel artığı bulunan hastaların kanin grubunda 19-40 yaş arasında oldukları ve yaş ortalamalarının $27,10 \pm 1,16$ olduğu, yirmi yaş grubunda ise 20-41 yaşları arasında oldukları ve yaş ortalamalarının $25,09 \pm 1,00$ olduğu görülmüştür. Her iki grupta da epitel artığı EGFR skoru ile yaş arasında ilişki bulunamamıştır (Tablo 16).

Tablo 16. Gruplarda Epitel Artığı EGFR Skoru ile Yaş İlişkisi.

Grup		EGFR Skoru	
Kanin	Yaş	r	0,125
Yirmi yaş	Yaş	r	0,239

4.4. Hem Örtücü Epitel Hem de Epitel Artığı Bulunan Foliküllere Ait İmmünohistokimyasal Bulgular

Hem örtücü epitel hem de bağ dokusu içinde epitel artığı bulunan 35 folikülün örtücü epitel ve epitel artığı EGFR skorları arasında fark olup olmadığı değerlendirilmiştir. Dental foliküllere ait epitel artığı EGFR skoru ortalaması $7,43\pm 0,10$ iken, örtücü epitel EGFR skoru ortalamasının $7,26\pm 0,18$ olduğu belirlenmiştir. Dental foliküllere ait örtücü epitel ve epitel artığı EGFR skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 17).

Tablo 17. Örtücü Epitel EGFR Skoru ile Epitel Artığı EGFR Skoru Farkı.

	Epitel Artığı	Örtücü Epitel
EGFR Skoru Ort. ve Sh.	$7,43\pm 0,10$	$7,26\pm 0,18$

4.5. Ki-67, MCM-2 ve EGFR İşaretleyicilerinin Karşılaştırılması

Kanin grubunda örtücü epiteli bulunan 20, yirmi yaş grubunda örtücü epiteli bulunan 28 folikül olmak üzere örtücü epiteli bulunan toplam 48 dental folikülün Ki-67 ve MCM-2 skorları arasında fark olup olmadığı değerlendirilmiştir. Örtücü epitellerin Ki-67 skoru ortalamasının ($4,54\pm 0,19$), MCM-2 skoru ortalamasından ($1,33\pm 0,24$) istatistiksel olarak yüksek olduğu gözlenmiştir ($p=0,000$) (Tablo 18).

Tablo 18. Örtücü Epitel Ki-67 ve Örtücü Epitel MCM-2 Skoru Farkı.

İşaretleyici	Skor Ort. ve Sh.	P
Ki-67	4,54±0,19	0,000
MCM-2	1,33±0,24	

Kanin grubunda örtücü epiteli bulunan 20, yirmi yaş grubunda örtücü epiteli bulunan 28 folikül olmak üzere örtücü epiteli bulunan toplam 48 dental folikülde incelenen işaretleyiciler arasındaki ilişki varlığı analiz edilmiş, örtücü epitel Ki-67 ve MCM-2 skorları ile örtücü epitel EGFR skorları arasında ilişki olmadığı görülmüştür (Tablo 19).

Tablo 19. Örtücü Epitel Ki-67, MCM-2 ile Örtücü Epitel EGFR Skoru İlişkisi.

	Ki-67 skoru	MCM-2 skoru
EGFR Skoru r	0,231	0,052

4.6. Dental Foliküllere Ait Enflamasyon Bulguları

Foliküllerin histopatolojik incelemeleri sırasında foliküllerde enflamasyon varlığı ve şiddeti değerlendirilmiştir. Kanin grubunda; 30 folikülde enflamasyon gözlenmezken, 7 folikülde düşük şiddette, 1 folikülde orta şiddette ve 2 folikülde şiddetli enflamasyona rastlanmıştır. Yirmi yaş grubunda ise; 22 folikülde enflamasyon gözlenmezken, 10 folikülde düşük şiddette, 8 folikülde orta şiddette enflamasyona rastlanmıştır. Bu gruptaki hiçbir folikülde şiddetli enflamasyona rastlanmamıştır (Tablo 20).

Tablo 20. Gruplarda Dental Folikül Enflamasyon Skorları.

Grup	Enflamasyon				Toplam
	Yok (0)	Düşük Şiddetli (1)	Orta Şiddetli (2)	Şiddetli (3)	
Kanin	30	7	1	2	40
Yirmi yaş	22	10	8	0	40
Toplam	52	17	9	2	80

Kanin ve yirmi yaş grupları arasında dental foliküllerin enflamasyon skorları bakımından fark olup olmadığı değerlendirilmiştir. Dental foliküllerin enflamasyon skoru ortalamalarının; kanin grubunda $0,38\pm 0,12$, yirmi yaş grubunda ise $0,65\pm 0,13$ olduğu belirlenmiş, dental foliküllere ait enflamasyon skoru bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 21).

Tablo 21. Gruplar Arası Dental Folikül Enflamasyon Skoru İlişkisi.

Grup	Enflamasyon Skoru Ort. ve Sh.	Rank Ort.
Kanin	$0,38\pm 0,12$	36,38
Yirmi Yaş	$0,65\pm 0,13$	44,63

Grupların kendi içlerinde kadın ve erkeklere ait dental foliküllerin enflamasyon skorları arasında fark olup olmadığı değerlendirilmiştir. Dental foliküllerin enflamasyon skoru ortalamalarının; kanin grubundaki erkeklerde $0,67\pm0,29$, kadınlarda $0,20\pm0,082$, yirmi yaş grubundaki erkeklerde $1,00\pm0,23$, kadınlarda ise $0,52\pm0,15$ olduğu belirlenmiş, her iki grupta da dental foliküllerin enflamasyon skorları bakımından kadın ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 22).

Tablo 22. Gruplarda Cinsiyet ile Dental Folikül Enflamasyon Skoru İlişkisi.

Grup	Cinsiyet	n	Enflamasyon Skoru Ort. ve Sh.	Rank Ort.
Kanin	Erkek	15	$0,67\pm0,29$	22,67
	Kadın	25	$0,20\pm0,08$	19,20
Yirmi Yaş	Erkek	11	$1,00\pm0,23$	25,59
	Kadın	29	$0,52\pm0,15$	18,57

Grupların kendi içlerinde dental foliküllerin enflamasyon skorları ile yaş arasında ilişki varlığı değerlendirilmiş, her iki grupta da foliküllerin enflamasyon skorları ile yaş arasında ilişki olmadığı görülmüştür (Tablo 23).

Tablo 23. Gruplarda Dental Folikül Enflamasyon Skoru ile Yaş İlişkisi.

Grup	Yaş	r	Enflamasyon skoru
Kanin	Yaş	r	-0,295
Yirmi yaş	Yaş	r	0,135

Örtücü epiteli bulunan dental foliküllerde enflamasyon skoru ile örtücü epitel Ki-67, MCM-2 ve EGFR skoru ve bağ dokusu içerisinde epitel artığı bulunan foliküllerde enflamasyon skoru ile epitel artığı EGFR skoru ilişkisi değerlendirilmiştir. Dental foliküllere ait örtücü epitel Ki-67 skoru ile enflamasyon skoru arasında pozitif yönde ilişki olduğu görülmüştür (p=0,005). Ancak örtücü epitel MCM-2, EGFR ve epitel artığı EGFR skorları ile enflamasyon skoru arasında ilişki bulunamamıştır (Tablo 24).

Tablo 24. Enflamasyon Skoru-Örtücü Epitel Ki-67, MCM-2, EGFR ve Epitel Artığı EGFR Skoru İlişkisi.

		Örtücü Epitel Ki-67 Skoru	Örtücü Epitel MCM-2 Skoru	Örtücü Epitel EGFR Skoru	Epitel Artığı EGFR Skoru
Enflamasyon Skoru	r	0,401	0,104	0,006	0,153
	p	0,005	0,483	0,969	0,234

5. TARTIŞMA

Gömülü diş çekimi oral ve maksillofasiyal cerrahide en sık yapılan cerrahi girişimlerden biridir (Curran et al., 2002). En sık gömülü kalan dişler sırası ile alt yirmi yaş, üst yirmi yaş ve üst kanin dişleridir (Türker ve Yücetaş 2004, Alqerban et al., 2009). Gömülü dişler çene içindeki konumları nedeni ile perikoronit, komşu dişlerde kök rezorbsiyonu ve çürük gibi problemlere yol açabilirler (Miloro et al., 2004). Bunun yanı sıra gömülü ve sürmemiş dişlerin kronunu çevreleyen dental foliküllere ait epitel artıklarından çeşitli patolojiler gelişebilmektedir (Glosser and Campbell 1999, da Silva Baumgart et al., 2007, Ochsenius et al., 2007, El Gehani et al., 2008).

Yapılan çalışmalar gömülü alt yirmi yaş dişlerinin, dental folikülden gelişebilen patolojilerle gömülü üst kanin dişlerden daha fazla ilişkili olduğunu göstermektedir (Daley and Wysocki 1995, Ochsenius et al., 2007, El-Gehani et al., 2008, El-Gehani et al., 2009 Zhang et al., 2010). Ancak bu durumun; alt yirmi yaş dişlerinin üst kanin dişlere kıyasla daha yüksek oranda gömülü kalmasından mı yoksa bu dişlere ait dental folikülün daha patolojik olmasından mı kaynaklandığı konusunda literatürde herhangi bir çalışma olmadığı görülmektedir. Ayrıca literatürde gömülü yirmi yaş dişleri ve ilişkili patolojiler ile ilgili oldukça fazla çalışma olmasına karşın, gömülü yirmi yaş dişleri dışındaki gömülü dişler ve ilgili patolojiler üzerine çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (Gündüz et al., 2011). Bu sebeplerden dolayı araştırmamızda her iki diş grubuna ait dental foliküllerin örtücü epitel ve epitel artıklarındaki patolojik potansiyellerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Herhangi bir patoloji varlığında gömülü dişlerin cerrahi çekimi konusunda görüş birliği mevcut iken asemptomatik gömülü dişlerin çekimi konusu tartışmalıdır (Curran et al., 2002). Kimi araştırmacılar (Glosser and Campbell 1999, Rakprasitkul 2001, Baykul et al., 2005, Saravana and Subhashraj 2008, Yıldırım et al., 2008, Brkić et al., 2010, Kotrashetti et al., 2010) bu dişlerin folikülünden kaynaklanabilecek önemli patolojik oluşumlar nedeniyle profilaktik olarak çekilmesi gerektiğini önerirken, bazı araştırmacılar (Eliasson et al., 1989, Stephens et al., 1989, van der Linden et al., 1995, Saraçoğlu et al., 2005, Harnet et al., 2011, Stathopoulos

et al., 2011) ise bu potansiyelin oldukça düşük olması nedeniyle profilaktik çekime gerek olmadığını savunmaktadır. Asemptomatik gömülü dişlerin profilaktik çekimine gerek olmadığı sonucuna varılan bir çalışmada 644 hastaya ait radyografilerde 1211 gömülü yirmi yaş dişi tespit edilmiş, 477 üst yirmi yaş dişinin 5'inde ve 734 alt yirmi yaş dişinin 43'ünde dentigeröz kiste işaret eden foliküler genişleme tespit edilmiştir. Araştırmacılar, gömülü yirmi yaş dişlerinden kaynaklı patolojilerin insidansının nispeten düşük olduğunu belirtmiştir (Eliasson et al., 1989). Bir başka çalışmada 15 hastaya ait gömülü dişler 1 ila 10 yıl süre ile (ortalama 4 yıl) takip edilmiş ve bu dişlerde radyografik olarak herhangi bir patolojik değişim gözlenmemiştir (Huang and Mercier 1992). Song et al. (1997) ise gömülü yirmi yaş dişlerinin profilaktik çekiminin gerekli olup olmadığı konusunda yayınlanmış 12 derlemeyi inceledikleri çalışmalarının sonucunda, asemptomatik gömülü yirmi yaş dişlerinin profilaktik çekimini destekleyen yeterli bulgu olmadığı gerekçesi ile profilaktik çekimin gereksiz olduğunu belirtmişlerdir. Yaşları 14 ile 18 arasında değişen 20 hastada, alt yirmi yaş dişlerine ait dental foliküllerin incelendiği bir çalışmada; 3 foliküle ait örtücü epitelde tümöral proliferasyon göstermeyen fokal epidermoid metaplazi dışında herhangi bir patolojik değişime rastlamayan araştırmacılar, dental folikülde erken morfolojik değişikliklerin düşük olduğunu ve bu nedenle asemptomatik alt yirmi yaş diş jermelerinin çekiminin gerekli olmadığını bildirmişlerdir (Harnet et al., 2011). Ancak yapılan bazı çalışmalar, klinik ve radyografik olarak asemptomatik gömülü dişlere ait dental foliküllerde patolojik değişiklikler gözlenebileceğini ortaya koymuştur. Bu çalışmaların sonuçlarına göre asemptomatik gömülü dişlere ait dental foliküllerde kistik değişim insidansının % 4 ile % 53 arasında, tümöral değişim insidansının ise % 1 ile % 12 arasında olduğu görülmektedir (Tablo 25).

Tablo 25. Asemptomatik Dental Foliküllerde Gözlenen Patoloji İnsidansı.

ÇALIŞMA	DENTAL FOLİKÜL (n)	KİSTİK DEĞİŞİKLİKLER (%)	TÜMÖRAL DEĞİŞİKLİKLER (%)
Glosser and Campbell (1999)	96	% 32	-
Adelsperger et al. (2000)	100	% 34	-
Rakprasitkul (2001)	104	% 53	% 1
Baykul et al. (2005)	94	% 50	-
Mesgarzadeh et al. (2008)	185	% 35	% 5
Saravana and Subhashraj (2008)	100	% 46	-
Yıldırım et al. (2008)	120	% 23	-
Brkić et al. (2010)	50	% 4	% 2
Kotrashetti et al. (2010)	41	% 51	% 2
Kulkarni and Kshirsagar (2011)	62	% 25	-
Stathopoulos et al. (2011)	417	% 40	% 12
Simşek-Kaya et al. (2011)	50	% 10	-
Villalba et al. (2012)	140	% 13	-

Çalışmamızda 2,5 mm'den daha geniş perikoronar aralığa sahip dental foliküllerde patolojik değişim olasılığı göz önüne alınarak (Glosser and Campbell 1999) radyografik olarak 2,5 mm'den daha az genişliğe sahip dental foliküller kullanılmıştır. Histopatolojik olarak değerlendirilen hiçbir folikülde herhangi bir patolojik değişime rastlanmamıştır. Bu bulgu asemptomatik gömülü dişlerin foliküllerinde patolojik değişiklikler rapor eden çalışmalarla örtüşmemekle beraber, Toptaş (2010) asemptomatik gömülü alt yirmi yaş dişlerine ait folikülleri kullandığı çalışmasında benzer sonuç elde etmiştir. Kesitsel olarak tasarlanan çalışmamızda incelenen 80 örnekte hiçbir patolojik değişim görülmemesi bu dişlerin ileride

patolojik değişim göstermeyeceği anlamı taşımamaktadır. Çalışmamıza dahil edilen örneklerde hiçbir patolojik değişime rastlanmaması, patolojik değişim görülmemesi sınırı olarak aldığımız 2.5 mm'lik radyografik folikül genişliğinin teyit edilmesi anlamı taşır. Ayrıca, 18-41 yaş aralığında hasta grubunun dahil edildiği çalışmamızda gömülü dişlerin incelenen en üst yaşa (41 yaş) kadar hiçbir patolojik değişim göstermeden asemptomatik olarak kalabiliyor olduğunu gösterir. Bununla beraber asemptomatik gömülü dişlerde patoloji gelişimi üzerine uzun vadeli ve geniş bir popülasyonda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hücre proliferasyonu çok sayıda biyolojik ve patolojik olayda önemli bir rol oynamaktadır (Matsumoto et al., 2006, Güler et al., 2012). Hücre proliferasyonundaki artışın, dokulardaki düzensiz büyümenin erken bir işareti olduğu düşünülmektedir (Liu and Klein-Szanto, 2000). Displazik ağız epitellerinde gözlenen hücre proliferasyonunun sağlıklı dokudakine oranla daha fazla olduğu belirtilmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalar, epitelde gözlenen displazinin şiddeti arttıkça hücre proliferasyonunun da arttığını ortaya koymuştur. Artmış hücre proliferasyonu oral skuamöz hücreli karsinomların karakteristik bir özelliğidir. Çeşitli hücre proliferasyonu belirleme yöntemleri kullanılarak yapılan çalışmalarda oral karsinomlarda görülen hücre proliferasyonunun normal ağız epiteline oranla daha fazla olduğu belirlenmiştir. Bütün bunlar artmış hücre proliferasyonunun oral patolojik lezyonların oluşumunda önemli bir rol oynadığını göstermektedir (Jordan et al., 1998). Bu bulgular temel alınarak çalışmamızda gömülü üst kanin ve alt yirmi yaş dişlerine ait foliküllerin patolojik potansiyellerinin karşılaştırılması, bu dişlere ait foliküllerde bulunan epitel hücrelerinin proliferasyonu belirlenerek yapılmıştır.

Hücre proliferasyonunun belirlenmesinde, diğer yöntemlere göre üstünlüğü nedeni ile immünohistokimya yönteminden yararlanılmıştır. İmmünohistokimyasal yöntemle hücre proliferasyonunun belirlenmesinde ise Ki-67 ve MCM-2 işaretleyicileri tercih edilmiştir. Ayrıca mevcut hücre proliferasyonunu göstermemesine rağmen uygun şartlarda hücrelerin proliferasyon kapasitelerini ortaya koyabilen EGFR işaretleyicisi de kullanılmıştır.

Ki-67'nin, DNA sentezi için gerekli olan ve hücre döngüsünün tüm aktif fazlarında (G₁, S, G₂ ve M) görülen ancak G₀ fazında bulunan hücrelerde gözlenmeyen bir protein olduğu bilinmekle birlikte tam fonksiyonu halen

bilinmemektedir (de Paula et al., 2000, Scholzen and Gerdes 2000, Ismail et al., 2010). Bu proteinin hücrelerde ekspresyonu kesinlikle hücre proliferasyonu ile ilişkilidir (Scholzen and Gerdes 2000). Ki-67 en yaygın kullanılan immünohistokimyasal işaretleyicidir ve hücre proliferasyonunu belirleme çalışmalarında güvenilir ve tutarlı bir işaretleyici olduğu belirtilmektedir (Macluskey et al., 1999, Thomson et al., 2002). Ki-67, proliferasyon işaretleyicisi olarak özellikle onkoloji alanında kullanılmaktadır. Birçok solid organ tümörü ve hematolojik malignansilerde proliferatif tümör aktivitesi ve bu aktivitenin klinik ilişkisi Ki-67 kullanılarak araştırılmıştır (Dalkilic et al., 2013). Yapılan çalışmalar Ki-67 ekspresyonunun dokularda görülen displazi derecesi ile ilişkili olduğunu, sağlıklı dokudan patolojik dokuya doğru gittikçe hücrelerde Ki-67 ekspresyonunun arttığını göstermektedir (Lo Muzio et al., 2003, Gouvêa et al., 2010, Dragomir et al., 2012, Razavi et al., 2012, Soluk Tekkeşin et al., 2012). Ki-67 işaretleyicisine ek olarak günümüzde rutin uygulamalara yeni bir işaretleyici olan MCM-2'nin dahil edilmesi gündeme gelmiştir (Wojnar et al., 2010). Hücre döngüsünün, G₁ fazının başları da dâhil olmak üzere tüm fazlarında görülen MCM-2, G₀ fazında ve DNA hasarının onarıldığı hücrelerde görülmez (Maiorano et al., 2006, Hanna-Morris et al., 2009). MCM proteinleri DNA replikasyonunda anahtar rol oynarlar ve hücre döngüsünde DNA'nın sadece bir sefer replike olmasını sağlarlar (Szelachowska et al., 2006). MCM proteinlerinin patolojilerin teşhisi ve prognozun belirlenmesi amacı ile kullanılabilir umut verici işaretleyiciler olduğu ayrıca Ki-67 ve diğer proliferasyon işaretleyicilerine göre proliferasyon olan hücreleri tespit etmekte daha başarılı adaylar olduğu iddia edilmektedir (Giaginis et al., 2011, Güler et al., 2012). Reseptör tirozin kinaz ailesinin bir üyesi olan EGFR ise pek çok hücrel aktiviteye aracılık ettiği gibi hücrel proliferasyon, diferansiyasyon ve migrasyonu düzenlemekte de rol alır (Truong and Carroll, 2012). Baş boyun kanserleri dahil olmak üzere pek çok kanser türünde arttığı gözlenen EGFR ekspresyonunun tümör evresi ve metastaz varlığı ile ilişkili olduğunu belirtilmektedir (Monteiro et al., 2012). Hücrelerde EGFR'nin eksprese olması hücrelerin proliferasyon potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir (Rajeswari and Saraswathi 2012).

Baş boyun bölgesi ve oral kaviteye ait sağlıklı dokular, kanserler ve diğer patolojilere ait epitel hücrelerinin proliferatif kapasitesi üzerine literatürde pek çok çalışma mevcuttur.

Shin et al. (1993) hiperplazik ve displazik bölgeler de içeren baş boyun bölgesine ait 33 skuamöz hücreli karsinom örneği ile lezyona komşu sağlıklı epitellerde görülen hücre proliferasyonunu PCNA işaretleyicisi kullanarak karşılaştırdıkları araştırmalarında epitel hücrelerinde PCNA ekspresyonunun lezyona komşu sağlıklı epitelden, hiperplazi, displazi ve skuamöz hücreli karsinoma doğru gittikçe arttığını bulgulamışlardır. 10 normal larinks mukozası, 20 laringeal displazi ve 10 laringeal skuamöz hücreli karsinom örneklerinin incelendiği bir başka çalışmada Ki-67 ve MCM-2 ekspresyonlarının sırası ile en fazla laringeal skuamöz hücreli karsinom, laringeal displazi ve normal larinks mukozası örneklerinde görüldüğü bildirilmiştir (Chatrath et al., 2003). Pereira et al. (2012) 31'i oral kavite, 15'i orofarinks, 12'i larinks ve 6'sı hipofarinkste lokalize olan baş-boyun bölgesine ait 64 skuamöz hücreli karsinom ve bu lezyonlara komşu malign olmayan mukoza örneklerini inceledikleri çalışmalarında, malign olmayan mukoza örneklerinde görülen yüksek Ki-67 ekspresyonunun baş-boyun bölgesindeki karsinomların rekürrens riski ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Çeşitli derecede displazi gösteren oral lezyonlar ve normal oral mukoza örneklerindeki EGFR ekspresyonlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada displazik lezyonlardaki EGFR ekspresyonunun normal oral mukoza örneklerinden daha fazla olduğu ve displazik lezyonlardaki EGFR ekspresyonunun displazi derecesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Rajeswari and Saraswathi 2012). Ribeiro et al. (2012) farklı bölgelerden elde edilen 10 normal oral epitel ve farklı bölgelerden (malign transformasyon riski yüksek olan dil ve ağız tabanı ile malign transformasyon riski düşük olan diğer bölgeler) 48 oral lökoplaki örneklerini inceledikleri çalışmalarında EGFR ekspresyonunun lökoplaki örneklerinde normal oral epitel örneklerine oranla daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca normal oral epitel örneklerinde oral kavitedeki lokalizasyonun EGFR ekspresyonunu etkilemediği ancak, EGFR ekspresyonunun malign transformasyon riskinin yüksek olduğu bölgelerden elde edilen lökoplaki örneklerinde, malign transformasyon riski düşük olan bölgelerden elde edilen lökoplaki örneklerine göre daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir.

Orofaringeal mukozanın yanı sıra epitel hücrelerinin proliferatif potansiyeli çenelerdeki kemik içi patolojilerde de araştırma konusu olmuştur. Odontojenik keratokist, dentigeröz kist ve radiküler kistlere ait epitelin reaktivitesi bir proliferasyon işaretleyicisi olan PCNA kullanarak incelenmiş ve PCNA ekspresyonunun en fazla odontojenik keratokistlere ait epitelde olduğu tespit edilmiştir. Radiküler kistlere ait epitelde PCNA ekspresyonunun dentigeröz kist epitellerine oranla daha fazla olduğunu belirten araştırmacılar farklı kistlere ait epitellerde PCNA ekspresyonundaki farklılığın bu kistlerin proliferasyon ve diferansiyasyonundaki farklılığı ortaya koyduğunu bildirmişlerdir (Li et al., 1994). Benzer bir çalışmada radiküler kist, dentigeröz kist, odontojenik keratokist ve ameloblastoma örneklerinde PCNA işaretleyicisi kullanılarak hücre proliferasyonu değerlendirilmiş, PCNA ekspresyonunun sırası ile en fazla ameloblastoma, odontojenik keratokist, dentigeröz kist ve radiküler kist örneklerinde olduğu belirlenmiştir (Piattelli et al., 1998). Thosaporn et al. (2004) ameloblastoma, odontojenik keratokist, ortokeratinize odontojenik kist ve dentigeröz kist örneklerinde bir proliferasyon işaretleyicisi olan IPO-38 ekspresyonunu değerlendirmişlerdir. IPO-38 ekspresyonu bakımından odontojenik keratokist ve ameloblastoma arasında fark olmadığını, IPO-38 ekspresyonunun sırası ile en fazla odontojenik keratokist ve ameloblastoma, ortokeratinize odontojenik kist ve dentigeröz kist örneklerinde görüldüğünü ortaya koymuşlardır. Araştırmacılar hücre proliferasyonunun göstergesi olan bu işaretleyicinin ekspresyonunun patolojik oluşumların biyolojik davranışını yansıttığını vurgulamıştır.

Literatürde, dental foliküle ait epitel hücrelerinin proliferatif kapasitesi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Cabbar et al. (2008) 59 asemptomatik gömülü alt yirmi yaş dişine ait dental folikülleri inceledikleri çalışmalarında dental foliküle ait örtücü epitel hücrelerinde Ki-67 ve MCM-2 ekspresyonu olduğunu ve bu durumun dental folikülün diferansiyasyon potansiyelini yansıttığını bildirmişlerdir. Sigara içen ve içmeyen bireylere ait asemptomatik gömülü alt yirmi yaş dişlerine ait foliküllerin Ki-67 ve p53 işaretleyicileri kullanılarak incelendiği bir başka çalışmada sigara kullanan bireylere ait dental foliküllerde Ki-67 ve p53 ekspresyonlarının daha fazla olduğunu belirten araştırmacılar bu durumu sigaranın dental folikülün patolojik potansiyelini artırdığı şeklinde yorumlamıştır (Toptaş

2010). EGFR işaretleyicisinin kullanıldığı benzer bir çalışmada da EGFR ekspresyonunun sigara kullanan bireylere ait dental foliküllerde daha fazla olduğu belirlenmiş ve bu durum Toptaş (2010)'un belirttiği gibi bu foliküllerin patolojik potansiyellerinin arttığı şeklinde yorumlanmıştır (Özarlan et al., 2013).

Ki-67, MCM-2 ve EGFR de dahil olmak üzere çeşitli proliferasyon işaretleyicileri kullanılarak baş-boyun bölgesi ve oral kavitedeki sağlıklı ve patolojik dokular ile gömülü dişlere ait dental foliküllerin incelendiği çalışmalar, bu işaretleyicilerin ekspresyonunun hücrelerin patolojik potansiyeli ile ilişkili olduğunu, sağlıklı dokudan patolojik dokuya doğru gidildikçe bu işaretleyicilerin ekspresyonunda artış olduğunu ortaya koymaktadır.

Araştırmamızda tam gömülü üst kanin ve alt yirmi yaş dişlerine ait foliküllerin örtücü epitellerinde Ki-67, MCM-2 ve EGFR ekspresyonu değerlendirilmiştir. Kanin grubunda örtücü epitel Ki-67, MCM-2 ve EGFR skorları (ortalaması sırası ile $4.65 \pm 0,27$, $1,25 \pm 0,33$, $7,30 \pm 0,23$) ile yirmi yaş grubunda örtücü epitel Ki-67, MCM-2 ve EGFR skorları (ortalaması sırası ile $4,46 \pm 0,26$, $1,39 \pm 0,33$, $7,21 \pm 0,20$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu bulguya dayanarak tam gömülü üst kanin ve alt yirmi yaş dişleri arasında dental foliküle ait örtücü epitelden gelişebilecek patoloji riski bakımından fark olmadığı söylenebilir.

Bu araştırmada tam gömülü üst kanin ve alt yirmi yaş dişlerine ait foliküllerde bağ dokusu içerisinde bulunan epitel artıklarında Ki-67, MCM-2 ve EGFR ekspresyonu değerlendirilmiştir. Hem kanin hem de yirmi yaş grubunda bağ dokusu içerisinde bulunan epitel artıklarında Ki-67 ve MCM-2 ekspresyonuna rastlanmamıştır. Bu durum her iki grupta da dental foliküllere ait bağ dokusu içerisinde bulunan epitel artıklarının proliferatif olmadığını göstermektedir. Dental foliküle ait bağ dokusu içerisinde bulunan epitel artıklarının EGFR skoru ortalamaları ise her iki grupta benzer seviyelerde bulunmuştur (kanin grubunda $7,28 \pm 0,14$; yirmi yaş grubunda $7,21 \pm 0,16$). Bu bulguya dayanarak tam gömülü üst kanin ve alt yirmi yaş dişlerine ait dental foliküllerin bağ dokusu içerisinde bulunan epitel artıklarının herhangi bir stimulusa karşı vereceği proliferatif cevap arasında fark olmadığı söylenebilir.

Çalışmamızda tam gömülü üst kanin ve alt yirmi yaş dişlerine ait foliküllerin proliferatif kapasitesinin hem örtücü epitelde hem de bağ dokusu içerisinde bulunan epitel artıklarında benzer olduğu kaydedilmiştir.

Ancak literatürdeki araştırmalar incelendiğinde gömülü alt yirmi yaş dişlerinin, dental folikülden gelişen patolojilerle gömülü üst kanin dişlere oranla daha fazla bağlantılı olduğu görülmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalarda bazı patolojilerin gömülü üst kanin ve alt yirmi yaş dişleri ile ilişkili olarak karşımıza çıkma oranları Tablo 26’da gösterilmiştir.

Tablo 26. Dentigeröz Kist ve Keratokistik Odontojenik Tümörün Gömülü Üst Kanin ve Alt Yirmi Yaş Dişleri ile Bağlantılı Görülme Sıklığı.

ÇALIŞMA	DENTİGERÖZ KİST		KERATOKİSTİK ODONTOJENİK TÜMÖR	
	Üst Kanin Dişi	Alt Yirmi Yaş Dişi	Üst Kanin Dişi	Alt Yirmi Yaş Dişi
Bernick (1949)	% 15	% 24	-	-
Shear (1983)	% 20	% 46	-	-
Daley and Wysocki (1995)	% 7	% 77	-	-
Ochsenius et al. (2007)	% 20	% 29	-	-
El Gehani et al. (2008)	% 26	% 44	% 30	% 60
El-Gehani et al. (2009)	-	-	% 12	% 37
Zhang et al. (2010)	% 5	% 77	-	-
Simiyu et al. (2012)	-	-	% 5	% 5

Araştırmamızda tam gömülü üst kanin ve alt yirmi yaş dişlerine ait dental foliküllerin örtücü epitel ve epitel artıklarında görülen hücre proliferasyonu ve dolayısı ile patolojik potansiyelleri arasında fark bulunamaması, gömülü yirmi yaş dişlerinin gömülü üst kanin dişlerine oranla neden daha fazla patolojiye neden olduklarını açıklayamamaktadır.

Gömülü üst kanin ve alt yirmi yaş dişlerine ait dental foliküllerin patolojik potansiyelleri arasında fark bulunmamasına rağmen dental folikülden gelişen patolojilerin gömülü üst kanin dişlerine oranla gömülü alt yirmi yaş dişleri ile daha fazla ilişkili olmasının en muhtemel nedeni alt yirmi yaş dişlerinin gömülü kalma insidansının üst kanin dişlerin gömülü kalma insidansından yüksek olması olabilir. Ancak tek nedenin bu olmayabileceği ve bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

Gömülü dişlerden kaynaklı patolojilerin cinsiyet ayrımı konusunda literatürde yapılan çeşitli çalışmalar mevcuttur. Ledesma-Montes et al. (2000), Jones et al. (2006), Ochsenius et al. (2007), Grossmann et al. (2007), El Gehani et al. (2008) ve Avelar et al. (2009) dentigeröz kist ve odontojenik keratokistin erkeklerde kadınlara oranla daha fazla görüldüğünü bildirmiştir. Koseoglu et al. (2004) ve de Souza et al. (2010) ise odontojenik keratokistin kadınlarda, dentigeröz kistin ise erkeklerde fazla görüldüğünü bildirmiştir. Ancak Stoelinga (2001) çalışmasında kadınlar ve erkekler arasında odontojenik keratokist görülme oranı açısından fark olmadığını bildirmiştir. El Gehani et al. (2009), Sansare et al. (2013) ve Simiyu et al. (2013) keratokistik odontojenik tümörün erkeklerde kadınlara oranla daha fazla, González-Alva et al. (2008) ise keratokistik odontojenik tümörün kadın ve erkeklerde eşit oranda görüldüğünü bildirmişlerdir. Literatürdeki çalışmalar değerlendirildiğinde dental folikülden kaynaklanan patolojilerin, bazı çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmesine karşın, genel olarak erkeklerde kadınlara oranla daha fazla görüldüğü anlaşılmaktadır.

Çalışmamızda kanin ve yirmi yaş gruplarında kadın ve erkeklere ait gömülü dişlerin dental foliküllerinin örtücü epitel ve bağ dokusu içerisinde bulunan epitel artıklarının Ki-67, MCM-2 ve EGFR ekspresyonu değerlendirilmiştir. Kanin grubunda kadınlara ait dental foliküllerin örtücü epitel Ki-67 ve MCM-2 skoru ortalamalarının $4,33\pm 0,43$ ve $0,75\pm 0,39$ olduğu, erkeklere ait dental foliküllerin örtücü epitel Ki-67 ve MCM-2 skoru ortalamalarının ise $5,13\pm 0,23$, $2,00\pm 0,50$ olduğu görülmüştür. Yirmi yaş grubunda ise kadınlara ait dental foliküllerin örtücü epitel Ki-67 ve MCM-2 skoru ortalamalarının $4,25\pm 0,35$ ve $1,20\pm 0,35$ erkeklere ait dental foliküllerin örtücü epitel Ki-67 ve MCM-2 skoru ortalamalarının ise $5,00\pm 0,19$ ve $1,88\pm 0,79$ olduğu görülmüştür. Her iki grupta da örtücü epitel Ki-67 ve

MCM-2 ekspresyonunun erkeklerde kadınlara oranla fazla olduğu görülmektedir. Ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Kanin grubunda dental foliküle ait örtücü epitel EGFR skoru ortalamasının kadınlarda $7,33\pm 0,33$, erkeklerde ise $7,25\pm 0,31$ olduğu, yirmi yaş grubunda kadınlarda $7,40\pm 0,22$, erkeklere ise $6,75\pm 0,41$ olduğu görülmüştür. Kanin grubunda dental foliküle ait bağ dokusu içerisinde bulunan epitel artıklarının EGFR skoru ortalamasının kadınlarda $7,33\pm 0,20$, erkeklerde ise $7,18\pm 0,18$ olduğu, yirmi yaş grubunda kadınlarda $7,15\pm 0,18$, erkeklerde ise $7,43\pm 0,30$ olduğu görülmüştür. Her iki grupta da kadın ve erkeklere ait dental foliküllerinin örtücü epitel ve bağ dokusu içerisinde bulunan epitel artıklarının EGFR skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Araştırmamızın bu bulgularına dayanarak, gömülü üst kanin ve alt yirmi yaş dişlerinin dental foliküllerine ait örtücü epitelden gelişebilecek patoloji riski açısından kadın ve erkekler arasında fark olmadığı söylenebilir. Benzer şekilde her iki grupta da dental foliküle ait bağ dokusu içerisinde bulunan epitel artıklarının bir stimulusa vereceği proliferatif cevap açısından kadın ve erkekler arasında fark olmadığı söylenebilir. Bu durum dental folikülden köken alan bazı patolojilerin erkeklerde daha fazla görülüşü yönündeki bilgilerle örtüşmemektedir. Daley et al. (1994) gömülü dişlere ait dental folikülden kaynaklanan bir patoloji olan dentigeröz kistin kadınlarda erkeklere oranla daha az görülmesinin, kadınların gömülü dişlerin profilaktik çekimine daha eğilimli olduklarına bağlamıştır. Bahsedilen araştırmacıların bu öne sürümü, profilaktik olarak yapılan gömülü diş çekiminin patoloji oluşumundan koruduğu şeklinde de yorumlanabilir.

Sigara kullanımının dental folikülden gelişen patoloji riskini artırdığı yönünde çalışmalar mevcuttur. Toptaş (2010) sigara içen ve içmeyen bireylerde tam gömülü yirmi yaş dişlerine ait dental foliküllerde Ki-67 ve P53 ekspresyonunu değerlendirmiştir. Araştırma sonucunda sigara içen bireylerin dental foliküllerinde Ki-67 ve P53 ekspresyonunun içmeyen bireylere oranla yüksek olduğu belirlenmiş ve sigaranın dental folikülden gelişebilecek patoloji riskini artırdığı belirtilmiştir. Özarslan et al. (2013) sigara içen ve içmeyen bireylere ait gömülü alt yirmi yaş dişlerinin foliküllerinde EGFR ekspresyonunu inceledikleri çalışmalarında pek çok

doku üzerinde patolojik etkisi olduğu bilinen sigaranın dental foliküle ait epitelde EGFR ekspresyonunu arttırdığını rapor etmişlerdir.

Dünya genelinde sigara içen erkeklerin sayısı kadınlara oranla daha fazladır (Mackay and Eriksen 2002). Dental folikülden gelişen patolojik oluşumların erkeklerde kadınlara oranla fazla görülmesinin bir nedeni de bu olabilir. Literatürde dental folikülden gelişebilen patolojilerin daha çok erkeklerde görülmesi, ancak araştırmamızda gömülü üst kanin ve alt yirmi yaş dişlerine ait foliküllerden gelişebilecek patoloji riski açısından kadın ve erkekler arasında fark bulunamaması araştırmamıza dahil edilen bireylerin sigara kullanmıyor olmasına bağlı olabilir.

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde dental folikülden gelişebilen patolojilerin geniş bir yaş aralığında karşımıza çıktığı görülmektedir. Ancak literatürde bu patolojilerin en çok hangi yaş aralığında görüldüğü konusunda farklı bulgular mevcuttur.

Bazı çalışmalarda dentigeröz kistin en fazla hayatın ikinci on yılında karşımıza çıktığı belirtilirken (Ochsenius et al., 2007, Grossmann et al., 2007, Avelar et al., 2009, de Souza et al., 2010), Zhang et al. (2010) bu patolojinin en fazla hayatın üçüncü on yılında görüldüğünü ve bundan sonra insidansının yaşla birlikte azaldığını bildirmişlerdir. Jones et al. (2006) ise dentigeröz kist insidansının yaşla beraber arttığını, hayatın beşinci on yılında pik yaptığını ve bundan sonra giderek azaldığını rapor etmişlerdir. El Gehani et al. (2009) keratokistik odontojenik tümörün en fazla hayatın üçüncü on yılında, Sansare et al. (2013) ise en fazla hayatın ikinci ve üçüncü on yılında görüldüğünü bildirmişlerdir. Simiyu et al. (2013) ise bu patolojinin sırası ile en fazla hayatın ikinci, üçüncü ve dördüncü on yıllarında görüldüğünü rapor etmişlerdir. Brannon (1976) odontojenik keratokistin en fazla hayatın ikinci ve üçüncü on yılında, Ledesma-Montes et al. (2000), Stoelinga (2001) ve Grossmann et al. (2007) bu patolojinin geniş bir yaş aralığında görülmesine karşın en fazla hayatın üçüncü on yılında, Ochsenius et al. (2007) ve de Souza et al. (2010) ise odontojenik keratokistin en fazla hayatın ikinci on yılında görüldüğünü bildirmişlerdir. Jones et al. (2006) odontojenik keratokistin en fazla hayatın ikinci ve dördüncü on yılı arası ile altıncı ve sekizinci on yılı arasında görüldüğünü belirtirken, El Gehani et al. (2008) en fazla hayatın üçüncü ve altıncı on yılı arasında görüldüğünü bildirmiştir.

Araştırmamızda her iki grupta da örtücü epitel Ki-67, MCM-2, EGFR skoru ve epitel artığı EGFR skoru ile yaş arasında ilişki bulunamamıştır. Araştırmamızın bu bulgusuna dayanarak 18-41 yaş arası bireylerde dental folikülden gelişebilecek patoloji riskinin yaşla artmadığı yada azalmadığı söylenebilir.

da Silva Baumgart et al. (2007) dental foliküle ait örtücü epitelden kistik oluşumların, bağ dokusu içerisinde bulunan epitel artıklarında ise tümör gibi agresif lezyonların gelişebileceğini belirtmişlerdir. Ancak Saraçoğlu et al. (2005) dental foliküllerde bağ dokusu içerisinde bulunan epitel artıklarına Ki-67 klonu olan MIB-1 ekspresyonlarına rastlamadıklarını ve bu hücrelerin aktif bir şekilde proliferasyon olmadıklarını bildirmişlerdir. Araştırmamızda dental foliküle ait bağ dokusu içerisinde bulunan epitel artıklarında Ki-67 ve MCM-2 ekspresyonuna rastlanmaması, Saraçoğlu et al. (2005)'ın araştırmalarında olduğu gibi bağ dokusu içerisinde bulunan epitel artıklarının proliferasyon olmadıklarını ortaya koymaktadır. Dental foliküle ait bağ dokusu içerisinde bulunan epitel artıklarında EGFR ekspresyonuna rastlanmasına rağmen proliferasyon gözlenmemesi bu hücrelerin proliferasyona neden olacak stimuluslardan yoksun olduğunu düşündürmektedir. Araştırmamızda bağ dokusu içerisinde bulunan epitel artıklarının EGFR skoru ortalamaları $7,43 \pm 0,10$, örtücü epitel EGFR skoru ortalamaları ise $7,26 \pm 0,18$ olarak bulunmuş ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Bu bulguya dayanarak dental foliküle ait örtücü epitel ve bağ dokusu içerisinde bulunan epitel artıklarının hücrel proliferasyona neden olabilecek herhangi bir stimulusa vereceği cevabın benzer olacağı söylenebilir. Diğer bir deyişle proliferasyon göstermeyen bağ dokusu içerisindeki epitel artıkları herhangi bir stimulusla uyarıldıklarında verecekleri proliferatif yanıt dental foliküle ait örtücü epitel ile benzer olacaktır. Araştırmamızın bulguları da Silva Baumgart et al. (2007)'ın bağ dokusu içerisinde bulunan epitel artıklarından daha agresif lezyonlar, örtücü epitelden ise kistik lezyonlar gelişeceği yönündeki görüşü ile örtüşmemektedir. Hücre kültürü ortamında, dental foliküle ait örtücü epitel ve bağ dokusu içerisinde bulunan epitel artıkları proliferasyona neden olacak stimulanlar ile uyarılarak verecekleri hücrel cevabın değerlendirileceği bir çalışmanın konuya ışık tutabileceği inancındayız.

Literatürde, Ki-67 ve MCM-2'nin hücre proliferasyonunu belirlemekteki başarısı konusunda çeşitli çalışmalar mevcuttur. Vücudun farklı bölgelerine ait dokular kullanılarak yapılan çalışmalarda MCM-2'nin proliferasyon gösteren hücreleri göstermekte Ki-67'den daha başarılı olduğu kanıtlanmıştır. Tan et al. (2001) normal mukoza, metaplazi, displazi ve karsinoma in situ gösteren 41 bronşiyal biyopsi örneklerini kullandıkları çalışmalarının sonucunda MCM-2'nin hücre proliferasyonunu göstermekte Ki-67'den daha başarılı olduğunu belirlemişlerdir. Rodins et al. (2002) sağlıklı ve kanserli böbrek dokularında MCM-2 ekspresyonunun Ki-67 ekspresyonuna oranla anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmiş ve MCM-2'nin proliferasyon gösteren hücreleri belirleme konusunda Ki-67'den üstün olduğunu belirtmişlerdir. Gonzalez et al. (2003) normal ve kanserli meme dokularında MCM-2 ekspresyonunun Ki-67 ekspresyonuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Normal, displazik ve skuamöz hücreli karsinom görülen larinks doku örneklerinin kullanıldığı bir başka çalışmada tüm örneklerde MCM-2 ekspresyonunun Ki-67 ekspresyonundan yüksek olduğu ve MCM-2'nin Ki-67'den üstün bir işaretleyici olduğunu bildirilmiştir (Chatrath et al., 2003). Ağız mukozası üzerine yapılan bazı çalışmalarda da MCM-2'nin hücre proliferasyonunu belirlemekte Ki-67'den daha başarılı olduğu gösterilmiştir. Gouvêa et al. (2010), proliferatif verrüköz lökoplaki örneklerinde MCM-2 ekspresyonunun Ki-67 ekspresyonundan daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Gueiros et al. (2011) dil kanserlerine ait örneklerde MCM-2 ekspresyonunun Ki-67 ekspresyonuna kıyasla daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Ancak, Lind-Landström et al. (2013) Ki-67'nin hücre proliferasyonunu belirlemede MCM-2'den daha başarılı olduğunu belirtmektedir. Cabbar et al. (2008) gömülü alt yirmi yaş dişlerine ait foliküller üzerinden yürüttüğü çalışmasında örneklerde Ki-67 ekspresyonunun MCM-2 ekspresyonundan yüksek olduğunu bildirmiştir. Araştırmamızda örtücü epiteli bulunan 48 dental folikülde Ki-67 ve MCM-2 skorları arasında fark olup olmadığı değerlendirilmiştir. Örtücü epitellerin Ki-67 ve MCM-2 skoru ortalamalarının sırası ile $4,54 \pm 0,19$ ve $1,33 \pm 0,24$ olduğu belirlenmiş ve örtücü epitel Ki-67 skorları, MCM-2 skorlarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,000$).

Ibarra et al. (2008) MCM proteinlerinin hücreleri S fazı boyunca replikatif streslerden korumak ve genom bütünlüğünü sağlamak için gerekli olduğunu bildirmiştir. Buna dayanarak Torres-Rendon et al. (2009) oral epitelyal displazilerde MCM-2 ekspresyonunun yüksek olmasının malign transformasyondan korunma amaçlı olabileceğini belirtmiştir. Araştırmamızda Ki-67 ekspresyonunun MCM-2 ekspresyonundan anlamlı derecede yüksek bulunmasının belki bir nedeni klinik, radyografik ve histopatolojik olarak hiçbir patoloji gözlenmeyen sağlıklı dental foliküllerin kullanılması olabilir.

Literatürde, hücrelerde EGFR ekspresyonunun çeşitli proliferasyon işaretleyicileri ile ilişkisi üzerine çalışmalar mevcuttur. Krecicki et al. (1999) larinks tümörü örneklerinde Ki-67 ve PCNA ekspresyonlarının düşük ve yüksek EGFR ekspresyonu ile ilişkili olmadığını bildirmiş ve bu durumun epitel hücrelerinin proliferasyonunu düzenleyen mekanizmaların karmaşıklığına işaret ettiğini bildirmişlerdir. Merrick et al. (2006) akciğer kanseri örneklerinde EGFR ekspresyonu ile Ki-67 ve MCM-2 ekspresyonları arasında ilişki olduğunu bildirmiştir. Li et al. (2008) EGFR ile Ki-67 ve p16 ekspresyonları arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada oral lökoplaki örneklerinde Ki-67 ve EGFR ekspresyonları arasında ilişki olmadığı, ancak p27 ve EGFR ekspresyonu arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar EGFR'nin Ki-67 ekspresyonunu artırmadan hücre proliferasyonunu p27 üzerinden kontrol ediyor olabileceğini belirtmişlerdir (Ribeiro et al., 2012) .

Araştırmamızda kanin grubunda örtücü epiteli bulunan 20, yirmi yaş grubunda örtücü epiteli bulunan 28 folikül olmak üzere örtücü epiteli bulunan toplam 48 dental folikülde örtücü epitel Ki-67 ve MCM-2 skorları ile örtücü epitel EGFR skorları arasında ilişki olmadığı görülmüştür.

Bu durum Krecicki et al. (1999)'ın da belirttiği gibi epitel hücrelerinde hücre proliferasyonunu düzenleyen mekanizmanın sadece EGFR'ye bağlı olmadığını, daha pek çok faktör tarafından etkilenebileceğini göstermektedir. Ayrıca Ribeiro et al. (2012)'ın bulguları da göz önünde bulundurulduğunda belki de EGFR'nin hücre proliferasyonuna etkisinin Ki-67 ve MCM-2 proteinleri üzerinden gerçekleşmediği de düşünülebilir.

Araştırmamızda, Ki-67 ve MCM-2 ekspresyonlarının EGFR ekspresyonu ile ilişkili olmaması ve bağ dokusu içerisinde bulunan epitel artıklarında EGFR ekspresyonu gözlenmesine rağmen hücre proliferasyonu gözlenmemesi nedeni ile oral kaviteye ait sağlıklı dokuların patolojik potansiyelinin belirlenmesinde EGFR tek başına yeterli bir işaretleyici olmayabilir.

Kronik enflamasyonun neden olduğu irritasyonun oral epitel hücrelerindeki proliferasyonu artırdığı belirtilmektedir (Güler et al., 2012). Ancak bu konuda literatürde farklı sonuçlar bildiren çalışmalar bulunmaktadır. de Paula et al. (2000), PCNA ve Ki-67 işaretleyicileri kullanarak enflamasyon gözlenen ve gözlenmeyen odontojenik keratokistlerde kist epitelinde hücre proliferasyonunu değerlendirdikleri çalışmalarında enflamasyon gözlenen kist epitellerinde PCNA ve Ki-67 ekspresyonunun enflamasyon gözlenmeyen kist epitellerine oranla daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Bir başka çalışmada enflamasyon gözlenen sağlıklı oral mukoza ve odontojenik kist epitellerinde MIB-1 ekspresyonunun enflamasyon gözlenmeyenlere oranla fazla olduğu ve bu durumun enflamatuar stimülasyonun epitel hücrelerinin proliferasyonunu artırdığı yönündeki görüşü desteklediği bildirilmiştir (Saraçoğlu et al., 2005). Ancak Kaplan and Hirshberg (2004), odontojenik keratokistlerde görülen enflamasyonun, kist epitelinde enflamasyona komşu alanda Ki-67 ekspresyonunu artırdığını, ancak enflamasyonun epitel genelinde Ki-67 ekspresyonu üzerine etki etmediğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar ayrıca enflamasyonun kist epitellerinde PCNA ekspresyonu etkilemediğini de rapor etmişlerdir. Dental folikülde enflamasyonun hücre proliferasyonu üzerine etkisi konusunda farklı sonuçlar bildiren çalışmalar mevcuttur. Edamatsu et al. (2005), orta şiddette ve şiddetli enflamasyon görülen dental foliküllerde Ki-67 ekspresyonunun, enflamasyon görülmeyen ve düşük şiddette enflamasyon gözlenen dental foliküllere oranla daha fazla olduğunu bildirmiş ve enflamasyonun dental foliküle ait epitel hücrelerinde proliferasyonu artırdığını vurgulamışlardır. Güler et al. (2012), dental folikül, radiküler kist ve keratokistik odontojenik tümör örneklerinde Ki-67 ve MCM-2 işaretleyicilerini kullanarak enflamasyonun epitel hücrelerinin proliferasyonu üzerindeki etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında, enflamasyon görülen örneklerde Ki-67 ve MCM-2 ekspresyonunun daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Enflamasyon görülen dental foliküllerde MCM-2 ekspresyonunun

Ki-67 ekspresyonuna oranla anlamlı derecede yüksek olduğunu belirten araştırmacılar, MCM-2'nin enflamatuar değişikliklere daha duyarlı bir protein olabileceğini ifade etmişlerdir. Ancak Toptaş (2010) dental folikülde gözlenen enflamasyonun Ki-67 ve p53 ekspresyonunu etkilemediğini bildirmiştir.

Araştırmamızda örtücü epiteli bulunan dental foliküllerde enflamasyon skoru ile örtücü epitel Ki-67, MCM-2 ve EGFR skoru ve bağ dokusu içerisinde epitel artığı bulunan foliküllerde enflamasyon skoru ile epitel artığı EGFR skoru ilişkisi değerlendirilmiştir. Dental foliküllere ait örtücü epitel Ki-67 skoru ile dental foliküllerin enflamasyon skoru arasında pozitif yönde ilişki olduğu görülmüştür ($p=0,005$). Ancak örtücü epitel MCM-2, EGFR ve epitel artığı EGFR skorları ile dental foliküllerin enflamasyon skoru arasında ilişki bulunamamıştır. Bu sonuca göre dental foliküllerin enflamasyon skoru arttıkça dental foliküllere ait örtücü epitel Ki-67 skoru da artmaktadır. Buna dayanarak dental folikülde görülen enflamasyonun epitel hücrelerinin proliferasyonunu ve dolayısı ile dental folikülden gelişebilecek patoloji riskini artırdığı söylenebilir. Bu bulgu enflamasyonun epitel hücrelerinde proliferasyonu arttırdığı yönündeki literatür bilgileri ile örtüşmektedir. Ayrıca Ki-67'nin enflamatuar değişikliklere MCM-2'den daha duyarlı olduğu da söylenebilir. Bu durum MCM-2'nin enflamatuar değişikliklere Ki-67'den daha duyarlı olduğunu belirten Güler et al. (2012)'ın bulguları ile örtüşmemektedir.

Bulgularımız, dental foliküllerde gözlenen enflamasyonun MCM-2 ve EGFR ekspresyonu üzerindeki etkisinin Ki-67 ekspresyonu üzerindeki etkisi gibi olmadığını göstermektedir. Kaplan and Hirshberg (2004), enflamasyonun farklı iki proliferasyon işaretleyicisi olan Ki-67 ve PCNA ekspresyonu üzerindeki etkisinin farklı olmasının, bu iki işaretleyicinin düzenleyici mekanizmalarının farklı olmasından kaynaklanabileceğini bildirmiş ve her ne kadar her iki işaretleyici de hücre proliferasyonunu düzenleme ile ilişkili olsa da izledikleri yolların farklı olduğunu ve farklı faktörler tarafından düzenlendiklerini belirtmişlerdir. Biz de dental foliküllerde gözlenen enflamasyon şiddetinin Ki-67 ekspresyonu üzerinde etkili olmasına rağmen MCM-2 ve EGFR ekspresyonu üzerinde etkili olmamasının Kaplan and Hirshberg (2004)'in belirttiği nedenlerden kaynaklanabileceği görüşündeyiz.

Sonuç olarak enflamasyonun hücre proliferasyonunu artırdığı açıktır. Araştırmamızda tam gömülü üst kanin ve alt yirmi yaş dişlerine ait foliküllerde enflamasyon varlığı değerlendirilmiştir. Dental foliküllerin enflamasyon skoru ortalamalarının; kanin grubunda $0,38\pm 0,12$, yirmi yaş grubunda ise $0,65\pm 0,13$ olduğu belirlenmiş ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Bu bulguya dayanarak enflamatuvar değişikliklerin tam gömülü üst kanin ve alt yirmi yaş dişlerine ait dental foliküllerin patolojik potansiyelleri arasında fark yaratmayacağı söylenebilir. Ayrıca kadın ve erkeklere ait dental foliküllerin enflamasyon skorları arasında fark olup olmadığı değerlendirilmiştir. Dental foliküllerin enflamasyon skoru ortalamalarının; kanin grubundaki erkeklerde $0,67\pm 0,29$, kadınlarda $0,20\pm 0,082$, yirmi yaş grubundaki erkeklerde $1,00\pm 0,23$, kadınlarda ise $0,52\pm 0,15$ olduğu belirlenmiş ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Bu bulguya dayanarak hem kanin hem de yirmi yaş grubuna ait foliküllerde enflamatuvar değişikliklerin kadın ve erkeklere ait dental foliküllerin patolojik potansiyelleri arasında fark yaratmayacağı söylenebilir. Araştırmamızda yaş ile dental foliküllerin enflamasyon skorları arasında ilişki varlığı değerlendirilmiş ve hem kanin hem de yirmi yaş grubunda yaş ile dental foliküllerin enflamasyon skorları arasında ilişki bulunamamıştır. Bu bulguya dayanarak her iki grupta da yaşın dental foliküllerdeki enflamasyon derecesini etkilemediği ve dolayısı foliküllerin patolojik potansiyelleri üzerine etkili olmayacağı söylenebilir.

6. SONUÇ

1. Çalışmamıza dahil edilen örneklerde hiçbir patolojik değişime rastlanmaması, 2,5 mm'den daha az genişliğe sahip dental foliküllerin sağlıklı olduğu yönündeki görüşleri desteklemektedir.
2. Dental foliküllerin örtücü epitellerinde Ki-67 ve MCM-2 ekspresyonuna rastlanması epitel hücrelerinin aktif bir şekilde proliferasyon oldıklarını ve bu nedenle çeşitli patolojik oluşumlara sebebiyet verme potansiyeli taşıdıklarını göstermektedir. Bu nedenle bu dişlerin profilaktik olarak çekimi göz önüne alınmalı, çekim yapılmadığı durumlarda mutlaka takip yapılmalıdır.
3. Bağ dokusu içerisinde bulunan epitel artıklarında Ki-67 ve MCM-2 ekspresyonuna rastlanmamıştır. Ancak bağ dokusu içerisindeki epitel hücrelerinde dental foliküle ait örtücü epitel hücreleri ile benzer oranda EGFR ekspresyonu görülmüştür. Bu durum uyarıldıklarında bağ dokusu içerisinde bulunan epitel artıklarının örtücü epitel ile benzer oranda proliferatif kapasiteye sahip olduğunu göstermektedir.
4. Gömülü üst kanin ve alt yirmi yaş dişlerine ait dental foliküllerin patolojik potansiyelleri arasında fark bulunamamıştır. Bu durum dental folikülden gelişebilen patolojilerin gömülü alt yirmi yaş dişleri ile ilişkili olarak daha fazla oranda karşımıza çıkmasının bu dişlerin daha fazla gömülü kalmasından kaynaklanabileceği göstermektedir. Ayrıca bu dişlere uygulanacak tedavi yaklaşımında patolojik potansiyelleri arasında fark olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır.
5. Dental foliküllere ait örtücü epitellerin proliferatif kapasitesinin cinsiyet ve yaş ile ilişkili olmadığı ancak enflamasyon ile ilişkili olduğu görülmüştür. Ayrıca dental foliküle ait bağ dokusu içerisinde bulunan epitel artıklarının proliferatif kapasitesinin yaş, cinsiyet ve enflamasyon ile ilişkili olmadığı görülmüştür. Sonuç olarak tam gömülü üst kanin ve alt yirmi yaş dişlerine ait foliküllerin örtücü epitellerinden gelişebilecek patoloji riskinin tayininde cinsiyet ve yaş göz ardı edilebilir, ancak enflamasyon dikkate alınmalıdır.
6. Örtücü epitel Ki-67 ve MCM-2 ekspresyonunun EGFR ekspresyonu ile ilişkili olmadığı belirlenmiştir. Bu durum EGFR'nin hücresel proliferasyonu farklı yollarla kontrol ettiğinin göstergesi olabilir.

7. Örtücü epitellerde Ki-67 ve MCM-2 ekspresyonunun EGFR ekspresyonu ile ilişkili olmaması ve ayrıca EGFR ekspresyonu gözlenen bağ dokusu içerisinde bulunan epitel artıklarında Ki-67 ve MCM-2 ekspresyonu gözlenmemesi EGFR'nin sağlıklı oral dokuların patolojik potansiyelinin belirlenmesinde tek başına yeterli bir işaretleyici olmadığını ortaya koymaktadır.

8. Dental foliküle ait örtücü epitel hücrelerinde Ki-67 ekspresyonunun MCM-2 ekspresyonuna göre daha fazla olduğu görülmüştür. Bu durum çalışmamızda klinik, radyografik ve histopatolojik olarak hiçbir patoloji gözlenmeyen sağlıklı dental foliküllerin kullanılmasından kaynaklanmış olabilir.

ÖZET

Tam Gömülü Üst Kanin ve Alt Yirmi Yaş Dişlerinin Foliküllerinin Proliferatif Potansiyelinin Karşılaştırılması

Dental folikülden gelişen patolojiler gömülü üst kanin dişleri ile kıyaslandığında gömülü alt yirmi yaş dişleri ile ilişkili olarak daha fazla karşımıza çıkmaktadır. Ancak bu durumun sadece alt yirmi yaş dişlerinin üst kanin dişlere oranla daha fazla oranda gömülü kalmasından mı yoksa gömülü alt yirmi yaş dişlerine ait dental folikülün gömülü kanin dişlerine ait dental folikülden daha patolojik olmasından mı kaynaklandığı bilinmemektedir.

Ki-67 ve MCM-2 hücre döngüsünün tüm fazlarında görülen ve hücre proliferasyonu ile ilişkili proteinlerdir. EGFR mevcut hücre proliferasyonunu göstermese de hücrelerin proliferatörlere olma kapasitelerini ortaya koyan bir proteindir. Her üç proteininde patolojik dokularda sağlıklı dokulardan daha fazla ekspresyon olduğu çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur.

Araştırmamızın amacı asemptomatik tam gömülü üst kanin ve alt yirmi yaş dişlerinin dental foliküllerine ait epitel hücrelerinin proliferatif kapasitesinin ve dolayısı ile patolojik potansiyellerinin Ki-67, MCM-2 ve EGFR işaretleyicileri kullanılarak araştırılmasıdır.

Tam gömülü üst kanin dişi bulunan 40 ve tam gömülü alt yirmi yaş dişi bulunan 40 hastaya ait dental foliküller Ki-67, MCM-2 ve EGFR antikorları ile boyanıp değerlendirilmiştir.

Gömülü üst kanin ve alt yirmi yaş dişlerine ait dental foliküllerin patolojik potansiyelleri arasında fark bulunamamıştır. Bu durum dental folikülden gelişebilen patolojilerin gömülü alt yirmi yaş dişleri ile ilişkili olarak daha fazla oranda karşımıza çıkmasının, bu dişlerin daha fazla gömülü kalmasından kaynaklanabileceğini göstermektedir. Bu dişlere uygulanacak tedavi yaklaşımında patolojik potansiyelleri arasında fark olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar sözcükler: asemptomatik, tam gömülü üst kanin dişi, tam gömülü alt yirmi yaş dişi, Ki-67, MCM-2, EGFR.

ABSTRACT

Comparison of the Proliferative Potential of the Fully Impacted Upper Canine and Lower Third Molar Follicles

Compared to the upper canines the lower third molars are more commonly associated with pathologies arising from dental follicle. However, it is not clear that this situation is due to the fact that lower third molars are more commonly impacted than upper canines or the dental follicle of the impacted lower third molars are more pathological than the dental follicle of the impacted upper canines.

Ki-67 and MCM-2 are the two proteins that are expressed in all phases of the cell cycle and are related with cell proliferation. EGFR is a protein, although does not indicate current cell proliferation, it represents the proliferation potential of cells. An increase in expression of these three proteins from healthy to pathological tissues has been shown by several studies .

The aim of our study is to investigate the proliferative capacity of epithelial cells of the dental follicles that belong to asymptomatic fully impacted upper canine and lower third molars and thus their pathological potential using Ki-67, MCM-2 and EGFR markers.

40 dental follicles of fully impacted upper canines and 40 dental follicles of fully impacted lower third molars are stained with Ki-67, MCM-2 and EGFR markers and evaluated.

No differences have been found between the pathological potential of impacted upper canines and impacted lower third molars. This condition indicates that higher rate of pathologies associated with lower third molars is may be due to higher rate of impaction of these of teeth. The fact that there is no differences between the pathological potential of these teeth should be considered in the treatment approach of these teeth.

Key Words: asymptomatic, fully impacted upper canine, fully impacted lower third molar, Ki-67, MCM-2, EGFR.

KAYNAKLAR

Adelsperger J, Campbell JH, Coates DB, Summerlin DJ, Tomich CE. Early soft tissue pathosis associated with impacted third molars without pericoronal radiolucency. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89(4): 402-6.

Adeyemo WL. Do pathologies associated with impacted lower third molars justify prophylactic removal? A critical review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102(4): 448-52.

Afify AR, Zawawi KH. The prevalence of dental anomalies in the Western region of Saudi Arabia. *ISRN Dent* 2012; 2012: 837270.

Aitasalo K, Lehtinen R, Oksala E. An orthopantomographic study of prevalence of impacted teeth. *Int J Oral Surg* 1972; 1: 117-20.

Aktan AM, Kara S, Akgünlü F, Malkoç S. The incidence of canine transmigration and tooth impaction in a Turkish subpopulation. *Eur J Orthod* 2010; 32(5): 575-81.

Al Sheddi MA. Odontogenic cysts. A clinicopathological study. *Saudi Med J* 2012; 33(3): 304-8.

Alif SM, Haque S, Nimmi N, Ashraf A, Khan SH, Khan MH. Panoramic radiological study to identify locally displaced maxillary canines in Bangladeshi population. *Imaging Sci Dent* 2011; 41(4): 155-9.

Almonaitiene R, Balciuniene I, Tutkuvienė J. Factors influencing permanent teeth eruption. Part one-general factors. *Stomatologija* 2010; 12(3): 67-72.

Alqerban A, Jacobs R, Lambrechts P, Loozen G, Willems G. Root resorption of the maxillary lateral incisor caused by impacted canine: a literature review. *Clin Oral Investig* 2009; 13(3): 247-55.

Alsadat-Hashemipour M, Tahmasbi-Arashlow M, Fahimi-Hanzaei F. Incidence of impacted mandibular and maxillary third molars-a radiographic study in a Southeast Iran population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2013; 18(1): 140-5.

Andersson L, Kahnberg KE, Pogrel MA. *Oral and Maxillofacial Surgery*. Chichester, West Sussex: Wiley-Blackwell, 2010.

Arakura N, Hayama M, Honda T, Matsuzawa K, Akamatsu T, Ota H. Histone H3 mRNA in situ hybridization for identifying proliferating cells in human pancreas, with special reference to the ductal system. *Histochem J* 2001; 33(3): 183-91.

Auluck A, Suhas S, Pai KM. Multiple odontogenic keratocysts: report of a case. *J Can Dent Assoc* 2006; 72(7): 651-6.

Avelar RL, Antunes AA, Santos Tde S, Andrade ES, Dourado E. Odontogenic tumors: clinical and pathology study of 238 cases. *Braz J Otorhinolaryngol* 2008; 74(5): 668-73.

Avelar RL, Antunes AA, Carvalho RW, Bezerra PG, Oliveira Neto PJ, Andrade ES. Odontogenic cysts: a clinicopathological study of 507 cases. *J Oral Sci* 2009; 51(4): 581-6.

Avery JK. *Oral Development and Histology*. 3rd Ed., Stuttgart: Thieme, 2002.

Avery JK, Chiego DJ Jr. *Essentials of Oral Histology and Embryology: A Clinical Approach*. 3rd Ed., St. Louis: Mosby, 2006.

Aydın U, Yılmaz HH, Yıldırım D. Incidence of canine impaction and transmigration in a patient population. *Dentomaxillofac Radiol* 2004; 33(3): 164-9.

Bailis JM, Forsburg SL. MCM proteins: DNA damage, mutagenesis and repair. *Curr Opin Genet Dev* 2004; 14(1): 17-21.

Baker G, Dunn S, Holt A. *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology*. 3th Ed., Vol. 6. New York: Springer, 2007.

Balaji SM. *Textbook of Oral and Maxillofacial Surgery*. India: Elsevier, 2007.

Bartake A, Shreekanth N, Prabhu S, Gopalkrishnan K. Non-syndromic recurrent multiple odontogenic keratocysts: a case report. *J Dent* 2011; 8(2): 96-100.

Baykul T, Sağlam AA, Aydın Ü, Basak K. Incidence of cystic changes in radiographically normal impacted lower third molar follicles. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 99(5): 542-545.

Becker A. *The Orthodontic Treatment of Impacted Teeth*. London: Martin Dunitz, 1998.

Berkovitz BKB, Moxham BJ, Linden RWA, Sloan AJ. *Master Dentistry Volume 3 Oral Biology*. London: Churchill Livingstone, 2011.

Bernick S. Dentigerous cysts of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1949; 2: 914-21.

Bilir A, Gülgün C. Tümör Prognozunda Thymidine Labeling İndex'in Önemi. *İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası* 1995; 58(2)

Bochman ML, Schwacha A. The Mcm complex: unwinding the mechanism of a replicative helicase. *Microbiol Mol Biol Rev* 2009; 73(4): 652-83.

Bonucci E. *Biological Calcification: Normal and Pathological Processes in the Early Stages*. Heidelberg: Springer, 2007.

Brannon RB. The odontogenic keratocyst. A clinicopathologic study of 312 cases. Part I. Clinical features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1976; 42(1): 54-72.

Brkić A, Mutlu S, Koçak-Berberoğlu H, Olgaç V. Pathological changes and immunoexpression of p63 gene in dental follicles of asymptomatic impacted lower third molars: an immunohistochemical study. *J Craniofac Surg* 2010; 21(3): 854-7.

Brown LH, Berkman S, Cohen D, Kaplan AL, Rosenberg M. A radiological study of the frequency and distribution of impacted teeth. *J Dent Assoc S Afr* 1982; 37: 627-30.

Brown DC, Gatter KC. Ki67 protein: the immaculate deception? *Histopathology* 2002; 40(1): 2-11.

Buchwalow IB, Böcker W. *Immunohistochemistry: Basics and Methods*. Heidelberg: Springer, 2010.

Cabbar F, Güler N, Comunoğlu N, Sençift K, Cöloğlu S. Determination of potential cellular proliferation in the odontogenic epithelia of the dental follicle of the asymptomatic impacted third molars. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66(10): 2004-11.

Cahill DR, Marks SC Jr. Tooth eruption: evidence for the central role of the dental follicle. *J Oral Pathol* 1980; 9: 189-200.

Carpenter G, Cohen S. Epidermal growth factor. *J Biol Chem* 1990; 265(14): 7709-12.

Cattoretti G, Becker MH, Key G, Duchrow M, Schlüter C, Galle J et al. Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen (MIB 1 and MIB 3) detect proliferating cells in microwave-processed formalin-fixed paraffin sections. *J Pathol* 1992; 168(4): 357-63.

Chandra S. *Textbook of Dental and Oral Histology with Embryology and Multiple Choice Questions*. New Delhi: Jaypee, 2007.

Chatrath P, Scott IS, Morris LS, Davies RJ, Rushbrook SM, Bird K et al. Aberrant expression of minichromosome maintenance protein-2 and Ki67 in laryngeal squamous epithelial lesions. *Br J Cancer* 2003; 89(6): 1048-54.

Chioda M, Spada F, Eskeland R, Thompson EM. Histone mRNAs do not accumulate during S phase of either mitotic or endoreduplicative cycles in the chordate *Oikopleura dioica*. *Mol Cell Biol* 2004; 24(12): 5391-403.

Chirapathomsakul D, Sastravaha P, Jansisyanont P. A review of odontogenic keratocysts and the behavior of recurrences. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101(1): 5-9.

Chou MY, Chang AL, McBride J, Donoff B, Gallagher GT, Wong DT. A rapid method to determine proliferation patterns of normal and malignant tissues by H3 mRNA in situ hybridization. *Am J Pathol* 1990; 136(4): 729-33.

Chu FC, Li TK, Lui VK, Newsome PR, Chow RL, Cheung LK. Prevalence of impacted teeth and associated pathologies--a radiographic study of the Hong Kong Chinese population. *Hong Kong Med J* 2003; 9(3): 158-63.

Chung DD, Weisberg M, Pagala M. Incidence and effects of genetic factors on canine impaction in an isolated Jewish population. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2011; 139(4): 331-5.

Curran AE, Damm DD, Drummond JF. Pathologically significant pericoronal lesions in adults: Histopathologic evaluation. *J Oral Maxillofac Surg* 2002; 60(6): 613-7.

Çelikoğlu M, Miloğlu Ö, Kamak H, Kazancı F, Öztekin Ö, Ceylan İ. Erzurum ve Çevresinde Yaşayan ve Yaşları 12-25 Arasında Değişen Bireylerde Gömülü Diş Sıklığının Retrospektif Olarak İncelenmesi. *Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg* 2009; 19(2): 72-75.

da Silva Baumgart C, da Silva Lauxen I, Filho MS, de Quadros OF. Epidermal growth factor receptor distribution in pericoronal follicles: relationship with the origin of odontogenic cysts and tumors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103(2): 240-5.

Dabbs DJ. *Diagnostic Immunohistochemistry: Theranostic and Genomic Applications*. Philadelphia: Saunders, 2010.

Dachi SF, Howell FV. A survey of 3874 routine full-mouth radiographs: II. A study of impacted teeth. *J Oral Maxillofac Surg* 1961; 14: 1165-9.

Daley TD, Wysocki GP. The small dentigerous cyst. A diagnostic dilemma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 79(1): 77-81.

Daley TD, Wysocki GP, Pringle GA. Relative incidence of odontogenic tumors and oral and jaw cysts in a Canadian population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 77(3): 276-80.

Dalkilic E, Filiz G, Yavuz M, Dilek K, Ersoy A, Yurtkuran M et al. M. Ki-67 proliferation index in renal biopsy samples of patients with systemic lupus erythematosus and its correlation with clinical findings. *Iran J Kidney Dis* 2013; 7(3): 198-203.

Darby IA, Hewitson TD. *In Situ Hybridization Protocols*. 3rd Ed., Totowa, NJ: Humana, 2006.

De Biase A, Ottolenghi L, Polimeni A, Benvenuto A, Lubrano R, Magliocca FM. Bilateral mandibular cysts associated with cyclosporine use: a case report. *Pediatr Nephrol* 2001; 16(12): 993-5.

de Oliveira DM, da Silveira MM, de Souza Andrade ES, Sobral AP, Martins-Filho PR, de Santana Santos T et al. Immunohistochemical Analysis of Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA) in Dental Follicles of Impacted Third Molars. *Int J Morphol* 2011; 29(2): 526-531.

de Paula AM, Carvalhais JN, Domingues MG, Barreto DC, Mesquita RA. Cell proliferation markers in the odontogenic keratocyst: effect of inflammation. *J Oral Pathol Med* 2000; 29(10): 477-82.

de Souza LB, Gordón-Núñez MA, Nonaka CF, de Medeiros MC, Torres TF, Emiliano GB. Odontogenic cysts: demographic profile in a Brazilian population over a 38-year period. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010; 15(4): 583-90.

Derenzini M. The AgNORs. *Micron* 2000; 31(2): 117-20.

Dragomir LP, Simionescu C, Mărgăritescu C, Stepan A, Dragomir IM, Popescu MR. P53, p16 and Ki67 immunoexpression in oral squamous carcinomas. *Rom J Morphol Embryol* 2012; 53(1): 89-93.

Duraiyan J, Govindarajan R, Kaliyappan K, Palanisamy M. Applications of immunohistochemistry. *J Pharm Bioallied Sci* 2012; 4: 307-9.

Eberwine JH, Karen LV, Jack DB. *In Situ Hybridization in Neurobiology: Advances in Methodology*. New York: Oxford UP, 1994.

Edamatsu M, Kumamoto H, Ooya K, Echigo S. Apoptosis-related factors in the epithelial components of dental follicles and dentigerous cysts associated with impacted third molars of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 99(1): 17-23.

El Gehani R, Krishnan B, Orafi H. The Prevalence of Inflammatory and Developmental Odontogenic Cysts in a Libyan Population. *Libyan J Med* 2008; 3(2): 75-7.

El-Gehani R, Orafi M, Elarbi M, Subhashraj K. Benign tumours of orofacial region at Benghazi, Libya: a study of 405 cases. *J Craniomaxillofac Surg* 2009; 37(7): 370-5.

Eliades G, Watts DC, Eliades T. *Dental Hard Tissues and Bonding: Interfacial Phenomena and Related Properties*. Berlin: Springer, 2005.

Eliasson S, Heimdahl A, Nordenram A. Pathological changes related to long-term impaction of third molars. A radiographic study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1989; 18(4): 210-2.

Engin K, Özyardımcı N. *2000'li yıllarda Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavide Temel İlkeler ve Uygulamalar*. Avrupa Tıp Kitapçılık: İstanbul, 2001.

Fardi A, Kondylidou-Sidira A, Bachour Z, Parisi N, Tsirlis A. Incidence of impacted and supernumerary teeth-a radiographic study in a North Greek population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011; 16(1): 56-61.

Forsburg SL. Eukaryotic MCM proteins: beyond replication initiation. *Microbiol Mol Biol Rev* 2004; 68(1): 109-31.

Fragiskos FD. *Oral Surgery*. Berlin: Springer, 2007.

Gadbail AR, Patil R, Chaudhary M. Co-expression of Ki-67 and p53 protein in ameloblastoma and keratocystic odontogenic tumor. *Acta Odontol Scand* 2012; 70(6): 529-35

Gaitán-Cepeda LA, Quezada-Rivera D, Tenorio-Rocha F, Leyva-Huerta ER. Reclassification of odontogenic keratocyst as tumour. Impact on the odontogenic tumours prevalence. *Oral Dis* 2010; 16(2): 185-7.

Gartner LP, Hiatt JL. *Color Text Book of Histology*. 3rd Ed., Philadelphia: Saunders, 2007.

Ghapanchi J, Haghnegahdar A, Khodadadzadeh S, Pourshahidi S, Ebrahimi H. Prevalence of taurodontism, missing & impacted teeth In South of Iranian Population. *Aust. J. Basic & Appl. Sci* 2011; 5(9): 430-434.

Ghom A, Mhaske S. *Textbook of Oral Pathology*. New Delhi: Jaypee, 2008.

Giaginis C, Giagini A, Tsourouflis G, Gatzidou E, Agapitos E, Kouraklis G et al. MCM-2 and MCM-5 expression in gastric adenocarcinoma: clinical significance and comparison with Ki-67 proliferative marker. *Dig Dis Sci* 2011; 56(3): 777-85.

Glosser JW, Campbell JH. Pathologic change in soft tissues associated with radiographically 'normal' third molar impactions. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1999; 37(4): 259-260.

Gonçalves PF, Sallum EA, Sallum AW, Casati MZ, de Toledo S, Nociti Júnior FH. Dental cementum reviewed: development, structure, composition, regeneration and potential functions. *Braz J Oral Sci* 2005; 4(12): 651-658.

González-Alva P, Tanaka A, Oku Y, Yoshizawa D, Itoh S, Sakashita H et al. Keratocystic odontogenic tumor: a retrospective study of 183 cases. *J Oral Sci* 2008; 50(2): 205-12.

Gonzalez MA, Pinder SE, Callagy G, Vowler SL, Morris LS, Bird K et al. Minichromosome maintenance protein 2 is a strong independent prognostic marker in breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(23): 4306-13.

Gonzalez SM, Spalding PM, Payne JB, Giannini PJ. A dentigerous cyst associated with bilaterally impacted mandibular canines in a girl: a case report. *J Med Case Rep* 2011; 5: 230.

Gouvêa AF, Vargas PA, Coletta RD, Jorge J, Lopes MA. Clinicopathological features and immunohistochemical expression of p53, Ki-67, Mcm-2 and Mcm-5 in proliferative verrucous leukoplakia. *J Oral Pathol Med* 2010; 39(6): 447-52.

Grossmann SM, Machado VC, Xavier GM, Moura MD, Gomez RS, Aguiar MC et al. Demographic profile of odontogenic and selected nonodontogenic cysts in a Brazilian population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 104(6): 35-41.

Grover PS, Lorton L. The incidence of unerupted permanent teeth and related clinical cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 59(4): 420-5.

Gueiros LA, Coletta RD, Kowalski LP, Lopes MA. Clinicopathological features and proliferation markers in tongue squamous cell carcinomas. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011; 40(5): 510-5.

Güler N, Comunoglu N, Cabbar F. Ki-67 and MCM-2 in dental follicle and odontogenic cysts: the effects of inflammation on proliferative markers. *ScientificWorldJournal* 2012; 2012: 946060.

Gündüz K, Açıkgoz A, Eğrioğlu E. Radiologic Investigation of Prevalence, Associated Pathologies and Dental Anomalies of Non-Third Molar Impacted Teeth in Turkish Oral Patients. *Chin J Dent Res* 2011; 14(2): 141-146.

Habibi A, Saghravani N, Habibi M, Mellati E, Habibi M. Keratocystic odontogenic tumor: a 10-year retrospective study of 83 cases in an Iranian population. *J Oral Sci* 2007; 49(3): 229-35.

Hall PA, Levison DA. Review: assessment of cell proliferation in histological material. *J Clin Pathol* 1990; 43(3): 184-92.

Hammarsten P, Cipriano M, Josefsson A, Stattin P, Egevad L, Granfors T et al. Phospho-Akt Immunoreactivity in Prostate Cancer: Relationship to Disease Severity and Outcome, Ki67 and Phosphorylated EGFR Expression. *PLoS One* 2012; 7(10): 47994.

Hanna-Morris A, Badvie S, Cohen P, McCullough T, Andreyev HJ, Allen-Mersh TG. Minichromosome maintenance protein 2 (MCM2) is a stronger discriminator of increased proliferation in mucosa adjacent to colorectal cancer than Ki-67. *J Clin Pathol* 2009; 62(4): 325-30.

Hargreaves KM, Goodis HE, Seltzer S. *Seltzer and Bender's Dental Pulp*. Chicago: Quintessence Pub, 2002.

Harnet JC, Kahn JL, Maniere-Ezvan A, Marcellin L, Lombardi T. Histological analysis of dental follicles after unerupted mandibular third molar extraction. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2011; 112(6): 343-7.

Harokopakis-Hajishengallis E. Physiologic root resorption in primary teeth: molecular and histological events. *J Oral Sci* 2007; 49(1): 1-12.

- Harris RC, Chung E, Coffey RJ. EGF receptor ligands. *Exp Cell Res* 2003; 284(1): 2-13.
- Hattab FN, Rawashdeh MA, Fahmy MS. Impaction status of third molars in Jordanian students. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 79(1): 24-9.
- Heath JK. *Principles of Cell Proliferation*. Malden, MA: Blackwell, 2000.
- Hekimgil M. Meme Kanserlerinde DNA ve Proliferatif İndex. *Türk Patoloji Dergisi* 1995; 11(2): 43-48
- Herbst RS, Shin DM. Monoclonal antibodies to target epidermal growth factor receptor-positive tumors: a new paradigm for cancer therapy. *Cancer* 2002; 94(5): 1593-611.
- Huang H, Mercier P. Asymptomatic impacted teeth in edentulous jaws undergoing preprosthetic surgery. A long-term evaluation. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1992; 21(3): 147-9.
- Hughes D, Mehmet H. *Cell Proliferation & Apoptosis*. Oxford: BIOS Scientific, 2003.
- Ibarra A, Schwob E, Mendez J. Excess MCM proteins protect human cells from replicative stress by licensing backup origins of replication. *Proc Natl Acad Sci* 2008; 105: 8956-8961.
- Ismail FW, Shamsudin AM, Wan Z, Daud SM, Samarendra MS. Ki-67 immuno-histochemistry index in stage III giant cell tumor of the bone. *J Exp Clin Cancer Res* 2010; 29:25.
- Ireland R. *Clinical Textbook of Dental Hygiene and Therapy*. Oxford: Blackwell Munksgaard, 2006.
- Jain M, Mittal S, Gupta DK. Primary Intraosseous Squamous Cell Carcinoma Arising in Odontogenic Cysts: An Insight in Pathogenesis. *J Oral Maxillofac Surg* 2013; 71(1): 7-14.
- Janigro D. *The Cell Cycle in the Central Nervous System*. Totowa, NJ: Humana, 2006.
- Jayat C, Ratinaud MH. Cell cycle analysis by flow cytometry: principles and applications. *Biol Cell* 1993; 78(1-2): 15-25.

Jing W, Xuan M, Lin Y, Wu L, Liu L, Zheng X et al. Odontogenic tumours: a retrospective study of 1642 cases in a Chinese population. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007; 36(1): 20-5.

Jones AV, Craig GT, Franklin CD. Range and demographics of odontogenic cysts diagnosed in a UK population over a 30-year period. *J Oral Pathol Med* 2006; 35(8): 500-7.

Jordan RC, Bradley G, Slingerland J. Reduced levels of the cell-cycle inhibitor p27Kip1 in epithelial dysplasia and carcinoma of the oral cavity. *Am J Pathol* 1998; 152(2): 585-90.

Jorissen RN, Walker F, Pouliot N, Garrett TP, Ward CW, Burgess AW. Epidermal growth factor receptor: mechanisms of activation and signalling. *Exp Cell Res* 2003; 284(1): 31-53.

Junqueira LC, Carneiro J. *Basic Histology: Text & Atlas*. 11th Ed., New York: McGraw-Hill Medical Pub. Division, 2005.

Kahl B, Gerlach KL, Hilgers RD. A long-term, follow-up, radiographic evaluation of asymptomatic impacted third molars in orthodontically treated patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1994; 23(5): 279-85.

Kaplan I, Hirshberg A. The correlation between epithelial cell proliferation and inflammation in odontogenic keratocyst. *Oral Oncol* 2004; 40(10): 985-91.

Kaushal N. Is radiographic appearance a reliable indicator for the absence or presence of pathology in impacted third molars? *Indian J Dent Res* 2012; 23(2): 298.

Kim DK, Ahn SG, Kim J, Yoon JH. Comparative Ki-67 Expression and Apoptosis in the Odontogenic Keratocyst Associated with or without an Impacted Tooth in Addition to Unilocular and Multilocular Varieties. *Yonsei Med J* 2003; 44(5): 841-846

Kim J, Ellis GL. Dental follicular tissue: misinterpretation as odontogenic tumors. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51(7): 762-7

Ko KS, Dover DG, Jordan RC. Bilateral dentigerous cysts--report of an unusual case and review of the literature. *J Can Dent Assoc* 1999; 65(1): 49-51.

Kokich VG, Mathews DP. Surgical and orthodontic management of impacted teeth. *Dent Clin North Am* 1993; 37(2): 181-204.

Konishi H, Steinbach G, Terry NH, Lee JJ, Dubin JA, Glober GA et al. Histone H3 messenger RNA in situ hybridization correlates with in vivo bromodeoxyuridine labeling of S-phase cells in rat colonic epithelium. *Cancer Res* 1996; 56(3): 434-7.

Koseoglu BG, Atalay B, Erdem MA. Odontogenic cysts: a clinical study of 90 cases. *J Oral Sci* 2004; 46(4): 253-7.

Kotrashetti VS, Kale AD, Bhalaerao SS, Hallikeremath SR. Histopathologic changes in soft tissue associated with radiographically normal impacted third molars. *Indian J Dent Res* 2010; 21(3): 385-90.

Krecicki T, Jeleń M, Zalesska-Krecicka M, Rak J, Szkudlarek T, Jeleń-Krzyszewska J. Epidermal growth factor receptor (EGFR), proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and Ki-67 antigen in laryngeal epithelial lesions. *Oral Oncol* 1999; 35(2): 180-6.

Kuehnel W. *Color Atlas of Cytology, Histology and Microscopic Anatomy*. 4th Ed., Stuttgart: Thieme, 2003.

Kulkarni D, Kshirsagar K. The Unerupted/Impacted Teeth : A Critical Appraisal of their Pathologic Potential - A Clinical Study. *JIDA* 2011; 5(4): 483-485.

Kumar P, Kane S, Rathod GP. Coexpression of p53 and Ki 67 and lack of c-erbB2 expression in oral leukoplakias in India. *Braz Oral Res* 2012; 26(3): 228-34.

Laimer K, Spizzo G, Gastl G, Obrist P, Brunhuber T, Fong D et al. High EGFR expression predicts poor prognosis in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a TMA-based immunohistochemical analysis. *Oral Oncol* 2007; 43(2): 193-8.

Lakra S. AgNOR expression in Central Nervous System Tumours. *J Med Biol Sci* 2011; 4(1): 1-9

Leake R, Barnes D, Pinder S, Ellis I, Anderson L, Anderson T et al. Immunohistochemical detection of steroid receptors in breast cancer: a working protocol. UK Receptor Group, UK NEQAS, The Scottish Breast Cancer Pathology Group, and The Receptor and Biomarker Study Group of the EORTC. *J Clin Pathol* 2000; 53(8): 634-635.

Ledesma-Montes C, Hernández-Guerrero JC, Garcés-Ortíz M. Clinico-pathologic study of odontogenic cysts in a Mexican sample population. *Arch Med Res* 2000; 31(4): 373-6.

Lee JW, Gates R, Wignall A. Squamous cell carcinoma arising from a keratocystic odontogenic tumor. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 145(2): 356-7.

Leif RC, Stein JH, Zucker RM. A short history of the initial application of anti-5-BrdU to the detection and measurement of S phase. *Cytometry A* 2004; 58(1): 45-52.

Li S, Zhan H, Peng S. [Expression of epidermal growth factor receptor Ki67 and p16 in human middle ear cholesteatoma]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2008; 22(21): 987-91.

Li TJ, Browne RM, Matthews JB. Quantification of PCNA+ cells within odontogenic jaw cyst epithelium. *J Oral Pathol Med* 1994; 23(4): 184-9.

Lind-Landström T, Varughese RK, Sundström S, Torp SH. Expression and clinical significance of the proliferation marker minichromosome maintenance protein 2 (Mcm2) in diffuse astrocytomas WHO grade II. *Diagn Pathol* 2013 24; 8(1): 67.

Liu SC, Klein-Szanto AJ. Markers of proliferation in normal and leukoplakic oral epithelia. *Oral Oncol* 2000; 36(2): 145-51.

Lo Muzio L, Pannone G, Leonardi R, Staibano S, Mignogna MD, De Rosa G et al. Survivin, a potential early predictor of tumor progression in the oral mucosa. *J Dent Res* 2003; 82(11): 923-8.

Londhe SM, Roy ID, Kumar P. Management of Bilateral Impacted Maxillary Canines. *MJAFI* 2009; 65(2): 190-192.

Luo HY, Li TJ. Odontogenic tumors: a study of 1309 cases in a Chinese population. *Oral Oncol* 2009; 45(8): 706-11.

Mackay J, Eriksen M. *The Tobacco Atlas*. World Health Organization, 2002.

Macluskey M, Ogden GR, Green M, Chisholm DM, Schor SL, Schor AM. The association between epithelial proliferation and disease progression in the oral mucosa. *Oral Oncol* 1999; 35(4): 409-14.

Maeyama H, Furuwatari C, Ota H, Akamatsu T, Nakayama J, Katsuyama T. Histone H3 messenger RNA in situ hybridization for identifying proliferating cells in formalin-fixed rat gastric mucosa. *Histochem J* 1997; 29(11-12): 867-73

Maiorano D, Lutzmann M, Méchali M. MCM proteins and DNA replication. *Curr Opin Cell Biol* 2006; 18(2): 130-6.

Malik NA. *Textbook of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2nd Ed., New Delhi: Jaypee, 2008.

Marks SC Jr, Cahill DR. Experimental study in the dog of the non-active role of the tooth in the eruptive process. *Arch Oral Biol* 1984; 29: 311–322.

Mašata M, Juda P, Raška O, Cardoso MC, Raška I. A fraction of MCM 2 proteins remain associated with replication foci during a major part of S phase. *Folia Biol* 2011 ;57(1): 3-11.

Matsumoto MA, Filho HN, Jorge FM, Salvadori DM, Marques ME, Ribeiro DA. Expression of cell cycle regulatory proteins in epithelial components of dental follicles. *J Mol Histol* 2006; 37(3-4): 127-31.

Mead SV. Incidence of impacted teeth. *Int J Orthod* 1930; 16: 885-90.

Meleti M, van der Waal I. Clinicopathological evaluation of 164 dental follicles and dentigerous cysts with emphasis on the presence of odontogenic epithelium in the connective tissue. The hypothesis of "focal ameloblastoma". *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2013; 18(1): 60-64.

Melfi RC, Alley KE. *Permar's oral embryology and microscopic anatomy: a textbook for students in dental hygiene*. 10th Ed.; Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

Mercuri E, Cassetta M, Cavallini C, Vicari D, Leonardi R, Barbato E. Dental anomalies and clinical features in patients with maxillary canine impaction. *Angle Orthod* 2013; 83(1): 22-8.

Merrick DT, Kittelson J, Winterhalder R, Kotantoulas G, Ingeberg S, Keith RL et al. Analysis of c-ErbB1/epidermal growth factor receptor and c-ErbB2/HER-2 expression in bronchial dysplasia: evaluation of potential targets for chemoprevention of lung cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 2281-8.

Mesgarzadeh AH, Esmailzadeh H, Abdolrahimi M, Shahamfar M. Pathosis associated with radiographically normal follicular tissues in third molar impactions: a clinicopathological study. *Indian J Dent Res.* 2008; 19(3): 208-12.

Mettes TD, Ghaemina H, Nienhuijs ME, Perry J, van der Sanden WJ, Plasschaert A. Surgical removal versus retention for the management of asymptomatic impacted wisdom teeth. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 6: p. CD003879.

Meyer JS, Nauert J, Koehm S, Hughes J. Cell kinetics of human tumors by in vitro bromodeoxyuridine labeling. *J Histochem Cytochem* 1989; 37(9): 1449-54.

Miloro M, Ghali GE, Larsen PE, Waite PD. *Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2nd Ed., Hamilton: BC Decker Inc, 2004.

Monteiro LS, Diniz-Freitas M, Garcia-Caballero T, Warnakulasuriya S, Forteza J, Fraga M. Combined cytoplasmic and membranous EGFR and p53 overexpression is a poor prognostic marker in early stage oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2012; 41(7): 559-67.

Morgan DO. *The Cell Cycle: Principles of Control.* London: New Science, 2007.

Mori G, Ballini A, Carbone C, Oranger A, Brunetti G, Di Benedetto A et al. Osteogenic differentiation of dental follicle stem cells. *Int J Med Sci* 2012; 9(6): 480-7.

Mosqueda-Taylor A, Irigoyen-Camacho ME, Diaz-Franco MA, Torres-Tejero MA. Odontogenic cysts. Analysis of 856 cases. *Med Oral* 2002; 7(2): 89-96.

Moyers RE. *Handbook of orthodontics.* 4th Ed., Chicago: Year Book, 1988.

Muskhelishvili L, Latendresse JR, Kodell RL, Henderson EB. Evaluation of cell proliferation in rat tissues with BrdU, PCNA, Ki-67(MIB-5) immunohistochemistry and in situ hybridization for histon mRNA. *J Histochem Cytochem* 2003; 51(12): 1681-8.

Myoung H, Hong SP, Hong SD, Lee JI, Lim CY, Choung PH et al. Odontogenic keratocyst: Review of 256 cases for recurrence and clinicopathologic parameters. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91(3): 328-33.

Nanci A. *Ten Cate's Oral Histology. Development, Structure and Function*. 6th Ed., St. Louis: Mosby, 2003.

Nazır R, Amin E, Jan HU. Prevalence Of Impacted and Ectopic Teeth in Patients Seen in a Tertiary Care Centre. *Pak Oral Dent J* 2009; 29(2): 297-300

Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Oral & Maxillofacial Pathology*. Philadelphia: W.B. Saunders, 2002.

Nunez R. DNA measurement and cell cycle analysis by flow cytometry. *Curr Issues Mol Biol* 2001; 3(3): 67-70.

Nussrat FL, Ali HH, Hussein HG, Al-Ukashi RJ. Immunohistochemical Expression of ki-67 and p53 in Colorectal Adenomas: A Clinicopathological Study. *Oman Med J* 2011; 26(4): 229-34.

Ochsenius G, Escobar E, Godoy L, Peñafiel C. Odontogenic cysts: analysis of 2,944 cases in Chile. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007; 12(2): 85-91.

Olasoji HO, Odusanya SA. Comparative study of third molar impaction in rural and urban areas of South-Western Nigeria. *Odontostomatol Trop* 2000; 23(90): 25-8.

Orhan D, Kale G, Çağlar M, Göğüş S, Karaağaoğlu E. Histone mRNA in situ hybridization and Ki 67 immunohistochemistry in pediatric adrenocortical tumors. *Virchows Arch* 2006; 448(5): 591-6.

Osterne RL, Brito RG, Alves AP, Cavalcante RB, Sousa FB. Odontogenic tumors: a 5-year retrospective study in a Brazilian population and analysis of 3406 cases reported in the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; 111(4): 474-81.

Özarslan SK, Baykul T, Başak K, Koçer G, Tüzüm Ş. Detection of epidermal growth factor receptor intensity in asymptomatic fully impacted lower third molar follicles of smoking and nonsmoking patients. *J Craniofac Surg* 2013; 24(2): 435-8.

Patel S, Fanshawe T, Bister D, Cobourne MT. Survival and success of maxillary canine autotransplantation: a retrospective investigation. *Eur J Orthod* 2011; 33(3): 298-304.

Pedersen NM, Breen K, Rødland MS, Haslekås C, Stang E, Madshus IH. Expression of epidermal growth factor receptor or ErbB3 facilitates geldanamycin-induced down-regulation of ErbB2. *Mol Cancer Res* 2009; 7(2): 275-84.

Penault-Llorca FM, Balaton AJ. Monoclonal antibodies in oncology: applications in diagnosis, prognosis and prediction of response to therapy on tissue specimens. *Bull Cancer* 2000; 87(11): 794-803.

Pereira CS, Oliveira MV, Fraga CA, Barros LO, Domingos PL, Roy A et al. Impact of the epithelial dysplasia grading and Ki67 proliferation index in the adjacent non-malignant mucosa on recurrence and survival in head and neck squamous cell carcinoma. *Pathol Res Pract* 2012; 208(11): 651-6.

Peterson LJ, Ellis E, Hupp JR, Tuckers MR. *Contemporary oral and maxillofacial surgery*. 2nd Ed., St Louis: Mosby; 1993.

Piattelli A, Fioroni M, Santinelli A, Rubini C. Expression of proliferating cell nuclear antigen in ameloblastomas and odontogenic cysts. *Oral Oncol* 1998; 34(5): 408-12.

Pilch BZ. *Head and Neck Surgical Pathology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

Pich A, Chiusa L, Navone R. Prognostic relevance of cell proliferation in head and neck tumours. *Annals of Oncology* 2004; 15(9): 1319-1329.

Pollard TD, Earnshaw WC, Lippincott-Schwartz J. *Cell Biology*. Philadelphia: Saunders, 2008.

Premkumar S. *Textbook of Craniofacial Growth*. New Delhi: Jaypee, 2011.

Prskalo K, Zjaca K, Skarić-Jurić T, Nikolić I, Anić-Milosević S, Lauc T. The prevalence of lateral incisor hypodontia and canine impaction in Croatian population. *Coll Antropol* 2008; 32(4): 1105-9.

Rajdan D. A study of third molar teeth. *J Indian Dent Assoc* 1996; 67: 6-11.

Rajeswari MR, Saraswathi TR. Expression of epithelial growth factor receptor in oral epithelial dysplastic lesions. *J Oral Maxillofac Pathol* 2012; 16(2): 183-8.

Rajic S, Muretic Z, Percac S. Impacted canine in a prehistoric skull. *Angle Orthod* 1996; 66(6): 477-80.

Rakprasitkul S. Pathologic changes in the pericoronal tissues of unerupted third molars. *Quintessence Int* 2001; 32(8): 633-8.

Rautiainen E, Haapasalo H, Sallinen P, Rantala I, Helen P, Helin H. Histone mRNA in-situ hybridization in astrocytomas: a comparison with PCNA, MIB-1 and mitoses in paraffin-embedded material. *Histopathology* 1998; 32(1): 43-50.

Razavi SM, Tabatabaie SH, Hoseini AT, Hoseini ET, Khabazian A. A comparative immunohistochemical study of Ki-67 and Bcl-2 expression in solid ameloblastoma and adenomatoid odontogenic tumor. *Dent Res J* 2012; 9(2): 192-7

Reddy KVG, Prasad KVV. Prevalence of Third Molar Impactions in Urban Population of Age 22-30 Years in South India - An Epidemiological Study. *JIDA* 2011; 5(5): 609-11.

Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK. Oral Pathology: Clinicopathologic Correlations. 4th ed., St. Louis, Missouri: Saunders; 2003.

Reichart PA, Philipsen HP, Sciubba JJ. The new classification of Head and Neck Tumours (WHO)--any changes?. *Oral Oncol* 2006; 42(8): 757-8.

Ribeiro DC, Gleber-Netto FO, Sousa SF, Bernardes VD, Guimarães-Abreu MH, Aguiar MC. Immunohistochemical expression of EGFR in oral leukoplakia: association with clinicopathological features and cellular proliferation. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012; 17(5): 739-44.

Roberts MW, Barton NW, Constantopoulos G, Butler DP, Donahue AH. Occurrence of multiple dentigerous cysts in a patient with the Maroteaux-Lamy syndrome (mucopolysaccharidosis, type VI). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984; 58(2): 169-75.

Rodins K, Cheale M, Coleman N, Fox SB. Minichromosome maintenance protein 2 expression in normal kidney and renal cell carcinomas: relationship to tumor dormancy and potential clinical utility. *Clin Cancer Res* 2002; 8(4): 1075-81.

Romanowski P, Madine MA. Mechanisms restricting DNA replication to once per cell cycle: MCMS, pre-replicative complexes and kinases. *Trends Cell Biol* 1996; 6(5): 184-8.

Ross MH, Pawlina W. *Histology: A Text and Atlas With Correlated Cell and Molecular Biology*. 6th Ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.

Rózsa N, Fábrián G, Szádeczky B, Kaán M, Gábris K, Tarján I. Prevalence of impacted permanent upper canine and its treatment in 11-18-year-old orthodontic patients. *Fogorv Sz* 2003; 96(2): 65-9.

Ruhin-Poncet B, Bouattour A, Picard A, Menard P, Capron F, Bertrand JC. Ameloblastoma of the jaws. A retrospective analysis from 1994 to 2007. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2011; 112(5): 269-79.

Sağlam AA, Tüzüm MS. Clinical and radiologic investigation of the incidence, complications, and suitable removal times for fully impacted teeth in the Turkish population. *Quintessence Int* 2003; 34(1): 53-9.

Sansare K, Raghav M, Mupparapu M, Mundada N, Karjodkar FR, Bansal S et al. Keratocystic odontogenic tumor: systematic review with analysis of 72 additional cases from Mumbai, India. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013; 115(1): 128-39.

Saraçoğlu U, Kurt B, Günhan O, Güven O. MIB-1 expression in odontogenic epithelial rests, epithelium of healthy oral mucosa and epithelium of selected odontogenic cysts. An immunohistochemical study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005; 34(4): 432-5.

Saravana GH, Subhashraj K. Cystic changes in dental follicle associated with radiographically normal impacted mandibular third molar. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008; 46(7): 552-553.

Sav A, Kayabeyoğlu Ö, Akkayan K, Ekicioğlu G, Gökmen M, Apak N. Diffüz Astroitomların Prognostikasyonunda AgNOR'un Katkısı Digital Morfometrik Analiz (DMA). *Türk Nöroşirürji Dergisi* 1993; 3: 56-58.

Scholl RJ, Kellett HM, Neumann DP, Lurie AG. Cysts and cystic lesions of the mandible: clinical and radiologic-histopathologic review. *Radiographics* 1999; 19(5): 1107-24.

Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol* 2000; 182(3): 311-22.

Scott IS, Odell E, Chatrath P, Morris LS, Davies RJ, Vowler SL et al. A minimally invasive immunocytochemical approach to early detection of oral squamous cell carcinoma and dysplasia. *Br J Cancer* 2006; 94(8): 1170-5.

Scherstén E, Lysell L, Rohlin M. Prevalence of impacted third molars in dental students. *Swed Dent J* 1989; 13(1-2): 7-13.

Shear M. *Cysts of the oral regions*. 2nd Ed., Bristol, England: John Wright PSG, 1983.

Shimizu T, Izumi H, Oga A, Furumoto H, Murakami T, Ofuji R et al. Epidermal growth factor receptor overexpression and genetic aberrations in metastatic squamous-cell carcinoma of the skin. *Dermatology* 2001; 202(3): 203-6.

Shin DM, Voravud N, Ro JY, Lee JS, Hong WK, Hittelman WN. Sequential increases in proliferating cell nuclear antigen expression in head and neck tumorigenesis: a potential biomarker. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(12): 971-8.

Shirasuna K, Hayashido Y, Sugiyama M, Yoshioka H, Matsuya T. Immunohistochemical localization of epidermal growth factor (EGF) and EGF receptor in human oral mucosa and its malignancy. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1991; 418(4): 349-53

Simiyu BN, Butt F, Dimba EA, Wagaiyu EG, Awange DO, Guthua SW, Slootweg PJ. Keratocystic odontogenic tumours of the jaws and associated pathologies: A 10-year clinicopathologic audit in a referral teaching hospital in Kenya. *J Craniomaxillofac Surg* 2013; 41(3): 230-4.

Simmer JP, Hu JC. Dental enamel formation and its impact on clinical dentistry. *J Dent Educ* 2001; 65(9): 896-905.

Simşek-Kaya G, Özbek E, Kalkan Y, Yapici G, Dayi E, Demirci T. Soft tissue pathosis associated with asymptomatic impacted lower third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011; 16(7): 929-36.

Siriwardena BS, Tennakoon TM, Tilakaratne WM. Relative frequency of odontogenic tumors in Sri Lanka: Analysis of 1677 cases. *Pathol Res Pract* 2012; 208(4): 225-30.

Suluk Tekkeşin M, Mutlu S, Olgaç V. Expressions of bax, bcl-2 and Ki-67 in odontogenic keratocysts (Keratocystic Odontogenic Tumor) in comparison with ameloblastomas and radicular cysts. *Turk Patoloji Derg* 2012; 28(1): 49-55.

Song F, Landes DP, Glennly AM, Sheldon TA. Prophylactic removal of impacted third molars: an assessment of published reviews. *Br Dent J* 1997; 182(9): 339-46.

Sousa WA, Rodrigues LV, Silva Jr RG, Vieira FL. Immunohistochemical evaluation of p53 and Ki-67 proteins in colorectal adenomas. *Arq Gastroenterol* 2012; 49(1): 35-40.

Söylemezoğlu F, Ayhan A. Tümör Prognozunda Hücre Proliferasyonun Morfolojik ve İmmunohistokimyasal Olarak Değerlendirilmesi. *Ankara Patoloji Bülteni* 1995; 12(2): 66-69

Speel EJ, Saremaslani P, Roth J, Hopman AH, Komminoth P. Improved mRNA in situ hybridization on formaldehyde-fixed and paraffin-embedded tissue using signal amplification with different haptized tyramides. *Histochem Cell Biol* 1998; 110(6): 571-7.

Srinivasan M, Jewell SD. Evaluation of TGF-alpha and EGFR expression in oral leukoplakia and oral submucous fibrosis by quantitative immunohistochemistry. *Oncology* 2001; 61(4): 284-92.

Stathopoulos P, Mezitis M, Kappatos C, Titsinides S, Stylogianni E. Cysts and Tumors Associated With Impacted Third Molars: Is Prophylactic Removal Justified? *J Oral Maxillofac Surg* 2011; 69(2): 405-8.

Stephens RG, Kogon SL, Reid JA. The unerupted or impacted third molar--a critical appraisal of its pathologic potential. *J Can Dent Assoc* 1989; 55(3): 201-7.

Stoelinga PJ. Long-term follow-up on keratocysts treated according to a defined protocol. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001; 30(1): 14-25.

Suri L, Gagari E, Vastardis H. Delayed tooth eruption: pathogenesis, diagnosis, and treatment. A literature review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2004; 126(4): 432-45.

Szelachowska J, Dziegiel P, Jelen-Krzyszewska J, Jelen M, Matkowski R, Pomiecko A et al. Mcm-2 protein expression predicts prognosis better than Ki-67 antigen in oral cavity squamocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2006; 26(3B): 2473-8.

Tachibana KE, Gonzalez MA, Coleman N. Cell-cycle-dependent regulation of DNA replication and its relevance to cancer pathology. *J Pathol* 2005; 205(2): 123-9.

Tan DF, Huberman JA, Hyland A, Loewen GM, Brooks JS, Beck AF et al. MCM2--a promising marker for premalignant lesions of the lung: a cohort study. *BMC Cancer* 2001; 1: 6.

Tawfik MA, Zyada MM. Odontogenic tumors in Dakahlia, Egypt: analysis of 82 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 109(2): 67-73.

Thomson PJ, Soames JV, Booth C, O'Shea JA. Epithelial cell proliferative activity and oral cancer progression. *Cell Prolif* 2002; 35 Suppl 1:110-20.

Toptaş O. Sigara İçen ve İçmeyen Bireylerin Tam Gömük Yirmi Yaş Dişi Perikoronar Dokularında Ki67 ve P53 Proteinleri Varlığının Karşılaştırılması.

Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Isparta, (Doç. Dr. Timuçin BAYKUL) 2010.

Thosaporn W, Iamaroon A, Pongsiriwet S, Ng KH. A comparative study of epithelial cell proliferation between the odontogenic keratocyst, orthokeratinized odontogenic cyst, dentigerous cyst, and ameloblastoma. *Oral Dis* 2004; 10(1): 22-6.

Torres-Rendon A, Roy S, Craig GT, Speight PM. Expression of Mcm2, geminin and Ki67 in normal oral mucosa, oral epithelial dysplasias and their corresponding squamous-cell carcinomas. *Br J Cancer* 2009; 100(7): 1128-34.

Trembleau A, Bloom FE. Enhanced Sensitivity for Light and Electron Microscopic In Situ Hybridization with Multiple Simultaneous Non-radioactive Oligodeoxynucleotide Probes. *J Histochem Cytochem* 1995; 43(8): 829-41.

Truong TH, Carroll KS. Redox regulation of epidermal growth factor receptor signaling through cysteine oxidation. *Biochemistry* 2012; 51(50): 9954-65.

Tuğsel Z, Kandemir S, Küçüker F. Üniversite öğrencilerinde üçüncü molarların gömüklük durumlarının değerlendirilmesi. *Cum Ünv Diş Hek Fak Derg* 2001; 4(2): 102-105.

Türker M, Yücetaş Ş. *Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi*. 3. Baskı, Ankara: Atlas Kitapçılık, 2004.

Ünal M, Bilir A, Karatay MC. Thymidine labeling index in laryngeal squamous cell carcinoma in correlation with pTNM, age, histological grade and recurrence. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2002; 64(4): 257-62.

Üstuner E, Fitoz S, Atasoy C, Erden I, Akyar S. Bilateral maxillary dentigerous cysts: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 95: 632-635.

van der Linden W, Cleaton-Jones P, Lownie M. Diseases and lesions associated with third molars. Review of 1001 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 79(2): 142-5.

Vargas PA, Cheng Y, Barrett AW, Craig GT, Speight PM. Expression of Mcm-2, Ki-67 and geminin in benign and malignant salivary gland tumours. *J Oral Pathol Med* 2008; 37(5): 309-18.

Varkhede A, Tupkari JV, Sardar M. Odontogenic tumors: a study of 120 cases in an Indian teaching hospital. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011; 16(7): 895-9.

Villalba L, Stolbizer F, Blasco F, Mauriño NR, Piloni MJ, Keszler A. Pericoronal follicles of asymptomatic impacted teeth: a radiographic, histomorphologic, and immunohistochemical study. *Int J Dent* 2012; 2012: 935310.

Walker JM, Rapley R. *Medical Biometrics Handbook*. Totowa, NJ: Humana, 2005.

White SC, Pharoah MJ. *Oral radiology principles and interpretation*. 5th ed St Louis: Mosby; 2004.

Wise GE, Frazier-Bowers S, D'Souza RN. Cellular, molecular, and genetic determinants of tooth eruption. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13(4): 323-34.

Wise GE, Yao S. Regional differences of expression of bone morphogenetic protein-2 and RANKL in the rat dental follicle. *Eur J Oral Sci* 2006; 114: 512-6.

Wojnar A, Kobierzycki C, Krolicka A, Pula B, Podhorska-Okolow M, Dziegiel P. Correlation of Ki-67 and MCM-2 proliferative marker expression with grade of histological malignancy (G) in ductal breast cancers. *Folia Histochem Cytobiol* 2010; 48(3): 442-6.

Yazıcı S, Kökden A, Tank A. Gömülü Dişler Üzerine Retrospektif Bir Çalışma. *C.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Dergisi* 2002; 5(2): 103-105

Yıldırım G, Ataoğlu H, Mihmanlı A, Kızıloglu D, Avunduk MC. Pathologic changes in soft tissues associated with asymptomatic impacted third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 106(1): 14-18.

Yuan FL, Li X, Lu WG, Sun JM, Jiang DL, Xu RS. Epidermal growth factor receptor (EGFR) as a therapeutic target in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2013; 32(3): 289-92.

Zahrani AA. Impacted cuspids in a Saudi population: prevalence, etiology and complications. *Egypt Dent J* 1993; 39(1): 367-74.

Zhang LL, Yang R, Zhang L, Li W, MacDonald-Jankowski D, Poh CF. Dentigerous cyst: a retrospective clinicopathological analysis of 2082 dentigerous cysts in British Columbia, Canada. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010; 39(9): 878-82.

Zhong YL, Zeng XL, Jia QL, Zhang WL, Chen L. Clinical investigation of impacted maxillary canine. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2006; 41(8): 483-5.

EK 1. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Raporu

SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

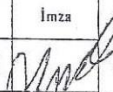
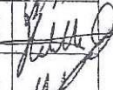
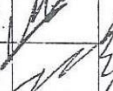
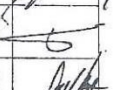



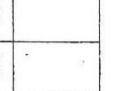
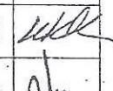
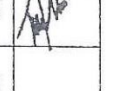
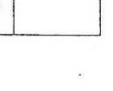

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Tam Gömülü Üst Kanin ve Alt Yirmi Yaş Dişlerinin Foliküllerinin Proliferatif Potansiyelinin Karşılaştırılması			
	VARSA ARAŞTIRMA PROTOKOL/PLAN KODU				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Nurgül KÖMERİK			
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR/ADI SOYADI/GÖREV YERİ	Dt.Alper TUFAN SDU Dişhekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD			
	KOORD./SORUMLU ARAŐTIRMACININ UZM. ALANI	Ağız Diş ve Çene Cerrahisi			
	KOORD./SORUMLU ARAŐTIRMACININ BULUNDUğU MERKEZ	SÜLEYMAN DEMİREL Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN NİTELİğİ				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	KLİNİK ARAŞTIRMA			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	ÇOK MERKEZLİ	ULUSAL	ULUSLARARASI	
	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

DEğERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEğERLENDİRİLEN DİğER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEğİ	<input type="checkbox"/>		
	ŐİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
DİğER:	<input type="checkbox"/>			

SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 44	Tarih: 17.05.2012
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Mustafa AKÇAM

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof.Dr.Mustafa AKÇAM	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr Halil AŞCI	Farmakoloji	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Mekin SEZİK	Kadın Hastalıkları ve Doğum	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Mustafa TÜZ	Kulak Burun Boğaz Hast.	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Fatih GÜLTEKİN	Tıbbi Biyokimya	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Hüseyin OKUTAN	Kalp Damar Cerrahi	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Doğan ERDOĞAN	Kardiyoloji	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Mustafa ÖZTÜRK	Halk Sağlığı	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Zeynep Dilek AYDIN	İç Hastalıkları	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr.Derya YILDIRIM	Ağız Diş ve Çene Radyolojisi	SDÜ Diş Hekimliği Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç.Dr.Metin TOPCUOĞLU	Hukuk	SDÜ Hukuk Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Uzm.Dr.Mustafa ADANIR	Nöroloji	Isparta Devlet Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Uzm.Dr.Kadir KARAKUŞ	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Isparta Devlet Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzman Halil KARAKOÇ	Biyomedikal	SDU Araştırma Uyg. Hast.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzman Ramazan Cem GÖK	Siyaset Bilimi ve Kamu Yönetimi	Isparta Millî Eğitim Müdürlüğü	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	

* :Toplantıda Bulunma

EK 2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağına çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. **Eğer bir başka çalışmada da yer alıyorsanız bu çalışmada yer alamazsınız**

ARAŞTIRMANIN ADI :

Tam Gömülü Üst Kanin ve Alt Yirmi Yaş Dişlerinin Foliküllerinin Proliferatif Potansiyelinin Karşılaştırılması

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Bu çalışmanın amacı, gömülü üst kanin dişleri ve alt 20 yaş dişlerinin kronunu çevreleyen foliküldeki patolojik değişim potansiyelinin Ki-67, Mcm-2 ve EGFR ekspresyonu değerlendirilerek karşılaştırılmasıdır

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

- 1- 18 yaş ve üstü olmak
- 2- Sistemik olarak sağlıklı olmak
- 3- Düzenli olarak herhangi bir ilaç kullanmıyor olmak
- 4- Sigara kullanmıyor olmak
- 5- Tam gömülü üst kanin veya alt yirmi yaş dişi bulunması
- 6- Dişlerin tam gömülü ve kök apeksinin kapanmış, klinik ve radyografik olarak asemptomatik olması
- 7- Folikül genişliğinin 2.5 mm'den az olması

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Sahip olduğunuz tam gömülü üst kanin veya alt yirmi yaş dişiniz folikülleri ile birlikte rutin cerrahi prosedürler izlenerek çıkarılacaktır. Dişlerin çekiminden sonra yara dikişlerle kapatılacak ve size antibiyotik ağrı kesici ve gargaradan oluşan bir reçete verilecektir. Bir hafta sonra kontrol ve dikişlerin alınması için kliniğimize gelmeniz istenecektir. Elde edilen foliküller histopatolojik ve immünohistokimyasal incelemeye tabi tutulacaktır.

GÖNÜLLÜ SORUMLULUKLARI

1- Bu çalışmada herhangi bir sorumluluğunuz bulunmamaktadır

UYGULANACAK DENEY YÖNTEMLERİ

- 1- Hematoksilen-eozin ve İmmünohistokimyasal boyama
- 2- Histopatolojik ve immünohistokimyasal inceleme

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 80 'dir.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre 1 gün'dür

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

- 1- Araştırmada elde edilecek sonuçlar gömülü üst kanin ve alt yirmi yaş dişlerinin patolojik potansiyelleri hakkında ve bu dişlere uygulanacak tedavi yaklaşımı konusunda literatüre bilgi sağlayacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Çalışmada beklenen olası riskler dişlerin cerrahi çekimine bağlı komplikasyonlardır.

- 1- Anesteziye bağlı senkop, allerji,
- 2- Operasyon sırasında aşırı kanama, diş köklerinin komşu anatomik boşluklara kaçması, komşu dişlere ve sinirlere zarar verilmesi
- 3- Operasyon sonrası kanama, ağrı, şişlik, cerrahi alanda rahatsızlık, ağız köşelerinde gerilmeye bağlı kızarıklık ve çatlama, enfeksiyon gelişmesi ve yaranın geç iyileşmesi, iltihap veya şişmeye bağlı olarak ağız açmada kısıtlılık

GÖNÜLLÜYE UYGULANABİLECEK OLAN ALTERNATİF YÖNTEMLER VEYA TEDAVİ ŞEMASI VE BUNLARIN OLASI YARAR VE RİSKLERİ

Gömülü dişler kist ve tümör gibi patolojilere sebep olabilmektedir. Eğer dişinizi çektirmek istemezseniz 6 aylık aralıklarla panoramik film çektilirerek gömülü dişinizden herhangi bir patolojinin gelişip gelişmediğini kontrol ettirmelisiniz.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz veya başka bir nedenle doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için sorumlu araştırmacıya başvurabilirsiniz. .

İSTEDİĞİM ZAMAN ARAŞTIRMADAN AYRILABİLİRİMİM

Araştırmaya katılımınızın isteğe bağlı olduğu ve istediğiniz zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI:

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

Çalışma sırasında elde edilen biyolojik materyaller üzerinde genetik araştırma yapılabilmesi için Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunda (BGOF):

- “[Çalışmanın Adı] çalışması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar vb.);
- (Gönüllü tarafından uygun olan şık işaretlenmelidir)
- Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum.
- İleride yapılması planlanan tüm çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.”

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

SORUMLU ARAŐTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI	Doç. Dr. Nurgöl KÖMERİK	
TARİH		

RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŐINDAN SONUNA KADAR GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIKLIK EDEN KURULUŐ GÖREVLİSİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI	Dt. Alper TUFAN	
GÖREVİ	Doktora Öğrencisi	
TARİH		

EK 3. Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi Destekleme Protokolü

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ KOORDİNASYON BİRİMİ
DESTEKLEME PROTOKOLÜ

Toplantı Tarihi : 22.03.2012
Toplantı No: 2012/04

Proje No : 3099-D-12
Proje Yöneticisi : Doç. Dr. Nurgül KÖMERİK
Yöneticinin Adresi : Sağlık Bilimleri Enstitüsü , Diş Hekimliği Fakültesi-Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi A.D.
Proje Başlığı : Tam Gömülü Üst Kaşın Ve Alt 20 Yaş Dişlerinin Foliküllerinin Proliferatif Potansiyelinin Karşılaştırılması
Proje Bütçesi (TL) : 9.997,00
Proje süresi : Başlangıç Tarihi : 06.04.2012 Bitiş Tarihi: 06.04.2013 - 12 ay

İMZA

Prof.Dr.İskender AKKURT
Rektör Yardımcısı
BAP Komisyon Başkanı

İMZA

Prof.Dr.M.Cengiz KAYACAN
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü
Komisyon Üyesi

İMZA

Yrd.Doç.Dr.Abdullah Şevki DUYMAZ
Güzel Sanatlar Enstitüsü Müdürü
Komisyon Üyesi

İMZA

Doç.Dr.Nevin AYTEMİZ
Komisyon Üyesi

İMZA

Doç.Dr.Ramazan ERDEM Komisyon Üyesi

İMZA

Yrd.Doç.Dr.S.Zeynep ALPARSLAN GÖK
Komisyon Üyesi

İMZA

Prof.Dr.Süleyman SEYDİ
Sosyal Bilimler Enstitüsü Müdürü
Komisyon Üyesi

İMZA

Doç.Dr.İbrahim Diler
Su Ürünleri Enstitüsü Müdürü
Komisyon Üyesi

İMZA

Prof.Dr.Kamil EKİNCİ
Komisyon Üyesi

İMZA

Doç.Dr.Bahattin YAMAN
Komisyon Üyesi

İMZA

Prof.Dr.M.Fehmi ÖZGÜNER
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü
Komisyon Üyesi

İMZA

Prof.Dr.Hüseyin YORGANCIGİL
Komisyon Üyesi

İMZA

Doç.Dr.Fevzi BEDİR
Komisyon Üyesi

İMZA

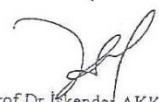
Yrd.Doç.Dr.Fatma Hanadn GİRAY
Komisyon Üyesi

PROJE YÖNETİCİSİNE TEBLİGAT
Sayın: Doç. Dr. Nurgül KÖMERİK
Süleyman Demirel Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonunun yukarıdaki kararı uyarınca sunduğumuz projenin belirtilen şartlarda desteklenmesine karar verilmiştir.

Proje protokolünü imzalamak üzere aşağıda belirtilen tarih ve saatte Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nde hazır bulunmanızı rica eder, başarılarınızın devamını dilerim.

Tarih ve Saat :


Prof.Dr.İskender AKKURT
Rektör Yardımcısı
BAP Komisyon Başkanı

ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Kayseri’de doğdum. İlk öğretimimi Kayseri’de Birlik Mensucat İlköğretim Okulu ve Mustafa Özdal İlköğretim okulunda tamamladım. Orta öğretimimi TED Kayseri Koleji’nde tamamladıktan sonra Kayseri Fen Lisesi’nde başladığım lise eğitimimi İzmir’de Namık Kemal Lisesi’nde tamamladım. 2006 yılında Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi’nden mezun oldum ve askerlik hizmetimi 14. Mekanize Piyade Tugayı’nda diş hekimi olarak yaptım. Daha sonra Gaziantep’te özel bir ağız ve diş sağlığı polikliniğinde iki sene diş hekimi olarak çalıştım. 2009 yılında Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı’nda doktora eğitimime başladım. Evli ve üç çocuk babasıyım.