

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

**SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN BİREYLERİN TAM GÖMÜK  
YİRMİ YAŞ DİŞİ PERİKORONAL DOKULARINDA Ki67 VE  
P53 PROTEİNLERİ VARLIĞININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**ORÇUN TOPTAŞ**  
**DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Doç. Dr. Timuçin BAYKUL**

**2010 - ISPARTA**

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

**SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN BİREYLERİN TAM GÖMÜK  
YIRMİ YAŞ DİŞİ PERİKORONAL DOKULARINDA Ki67 VE  
P53 PROTEİNLERİ VARLIĞININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**ORÇUN TOPTAŞ**  
**DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Doç. Dr. Timuçin BAYKUL**

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon  
Birimi tarafından 1773-D-09 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**Tez. No:**

**2010 - ISPARTA**

## KABUL VE ONAY SAYFASI

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğüne;

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

Tez Savunma Tarihi : 26 / 03 / 2010

- Tez Danışmanı : Doç. Dr. Timuçin BAYKUL  
Süleyman Demirel Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi  
Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı
- Üye : Prof. Dr. M. Şenol TÜZÜM  
Süleyman Demirel Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi  
Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı
- Üye : Doç. Dr. Nurgül KÖMERİK  
Süleyman Demirel Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi  
Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı
- Üye : Prof. Dr. Doğan DOLANMAZ  
Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi  
Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı
- Üye : Doç. Dr. H. Hüseyin YILMAZ  
Süleyman Demirel Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi  
Oral Diagnoz ve Radyoloji Anabilim Dalı

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

Prof.Dr.Serpil DEMİRCİ  
Enstitü Müdürü

## ÖNSÖZ

Doktora eğitimim boyunca emeğini, bilgisini, tecrübesini ve desteğini benden hiç esirgemeyen başta değerli hocam Prof. Dr. M. Şenol TÜZÜM olmak üzere tüm hocalarıma,

Çalışmam boyunca bana yardımcı olan ve hep yanımda olan asistan arkadaşlarıma ve S.D.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi klinik ve ameliyathane personeline,

Tez çalışmamın histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgularını değerlendiren sayın Dr. Kayhan BAŞAK'a,

Tez çalışmamın istatistiksel analizlerinde bana yardımcı olan sayın Arş. Gör. Dr. Şükran ÖZKAHRAMAN'a,

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

Bana verdikleri destek için sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Orçun TOPTAŞ

## İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	i
Önsöz	ii
İçindekiler	iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Şekiller Dizini	vi
Resimler Dizini	vii
Tablolar Dizini	viii
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1. Gömük Yirmi Yaş Dişleri	3
2.1.1. Gömük Kalma Nedenleri	4
2.1.2. Gömük Alt Yirmi Yaş Dişlerinin Sınıflandırması	6
2.1.3. Gömük Alt Yirmi Yaş Dişleri ile İlişkili Patolojiler ve Çekim Endikasyonları	8
2.1.4. Gömük Alt Yirmi Yaş Dişlerinin Çekim Kontrendikasyonları	11
2.1.5. Gömük Alt Yirmi Yaş Dişlerine Bağlı Gelişen Postoperatif Komplikasyonlar	12
2.1.6. Asemptomatik Gömük Alt Yirmi Yaş Dişlerine Yaklaşım	13
2.1.7. Gömük Diş Folikül Yapısı ve Patolojik Potansiyeli	14
2.2. Ki67	15
2.3. P53	17
2.4. Sigara	20
2.4.1. Sigara Dumanının Kimyasal Bileşimi	21
2.4.2. Sigaranın Ağız ve Diş Sağlığına Etkileri	22
<b>3. GEREÇ VEYÖNTEM</b>	<b>25</b>
3.1. Gereç	25
3.2. Yöntem	25
3.2.1. Hastalara Uygulanan İşlemler	25
3.2.2. Dokuların Hazırlanması	27
3.2.3. Hematoksilen Eozin Aşamaları	32
3.2.4. İmmunohistokimyasal Yöntemle Ki67 ve p53 Boyanma Aşamaları	32
3.2.5. Boyanmanın Değerlendirilmesi	33
<b>4. BULGULAR</b>	<b>40</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>51</b>
<b>6. SONUÇ</b>	<b>70</b>
<b>ÖZET</b>	<b>71</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>72</b>

<b>KAYNAKLAR</b>	<b>73</b>
<b>EKLER</b>	
EK 1. Aydınlatılmış Hasta Onam Formu	<b>81</b>
EK 2. Anamnez Formu	<b>82</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>83</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

>	:Büyüktür
≥	:Büyük ya da eşittir
<	:Küçüktür
≤	:Küçük ya da eşittir
AgNOR	:Argyrophilic nucleolar organizer regions
cc	:santimetre küp
DNA	:Deoksiribonükleik asit
dk	:dakika
FISH	:Fluorescence in situ hybridization
G <sub>0</sub>	:Gap 0 evresi
G <sub>1</sub>	:Gap 1 evresi
G <sub>2</sub>	:Gap 2 evresi
HCl	:Hidroklorik asit
kD	:Kilodalton
KOAH	:Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
M	:Mitoz evresi
mg/ml	:mililitrede miligram
mm	:Milimetre
ort	:Ortalama
pH	:Potansiyel hidrojen
S	:Sentez evresi
Ss	:Standart sapma
T <sub>2</sub>	:Larinkste aritenoide uzanmış karsinomun aldığı derece
%	:Yüzde

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 :Hücre Döngüsü

16



## RESİMLER DİZİNİ

Resim 1	:Hastalardan alınan panoramik radyograf	26
Resim 2	:Doku takip kasetleri	28
Resim 3	:Doku takip cihazı	29
Resim 4	:Parafinizasyon işlemi aşamaları	30
Resim 5	:Kesit alma işlemi aşamaları	31
Resim 6	:Kesitlerin sıcak su havuzuna bırakılması	31
Resim 7	:İmmunhistokimya cihazı	33
Resim 8	:Epitelde bazal ve suprabazal tabakada yüksek Ki67 boyanması.x400	35
Resim 9	:Epitelde bazal tabakada düşük Ki67 boyanması.x400	36
Resim 10	:Epitelde seyrek hücrelerde Ki67 boyanması.x400	37
Resim 11	:Epitelde bazal ve suprabazal tabakada yüksek p53 boyanması.x400	38
Resim 12	:Epitelde bazal tabakada düşük p53 boyanması.x400	39

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1	:Gömük alt yirmi yaş dişlerinin sınıflandırması	7
Tablo 2	:Gömük yirmi yaş dişlerinde perikoronitis insidansı	8
Tablo 3	:Gömük yirmi yaş dişlerinde ağrı insidansı	9
Tablo 4	:Sigaraya bağlı oluşan hastalıklar	21
Tablo 5	:Sigara kullanımı ile ilişkili ağızda meydana gelen patolojik değişiklikler	23
Tablo 6	:Çalışmaya dahil olan hastaların sosyodemografik özellikleri	40
Tablo 7	:Cinsiyetlere göre sigara kullanma durumu	40
Tablo 8	:Her iki grubun yaş ortalamaları	41
Tablo 9	:Her iki grubun Ki67 skoru ortalamaları	41
Tablo 10	:Her iki grubun p53 skoru ortalamaları	42
Tablo 11	:Ki67 skoru ortalamaları ile p53 skoru ortalamaları arasındaki ilişki	42
Tablo 12	:Paket yılı Ki67 skoru ortalaması ilişkisi	43
Tablo 13	:Paket yılı p53 skoru ortalaması ilişkisi	43
Tablo 14	:Sigara içenlerde, diş pozisyonu – Ki67 skoru ilişkisi	44
Tablo 15	:Sigara içmeyenlerde, diş pozisyonu – Ki67 skoru ilişkisi	44
Tablo 16	:Sigara içenlerde, diş pozisyonu – p53 skoru ilişkisi	45
Tablo 17	:Sigara içmeyenlerde, diş pozisyonu – p53 skoru ilişkisi	45
Tablo 18	:Cinsiyet ile Ki67 skoru ilişkisi	46
Tablo 19	:Cinsiyet ile p53 skoru ilişkisi	47
Tablo 20	:Yaş ile Ki67 skoru ilişkisi	48
Tablo 21	:Yaş ile p53 skoru ilişkisi	49
Tablo 22	:İnflamasyon ile sigara kullanımı ilişkisi	50
Tablo 23	:Sigara kullanımı ile Ki67 proteininin hücre katmanı boyanması ilişkisi	50
Tablo 24	:Sigara kullanımı ile p53 proteininin hücre katmanı boyanması ilişkisi	50

## 1.GİRİŞ

Gömük dişler, dişhekimliğinde önemli bir yer tutmaktadır. Bu dişler, belirti ve rahatsızlık vermeden ömür boyu çenelerde kalabildikleri gibi, bazı durumlarda komşu dişlerde rezorpsiyondan, ağrılara, enfeksiyona, hatta kist ve tümör gibi oluşumlara kadar çeşitli patolojik değişikliklere de neden olabilmektedirler.

Dolayısıyla asemptomatik gömük dişlerin çekilmesinin gerekli olup olmadığı hala tartışmalı bir konudur. Son yıllarda yapılan histolojik çalışmalar sonucunda, asemptomatik gömük yirmi yaş dişlerinin perikoronar dokularında patolojik değişikliklerin olabileceği ortaya konmuştur. Proflaktik çekim taraftarı olanlar, bu patolojiler ortaya çıkmadan ve hastaların postoperatif komplikasyonları daha iyi tolere edebilecekleri dönemlerde bu dişlerin çekilmesi gerektiğini savunurken, karşıt görüşte olanlar, bu patolojiler oluşursa dişlerin çekilmesi gerektiğini aksi takdirde hastaların gereksiz yere postoperatif komplikasyonlara maruz bırakılacaklarını düşünmektedir. Asemptomatik dişlerin perikoronar dokularının histolojik incelemeleri sonucu tespit edilen patolojik değişiklikler, çekim kriterleri lehine değerlendirilmektedir. Bilindiği gibi histolojik değişimler ise bazı çevresel faktörlerle ilişkili olabilmektedir. Asemptomatik yirmi yaş dişlerinin perikoronar dokularındaki patolojik değişikliklerin oluşmasında çevresel faktörlerin rolü de tartışılan konulardan biri haline gelmiştir.

Sigara kullanımının oral kanserlerin oluşumunda en etkili çevresel faktörlerden biri olduğu bilinmektedir. Özellikle skuamoz hücreli karsinomların gelişiminde sigaranın en büyük tetikleyicilerden olduğu düşünülmektedir. Sigara kullanımının bazı onkogenleri aktive ettiği de bilinmektedir. Onkogenler, hücrelere malign fenotip kazandıran genlerdir ve çeşitli mekanizmalarla birbirleriyle ilişkiye geçmeleri durumunda kanserler gelişebilmektedir. Kanserlerde aşırı hücre üretimi sözkonusudur. Ki67 proteininin hücre proliferasyonu için hayati önemi bulunmaktadır ancak henüz tam olarak nasıl bir fonksiyon üstlendiği ortaya çıkarılamamıştır. Günümüzde hücre proliferasyonunu belirlemede en sık kullanılan kriterlerden biri Ki67 yoğunluğu ve dağılımıdır. Menejiom, göğüs kanseri, akciğer

kanseri ve yumuşak doku tümörleri gibi malign oluşumlarda, hücreler incelendiğinde Ki67 proteini tespit edilmiş ve kanserlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Brown and Gatter 2002). Aşırı kanser hcesi üretilmesinin nedenlerinden biri de anormal hücrelerin apoptozise gidememesidir. Apoptozis, programlı hücre ölümüdür ve hücreyi apoptozise sürükleyen en önemli tümör baskılayıcı gen p53 genidir. Bu genin mutasyonu sonucu hücre lmez ve çoğalmaya devam eder. Son yıllarda yapılan çalışmalar bu genin transkripsiyon, transkripsiyon sonrası ve translasyon sonrası aşamaların kontrol mekanizmalarında yer aldığını göstermektedir (Menendez et al., 2009).

Ki67 ve p53 proteinleri sadece kanserlerde yer almaz, diğer displazik değişikliklerde, kistlerde ve diğer benign lezyonlarda da gözlenebilmektedir. Söz konusu proteinlerin prognostik açıdan değer olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.

Çalışmamızda, gömük yirmi yaş dişlerinin perikoronar foliküllerinde, Ki67 ve p53 proteinlerinin dağılımının ve yaygınlığının sigara kullanımıyla olan ilişkisi araştırılmıştır.

## 2.GENEL BİLGİLER

En sık gömük kalan dişler olan yirmi yaş dişlerinin çekimi, ağız, diş ve çene cerrahları tarafından en çok uygulanan ameliyatların başında gelmektedir (Adelsperger et al., 2000, Miloro 2004).

### 2.1 Gömük Yirmi Yaş Dişleri

Sürme zamanı geldiği halde ağız içinde normal yerini alamamış, kısmen ya da tamamen kemik veya ağız mukozasıyla örtülü kalmış dişler, gömük diş olarak tanımlanmaktadır (Türker 2004). Normal gelişim sürecinin tamamlanmasının ardından sürmesi beklenmeyen dişler gömük olarak nitelendirilebilir. Dişlerin normal sürme zamanlarının bilinmesi gömük diş tanısının konulabilmesi için gereklidir. Yirmi yaş dişlerinin sürme yaşı ortalama 20 yaş civarında olmasına karşın, sürmenin 24 yaşına kadar da sarkabileceği göz önüne alınmalıdır (Miloro 2004). 18 yaşında gömük olarak görülen dişlerin 25 yaşında %30-50'sinin tam olarak ağız içine sürdüğü gözlenmiştir (Hattab 1997, Kruger et al., 2001). 25 yaşından sonra yirmi yaş dişlerinin pozisyonunun değişmediğini ifade eden çalışmalar olduğu gibi otuzlu yaşlara kadar hareket edebildiğini belirten araştırmalar da olmuştur (Lysell and Rohlin 1988, Kruger et al., 2001). Alt yirmi yaş dişlerinin farklı popülasyonlardaki gömük kalma insidansı %9.5 ile 39 arasında değişmektedir (Richardson 1992). Yirmi yaş dişleri doğumdan sonra oluşmaya başlayan ve gömük kalma insidansları en yüksek olan diş grubudur (Hattab et al., 1995). Çenelerde gömük kalma sıklığına göre dişlerin sıralaması şu şekildedir: alt yirmi yaş dişleri, üst yirmi yaş dişleri, üst kaninler, alt kaninler, alt premolarlar, üst premolarlar, üst santraller ve üst lateraller (Türker 2004).

Yapılan çalışmalarda, %30.5'ten %82.5' e kadar değişen farklı gömük kalma insidansları rapor edilmiştir (Yazıcı ve ark., 2002, Chu et al., 2003, Sağlam and Tüzüm 2003, Sasano et al., 2003).

### 2.1.1 Gömük Kalma Nedenleri

Dişlerin gömük kalması ile ilgili kabul gören 3 teori mevcuttur: (Türker 2004).

1. Ortodontik Teori: Çenelerin ve dişlerin öne doğru gelişimini engelleyen herhangi bir faktör dişlerin gömük kalmasına yol açar.

2. Filogenetik Teori: Ateşin bulunmasıyla birlikte yiyeceklerin pişirilmesi ve yumuşatılması, sayıca fazla ve geniş dişlere olan ihtiyacı azaltmıştır. Yirmi yaş dişleri genellikle bozuk pozisyonlarda sürmeye başlamış ve temizlenmeleri zorlaşmıştır (Silvestri and Singh 2003). 21. yüzyılda bu dişlere hiç gereksinim kalmayabileceği ileri sürülmektedir (Silvestri and Singh 2003).

3. Mendelian Teorisi: Anne ve babadan farklı organ ve yapıların alınabileceğini savunan teoridir. Bir çocuk, annesinden küçük çene yapısı ve babasından büyük dişler alırsa çenelerde yer darlığı söz konusu olur. Bu durum çapraşıklıklara ve dişlerin gömük kalmalarına neden olabilir (Türker 2004).

Dişlerin gömük kalma nedenleri patolojik açıdan üç grupta incelenebilir (Türker 2004).

#### i. Lokal Faktörler:

- Komşu dişlerin düzensizlikleri ya da oluşturdukları baskı.
- Kronik inflamasyon.
- Dişin çevresindeki kemik yoğunluğunun ve/veya yumuşak doku kalınlığının fazla olmasına bağlı olarak dişin sürme hareketinin engellenmesi.
- Süt dişlerinin ağızda uzun süre kalması.
- Çenelerin gelişimini tamamlamalarından sonra dental arkta yer darlığı oluşması.
- Diş germelerinin gelişim anomalileri ve sürme yönündeki bozukluklar.
- Sürme esnasında karşılaşılan anatomik ve patolojik engeller.
- Enfeksiyon ya da apselere bağlı oluşan nekrozlar.
- Kron ve kök malformasyonları.
- Çocukluk döneminde geçirilen ateşli hastalıklara bağlı kemikte oluşan değişiklikler.
- Süpernumere dişler.

#### ii. Sistemik Faktörler

- Prenatal nedenler

- Spesifik enfeksiyonlar (sifilis, tüberküloz gibi)

- Melezlik

- Kalıtsal nedenler

- Postnatal nedenler

- Raşitizm

- Anemi

- Herediter sifilis, tüberküloz

- Ateşli hastalıklar

- Çene ve çevre doku hastalıkları

- Endokrinal hastalıklar

- Travmalar

- Beslenme bozuklukları

iii. Gelişimsel bozukluklar

- Kleidokranial displazi. Kafa kemiklerinde kireçlenme bozukluğu, klavikulanın olmaması ve daimi dişlerin sürmemesi ile karakterize bir hastalıktır.

- Oksisefali. Kafatasında sivri tepe noktası ve dental anomalilerle karakterize bir hastalıktır.

- Progeri. Kısa boy, tüsüzlük ve yaşlı görünümle karakterize bir hastalıktır.

- Akondroplazi. Kıkırdak oluşumunda bozukluk ve cücelikle karakterize bir hastalıktır.

- Damak yarığı.

Alt yirmi yaş dişi germi genellikle 9 yaş civarında radyografte görülür ve kasp mineralizasyonu 2 yıl sonra tamamlanır. 11 yaşında diş, ramusun ön kenarının içinde okluzal yüzeyi neredeyse anteriora bakar şekilde yerleşmiş durumdadır. 14 yaşında kron formasyonu tamamlanır ve 16 yaşında köklerin hemen hemen yarısı oluşmuş durumdadır. Bu zaman dilimi boyunca mandibula, ramusun ön yüzünden rezorbe olarak genişler. 18 yaşında genellikle açık uçlu apeksleriyle kök oluşumu tamamlanır. Kök oluşumu boyunca oluşabilecek farklılıklar, dişlerin gömük kalmasına sebep olabilir (Richardson 1978). Dişlerin meziodistal boyutları ile dental arka düzgün yerleşebilmeleri için gerekli olan boyut arasındaki farklılık da, dişlerin vertikal pozisyona geçip sürmelerini engelleyen faktörlerden biridir. Dental arka

yeterli kemik genişliğinin olmadığı durumlarda dişlerin gömük kalma olasılığı artmaktadır (Ng et al., 1986). Gömüklüğe neden olabilecek bir diğer faktör, yirmi yaş dişlerinin gelişimini geç tamamlaması olabilir. Diş gelişiminin, çenelerin iskeletsel gelişiminin ve maturasyonun gerisinde kalması gömük kalma insidansını artırır. Bu durum, dişin alt çene büyüme şablonu ve rezorpsiyonu üzerindeki azalmış etkisinin de bir sonucudur (Miloro 2004).

### **2.1.2 Gömük Alt Yirmi Yaş Dişlerinin Sınıflandırılması**

Ameliyat öncesi çekim zorluğunu değerlendirmek için birkaç çeşit sınıflama önerilmiştir (Peterson 1998) (Tablo 1).



Tablo 1. Gömük alt yirmi yaş dişlerinin sınıflandırması

Dişin aılanmasına göre	mezioanguler horizontal vertikal distoanguler	komşu dişe eğimli komşu dişin uzun aksına dik komşu dişin uzun aksına paralel alt çene ramusuna eğimli
Dişin alt çene ramusunun n kenarıyla olan ilişkisine göre Pell ve Gregory Sınıflandırması	sınıf 1  sınıf 2  sınıf 3	dişin kronu meziodistal olarak tamamen ramusun önündedir  dişin kronunun distal kısmı alt çene ramusu içindedir  dişin kronu tamamıyla alt çene ramusu içindedir
Dişin okluzal düzlemlerle ilişkisine göre Pell ve Gregory Sınıflandırması	sınıf A  sınıf B  sınıf C	dişin okluzal düzlemi komşu dişin okluzal düzlemiyle aynı seviyede ya da çok yakındır  dişin okluzal düzlemi komşu dişin okluzal düzlemiyle servikal çizgisi arasındadır  dişin okluzal düzlemi komşu dişin servikal çizgisinin altındadır

Bu sınıflandırmalar birleştirilerek kullanılabilir. Örneğin; mezioanguler sınıf 1 ve sınıf A bir gömük diş çekim açısından en kolay diştir, denilebilir. Aynı şekilde distoanguler sınıf 3, sınıf C bir gömük diş çekim açısından en zor diştir.

### 2.1.3 Gömük Alt Yirmi Yaş Dişleri ile İlişki Patolojiler ve Çekim

#### Endikasyonları

Her gömük dişin patolojiye sebep olma potansiyeli mevcuttur. Bu nedenle halen gömük yirmi yaş dişlerinin çekim endikasyonu konusunda tartışmalar devam etmektedir (Adelsperger et al., 2000). Bu dişlerden köken alabilecek patolojiler, çekim endikasyonu konulmasında en etkili kriter olmaktadır (Miloru 2004).

1. Perikoronitis: Yarım mukoza retansiyonlu alt yirmi yaş dişleri, çeşitli etkenlerle enfeksiyon oluşturabilir. Bu enfeksiyona perikoronitis adı verilir. Tedavide genellikle ilgili dişin çevresindeki periodontal cep yıkanarak mekanik temizlik sağlanır, klorheksidin ya da hidrojen peroksit solusyonu ile cep dezenfekte edilir. Bu işlemler yeterli olmazsa perikoronitisli alt yirmi yaş dişi çekilir. Perikoronitis tedavisinde çoğu zaman antibiyotiğe de gerek duyulmaktadır. Gömük alt yirmi yaş dişlerinin yaklaşık %25-30'u perikoronitis nedeniyle çekilmektedir (Lysell and Rohlin 1988, Punwutikorn et al., 1999, Chaparro-Avendano et al., 2005, Adeyemo et al., 2008, Akarşlan and Kocabay 2009, Yamaoka et al., 2009) (Tablo 2).

Tablo 2. Gömük yirmi yaş dişlerinde perikoronitis insidansı

Llysell ve Rohlin	%25
Punwutikorn ve arkadaşları	%23.7
Avendano ve arkadaşları	%20
Aeyemo ve arkadaşları	%26.3
Akarşlan ve arkadaşları	%29.25
Yamaoka ve arkadaşları	%23

2. Ağrı: Klinik ve radyolojik olarak herhangi bir patoloji tespit edilememiş olsa da, hastalar gömük yirmi yaş dişleri bölgesinde ağrı hissedebilir (Punwutikorn et al., 1999, Chu et al., 2003, Akarşlan and Kocabay 2009) (Tablo 3). Böyle durumlarda, gömük dişin çekimi genellikle ağrıyı giderir. Böyle bir şikayetle gelen hastada, ilgili bölgede ağrıya neden olabilecek tüm faktörler elimine edilir ve ağrı geçmiyorsa gömük dişin çekimine karar verilir. Bu gibi durumlarda hastaya,

ameliyat sonrasında ağrının kesilmeyebileceği izah edilmelidir (Miloró 2004, Türker 2004).

Tablo 3. Gömük yirmi yaş dişlerinde ağrı insidansı

Punwutikorn ve ark.	%13
Chu ve ark.	%21
Akarşlan ve Kocabay	%34.25

3. Odontojenik kist ve tümör oluşumu: Çene içinde gömük kalmış yirmi yaş dişleri kistik değişime uğrayabilirler. Kronun şekillenmesini sağlayan foliküler kesenin bu değişimden sorumlu olduğu durumlarda, genellikle dentigeröz kistler oluşmaktadır. Aynı zamanda foliküler kese, odontojenik tümörlerin ya da daha nadir durumlarda malignansilerin oluşmasına da neden olabilmektedir (Glosser and Campbell 1999, Tsukamoto et al., 2001, Miloro 2004, Werkmeister et al., 2005).

4. Komşu dişlerde kök rezorpsiyonu: Yirmi yaş dişleri sürme sürecinde komşu dişlerde kök rezorpsiyonuna neden olabilmektedir. Genel görüş, mekanizmanın, daimi dişlerin sürme esnasında süt dişlerinin köklerini rezorbe etme mekanizmasına benzediği yönündedir. Komşu diş köklerinin rezorpsiyona uğradığı durumlarda gömük yirmi yaş dişi çekilmelidir. Eğer rezorpsiyon sement seviyesinde kalmışsa, sekonder dentin yapımıyla diş kendini tamir edebilir ancak yirmi yaş dişi, 2. molar dişin kökünde belirgin bir rezorpsiyona sebep olduysa, her iki dişin birlikte çekimi de gerekebilir (Chu et al., 2003, Türker 2004).

5. Çene kırıkları: Gömük yirmi yaş dişleri, buldukları bölgede kırılma kuvvetlerine karşı kemiği zayıflatırlar. Buna ek olarak yirmi yaş dişlerinin bulunduğu bölgede herhangi bir çene kırığı oluştuğunda, bu dişler tedavinin komplikasyonlarını da artırır. Özellikle sporculara çene bölgesine darbe gelme riski yüksek olduğundan gömük yirmi yaş dişlerinin çekimi gerekli olabilir (Iida et al., 2004, Adeyemo 2006).

6. Ortodontik problemler: Alt yirmi yaş dişlerinin gömük kalması birçok ortodontik probleme neden olabilmektedir. Bu problemler üç başlık altında toplanabilir;

- Alt kesicilerde çapraşıklık: Ortodontik tedavi sonrası gömük alt yirmi yaş dişlerinin alt kesicilerde çapraşıklıklara neden olup olmadığı halen tartışmalıdır.

- Ortodontik tedavinin engellenmesi: 2. molar dişlerin distalize edilmeye çalışıldığı ortodontik tedavilerde, gömük yirmi yaş dişleri diş hareketini engelleyebilir.

- Ortognatik cerrahi öncesi: Üst ve alt çenede osteotomilerin planlandığı durumlarda, gömük yirmi yaş dişleri cerrahi alanda ise, ortognatik cerrahi öncesi çekimleri gerekir (Forsberg 1988, Miloro 2004).

7. Protez altında kalan dişler: Hareketli ya da sabit protez yapımından önce protezlerin yer alacağı alanda herhangi bir gömük dişin olmamasına dikkat edilmelidir. Tam kemik retansiyonlu, asemptomatik dişler, hasta 40 yaşın üzerindeyse bırakılabilir. Ancak doku destekli bir hareketli protezin oturacağı alanda ince kemik retansiyonlu ya da mukoza retansiyonlu bir gömük diş mevcutsa, bu diş çekilmelidir. Çekilmezse, kemik rezorpsiyonuna bağlı olarak ağız içine sürerek ağrı ve iltihaba neden olur ve protezin kullanımını engeller (Milorio 2004, Türker 2004).

8. Periodontal hastalıklar: Periodontal dokuların sağlığı için, gömük yirmi yaş dişinin çekimi önemli bir endikasyon oluşturmaktadır. Gömük yirmi yaş dişinden dolayı 2. molar dişin distalinde patolojik periodontal cep varlığı saptanmışsa, yirmi yaş dişinin çekimi gerekebilmektedir. Yirmi yaş dişleri genellikle 25 yaşına kadar sürer. 30 yaşın üstündeki hastalarda herhangi patolojik bir semptom gözlenmemişse, çekim sonrası derin bir cep ve alveoler kemik kaybı oluşturma endişesiyle, tam kemik retansiyonlu yirmi yaş dişlerinin bırakılmasını öneren araştırmacılar da bulunmaktadır (Peterson 1998, Chu et al., 2003, Türker 2004).

9. Diş Çürükleri. Özellikle yarım retansiyonlu alt yirmi yaş dişleri temizlenemez alanlar oluşturur ve 2. molar dişle normal embraşur ilişkisi kuramaz, dolayısıyla hem yirmi yaş dişinde hem 2. molar dişte çürükler oluşabilir (Türker 2004, McArdle and Renton 2006).

#### 2.1.4 Gömük Alt Yirmi Yaş Dişlerinin Çekim Kontrendikasyonları

Gömük yirmi yaş dişlerinin çekimi sonrası ciddi riskler söz konusu olacaksa ya da bu çekim hastaya sağlayacağı faydadan çok zarar verecekse, dişlerin çıkarılması kontrendikedir.

1. Hastanın ileri yaşta olması. Yaş ilerledikçe kemiğin kalsifikasyonu artar ve esnekliği azalır. Dolayısıyla dişin çıkarılabilmesi için daha fazla kemik kaldırılması gerekir. Ayrıca, yaşlı hastaların ameliyat sonrası komplikasyonları tolere edebilmeleri genç hastalara göre daha zordur. Onsekiz yaşındaki bir hasta, 1 ya da 2 gün rahatsızlık hissederken, 50 yaşlarındaki bir hastada bu süre 4 ya da 5 güne kadar çıkabilir. Tüm bunlara bağlı olarak yaşı ilerlemiş hastalarda, genellersek 40 yaş üzeri hastalarda, tam kemik retansiyonlu ve o güne dek herhangi bir semptom vermemiş dişler eğer klinik ve radyolojik olarak da sağlıklı görünüyorsa bırakılmalı ve hasta senelik radyolojik kontrollere çağırılmalıdır (Valmaseda-Castellon et al., 2001, Miloro 2004).

2. Sistemik durum. İlerlemiş hasta yaşı ile sistemik rahatsızlıkların varlığı genellikle bağlantılı iki kontrendikasyondur. Kalp ve damar rahatsızlıkları, solunum yolu hastalıkları, baskılanmış bağışıklık sistemine bağlı olarak enfeksiyonlara yatkınlık, kazanılmış ya da doğuştan pıhtılaşma bozuklukları gibi yirmi yaş dişi ameliyatının sonrasında ciddi komplikasyonlara neden olabilecek rahatsızlıkların varlığında, asemptomatik gömük yirmi yaş dişleri bırakılmalıdır. Ancak patolojik semptom gösteren dişler, sistemik rahatsızlığın ilgili olduğu tıp dalıyla konsülte edilip ameliyat esnasında ve sonrasında komplikasyonları en aza indirecek önlemler alınarak çıkarılmalıdır (Peterson 1998).

3. Komşu Yapılara Zarar Verme Riski. Eğer gömük yirmi yaş dişi, çekim esnasında komşu sinir, damar, diş ya da daha önce yerleştirilmiş protetik köprülere ciddi zarar verecek şekilde yerleşmişse, olduğu gibi bırakılabilir. Burada önemli olan nokta, gömük yirmi yaş dişinin ileride neden olabileceği problemlerin, zarar göreceği komşu yapılardan kaynaklanacak sorunlardan daha hafif olmasına dikkat etmektir. Örneğin, genç hastalarda doku iyileşmesi yaşlı hastalara kıyasla daha kolay olacağından ve yirmi yaş dişinin ileride oluşturacağı komplikasyonlar

daha fazla olacağından, çevre dokuların mümkün olduğunca korunarak dişin çıkarılması daha akıllıca olabilir (Peterson 1998).

4. Mental retardasyon gibi kooperasyon zorluğu yaratan rahatsızlıkların bulunması (Miloró 2004).

5. Anestezi yapmayı zorlaştıran durumlar (Trismus, bulantı refleksi, lokal enfeksiyon gibi) (Türker 2004).

6. Dişte veya alveol yapıda anomaliler (Paget, mermer kemik hastalığı gibi) (Türker 2004).

Gömük diş çekimine karar verilirken yukarıda saydığımız tüm endikasyon ve kontrendikasyonlar göz önünde bulundurulur. Bu maddelerden bir ya da birkaçı aynı anda mevcut olabilmektedir. Bu durumlarda kâr-zarar hesabı yapılır ve hasta için neyin iyi olacağına karar verilir. Genellikle patolojik semptomlu dişlerin çekimi uygundur. Profilaktik açıdan gömük yirmi yaş çekimi değerlendiriliyorsa yarım retansiyonlu dişlerin ileride sorun çıkarma risklerinin fazla olduğu, buna karşın tam kemik retansiyonlu dişlerin ise problem çıkarma risklerinin az olduğu göz önünde tutulabilir (Peterson 1998).

### **2.1.5 Gömük Alt Yirmi Yaş Dişlerine Bağlı Gelişen Postoperatif**

#### **Komplikasyonlar**

Gömük yirmi yaş dişi çekimi sonrası şişlik, ağrı, ağız açıklığında bir miktar kısıtlanma, beklenen komplikasyonlardır. Bazı durumlarda ise, inferior alveoler sinir anestezisi ve alt çene kırıkları gibi daha nadir ve kalıcı komplikasyonlar ortaya çıkar. Yaşı ilerlemiş hastalarda komplikasyonlara daha sık rastlanabilmektedir. Dişin konumunun derinleşmesi, cerrahın deneyim ve bilgi eksikliği de çekim sonrası komplikasyonları artıran diğer nedenlerdendir. Genel olarak gömük bir alt yirmi yaş dişi çekiminden sonra görülen komplikasyonlar şu şekilde özetlenebilir:

- Kanama
- Şişlik
- Trismus
- Ağrı

- Enfeksiyon
- Alveol ya da çene kırıkları
- Alveoler osteitis
- Sinir hasarları
- Temporomandibular eklem bölgesinde ağrı veya hasar
- Gömük dişin anatomik boşluklara kaçması (Silvestri and Singh 2003, Miloro 2004, Türker 2004, Werkmeister et al., 2005, Friedman 2007).

### **2.1.6 Aseptomatik Gömük Alt Yirmi Yaş Dişlerine Yaklaşım**

Gömük alt yirmi yaş dişi, klinik ve radyolojik olarak aseptomatik olsa da, kronu çevreleyen perikoronar dokuda histopatolojik değişiklikler mevcut olabilir. Dolayısıyla aseptomatik demek risksiz demek değildir (Godfrey 1999). Bununla birlikte, aseptomatik dişlerin çekimleri sonrası oluşan komplikasyonlar, bu ameliyatların ve hastanın sonrasında yaşadığı birkaç günlük iş kaybının maliyeti, bu işlemin rutin hale gelmesinin önünde bir engel olarak karşımıza çıkmaktadır (Hill and Walker 2006).

Adelösan dönemde gömük yirmi yaş dişi ameliyatının yapılması, işlem sonrasında iyileşme daha hızlı ve daha komplikasyonsuz olacağından, daha ileri yaşlara göre avantajlıdır (Godfrey 1999).

Aseptomatik gömük alt yirmi yaş dişlerinin rutin çekimi halen tartışmalı bir konu olmakla birlikte bu dişler histopatolojik olarak incelendiğinde kistik değişim gösterebildikleri tespit edilmiş ve çekilmeleri gerektiği belirtilmiştir (Glosser and Campbell 1999, Baykul et al., 2005, Saravana and Subhashraj 2008, Yıldırım et al., 2008). Aseptomatik dişlerin ileride yaklaşık üçte birinin perikoronitis oluşumu, ortodontik nedenler, çürükler, temporomandibular rahatsızlık gibi sebeplerle çekildiği de belirtilmektedir (Hill and Walker 2006).

Gömük alt yirmi yaş dişlerinin alt çene angulusuna yakın olmasının, alt çene gelen travmalarda angulus kırığı oluşma riskini artırdığı belirtilerek çekilmeleri gerektiği belirtilmektedir (Hanson et al., 2004). Gömük alt yirmi yaş dişlerinin çekiminin alt çenede sadece biyomekanik değişikliklere neden olduğunu ve her ne

kadar bu çekimler angulus kırıklarının insidansını azaltsa da kondil kırıklarının insidansını artırdığını söyleyen araştırmacılar da mevcuttur (Iida et al., 2004).

1979 yılında National Institutes of Health konferansında yirmi yaş dişinin çekim endikasyonları ortaya koyulmuştur. Bunlar:

- Yirmi yaş dışında akut ya da kronik enfeksiyon
- Komşu dişe zarar vermesi
- Restore edilemeyen çürükler
- Dişle ilgili gelişen kist ya da diğer lezyonlar (NIH 1980).

olarak özetlenebilir.

### **2.1.7 Gömük Diş Folikül Yapısı ve Patolojik Potansiyeli**

Perikoronar foliküller, fibröz dokular, odontojenik epitel ve mine epiteli artıklarından oluşan, genellikle gömük dişin kronuna yapışmış yapılardır (Kim and Ellis 1993, da Silva Baumgart et al., 2007). Perikoronar folikül, dentigeröz kist, keratokist, ameloblastoma gibi kist ve tümörlerin oluşumuna neden olabilmektedir (Glosser and Campbell 1999, da Silva Baumgart et al., 2007, Saravana and Subhashraj 2008, Yıldırım et al., 2008). Bu tür patolojilerin gelişim riski, hastanın yaşı ve perikoronar folikülün iltihaplı olmasıyla da doğru orantılıdır. Aynı zamanda alt çenede üst çeneye göre patolojik değişim görülme riski daha fazladır (Mesgarzadeh et al., 2008).

Perikoronar dokulardan nadir de olsa malign lezyonlar köken alabilmektedir (Leitner et al., 2007). Radyolojik ve klinik olarak herhangi bir patoloji varlığı düşündürmeyen gömük yirmi yaş dişlerinin perikoronar dokularının patolojik potansiyellerinin tam olarak anlaşılabilmesi için, çıkarılan tüm foliküllerin histopatolojik incelemeyle değerlendirilmesi gerektiğini savunan araştırmacılar bulunmaktadır (Leitner et al., 2007). Bu patolojik incelemeler çeşitli şekillerde yapılabilmektedir. Epitel yapısındaki kistik değişiklikler, inflamasyon varlığı, epidermal büyüme faktörü reseptörü, Ki67 ve p53 proteinlerinin epitel hücrelerindeki dağılımı ve yoğunluğu bu amaçla kullanılmış parametrelerdir (Baykul et al., 2005, Matsumoto et al., 2006, Cabbar et al., 2008, Özarslan 2009).



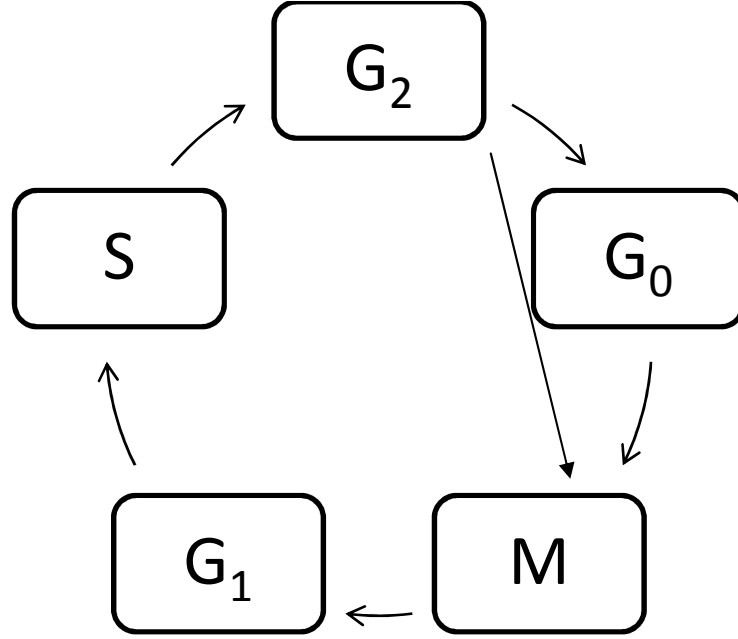
## 2.2 Ki67

Ki67 ve p53 proteinleri hücre döngüsünde görev alan yapılardır. Ki67 antikoru, özellikle çoğalan hücrelerin çekirdeklerindeki antijeni tanıyıp bölünme aktivitesini belirleyerek işlev görmektedir (Scholzen and Gerdes 2000).

Ki67'nin hücre çoğalmasında hayati bir rol üstlendiği bilinmektedir ancak rolü tam olarak ortaya koyulabilmiş değildir (Verheijen et al., 1989, Brown and Gatter 2002). Bazı araştırmacılar, Ki67 proteininin bazı hücre döngüsünü düzenleyen proteinlere olan benzerliğinden yola çıkarak aynı görevi üstlenmiş olabileceğinden bahsetmişlerdir (Scholzen and Gerdes 2000). Kimi araştırmacılar da, hücredeki protein sentezi artışı ile Ki67 proteini artışı arasındaki doğru orantıya dayanarak hücre bölünmesi esnasındaki ribozom sentezinde Ki67'nin önemli bir rol üstlendiğini savunmaktadır (Plaat et al., 1999). Hücrelerin besin eksikliğinin Ki67 miktarını etkilediğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Baisch and Gerdes 1987). Ki67 proteinin araştırmalardaki rolü ve prognostik değeri, tanıdaki yeri belirginleştikçe artmaktadır. Proteinin yapısı ve özellikleri hakkında geniş bilgilere sahip olunmasına rağmen fonksiyonu hakkında hala kesin bir şey söylenememektedir (Brown and Gatter 2002).

Hücre döngüsü, proliferere olmak için uyarılmış hücrede görülen olaylar zinciridir. Bu döngü sonucu genetik ve morfolojik olarak birbirine eş iki hücre meydana gelir. Hücre döngüsünün G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, S, M olmak üzere 4 aktif evresi ve G<sub>0</sub> dinlenme evresi bulunmaktadır. Hücreler mitoz bölünme geçirmeden önce çeşitli proteinleri ve DNA sentezledikleri hazırlık aşamasını gerçekleştirirler. Bu aşamaya interfaz denir ve kendi içinde G<sub>1</sub>, S, G<sub>2</sub> evrelerine ayrılır. Daha sonra mitoz aşaması olan M evresi gelir. G<sub>1</sub> evresi, DNA sentezi evresi olan S evresine; G<sub>2</sub> evresi de M evresine hazırlık niteliğindeki evrelerdir. Hücre bölünmesinin tamamlanmasının ardından, hücre bekleme evresi olan G<sub>0</sub> evresine girer ve proliferasyon uyarısı gelene kadar bu evrede bekler (Casciato 2000, Ulukaya 2001, Cabadak 2008) (Şekil 1).

Şekil 1: Hücre döngüsü



Detaylı bir hücre döngüsü analizi yapıldığında Ki67 antijeninin mitozun G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub> ve S evrelerinde aktif olduğu gözlenmiştir. G<sub>0</sub> evresinde ise antijen gözlenmemiştir (Gerdes et al., 1984). Bu durum, Ki67 proteininin yalnız çoğalmakta olan hücrelerde var olduğunu ortaya koymaktadır. Bu özelliğinden dolayı günümüzde hücrelerin çoğalma hızlarının tespitinde Ki67 proteini çok iyi bir belirleyici olarak kullanılmaktadır. Rolünün hücrenin aktif çoğalma evrelerinde ortaya çıkması ve tespitinin kolay olması Ki67 proteininin popülerliğini ve kullanımını günümüzde oldukça artırmıştır (Scholzen and Gerdes 2000).

Ki67 proteininin iki izoform proteini tanımlanmıştır. Bu izoformların moleküler kütleleri 320 ve 359 kD'dur ve geniş bir merkezi bölge ile 16 elementten oluşmaktadırlar (Duchrow et al., 1996). 1983 yılında Ki67 proteinine karşı ilk monoklonal antikor tanımlanmıştır. Önceleri sadece taze dokularda ve donmuş kesitlerde boyanabilen Ki67 antikorları, 1992 yılında mikrodalga tekniğinin gelişmesiyle formalinde fikse edilerek parafin bloklara aktarılan dokularda da kullanılmaya başlanmıştır (Cattoretti et al., 1992).

Neoplazmların farklı türlerinin tanısında Ki67 proteini antikorlarının kullanımı artmaktadır. Tümörlerin radyoterapiye duyarlılığının tespitinde de bu protein

kullanılmaktadır (Raybaud-Diogene et al., 1997). Kropveld et al. (1998) yaptıkları bir çalışmada, T<sub>2</sub> laringeal karsinomlu hastalarda, yüksek Ki67 boyanması saptanan tümör hücrelerinin radyoterapiye cevabının daha iyi olduğunu ortaya koymuştur.

Rose et al. (1994) tarafından yapılan bir çalışmada, rutin histolojik incelemelerde hücre çoğalmasını belirlemek için kullanılacak en iyi iki proteinden birinin Ki67 olduğu belirtilmiştir.

Liu and Klein-Szanto (2000) tarafından yapılan bir çalışmada, normal ve lökoplazili ağız mukozasında, aralarında Ki67'nin de bulunduğu dört ayrı hücre çoğalmasını gösteren proteine bakılmıştır. Normal ve patolojik dokular arasındaki farklılık epitelin yüzeyel ve bazal tabakalarında ortaya çıkmıştır. Diğer ajanlarla karşılaştırıldığında Ki67'nin özellikle kanserin önlenmesi çalışmalarında erken tanı ve terapötik klinik çalışmalarda en güvenilir immunohistokimyasal ajan olduğu savunulmuştur.

Gömük alt yirmi yaş dişi perikoronar folikülünün epitelinde meydana gelebilecek proliferatif değişiklikler patolojik oluşumların habercisi olabilmektedir (Cabbar 2006). Ki67 proteini ise epitel hücrelerinin çekirdeklerinde yer alarak proliferasyon esnasında çoğalan bir proteindir. Bu özelliği ile epitelde yoğun boyanmaları hücre çoğalmasının meydana geldiğini göstermektedir (Liu and Klein-Szanto 2000). Çalışmamızda, gömük alt yirmi yaş dişi perikoronar dokularında proliferasyonunu saptamak amacıyla Ki67 proteini araştırılmıştır.

### **2.3 p53**

P53 geni bir transkripsiyon düzenleyici genidir ve hücre yaralanması sonucu aktive olur. P53 proteini doğrudan DNA'ya bağlanır ve DNA hasarını tanır. Bu durumda, G<sub>1</sub> evresinde hücre döngüsünü durdurabilir ya da apoptozise neden olur. Eğer hücre hasarı tamir edilebilecek büyüklükteyse hücre döngüsünü G<sub>1</sub> evresinde durdurup DNA hasarının tamiri için zaman kazandırır. Daha geniş hasarlar söz konusu olduğunda ise DNA'dan hasarlı ya da malign bir kopya oluşmasını engellemek için hücreyi apoptozise sürükleyen olaylar zincirini başlatır. Böylece hasarlı DNA'nın döngü boyunca kopyalanması önlenir. Dolayısıyla p53 geni

bulunmadığında ya da mutasyona uğradığında hasarlı hücre yaşamaya ve çoğalmaya devam eder. Hasarlı hücrenin kontrolsüz çoğalması ise tümöral oluşumlara neden olabilmektedir. P53 bir tümör baskılayıcı gendir ve fonksiyonu itibariyle hücre döngüsünün kontrol mekanizmasında yer almaktadır (Pellegata et al., 1996, Popov et al., 1997, Israels and Israels 1999).

Apoptozis; programlanmış hücre ölümü, fizyolojik hücre ölümü ya da hücre intiharı olarak tanımlanabilmektedir. Dolayısıyla nekrozdan farklıdır. Apoptozis hem fizyolojik hem de patolojik olarak meydana gelebilir. İnsanda saniyede yaklaşık bir milyon ömrünü tamamlamış hücre fizyolojik olarak ölür ve yerine mitoz ile yenileri gelir. Mitoz ile apoptozis dengesinin bozulması, hiperplazilere, neoplazilere ve genetik yatkınlığı bulunan hücrelerde malign lezyonlara kadar çeşitlenebilecek hastalıkların patogeneğinde etkili olabilen bir faktördür (Casciato 2000, Ulukaya 2001, Cabadak 2008).

P53 geni, ağız kanserlerinin oluşumunda önemli bir role sahiptir, hücrelerde bulunmaması ya da fonksiyon görmemesi tümör oluşumlarına ve malign değişikliklere neden olabilmektedir (Weinberg 1991, Knudson 1993, Abbas et al., 2007). Baş ve boyun kanserlerinde ağız içinde kanserle ilgisiz bölgelerde bile p53 mutasyonları tespit edilmiştir. Bu durum, aynı bölgede farklı primer tümör odaklarının ortaya çıkmasında p53 mutasyonlarının rolü olduğunu ve p53 geni mutasyonunun baş ve boyun kanserlerinin erken evrelerinde meydana geldiğini düşündürmüştür (Nees et al., 1993). Ağız kanserlerinde radyoterapiye duyarlılığı göstermesi açısından incelendiğinde, bazı araştırmacılar p53 mutasyonu ile radyasyon duyarlılığı arasında korelasyon bulmasına karşın, kimi araştırmacılar anlamlı bir ilişki bulamamışlardır (Pekkola-Heino et al., 1996, Koelbl et al., 2001). P53, gen tedavisinde de denenen bir gendir. Kanserli hücrelere mutasyona uğramamış, doğal p53 verilerek tümörü baskılaması beklenmiştir. Çalışmalarda genellikle olumlu sonuçlar elde edilirken, bazı çalışmalar da etki gözlenmemiştir. (Clayman et al., 1999, Ganly et al., 2000, Nemunaitis et al., 2000, Bettendorf et al., 2004).

P53 proteini normal dokularda az miktarda bulunur ve immunokimyasal yöntemlerle tespit edilemez. Bunun nedeni yarı ömrünün çok kısa olması (6-20 dk.) ve hızlı enzimatik parçalanmaya uğramasıdır. Ancak kanserli dokularda

immunohistokimyasal yöntemlerle boyandığında kolayca tespit edilebilmektedir, bu farklılığın nedeninin kanserli dokularda p53 geninin mutasyona uğraması olduğu düşünülmektedir. Mutasyon sonrası p53 proteini yapısı değişir, proteolize direnç kazanarak yarı ömrü 6-12 saate kadar çıkar, dolayısıyla hücre çekirdeğinde birikim gerçekleşir. Bu birikim gerçekleştiğinde p53 tespit edilebilir duruma gelir ve dokuda tümör baskılama mekanizmasının bozulduğunu yani patolojik oluşum riskinin arttığını gösterir. Hücre çekirdeklerindeki p53 proteini birikimi, apoptozis engellendiğinden, kontrolsüz hücre çoğalmasının da habercisi olabilmektedir. Bu yönüyle p53, dolaylı olarak proliferasyonun saptanmasında da kullanılabilir. P53 geni insan kanserlerinde ve özellikle ağız kanserlerinde en sık genetik değişikliğe uğrayan genlerdendir (Hollstein et al., 1991, Barnes et al., 1992, Esrig et al., 1993).

P53 mutasyonu, tümörlerin %69'unda tespit edilmiştir. Baş boyun kanserlerinde yoğun olarak bulunduğu belirtilmekle birlikte tümörün evresi ile anlamlı bir bağlantı bulunamamıştır. Normal mukoza ve invaziv olmayan lezyonlarda tespit edilmesi kanser oluşumunun erken habercisi olabilmektedir (Ahomadegbe et al., 1995).

Ki67 proteini, proliferasyonu göstermekte olup kanserlerde tanı ve prognozu belirlemede kullanılmıştır. Aynı zamanda hiperplazilerde ve prekanseröz lezyonlarda da bulunduğu bilinmektedir (Brown and Gatter 2002). Ki67 ve p53 arasındaki pozitif korelasyonu gösteren bir çok çalışma mevcuttur (Kushner et al., 1997, Xie et al., 1999, Max Robinson et al., 2007). Hücre çoğalmasını belirlemek için, çalışmalarda genellikle Ki67 proteini kullanılırken, malign değişimleri erken safhada tanımlamak, apoptozis ve hücre çoğalması etkinliğini belirlemek için p53 proteini yaygın olarak kullanılmaktadır. Likenoid lezyonlarda, kistlerde, gömük diş foliküllerinde ve ağız mukozasının proliferatif değişiklik gösterdiği düşünülen durumlarda da Ki67 ve p53 proteinlerinin dağılımı ve yoğunluğunun arttığı rapor edilmiştir (Maccluskey et al., 1999, Shear 2002, Acay et al., 2006, Matsumoto et al., 2006, Cabbar et al., 2008).

Tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonunun, kanser oluşumunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Weinberg 1991, Huang et al., 1999). Tümör baskılayıcı genlerden p53 günümüzde oldukça yoğun çalışılmaktadır ve insan kanserlerinde bulunduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Özellikle kanser oluşumunun erken

evrelerinde dokuda bulunabileceği belirtilmiştir (Warnakulasuriya and Johnson 1992). Ağız dokularında da, sigara kullanımının p53 proteininde artışa neden olduğu gösterilmiştir ve bu konudaki çalışmaların artması gerektiği belirtilmiştir (Ayan 2000). Ki67 proteinindeki artış ile sigara dumanı arasındaki ilişki hayvan deneyleriyle de gösterilmiştir (Önol et al., 2007).

## **2.4 Sigara**

Sigara içme alışkanlığı Avrupa'da 16. yüzyılda yayılmaya başlamıştır ve günümüzde en fazla kullanılan kimyasal madde haline gelmiştir (Routh et al., 1998). Dünyada 1.1 milyar kişinin sigara kullandığı belirtilmektedir (Hebert 2009). Sigara ve diğer tütün ürünleri dünya genelinde yılda 4.83 milyon kişinin ölümüne neden olmaktadır. 2020 yılında bu sayının 20 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (Ezzati and Lopez 2003). Ülkemizde ise her yıl 100 000'e yakın kişi sigaraya bağlı gelişen hastalıklardan hayatını kaybetmektedir. Akciğer kanseri, kronik obstruktif akciğer hastalığı, koroner arter hastalığı gibi ölümcül hastalıklar da dahil olmak üzere yaklaşık 50'ye yakın sağlık sorunu ile ilişkili olan sigara, hamilelikte perinatal mortalite ve düşük doğum ağırlığı gibi sağlık problemlerine de yol açabilmektedir (Services U.S. Department of Health and Human Services, 1989, Karlıkaya 2004) (Tablo 4).

Tablo 4. Sigaraya bağlı oluşan hastalıklar

<b>Kanserler</b>	<b>Kalp ve Damar Hastalıkları</b>	<b>Solunum Sistemi Hastalıkları</b>
Dudak, ağız, farinks	Hipertansiyon	Pnömoni ve influenza
Özefagus	İskemik kalp hastalığı	Bronşit, amfizem
Pankreas	Diğer kalp hastalıkları	KOAH
Larinks	Serebrovasküler hastalıklar	Diğer solunum hastalıkları
Trakea, bronş ve akciğer	Ateroskleroz	
Serviks, uterus	Aort anevrizması	
Mesane	Diğer arter hastalıkları	
Böbrek, diğer üriner		

Ergenlik çağında sigara içmeye başlayan ve uzun süre düzenli olarak devam edenlerin yarısı sigara nedeniyle yaşamını yitirmekte, bunların da yarısı orta yaşlarda ölmektedirler. Bu kişilerin yaşam süreleri sigara içmeyenlere oranla 20- 25 yıl daha azdır (Peto 1994).

#### **2.4.1 Sigara Dumanının Kimyasal Bileşimi**

Ana akım ve çevresel sigara dumanında toksik veya kanserojen olduğu bilinen en az 250 kimyasal madde vardır. Dilüe olmamış yan akım ana akıma göre daha kanserojendir ve ana akım gibi yüksek oranda solunabilir partikül içermektedir. Sigara dumanında bulunan bu partiküllerden 81'inin kanserojen olduğu belirtilmiştir (Smith et al., 2003, Karlıkaya 2004). Sigaranın ana ve yan dumanında, gaz ve partikül fazında bulunan bazı toksik ve kanserojen maddeler şunlardır:

Gaz fazı:

Karbon monoksit, karbonil sülfid, benzen, formaldehit, 3-vinilpiridin, hidrojen siyanit, hidrazin, nitrojen oksit, N-nitrosodimetilamin, N-nitrosopirolidin.

Partikül fazı:

Tar, nikotin, fenol, catekol, o-toluidin, 2-naftilamin, 4-aminobifenil, benzatrasen, benzopiren, kuinolin, N-nitrosoornikotin, NNK, N-nitrosodietanolamin, kadmiyum, nikel, polonyum-210 (Hecht 1999, Karlıkaya 2004).

## 2.4.2 Sigaranın Ağız ve Diş Sağlığına Etkileri

Sigara kullanımının genel sağlık üzerine olduğu kadar ağız sağlığı üzerine de olumsuz etkileri bulunmaktadır. Özellikle periodontal hastalıklarda artış, dental implantlarda kayıp ya da periimplantitis gibi durumların sigara içenlerde, içmeyenlere oranla artış gösterdiği düşünülmektedir (Haas et al., 1996, Sham et al., 2003).

Sigara içimi esnasında ağız içi ısı artışı meydana gelir ve bu durum ağız kuruluklarına yol açar. Bu duruma bağlı olarak, ağızda pH değişiklikleri, immün cevapta değişiklikler, mantar ve virus enfeksiyonlarına yanıtta değişiklikler meydana gelebilmektedir (Sham et al., 2003). Bu değişimlerin bir kısmı sigara kullanımı bırakıldıktan sonra geriye dönebilmektedir (Hedin et al., 1993).

Sigara ile ağız kanserlerinin ilişkili olduğu bilinen bir gerçektir. Tütün kullanımı her ne kadar öncelikle ağız mukozasının yüzey epitelini etkilese de minör tükürük bezleri, sert damak ve periodontal dokular da sigaradan olumsuz etkilenmektedir (Taybos 2003) (Tablo5).



Tablo 5. Sigara kullanımı ile ilişkili ağızda meydana gelen patolojik değişiklikler

Ağız prekanseröz lezyonları
- Lökoplaki
- Eritroplaki
- Tütün keratozisi
Ağız kanserleri
- Skuamoz hücreli karsinom (dil, ağız tabanı, dudak ve dişetinde)
- Verrüköz karsinoma (bukkal mukoza, gingiva, alveoler sırt)
Periodontal hastalıklar
- Plak ve diş taşı birikiminde artış
- İskemi
- Dişeti iltihabı
- Periodontal cep oluşumu
- Dişeti çekilmesi
- Alveol kemik kaybı
Kök çürükleri
Periimplantitis
Ağız kokusu
Tat alma bozuklukları
Dolgu ve dişlerde sararma

Sigara içen bireylerde kanser gelişme riskinin yüksek olduğu bilinmektedir. Kanserlerin risk faktörlerinin bilinmesi erken teşhis için önemlidir. Alkol için kanser gelişimi açısından güvenli sınırlar bulunmasına rağmen sigara kullanımı için bu tür güvenli sınırlar söz konusu değildir (Seitz and Cho 2009).

Sigaranın yüzeysel mukozalarda etkilerinin araştırıldığı bir çok çalışma mevcuttur ancak gömük yirmi yaş dışı perikoronar foliküllerinde meydana getirdiği histopatolojik değişikliklerin immunohistokimyasal yöntemle incelendiği çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu çalışmanın amacı, sigara kullanımının perikoronar foliküllerde patolojik değişimlere neden olup olmadığını araştırmak amacıyla, tümör baskılayıcı protein p53 ile proliferasyonu gösteren protein Ki67'nin bu dokulardaki yoğunlukları

ve dağılımlarının, sigara içen ve içmeyen bireylerde immunohistokimyasal yöntemlerle incelenmesidir.

### **3.GEREÇ VE YÖNTEM**

Çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'nda yapıldı. Çalışma için, 16.04.2008 tarihinde, 03-14 sayı ile Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Fakülte Etik Kurulu'ndan onay alındı.

#### **3.1 Gereç**

Çalışmaya dahil edilecek bireyler, Süleyman Demirel Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı kliniğine tam gömük alt yirmi yaş dişlerinin çekimi için başvuran hastalardan rastgele seçildi. Çalışmaya dahil edilecek dişlerin, tam gömük olmasına, klinik ve radyografik olarak asemptomatik olmasına ve panoramik filmde perikoronar radyolusensinin 2,5 mm.'den az olmasına dikkat edildi. Çalışmaya 35 adet sigara kullanmayan ve 35 adet sigara kullanan hastadan elde edilen toplam 70 adet folikül dahil edildi. Mikroskopik inceleme sonucu epitel dokusu bulunmayan 10 adet folikül değerlendirilemeyeceği için çalışmadan çıkarıldı. Çalışma 29 sigara kullanmayan ve 31 sigara kullanan hastanın folikülleri üzerinden gerçekleştirildi.

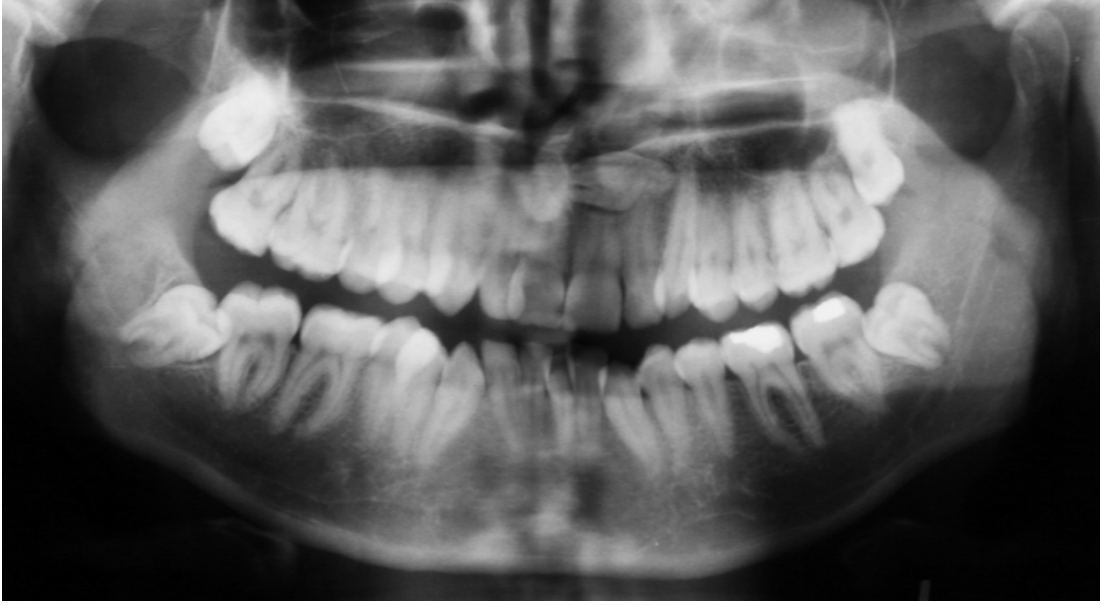
#### **3.2 Yöntem**

##### **3.2.1 Hastalara Uygulanan İşlemler**

Çalışma hakkında bilgilendirilen ve çalışmaya dahil olmayı kabul eden hastalara "Aydınlatılmış onam formu" imzalatılarak sözlü ve yazılı onayları alındı.

Radyografik inceleme için tüm hastalardan panoramik radyograf alındı (Resim 1). Radyograflar Planmeca, Proline XC (Finlandiya) X-ray cihazı ile çekildi. Radyograflardaki magnifikasyon dikkate alınmadan, panoramik radyograflar üzerine

aydinger kağıdı yerleştirilerek dişin konturları ile perikoronar aralık çizildi. Perikoronar aralığın en geniş yeri dijital kumpasla (YLK, Japonya) ölçüldü. Ölçümler 3 ayrı kişi tarafından yapılarak ortalamaları alındı ve kaydedildi. Çalışmaya dahil edilecek hastalarda perikoronar aralığın en geniş olduğu mesafenin 2,5 mm.'den az olmasına dikkat edildi (Eliasson et al., 1989).



Resim 1: Hastalardan alınan panoramik radyograf

Çalışmaya dahil olan hastalardan medikal ve dental anamnez alınarak anamnez formuna işlendi. Tüm hastaların yaşı, cinsiyeti, sistemik durumu, sigara kullanma durumları kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar, herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan bireylerden oluşturuldu. Sigara kullanan hastaların sigara kullanmaya devam ettikleri toplam yıl ve günde içtikleri sigara miktarı sorularak sigara paket yılı hesaplandı ve anamnez formuna kaydedildi. Paket yılı, bir günde içilen paket sayısı ile sigara kullanılan toplam yıl sayısının çarpımıyla elde edildi (Silverman et al., 1975).

Araştırmaya dahil edilen hastaların cerrahi girişimleri Süleyman Demirel Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı ameliyathanesinde, lokal anestezi altında, standart asepsi- antisepsi koşulları sağlanarak yapıldı. Ameliyat öncesinde 40 mg/ml articaine HCl ve 0,012

mg/ml epinefrin HCl içeren 3 cc lokal anestezi madde (Ultracaine DS forte, Aventis İlaç Sanayi Tic. A.Ş., İstanbul, Türkiye) uygulanarak hastalarda inferior alveoler ve bukkal sinir bloğu sağlandı. Anestezinin sağlanmasının ardından rutin gömük yirmi yaş dişi çekim teknikleri uygulanarak dişler çıkarıldı ve perikoronar folikül tek parça halinde ve zedelenmeden çıkarılmaya çalışıldı. Kanama kontrolünün sağlanmasının ardından, yara, travmatik tam yuvarlak iğneli 3/0 ipek dikiş (Doğsan Tıbbi Mal. Tic. A.Ş., İstanbul, Türkiye) ile primer olarak kapatıldı. Tüm hastalara ameliyatın ardından antibiyotik, ağrı kesici ve gargara reçete edildi ve işlem sonrası 7. günde dikişler alındı.

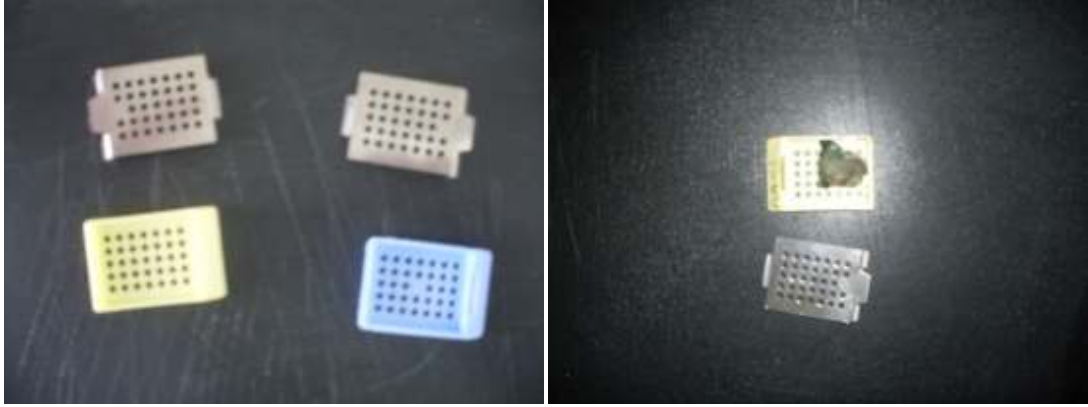
### **3.2.2 Dokuların Hazırlanması**

Bu aşamada uygulanan işlemler şunlardır:

- Fiksasyon
- Doku takibi
- Bloklama
- Kesit alma
- Boyama
- Montaj

Çıkarılan foliküller %10'luk formol içinde muhafaza edilerek patoloji laboratuvarına gönderildi. Laboratuvarında uygulanan işlemler ise sırasıyla şu şekilde yapıldı:

1. Folikül dokusu örnekleri plastik doku takip kasetlerine içine alındı (Resim2).



Resim 2a, 2b: Doku takip kasetleri

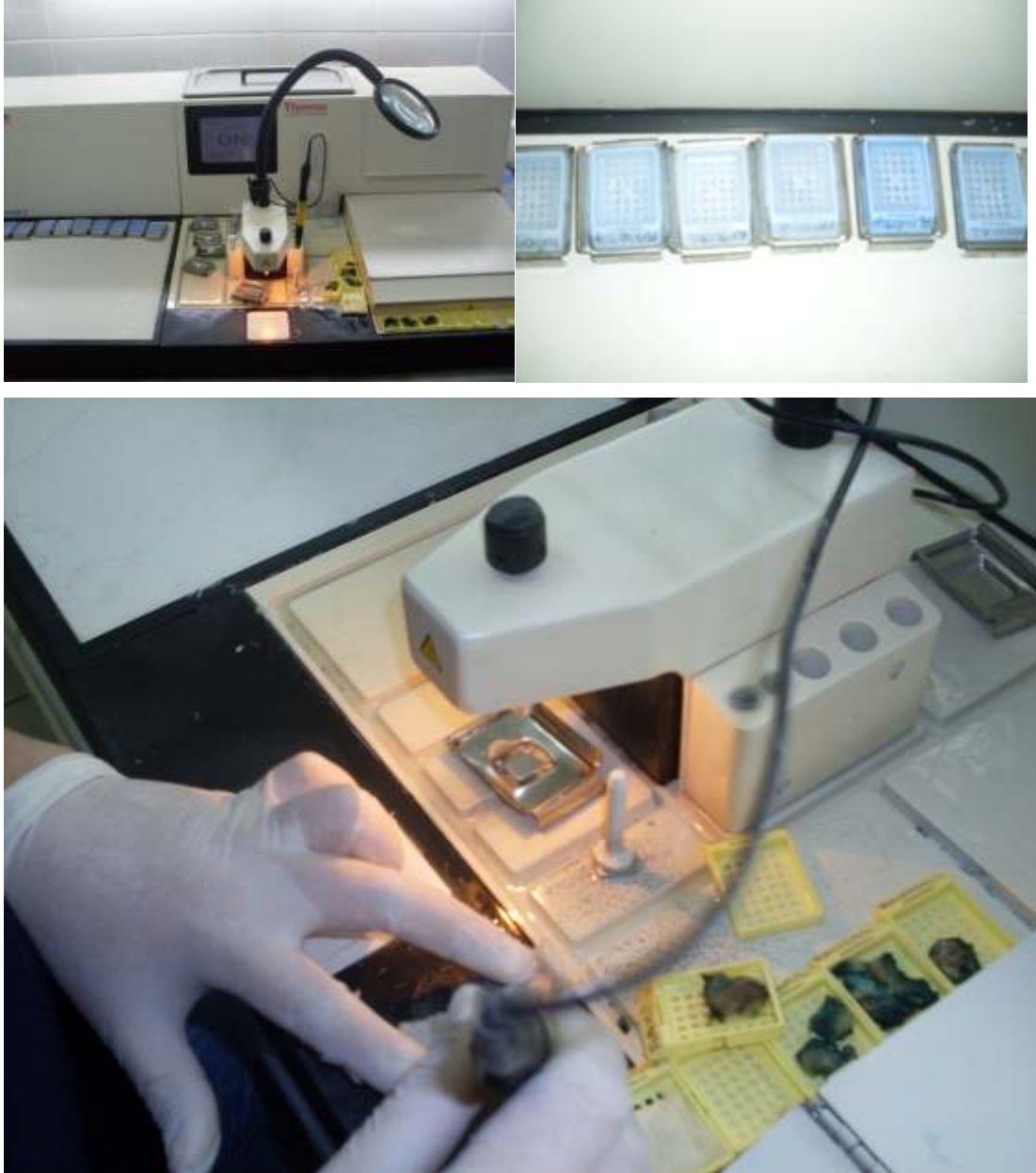
2. Doku takip kasetleri, doku takip cihazına (Shandon Excelsior ES, Thermo Electron Corporation) içine yerleştirildi ve bundan sonraki aşamalar bu cihazda otomatik gerçekleştirildi (Resim 3). Bu aşamalar:

- a) Fiksasyon. Bu işlem için dokular 1 saat formaldehit içinde bekletildi.
- b) Dehidratasyon. Bu işlem için de dokular 6 farklı alkol içinde birer saat bekletilerek toplam 6 saat tutuldu.
- c) Şeffaflandırma. Bu işlem için doku örnekleri 3 farklı ksilen solusyonu içinde 1'er saat bekletildi.
- d) Parafinizasyon. Doku örnekleri 80'er dakika 3 farklı parafin içinde bekletildi.



Resim 3: Doku Takip Cihazı

3. Bu aşamaların tamamlanmasının ardından dokular, doku takip cihazından ve doku takip kasetlerinden çıkarıldı, parafin dispenser cihazının pensi kullanılarak blok parafin kalıbın ortasına yerleştirildi (Resim 4). Blokların üst yüzeyinin bir miktar donması beklendikten sonra soğuk su içinde sertleştirildi. Daha sonra kalıptan çıkarılan parafin bloklar dondurucuda 15 – 30 dakika arasında bekletildi.



Resim 4a, 4b, 4c: Parafinizasyon işlemi aşamaları

4. Sertleşen parafin bloklar tıraşlanarak içindeki dokunun kesit yüzeyinde görülmesi sağlandı. Ardından bloklar, blok tutucuda sıkılarak sabitlendi. Daha sonra mikrotom yardımıyla 4 mikron kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitler art arda eklendi, fırçayla kesici bıçaktan ayrıldı ve sıcak su havuzuna atıldı. Bu işlemin ardından kesitler lama alındı (Resim 5, 6).





Resim 5a, 5b, 5c, 5d: Kesit alma işlemi aşamaları



Resim 6: Kesitlerin sıcak su havuzuna bırakılması

Lamlar etüve alındı. Burada parafin eritilerek dokular lama yapıştırıldı.

5. Lamlar, 3 ayrı ksilende 2'şer dakika ve 2 farklı alkolde 2'şer dakika bekletilerek deparafinizasyon sağlandı.

6. Elde edilmiş olan kesitlerin biri Hematoksilen eozin, biri Ki67 proteinine karşı geliştirilmiş monoklonal antikor (NCL-L-Ki67-MM1, Novocastra) ile, biri de p53 proteinine karşı geliştirilmiş monoklonal antikor (NCL-L-p53-DO7, Novocastra) ile boyandı.

### **3.2.3 Hematoksilen Eozin Aşamaları**

1. Kesitler, Hematoksilen boyasında 6 dakika bekletildi.
2. Kesitler, akan su altında 1 dakika tutularak yıkandı.
3. Lamlar asit - alkole batırıldı ve çıkarıldı.
4. Lamlar, yeniden akan su altına tutularak 1 dakika yıkandı.
5. Kesitler, 1 dakika boyunca Blue Reagent boyasında tutuldu.
6. Ardından akan su altında 1 dakika yıkandı.
7. 5 dakika boyunca Eozin boyasında bekletildi.
8. Bu boyamaların ardından lamlar 4 farklı alkolde 1'er dakika bekletildi.
9. Lamlar etüve alındı ve kurumaları sağlandı.
10. Kesitler ksilen içine alınarak lamel ile kapatıldı.
11. Hazır durumdaki örnekler ışık mikroskobu altında incelendi.

### **3.2.4 İmmunohistokimyasal Yöntemle Ki67 ve p53 Boyanma**

#### **Aşamaları**

Alınan kesitler, adezivli camlara yerleştirilmelerinin ardından etüvde 5 - 10 dakika bekletildi. Barkotlamadan sonra immünhistokimya cihazına (Ventana Benmarck) konulan kesitler, Ki67 ve p53 proteinlerine karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlar (NCL-L-Ki67-MM1, Novocastra ve NCL-L-p53-DO7, Novocastra)

kullanılarak boyandı. Bu işlemler cihazda otomatik gerçekleştirildi (Resim 7). Önce deparafinizasyon işlemi uygulanan kesitler, 32 dakika adı geçen monoklonal antikolar ile inkübasyona maruz bırakıldı. Daha sonra amplifikasyon ve ultra wash aşamaları uygulandı. Zemin boyama işlemi ise 8 dakika Hematoksilen ve 4 dakika Bluing Reagent uygulanarak tamamlandı.

Bu işlemlerin tamamlanmasının ardından camlar ılık sabunlu suda yıkandı. Böylece camlardaki yağ ve fazla partiküller temizlendi. Lamlar 3 ayrı alkolde 3'er dakika bekletildi ve etüvde kurutuldu. Sonrasında 3 farklı ksilende 3'er dakika daha bekletilerek mount yardımıyla kapatıldı. Böylece dokular inceleme ve değerlendirmeye hazır hale gelmiş oldu.



Resim 7a, 7b: İmmunhistokimya cihazı

### 3.2.5 Boyanmanın Değerlendirilmesi

Örnekler, Leake et al. (2000) tarafından önerilen, Meert et al. (2004) tarafından kullanılan skora göre, boyanma yoğunluğu ile boyanan hücre oranı skorlarının toplamından elde edilen toplam skora göre değerlendirildi. Buna göre:

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

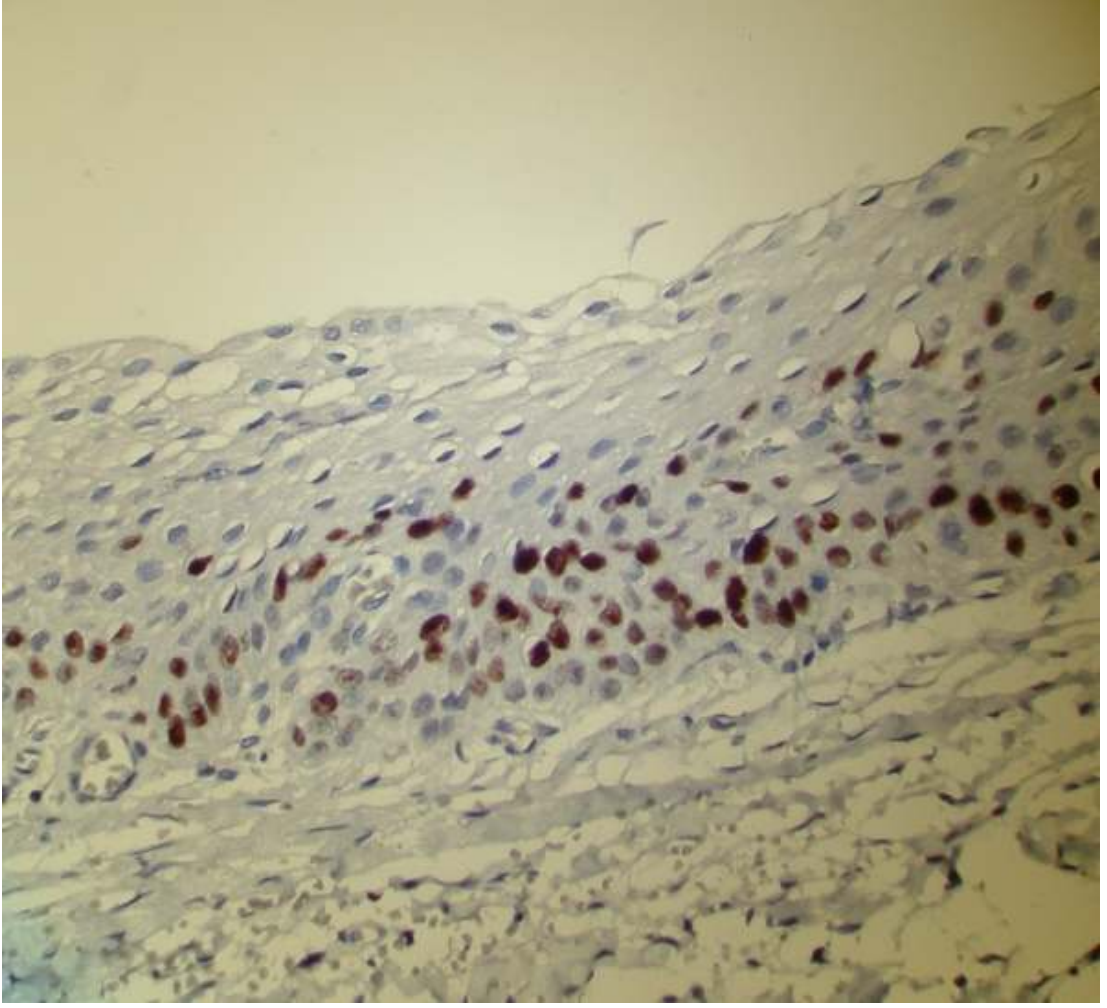
‘0 puan’: boyanma yok

‘1 puan’: zayıf boyanma

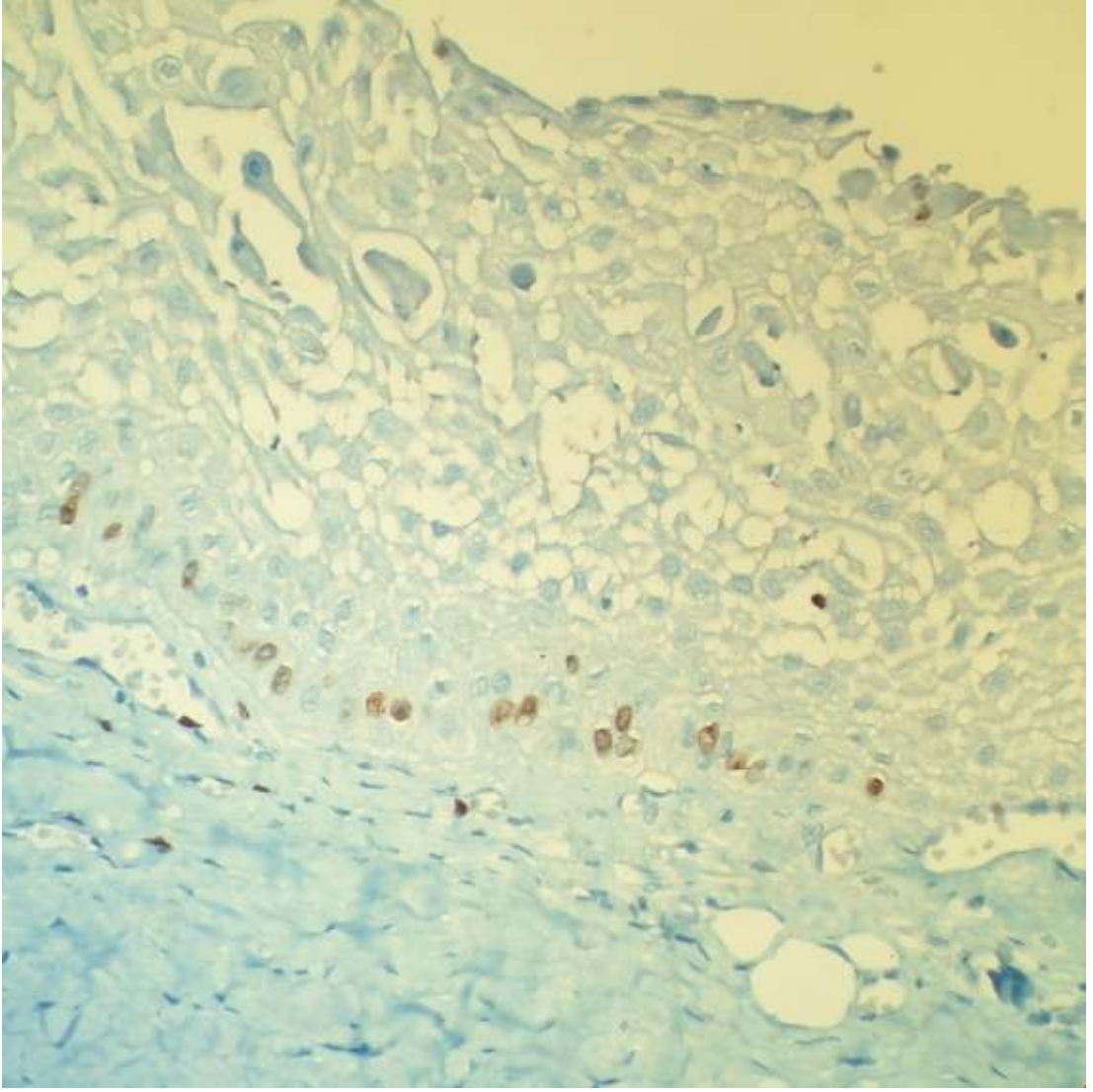
‘2 puan’: orta derece boyanma

‘3 puan’: kuvvetli boyanma (Resim 8, 9, 10, 11, 12).

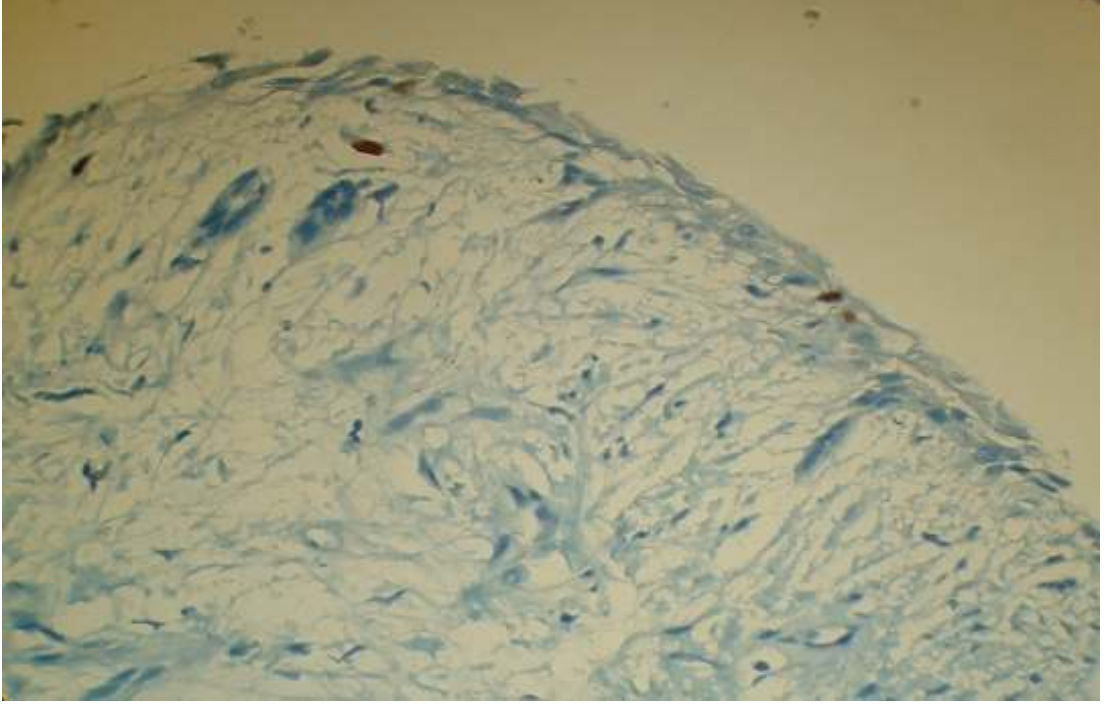
Örneklerin Ki67 ve p53 boyanma skorları, elde edilen toplam skora göre değerlendirildi. Toplam boyanma skoru değeri 4’ten düşük olanlar düşük boyananlar, 4 ve üzeri olanlar yüksek boyananlar olarak iki gruba ayrıldı (Meert et al., 2004). Skorlama manuel olarak yapıldı ve mikroskop altında boyanan hücreler gözle sayılarak yüzdeler belirlendi ve boyanma yoğunlukları yine gözle karşılaştırılarak kaydedildi.



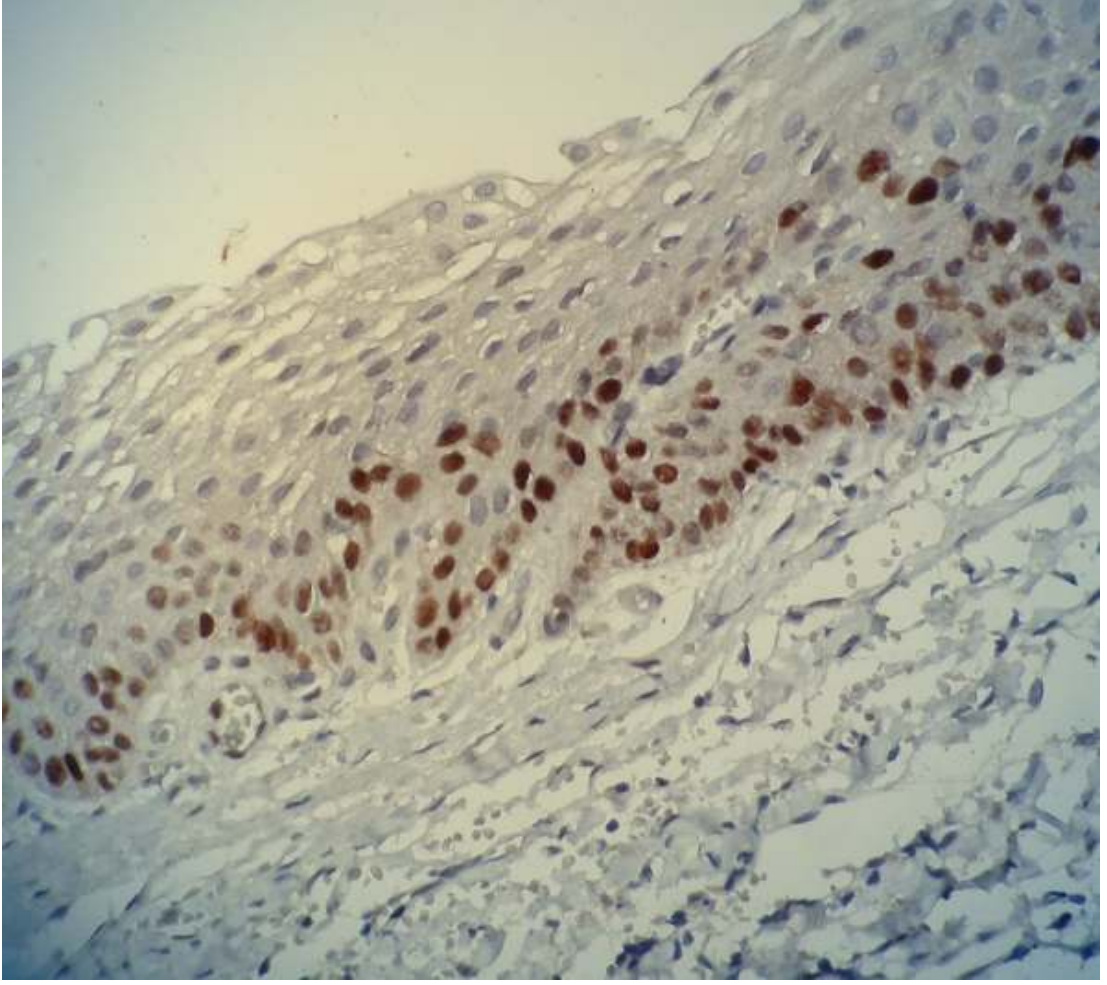
Resim 8: Epitelde bazal ve suprabazal tabakada yüksek Ki67 boyanması. x400



Resim 9: Epitelde bazal tabakada düşük Ki67 boyanması. x400

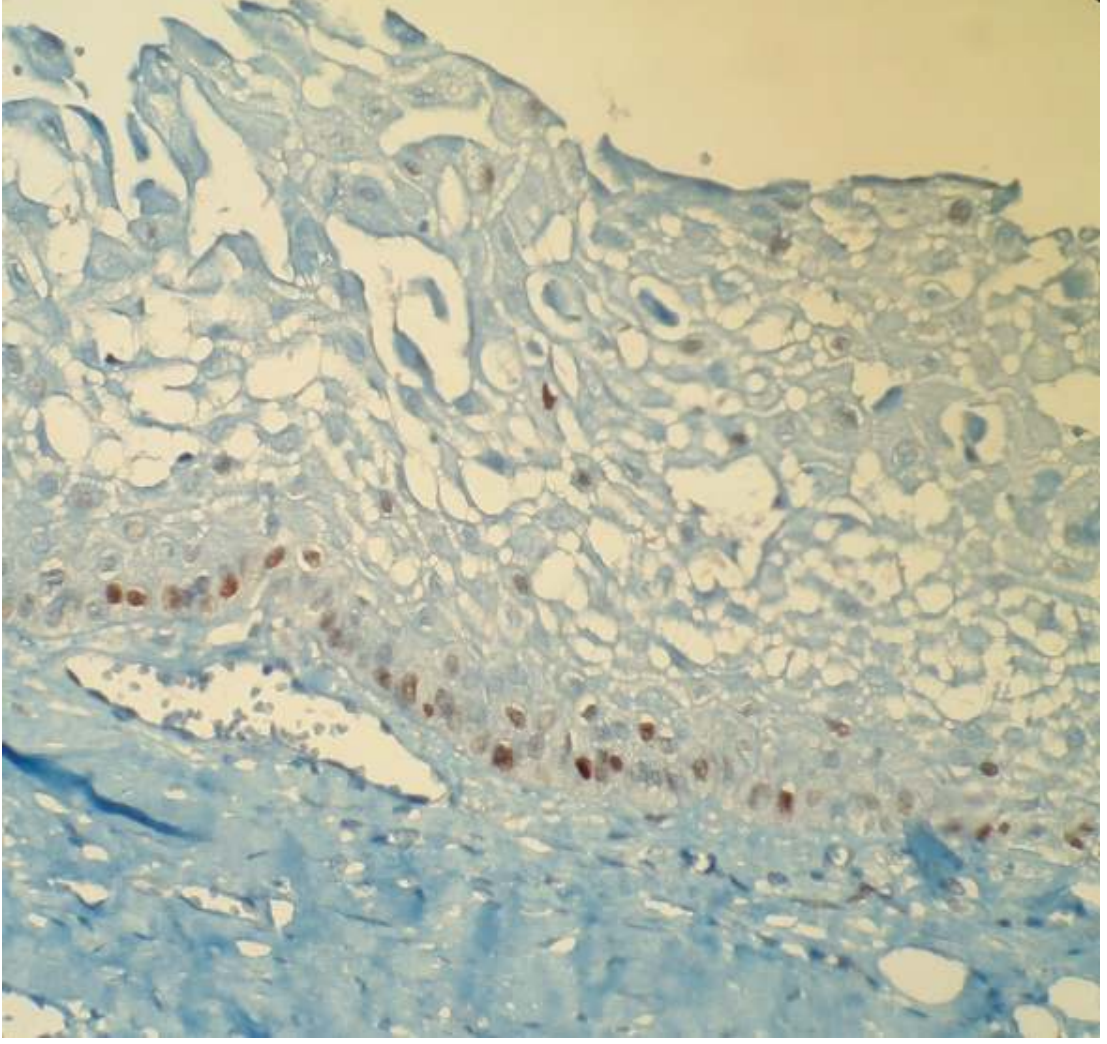


Resim 10: Epitelde seyrek hücrelerde Ki67 boyanması. x400



Resim 11: Epitelde bazal ve suprabazal tabakada yüksek p53 boyanması. x400





Resim 12: Epitelde bazal tabakada düşük p53 boyanması. x400

#### 4.BULGULAR

Çalışmamızda, yaşları 17 – 39 arasında değişen, klinik ve radyografik olarak asemptomatik tam gömük alt yirmi yaş dişlerine sahip, 29 sigara kullanmayan ve 31 sigara kullanan olmak üzere 60 hastadan elde edilen perikoronar foliküller değerlendirilmiştir (Tablo 6). İstatistiksel incelemeler, SPSS 10.0 (Chicago, SPSS Inc. 1999) paket programı kullanılarak yapılmıştır.

Tablo 6. Çalışmaya dahil olan hastaların sosyodemografik özellikleri

	Sayı	Yüzde
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	34	56.7
Erkek	26	43.3
<b>Yaş grubu</b>		
≤22	33	55.0
>22	27	45.0
<b>Sigara kullanma durumu</b>		
Evet	31	51.7
Hayır	29	48.3
<b>Diş pozisyonu</b>		
Distoanguler	3	5.0
Vertikal	11	18.3
Mezioanguler	21	35.0
Horizontal	25	41.7
<b>Yaş ortalaması</b> (23.40±4.97)		

Çalışmaya dahil edilen hastaların %56.7'si kadınlar, %43.3'ünü erkekler oluşturmuştur. Sigara kullanan hastaların %35.48'ini kadınlar oluştururken, %64.52'sini erkekler oluşturdu. Sigara kullanmayan hastaların ise, %79.31'ini kadınlar, %20.69'unu erkekler oluşturmuştur (Tablo 7).

Tablo 7. Cinsiyetlere göre sigara kullanma durumu

Sigara kullanma durumu	Kadın	Erkek	Toplam
Evet	11	20	31
Hayır	23	6	29
Toplam	34	26	60

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması  $23.40 \pm 4.97$  olarak hesaplanmıştır. Sigara kullananların yaş ortalaması  $25.09 \pm 5.20$  olurken, sigara kullanmayanların yaş ortalaması  $21.58 \pm 4.07$  olarak elde edilmiştir (Tablo 8).

Tablo 8. Her iki grubun yaş ortalamaları

<b>Sigara kullanma durumu</b>	<b>Yaş ortalaması</b>	<b>Sayı</b>
<b>Evet</b>	$25.09 \pm 5.20$	31
<b>Hayır</b>	$21.58 \pm 4.07$	29

Sigara kullanan ve kullanmayan gruplarda, Ki67 ve p53 boyanma skorları 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 şeklinde kaydedilerek sigara kullanan ve kullanmayan bireylerin oluşturduğu grupların Ki67 ortalamaları hesaplanmıştır. İki grubun Ki67 skoru ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığını tespit etmek amacıyla t testi uygulanmıştır. Sigara kullanan grubun Ki67 skoru ortalaması, sigara kullanmayan grubun Ki67 skoru ortalamasından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $t=2.63$   $p<0.05$ ) (Tablo 9).

Tablo 9. Her iki grubun Ki67 skoru ortalamaları

<b>Sigara kullanma durumu</b>	<b>Ki 67 ortalama ve ss</b>	<b>Sayı</b>
<b>Evet</b>	$3.93 \pm 2.17$	31
<b>Hayır</b>	$2.48 \pm 2.09$	29

\* $p<0.05$ ,  $t=2.63$

Sigara kullanan ve kullanmayan bireylerin oluşturduğu grupların p53 skoru ortalamaları hesaplanarak her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığına bakılmıştır. Bu amaçla kullanılan t testi sonucunda, sigara içen grubun p53 skoru ortalaması, sigara içmeyen grupla kıyaslandığında anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $t=4.02$   $p<0.05$ ) (Tablo 10).

Tablo 10. Her iki grubun p53 skoru ortalamaları

<b>Sigara kullanma durumu</b>	<b>p53 ortalama ve ss</b>	<b>Sayı</b>
<b>Evet</b>	5.32±1.98	31
<b>Hayır</b>	3.06±2.34	29

\*p<0.05, t=4.02

Araştırma kapsamına alınan bireylerin Ki67 ortalamaları ile p53 skoru ortalamaları arasındaki ilişkinin incelenmesinde Pearson Korelasyon Analizi kullanılmış ve istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde bir ilişki olduğu saptanmıştır (r= 0.497, p=0.001) (Tablo 11). Bu ilişki, Ki67 veya p53 skorlarından biri yükseldiğinde diğerinin de yükselmesi, ya da skorlardan biri düştüğünde diğerinin de düşmesi şeklindedir.

Tablo 11. Ki67 skoru ortalamaları ile p53 skoru ortalamaları arasındaki ilişki

<b>Ki67 ortalamaları</b>	<b>p53 ortalamaları</b>	
	<b>r</b>	<b>p</b>
	0.497	p<0.05

Araştırma kapsamına alınan bireylerin paket yılı ile Ki67 ortalamaları arasında yapılan korelasyon analizinde anlamlı ilişki bulunamamıştır (Tablo 12). Paket yılının artması ya da azalması Ki67 skorunu etkilememektedir.

Tablo 12. Paket yılı Ki67 skoru ortalaması ilişkisi

Paket yılı	Kişi sayısı	Ki67 ortalama
0	29	2.48±2.09
0.13	1	5.00±0.00
0.25	3	4.33±3.78
0.50	2	4.00±0.00
1	4	4.00±2.70
1.50	2	4.50±3.53
2	6	3.66±1.86
3	1	3.00±0.00
4	6	3.50±2.16
5	2	3.00±4.24
7	1	6.00±0.00
8	1	6.00±0.00
10	1	2.00±0.00
15	1	5.00±0.00
<b>Toplam</b>	<b>60</b>	<b>3.23±2.24</b>

Araştırma kapsamına alınan bireylerin paket yılı ile p53 ortalamaları arasında yapılan korelasyon analizinde anlamlı ilişki bulunamamıştır (Tablo 13). Bu bulguya göre, paket yılının artması ya da azalması p53 skorunu etkilememektedir.

Tablo 13. Paket yılı p53 skoru ortalaması ilişkisi

Paket yılı	Kişi sayısı	P53 ortalama
0	29	3.06±2.34
0.13	1	7.00±0.00
0.25	3	6.66±0.57
0.50	2	4.00±1.41
1	4	4.50±3.10
1.50	2	6.50±0.70
2	6	5.33±2.25
3	1	6.00±0.00
4	6	5.50±1.51
5	2	3.00±4.24
7	1	6.00±0.00
8	1	6.00±0.00
10	1	6.00±0.00
15	1	4.00±0.00
<b>Toplam</b>	<b>60</b>	<b>4.23±2.43</b>

Sigara içenlerde, diş pozisyonu ile Ki67 skoru arasında yapılan kıkare analizinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ( $X=13.490$ ,

p=0.762) ( p>0.05) (Tablo 14). Sigara kullanan bireylerde diş pozisyonu Ki67 skorunu etkilememektedir.

Tablo 14. Sigara içenlerde, diş pozisyonu - Ki67 skoru ilişkisi

<b>Ki67 skoru</b>	<b>distoanguler</b>	<b>vertikal</b>	<b>mezioanguler</b>	<b>horizontal</b>	<b>Toplam</b>
<b>0</b>	0	1	1	2	4
<b>2</b>	1	1	0	3	5
<b>3</b>	1	0	1	1	3
<b>4</b>	0	0	1	3	4
<b>5</b>	0	0	3	2	5
<b>6</b>	1	2	2	3	8
<b>7</b>	0	1	1	0	2
<b>Toplam</b>	3	5	9	14	31

\*p>0.05, x=13.490

Benzer olarak sigara içmeyenlerde, diş pozisyonu ile Ki67 skoru arasında yapılan kikare analizinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (X=9.04, p=0.528) ( p>0.05) (Tablo 15). Sonuç olarak sigara içmeyen bireylerde de diş pozisyonu, Ki67 skorunu etkilememektedir.

Tablo 15. Sigara içmeyenlerde, diş pozisyonu - Ki67 skoru ilişkisi

<b>Ki67 skoru</b>	<b>distoanguler</b>	<b>vertikal</b>	<b>mezioanguler</b>	<b>Horizontal</b>	<b>Toplam</b>
<b>0</b>		1	5	4	10
<b>2</b>		0	1	2	3
<b>3</b>		3	1	2	6
<b>4</b>		1	1	2	4
<b>5</b>		1	2	1	4
<b>6</b>		0	2	0	2
<b>Toplam</b>		6	12	11	29

\*p>0.05, x=9.04

Sigara içenlerde, diş pozisyonu ile p53 skoru arasında yapılan kikare analizinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (X=11.096, p=0.890) (p>0.05) (Tablo 16). Sigara içenlerde diş pozisyonu p53 skorunu etkilememektedir.

Tablo 16. Sigara içenlerde, diş pozisyonu - p53 skoru ilişkisi

p53 skoru	distoanguler	vertikal	mezioanguler	Horizontal	Toplam
0	0	0	1	1	2
2	0	0	0	1	1
3	0	1	0	2	3
4	0	0	1	0	1
5	0	0	2	2	4
6	1	3	2	4	10
7	2	1	3	4	10
<b>Toplam</b>	3	5	9	14	31

\*p>0.05, x=11.096

Sigara içmeyenlerde, diş pozisyonu ile p53 skoru arasında yapılan kıkare analizinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (X=12.323, p=0.264) ( p>0.05) (Tablo 17). Sigara içmeyenlerde diş pozisyonu, p53 skorunu etkilememektedir.

Tablo 17. Sigara içmeyenlerde, diş pozisyonu - p53 skoru ilişkisi

p53 skoru	distoanguler	vertikal	mezioanguler	Horizontal	Toplam
0		0	5	4	9
2		1	0	1	2
3		0	0	2	2
4		1	2	3	6
5		2	2	1	5
6		2	3	0	5
<b>Toplam</b>		6	12	11	29

\*p>0.05, x=12.323

Sigara içen ve içmeyen erkekler arasında yapılan kıkare analizinde, Ki67 skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (X=1.879, p=0.931) (p>0.05) (Tablo 18). Sigara içen ve içmeyen kadınlar arasında yapılan kıkare analizinde, Ki67 skoru ilişkisi açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (X=1.911, p=0.928) ( p>0.05) (Tablo 18). Sigara içenler arasında yapılan kıkare analizinde, cinsiyetle Ki67 skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (X=1.879, p=0.931) (p>0.05) (Tablo 18). Sigara içmeyenler arasında yapılan kıkare analizinde, cinsiyetle Ki67 skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (X=2.490, p=0.778) (p>0.05) (Tablo 18).

Cinsiyet, tam gömük alt yirmi yaş dişi perikoronar dokularında Ki67 dağılımı ve yoğunluğunu etkilememektedir. Sigara kullanımı, hemcinslere ait tam gömük alt yirmi yaş dişi perikoronar dokularında Ki67 dağılımı ve yoğunluğunu etkilememektedir.

Tablo 18. Cinsiyet ile Ki67 skoru ilişkisi

Ki67 skoru	Kadın	Erkek	Toplam
<b>Sigara kullanan</b>			
0	1	3	4
2	1	4	5
3	1	2	3
4	1	3	4
5	2	3	5
6	4	4	8
7	1	1	2
<b>Toplam</b>	11	20	31
<b>Sigara kullanmayan</b>			
0	8	2	10
2	2	1	3
3	5	1	6
4	4	0	4
5	3	1	4
6	1	1	2
<b>Toplam</b>	23	6	29

Sigara içen ve içmeyen erkekler arasında yapılan kıkare analizinde, p53 skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ( $X=6.320$ ,  $p=0.388$ ) ( $p>0.05$ ) (Tablo 19). Sigara içen ve içmeyen kadınlar arasında yapılan kıkare analizinde, p53 skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ( $X=2.660$ ,  $p=0.752$ ) ( $p>0.05$ ) (Tablo 19). Sigara içenler arasında yapılan kıkare analizinde, cinsiyetle p53 skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ( $X=6.320$ ,  $p=0.388$ ) ( $p>0.05$ ) (Tablo 19). Sigara içmeyenler arasında yapılan kıkare analizinde, cinsiyetle p53 skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ( $X=2.660$ ,  $p=0.752$ ) ( $p>0.05$ ) (Tablo 19).

Tam gömük alt yirmi yaş dişi perikoronar dokularında p53 dağılımı ve yoğunluğu cinsiyetle ilişkili değildir. Hemcinsler arasında sigara kullanımının, perikoronar dokularda p53 dağılımı ve yoğunluğunu da etkilemediği ortaya çıkmıştır.



Tablo 19. Cinsiyet ile p53 skoru ilişkisi

<b>P53 skoru</b>	<b>Kadın</b>	<b>Erkek</b>	<b>Toplam</b>
<b>Sigara kullanan</b>			
<b>0</b>	0	2	2
<b>2</b>	1	0	1
<b>3</b>	0	3	3
<b>4</b>	0	1	1
<b>5</b>	1	3	4
<b>6</b>	4	6	10
<b>7</b>	5	5	10
<b>Toplam</b>	11	20	31
<b>Sigara kullanmayan</b>			
<b>0</b>	8	1	9
<b>2</b>	1	1	2
<b>3</b>	1	1	2
<b>4</b>	5	1	6
<b>5</b>	4	1	5
<b>6</b>	4	1	5
<b>Toplam</b>	23	6	29

Sigara içenlerde yapılan kıkare analizinde, yaşla Ki67 skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $X=5.113$ ,  $p=0.529$ ) ( $p>0.05$ ) (Tablo 20). Sigara içmeyenlerde yapılan kıkare analizinde, yaşla Ki67 skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $X=4.054$ ,  $p=0.542$ ) ( $p>0.05$ ) (Tablo 20). Bulgularımıza göre, tam gömük alt yirmi yaş dişlerinin perikoronar dokularındaki Ki67 dağılımı ve yoğunluğu yaşla değişmemektedir.

Tablo 20. Yaş ile Ki67 skoru ilişkisi

Ki67 skoru	≤22 yaş	>22 yaş	Toplam
<b>Sigara kullanan</b>			
0	2	2	4
2	1	4	5
3	1	2	3
4	2	2	4
5	1	4	5
6	3	5	8
7	2	0	2
<b>Toplam</b>	12	19	31
<b>Sigara kullanmayan</b>			
0	6	4	10
2	3	0	3
3	5	1	6
4	2	2	4
5	3	1	4
6	2	0	2
<b>Toplam</b>	21	8	29

Sigara içenlerde yapılan kıkare analizinde, yaşla p53 skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $X=2.479$ ,  $p=0.871$ ) ( $p>0.05$ ) (Tablo 21). Sigara içmeyenlerde yapılan kıkare analizinde, yaşla p53 skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $X=2.302$ ,  $p=0.806$ ) ( $p>0.05$ ) (Tablo 21). Tam gömük alt yirmi yaş dışı perikoronar dokularındaki p53 dağılımı ve yoğunluğu yaşla değişmemektedir.

Tablo 21. Yaş ile p53 skoru ilişkisi

P53 skoru	≤22 yaş	>22 yaş	Toplam
<b>Sigara kullanan</b>			
0	1	1	2
2	0	1	1
3	1	2	3
4	0	1	1
5	2	2	4
6	3	7	10
7	5	5	10
<b>Toplam</b>	12	19	31
<b>Sigara kullanmayan</b>			
0	6	3	9
2	1	1	2
3	2	0	2
4	5	1	6
5	4	1	5
6	3	2	5
<b>Toplam</b>	21	8	29

Dokulardaki inflamasyon, dört gruba ayrılarak skorlanmıştır:

0 puan: inflamasyon yok,

1 puan: hafif inflamasyon var,

2 puan: orta derecede inflamasyon var,

3 puan: şiddetli inflamasyon var.

İnflamasyon ile Ki67 skoru arasında yapılan korelasyon analizinde anlamlı ilişki bulunamamıştır ( $p=0.415$ ) ( $p<0.05$ ). İnflamasyon ile p53 skoru arasında yapılan korelasyon analizinde anlamlı ilişki bulunamamıştır ( $p=0.377$ ) ( $p<0.05$ ). Yapılan kare analizinde, sigara kullanım durumu ile inflamasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ( $X=5.541$ ,  $p=0.136$ ) ( $p>0.05$ ) (Tablo22).

Sigara kullanımı, tam gömük alt yirmi yaş dışı perikoronar dokularındaki inflamasyon oluşumunu ve şiddetini etkilememektedir. Bu dokularda inflamasyon varlığı ve şiddeti de, Ki67 ve p53 dağılımı ve yoğunluğunu etkilememektedir.

Tablo 22. İnflamasyon ile Sigara kullanımı ilişkisi

<b>İnflamasyon</b>	<b>Sigara kullanan</b>	<b>Sigara kullanmayan</b>	<b>Toplam</b>
<b>0</b>	21	11	32
<b>1</b>	3	6	9
<b>2</b>	3	4	7
<b>3</b>	4	8	12
<b>Toplam</b>	31	29	60

Yapılan kikare analizinde, sigara kullanımı ile Ki67 proteininin suprabazal ve bazal boyanmaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ( $X=0.098$ ,  $p=0.082$ ) ( $p>0.05$ ) (Tablo 23). Dolayısıyla sigara kullanımı, tam gömük alt yirmi yaş dışı perikoronel doku epiteli tabakalarındaki Ki67 dağılımını etkilememektedir.

Tablo 23. Sigara kullanımı ile Ki67 proteininin hücre katmanı boyanması ilişkisi

<b>Ki67 boyanma</b>	<b>Sigara kullanan</b>	<b>Sigara kullanmayan</b>	<b>Toplam</b>
<b>Bazal boyanma</b>	16	21	37
<b>Suprabazal boyanma</b>	15	8	23
<b>Toplam</b>	31	29	60

\* $p>0.05$ ,  $x=0.098$

Yapılan kikare analizinde, sigara kullanımı ile p53 proteininin suprabazal ve bazal boyanmaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $X=0.126$ ,  $p=0.103$ ) ( $p>0.05$ ) (Tablo 24). Sigara kullanımı, p53 proteininin tam gömük alt yirmi yaş dışı perikoronel doku epiteli katmanlarındaki dağılımını etkilememektedir.

Tablo 24. Sigara kullanımı ile p53 proteininin hücre katmanı boyanması ilişkisi.

<b>p53 boyanma</b>	<b>Sigara kullanan</b>	<b>Sigara kullanmayan</b>	<b>Toplam</b>
<b>Bazal boyanma</b>	9	14	23
<b>Suprabazal boyanma</b>	22	15	37
<b>Toplam</b>	31	29	60

\* $p>0.05$ ,  $x=0.126$

## 5.TARTIŞMA

Gömük yirmi yaş dişi çekimi (özellikle alt yirmi yaş dişleri) en sık uygulanan ağız cerrahisi işlemidir (Adeyemo 2006, Almendros-Marques et al., 2008). Henüz asemptomatik gömük dişlerin çekim kararının verilmesinde ortak bir görüşe ulaşılamamıştır. Çekilmeden bırakılması halinde ileride klinik şikayetlerin oluşma riskinin değerlendirilmesi, asemptomatik dişlerin çekilme kararını etkileyen en önemli kriter olarak düşünülmektedir. Dişin gömüklük derecesi, pozisyonu, hastanın yaşı ve cinsiyetinin ikinci derecede önemli olduğu, aynı zamanda cerrahın deneyiminin çekim kararında etkili olmayacağı belirtilmektedir (Adeyemo 2006, Almendros-Marques et al., 2008).

Asemptomatik gömük alt yirmi yaş dişlerinin rutin çekimi halen tartışmalı bir konu olmakla birlikte bu dişler histopatolojik olarak incelendiğinde %50'sinin kistik değişim gösterdiği tespit edilmiştir. Özellikle 20 yaş üstü ve vertikal gömük dişleri olan hastalarda risk fazladır (Baykul et al., 2005). Saravana and Subhashraj (2008), radyografik olarak sağlıklı görünen gömük alt yirmi yaş dişlerinin histopatolojik incelemesi yapılmış ve %46'sında kistik değişim gözlenmiştir. Glosser and Campbell (1999) ise radyolojik olarak normal görünen gömük alt yirmi yaş dişlerinde dentigeröz kistik değişimi %37 olarak bulmuştur. Yıldırım et al. (2008) yaptıkları bir çalışmada, asemptomatik gömük yirmi yaş dişlerinin perikoronar folikülleri incelendiğinde %23'ünün patolojik değişim geçirdiğini görmüş ve asemptomatik gömük yirmi yaş dişlerinin herhangi bir patolojik oluşuma neden olmadan önce çekilmeleri gerektiği savunmuştur. Yapılan başka bir çalışmada, 153 asemptomatik gömük alt yirmi yaş dişi 5 yıl boyunca takip edilmiş ve sonuçta 48'i çeşitli nedenlerle çekilmiştir. Bunlardan 30'u 5 yıllık takip esnasında perikoronitis oluşumu nedeniyle, 6'sı ortodontik nedenlerle, 4'ü temizleme güçlüğü nedeniyle, 4'ü 2. molar dişte çürüğe neden olduğu için, 2'si çiğneme esnasında ortaya çıkan ağrı nedeniyle, 2'si de temporomandibular eklem rahatsızlığına neden olduğu için çekilmiştir. Yetmişbir sigara kullanan hastanın 13'ünün dişleri çekilmiş ve sigara kullanımı ile gömük alt yirmi yaş dişi patolojileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşılamamıştır (Hill and Walker 2006). Türk popülasyonunda, 2. molar dişte

meydana gelen çürüklerin değerlendirildiği bir çalışmada, asemptomatik gömük yirmi yaş dişinin çekiminin Türkiye gibi gelişmekte olan ülkeler için yüksek masrafa neden olduğu belirtilmiş ve sadece 30°-90° arasında açılanan, yarım retansiyonlu, 2. molar dişin mine-sement sınırıyla kontakta olan yirmi yaş dişlerinin proflaktik çekimi önerilmiştir (Özeç et al., 2009). Gömük alt yirmi yaş dişlerinin alt çene angulusunu zayıflatarak kırık oluşumunu kolaylaştırdığı da belirtilmektedir. Bu nedenle bu dişlerin proflaktik çekimini savunanlar bulunsa da, alt yirmi yaş dişlerinin çekiminin ardından çeneye gelen travmalarda angulus kırıkları yerine kondil kırıklarının meydana geldiği de gösterilmiştir. Kondil kırıkları ise çene kırıkları arasında en fazla komplikasyona neden olan kırık tiplerindedir. Dolayısıyla gömük alt yirmi yaş dişlerinin çekiminin çene kırığı açısından daha riskli sonuçlara yol açacağı belirtilmiştir (Iida et al., 2004). Gömük alt yirmi yaş dişlerinin proflaktik çekimi konusunda ortodontistler arasında da fikir birliği oluşmamıştır, bu konuya yaklaşım ülkeler arasında bile büyük farklar göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde ortodontistlerin verdiği alt yirmi yaş dişi proflaktik çekim kararı, İsveç'tekilerin iki katı kadardır (Tüfekçi et al., 2009).

Son yıllarda asemptomatik gömük yirmi yaş dişlerinin çeşitli patolojilere neden olabilecek potansiyele sahip oldukları rapor edilmiştir. Çalışmalar sadece radyografik ve klinik bulgulara değil, histolojik bulgulara da dayandırılmaktadır (Selinger et al., 1966, Glosser and Campbell 1999, Baykul et al., 2005). Majör komplikasyonların meydana gelme riskinin gömük alt yirmi yaş dişlerinin pozisyonları ile ilgili olduğu, ancak dişler çevresinde oluşan enfeksiyonların pozisyonla ilgili olmadığı belirtilmektedir (Werkmeister et al., 2005). Gömük dişlerin patolojik potansiyellerinden dolayı çekimleri gerekebilmektedir. Bu proflaktik çekimlerin neden olduğu komplikasyonlardan kaçınmak için diş gelişiminin engellenmesini amaçlayan deneysel ve invitro çalışmalar da yapılmıştır (Selinger et al., 1966, Kollar and Baird 1968).

Gömük yirmi yaş dişlerinin perikoronar folikülleri üzerinde yapılan Ki67 ve p53 ile ilgili çalışmalar son derece kısıtlıdır. Bir çalışmada klinik ve radyografik olarak asemptomatik görünen 59 gömük yirmi yaş dişinin folikülleri alınarak immunohistokimyasal yöntemle Ki67 proteini incelenmiştir. Diş foliküllerinde kontrol grubu olan sağlıklı dişeti dokularına oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde

Ki67 proteini dağılımının yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Araştırmacılar, bu bulgulara dayanarak gömük diş foliküllerinin aktif proliferasyon, kistik ve tümöral değişiklik gösterebileceği için, gömük yirmi yaş dişlerinin profilaktik çekimlerinin gerekli olduğunu savunmuşlardır (Cabbar 2006, Cabbar et al., 2008).

Hücrelerin genetik yapılarındaki değişiklikler hasarlı hücrelerin oluşumuna, sonrasında da düzensiz proliferasyonlardan malign lezyonlara kadar çeşitli lezyonların meydana gelmesine neden olmaktadır (Töre 2008). Genetik olayların düzenlenmesinde birçok gen ve protein görev almaktadır (Yang et al., 2006). Ki67 ve p53 birçok çalışmada kullanılmış proliferasyonu gösteren proteinlerdir (Huang et al., 1999, Sittel et al., 1999, Stoll et al., 2000, Max Robinson et al., 2007). Proliferasyonun artması düzensiz büyümenin işaretidir ve premalign lezyonlardaki proliferatif değişiklikler, ilgili lezyonların malign değişimleri hakkında bilgi verebilmektedir (Liu and Klein-Szanto 2000).

Günümüzde Ki67'nin hücre proliferasyonu için hayati öneme sahip olduğu bilinmektedir. Hücre proliferasyonu esnasında bu proteinin sıkı kontrol edilmesi ve düzenlenmesi bu görüşü desteklemektedir. Tüm bunlara rağmen Ki67'nin fonksiyonu henüz tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir (Bridger et al., 1998, Brown and Gatter 2002). Bu proteinin yapısının, fonksiyonu bilinen diğer proteinlere benzememesi nedeniyle, diğer proteinlerle fonksiyon karşılaştırması ya da benzeşmesi yapılamamaktadır. Dolayısıyla henüz Ki67'nin fonksiyonunun belirlenememesinin nedenlerinden birinin bu olduğu düşünülmektedir (Scholzen and Gerdes 2000). Hücre döngüsünün erken G<sub>1</sub> evresinde, hücre çekirdeğinin sentromer ve satellit-DNA bulunan dış bölgelerinde tespit edilmesi nedeniyle DNA'yı organize edici bir görevi olabileceği de düşünülmüştür (Bridger et al., 1998). Bu proteinin hücre çekirdekçiği içinde yapısal rolü olduğu ve hücre döngüsü esnasında ribozom sentezinde görevli olabileceği de bir başka görüştür (MacCallum and Hall 2000). Ki67, hücre döngüsünün S evresinde ortaya çıkmaya başlar. S ve G<sub>1</sub> evresi boyunca miktarı yükselir. Mitoz esnasında en yüksek değerine ulaşır. Hücre bölünmesinin ardından G<sub>1</sub> evresi başlar ve Ki67 bu evre boyunca azalır. (Liu and Klein-Szanto 2000). Diş foliküllerinden gelişen patolojilerde epitel artıklarının reaktif proliferasyonunun rol oynadığı belirtilmekle birlikte patolojik değişim mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Hücre proliferasyonu esnasında miktarı yükselen bir

protein olduğu için, çalışmamızda Ki67 proteini, perikoronel foliküllerde proliferasyonu belirlemek amacıyla kullanılmıştır.

Asıl Ki67 antikorları önceleri yalnızca taze ya da donmuş dokularda kullanılabilirdi iken, daha sonra fikse edilmiş dokularda Ki67'yi tanıyabilen başka antikorlar geliştirilmiştir (Rose et al., 1994, Brown and Gatter 2002). Bu antikorların bulunması, taze dokulara gerek duyulmaksızın arşivde fikse edilmiş cerrahi histolojik dokuların incelenebilmesine ve geniş çaplı yeni araştırmaların yapılabilmesine olanak sağlamıştır (Liu and Klein-Szanto 2000, Brown and Gatter 2002). Böylece immunohistokimya daha ucuz ve daha kolay bir yöntem olması ve çok merkezli çalışmaların yürütülebilmesi gibi avantajlarıyla öne çıkmıştır. Son zamanlarda proliferasyonla ilgili proteinlerin immunohistokimyasal boyanmaları doku proliferasyonunun ölçülmesinde sıklıkla kullanılmaktadır (Liu and Klein-Szanto 2000).

p53, hücre döngüsünde önemli rolü olan, iyi tanımlanmış bir tümör baskılayıcı genidir ve displazilerden malign lezyonlara kadar birçok dokuda mutasyonu gösterilmiştir (Shibata et al., 2002, Çakacı 2007). Özellikle baş ve boyun kanserlerinde yüksek oranda mutasyonlarının görüldüğü rapor edilmiştir (Jin et al., 1998, Narayana et al., 1998). İmmunohistokimyasal çalışmalarla hücrelerin proliferasyon potansiyeli ve malign lezyonlarda tümörün büyüme hızı değerlendirilebilmektedir. Bu durum, tedavinin seyrinde, malignite ve prognozu belirlemede etkili olmaktadır (Uyaroğlu 2006). Tek katlı ve çok katlı epitele sahip diş foliküllerinde yapılan bir çalışmada, her iki grup arasında p53 dağılımı ve yoğunluğu açısından anlamlı fark bulunamamıştır (Matsumoto et al., 2006).

Çalışmamızda tam gömük alt yirmi yaş dışı perikoronel dokularında Ki67 ve p53 proteinleri dağılımının, dokularda kanserojen etkilere neden olan sigara ile ilişkisi araştırılmıştır.

Ki67 ve p53 proteinleri premalign ve malign lezyonlarda parafine gömülerek çalışılabilir (Coltrera et al., 1992, Shin et al., 1994, Uhlman et al., 1996). Araştırmamızda da dokular %10'luk formol içinde fikse edilmiş ve parafin bloklara gömülmüştür. Göğüs kanserlerinde, HER-2/neu onkogeninin immunohistokimyasal ve fluorescence in situ hybridization (FISH) tekniğiyle taranması sonucu, her iki yöntemin aynı sonuçları verdiği ancak FISH yönteminin maliyetinin yüksek olduğu



belirtilmiştir (Jacobs et al., 1999). Aynı onkogen üzerine yapılan bir başka çalışmada, immunohistokimyasal yöntemin ucuz ve kolay uygulanmasına dikkat çekilmiş ve immunohistokimyasal yöntemle yorum yapılamamış, sınırdaki vakalara FISH yönteminin uygulanabileceğinden bahsedilmiştir (Pothos et al., 2008). Literatür taramamız sonucunda Ki67 ve p53 proteinlerinin taranmasında immunohistokimyasal boyama yönteminin en yaygın yöntem olduğunu gördük. Çalışmamızda da hızlı ve ucuz olması, kolay uygulanması, hücre proliferasyonlarını göstermedeki üstünlüğü nedeniyle immunohistokimyasal yöntem kullanılmıştır.

Dokuların incelenmesi esnasında birçok değişik skorlama kullanılabilmektedir. Kimi araştırmacılar hücrelerin boyanma yoğunluğuna göre skor verirken, kimi araştırmacılar ise sadece boyanan hücre oranını dikkate almışlardır (Iamaroon et al., 2004, Abbas et al., 2007, Montebugnoli et al., 2008). Hem boyanan hücre oranı, hem de boyanma yoğunluğu kombine edilerek de kullanılabilmektedir. Her üç yöntem de literatürde kabul görmektedir (Barnes et al., 1998). Çalışmamızda Leake et al. (2000) tarafından önerilen ve Meert et al. (2004) tarafından kullanılan şekilde skorlama yapılmıştır. Böylece hem boyanma yoğunluğu, hem boyanan hücre yüzdesi skorlanmış, ikisinin toplamıyla da bir toplam skor elde edilmiştir. Önerildiği şekilde toplam skorun 4'ün altında olduğu grup negatif, 4 ve üzerinde olduğu grup pozitif olarak nitelendirilmiştir (Meert et al., 2004). Skorlama, manuel ve otomatik olmak üzere iki şekilde yapılabilmektedir. Otomatik skorumanın geniş ölçekli çalışmalarda ve ayırt edilmesi güç hücrelerin skorlanmasında etkili olabileceği düşünülmüştür. İmmunohistokimyasal yöntemle boyanan dokularda yapılan bir çalışmada otomatik ve manuel skorlama arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Choudhury et al., 2009). Bu nedenle; iki skorlama arasında güvenilirlik açısından bir fark görülmediği söylenebilir. Çalışmamızda skorlama manuel olarak yapılmış ve ortaya çıkan sayısal sonuçlar değerlendirilmiştir.

Sittel et al. (1999), orofarinks ve oral kavitedeki skuamoz hücreli karsinomlarda p53 ve Ki67'nin değerli bir prognostik gösterge olmadığını savunmuşlardır. Başka bir çalışmada tümörlerde artan proteinlerin kanser vakalarının dışında da gözlenebileceği ve bu nedenle malign lezyonların tanısında bu proteinleri taramanın etkili bir yöntem olamayacağı ancak prognozun belirlenmesinde kullanılabilecekleri belirtilmiştir (Cüre 2007). Töre (2008), tez çalışmasında, displazi

gösteren ağız dokuları ile sağlıklı ağız dokularını karşılaştırmış, Ki67 ve p53 proteinleri dağılımı arasında anlamlı bir fark bulamamıştır. Sigara ve alkol kullanan ve kullanmayan tümör hastalarının karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, sekonder tümör gelişim riski açısından Ki67 ve p53 insidansları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Farshadpour et al., 2008). Bununla beraber, Macluskey et al. (1999), yaptığı bir araştırmada normal ağız mukozası, displazi ve skuamoz hücreli karsinomlarda Ki67 varlığına bakmış ve displazi ve skuamoz hücreli karsinomlarda Ki67 varlığının, normal ağız mukozasına oranla anlamlı ölçüde yoğun olduğunu gözlemiştir. Ancak displazi ve skuamoz hücreli karsinom kendi arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Sonuç olarak Ki67'nin oral mukozada hücre çoğalmasını çok iyi gösterdiği fakat kendi başına neoplastik değişimi göstermede yeterli olamayacağı belirtilmiştir. Piattelli et al. (2002), yaptığı çalışmada ağız kavitesindeki prekanseröz ve neoplastik dokulardan biopsi almış ve kanseröz değişim ile Ki67 varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulmuştur. Bir başka çalışmada, ağızda normal epitel, hiperkeratoz, premalign displazi ve skuamoz hücreli karsinomlar incelendiğinde, skuamoz hücreli karsinomlardaki Ki67 ve p53 dağılımı, diğer lezyonlara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Premalign displazide de normal mukozaya oranla anlamlı derecede yüksek p53 boyanması gözlenmiştir (Iamaroon et al., 2004). Bloching et al. (2008), çalışmasında tümör hastalarının (larinks karsinomu, hipofaringeal karsinom, orofaringeal karsinom) normal yanak mukozasından ve sağlıklı bireylerin normal yanak mukozasından alınan sürüntü örneklerini incelediğinde Ki67 ve p53 boyanmalarının tümör hastalarında, sağlıklı bireylere oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğunu ortaya çıkarmıştır. Dildeki skuamoz hücreli karsinomlarda yapılan bir başka çalışmada da Ki67 boyanması ile kötü prognoz arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (Xie et al., 1999). Abbas et al. (2007), çalışmasında p53 proteininin oral lezyonlardaki dağılımını şöyle bulmuştur: normal mukoza ve hiperplazi gösteren grupta hücrelerin %50'sinden azı boyanırken, displazi gösteren grupta %30'u ve invaziv karsinomada %47,62'si boyanmıştır. İnvaziv karsinomanın farklı dereceleri arasında p53 boyanması açısından anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. Abbas et al. (2007), yaptıkları çalışmada, p53 proteininin kanser oluşumunda etkili olabileceği sonucuna varmıştır. Ki67 ve p53 proteinleri, tek

başlarına neoplastik değişimi göstermeseler de, patolojik değişimin göstergesi olan proliferasyonu göstermede etkili olduklarından çalışmamızda kullanılmışlardır. Kanser araştırmalarında ve özellikle baş ve boyun kanserlerinde çelişkili sonuçların çıkmasının nedeninin immunohistokimyasal değerlendirme standartlarının değişkenliğine, takip sürelerinin kısalığına ve olgu serilerinin farklılıklarına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Tümörlerin baş ve boyun bölgesinde farklı yerleşimlerde bulunabilmelerinin ve bu yerleşimlere bağlı olarak farklı davranışlar ortaya koyabilmelerinin, p53 ile ilgili farklı sonuçlara ulaşılmasının nedeni olabileceği de öne sürülmektedir (Uyaroğlu 2006). Çalışmamızda aynı bölgede ve aynı özellikte dokular kullanılmış, yerleşim farklılıklarının sonuçları etkilemesini önlemek amacıyla üst yirmi yaş ya da diğer gömük dişlerin folikülleri dahil edilmemiştir. Yarım retansiyonlu gömük yirmi yaş dişlerinin foliküllerinin ağız boşluğuyla ilişkili bulunabileceği ve bu nedenle sigara dumanı ya da diğer çevresel etkenlerden daha fazla etkilenebileceği düşünüldüğünden, bu dişlerin folikülleri de araştırmaya dahil edilmemiştir. Bu bağlamda, sadece ağız boşluğuna açılmamış, tam gömük alt yirmi yaş dişlerinin folikülleri çalışmamıza dahil edilmiştir.

Dentigeröz, radiküler ve odontojenik keratokistler arasında sadece odontojenik keratokistlerde p53 boyanması tespit edilmiştir. Her üç kist arasında en yüksek Ki67 dağılımı ve yoğunluğu da odontojenik keratokistlerde tespit edilmiş ve keratokistlerin benign bir neoplazm olarak değerlendirilebileceği belirtilmiştir (Shear 2002). Odontojenik kistler üzerinde yapılan bir çalışmada, odontojenik keratokistlerde, radiküler ve dentigeröz kistlere oranla Ki67 ve p53 boyanması istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur. Bu durumun odontojenik keratokistlerin prognozunun kötü olmasına ve agresif bir oluşum olmasına bağlı olabileceği belirtilmiştir. Aynı çalışmada normal ağız mukozası, radiküler kist ve dentigeröz kist her iki protein açısından değerlendirildiğinde aralarında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Gadbail et al., 2009). Suzuki et al. (2005), çalışmasında periapikal iltihabi lezyonların patofizyolojik aktivitesinde apoptozis ile ilgili faktörlerin etkili olabileceğini öne sürmüştür. Odontojenik keratokistlerde yapılan bir çalışmada iltihaplı ve iltihaplanmamış keratokist kapsüllerinin epitellerinde Ki67 proteini boyanmaları karşılaştırılmış ve iltihaplı kist kapsüllerinde Ki67 proteininin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu belirtilmiştir (de Paula et al., 2000).

Yine odontojenik keratokistlerde yapılan bir çalışmada orta ve ileri derece inflamasyon gösteren metaplastik epitelde Ki67 artışı tespit edilmesine rağmen bu kistlerde epitelin genel proliferasyonu ile inflamasyonun ilgili olmadığı belirtilmiştir (Kaplan and Hirshberg 2004). Gömük alt yirmi yaş dişi folikülleri ve dentigeröz kist epitelleri üzerinde yapılan bir çalışmada, inflamasyon gösteren foliküllerde inflamasyon göstermeyenlere oranla Ki67 proteininde istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edilmiştir. Aynı çalışmada dentigeröz kist epitellerindeki Ki67 boyanması, gömük alt yirmi yaş dişi foliküllerindeki boyanmaya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Kistik değişimlerin de Ki67 boyanmasını etkileyebildiği bu çalışmada rapor edilmiştir (Edamatsu et al., 2005). Çalışmamızda özellikle klinik ve radyolojik olarak asemptomatik tam gömük yirmi yaş dişi foliküllerinde inceleme yapılmıştır. Çalışmamıza dahil ettiğimiz dokuların histopatolojik incelemesi yapılmış ve literatürde “kistik değişiklik” olarak bahsedilen birkaç sıra stratiye skuamoz epitelle dōşeli dens bağ dokusu duvarı gözlenememiştir (Rakprasitkul 2001). İnflamasyon açısından örnekler incelendiğinde, dokular; inflamasyon göstermeyenler, az inflamasyon gösterenler, orta derece inflamasyon gösterenler ve yoğun inflamasyon gösterenler olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Sigara kullanımıyla inflamasyon arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Dolayısıyla sigara kullanımının tam gömük alt yirmi yaş dişlerinin perikoronar dokularında inflamasyonu etkilemediği düşünülebilir. Çalışmamızda ayrıca inflamasyon derecesi ile Ki67 ve inflamasyon derecesi ile p53 skorları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu sonuçlara dayanarak perikoronar dokulardaki inflamasyonun Ki67 ve p53 proteinleri dağılımını etkilemediği söylenebilir.

Sigara tütün ürünlerinden biridir. İçilmeden kullanılan tütün ürünleri de bulunmaktadır. Kahramanmaraş’a özgü böyle bir tütün ürününün oral mukozadaki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, Ki67 proteini boyanmasının, bu ürünü kullananlarda kullanmayanlara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu rapor edilmiştir (Bakarış et al., 2007). Bir başka tütün ürünü olan İskandinav enfiyesinin ağız mukozasında meydana getirdiği değişiklikler incelendiğinde Ki67 ve p53 dağılımı açısından kontrol grubu ile enfiye kullanan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu ürünün farklı bir mekanizmayla epitelde

kalınlaşmaya neden olduğu bildirilmiştir (Merne et al., 2002). Farklı tütün ürünlerinde farklı sonuçların elde edilebileceği düşünülerek ve dünyada en yaygın olarak kullanılan tütün ürünü olması nedeniyle çalışmamızda tütün ürünü olarak yalnız sigaraya yer verilmiştir (Lodovici and Bigagli 2009).

Yaptığımız çalışmada sigara içen ve içmeyen bireylerin perikoronel foliküllerinde Ki67 ve p53 proteinlerinin skorları incelendiğinde, sigara içen bireylerde Ki67 proteininin yüksek dağılımı %51.61 olurken, içmeyenlerdeki yüksek dağılım %34.48 olmuştur; sigara kullananların Ki67 skoru ortalaması  $3.93 \pm 2.17$ , kullanmayanların ortalama skoru  $2.48 \pm 2.09$  olarak hesaplanmıştır. Benzer şekilde p53 proteininin dağılımı incelendiğinde sigara içen grupta yüksek dağılım %80.64 ve sigara içmeyen gruptaki yüksek dağılım da %48.27 olmuştur. Sigara kullananların p53 skorları ortalaması  $5.32 \pm 1.98$ , kullanmayanların p53 skoru ortalaması  $3.06 \pm 2.34$  olarak hesaplanmıştır. Çıkan sonuçlara göre her iki protein için de sigara içen bireylerde, içmeyenlere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek skorlar elde edilmiştir. Sonuç olarak sigara kullanımı, hem proliferasyonu belirlemede iyi bir gösterge olarak kabul edilen Ki67'yi, hem de hücre döngüsünü düzenleyen bir tümör baskılayıcı gen olan p53'ün mutasyonunu artırmaktadır, denilebilir. P53 geninin mutasyonunun artması, hasar görmüş hücrelerin çoğalma fonksiyonlarının devam etmesi ve apoptozis mekanizmalarının bozularak ömürlerinin uzaması anlamına gelmektedir. P53 geninin mutasyonuna bağlı olarak hasarlı hücreler kontrolsüz proliferasyon göstermektedir (Pellegata et al., 1996, Popov et al., 1997, Israels and Israels 1999). Bulgularımıza dayanarak, sigara içen bireylerde klinik ve radyolojik olarak asemptomatik gömük alt yirmi yaş dışı perikoronel folikülünün patolojik değişiklik gösterme ihtimalinin, sigara içmeyenlerden daha fazla olduğunu düşünmekteyiz.

Ki67 ve p53 proteinleri hücre çekirdeğinde görevli proteinlerdir ve epitel tabakalarında farklı dağılımlar gösterebilmektedirler (Brown and Gatter 2002, Boehme and Blattner 2009). Max Robinson et al. (2007) yaptıkları çalışmada, ağız skuamöz hücreli karsinomlarının rezeksiyonunun ardından, yumuşak doku defektini tamir etmek için kullandıkları serbest deri greftinde ve normal ağız mukozasında Ki67 ve p53 boyanmasını araştırmışlardır. Greftten ve tümöre komşu dokulardan alınan, displazi gösteren epitellerde Ki67 ve p53 boyanması bazal tabaka üzerindeki hücre katmanlarında da gözlenirken, displazi göstermeyen epitellerde Ki67

boyanması bazal tabakada kalmış ve p53 boyanması görülmemiştir. Bazal tabakayı aşan boyanmaların, sözkonusu epitelin malign değişim potansiyelinin yüksek olduğu anlamına gelebileceği ifade edilmiştir. Ağızdaki normal mukoza, benign lezyonlar, premalign lezyonlar ve skuamoz hücreli karsinomların karşılaştırıldığı bir çalışmada, p53 boyanması normal epitelin, kronik inflamasyon gösteren epitelin ve fibröz hiperplazi gösteren mukoza epitelinin bazal hücrelerinde; displazi gösteren epitelde ve bazal ve suprabazal hücrelerde, kanser epitelinde ise tüm bölgelerde gözlenmiştir. Sağlıklı epitelde p53 proteini dağılımı genellikle sınırlanmıştır ve bazal seviyeyi geçmemektedir (Abbas et al., 2007). Liu and Klein-Szanto (2000), yaptığı çalışmada ağızdaki premalign lezyonların epiteli ile normal mukoza epitelini karşılaştırmıştır. Normal mukoza epitelinde Ki67 boyanması bazal ve parabazal (bazal hücrelerin üzerindeki iki sıra) hücrelerde gözlenirken, displastik lezyonların epitelleri incelendiğinde, bazal ve parabazal hücrelerin yanı sıra yüzeysel epitelyum hücrelerinde de Ki67 boyanması gözlenmiştir. Başka bir çalışmada ise ağızda Ki67 ve p53 proteinlerinde, hiperkeratozda ve premalign lezyonlarda bazal ve suprabazal boyanma, normal mukozada bazal boyanma, skuamoz hücreli karsinomlarda epitel hücrelerinin genelinde yaygın bir boyanma gözlenmiştir (Iamaroon et al., 2004). Bazal tabakayı geçen boyanmaların premalign lezyonlarda ve malign değişim riski olan lezyonlarda daha sık ortaya çıktığı belirtilmektedir (Shin et al., 1994, Cruz et al., 1998, Thomson et al., 2002). Bu tür boyanmaların rekürrens ve servikal lenf metastazı gibi kötü klinik gidişatın en önemli işaretlerinden biri olabileceği de ifade edilmektedir (Thomson et al., 2002). Uhlman et al. (1996), çalışmasında laringeal epiteldeki lineer bazal p53 boyanmasının kanser gelişimi için bir uyarıcı olabileceğinden bahsetmiştir. Çalışmamızda sigara içenler ile içmeyenler arasında, Ki67 proteinin hücre katmanlarındaki dağılımı açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Benzer şekilde sigara içenler ile içmeyenler arasında, p53 proteininin hücre katmanlarında dağılımı açısından da anlamlı bir farka ulaşılamamıştır. Sonuç olarak, sigara kullananların tam gömük yirmi yaş dişi perikoronar dokularında Ki67 ve p53 dağılımı ve yoğunluğunun sigara kullanmayanlarla kıyaslandığında yüksek çıkması, sigara kullanımının tam gömük alt yirmi yaş dişi perikoronar dokularında patolojik değişikliklerin oluşma riskini artırdığını göstermektedir. Ancak Ki67 ve p53'ün sigara içen ve içmeyen grupta

hücre katmanlarına dağılımı arasında anlamlı fark bulunmaması, asemptomatik tam gömük yirmi yaş dışı folikülünde premalign ya da malign patolojik değişikliklerle sigara ilişkisini belirlemede, erken dönemde Ki67 ve p53'ün etkili olmadığını düşündürebilir. Çalışmaya katılan hastaların %38.33'ünde bazal tabaka ile beraber diğer hücre katmanlarında Ki67 boyanması, %61.66'sında da bazal tabaka ile birlikte diğer hücre katmanlarında p53 boyanması gözlenmiştir. P53'ün normal ağız mukozası ve ağzın benign lezyonlarında sadece bazal tabakada gözlendiği, ancak premalign lezyonlarda %20 oranında suprabazal boyanma gösterdiği ifade edilmiştir (Cruz et al., 1998). Ki67'nin displazi ve karsinomlarda %30'ların üzerinde suprabazal boyanma, normal ağız mukozasında ise %20'lerde suprabazal boyanma gösterdiği belirtilmektedir (Thomson et al., 2002). Araştırmamızda dokularda gözlenen suprabazal Ki67 ve p53 boyanmaları yukarıdaki çalışmalarla kıyaslandığında premalign ya da malign lezyonlar seviyesindedir. Çalışmamızda Ki67 proteininin epitel tabakalarında dağılımının suprabazal tabakada %38'lere, p53'ün ise %60'ların üzerine çıkması, tam gömük alt yirmi yaş dışı perikoronar dokularında premalign ya da prognozu kötü patolojilere dönüşüm riskinin olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda sigara kullanan ve kullanmayanlarda suprabazal boyanma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamaması, sigara içilirse de, radyografik ve klinik olarak asemptomatik tam gömük alt yirmi yaş dışlarının çekiminin gerekebileceğini göstermektedir.

Baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomlarında yapılan bir çalışmada, sigara ve alkol kullanan hastaların tümöre komşu sağlıklı mukozalarında, sigara ve alkol kullanmayanlara oranla p53 boyanmasının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu, ancak iki grup arasında Ki67 boyanması açısından anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir (Farshadpour et al., 2008). Yine baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomlarında yapılan bir çalışmada, sigara içen, içmeyen ve sigarayı bırakmış olan kanserli hastalar ile sigara içen, içmeyen ve sigarayı bırakmış olan sağlıklı hastaların ağız mukozalarından ve tümöre komşu normal mukozadan örnek alınarak immunohistokimyasal inceleme yapılmıştır. Sonuçta tümöre komşu normal mukoza örneklerinde Ki67 boyanması, normal ağız mukozası örneklerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ve epitelin alındığı bölgenin Ki67 boyanması açısından önemli olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca çalışmada yaş ve

cinsiyete göre Ki67 dağılımında bir fark gözlenmemiştir. Aynı çalışmada, kanseri bulunmayan sağlıklı bireylerin ağız mukozası örnekleri incelendiğinde sigara içenlerde daha yüksek Ki67 boyanması gözlenmiştir (van Oijen et al., 1998). Ağır sigara içicilerinin (5 yıldan uzun süre günde 20'den fazla sigara içen bireyler) normal ağız mukozalarında yapılan bir başka çalışmada ise yüksek oranda p53 mutasyonu varlığı gösterilmiş ve malign değişimlerin erken döneminde p53 insidansının yükselebileceği belirtilmiştir (Ayan 2000). Çalışmamızda da, sigara kullanımının tam gömük alt yirmi yaş dışı perikoronar foliküllerinde p53 mutasyonunu ve Ki67 dağılımı ve yoğunluğunu, dolayısıyla hücre proliferasyonunu artırdığı gözlenmiştir. Bu açıdan çalışmamızın sonuçları bu çalışmaları desteklemektedir. Sigara ile ilişkili p53 ve Ki67 çalışmaları genellikle baş ve boyun kanserlerinde daha fazladır. Bu çalışmalardan görüldüğü üzere alınan doku örnekleri sigara dumanı ile doğrudan etkilenen ağız mukozası ya da farinks mukozası kaynaklı olmaktadır. Yaptığımız çalışmada tam gömük alt yirmi yaş dişlerinin perikoronar folikülleri, yani sigara dumanıyla doğrudan temas etmeyen bir dokuda inceleme ve değerlendirme yapılmıştır. Değerlendirme sonucunda bu dokuların da sigaradan etkilenerek sigara kullanmayanlara kıyasla yüksek patolojik potansiyele ulaşabildikleri görülmüştür. Bu yönüyle sigaranın mukoza altında yer alan başka epitel dokularını da etkileyebileceği ve bu dokularda da proliferasyona neden olabileceği ihtimalinden söz edilebilir.

Sigara kullanımı, ağız kanserlerinin oluşumunda majör risk faktörlerinden biridir (Assis et al., 2005, Warnakulasuriya 2009). Gelişmiş ülkelerde kanserden ölümlerin %30'una sigara neden olmaktadır (Hecht 2008). Sigaranın akciğer kanserine neden olduğu bilinmektedir. Geniş epidemiyolojik çalışmalar, sigaranın burun, ağız, orofarinks, hipofarinks, larinks, yemek borusu, pankreas, mesane, böbrek, mide, karaciğer, kalın bağırsak ve serviks kanserleriyle de ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Jemal et al., 2008). Kanserojen maddelerin çoğunun sigara dumanının ana akımında yer aldığı belirtilmiştir (Smith et al., 2000). Ağızda sigaraya bağlı sadece kanser oluşmaz. Mukoza lezyonları, periodontal hastalıklar, dudak ve damak yarıkları için de sigara risk faktörü olarak ortaya çıkmaktadır (Winn 2001). Yanak mukozasında sigaranın genetik ve genetik olmayan birçok değişikliğe neden olduğu çeşitli yöntemlerle gösterilmiştir (Proia et al., 2006).



Sigaranın etki mekanizmasıyla ilgili birçok deneysel çalışma yapılmıştır. Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada sigaranın bazal hücre bütünlüğünün bozulması, hücre zarında organizasyon bozuklukları gibi hücresel değişikliklere neden olduğu rapor edilmiştir (Caldeira et al., 2007). Assis et al. (2005), çalışmasında 75 gün sigara dumanına maruz bırakılan sıçanlarda kontrol grubuna göre dil mukozalarında artmış proliferasyona ve histopatolojik değişikliğe rastlamamış ancak keratinositlerde bazı hücresel değişiklikler gözlemiştir. Bu çalışmalar genellikle kısa dönem çalışmalarıdır. Daha önce de belirtildiği gibi sigara kullanımının dozu ve süresi, kanserojen ve patolojik değişiklikleri artırmaktadır. Sigara içen ve bırakan bireylerin tümöre komşu normal mukozalarında ve ağız mukozalarında yüksek Ki67 proteini tespit edilmiş ve uzun süre sigara kullanımının hücre döngüsünde geri dönüşümsüz değişikliklere neden olabileceği savunulmuştur (van Oijen et al., 1998). Farklı çalışmalarda ise ağız kanseri riskinin kullanılan tütün miktarı ve kullanım zamanı arttıkça artacağı, sigara bırakıldığında riskin de azalacağı belirtilmiştir (Hayes et al., 1999, Winn 2001). Schlecht et al. (1999), sigarayı bıraktıktan 10 yıl sonra bile sigara kullanmamışlara göre ağız kanserlerine yakalanma riskinin 3 kat fazla olduğu belirtmiştir. Hayes et al. (1999) da sigara bırakıldıktan ancak 19 yıl sonra etkilerinin ortadan kalktığına dikkat çekmiştir. Peto et al. (2000), orta yaşta sigarayı bırakan bireylerin çoğunda akciğer kanseri riskinin düşeceği belirtmiştir. Bu çalışmalardan da anlaşıldığı gibi, sigara kullanımı bırakıldıktan sonra hücrede meydana gelen değişiklikler geriye dönmeyebilir. Bu değişiklikler geriye dönse bile, bu değişim uzun yıllar almaktadır. Dolayısıyla, sigarayı bir dönem kullanıp bırakmış bireylerin gömük yirmi yaş dişlerinin perikoronar dokularından kaynaklanacak patolojik oluşumların insidansı, hiç kullanmamışlara oranla daha yüksek olabilir ve bu dişlerin de profilaktik çekimleri gerekebilir.

Kanserin gelişiminde hücre döngüsündeki değişikliklerin rolü büyüktür. Kanserojen maddeler, bu döngüde görev alan proteinleri etkileyerek kontrolsüz proliferasyonlara sebep olabilmektedir (Töre 2008). Sigara, içerdiği kanserojen maddelerin DNA'ya bağlanarak hasara neden olması ile hücresel değişiklikleri başlatır ve bu değişim kanser oluşumunun yolunu açar (Peluso et al., 1997). Aynı zamanda sigaranın onkogenleri aktive edip kanser baskılayıcı genleri baskılama

özelliği vardır. Onkogen ve tümör baskılayıcı gen sisteminde oluşturduğu 10-20 mutasyonun akciğer kanseri gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir (Öztuna 2004). Sigaranın içerdiği kanserojen maddelerden biri olan poliaromatik hidrokarbonların metabolitlerinden benzo(a)pirendiolepoksitin, insan kanser hücrelerinde p53 geninde mutasyonlara neden olduğu belirtilmiş ve sigara kullanan akciğer kanserli hastalarda p53 boyanması saptanmıştır (Denissenko et al., 1996). Yine üretra ve larinkste yapılan çalışmalar da bu çalışmayı destekler niteliktedir (Golusinski et al., 1997, Kuroda et al., 2003). Sigara ve alkol kullanan bireylerin baş ve boyun skuamoz hücreli karsinomlarına komşu bölgelerdeki mukozada normal p53 proteini (mutasyona uğramamış form) yoğun olarak gözlenmektedir. Bunun nedeninin kronik sigara kullanımının ya da mutasyona uğramış p53 proteinin yarattığı genotoksik stres olabileceği düşünülmüştür (Farshadpour et al., 2008).

Sigaranın gömük alt yirmi yaş dişlerinin perikoronar foliküllerinde meydana getirdiği hücresel değişikliklerle ilgili çalışmalar az sayıdadır. Özarlan (2009), bu konuda yaptığı çalışmada sigara kullanan bireylerin tam gömük alt yirmi yaş dişi perikoronar foliküllerinde, kullanmayanlara oranla epidermal büyüme faktörü reseptöründe istatistiksel olarak anlamlı derecede artış gözlemiş ve sigaranın gömük alt yirmi yaş dişlerinin perikoronar foliküllerinden gelişebilecek kistik ve tümöral değişiklik riskini artırabileceğini belirtmiştir. Çalışmamızda sigara kullanan grubun Ki67 ve p53 skoru ortalamalarının kullanmayan gruba oranla yüksek çıkması, Özarlan'ın çalışmasının bulgularını desteklemektedir.

Xie et al. (1999), AgNOR ile Ki67'yi taradıkları çalışmalarında, dilde görülen skuamoz hücreli karsinomların prognozunun belirlenmesinde, tek başına hücre çoğalmasını ya da apoptozu gösteren proteinlere oranla, her ikisinin kombinasyonunun daha anlamlı sonuçlar verdiğini ifade etmiştir. Kushner et al. (1997), ağız tabanındaki epitelyal displazilerde Ki67 ve p53 skorlarını karşılaştırmış ve bu iki protein arasında kuvvetli bir ilişki bulunduğunu belirtmişlerdir. Max Robinson et al. (2007), çalışmasında p53 ve Ki67 proteininin ilişkisine baktığında, epitelyal displazi ile birlikte p53 ve Ki67 proteininin artış gösterdiği belirlemiş ve benzer boyanmaların meydana geldiğini ifade etmiştir. Kudo et al. (2003) ise yaptıkları çalışma sonucunda primer ve metastatik tümörlerde yüksek p53 ve Ki67 dağılımı olduğunu göstermiş ve bu durumun kanserin erken tanısında rol

oynayabileceğini bildirmiştir. Bu bulgunun p53'ün kanser gelişiminin erken döneminde yükseldiğini bildiren çalışmaları da desteklediğini belirtmişlerdir. Başka bir çalışmada da, ağız skuamoz hücreli karsinomlarında, Ki67 ve p53 proteininin displazilere kıyasla anlamlı derecede yüksek dağılım gösterdiği belirtilmiştir (Töre 2008). Proliferasyonu gösteren proteinler ile mutasyona uğramış tümör baskılayıcı proteinlerin birlikte taranması, kanser açısından yüksek riskli hastaların tanımlanmasında daha etkili bir metod olabilir. Ki67 ve p53 proteinlerinin hücrede birlikte yükselmesi, tek başına Ki67 ya da p53'ün yükselmesinden daha anlamlı bir bulgudur (Xie et al., 1999, Max Robinson et al., 2007). Çalışmamızda, sigara içen ve içmeyen grupta Ki67 ve p53 proteinlerinin dağılımları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu sonuç, sigara kullanımına bağlı olmaksızın her iki proteinin dokudaki yoğunluğunun birlikte arttığı ya da azaldığını göstermektedir. Sigara kullananlarda, her iki proteinin dağılımı ve yoğunluğu daha yüksek değerlere ulaşmakta, dolayısıyla folikülün patolojik değişiklik riski de artmaktadır. Sigaranın bu dokulardaki patolojik ve kanserojen etkisi iki önemli gösterge ile ortaya koyulmuştur.

Sigara akciğer kanserlerindeki mutasyonun baş sorumlusu kabul edilmektedir (Hecht 2002, Toyooka et al., 2003). Akciğer kanserlerinin gelişiminde cinsiyetin önemli rolü olduğu belirtilmektedir (Belani et al., 2007). Bir araştırmada, akciğer kanseri açısından kadınların erkeklere oranla tütünde bulunan kanserojen maddelere daha duyarlı olduğu ortaya çıkmıştır (Henschke et al., 2006). Akciğer kanserinden ölümlerin kadınlar arasında yaygınlaşması ile sigara kullanımının yaygınlaşması arasında paralellik gözden kaçmamıştır (Pauk et al., 2005). Kadınlarda erkeklere oranla sigaraya bağlı ağız kanseri gelişme riskinin daha fazla olduğu da söylenmektedir (Leite and Koifman 1998, Hayes et al., 1999). Tütün kanserojenlerine ve tütüne bağlı oluşan gen mutasyonlarına karşı erkeklerin ve kadınların farklı cevap verebileceği düşünülmüştür (Hotta et al., 2009). Bu genetik değişimlerde, büyümeyi tetikleyen cinsiyet hormonlarının, tütüne bağlı kanserojenlere duyarlılığı etkilemesinin rol oynayabileceği ifade edilmektedir (Hotta et al., 2009). Araştırmaların sonuçlarına göre sigara içen kadınlar ile sigara içen erkekler arasında mutasyonel değişiklikler açısından anlamlı farklar bulunmaktadır ancak sigara içen erkekler ile içmeyen erkekler arasında ise mutasyonel değişiklikler

açısından çok büyük farkların bulunmadığı belirtilmektedir (Toyooka et al., 2003). Özarslan (2009), asemptomatik tam gömük alt yirmi yaş dışı foliküllerinde yaptığı çalışmada, sigara kullanan kadınların perikoronal foliküllerinde epidermal büyüme faktörü reseptörü dağılımının sigara kullanmayan kadınlara kıyasla daha yüksek olduğunu belirtmiş ve kadınların perikoronal foliküllerinin sigaraya daha hassas olduğunu, sigara kullanan kadınlarda perikoronal dokulardan gelişebilecek patolojik değişiklik riskinin erkeklere göre daha yüksek olduğunu belirtmiştir. Çalışmamız randomize bir çalışma olup kadın ve erkek sayısı homojen dağılım göstermemektedir. Bununla birlikte, araştırmamızda, sigara içen erkek ve kadınlar arasında da p53 ve Ki67 proteinleri yoğunluğu açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Sigara içen ve içmeyen erkekler arasında Ki67 ve p53 dağılımı açısından da anlamlı bir fark bulunamamıştır. Benzer şekilde sigara içen ve içmeyen kadınlar arasında da Ki67 ve p53 dağılımı açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu sonuç, tam gömük alt yirmi yaş dişlerinin perikoronal dokularında Ki67 ve p53 dağılımının cinsiyetle ilişkili olmadığı şeklinde yorumlanabilir.

Hayes et al. (1999), günlük sigara tüketimi arttıkça ağız kanserlerine yakalanma riskinin de arttığını ifade etmiştir. Başka bir çalışmada, erkeklerde sigara paket yılı arttıkça akciğer kanserine karşı kullanılan bir ilaca cevabın da azaldığı belirtilmiştir (Hotta et al., 2009). Bloching et al. (2008) ise sigara paket yılı ile Ki67 dağılımı arasında pozitif korelasyon gözlemiştir. Akciğer kanserli 2 010 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada sigara paket yılı arttıkça hayatta kalma süresinin azaldığı belirtilmiştir (Janjigian et al., 2010). 1 761 larinks, 2 453 farinks, 1 990 ağız kanserli hasta üzerinde yapılan çalışmada kısa dönemde yoğun sigara içilmesinin, uzun dönem az miktarda sigara içilmesine oranla kanser açısından daha riskli olduğu açıklanmıştır (Lubin et al., 2009). Lazarus et al. (1998), 80 adet ağız skuamoz hücreli karsinomu incelemiş, sigara paket yılı 30'un üzerinde olan hastalarda, 30 ve altında olan hastalara oranla p53 boyanmasının anlamlı derecede yüksek olduğunu ortaya çıkarmıştır. Başka bir çalışmada akciğer kanserinde p53 boyanması ile sigara paket yılı arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (Tammemagi et al., 2000). Özarslan (2009), çalışmasında tam gömük alt yirmi yaş dişlerinin perikoronal foliküllerinde sigara paket yılı ile epidermal büyüme faktörü reseptörü dağılımının ilişkisini incelemiş, bu ilişki erkeklerde anlamlı çıkarken kadınlarda anlamlı çıkmamıştır.

Yaptığımız çalışmada sigara paket yılı ile Ki67 proteini dağılımı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Benzer olarak p53 proteini dağılımı ile sigara paket yılı arasında da anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Sigara paket yılı ile p53 ve Ki67 ilişkisini perikoronel foliküllerde araştıran bir çalışmaya rastlayamadık. Perikoronel dokularda, akciğer ve ağız mukozası dokularından farklı olarak sigara paket yılının Ki67 ve p53 proteinlerinin dağılımı ile ilişkisi farklı olabilir. Biz, randomize çalışmamızın bulgularına dayanarak sigara paket yılının, tam gömük alt yirmi yaş dişi perikoronel dokularında, Ki67 ve p53 skoru ortalamalarını etkilemediğini, bu nedenle patolojik oluşum riskini değiştirmediğini düşünmekteyiz.

Gömük yirmi yaş dişlerinin çekim kararı verilirken göz önünde tutulacak önemli kriterlerden biri de hasta yaşıdır. Baykul et al. (2005), gömük alt yirmi yaş dişi folikülünden kaynaklanan kistik değişikliklerin özellikle 20 yaşından sonra arttığını belirtmektedir. Başka bir çalışmada radyografik olarak asemptomatik görünen yirmi yaş dişlerinin kistik değişiklik insidansı klinik ve patolojik olarak incelendiğinde, 20 – 30 yaş grubu hastaların en yüksek risk grubunda yer aldıkları gözlenmiştir. Bu bulguya dayanarak, aynı çalışmada, genç hastaların tüm gömük yirmi yaş dişlerinin profilaktik çekimlerinin düşünülmesi gerektiği belirtilmiştir (Mesgarzadeh et al., 2008). Yamaoka et al. (2009) da, gömük yirmi yaş dişi kronu altında radyolüsen varlığında, yaşın akut inflamasyonla ilişkili olarak bir risk faktörü olabileceğinden bahsetmiştir. Yıldırım et al. (2008), asemptomatik gömük yirmi yaş dişlerinde kistik değişiklik gösteren diş foliküllerinin %89'unun yirmi yaş üzerindeki bireylere ait olduğunu belirtmiştir. Asemptomatik gömük yirmi yaş dişi folikülünden kaynaklanan kistik değişiklikler ile yaş arasında güçlü korelasyon bulunduğu belirtilen bir çalışmada, 21 yaş üzerindeki hastalarda patolojik değişimlerin daha fazla olduğu gösterilmiştir (Adelsperger et al., 2000). Gömük yirmi yaş dişi perikoronel dokularından kaynaklanan kistik değişikliklerin 20 – 25 yaşları arasında yoğunlaştığını söyleyen araştırmacılar da bulunmaktadır (Glosser and Campbell 1999). Çalışmamızda, radyografik ve klinik olarak sağlıklı örneklerde, yaşla Ki67 ve p53 proteinleri dağılımının ilişkisi incelenmiştir. Araştırmaya dahil olan bireyler, yaşları homojen dağılmadığı için 22 yaş ve altı ile 22 yaş üstü olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Her iki grup arasında, Ki67 ve p53 dağılımı açısından anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Diş pozisyonu ile gömük yirmi yaş dişi folikülünün patolojik potansiyelinin ilişkisini araştıran Yıldırım ve arkadaşları, istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşamamıştır (Yıldırım et al., 2008). Baykul et al. (2005), gömük alt yirmi yaş dişlerinin foliküllerinden kaynaklanabilecek kistik değişikliklerin en fazla vertikal pozisyonlanmış dişlerde, sonra sırasıyla horizontal ve mezioanguler pozisyondaki dişlerde meydana geldiği belirtmiştir. Perikoronitisli gömük alt yirmi yaş dişine sahip 102 hastada yapılan çalışmada, vertikal pozisyondaki dişlerin perikoronitis gelişimi açısından en riskli dişler olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Yamalık and Bozkaya 2008). Werkmeister et al. (2005), gömük alt yirmi yaş dişlerinin pozisyonu ve zorluk derecesine göre skor vererek kistik değişikliklerle pozisyon ilişkisini değerlendirdikleri çalışmalarında, yüksek skorlu dişlerin daha fazla kistik değişim gösterdiğini ifade etmişlerdir. Sasano et al. (2003), gömük yirmi yaş dişleri üzerinde yapmış olduğu çalışmada diş pozisyonu ile dişlerden kaynaklanan semptomlar arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır. Literatürde bu konu ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. Dişlerin kemik, mukoza bariyeri kalınlıkları ve tam gömüklük – yarım gömüklük durumları, ağız hijyeni gibi dış faktörlerin sonucu etkileyebileceğini düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda, diş pozisyonu ile Ki67 ve p53 proteinleri boyanması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu sonuca dayanarak, tam gömük alt yirmi yaş dişi perikoronel folikülünden kaynaklanan proliferatif ve patolojik değişikliklerin, dişin pozisyonuyla ilgili olmadığı düşünülebilir.

Çalışmamızda, radyografik ve klinik olarak asemptomatik tam gömük alt yirmi yaş dişi perikoronel foliküllerinde, sigara içen bireylerde Ki67 ve p53 artışı gözlenmiştir. Sonuç olarak, sigara içen bireylerde tam gömük alt yirmi yaş dişi folikülünde proliferasyon artmış ve tümör baskılayıcı gende mutasyonlar oluşmuştur. Sigara içen bireylerin tam gömük yirmi yaş dişlerinin perikoronel dokularındaki patolojik değişiklik potansiyelinin, içmeyenlere oranla yüksek olabileceği söylenebilir.

Asemptomatik gömük yirmi yaş dişlerinin tedavisi hala tartışılmakla birlikte, sosyal, ekonomik, kültürel ve çevresel faktörler de tedavinin şekillenmesinde rol oynayabilmektedir. Her hasta ayrı değerlendirilmeli, ileride gelişebilecek patolojik oluşumlar ve rahatsızlıklar göz önüne alınarak dikkatli bir kar – zarar hesabı

yapılmalı, sonrasında hasta detaylı şekilde komplikasyonlar hakkında bilgilendirilmelidir (Silvestri and Singh 2003, Almendros-Marques et al., 2008). Asemptomatik gömük yirmi yaş dişlerinin tedavisi konusunda son söz henüz söylenebilmiş değildir. Cerrahların fikir birliğine varabilmeleri için tüm patolojik risklerin net olarak ortaya konması gerekmektedir.

## 6.SONUÇ

1. Çalışmamızda, sigara kullanan bireylerin perikoronel dokularında Ki67 ve p53 proteinlerinin yoğunluğu, kullanmayanlara oranla anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Dolayısıyla sigara kullanan bireylerin perikoronel dokularında patolojik değişiklik riski içmeyenlere oranla yüksek olabilir. Bu bulguya dayanarak asemptomatik dişlerin profilaktik çekimine karar verilirken sigara içme durumunun da göz önüne alınması gerektiğini düşünmekteyiz.
2. Çalışmamızda, sigaradan bağımsız olarak perikoronel foliküllerin suprabazal epitel tabakalarında yüksek Ki67 dağılımı saptanmıştır. Tam gömük alt yirmi yaş dişi perikoronel dokularının premalign lezyonlara dönüşüm riskinin bulunduğu söylenebilir. Gömük alt yirmi yaş dişlerinin profilaktik çekimi tartışılırken, bu bulgunun da değerlendirilmesi faydalı olabilir.
3. Çalışmamıza dahil edilen tüm dokular incelendiğinde Ki67 ve p53 skorları arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Ki67 ve p53 proteinlerinin yoğunluğu ve dağılımı perikoronel folikül epitelinde birlikte yükselmekte ve birlikte düşmektedir. Her iki proteinin birlikte yükselmesinin patolojik değişiklik riskini göstermesi açısından daha anlamlı olduğunu düşünmekteyiz.
4. Çalışmamızda, tam gömük alt yirmi yaş dişi perikoronel dokularında Ki67 ve p53 dağılımı ve yoğunluğu açısından; cinsiyetin, sigara paket yılının, yaşın, inflamasyonun ve diş pozisyonunun anlamlı bir etkisi olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.



## ÖZET

### **Sigara İçen ve İçmeyen Bireylerin Tam Gömük Yirmi Yaş Dişi Perikoronaldokularında Ki67 ve p53 Proteinleri Varlığının Karşılaştırılması**

Gömük yirmi yaş dişlerinin çekimi dişhekimliği pratiğinde en fazla uygulanan cerrahi girişimlerden biridir. Asemptomatik tam gömük yirmi yaş dişlerinin çekimi konusunda cerrahlar tarafından henüz bir fikir birliğine ulaşılamamıştır. Bu dişlerin profilaktik çekimleri konusunda tartışma devam etmektedir. Tam gömük yirmi yaş dişlerine ait perikoronaldokular, patolojik değişiklikler geçirerek kistik ve tümöral oluşumlara neden olabilmektedir.

Ki67, hücre proliferasyonu esnasında epitel hücrelerinde miktarı artan bir proteindir. Bu özelliği ile dokularda proliferasyonun belirlenmesi için kullanılmaktadır. P53, bir tümör baskılayıcı gen ve tümöral değişimlerin erken safhalarında hücre çekirdeklerinde miktarı artar. Bu özelliğiyle, kanserin ve benign bazı patolojik oluşumların erken safhalarında dokularda tespit edilebilmektedir. Sigaranın içerdiği kanserojen maddeler, hücre proliferasyonunu ve tümöral değişimi stimüle ederek her iki proteinin dokulardaki miktarını yükseltebilmektedir.

Bu çalışmanın amacı, sigara içen ve içmeyen bireylerin asemptomatik alt yirmi yaş dişi perikoronaldokularında Ki67 ve p53 yoğunluğu ve dağılımının karşılaştırılmasıdır. Çalışmaya 29 sigara kullanmayan ve 31 sigara kullanan hastanın tam gömük alt yirmi yaş dişi perikoronaldokular dahil edildi. Örnekler, Ki67 ve p53'e karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlar kullanılarak immunohistokimyasal yöntemle boyandı ve değerlendirildi.

Sigara kullanan bireylerin perikoronaldokularındaki Ki67 ve p53 yoğunluğu, sigara kullanmayanlara oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda, sigaradan bağımsız olarak perikoronaldokuların suprabazal epitel tabakalarında yüksek Ki67 dağılımı saptanmıştır. Ayrıca Ki67 ve p53 skorları arasında pozitif korelasyon bulunmuştur.

Çalışmamızın sonuçları, sigara kullanan bireylerin tam gömük alt yirmi yaş dişi perikoronaldokularında patolojik değişim riskinin kullanmayanlardan yüksek olabileceğini göstermiştir. Bu nedenle sigara kullanımı gömük yirmi yaş dişlerinin profilaktik çekimi değerlendirilirken göz önünde bulundurulması gereken bir faktördür.

**Anahtar sözcükler:** asemptomatik, gömük alt yirmi yaş dişi, Ki67, p53, sigara.

## SUMMARY

### **Comparison of Ki67 and p53 Proteins' Presence in Fully Impacted Third Molar Pericoronal Tissues of Smoker and Non-Smoker Patients**

One of the common surgical procedure in dentistry is removal of impacted third molars. There is still no general agreement about treatment of the asymptomatic fully impacted third molars among surgeons. Prophylactic removal of asymptomatic third molars has been generated much discussion in dentistry. Pericoronal follicles of fully impacted third molars can lead to the development of cystic and tumoral alterations.

Ki67 is a protein which increases in epithelial cell proliferation. It is used as a proliferation marker in many tissues. P53 is a tumor suppressor gene which increases in nucleus at early stages of tumoral alterations. It also can be detected at early stages of cancer and some benign pathologies. Tobacco smoke contains many carcinogen agents and they can stimulate the cell proliferation and tumoral alteration chain. It causes increased intensity and distribution of Ki67 and p53 in tissues.

The aim of this study is to compare Ki67 and p53 expression intensity and distribution among the smokers' and the non-smokers' pericoronal follicles of the fully impacted mandibular third molars. Sixty pericoronal follicles were collected from asymptomatic mandibular third molars of 29 non-smoker and 31 smoker patients. Specimens were examined immunohistochemically using monoclonal antibody against Ki67 and p53.

The expression of Ki67 and p53 in smokers' pericoronal tissues was higher than non-smokers. The high expression of Ki67 was detected at suprabasal layers of pericoronal follicle epithelium. Also, positive correlation was detected among Ki67 and p53 scores.

The results of our study suggest that, the risk of pathological differentiation in pericoronal tissues of smoker patients is higher than the non-smoker patients. For that reason, smoking may taken into account for the prophylactic removal of the asymptomatic fully impacted mandibular third molars.

**Key words:** asymptomatic, impacted mandibular third molar, Ki67, p53, smoking.

## KAYNAKLAR

- Abbas NF, Labib El-Sharkawy S, Abbas EA, Abdel Monem El-Shaer M. Immunohistochemical study of p53 and angiogenesis in benign and preneoplastic oral lesions and oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103(3): 385-390.
- Acay RR, Felizzola CR, de Araujo N, de Sousa SO. Evaluation of proliferative potential in oral lichen planus and oral lichenoid lesions using immunohistochemical expression of p53 and Ki67. *Oral Oncol* 2006; 42(5): 475-480.
- 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): 402-406.
- 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): 448-452.
- Adeyemo WL, James O, Ogunlewe MO, Ladeinde AL, Taiwo OA, Olojede AC. Indications for extraction of third molars: a review of 1763 cases. *Niger Postgrad Med J* 2008; 15(1): 42-46.
- Ahomadegbe JC, Barrois M, Fogel S, Le Bihan ML, Douc-Rasy S, Duvillard P et al. High incidence of p53 alterations (mutation, deletion, overexpression) in head and neck primary tumors and metastases; absence of correlation with clinical outcome. Frequent protein overexpression in normal epithelium and in early non-invasive lesions. *Oncogene* 1995; 10(6): 1217-1227.
- Akarşlan ZZ, Kocabay C. Assessment of the associated symptoms, pathologies, positions and angulations of bilateral occurring mandibular third molars: is there any similarity? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 108(3): e26-32.
- Almendros-Marques N, Alaejos-Algarra E, Quinteros-Borgarello M, Berini-Aytes L, Gay-Escoda C. Factors influencing the prophylactic removal of asymptomatic impacted lower third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2008; 37(1): 29-35.
- Assis GF, Ceolin DS, Marques ME, Salvadori DM, Ribeiro DA. Cigarette smoke affects apoptosis in rat tongue mucosa: role of bcl-2 gene family. *J Mol Histol* 2005; 36(8-9): 483-489.
- Ayan N, Ayan İ, Atatlı C, Güler S, Dalkılıç Ç, Çınar F, Doğan Ö. Sigara tiryakilerinin normal ağız mukozalarında p53 proteini. *K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi* 2000; 3(8): 211-215.
- Baisch H, Gerdes J. Simultaneous staining of exponentially growing versus plateau phase cells with the proliferation-associated antibody Ki-67 and propidium iodide: analysis by flow cytometry. *Cell Tissue Kinet* 1987; 20(4): 387-391.
- Bakarış S, Okur E, Yıldırım İ, Kılınç M. Ki-67 protein expression in smokeless tobacco (maras powder)-induced oral mucosal lesions. *Toxicol Mech Methods* 2007; 17(9): 567-574.
- Barnes DM, Hanby AM, Gillett CE, Mohammed S, Hodgson S, Bobrow LG et al. Abnormal expression of wild type p53 protein in normal cells of a cancer family patient. *Lancet* 1992; 340(8814): 259-263.
- Barnes DM, Millis RR, Beex LV, Thorpe SM, Leake RE. Increased use of immunohistochemistry for oestrogen receptor measurement in mammary carcinoma: the need for quality assurance. *Eur J Cancer* 1998; 34(11): 1677-1682.
- Baykul T, Sağlam AA, Aydın Ü, Başak 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.
- Belani CP, Marts S, Schiller J, Socinski MA. Women and lung cancer: epidemiology, tumor biology, and emerging trends in clinical research. *Lung Cancer* 2007; 55(1): 15-23.
- Bettendorf O, Piffko J, Bankfalvi A. Prognostic and predictive factors in oral squamous cell cancer: important tools for planning individual therapy? *Oral Oncol* 2004; 40(2): 110-119.

- Bloching MM, Soulsby H, Naumann A, Aust W, Merkel D, Braun T et al. Tumor risk assessment by means of immunocytochemical detection of early pre-malignant changes in buccal smears. *Oncol Rep* 2008; 19(6): 1373-1379.
- Boehme KA, Blattner C. Regulation of p53--insights into a complex process. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2009; 44(6): 367-392.
- Bridger JM, Kill IR, Lichter P. Association of pKi-67 with satellite DNA of the human genome in early G1 cells. *Chromosome Res* 1998; 6(1): 13-24.
- Brown DC, Gatter KC. Ki67 protein: the immaculate deception? *Histopathology* 2002; 40(1): 2-11.
- Cabadak H. Hücre siklusu ve kanser. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2008; 9(3): 51 - 61.
- Cabbar F. Asemptomatik gömülü üçüncü molar diş follikülünde odontojenik epitelin proliferatif potansiyelinin ve müsinöz hücre prosoplazisinin varlığının belirlenmesi. Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, (Doç. Dr. Nurhan Güler), 2006.
- Cabbar F, Güler N, Çomunoğlu N, Şençift K, Çöloğlu 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): 2004-2011.
- Caldeira EJ, Carvalho CA, Padovani CR, Camilli JA, Garcia PJ, Cagnon VH. Morphological alterations in the epithelium of the oral mucosa of rats (*Rattus norvegicus*) submitted to long-term systemic nicotine treatment. *Arch Oral Biol* 2007; 52(1): 83-89.
- Casciato DA, Lowitz BB. *Manual of Clinical Oncology*. 4th Ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
- Cattoretti G, Becker MH, Key G, Duchrow M, Schluter 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): 357-363.
- Chaparro-Avendano AV, Perez-Garcia S, Valmaseda-Castellon E, Berini-Aytes L, Gay-Escoda C. Morbidity of third molar extraction in patients between 12 and 18 years of age. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005; 10(5): 422-431.
- Choudhury KR, Yagle KJ, Swanson PE, Krohn KA, Rajendran JG. A robust automated measure of average antibody staining in immunohistochemistry images. *J Histochem Cytochem* 2009. doi: 10.1369/jhc.2009.953554.
- 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): 158-163.
- Clayman GL, Frank DK, Brusio PA, Goepfert H. Adenovirus-mediated wild-type p53 gene transfer as a surgical adjuvant in advanced head and neck cancers. *Clin Cancer Res* 1999; 5(7): 1715-1722.
- Coltrera MD, Zarbo RJ, Sakr WA, Gown AM. Markers for dysplasia of the upper aerodigestive tract. Suprabasal expression of PCNA, p53, and CK19 in alcohol-fixed, embedded tissue. *Am J Pathol* 1992; 141(4): 817-825.
- Cruz IB, Snijders PJ, Meijer CJ, Braakhuis BJ, Snow GB, Walboomers JM et al. p53 expression above the basal cell layer in oral mucosa is an early event of malignant transformation and has predictive value for developing oral squamous cell carcinoma. *J Pathol* 1998; 184(4): 360-368.
- Cüre E, Baştürk A, Şahin M, Cüre MC, Coşkun HŞ, İşler M. The evaluation of tumor markers in acute pancreatitis. *Turkish Journal of Cancer* 2007; 37(1): 11-15.
- Çakacı M. Ameloblastomalarda human papillomavirüs (HPV) ve p53 insidansının belirlenmesi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara, (Doç. Dr. Nuray Er), 2007.
- 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): 240-245.
- 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): 477-482.
- Denissenko MF, Pao A, Tang M, Pfeifer GP. Preferential formation of benzo[a]pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in P53. *Science* 1996; 274(5286): 430-432.
- Duchrow M, Schluter C, Wohlenberg C, Flad HD, Gerdes J. Molecular characterization of the gene locus of the human cell proliferation-associated nuclear protein defined by monoclonal antibody Ki-67. *Cell Prolif* 1996; 29(1): 1-12.

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.

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): 210-212.

Esrig D, Spruck CH, 3rd, Nichols PW, Chaiwun B, Steven K, Groshen S et al. p53 nuclear protein accumulation correlates with mutations in the p53 gene, tumor grade, and stage in bladder cancer. *Am J Pathol* 1993; 143(5): 1389-1397.

Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet* 2003; 362(9387): 847-852.

Farshadpour F, Hordijk GJ, Koole R, Slootweg PJ. Head and neck squamous cell carcinoma in non-smoking and non-drinking patients with multiple tumors: etiologic significance of p53 and Ki-67 in non-tumorous epithelium. *J Oral Pathol Med* 2008; 37(9): 549-554.

Forsberg CM. Tooth size, spacing, and crowding in relation to eruption or impaction of third molars. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1988; 94(1): 57-62.

Friedman JW. The prophylactic extraction of third molars: a public health hazard. *Am J Public Health* 2007; 97(9): 1554-1559.

Gadbail AR, Chaudhary M, Patil S, Gawande M. Actual proliferating index and p53 protein expression as prognostic marker in odontogenic cysts. *Oral Dis* 2009; 15(7): 490-498.

Ganly I, Soutar DS, Kaye SB. Current role of gene therapy in head and neck cancer. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26(4): 338-343.

Gerdes J, Lemke H, Baisch H, Wacker HH, Schwab U, Stein H. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J Immunol* 1984; 133(4): 1710-1715.

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.

Godfrey K. Prophylactic removal of asymptomatic third molars: a review. *Aust Dent J* 1999; 44(4): 233-237.

Golusinski W, Olofsson J, Szmaja Z, Szyfter K, Szyfter W, Biczysko W et al. Alteration of p53 gene structure and function in laryngeal squamous cell cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997; 254(1): 133-137.

Haas R, Haimbock W, Mailath G, Watzek G. The relationship of smoking on peri-implant tissue: a retrospective study. *J Prosthet Dent* 1996; 76(6): 592-596.

Hanson BP, Cummings P, Rivara FP, John MT. The association of third molars with mandibular angle fractures: a meta-analysis. *J Can Dent Assoc* 2004; 70(1): 39-43.

Hattab FN. Positional changes and eruption of impacted mandibular third molars in young adults. A radiographic 4-year follow-up study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 84(6): 604-608.

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): 24-29.

Hayes RB, Bravo-Otero E, Kleinman DV, Brown LM, Fraumeni JF, Jr., Harty LC et al. Tobacco and alcohol use and oral cancer in Puerto Rico. *Cancer Causes Control* 1999; 10(1): 27-33.

Hebert R. What's new in Nicotine & Tobacco Research? *Nicotine Tob Res* 2009; 11(9): 1021-1024.

Hecht SS. Cigarette smoking and lung cancer: chemical mechanisms and approaches to prevention. *Lancet Oncol* 2002; 3(8): 461-469.

Hecht SS. Progress and challenges in selected areas of tobacco carcinogenesis. *Chem Res Toxicol* 2008; 21(1): 160-171.

Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(14): 1194-1210.

Hedin CA, Pindborg JJ, Axell T. Disappearance of smoker's melanosis after reducing smoking. *J Oral Pathol Med* 1993; 22(5): 228-230.

Henschke CI, Yip R, Miettinen OS. Women's susceptibility to tobacco carcinogens and survival after diagnosis of lung cancer. *JAMA* 2006; 296(2): 180-184.

Hill CM, Walker RV. Conservative, non-surgical management of patients presenting with impacted lower third molars: a 5-year study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2006; 44(5): 347-350.

- Hollstein MC, Peri L, Mandard AM, Welsh JA, Montesano R, Metcalf RA et al. Genetic analysis of human esophageal tumors from two high incidence geographic areas: frequent p53 base substitutions and absence of ras mutations. *Cancer Res* 1991; 51(15): 4102-4106.
- Hotta K, Kiura K, Takigawa N, Kuyama S, Segawa Y, Yonei T et al. Sex difference in the influence of smoking status on the responsiveness to gefitinib monotherapy in adenocarcinoma of the lung: Okayama Lung Cancer Study Group experience. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135(1): 117-123.
- Huang MF, Chang YC, Liao PS, Huang TH, Tsay CH, Chou MY. Loss of heterozygosity of p53 gene of oral cancer detected by exfoliative cytology. *Oral Oncol* 1999; 35(3): 296-301.
- Iamaroon A, Khemaleelakul U, Pongsiriwet S, Pintong J. Co-expression of p53 and Ki67 and lack of EBV expression in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2004; 33(1): 30-36.
- Iida S, Nomura K, Okura M, Kogo M. Influence of the incompletely erupted lower third molar on mandibular angle and condylar fractures. *J Trauma* 2004; 57(3): 613-617.
- Israels LG, Israels ED. Apoptosis. *Oncologist* 1999; 4(4): 332-339.
- Jacobs TW, Gown AM, Yaziji H, Barnes MJ, Schnitt SJ. Comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry for the evaluation of HER-2/neu in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(7): 1974-1982.
- Janjigian YY, McDonnell K, Kris MG, Shen R, Sima CS, Bach PB et al. Pack-years of cigarette smoking as a prognostic factor in patients with stage IIIB/IV nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2010; 116(3): 670-675.
- Jemal A, Thun MJ, Ries LA, Howe HL, Weir HK, Center MM et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(23): 1672-1694.
- Jin YT, Kayser S, Kemp BL, Ordonez NG, Tucker SL, Clayman GL et al. The prognostic significance of the biomarkers p21WAF1/CIP1, p53, and bcl-2 in laryngeal squamous cell carcinoma. *Cancer* 1998; 82(11): 2159-2165.
- Kaplan I, Hirshberg A. The correlation between epithelial cell proliferation and inflammation in odontogenic keratocyst. *Oral Oncol* 2004; 40(10): 985-991.
- Karlıkaya C. Sigara ve Meslek. *Solunum* 2004; 6(6): 262-275.
- Kim J, Ellis GL. Dental follicular tissue: misinterpretation as odontogenic tumors. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51(7): 762-767; discussion 767-768.
- Knudson AG. Antioncogenes and human cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90(23): 10914-10921.
- Koelbl O, Rosenwald A, Haberl M, Muller J, Reuther J, Flentje M. p53 and Ki-67 as predictive markers for radiosensitivity in squamous cell carcinoma of the oral cavity? an immunohistochemical and clinicopathologic study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49(1): 147-154.
- Kollar EJ, Baird GR. Effect of beta-2-thienylalanine on developing mouse tooth germs in vitro. *J Dent Res* 1968; 47(3): 433-443.
- Kropveld A, Slootweg PJ, Blankenstein MA, Terhaard CH, Hordijk GJ. Ki-67 and p53 in T2 laryngeal cancer. *Laryngoscope* 1998; 108(10): 1548-1552.
- Kruger E, Thomson WM, Konthasinghe P. Third molar outcomes from age 18 to 26: findings from a population-based New Zealand longitudinal study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92(2): 150-155.
- Kudo Y, Kitajima S, Sato S, Miyauchi M, Ogawa I, Takata T. Establishment of an oral squamous cell carcinoma cell line with high invasive and p27 degradation activities from a lymph node metastasis. *Oral Oncol* 2003; 39(5): 515-520.
- Kuroda Y, Tsukino H, Nakao H, Imai H, Katoh T. p53 Codon 72 polymorphism and urothelial cancer risk. *Cancer Lett* 2003; 189(1): 77-83.
- Kushner J, Bradley G, Jordan RC. Patterns of p53 and Ki-67 protein expression in epithelial dysplasia from the floor of the mouth. *J Pathol* 1997; 183(4): 418-423.
- Lazarus P, Sheikh SN, Ren Q, Schantz SP, Stern JC, Richie JP, Jr. et al. p53, but not p16 mutations in oral squamous cell carcinomas are associated with specific CYP1A1 and GSTM1 polymorphic genotypes and patient tobacco use. *Carcinogenesis* 1998; 19(3): 509-514.
- 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.

Leite IC, Koifman S. Survival analysis in a sample of oral cancer patients at a reference hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *Oral Oncol* 1998; 34(5): 347-352.

Leitner C, Hoffmann J, Krober S, Reinert S. Low-grade malignant fibrosarcoma of the dental follicle of an unerupted third molar without clinical evidence of any follicular lesion. *J Craniomaxillofac Surg* 2007; 35(1): 48-51.

Liu SC, Klein-Szanto AJ. Markers of proliferation in normal and leukoplakic oral epithelia. *Oral Oncol* 2000; 36(2): 145-151.

Lodovici M, Bigagli E. Biomarkers of induced active and passive smoking damage. *Int J Environ Res Public Health* 2009; 6(3): 874-888.

Lubin JH, Purdue M, Kelsey K, Zhang ZF, Winn D, Wei Q et al. Total exposure and exposure rate effects for alcohol and smoking and risk of head and neck cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2009; 170(8): 937-947.

Lysell L, Rohlin M. A study of indications used for removal of the mandibular third molar. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1988; 17(3): 161-164.

MacCallum DE, Hall PA. The location of pKi67 in the outer dense fibrillary compartment of the nucleolus points to a role in ribosome biogenesis during the cell division cycle. *J Pathol* 2000; 190(5): 537-544.

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): 409-414.

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): 127-131.

Max Robinson C, Prime SS, Paterson IC, Guest PG, Eveson JW. Expression of Ki-67 and p53 in cutaneous free flaps used to reconstruct soft tissue defects following resection of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2007; 43(3): 263-271.

McArdle LW, Renton TF. Distal cervical caries in the mandibular second molar: an indication for the prophylactic removal of the third molar? *Br J Oral Maxillofac Surg* 2006; 44(1): 42-45.

Meert AP, Feoli F, Martin B, Verdebout JM, Mascaux C, Verhest A et al. Ki67 expression in bronchial preneoplastic lesions and carcinoma in situ defined according to the new 1999 WHO/IASLC criteria: a preliminary study. *Histopathology* 2004; 44(1): 47-53.

Menendez D, Inga A, Resnick MA. The expanding universe of p53 targets. *Nat Rev Cancer* 2009; 9(10): 724-737.

Merne M, Heinaro I, Lahteenoja H, Syrjanen S. Proliferation and differentiation markers in snuff-induced oral mucosal lesions. *J Oral Pathol Med* 2002; 31(5): 259-266.

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): 208-212.

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

Montebugnoli L, Felicetti L, Gissi DB, Cervellati F, Servidio D, Marchetti C et al. Predictive role of p53 protein as a single marker or associated to Ki67 antigen in oral carcinogenesis. *Open Dent J* 2008; 2: 24-29.

Narayana A, Vaughan AT, Gunaratne S, Kathuria S, Walter SA, Reddy SP. Is p53 an independent prognostic factor in patients with laryngeal carcinoma? *Cancer* 1998; 82(2): 286-291.

Nees M, Homann N, Discher H, Andl T, Enders C, Herold-Mende C et al. Expression of mutated p53 occurs in tumor-distant epithelia of head and neck cancer patients: a possible molecular basis for the development of multiple tumors. *Cancer Res* 1993; 53(18): 4189-4196.

Nemunaitis J, Ganly I, Khuri F, Arseneau J, Kuhn J, McCarty T et al. Selective replication and oncolysis in p53 mutant tumors with ONYX-015, an E1B-55kD gene-deleted adenovirus, in patients with advanced head and neck cancer: a phase II trial. *Cancer Res* 2000; 60(22): 6359-6366.

Ng F, Burns M, Kerr WJ. The impacted lower third molar and its relationship to tooth size and arch form. *Eur J Orthod* 1986; 8(4): 254-258.

NIH. NIH consensus development conference for removal of third molars. *J Oral Surg* 1980; 38(3): 235-236.

Önol FF, Demir A, Temiz Y, Yüksel M, Eren F, Türkeri LN. The inhibitory effect of vitamin E on cigarette smoke-induced oxidative damage to the rat urothelium: can it prevent transitional cell carcinoma? *Urol Int* 2007; 78(2): 150-154.

- Özarlan SK. Sigara kullanan ve kullanmayan bireylerde tam gömülü alt 20 yaş dışı foliküllerinde Epidermal Büyüme Faktör Reseptör (EGFR) dağılımının incelenmesi. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Isparta, (Doç. Dr. Timuçin Baykul), 2009.
- Özeç I, Hergüner Siso S, Taşdemir U, Ezirganlı S, Göktolga G. Prevalence and factors affecting the formation of second molar distal caries in a Turkish population. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009; 38(12): 1279-1282.
- Öztuna F. Sigaranın Hücresel Etkileri. *Akciğer Arşivi* 2004; 5: 111-116.
- Pauk N, Kubik A, Zatloukal P, Krepela E. Lung cancer in women. *Lung Cancer* 2005; 48(1): 1-9.
- Pekkola-Heino K, Servomaa K, Kiuru A, Grenman R. Increased radiosensitivity is associated with p53 mutations in cell lines derived from oral cavity carcinoma. *Acta Otolaryngol* 1996; 116(2): 341-344.
- Pellegata NS, Antoniono RJ, Redpath JL, Stanbridge EJ. DNA damage and p53-mediated cell cycle arrest: a reevaluation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93(26): 15209-15214.
- Peluso M, Amasio E, Bonassi S, Munnia A, Altrupa F, Parodi S. Detection of DNA adducts in human nasal mucosa tissue by 32P-postlabeling analysis. *Carcinogenesis* 1997; 18(2): 339-344.
- Peterson LJ, Ellis 3rd E, Hupp JR, Tucker MR. *Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery*. 3rd Ed., St. Louis: Mosby, 1998.
- Peto R. Smoking and death: the past 40 years and the next 40. *BMJ* 1994; 309(6959): 937-939.
- Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ* 2000; 321(7257): 323-329.
- Piattelli A, Rubini C, Fioroni M, Iezzi G, Santinelli A. Prevalence of p53, bcl-2, and Ki-67 immunoreactivity and of apoptosis in normal oral epithelium and in premalignant and malignant lesions of the oral cavity. *J Oral Maxillofac Surg* 2002; 60(5): 532-540.
- Plaat B, Kole A, Mastik M, Hoekstra H, Molenaar W, Vaalburg W. Protein synthesis rate measured with L-[1-11C]tyrosine positron emission tomography correlates with mitotic activity and MIB-1 antibody-detected proliferation in human soft tissue sarcomas. *Eur J Nucl Med* 1999; 26(4): 328-332.
- Popov Z, Hoznek A, Colombel M, Bastuji-Garin S, Lefrere-Belda MA, Bellot J et al. The prognostic value of p53 nuclear overexpression and MIB-1 as a proliferative marker in transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer* 1997; 80(8): 1472-1481.
- Pothos A, Plastira K, Plastiras A, Vlachodimitropoulos D, Goutas N, Angelopoulou R. Comparison of chromogenic in situ hybridisation with fluorescence in situ hybridisation and immunohistochemistry for the assessment of her-2/neu oncogene in archival material of breast carcinoma. *Acta Histochem Cytochem* 2008; 41(3): 59-64.
- Proia NK, Paszkiewicz GM, Nasca MA, Franke GE, Pauly JL. Smoking and smokeless tobacco-associated human buccal cell mutations and their association with oral cancer--a review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(6): 1061-1077.
- Punwutikorn J, Waikakul A, Ochareon P. Symptoms of unerupted mandibular third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 87(3): 305-310.
- Rakprasitkul S. Pathologic changes in the pericoronal tissues of unerupted third molars. *Quintessence Int* 2001; 32(8): 633-638.
- Raybaud-Diogene H, Fortin A, Morency R, Roy J, Monteil RA, Tetu B. Markers of radioresistance in squamous cell carcinomas of the head and neck: a clinicopathologic and immunohistochemical study. *J Clin Oncol* 1997; 15(3): 1030-1038.
- Richardson M. Changes in lower third molar position in the young adult. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1992; 102(4): 320-327.
- Richardson M. Pre-eruptive movements of the mandibular third molar. *Angle Orthod* 1978; 48(3): 187-193.
- Rose DS, Maddox PH, Brown DC. Which proliferation markers for routine immunohistology? A comparison of five antibodies. *J Clin Pathol* 1994; 47(11): 1010-1014.
- Routh HB, Bhowmik KR, Parish JL, Parish LC. Historical aspects of tobacco use and smoking. *Clin Dermatol* 1998; 16(5): 539-544.
- Sağlam AA, Tüzüm MŞ. 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): 53-59.



- 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.
- Sasano T, Kuribara N, Iikubo M, Yoshida A, Satoh-Kuiriwada S, Shoji N et al. Influence of angular position and degree of impaction of third molars on development of symptoms: long-term follow-up under good oral hygiene conditions. *Tohoku J Exp Med* 2003; 200(2): 75-83.
- Schlecht NF, Franco EL, Pintos J, Kowalski LP. Effect of smoking cessation and tobacco type on the risk of cancers of the upper aero-digestive tract in Brazil. *Epidemiology* 1999; 10(4): 412-418.
- Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol* 2000; 182(3): 311-322.
- Seitz HK, Cho CH. Contribution of alcohol and tobacco use in gastrointestinal cancer development. *Methods Mol Biol* 2009; 472: 217-241.
- Selinger LR, Archer WH, Thonard JC. Inhibition of tooth development with a sclerosing agent, sodium tetradecyl sulfate. *J Dent Res* 1966; 45(2): 236-242.
- Services USDoHaH. Reducing the Health Consequences of Smoking: 25 Years of Progress. A Report of the Surgeon General U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 1989.
- Sham AS, Cheung LK, Jin LJ, Corbet EF. The effects of tobacco use on oral health. *Hong Kong Med J* 2003; 9(4): 271-277.
- Shear M. The aggressive nature of the odontogenic keratocyst: is it a benign cystic neoplasm? Part 2. Proliferation and genetic studies. *Oral Oncol* 2002; 38(4): 323-331.
- Shibata T, Nakata D, Chiba I, Yamashita T, Abiko Y, Tada M et al. Detection of TP53 mutation in ameloblastoma by the use of a yeast functional assay. *J Oral Pathol Med* 2002; 31(9): 534-538.
- Shin DM, Kim J, Ro JY, Hittelman J, Roth JA, Hong WK et al. Activation of p53 gene expression in premalignant lesions during head and neck tumorigenesis. *Cancer Res* 1994; 54(2): 321-326.
- Silverman NA, Potvin C, Alexander JC, Jr., Chretien PB. In vitro lymphocyte reactivity and T-cell levels in chronic cigarette smokers. *Clin Exp Immunol* 1975; 22(2): 285-292.
- Silvestri AR, Jr., Singh I. The unresolved problem of the third molar: would people be better off without it? *J Am Dent Assoc* 2003; 134(4): 450-455.
- Sittel C, Ruiz S, Volling P, Kvasnicka HM, Jungehulsing M, Eckel HE. Prognostic significance of Ki-67 (MIB1), PCNA and p53 in cancer of the oropharynx and oral cavity. *Oral Oncol* 1999; 35(6): 583-589.
- Smith CJ, Perfetti TA, Garg R, Hansch C. IARC carcinogens reported in cigarette mainstream smoke and their calculated log P values. *Food Chem Toxicol* 2003; 41(6): 807-817.
- Smith CJ, Perfetti TA, Rumple MA, Rodgman A, Doolittle DJ. "IARC group 2A Carcinogens" reported in cigarette mainstream smoke. *Food Chem Toxicol* 2000; 38(4): 371-383.
- Stoll C, Baretton G, Ahrens C, Lohrs U. Prognostic significance of apoptosis and associated factors in oral squamous cell carcinoma. *Virchows Arch* 2000; 436(2): 102-108.
- Suzuki T, Kumamoto H, Kunimori K, Ooya K. Immunohistochemical analysis of apoptosis-related factors in lining epithelium of radicular cysts. *J Oral Pathol Med* 2005; 34(1): 46-52.
- Tammemagi MC, McLaughlin JR, Mullen JB, Bull SB, Johnston MR, Tsao MS et al. A study of smoking, p53 tumor suppressor gene alterations and non-small cell lung cancer. *Ann Epidemiol* 2000; 10(3): 176-185.
- Taybos G. Oral changes associated with tobacco use. *Am J Med Sci* 2003; 326(4): 179-182.
- Thomson PJ, Soames JV, Booth C, O'Shea JA. Epithelial cell proliferative activity and oral cancer progression. *Cell Prolif* 2002; 35 Suppl 1: 110-120.
- Toyooka S, Tsuda T, Gazdar AF. The TP53 gene, tobacco exposure, and lung cancer. *Hum Mutat* 2003; 21(3): 229-239.
- Töre G. Displazi ve oral skuamöz hücreli karsinomda Ki-67, MCM-2 ve p53 proliferasyon markerlerinin prognostik önemlerinin belirlenmesi. Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Doktora, İstanbul, (Prof. Dr. Mehmet Kemal Şençift), 2008.
- Tsukamoto G, Sasaki A, Akiyama T, Ishikawa T, Kishimoto K, Nishiyama A et al. A radiologic analysis of dentigerous cysts and odontogenic keratocysts associated with a mandibular third molar. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91(6): 743-747.

Tüfekçi E, Svensk D, Kallunki J, Huggare J, Lindauer SJ, Laskin DM. Opinions of American and Swedish orthodontists about the role of erupting third molars as a cause of dental crowding. *Angle Orthod* 2009; 79(6): 1139-1142.

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

Uhlman DL, Adams G, Knapp D, Aeppli DM, Niehans G. Immunohistochemical staining for markers of future neoplastic progression in the larynx. *Cancer Res* 1996; 56(9): 2199-2205.

Ulukaya E. Hücre Siklusu ve Apoptozis. İçinde: *Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavide Temel İlkeler ve Uygulamalar*. Engin K, Özyardımcı N, Editörler. Bursa: Avrupa Tıp Kitapçılık, 2001: s. 1-15.

Uyaroğlu MA. Larinks skuamöz hücreli karsinomlarında histopatolojik parametreler ile Ki67, p53 ve Siklin D1 ekspresyonunun ilişkisi. T.C. Sağlık Bakanlığı İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi, İzmir, (Dr. Demet Etit), 2006.

Valmaseda-Castellon E, Berini-Ayres L, Gay-Escoda C. Inferior alveolar nerve damage after lower third molar surgical extraction: a prospective study of 1117 surgical extractions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92(4): 377-383.

van Oijen MG, Gilsing MM, Rijksen G, Hordijk GJ, Slootweg PJ. Increased number of proliferating cells in oral epithelium from smokers and ex-smokers. *Oral Oncol* 1998; 34(4): 297-303.

Verheijen R, Kuijpers HJ, van Driel R, Beck JL, van Dierendonck JH, Brakenhoff GJ et al. Ki-67 detects a nuclear matrix-associated proliferation-related antigen. II. Localization in mitotic cells and association with chromosomes. *J Cell Sci* 1989; 92(Pt 4): 531-540.

Warnakulasuriya KA, Johnson NW. Expression of p53 mutant nuclear phosphoprotein in oral carcinoma and potentially malignant oral lesions. *J Oral Pathol Med* 1992; 21(9): 404-408.

Warnakulasuriya S. Causes of oral cancer--an appraisal of controversies. *Br Dent J* 2009; 207(10): 471-475.

Weinberg RA. Tumor suppressor genes. *Science* 1991; 254(5035): 1138-1146.

Werkmeister R, Fillies T, Joos U, Smolka K. Relationship between lower wisdom tooth position and cyst development, deep abscess formation and mandibular angle fracture. *J Craniomaxillofac Surg* 2005; 33(3): 164-168.

Winn DM. Tobacco use and oral disease. *J Dent Educ* 2001; 65(4): 306-312.

Xie X, De Angelis P, Clausen OP, Boysen M. Prognostic significance of proliferative and apoptotic markers in oral tongue squamous cell carcinomas. *Oral Oncol* 1999; 35(5): 502-509.

Yamalik K, Bozkaya S. The predictivity of mandibular third molar position as a risk indicator for pericoronitis. *Clin Oral Investig* 2008; 12(1): 9-14.

Yamaoka M, Ono Y, Takahashi M, Ishizuka M, Uchihashi T, Yasuda K et al. Acute inflammation in horizontal incompletely impacted third molar with radiolucency in the elderly. *Clin Interv Aging* 2009; 4: 337-342.

Yang J, Ramnath N, Moysich KB, Asch HL, Swede H, Alrawi SJ et al. Prognostic significance of MCM2, Ki-67 and gelsolin in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2006; 6: 203.

Yazıcı S, Kökden A, Tank A. Gömülü dişler üzerine retrospektif bir çalışma. *Cumhuriyet Üniversitesi Dişhekimliği Dergisi* 2002; 5(2): 103-105.

Yıldırım G, Ataoğlu H, Mihmanlı A, Kızıloğlu 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.

## EK 1. Aydınlatılmış Hasta Onam Formu

### **AYDINLATILMIŞ (BİLGİLENDİRİLMİŞ) ONAM FORMU**

Çalışmanın Adı: Sigara içen ve içmeyen bireylerin tam gömük yirmi yaş dışı perikoronar dokularında Ki67 ve p53 proteinleri varlığının karşılaştırılması

Bu araştırmanın amacı, sigara içen bireylerle içmeyen bireylerin perikoronar dokuları arasında Ki67 ve p53 molekülleri arasında herhangi bir farklılık olup olmadığının tespitidir.

Bu araştırmada size tıbbi açıdan uygun görülen tedavinin dışında hiçbir işlem uygulanmayacaktır.

Bu araştırmada sizin hiçbir sorumluluğunuz yoktur ve sizinle ilgili hiçbir risk, rahatsızlık verici durum ya da fayda bulunmamaktadır.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz, bu durum herhangi bir cezaya ya da hiçbir şekilde sizin zararınıza yol açmayacaktır. Araştırmacı, bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayımlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir.

#### ***(Katılımcının/Hastanın Beyanı)***

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, aktarılması ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın gönüllü olarak kabul ediyorum.

#### **Katılımcının,**

Adı-Soyadı:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

#### **Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,**

Adı-Soyadı::

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

#### **Açıklamaları yapan araştırmacının,**

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

## **EK 2. Anamnez Formu**

### **HASTA ANAMNEZ FORMU**

**Katılımcının,**

Adı-Soyadı:

Yaşı:

Sistemik durumu:

Ailevi medikal özgeçmiş:

Kaç yıldır sigara kullandığı:

Günlük ortalama sigara tüketim miktarı:

Alınan örneğin numarası:

Cinsiyeti:

Telefon numarası:

Klinik muayene bulguları:

Radyolojik muayene bulguları:

## ÖZGEÇMİŞ

09.06.1981 tarihinde Denizli’de doğdum. İlkokuldan (100. Yıl İlköğretim Okulu Sincan, ANKARA) 1992 yılında, ortaokuldan (Cumhuriyet Lisesi, DENİZLİ) 1995 yılında, liseden (Sincan Lisesi, ANKARA) 1999 yılında mezun oldum. 2000 yılında Hacettepe Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi’nde lisans eğitimime başladım ve 2005 yılında mezun oldum. 2005 yılında Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı’nda doktora eğitimime başladım. Evli ve bir çocuk babasıyım.