

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

**SİGARA KULLANAN VE KULLANMAYAN BİREYLERDE TAM
GÖMÜLÜ ALT 20 YAŞ DIŞI FOLİKÜLLERİNDE EPİDERMAL
BÜYÜME FAKTÖR RESEPTÖR (EGFR) DAĞILIMININ
İNCELENMESİ**

**SEMRA KAYAALTI ÖZARSLAN
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. TİMUÇİN BAYKUL**

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından
1576-D-07 Proje numarası ile desteklenmiştir.**

Tez. No: 30

2009-İSPARTA

KABUL VE ONAY

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 : 19 / 06 /2009

Tez Danışmanı : Doç. Dr. TİMÜÇİN BAYKUL
Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı

Üye : Prof. Dr. M. ŞENOL TÜZÜM
Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı

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

Üye : Prof. Dr. ALPER ALKAN
Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı

Üye : Yrd. Doç. Dr. BİLGE ÇADIR
Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı

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

Doç. Dr. Nilgün KAPUCUOĞLU

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Çok özenli, titiz ve uzun bir çalışma periyodu sonunda doktora tez çalışmamı tamamlamış olmanın derin mutluluğunu yaşıyorum.

Öncelikle doktora eğitimim ve tez çalışmamdaki sonsuz desteği için değerli hocam Prof. Dr. M. Şenol TÜZÜM'e,

Doktora eğitimime başladığım günden itibaren desteğini her an hissettiğim değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Timuçin BAYKUL'a,

Anabilim Dalımızda bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkıda bulunan tüm öğretim üyelerine, tez çalışmam sırasında benden yardımlarını esirgemeyen çalışma arkadaşlarım ve S.D.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Kliniği ve ameliyathane personeline,

Tanıştığım ilk günden itibaren desteğini esirgemeyen, her zaman yanımda olan değerli arkadaşım Dr. Dt. Müge ÇINA AKSOY'a,

Tez çalışmamda, histopatolojik bulguları değerlendiren ve yorumlayan sayın Dr. Kayhan BAŞAK'a,

Tez projeme (Proje No: 1576-D-07) maddi destek sağlayan S.D.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne,

Ayrıca, bu zorlu ve yorucu dönemde, göstermiş olduğu sonsuz sabır ve desteği için sevgili eşim Dt.M.Mustafa ÖZARSLAN'a,

Tüm yaşamımda sevgi ve destekleriyle yanımda olan, özveri ve sabırla beni yetiştirerek bugünlere gelmemi sağlayan, sevgili aileme ve kardeşime, gösterdikleri sabır, anlayış ve her türlü maddi-manevi desteklerinden dolayı,

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Semra KAYALTI ÖZARSLAN

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Gömülü Yirmi Yaş Dişleri	3
2.2 Gömülü Kalma Nedenleri	4
2.3 Gömülü Alt Yirmi Yaş Dişlerinin Sınıflandırılması.....	6
2.4 Gömülü Alt Yirmi Yaş Dişleri ile İlişkili Patolojiler ve Çekim Endikasyonları7	
2.5 Gömülü Alt Yirmi Yaş Dişlerinin Çekim Kontrendikasyonları	12
2.6 Gömülü Alt Yirmi Yaş Diş Çekiminin Neden Olduğu Postoperatif Komplikasyonlar	13
2.7 Asemptomatik Gömülü Alt Yirmi Yaş Dişlerinin Tedavi Yaklaşımları	15
2.8 Gömülü Diş Folikül Yapısı ve Patolojik Potansiyeli	17
2.9 Epidermal Büyüme Faktörü ve Reseptörü	19
2.9.1 Epidermal Büyüme Faktörü	19
2.9.2 Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü.....	20
2.9.2.1 EGFR Yapısı ve Fonksiyonu	21
2.9.2.2 Malign Değişikliklerde EGFR'ün Rolü	23
2.9.2.3 EGFR Ekspresyonunu Değerlendirme Metodları	25
2.10 Sigara	26
2.10.1 Sigara Dumanının Kimyasal Bileşimi.....	26
2.10.2 Sigaranın Mutajenik ve Karsinojenik Etkisi	28
2.10.3 Sigaranın Genel Sağlık Üzerine Olan Etkileri	29
2.10.4 Sigaranın Ağız ve Diş Sağlığına Etkileri	30
3. MATERYAL VE METOD	33
3.1 MATERYAL	33
3.2 METOD	33

3.2.1 Hastalara Uygulanan İşlemler	33
3.2.2 Dokuların Hazırlanması	36
3.2.3 Boyanma Şeklinin Değerlendirilmesi	43
3.2.4 Verilerin İstatistiksel Analizleri	45
4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	55
ÖZET	72
SUMMARY	73
KAYNAKLAR	74
EKLER.....	90

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

EGFR	Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü
mm	milimetre
α	alfa açısı
°	derece
NIH	National Institute of Health
NICE	National Institute for Clinical Excellence
cm	santimetre
mg/ml	mililitrede miligram
EGF	Epidermal Büyüme Faktörü
TGF- α	Transforme Edici Büyüme Faktörü alfa
RTK	Reseptör Tirozin Kinaz
VEGF	Vasküler Endotel Büyüme Faktörü
PDGF	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
NGF	Sinir Büyüme Faktörü
DNA	Deoksiribonükleik Asit
RNA	Ribonükleik Asit
ELISA	Enzim Bağlı İmmunosorbant Assay
FISH	Fluoresan In Situ Hibridizasyon
CO	Karbon Monoksit
HbCO	Karbonmonoksihemoglobin
CO ₂	Karbon Dioksit
NO	Nitrik Oksit
Met-HB	Methemoglobin
NO ₂	Azot Dioksit
HCN	Hidrojen Siyanür
PAH	Aromatik Hidrokarbon
sn	saniye
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
gr	gram
pH	potansiyel hidrojen

dk	dakika
ort	ortalama
SS	standart sapma
B[a]P	benzo[a]pyrene

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Winter sınıflaması. Gömülü alt yirmi yaş diş uzun aksı ile oklüzal düzlem arasındaki açılanma.....	7
Şekil 2. Hastalardan alınan panoramik radyografi.....	34
Şekil 3. Perikoronar aralığın ölçülmesi	35
Şekil 4. Doku takip kaseti	36
Şekil 5. Doku takip cihazı (Shandon Excelsior ES, Thermo Electron Corporation) .	37
Şekil 6. Ototeknikon içine yerleştirilen doku takip kasetleri	38
Şekil 7. Dokuların parafin içine gömülmesi	40
Şekil 8. Parafine gömülmüş dokular	40
Şekil 9. Kesit alma işlemi	41
Şekil 10. Skuamöz epitelde bazal tabakada, hücre membranı ve sitoplazmasında düşük EGFR yoğunluğu (EGFR, x400).....	44
Şekil 11. Skuamöz epitelde tüm katlarda, hücre membranı ve sitoplazmasında yüksek EGFR yoğunluğu (EGFR, x400).	45

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Farklı popülasyonlardaki gömülü alt yirmi yaş dışı insidansları	4
Tablo 2. Perikoronitis insidansı	8
Tablo 3. Ağrı insidansı	9
Tablo 4. Farklı çalışmalardaki kist oranları	9
Tablo 5. Rezorpsiyon görülme sıklığı	10
Tablo 6. Alt yirmi yaş dışı çekim endikasyonlarının dağılımı	17
Tablo 8. Sigara ile ilişkili oral lezyonlar	31
Tablo 9. Doku takip cihazı aşamaları	39
Tablo 10. Hastaların gruplara göre dağılımı ve demografik özellikleri	47
Tablo 11. Doku EGFR skorunun sigara kullanan ve kullanmayan gruplar arasında karşılaştırılması	48
Tablo 12. Sigara kullanan kadınlar ile sigara kullanmayan kadınlar arasında EGFR skoru karşılaştırılması	49
Tablo 13. Sigara kullanan erkekler ile sigara kullanmayan erkekler arasında EGFR skoru karşılaştırılması	49
Tablo 14. Sigara kullanan ve kullanmayan bireylerin yaş gruplarına göre EGFR skorlarının karşılaştırılması	50
Tablo 15. Sigara kullanan ve sigara kullanmayan bireylere ait EGFR skorunun yaş gruplarına göre dağılımı	50
Tablo 16. Boyanma yerinin sigara kullanan ve sigara kullanmayan gruplar arasında karşılaştırılması	51
Tablo 17. Sigara kullanan ve kullanmayan grupların EGFR skorlarının diş pozisyonlarına göre dağılımı	52
Tablo 18. Sigara kullanan ve kullanmayan gruplarda diş pozisyonlarına göre EGFR skor ortalamalarının karşılaştırılması	52
Tablo 19. Foliküllerdeki kistik değişikliğin sigara kullanan ve sigara kullanmayan gruplar arasında karşılaştırılması	53
Tablo 20. Sigara kullanmayan grup ile kullanan gruplara ait EGFR skorunun kistik değişikliğe göre dağılımı	53
Tablo 21. Paket yılı ile EGFR skoru arasında ilişki analizi	54

Tablo 22. Cinsiyete göre EGFR skoru ile paket yılının ilişki analizi.....	54
--	----

1. GİRİŞ

Gömülü dişler hakkındaki klinik değerlendirme diş hekimliğinin her dalı için önemli bir konudur. Gömülü dişler yıllarca hiçbir belirti vermeden ve herhangi bir patolojik olaya neden olmadan çene içinde kalabildikleri gibi, nevraljiform ağrılara, fokal enfeksiyona, temporomandibuler eklem şikayetlerine, komşu dişlerde kök rezorpsiyonlarına, dentigeröz kist ve tümörler gibi patolojilere neden olabilmektedirler.

Gömülü 3. molar dişlerin çekim endikasyonları diş hekimliğinde geniş tartışmalara yol açmasına rağmen, perikoronar patoloji varlığı çekim için genel olarak kabul edilen bir nedendir. Perikoronar foliküller genellikle gömülü diş kronuna yapışık kalarak odontojenik kist ve tümörlerin oluşumuna sebep olabilmektedirler. Gömülü dişlerin çekimine karar verirken patolojilerin belirti ve semptomları mevcut olduğunda karar vermek daha kolay olurken, hasta asemptomatik olduğunda daha dikkatli davranmak gerekir. Asemptomatik gömülü dişlerin profilaktik çekimi konusu hala tartışmalara neden olmaya devam etmektedir. Tartışmaların odağında gömülü dişleri çevreleyen odontojenik dokunun odontojenik kist ve tümör gibi çok farklı patolojilere dönüşüm potansiyelinin olması yer almaktadır.

Gelişmesi muhtemel, özellikle başlangıç aşamasındaki patolojilerin sadece radyografik incelemeyle tespit edilmesi çoğu zaman imkansızdır. Radyografik incelemede basit odontojenik kist ve malign bir lezyonu ayırt etmek çok zor olabilir. Bu nedenle kesin tanı için ilave histopatolojik incelemeye başvurulmalıdır.

Bilindiği gibi sigara kullanımı, oral kanserlerin gelişiminde çok önemli bir role sahiptir. Oral skuamöz hücreli karsinomanın en büyük tetikleyicisi olan sigaranın, dünya çapındaki vakaların %50-90'ından sorumlu olduğu bildirilmektedir. Sigara onkogenleri aktive etmekte ve kanser baskılayıcı genleri suprese etmektedir. Bunun yanı sıra sigaranın içerdiği birçok karsinojen, egzojen büyüme faktörlerinin

yokluğunda hücre proliferasyonunu stimule etmekte ve hücre siklusunu değiştirmektedir. Sigara, baş boyun skuamöz hücreli karsinomda etkisini, histomorfolojik olarak görülebilir değişikliklere yol açarak ve morfolojik olarak henüz değişmemiş epitelde proliferen olan hücre sayısında artış ile gösterebilmektedir.

Epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR), 170.000 dalton ağırlığında hücresel büyüme, diferansiyasyon ve proliferasyonda önemli rol oynayan bir transmembran glikoproteinidir. Artmış EGFR ekspresyonu çok sayıda tümör tipinde güçlü bir prognostik özelliktir ve EGFR'ün hücre membranı veya sitoplazmada dağılımı hücrelerin proliferasyon stimulusuna vereceği cevabı göstermekte, bu da lezyonun karakteristik özelliğini ortaya çıkarmaktadır.

Bu çalışmada, gömülü alt yirmi yaş dişleriyle ilişkili foliküllerde, birçok kanser türünde hücre proliferasyonuna neden olan ve yapılan araştırmalarla sigara kullanımı ile farklılık gösterdiği desteklenen EGFR yoğunluğunun ve dağılımının, sigara kullanan ve kullanmayan bireyler arasındaki farklılığının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Toplumun büyük bir yüzdesinde görülen, lokal ve genel birçok faktörün etkisiyle en fazla gömülü kalan alt yirmi yaş dişlerinin cerrahi çekimleri, sebep olabileceği problemler nedeniyle oral ve maksillofasiyal cerrahlar tarafından en sık uygulanan cerrahi girişimlerden biridir (1-6).

2.1 Gömülü Yirmi Yaş Dişleri

Sürme yaşı tamamlandığı halde, sürme yolundaki fiziksel bir bariyer nedeniyle normal fonksiyonel pozisyonuna sürememiş ve normal oklüzyonda yerini alamamış, kemik ve yumuşak doku içerisinde bütünüyle veya kısmen kalmış, bu nedenle patolojik kabul edilen ve cerrahi müdahale gerektiren dişler gömülü diş olarak tanımlanmaktadır (4-8). Normal sürme zamanından sonraki altı ay veya bir yıl içerisinde dişler normal yerlerini alamamışlarsa, bu tür dişler gömülü diş olarak kabul edilmekle birlikte, her bir popülasyonun genetik özelliği, bireyin beslenme şekli, dişlerin fonksiyona katılımı ve ırksal değişikliklere bağlı olarak sürme zamanında farklılıklar gözlenebilmektedir (6, 9, 10). Sürme sırası ve zamanındaki ırksal farklılıklara rağmen, yirmi yaş dişlerinin tüm ırklarda en son süren ve bu nedenle gömülü kalma insidansı en yüksek olan dişler olduğu kabul edilmektedir. Alt yirmi yaş dişlerini sırasıyla; üst yirmi yaş, üst kanin, alt kanin, alt premolar, üst premolar, üst santral ve üst lateral dişler takip etmektedir (2, 4, 6, 7, 9, 11-19).

Çeşitli çalışmalarda, farklı popülasyonlardaki gömülü alt yirmi yaş diş prevalansının çok değişik oranlarda olduğu ifade edilmiştir (Tablo 1) (14, 17, 18, 20-23). Türk popülasyonunda yapılan çalışmalarda, Sağlam ve Tüzüm (20), gömülü diş insidansını %42.3 olarak rapor ederken, Mollaoğlu ve ark. (21) %43.6, Yazıcı ve ark. (14) %69.32 olarak tespit etmişlerdir. Prevalansların farklı çıkmasındaki en önemli etkenlerin; seçilen yaş grubu, diş sürme zamanı, dental gelişim ve sürme için kabul edilen radyografik kriterlerin farklılığı olduğu ifade edilmiştir (17, 24, 25).

Tablo 1. Farklı popülasyonlardaki gömülü alt yirmi yaş dişi insidansları

Kaynaklar	İnsidans (%)
Van der Linden ve ark. (18)	%94
Sağlam ve Tüzüm (20)	%42.37
Mollaoğlu ve ark. (21)	%43.6
Yazıcı ve ark. (14)	%69.32
Chu ve ark. (17)	%82.5
Punwutikorn ve ark. (22)	%17
Sasano ve ark. (23)	%9.6

2.2 Gömülü Kalma Nedenleri

Yirmi yaş dişlerinin gömülü kalma patogeneğinde günümüzde geçerli olan üç teori vardır (4, 6, 13, 26):

1. Ortodontik Teori: Dişlerin hareketleri ve çenelerin normal gelişimini engelleyen herhangi bir etki dişlerin gömülü kalmasına sebep olabilir.
2. Filogenetik Teori: Medeniyetin ilerlemesi ile insanların beslenme alışkanlıkları değişmiş ve yumuşak gıdaları parçalamak için sarf edecekleri güç miktarı azalmıştır. Bunun sonucu olarak çene kemikleri küçülmüş, üçüncü büyük azıların sürmek için yer bulmaları güçleşmiş ve gömülü kalma durumları ortaya çıkmıştır.
3. Mendelian Teorisi: Kalıtsal sebeplere dayalıdır. Ebeveynlerin birisinden küçük çene yapısı diğerinden büyük diş özelliği alınırsa dişler çenede yer bulamayıp gömülü kalabilmektedirler.

Patolojik yönden dişlerin gömülü kalma sebepleri ise lokal ve sistemik faktörler ve gelişim bozuklukları olarak sıralanabilir (4-7, 16, 24, 26):

I- Lokal nedenler

1. Komşu dişlerin pozisyonlarında düzensizlikler
2. Dişin çevresindeki kemik veya yumuşak doku yoğunluğunun artması
3. Dişin üzerini örten mukozanın yoğunluğu, kalınlığı, uzun süreli kronik enflamasyonu
4. Çenelerin gelişimlerini tamamlamalarına bağlı olarak ortaya çıkan yer darlığı
5. Süt dişlerinin normalden erken veya geç düşmeleri
6. Supernumerer dişler
7. Diş germelerindeki yön bozuklukları ve rotasyonlar
8. Enfeksiyon veya apselere bağlı nekrozlar
9. Kemiklerdeki inflamatuvar değişiklikler
10. Odontojenik tümör ve kist gibi patolojik oluşumlar.

II- Sistemik Nedenler:

1. Prenatal nedenler
 - a. Heredite
 - b. Melezlik
2. Postnatal nedenler
 - a. Raşitizm
 - b. Anemi
 - c. Konjenital sifilis
 - d. Tüberküloz
 - e. Beslenme bozuklukları
 - f. Ateşli hastalıklar
 - g. Endokrin bozukluklar
 - h. Çene ve çevre doku hastalıkları
 1. Travmalar
3. Nadir durumlar
 - a. Kleiodokranial displazi

- b. Progeri
- c. Akondroplazi
- d. Yarık damak

Üçüncü büyük azı dişleri en geç süren dişlerdir ve yaklaşık 17-21 yaş civarında sürmeleri beklenir (4, 10). Oysa bu dişlerin germeleri 5-7. yaşlarda meydana gelir ve sürmelerine kadar geçen süre en az 12-16 yıl arasındadır. Bu uzun süre içinde üçüncü büyük azı dişlerinin dış faktörlerden etkilenmesi gömülülükte etken olabilmektedir (13, 26-28).

Normal şartlarda, alt yirmi yaş dişi, sürmeden önce normal oklüzyondan 20mm aşağıda ve ramus içinde gelişir ve sürme yönü linguale ve oklüzale doğrudur. Kron horizontal olarak açılır. Oklüzal yüzeyin anterior eğimden düz vertikal eğime doğru olan değişimi kök oluşumu esnasında meydana gelir. Bu zaman esnasında, diş horizontalden mezioanguler ve vertikal pozisyona döner. Eğer bu sürme yönünü engelleyecek bir faktör ortaya çıkar ve dişler bu tipik sürme düzenini izlemezse mandibuler üçüncü molar dişler gömülü kalabilmektedir (4, 6).

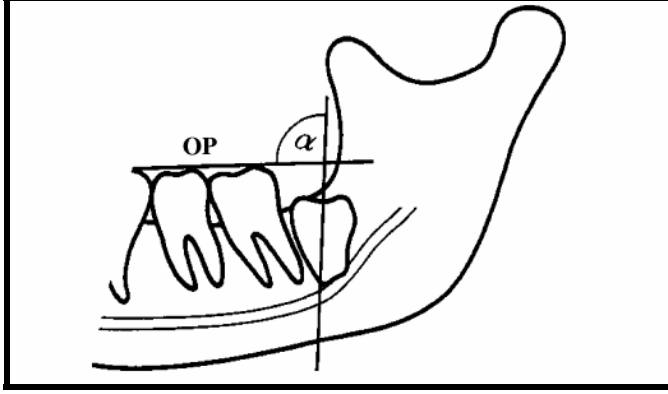
2.3 Gömülü Alt Yirmi Yaş Dişlerinin Sınıflandırılması

Gömülü alt yirmi yaş dişlerinin birçok sınıflandırması yapılmıştır. Gömülü dişler retansiyon şekillerine göre:

- a) Kemik retansiyonlu gömülü dişler,
- b) Kısmen kemik, kısmen yumuşak doku retansiyonlu gömülü dişler,
- c) Yumuşak doku retansiyonlu gömülü dişler olarak sınıflandırılabilir (6,16).

Literatürlerde bahsedilen ve gömülü alt yirmi yaş dişlerinin pozisyonlarının belirlenmesinde kullanılan bir diğer sınıflandırma Winter sınıflamasıdır (29). Winter sınıflamasında, gömülü alt yirmi yaş dişi ile 2. molar diş arasındaki açı esas alınarak

gömülü yirmi yaş dişleri vertikal ($\alpha=80^\circ-100^\circ$), mezioanguler ($\alpha=10^\circ-80^\circ$), horizontal ($\alpha=350^\circ-10^\circ$) ve distoanguler ($\alpha>100^\circ$) olarak sınıflandırılmışlardır (Şekil 1).



Şekil 1. Winter sınıflaması. Gömülü alt yirmi yaş diş uzun aksı ile oklüzal düzlem arasındaki açılanma.

Alt gömülü yirmi yaş dişlerinin sınıflamasında kullanılan diğer bir yöntemin 1933 yılında Pell-Gregory tarafından tanımlandığı çeşitli kaynaklarda gösterilmiştir (30, 31). Bu sınıflamada, ramus ve oklüzal düzlem esas alınarak, gömülü dişlerin pozisyonları ve derinlik seviyeleri tesbit edilmektedir.

2.4 Gömülü Alt Yirmi Yaş Dişleri ile İlişkili Patolojiler ve Çekim Endikasyonları

Gömülü alt yirmi yaş diş cerrahisi, oral ve maksillofasiyal cerrahinin en sık uygulanan ameliyatlarını oluşturur. Gömülü alt yirmi yaş diş çekim endikasyonları hakkındaki tartışmalar, uzun yıllardır literatürlerde yer almakla birlikte bu dişlerin çıkarılmaması sonucunda gelişebilecek patolojiler ve genel olarak kabul edilen çekim endikasyonları şu şekilde sıralanabilir:

1. Perikoronitis: Genellikle alt çenede görülen, yirmi yaş dişlerinin sürme komplikasyonu olarak bilinen ve çoğunlukla yarı gömülü dişlerin kronunu

çevreleyen yumuşak doku enfeksiyonu olarak tanımlanan perikoronitis, özellikle alt yarı gömülü dişlerin çekimlerinde etken olabilecek en önemli faktörlerden biridir. Yirmi yaş dişleri, genellikle de alt yirmi yaş dişleri, oral mukozadan kısmen sürdüğünde, gingivitis ve periodontitise benzer, hafif veya şiddetli enflamatuvar cevap oluşturma riskine sahiptir. Böyle durumlarda, hastalarda etkin medikal ve cerrahi tedavi gerektiren ciddi enfeksiyonlar meydana gelebilmektedir (4, 6, 9, 16, 32-35). Özellikle artan yaşla birlikte gömülü mandibuler yirmi yaş dişlerinin yaklaşık %25-30'u perikoronitis nedeniyle çekilmektedir (Tablo 2) (15, 22, 32, 33, 36-40).

Tablo 2. Perikoronitis insidansı

Kaynaklar	İnsidans (%)
Chiapasco ve ark. (33)	%22.4
Samsudin ve Mason (37)	%50
Rajasuo ve ark. (38)	%32.6
Knutsson ve ark. (32)	%64
Doğan ve ark. (39)	%17.1
Punwutikorn ve ark. (22)	%23.7
Avendano ve ark. (15)	%20
Meral ve ark. (40)	%30.4

2. Ağrı: Gömülü alt yirmi yaş dişlerinden meydana gelen ağrının, üst dişlere, kulak ve postaurikuler bölgeye, temporal alana, ense, boyun ve klavikuler bölgeye yayılabildiği, nevraljiform ağrılar meydana getirdiği ve hatta baş ağrılarına neden olduğu bildirilmiştir. Bu tür şikayetlere neden olan gömülü yirmi yaş dişlerinin çekim endikasyonu vardır (Tablo 3) (2, 3, 4, 11, 13, 33).

Tablo 3. Ağrı insidansı

Kaynaklar	İnsidans (%)
Chiapasco ve ark. (33)	%9.1
Samsudin ve Mason (37)	%73.7
Rajasuo ve ark. (38)	%11.3
Doğan ve ark. (39)	%17.8
Punwutikorn ve ark. (22)	%13
Chu ve ark. (17)	%21.9

3. Odontojenik kist ve tümör oluşumu: Gömülü dişler odontojenik kist ve tümörlere neden olabilmektedirler (29, 33, 41-44, 48, 49). Kistler, mandibula ve ramusta herhangi bir belirti göstermeksizin çok büyük boyutlara ulaşabilmekte ve rastlantı sonucu radyografide keşfedilmektedir (45-47). Kist oluşumunda temel etkenin, kron oluşumundan sorumlu olan foliküler kesenin kistik değişikliği olduğu belirtilmiştir (50, 51). Literatürde, gömülü dişlerle ilişkili kist insidansları çok farklı oranlarda rapor edilmiş ve bu farklılığın çalışmaya dahil edilen hasta sayıları ve farklı kist tanımlamaları nedeni ile ortaya çıktığı ifade edilmiştir (Tablo 4). Bu patolojik durumların genellikle 40 yaşın altında görüldüğü ve gömülü yirmi yaş dişlerinin çevresindeki neoplastik değişim riskinin yaşla birlikte azaldığı ifade edilmiştir (4, 17).

Tablo 4. Farklı çalışmalardaki kist oranları

Kaynaklar	İnsidans (%)
Chiapasco ve ark. (33)	%1.5
Samsudin ve Mason (37)	%1-3.3
Al-Khateeb ve Bataineh (8)	%1.2
Doğan ve ark. (39)	%2.5
Knutsson ve ark.(32)	%5
Curan ve ark. (41)	%32.9
Glosser ve Campbell (42)	%32.3
Güven ve ark. (46)	%2.31
Haug ve ark. (25)	%1.7

Gömülü dişlerden kaynaklanan bir başka komplikasyon da odontojenik tümörlerdir. Klinik ve radyolojik olarak kist tanısı konulan lezyonların, histopatolojik değerlendirmeler sonucunda ameloblastoma ve ameloblastik fibroma olabileceği ifade edilmiştir (45). Nadir olmakla birlikte, foliküler kesenin malign transformasyon da gösterebildiği bildirilmiştir. Gömülü dişlerle ilgili olarak literatürde ameloblastoma, ameloblastik fibroma, odontojenik fibroma, odontojenik miksona, odontoma, squamöz odontojenik tümör, squamöz hücreli karsinoma, epidermoid karsinoma, adenoameloblastoma, kalsifiye odontojenik tümör ve adenomatoid odontojenik tümör varlığı rapor edilmiştir (8, 33, 46, 50, 52-57). Bu olasılıklar, sıklıkla asemptomatik dişlerin çekim nedeni olarak belirtilmiş ve patoloji meydana geldiğinde ciddi sağlık tehditlerine neden olabileceği ifade edilmiştir (4, 17, 41).

4. Komşu dişlerde rezorpsiyon oluşumu: Gömülü alt yirmi yaş dişleri alt ikinci molarların distal kökünü rezorbe edebilmektedir. Rezorpsiyon etiyolojisinde, basınç, enflamasyon ve cinsiyetin önemli rol oynadığı belirtilmiştir (9, 18, 33). Farklı çalışmalarındaki rezorpsiyon oranları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Rezorpsiyon görülme sıklığı

Kaynaklar	İnsidans
Doğan ve ark. (39)	%0.7
Chu ve ark. (17)	%0.4
Al-Khateeb ve Bataineh (8)	%0.3
Knutsson ve ark. (32)	%1
Van der Linden ve ark. (18)	%1.3
Chiapasco ve ark. (33)	%4.9

5. Çene kırıkları: Gömülü alt yirmi yaş dişleri, konumlarına bağlı olarak kemik direncini azaltıp, çene kırığına daha duyarlı bir alan oluşturarak basit travmalarda bile kırık olasılığını arttırabilmektedirler (58-61). Gömülü alt yirmi yaş dişlerine sahip hastaların angulus kırıklarına daha yatkın olduğu fikrine dayanarak bazı yazarlar, angulus mandibula kırıklarını önlemek için gömülü alt yirmi yaş dişlerinin profilaktik olarak çekilmesi gerektiğini savunurken, bunun aksine, gömülü

yirmi yaş dişi bulunmayan hastalarda kombine simfiz ve kondil kırığının daha fazla gözleendiğini ve kondil kırığı tedavisinin daha zor ve komplike olduğunu, bu nedenle asemptomatik gömülü alt yirmi yaş dişlerinin yerinde bırakılması gerektiğini düşünen araştırmacılar da vardır (56, 58-64).

6. Ortodontik problemler: Gömülü dişlerin, diş dizi bozukluklarının ortaya çıkmasında etken olabileceği belirtilmiş ve çekim endikasyonları içinde bu maddenin de bulunması gerektiği ifade edilmiştir (9, 65, 66). Bununla birlikte, günümüzde bulguların çoğu, gömülü yirmi yaş dişlerinin ortodontik tedaviden sonraki ön çapraşıklığın önemli bir nedeni olmadığını ileri sürmektedir (4). Yapılan çalışmalarda ortodontik nedenle verilen çekim endikasyonlarının %5-40 arasında olduğu belirtilmiştir (15, 33, 37, 40).

7. Protez kullanımının engellenmesi (preprotetik endikasyon): Alveolar kretteki rezorpsiyona ve protezin baskısına bağlı olarak zaman içinde gömülü dişlerde pasif erüpsiyon ortaya çıkabilmektedir. Doku destekli hareketli protezlerin sadece yumuşak doku ile örtülü veya 1-2 mm kemik bulunan gömülü dişlerin üzerine yapılması durumunda zamanla üzerindeki kemiği rezorbe ederek, mukozada ülserasyon ve odontojenik enfeksiyona neden olacağı düşünülüyorsa gömülü dişlerin çekilmesi gerektiği vurgulanmıştır (4, 6, 9, 37). Preprotetik endikasyonla çekilen dişlerin oranı %1-3 olarak belirtilmiştir (33, 37, 40).

8. Periodontal hastalıklar: Alt gömülü yirmi yaş dişi, herhangi bir belirti vermeden ikinci moların distalindeki kemik desteğini zayıflatabilir ve zaten rahat temizlenemeyen bu bölgede periodontal sorunlar ve kemik kayıpları gözlenebilir (6, 17, 33, 67). Periodontal sağlığı iyi olan bir genç hastada bile, 2. molar dişin distalinde ve yirmi yaş dişinin çevresinde, periodontal cepte artış, ataçman kaybı, patojen aktivite ve enflamatuar belirleyicilerde artış gözlenebilmektedir (4, 67). Bu durum, gömülü yirmi yaş dişlerinin yaklaşık %5-10'unun primer çekim nedenidir (17, 32, 33, 40).

9. Diş çürükleri: Diş çürükleri, mandibuler yirmi yaş dişi veya komşu 2. molar dişte, genellikle servikal hatta meydana gelmektedir. Hastaların bu bölgeyi temizleyememeleri ve yirmi yaş dişine restoratif diş hekimliğinin uygulanamaması nedeniyle, 2. molar veya yirmi yaş dişindeki çürükler hastaların yaklaşık %15'inde gömülü yirmi yaş dişinin çekim nedenidir (4, 9, 17, 33, 68).

Birçok hekim, belirtilen patolojik problem veya semptomlara sahip hastaların, ilgili dişinin çekilmesi gerektiği fikrindedir. Gömülü dişlerin bu problemlere yol açmadan önce profilaktik çekimi konusu ise hala tam netleşmemiştir. Yirmi yaş dişlerinden kaynaklanan birçok semptomatik patolojik problem, kısmen sürmüş dişlerden kaynaklanır. Tam kemik retansiyonlu dişlerde ilişkili problem insidansının ise daha düşük olduğu ifade edilmiştir (4, 23). Gömülü yirmi yaş dişleri için en uygun çekim zamanının, kök gelişiminin 1/3'ünü tamamladığı dönem ve en geç 25 yaş olduğu bildirilmektedir (47, 69).

2.5 Gömülü Alt Yirmi Yaş Dişlerinin Çekim Kontrendikasyonları

1. İlerlemiş hasta yaşı: Gömülü yirmi yaş dişleri her yaşta çıkarılabilir; ancak yaşın artmasıyla beraber operasyon sonrası görülen komplikasyonların insidansında önemli bir artış görülür (11, 19, 33, 70). Hasta yaşı arttıkça, iyileşme cevabı azalır, bu da postoperatif büyük kemik defektleri ile sonuçlanabilir. Buna ilaveten, yaşın ilerlemesiyle birlikte kalsifiye kemiğin artan yoğunluğu, kemiğin daha az esnemesine ve kırığa daha yatkın hale gelmesine neden olmaktadır (4, 19).

2. Sistemik hastalıklar: Genel cerrahi komplikasyonları altında değerlendirilmeli ve buna göre kontrendikasyon konulmalıdır. Genellikle, yaşlı ilerlemiş ve sağlık durumu kötü olan, patolojik bir durum söz konusu olmayan gömülü dişlerin çekiminin kontrendike olduğu belirtilmektedir (4, 11).

3. Komşu anatomik yapılara cerrahi hasar: Gömülü diş sınırlar, dişler ve diğer anatomik yapılara (örn:sinüs) zarar verecek pozisyonda ise diş yerinde bırakmak daha akıllıca olacaktır. Dişin cerrahi çekiminde oluşabilecek potansiyel komplikasyonlar, potansiyel avantajlarla kıyaslanarak karar verilmelidir (4).

3. Ortodontik kontrendikasyonlar: Gömülü dişler sürme esnasında, sürme yolundan dolayı çenelere belirli bir miktar kuvvet uygulayarak büyüme ve gelişime destek olmaktadır. Büyüme ve gelişimini tamamlamamış bireylerde gömülü diş çekilmesi ortodontik bozukluklara yol açabilmektedir (11).

Bu kontrendikasyonların dışında, mental retardasyon mevcut olan kooperasyon kurulması güç olan hastalarda, anestezi yapmayı güçleştiren koşullarda ve kötü prognoza sebep olabilecek kanser, üremi, terminal safhadaki kardiyak şikayetler gibi hastalıklar mevcut ise gömülü yirmi yaş operasyonu kontrendikedir (6, 11).

Bu konuda yapılan hemen hemen tüm çalışmalarda, gömülü alt yirmi yaş dişlerine yaklaşımda hekimlere rehber olması açısından genel bir kriter oluşturulmaya çalışılmıştır. Ancak genel endikasyonların ve kontrendikasyonların değerlendirilmesi esas olmakla birlikte her vakanın kendi içinde yorumlanması gerektiği de belirtilmiştir. Her hasta için çekilmesinin ve çekilmemesinin risk ve faydaları ayrı ayrı değerlendirilmeli, hastanın görüş ve tercihleri dikkate alınmalıdır. Gömülü dişlerle ilgili patolojiler üzerine yapılan çalışmaların, ileriki yıllarda endikasyon ve kontrendikasyon konularına daha kararlı yaklaşım imkanı sağlayacağı ifade edilmektedir (12).

2.6 Gömülü Alt Yirmi Yaş Diş Çekiminin Neden Olduğu Postoperatif Komplikasyonlar

Gömülü yirmi yaş dişlerinin cerrahi çekimi yaklaşık %10-20 gibi bir komplikasyon insidansı ile ilişkilidir. Literatürde, gömülü alt yirmi yaş diş cerrahisini takiben görülen komplikasyonların insidansı farklı araştırmacılar

tarafından değişik oranlarda rapor edilmektedir (4, 15, 25, 33, 71). Bu komplikasyonlar, şişlik, ağrı, trismus ve hafif kanama gibi beklenen komplikasyonlardan; N.alveolaris inferior anestezisi ve mandibula kırığı gibi daha ciddi ve kalıcı komplikasyonlara kadar değişebilmektedir (4, 10, 13, 25, 29, 70, 71).

Postoperatif komplikasyonları Şu Şekilde özetleyebiliriz (4, 10, 15, 33, 70, 72):

1. Ağrı
2. Trismus
3. Şişlik ve ödem
4. Postoperatif hemoraji
5. Enfeksiyon ve alveolar osteitis
6. Parestezi
7. Fraktürler
8. Gömülü dişin komşu localara kaçması
9. Temporomandibuler eklem disfonksiyonları
10. Komşu dişlerde periodontal hasarlar

Doku için travmatik bir işlem olan gömülü alt yirmi yaş diş operasyonundan sonra oluşabilecek komplikasyonlar; hastanın yaşı, dişin pozisyonu, cerrahın tecrübesi, operasyon süresi, bölgesel ve bireysel farklılık ile doğru orantılı olarak değişim gösterir. Komplikasyonları en aza indirmek için; hasta operasyon öncesi doğru hazırlanmalı, temel cerrahi prensiplere uyulmalı, operasyon süresine dikkat edilmeli ve operasyon sonrası hasta doğru bilgilendirilmelidir (5, 15, 71).

2.7 Asemptomatik Gömülü Alt Yirmi Yaş Dişlerinin Tedavi Yaklaşımları

Gömülü dişlerin tedavisi, cerrahi çekimlerinden periodik olarak radyolojik ve klinik değerlendirme ile rutin takiplerine kadar birçok farklı yaklaşım içermektedir (23).

Alt yirmi yaş dişleri, cerrahi girişimlerin en fazla sergilendiği ve çekim endikasyonları gündeme geldiğinde en büyük tartışmaya yol açan dişlerdir (4, 13, 23, 69). Yirmi yaş dişlerinin çekim endikasyonları, 1979'da ABD'de yapılan National Institute of Health (NIH) konferansının konusu olmuştur. Burada kabul edilen ve İngiltere'de National Institute for Clinical Excellence (NICE) tarafından ortaya atılan kriterlerle hemen hemen aynı olan cerrahi müdahale kriterleri; tekrarlayan perikoronitis, restore edilemeyen çürükler, kist ve tümörleri içeren foliküler hastalıklar, dentigeröz kist, internal ve eksternal rezorpsiyon ve yirmi yaş dişlerinin neden olduğu periodontal hastalıklar olarak belirlenirken, gömülü yirmi yaş dişlerinin çevresindeki patoloji gelişme riskinin hala tanımlanamamış olması nedeniyle asemptomatik dişlerin profilaktik çekimi konusuna bir açıklık getirilmemiştir (8, 35, 73-75). Bu konu üzerinde yapılan çalışmalarda, çekilen tüm molarların %18-40'nın asemptomatik olduğu, profilaktik olarak çekildiği ve cerrahi olarak çekilen alt yirmi yaş dişlerinin yarısından fazlasının hiçbir subjektif semptom içermediği belirtilmiştir (1, 3, 4, 8, 23, 32, 39, 40, 46, 56). Oysa, gömülü dişlerin asemptomatik haldeyken bile ciddi problemlere neden olma potansiyeli olduğu bildirilmiştir (4).

Bazı yazarlar, yaşla birlikte cerrahi risklerin ve hasta morbiditesinin arttığına dikkat çekerek, iyileşme döneminin rahat geçirilmesi ve cerrahi girişim sonrası komplikasyon riskinin aza indirilmesi amacıyla erken profilaktik çekim önermiştir. Diğerleri ise, asemptomatik bir yirmi yaş dişinin çıkarılması için gerekli verilerin eksik olduğunu vurgulayarak, gereksiz cerrahi travma yaratılmaması ve ekonomik nedenler düşünülerek gömülü dişlerin sadece semptomatik olduğu zaman çıkarılması gerektiğini savunmaktadır (7, 8, 15, 19, 29, 30, 33, 37, 50, 56, 69-71, 76-85).

Radyografide, foliküler aralığın en geniş yerinin 2mm'den fazla olduğu durumlarda, dentigeröz kist tanısı konulması gerektiği savunan yazarlar olmakla birlikte, genişlemiş foliküler kese sergileyen gömülü alt yirmi yaş dişlerinin çok az bir kısmında patoloji tesbit edildiğini savunan araştırma sonuçları da rapor edilmiştir. Bununla birlikte, radyografik olarak "normal" kabul edilen foliküllerdeki histolojik bulguların, patolojik gelişimi destekleyen yönde olduğunu ve yumuşak doku patoloji insidansının genel olarak sadece radyografik incelemeden elde edilen sonuçlardan daha yüksek olduğunu savunan çalışmalar da mevcuttur. Foliküllerin patolojik potansiyelleri de düşünülerek, çekimden sonra foliküler dokuların histopatolojik olarak incelenmesi gerekliliği vurgulanmaktadır (1, 8, 42, 50, 57).

Gömülü alt yirmi yaş dişlerinin çekiminin üçüncü dekattan önce, hastaların sağlık durumlarının iyi ve cerrahi ile ilişkili komplikasyonları arttıracı fizyolojik ve patolojik durumların olmadığı dönemde yapılması tavsiye edilmektedir (86). NIH tarafından yayınlanan rapora göre, postoperatif ağrı, şişlik, enfeksiyon ve cerrahinin diğer olası sonuçları gençlerde daha az meydana gelmektedir (35).

Asemptomatik dişlerin çekimine hastanın yaşı, gömülü kalma derecesi ve dişin anguler pozisyonu gibi objektif verilere dayanarak karar verildiği birçok çalışmada ortaya konmuştur (23, 29, 32, 87-89). Bütün bunlar göz önüne alındığında profilaktik çekim gerekçeleri yer darlığı, patoloji gelişim riskini en aza indirmek (kist ve tümörler), mandibular angulus kırık riskini azaltmak, yaşla birlikte cerrahi zorluğun artması ve ağızda belirli bir rollerinin olmaması olarak sıralanmıştır (15, 42, 46, 50, 56, 59, 62, 63, 90).

Tablo 6. Alt yirmi yaş dişi çekim endikasyonlarının dağılımı (39)

Profilaktik	%41.7
Ortodontik	%19.1
Perikoronitis	%17.1
Çürükler	%11.5
Periodontitis	%3.6
Abse/kist	%1.3
Fasiyal ağrı, tanımlanamayan ağrı	%1.7
Maloklüzyon	%1.8
Komşu dişlerde kök rezorpsiyonu	%0.2

2.8 Gömülü Diş Folikül Yapısı ve Patolojik Potansiyeli

Folikül, odontogeneze katılan dokuların artıkları ve normal erüpsiyonunu tamamlayamamış dişin kronuna yapışık kalan doku olarak tanımlanmaktadır. Bu dokunun içinde dağılmış olarak bulunan bağ doku duvarı ve odontojenik epitel artıkları bu dokunun temel bileşenleridir (48, 91-94). Folikülün döşeyici epiteli birçok durumda basit yassı hücreler, fakat sıklıkla küboid ve kolumnardır (26, 95). Bazen bu epiteliyal artıklar sebebi bilinmeyen bir stimulusla, ya yalnız veya mezodermal dokularla beraber prolifer olurlar ve odontojenik kist veya tümörleri meydana getirirler (26, 51, 94-98).

Radyografik olarak dental foliküller, sürmemiş veya gömülü dişlerin etrafında mine-sement birleşim bölgesinden çıkan, ince, yarım daire şeklinde radyolüsensiler olarak görülen normal gelişimsel yapılardır ve dişin sürmesi için gereklidirler. Folikül aralığı, normal şartlarda çok farklıdır ve dişin sürmesi esnasında genişleme eğilimindedir. Normal ve anormal dental folikül aralığını ayırt etme rehberi farklı çalışmalarda, üst kanin dişler dışındaki dişler için periapikalde, 2,5mm ve panoramikte 3mm'yi geçen perikoronel aralık veya 2,5cm'yi geçen foliküler radyolüsensi olarak belirlenmiştir (94, 98-100).

Gömülü ve yarı gömülü diş folikül dokularında, odontojenik epiteliyal artıklardan köken alan ameloblastoma, keratokist veya dentigeröz kist gibi kist ve tümörler gelişebilmektedir (44, 92, 101). Folikül dokuları enfeksiyon, kistik dejenerasyon, hiperplazi ve neoplazi gibi patolojik durumlarla beraber olmadığı zamanlarda bile, içlerinde birçok kist ve tümörle beraber görülebilen değişiklik ve özellik taşırlar (26, 46, 50). Gömülü dişlerin sürme hızlarının yavaş olduğu durumlarda gömülü yirmi yaş dişinin kron oluşumundan sorumlu olan foliküler kesenin istenmeyen değişimi ile kist ve tümörler oluşabilmektedir (45, 46, 98, 99, 101, 102).

Gömülü yirmi yaş dişi bölgesinde yumuşak ve sert dokularda benign ve malign neoplazilere de rastlanabilmektedir. Gömülü dişlerle ilişkili olarak foliküler kist, odontojenik keratokist, ameloblastoma, epidermoid karsinoma; mezenşimal tümörlerden santral fibroma ve fibrosarkoma; mikst hücreli tümörlerden de fibroameloblastoma, odontoma gelişebileceği belirtilmiştir (8, 33, 45, 46, 50, 52-57). Foliküler kistlerin kistik ameloblastomaya dönüşebildiği, bununla birlikte bunların klinik ve radyolojik olarak ayırıcı tanıların güç olduğu ifade edilmiştir (45).

Perikoronar radyolusensi görülen vakalarda perikoronar veya foliküler aralık, dentigeröz kist, ameloblastoma, kalsifiye odontojenik kist, adenomatoid tümör, ameloblastik fibroma gibi durumların düşünülmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Daha nadir olarak görülebilecek patolojik durumlar ise kalsifiye epitelyal odontojenik tümör, Ewing sarkoma, odontojenik karsinoma, odontojenik fibroma, odontojenik mikroma, odontoma, skuamöz hücreli karsinom, skuamöz odontojenik tümör olarak ifade edilmiştir (26). Dentigeröz kistlerle ilişkili karsinomalardan alınan histolojik kesitlerde normal kistik yapıdan karsinomaya geçiş gösteren artık mine epiteli tesbit edildiğini bildiren literatür de mevcuttur (103).

2.9 Epidermal Büyüme Faktörü ve Reseptörü

Büyüme faktörleri, hücre fizyolojisinin kontrolünde anahtar rol oynayan ve pek çok hücre kültür sistemlerinde düşük konsantrasyonlarda aktif olarak bulunan hormon-benzeri polipeptidlerdir. Büyüme faktörleri ve bu faktörlerin reseptörleri, hücre proliferasyonu, sağ kalımı, adezyon, migrasyon ve diferansiyasyonunda önemli rol oynamaktadırlar (104). Normal dokularda çoğalma ve farklılaşma, çok yönlü olarak büyüme faktörlerinin kontrolü altındadır. Son yıllarda yapılan araştırmalarda yara iyileşmesinde ve karsinogeneziste de büyüme faktörlerinin etkili oldukları gösterilmiştir (105-107). Birkaç pikogram kadar küçük miktarlarda oldukça yüksek spesifik biyolojik cevaplar meydana getirdikleri ve cevabın spesifikliğinin büyüme faktörünün kendisinden çok büyüme faktörü için membranda bulunan reseptörlere bağlı olduğu ifade edilmiştir (108, 109).

Büyüme faktörleri sinyallerini, spesifik hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak iletirler. Büyüme faktörleri, büyüme faktör reseptörleri ve sinyal ileti elemanlarının disfonksiyonu, neoplaziyi de içeren patolojik durumlarla sonuçlanabilmektedir (109).

2.9.1 Epidermal Büyüme Faktörü

İlk olarak 1962 yılında Cohen tarafından sinir büyüme faktörü (Nerve Growth Factor, NGF) izole etmek ve etkilerini araştırmak üzere başlatılan bir çalışmada, sıçan submaksiller bezinden izole ettikleri bir maddenin yeni doğmuş sıçanlarda sinir hücreleri üzerindeki etkisine ilaveten dişlerin sürmesini hızlandırdığı ve göz kapaklarının erken açılmasını sağladığı görülmüştür (110). Daha sonraki çalışmalarında bu etken maddeyi izole etmişler ve bunun epidermis gelişimini hızlandırdığını saptamışlardır. Bu etken maddeye epidermal büyüme faktörü (EGF) adını vermişlerdir (112, 113).

53 aminoasitlik, 6040 dalton molekül ağırlığında tek sıralı bir polipeptit olan EGF, başta tükürük salgısı olmak üzere birçok vücut sıvısında, 0.3 ile 300 mg/ml arasında bulunan, epitel hücreleri ile birlikte birçok hücre tipinin proliferasyonunu stimüle eden etkili bir mitojendir (105, 108, 110, 111). Epitel hücre çoğalmasının direkt olarak EGF ile ilişkisi, ilk defa Cohen tarafından, tavuk embriyosundan elde edilen deri parçacıklarından hazırlanan organ kültür sistemlerinde gösterilmiştir. Daha sonra bu polipeptitin mitojenik etkileri, değişik hücre tiplerinde, in vivo ve kültür sistemlerinde gösterilmiştir (112-115).

Normal ve anormal hücre proliferasyonu, EGF ve TGF- α gibi büyüme faktörleri ve büyüme faktörü reseptörleri ile ilgilidir. EGF, TGF- α gibi ligandlar reseptörlere bağlanarak normal ve malign epitel hücrelerin proliferasyon, diferansiyasyon ve sağkalımını önemli derecede etkilemektedirler (107, 115, 116).

Epidermal büyüme faktörü hedef hücrelerle, epiteliyal hücrelerin sitoplazmik membranında bulunan, bir tirozin kinaz transmembran glikoproteini olan epidermal büyüme faktör reseptörüne (EGFR) bağlanarak etkileşim kurar. Epidermal büyüme faktör reseptörü gibi spesifik bir reseptörün varlığında, EGF ve TGF- α proliferasyon sinyallerinin alınmasına, dönüştürülmesine ve çekirdeğe iletilmesine izin veren bir protein fosforilasyon şelalesi aracılığı ile hücre proliferasyonunu tetiklemektedirler (92, 109, 117-121).

2.9.2 Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü

Membranda yerleşim gösteren proteinlere, Reseptör Tirozin Kinazlar (RTK) adı verilmektedir. Reseptör tirozin kinaz süperailesinde 58 transmembran protein bulunmaktadır. Bu reseptörler arasında insülin reseptörü, büyüme faktörleri reseptörleri (EGF, VEGF, PDGF, FGF, NGF) ve efrin reseptörleri yer almaktadır (122).

Keşfedilen ilk reseptör tirozin kinaz EGFR'dir (123, 124). Yapısal olarak EGFR birbirine benzeyen, ancak fonksiyonel olarak farklı erbB1(HER1:EGFR), erbB2(HER2/neu), erbB3(HER3), erbB4(HER4) adı verilen 4 adet reseptörden ve en az 11 ligandan oluşan RTK ailesinin ilk üyesidir (125-127).

2.9.2.1 EGFR Yapısı ve Fonksiyonu

EGFR; 170.000 dalton ağırlığında hücre sel büyüme, diferansiyasyon ve proliferasyonu etkileyen çeşitli sinyal iletim sistemlerini içeren bir transmembran glikoproteinidir (124, 125, 127-130).

EGFR 3 kısımdan oluşmaktadır:

- a) Ekstrasellüler bölge: Membran dışında bulunan ve EGF'ü tanıyan kısım,
- b) Transmembran segment: Hücre membranını geçen kısım
- c) İntrasellüler bölge: Hücre içinde bulunan ve mesajı hücre içine ileten kısımdır. Tirozin kinaz aktivitesini içerir (104, 119, 125, 129-131).

Epidermal büyüme faktör reseptörünün 621 aminoasidinin aminoterminal kısmı hücrenin dışında bulunur ve EGF ve TGF- α 'yı tanıyan alan içerir (107). Bu alana EGF, TGF- α , amphiregulin gibi ligandların bağlanması ile EGFR aktive edilir., Reseptörün ekstrasellüler kısmına EGF'ün bağlanmasıyla, intrasellüler kısmında aktive olan tirozin kinazın, mitozla sonuçlanan reaksiyon zincirinin ilk adımını başlattığı kabul edilmektedir (118, 129, 132).

Reseptörler, sitoplazmik kısımlarında aktivasyondan sorumlu bir bölge (tirozin kinaz bölgesi) içerirler. Bu reseptörler büyüme faktörleri ile bağlandıktan sonra aktif hale geçerler ve sitoplazmadaki hedef proteinleri ile etkileşerek sinyal iletimini gerçekleştirirler. Aktivasyon, çok sayıda maddeyi fosforile ederek, ikinci mesaj

taşıyıcıları oluşturur. İkinci mesaj taşıyıcılar sinyallerin çekirdeğe taşınmasını sağlar, burada transkripsiyon faktörleri DNA yapımını başlatır ve sonuçta hücre bölünür (122, 130, 132). Reseptör tirozin kinaz aktivasyonunun sonlandırılmasından fosfataz grubu proteinler sorumludur. Son adımda, EGFR-ligand kompleksinin sitoplazmada endositozu gerçekleşerek EGFR aktivitesi sonlandırılır (132). Fizyolojik koşullarda sinyal iletimi tersinir özellik taşır ve RTK aracılı iletim kontrol altında tutulur. Karsinogenez sürecinde ise, sürekli ve kontrolsüz RTK aktivitesi söz konusudur (122, 133, 134).

Epidermal büyüme faktör reseptör aktivasyonuna karşı verilen biyolojik cevaplar, mitogeneze, apoptozise, migrasyondan diferansiyasyona kadar farklılık gösterebilmektedir (125, 129, 132, 135).

EGFR ailesi, büyüme ve gelişim, normal hücre döngüsü ve yara iyileşmesi gibi birçok normal sürecin yönetilmesi ve koordine edilmesi gibi önemli rollere sahiptir. Yapılan çalışmalarda, EGFR'ün oral mukozayı da içeren normal epitelerde ve gelişmekte olan diş dokularında bulunduğu gösterilmiştir (117, 136). Her ne kadar normal hücre fonksiyonlarının devam ettirilmesinde çok önemli bir rol oynasa da, EGFR sinyal yollarındaki düzensizliklerin, artmış hücre proliferasyonu, anjiogenez, apoptozisin inhibisyonu, tümör hücre invazyonu ve metastazında artış yoluyla malignensi gelişimine (tümörojenik olaylara) katkıda bulunduğu belirtilmiştir (123, 125, 127, 129, 135, 138, 139).

EGFR'ün bütün insan epitel dokularında, deri, ağız mukozası, meme, kolon, timus, karaciğer, nöron ve ürogenital dokularda bulunduğu gösterilmiştir (117, 125, 140, 141). EGFR'ün epidermis, gastrik, bronşiyal epitel ve hepatosit gibi hızlı epitel çoğalması gösteren alanlarda ve pankreas, prostat ve testis gibi çoğalma kapasitesi olmayan bazı epitel hücrelerinde de bulunduğu gösterilmiştir (118, 140). EGFR'ün doku gelişiminin aşamalarına göre farklı olarak kontrol edildiği bilinmektedir. Mevcut çalışmalar, EGF ailesi üyelerinin (EGF, TGF- α ve EGFR) diş gelişiminin regülasyon ve kontrolüne dahil olduklarını göstermiştir (117, 142-144). EGFR ekspresyonu gösteren hücrelerin çoğunlukla insan diş germinin epitelial

hücrelerinde lokalize olduğu ve ekspresyonunun dış gelişiminin farklı evrelerinde değişiklikler gösterdiği belirtilmiştir (117). Sağlıklı fare epitelyal dokularda yapılan in-vivo çalışmalar, EGFR ekspresyonunun, proliferatif kapasitesi olan hücrelerde en yüksek olduğunu, bununla birlikte diferansiye olmaya başlayan veya büyüme potansiyelini kaybeden hücrelerde EGFR ekspresyonunun azaldığı saptanmıştır (145). Heikinheimo ve ark. (117), dış gelişim aşamalarında EGFR ekspresyonunu inceledikleri araştırmalarında, gelişimin başlangıç aşamasında dış germinin epitel bileşenlerinde EGFR saptadıklarını; ancak odontogenezisin ilerlemesiyle birlikte EGFR ekspresyonunun azaldığını bildirmişlerdir. Yüksek EGFR ekspresyonunun odontojenik hücrelerin proliferatif aktivitesi ile ilişkili olabileceğini ifade etmişlerdir.

Tümörlerde EGFR ekspresyonu, çok sayıda farklı mekanizmanın EGFR ve ligandlarını etkilemesi ile oluşabilmektedir. İnsan kanserlerinde en sık görülen mekanizma, normal EGFR'ün aşırı ekspresyonu, gen amplifikasyonu veya transkripsiyon anormallikleri ve otokrin aşırı EGF ve TGF- α üretimidir (119, 146).

2.9.2.2 Malign Değişikliklerde EGFR'ün Rolü

Normal hücrelerde, protein tirozin kinazların aktivitesi çok sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir. Bununla birlikte, mutasyonlar veya genetik değişiklikler sonucu protein kinaz sinyallerindeki karışıklıklar, bozulmuş kinaz aktivitesi ve malign transformasyon ile sonuçlanmaktadır (123, 132, 147).

Son 20 yıl içinde, artmış EGFR ve EGFR ligand seviyeleri, birçok kanser türünde önemli birer unsur olarak kabul edilmiş, özellikle aşırı EGFR ekspresyonu tümörlerde güçlü bir prognostik özellik olarak kabul edilmiştir (148). EGFR'ün birçok epitel kaynaklı tümörde aktivasyonunun bozulduğu gösterilmiştir. Anormal reseptör aktivasyonu reseptörün aşırı ekspresyonu, gen amplifikasyonu, mutasyonlar, reseptör ligandlarının aşırı ekspresyonu ve negatif kontrol mekanizmalarının kaybı gibi birçok mekanizma ile açıklanmaktadır (123, 147, 149).

Yapılan çalışmalarda artmış EGFR ekspresyonu ile tümörögenesis arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. EGFR, epitelyal ve mezenşimal hücreleri de içeren birçok hücre türünde bulunmakla birlikte, bu reseptörün aşırı salınımı malignensilerle ilişkilendirilmektedir (104, 123, 125, 129, 138, 148). Baş boyun kanserlerinde tümörlerin çok büyük çoğunluğunda güçlü EGFR pozitiflik saptanmıştır (150). Bu kanserlerin dışında, deri, oral kavite, göğüs, mesane, renal, kolorektal, pankreatik, özofagus ve akciğerin skuamöz hücreli karsinomlarını da içeren çeşitli tümör hücre hatlarında da artmış EGFR düzeyi gösterilmiştir (104, 123, 139, 148, 151-156).

Diş germlerinde ve çeşitli odontojenik tümörlerde EGF, TGF- α ve EGFR ekspresyonu çoğunlukla odontojenik epitelyal hücrelerde gözlenmiş ve proliferatif durumlarına bağlı olarak kalitatif ve kantitatif farklılıklar olmakla birlikte, EGFR ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (117, 118, 141, 142, 157).

Odontojenik kist ve tümörlerle yapılan çalışmalarda, lezyonun proliferatif aktivitesi ile ilişkili olarak EGFR ekspresyonlarında artış görülmüştür. Odontojen kist epiteline EGFR ekspresyonunun araştırılmasına yönelik yapılan çalışmalar sonucunda boyanma yoğunluğunun sırasıyla keratokist, foliküler kist ve radiküler kist olduğu belirtilmiştir (108, 118). Odontojenik kistlerde saptanan farklı düzeylerdeki EGF, TGF- α ve EGFR ekspresyonları, EGF ailesinin bu üyelerinin odontojenik kistlerin oluşumunun başlamasında ve gelişmesinde önemli rol oynadıklarını göstermiştir (118, 142). Benzer şekilde, ameloblastomalarda da artmış EGFR ekspresyonu saptanmış ve buna dayanarak EGFR'nin odontojenik tümörögenizde yer aldığı belirtilmiştir (96, 118, 142).

EGFR'ün hücre membranı ve/veya sitoplazmadaki dağılımının, hücrelerin proliferasyon stimulusuna vereceği cevabı gösterebileceği ifade edilmiştir. EGFR'ün hücre membranında sınırlı olması halinde, sirkülasyon halindeki ligandın varlığında hücre proliferasyon cevabının hızlı olacağı, bunun aksine EGFR'ün, sitoplazma içinde bulunması durumunda ise proliferasyon cevabının daha yavaş gelişeceği belirtilmiştir. Bazı araştırmacılar EGFR'nin hem membran hem de sitoplazmada

mevcut olması halinde, hücrelerin proliferatif stimulusa cevap verme yeteneklerinin fizyolojik- tip cevaba daha benzer olduğunu savunmaktadırlar (92, 140, 158).

Baş boyun skuamöz hücreli karsinomu bulunan hastaların dokularında, EGFR boyanması, epitel, minör tükürük bezleri, kan damarları, lenfositler ve plazma hücrelerinde gözlenmiştir. Boyanma genellikle plazma membranında lokalize olsa bile bazı sitoplazmik boyanmalar da gözlenmiştir (151).

2.9.2.3 EGFR Ekspresyonunu Değerlendirme Metodları

Tümörlerdeki EGFR ekspresyonunu saptamak amacıyla çeşitli teknikler kullanılmaktadır. Bunlar protein ekspresyon ölçümleri (İmmünohistokimya, Western blot analizleri, ELISA gibi), RNA transkript ölçümleri ve DNA analizleridir (FISH) (139, 159). Biyopsi materyallerindeki EGFR miktarının belirlenmesinde anti-EGFR antikoları kullanılarak immünohistokimyasal yöntemlerle çalışmalar yapılmıştır (108).

DNA, RNA'daki EGFR, protein seviyeleri ve bölgesel reseptör aktivasyonunu değerlendiren çeşitli teknikler mevcuttur. EGFR protein seviyelerini değerlendirmek için çoğunlukla kullanılan immünohistokimya yöntemi, klinik örneklerin değerlendirilmesi amacıyla kullanılan en uygun yöntemdir. Henüz standart bir skorlama sistemi olmamasına rağmen, araştırmalarda “yok”, “düşük”, “orta” veya “yüksek” ekspresyon şeklinde tanımlanan skorlamalar kullanılmaktadır. Bu metodun en büyük avantajı EGFR'ün hücresel dağılımı hakkında bilgi elde edilebilmesidir. EGFR protein düzeyleri aynı zamanda Western analizleri veya immunoserolojik yöntem ile de sayılabilmektedir. Bu yöntemler, tümör örneklerindeki total reseptör proteinlerini ölçerler; ancak eksprese olan hücre türü ve reseptörün hücresel lokalizasyonu hakkında bilgi vermezler (138, 139). FISH yöntemi ile daha objektif sonuçlar alınmasına rağmen, pahalı ve uzun zaman alması, yeniden değerlendirme

olanağının olmaması ve bazı durumlarda tümör hücrelerinin saptanmasında güçlük çekilmesi gibi dezavantajları olduğu ifade edilmiştir (160).

2.10 Sigara

Günümüzde, dünyada en fazla kullanılan ilaç tütündür (161). Sigara kullanımı, uzun yıllardan beri zevk verici bir alışkanlık olarak toplumda kabul görmüş ancak, sağlık üzerindeki olumsuz etkilerinin ortaya çıkmasıyla birlikte dikkat çekmeye başlamıştır. Henüz tam anlamıyla kontrol edilememiş bir sağlık riski olan sigara, halk sağlığı alanındaki önemini korumaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün kabul ettiği araştırmalara göre sigara halen Dünya'da yılda üç milyon kişinin ölümünden sorumludur. Salgının bugünkü eğilimlerle sürmesi halinde 2020'li yıllarda bu sayının 10 milyona yükselmesi beklenmektedir (162-164). Dünya Bankası raporlarına göre 1990-1997 yılları arasında dünyada sigara içiminin en hızlı arttığı ikinci ülke olan Endonezya'yı Türkiye takip etmektedir. Ülkemizde nüfusun yaklaşık %51'inin sigara içtiği ve her yıl 70.000-100.000 kişinin sigaraya bağlı hastalıklardan öldüğü tahmin edilmektedir (163).

2.10.1 Sigara Dumanının Kimyasal Bileşimi

Tütünün yanması ile iki tip duman oluşur. Bunlar, piroliz (yanma) bölgesinden çevreye direkt yayılan yan akım ile sigara kullanıcısı tarafından verici sistemle içeri çekilen ana akım'dır. Ana akım ise işlem görme açısından duman-gaz fazı ve tanecikli faz (veya katran) olmak üzere iki kısma ayrılır (165).

Duman- Gaz Fazı Bileşikleri

Duman-gaz fazını oluşturan bileşikler içinde sağlığa zararlı olanlar şöyle sınıflandırılabilir (165):

1. Karbon Monoksit (CO): Karbon monoksit, tütünde yer alan organik bileşiklerin kısmi oksidasyonu sonucu oluşur. Ortamdaki az miktardaki CO dahi kanda toksik derişimde, karbonmonoksihemoglobin (HbCO) oluşmasına neden olur. HbCO değerinin %60'ın üzerine çıkması fataldir. Bu nedenle, tütünün kısmi yanması ile oluşan ve sigara dumanı gaz fazında yer alan CO, sigara dumanında mevcut olan, insan sağlığına en zararlı bileşiklerden biridir.

2. Karbon Dioksit (CO₂): Tütündeki organik bileşiklerin yanması ile oluşur. CO₂ bağlanması hemoglobinin oksijene olan ilgisini azaltır.

3. Azot Oksitleri: Sigara dumanı 500ppm kadar nitrik oksit (NO) içerir. Sigara dumanındaki NO'leri kanda methemoglobin (Met-HB) oluşturur. NO'in oksidasyonu sonucu oluşan nitroz asitler aminlerle karşılaştıklarında karsinojen olan N-nitroz aminleri oluştururlar.

4. Uçucu Nitröz Aminler: Tütün ürünleri, sigara dumanı da dahil olmak üzere, potent karsinojen olan N-nitrozaminleri içerirler.

5. Hidrojen Siyanür: Sigara dumanının potent toksik bileşiklerinden biri olan hidrojen siyanür (HCN) insan oral lenfosit fonksiyonlarını inhibe etmektedir.

6. Kükürt İçeren Uçucu Bileşikler

7. Alkoller

8. Aldehit ve Ketonlar

9. Duman –Gaz-Fazında Yer Alan Radikaller: Duman- gaz-fazı her üfürükte 10¹⁰ dan fazla düşük moleküllü karbon ve oksijen merkezli radikal içerir (165).

Tanecikli Faz

Tanecikli faz katran, nikotin ve nemden oluşmaktadır.

1. Katran: İçlerinde bazıları potent karsinojen olan polisiklik aromatik hidrokarbonları (PAH) içermektedir. Yapılan çalışmalarda sigara dumanı katranının asidik fraksiyonlarının “tümör geliştirici aktivite” gösterdiği bildirilmiştir (165).

2. Nikotin: Nikotin, sigara dumanının major bileşenidir ve birçok hastalığın gelişiminde rol oynadığı bilinen bir risk faktörüdür (166, 167). Nikotin, molekül yapısının ufak ve lipofilikliğinin yüksek olması nedeniyle uygulandığı vücut yüzeylerinden oldukça hızlı bir şekilde emilime uğrar. Sigara şeklinde kullanılması sonrası emilim alanı çok geniş olan akciğerlerden süratle absorbe olarak dolaşıma geçer. Nikotin bütün vücut sıvılarına dağılım gösterebilmektedir (165). Sigara içiminden 10sn sonra solunum yolu, bukkal mukoza ve deriden kolayca absorbe olarak beyne ulaşabilmektedir (167).

Nikotin bir mitojendir. Nikotin DNA sentezinin başlatılmasını ve birçok hücre tiplerinin in-vitro büyümesini uyarır (168). Nikotine maruz kalan hücrelerde, normal hücre fonksiyonu için gerekli olan hücre ölümü ile proliferasyonu arasındaki dinamik dengenin bozulduğu ve kanserli hücrelerde artışa neden olduğu belirtilmiştir (166). Son yıllarda yapılan çalışmalarda nikotinin epitelial hücreler üzerine olan stimulatör etkisine bağlı olarak tümör gelişimine neden olduğu gösterilmiştir (166, 167).

Nikotinin hücre fonksiyon üzerine olan etkileri hücre tipine, dozuna ve kullanma sıklığına bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir (167).

2.10.2 Sigaranın Mutajenik ve Karsinojenik Etkisi

İçerdiği 4000 kimyasal madde ile insan hayatını tehdit eden sigaranın mutajenik ve karsinojenik etkileri içinde barındırdığı, günümüzde sayısı 55'e kadar

yükselmiş olan karsinojenler, kokarsinojenler (kendileri karsinojen olmayan; ancak diğer maddelere karsinojen özellik kazandıran) ve tümör promotörleri (karsinojenезisi reversible olarak potansiyelize eden ve kendileri karsinojen olmayan maddeler) olmak üzere içerdіđi substratlarla ortaya çıkmaktadır (Tablo 7) (161, 163, 165, 169-171).

Tablo 7. Sigara dumanında bulunan kanserojen madde sayısı (163, 169)

Kanserojen Maddenin	
Tipi	Sayısı
Polisiklik aromatik hidrokarbonlar	10
Aza-arenes	3
N-nitrosaminler	7
Aromatik aminler	3
Heterosiklik aromatik aminler	8
Aldehidler	2
Çeşitli organik maddeler	15
İnorganik bileşikler	7
TOPLAM	55

Sigara içenlerin oral kavite, akciğer, bronş ve diğer organ hücrelerinin DNA'sında sigaranın meydana getirdiği bazı artık maddelere rastlanmış olması, bu sistem kanserlerinin oluş mekanizmalarını anlamamızda önemlidir (172).

2.10.3 Sigaranın Genel Sağlık Üzerine Olan Etkileri

Geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalar sigaranın çeşitli kanserlere, düşük doğum ağırlığına, pulmoner, gastrointestinal, serebrovasküler, KVS hastalıklarına neden olabileceğini göstermiştir (173, 174). Sigara, kansere bağlı ölümlerin %30'unu oluşturmaktadır. Sigara ile ilişkilendirilebilen kanser türleri arasında akciğer, trakea, bronş, larenks, farenks, oral kavite ve özafagus kanserleri ilk akla gelenlerdir (165, 169).

Günümüzde tüm dünyada KOAH olgularının çoğunun nedeni (%85'in üzerinde) sigaradır ve olguların genellikle 20 paket yılının üzerinde sigara içme öyküleri vardır (165). Amfizemli hastaların büyük çoğunluğunu sigara içenler oluşturmaktadır. Sigara içimine devam edilmesiyle epitelyal tabakada değişiklikler meydana gelmektedir. Hava yollarının yabancı ve toksik maddelerden temizlenmesini sağlayan pseüdostratifide sili epitelde önce skuamöz metaplazi daha sonra karsinoma in situ hatta invaziv bronkojenik karsinomaya kadar varan yapısal değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişikliklerin sıklığı ve yoğunluğu günlük içilen sigara sayısına bağlıdır (165).

Yoğun sigara içenlerde mukozal yüzeylerde bulunan sekretuar IgA'nın azaldığı, yine bu kişilerde epitelyal baş ve boyun tümörlerinin görülme olasılığının arttığı belirtilmiştir.

2.10.4 Sigaranın Ağız ve Diş Sağlığına Etkileri

Sigara dumanının ilk temas ettiği alan olan ağız kavitesi ve buradaki oluşumlar ilk etkilenen oluşumlar olmaktadır (165, 175, 176). Bu etkiler arasında ağızdaki enzimatik ve biyokimyasal değişiklikler, ağız florasının farklılaşması, periodontal hastalıklar, zamanla diş kaybına neden olabilecek diş etleri ve kemik dokusu dejenerasyonu, çürük insidansında artma, oral dokular ve protezlerde pigmentasyon ve kanserler sayılabilir (Tablo 8) (161, 165, 175-177). Bu lezyonlar çoğunlukla, yanan bir sigaranın dumanından yayılan birçok iritan, toksik ve karsinojenden kaynaklanmaktadır. Bunların yanı sıra, ağız içi ısısının artarak mukozayı kurutması, pH değişimi, immün cevapta değişiklik veya fungal ve viral enfeksiyonlara direncin değişmesinden de meydana gelebilmektedir (176). Yan etkileri, hem günlük tüketim miktarı hem de tüketim süresi ile yakından ilişkili olduğu belirtilmiştir (176, 177).

Tablo 8. Sigara ile ilişkili oral lezyonlar

<p>Oral prekanseröz lezyonlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lökoplaki • Eritroplaki • Keratozis <p>Oral kanserler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dil, ağız tabanı, dudak ve gingivanın skuamöz hücreli karsinomu • Bukkal mukoza, gingiva, alveolar kretin verrüköz karsinomu <p>Periodontal hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Artmış plak ve diştaşı birikimi • İskemi • Gingival enflamasyon • Periodontal cepler • Dişeti çekilmesi • Alveolar kemik kaybı <p>Çürükler</p> <p>Peri- implantitis</p> <p>Halitosis</p> <p>Tat almada değişiklikler</p> <p>Diş ve restorasyonlarda boyanmalar</p>
--

Sigara kullanımı oral lökoplaki, nikotin stomatiti, kıllı siyah dil gibi oral mukozal durumlarla ilişkilidir (177). Sigara içenlerde renklenmiş dil %51.4, lökoplaki %13.8, travmatik ülser %9.2, aktinik şelitosis %4.6 ve skuamöz hücreli karsinoma %0.9 oranında görülmüş ve sigaranın oral lezyonlara olan etkisi gösterilmiştir (165). Lökoplaki ve eritroplaki gibi oral premalign lezyonları olan sigara tüketicilerinin, yıllık kanser transformasyon oranının %5 olduğu belirtilmiştir (176).

Protoonkogenler ve tümör baskılayıcı genler, karsinojenler için önemli hedeflerdir (169). Yapılan çalışmalarda, sigaraya bağlı hücre proliferasyonunun, bir protoonkogen olan EGFR'nin artmış ekspresyonu ve aktivasyonu sonucu ortaya çıktığı gösterilmiştir. Epitelyal hücrelerin hem bakteri hem de sigara dumanına cevap olarak EGFR'ü farklı mekanizmalarla aktive ettiği belirtilmiştir (178). Duman

metabolitlerinin EGFR ligandlarının ekspresyon ve aktivasyonunu indüklediği rapor edilmiştir (178). Sigara dumanına maruz bırakılan havayolu epitelyal hücrelerinin EGFR ekspresyonunun bozulduğu ve EGFR tirozin fosforilasyonunu aktive ettiği belirlenmiştir (179).

Sigaranın oral tümörögenezise dahil olan en önemli egzojen faktör olduğu kanıtlanmış olmasına rağmen, klinik olarak gözlenebilen semptomlar ortaya çıkmadan önce meydana gelen genel moleküler ve hücrel değişiklikler hakkında kısıtlı bilgi mevcuttur (180).

Bu çalışmada, sigara kullanımının perikoronar foliküllerde patolojik dejenerasyonlara neden olup olmadığını araştırmak amacıyla, daha önce çeşitli kanser, odontojenik kist ve tümörlerde tespit edilen ve epitelyal proliferasyona neden olduğu belirtilen EGFR'ün yoğunluğu ve dağılımının immünohistokimyasal yöntemle araştırılması amaçlanmıştır.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'nda yapıldı. Çalışmanın yapılabilmesi için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 31/10/2007 tarih ve 202-4826 sayı ile onay alındı (Ek 1).

3.1 MATERYAL

Çalışma kapsamına alınacak bireyler, Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'na gömülü alt yirmi yaş diş çekimi için başvuran, klinik ve radyografik olarak asemptomatik dişlere sahip bireyler arasından rastgele seçildi. Çalışmaya dahil edilen gömülü alt yirmi yaş dişlerinin tam gömülü ve herhangi bir şikayete neden olmamış olmasına ve perikoronar radyolüseninin ≤ 2.5 mm olmasına dikkat edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalardan elde edilen toplam 100 adet foliküler doku örneği, immünohistokimyasal inceleme yapılmak üzere patoloji laboratuvarına gönderildi. Yapılan ilk mikroskopik incelemede gönderilen örneklerin 18 tanesinde epitel doku bulunmaması nedeniyle örnekler çalışma dışı bırakıldı.

3.2 METOD

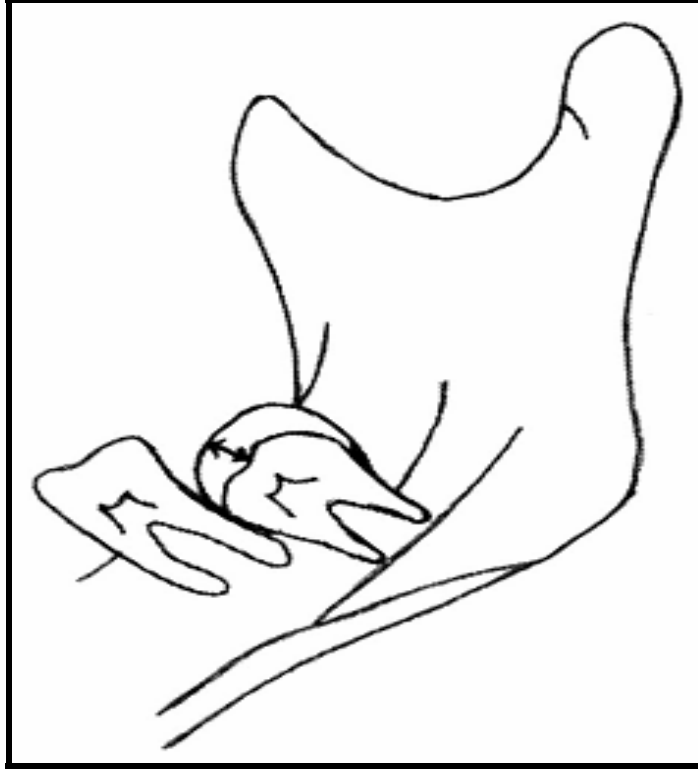
3.2.1 Hastalara Uygulanan İşlemler

Çalışma hakkında bilgilendirilen ve çalışmayı kabul eden hastalara, "Bilgilendirilmiş hasta onam formu" imzalatılarak, araştırma hakkında sözlü ve yazılı olarak onayları alındı (Ek 2).

Radyografik inceleme için tüm hastalardan panoramik radyografi alındı (Şekil 2). Bütün panoramik radyografiler aynı X-Ray cihazı (Planmeca, Proline XC, Finlandiya) kullanılarak çekildi. Radyografik ölçümler, üretici firma tarafından belirtilen magnifikasyon faktörü göz ardı edilerek yapıldı. Tam gömülü alt yirmi yaş dişlerinin etrafındaki perikoroner aralığın ölçülmesi amacıyla, dişin konturları ve perikoroner aralık, radyografiler üzerine yerleştirilen aydınge kağıdı üzerine çizildi. Yapılan çizim üzerinde perikoroner aralığın en geniş yeri dijital kumpas (YLK, Japonya) kullanılarak ölçüldü ve kaydedildi (Şekil 3). Perikoroner aralıklar üç ayrı kişi tarafından ölçülerek kaydedildi. Elde edilen ölçüm değerlerinden 2.5mm'den daha geniş perikoroner aralıklar "radyografik patoloji" olarak tanımlandı ve çalışma kriterlerine uyulması amacıyla foliküler aralığı 2.5mm'den geniş olan dişler çalışmadan çıkarıldı.



Şekil 2. Hastalardan alınan panoramik radyografi



Şekil 3. Perikoronar aralığın ölçülmesi

Çalışmaya katılan hastalardan alınan detaylı anamnez bilgileri hasta anamnez formuna işlendi (Ek 3). Tüm hastaların yaşı, cinsiyeti, sistemik durumu, sigara kullanma durumu kaydedildi. Sigara kullanan hastaların, sigara içtikleri toplam yıl ve günde tükettikleri sigara adedi öğrenilerek sigara paket yılı hesaplandı ve anamnez formuna işlendi. Paket yılı, bir günde içilen paket sayısı ile sigara içilmekte olan yıl sayısı çarpılarak hesaplandı.

Araştırmaya dahil edilen bireylerin tüm cerrahi girişimleri Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Ameliyathane'sinde standart şartlar sağlanarak, lokal anestezi altında yapıldı. Operasyon sırasında tüm hastalarda 40mg/ml articaine HCl ve 0.012 mg/ml epinefrin HCl içeren 3cc lokal anestetik madde (Ultracain DS forte, Aventis İlaç Sanayi Tic. AŞ, İstanbul, Türkiye) kullanılarak inferior alveoler, lingual ve bukkal sinir bloğu sağlandı. Anesteziyi takiben dişler rutin teknikler kullanılarak çıkartıldı ve folikül mümkün olduğunca tek parça halinde çıkarılarak işlem tamamlandı. Kanama kontrolü yapıldıktan sonra flep yerine getirilerek yara 3/0 ipek suture (Doğsan Tıbbi

Mal. Tic. AŞ, İstanbul, Türkiye) ile primer olarak kapatıldı. Tüm hastalara operasyon sonrası; antibiyotik, analjezik ve antiseptik gargara reçete edildi. Tüm hastalardan cerrahi sonrası 7. günde dikişler alındı.

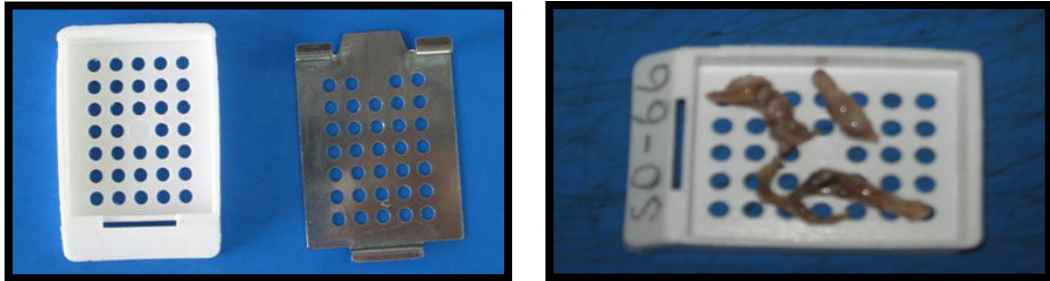
3.2.2 Dokuların Hazırlanması

Bu aşamada sırasıyla aşağıdaki işlemler uygulandı:

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

Hastalardan elde edilen ve %10'luk formol içinde muhafaza edilerek patoloji laboratuvarına gönderilen tüm foliküler dokulara sırasıyla aşağıdaki işlemler uygulandı:

1. Makroskopik inceleme sırasında işleme alınmak üzere seçilen doku örnekleri “doku takip kasedi” adı verilen plastik kaplar içerisine konuldu (Şekil 4).



Şekil 4. Doku takip kaseti

2. Doku takip kasetleri içine yerleştirilen dokular, Ototeknikon adı verilen doku takip cihazına (Shandon Excelsior ES, Thermo Electron Corporation, ABD) yerleştirildi (Şekil 5,6). Bütün aşamalar doku takip cihazında otomatik olarak yürütüldü.



Şekil 5. Doku takip cihazı (Shandon Excelsior ES, Thermo Electron Corporation)



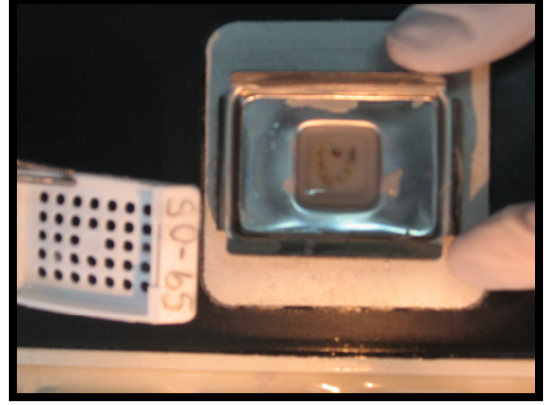
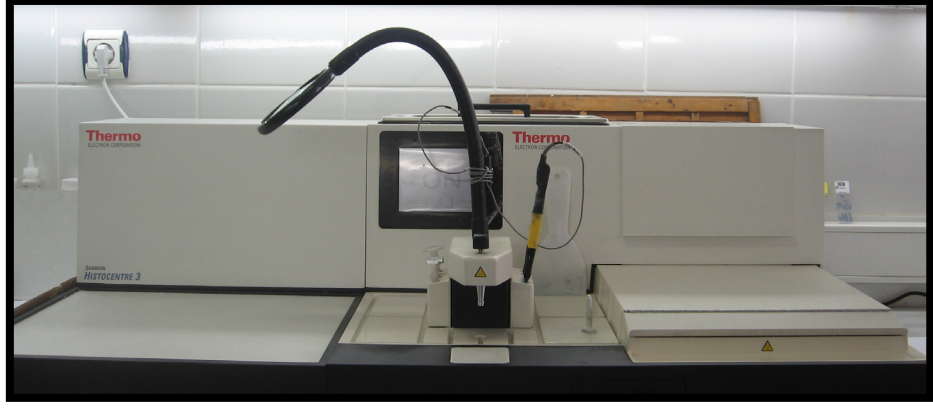
Şekil 6. Ototeknikon içine yerleştirilen doku takip kasetleri

Doku takip cihazında, 1 saat formaldehit içinde bekletilip fiksasyon sağlandıktan sonra, 6 ayı alkol içinde 1'er saat bekletilerek dehidratasyon sağlandı. Dehidratasyonu takiben, 3 ayı ksilen solusyonu içinde 1'er saat bekletilip şeffaflandırma gerçekleştirildikten sonra, 3 ayı parafin içinde 1 saat 20 dakika bekletilerek parafinizasyon sağlandı (Tablo 9).

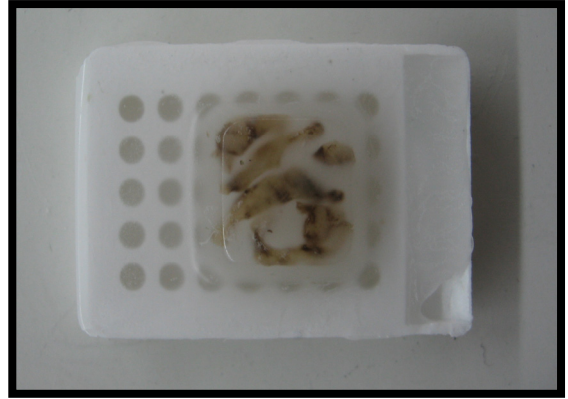
Tablo 9. Doku takip cihazı aşamaları

SOLÜSYON	SÜRE
1- Formaldehit	1 saat
2- Alkol	1 saat
3- Alkol	1 saat
4- Alkol	1 saat
5- Alkol	1 saat
6- Alkol	1 saat
7- Alkol	1 saat
8- Ksilen	1 saat
9- Ksilen	1 saat
10- Ksilen	1 saat
11- Parafin	80 dk
12- Parafin	80 dk
13- Parafin	80 dk

3. Doku takip işlemi tamamlandıktan sonra doku takip cihazından çıkarılan kaset içindeki dokular, parafin dispenser cihazındaki pens yardımı ile parafinle doldurulmuş blok kalıbının ortasına yerleştirildi (Şekil 7). Blokların üst yüzeyi hafifçe donduktan sonra bloklar soğuk suya konarak sertleşme işlemi hızlandırıldı. Bloklar kalıplardan çıkarıldı ve kesit işleminin daha iyi olabilmesi için buzlukta 15-30 dk bekletildi (Şekil 8).



Şekil 7. Dokuların parafin içine gömülmesi



Şekil 8. Parafine gömülmüş dokular

4. Bloklama işleminden sonra, parafin bloklar mikrotomda 4 mikron kalınlığında kesildi. Bu işlemin yapılabilmesi için bloklar önce blok tutucuya yerleştirilip sıkıldı. Önce parafin blok traşlanarak tüm dokunun kesit yüzünde açığa çıkması sağlandı. Sonra blok tutucu sabitleştirildi. Bu işlemden sonra bıçağın her tam hareketinde blok ayarlandığı oranda ilerletilip 4 mikronluk kesitler elde edildi. Rotari mikrotomda kesitler birbiri arkasına eklenerek şerit biçimini aldı. Alınan kesitler fırça yardımıyla bıçaktan ayrıldı ve sıcak su havuzuna bırakıldı (Şekil 9). Daha sonra kesitler numaralandırılmış lamalar üzerine alındı.



Şekil 9. Kesit alma işlemi

5. Üzerinde kesit bulunan lamalar etüve alınarak parafinlerin erimesi ve dokuların lama iyice yapışması sağlandı.

6. Daha sonra deparafinizasyon işlemi yapıldı. Bu amaçla dokular, 2 dk 3 ayrı ksilen ve 2 dk 2 ayrı alkol içinde bekletildi.

7. Deparafinizasyon işleminden sonra elde edilen kesitlerden 1 tanesi Hematoksilen eozin boyası ile 1 tanesi de EGFR'ye karşı geliştirilmiş monoklonal antikor (monoclonal, Gene Tex, Inc., ABD) ile boyandı.

Hematoksilen Eozin ile Boyama Aşamaları:

- a) 6 dk Hematoksilen boyasında bekletildi,
- b) Akarsuda 1dk yıkandı,
- c) Asit-alkole daldırılıp çıkarıldı,
- d) Akarsuda 1dk yıkandı,
- e) Blue Reagent boyasında 1dk bekletildi,
- f) Akarsuda 1 dk yıkandı,
- g) Eozin boyasında 5 dk bekletildi,
- h) 4 ayrı alkolde 1'er dk bekletildi,
- i) Etüve alınıp kurutulduktan sonra ksilen içine alındı ve mount kullanılarak lamel ile kapatıldı.

8. Boyama işleminden sonra örnekler ışık mikroskobu altında incelendi.

İmmünohistokimyasal Yöntem ile EGFR Boyanma Aşamaları

Daha önce bahsedilen şekilde tüm dokular hazırlanıp kesit alma işlemi gerçekleştirildi. Daha sonra adezivli camlara alınan kesitler etüvde 5-10dk bekletildikten sonra uygun şekilde barkotlanarak immünohistokimya cihazına (Ventana Benmarck, IMEB inc., ABD) yerleştirildi ve EGFR'e karşı geliştirilmiş monoklonal antikor kullanılarak boyandı. Tüm immünohistokimyasal prosedürler otomatik olarak gerçekleştirildi:

1. Deparafinizasyon
2. 32dk primer antikor (EGFR) ile inkübasyon
3. Amplifikasyon

4. Ultra Wash

5. Zemin boyama;

a- Hematoksilen 8dk

b- Bluing Reagent 4dk

Cihazdaki işlemler tamamlandıktan sonra boyanan camlar cihazdan çıkarılıp ılık ve sabunlu suda yıkanarak cihazdan kaynaklanan yağ ve partiküller lamlardan uzaklaştırıldı. Üç ayrı alkolde üçer dk bekletilen lamlar kurutma işlemi için etüve alındı. Kurutma işlemi tamamlandıktan sonra lamlar son olarak üç ayrı ksilende üçer dk bekletilip maunt kullanılarak kapatıldı ve böylece mikroskopta incelemeye hazır hale gelmiş oldu.

3.2.3 Boyanma Şeklinin Değerlendirilmesi

Boyanma skorları, üretici firma tarafından önerilen plasenta doku örneklerinin boyanma yoğunluğu ile karşılaştırılarak oluşturuldu. Her bir örnek, Putti ve ark. (183) tarafından kullanılan skorlama sistemine göre boyanan hücre oranı ile boyanma yoğunluklarının toplamından elde edilen toplam skora göre değerlendirildi.

Boyanan hücre oranları:

‘0 puan’: negatif boyanma

‘1 puan’: pozitif boyanan hücre oranı < %10

‘2 puan’: pozitif boyanan hücre oranı %10-50

‘3 puan’: pozitif boyanan hücre oranı > %50

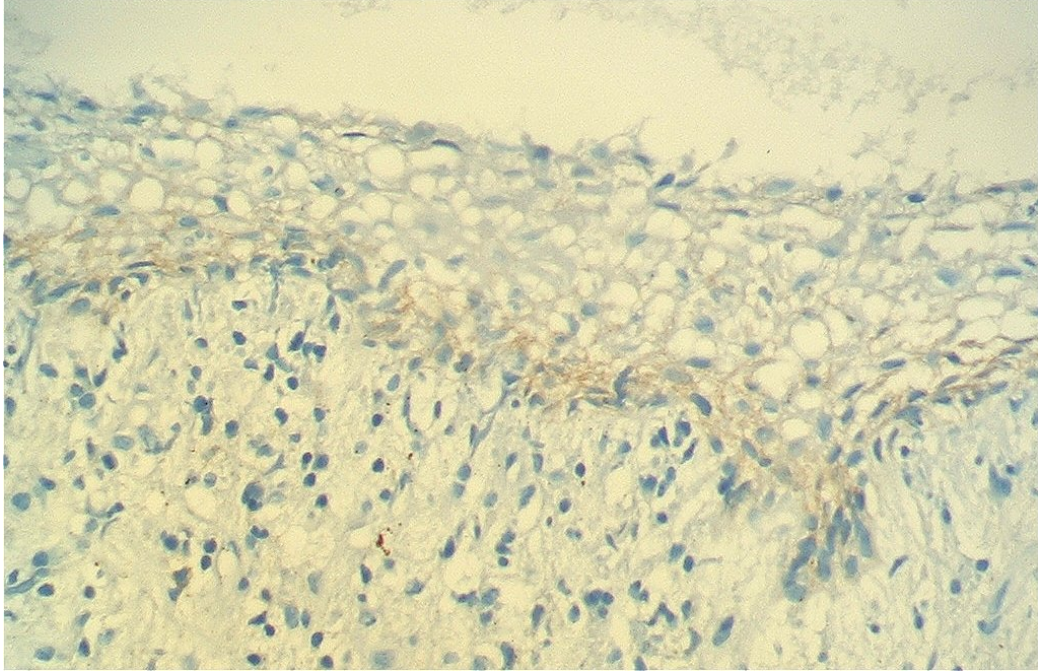
Hücrelerin boyanma yoğunlukları:

‘1 puan’: zayıf boyanma

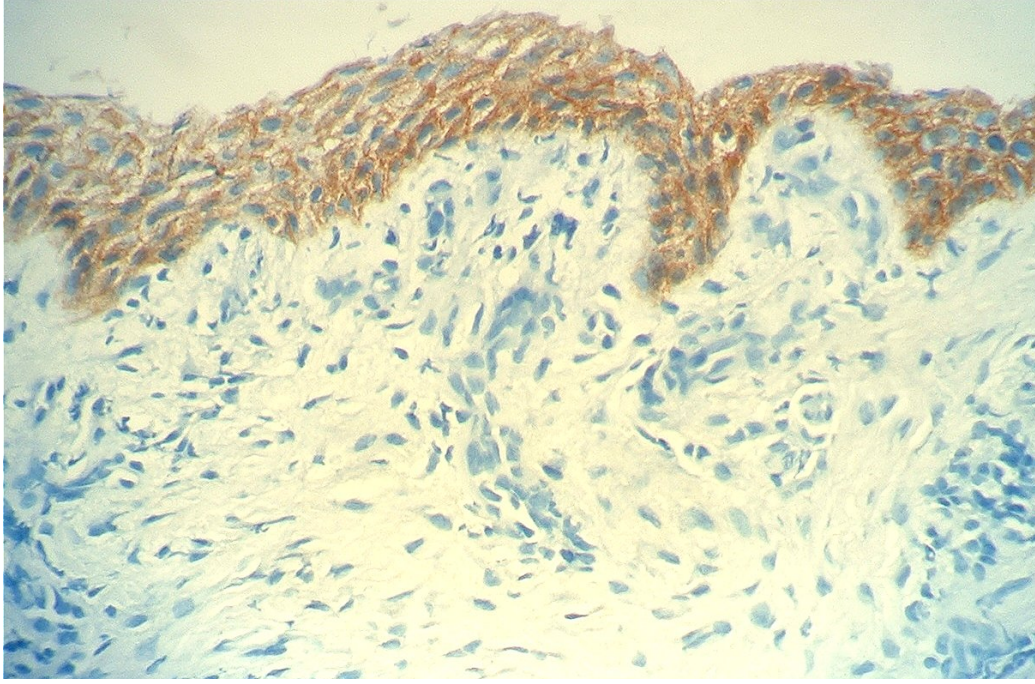
‘2 puan’: orta boyanma

‘3 puan’: kuvvetli boyanma

Her bir örneğin EGFR ekspresyon yoğunluğu, her bir dokudaki boyanan hücre oranı ile boyanma yoğunluğunun sayısal değerlerinin toplanması ile belirlendi. Elde edilen sonuca dayanarak, skoru < 4 olanlar düşük boyanma yoğunluğu gösteren gruba dahil edilirken (Şekil 10), ≥ 4 olanlar yüksek boyanma yoğunluğu gösteren gruba dahil edildi (Şekil 11).



Şekil 10. Skuamöz epitelde bazal tabakada, hücre membranı ve sitoplazmasında düşük EGFR yoğunluğu (EGFR, x400).



Şekil 11. Skuamöz epitelde tüm katlarda, hücre membranı ve sitoplazmasında yüksek EGFR yoğunluğu (EGFR, x400).

Yumuşak doku örneklerinin histolojik ve immünohistokimyasal değerlendirmelerini standardize edebilmek amacıyla, “kistik değişiklik” için ortak bir tanım geliştirildi. Bu tanıma göre, birkaç sıra stratifiye skuamöz epitel ile çevrili fibröz bağ doku duvarı, kistik değişiklik olarak tanımlandı ve kaydedildi.

3.2.4 Verilerin İstatistiksel Analizleri

Verilerin istatistiksel analizleri SPSS 16.0 yazılım programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda EGFR skorunun sıralı ölçekli değişken olmasından dolayı parametrik olmayan iki bağımsız örneklem testi olan Mann Whitney *U* testi kullanıldı. Diş pozisyonu, boyama yeri, cinsiyet ve kistik değişiklik değişkenleri nominal ölçekli olmalarından dolayı ilişki analizlerinde Ki-Kare İlişki testi uygulandı. Detaylı incelemeler değişkenler arasında frekanslara dayalı çapraz tablo oluşturularak analiz edildi. Sıralı ölçeğe sahip iki değişken arasındaki ilişkinin incelenmesinde ise, Kendall Tau-b Katsayısı kullanıldı. Araştırmada anlamlılık düzeyi 0.05 olarak belirlenmiş olup, analizler sonucunda elde edilen p değerleri 0.05

ile kıyaslandı. İstatistiksel analizlerde p'nin 0.05'den küçük olması durumunda bulgunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza yaşları 17- 43 arasında değişen, klinik ve radyografik olarak asemptomatik tam gömülü alt yirmi yaş dişleri bulunan 41 sigara kullanmayan ve 41 sigara kullanan toplam 82 hastadan elde edilen foliküler dokular dahil edildi. Hastaların gruplara göre dağılımı ve demografik özellikleri Tablo 10'da gösterilmiştir.

Sigara kullanmayan gruptaki hastaların %71'ini kadınlar, %29'unu ise erkekler oluştururken; sigara kullanan grupta bu oran cinsiyetler arasında daha eşit dağılır; hastaların %51'ini kadınlar, %49'unu ise erkekler oluşturmuştur.

Sigara kullanmayan gruptaki kişilerin yaş ortalaması 20.7 ± 2.4 iken sigara kullanan gruptaki kişilerin yaş ortalaması 23.6 ± 5.1 olarak elde edilmiştir.

Tablo 10. Hastaların gruplara göre dağılımı ve demografik özellikleri

Gruplar	Cinsiyet		Yaş ortalaması \pm SS
	Kadın n (%)	Erkek n (%)	
Sigara kullanmayan (n=41)	29 (71)	12 (29)	20.7 \pm 2.4
Sigara kullanan (n=41)	21 (51)	20 (49)	23.6 \pm 5.1

Sigara kullanan ve kullanmayan gruplarda EGFR boyanma yoğunlukları 0, 2, 3, 4, 5 ve 6 olarak kaydedildi. Bu skorların, sıralı ölçekli bir veri olması nedeni ile öncelikle Kolmogorov Simirnov Testi ile normal dağılım varsayımı test edildi ve normal dağılmadığı bulundu. Bu durumda iki ayrı grup arasında karşılaştırma yapmak için uygun olan Mann-Whitney *U* testi kullanıldı. Her iki grubun EGFR

skorlarına ait değerlerin ortalamaları ve standart sapmaları Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Doku EGFR skorunun sigara kullanan ve kullanmayan gruplar arasında karşılaştırılması

	Gruplar	n	Ort.	SS	p
EGFR Skoru	Sigara kullanan	41	4	1.35	*0.036
	Sigara kullanmayan	41	3.2	1.73	

***p<0.05**

Yapılan değerlendirme sonucunda, sigara kullanan ve sigara kullanmayan bireylerin foliküler dokularındaki EGFR skorlarının ortalamaları karşılaştırıldığında, iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p=0.036). Skorlara ait istatistikler incelendiğinde, sigara kullanmayan gruptaki kişilerin EGFR skor ortalaması 3.2±1.73 çıkmıştır. Sigara kullanan gruptaki kişilerin ise ortalaması 4±1.35 olarak hesaplanmıştır. Bu durumda, iki grup arasındaki farklılık, sigara kullananlarda EGFR yoğunluğunun daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır.

EGFR skorları “düşük boyanma yoğunluğu” ve “yüksek boyanma yoğunluğu” olmak üzere iki kategorili bir değişken haline getirilip yapılan tanımlayıcı istatistik sonucunda sigara kullanmayan bireylere ait foliküllerin %54’ünde düşük, %46’sında ise yüksek boyanma yoğunluğu olduğu saptanmıştır. Sigara kullananların ise %27’sinde düşük, kalan %73’ünde ise yüksek boyanma yoğunluğu olduğu görülmüştür.

Sigara kullanmayan kadınlara ait EGFR skoru ile sigara kullanan kadınlara ait EGFR skoru ortalamaları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (p=0.01). Grup ortalamaları incelendiğinde, sigara kullanan kadınların

EGFR skor ortalaması 4.4 ± 1.0 çıkarken, sigara kullanmayan kadınların skor ortalaması 3.1 ± 1.8 olarak elde edilmiştir (Tablo 12).

Tablo 12. Sigara kullanan kadınlar ile sigara kullanmayan kadınlar arasında EGFR skoru karşılaştırılması

	Sigara Kullanmayan Kadınlar		Sigara Kullanan Kadınlar		Mann Whitney <i>U</i> Testi	p
	Ort.	SS	Ort.	SS		
EGFR Skoru	3.1	1.8	4.4	1.0	178	*0.01

* $p < 0.05$

EGFR skoru sigara kullanan erkekler ile sigara kullanmayan erkek grupları arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0.83 > 0.05$). Grup ortalamaları incelendiğinde her iki gruba ait ortalamaların birbirine çok yakın çıktığı, dolayısıyla EGFR skoru açısından bir farklılığın olmadığı gözlemlenmiştir (Tablo 13).

Tablo 13. Sigara kullanan erkekler ile sigara kullanmayan erkekler arasında EGFR skoru karşılaştırılması

	Sigara Kullanmayan Erkekler		Sigara Kullanan Erkekler		Mann Whitney <i>U</i> Testi	p
	Ort.	SS	Ort.	SS		
EGFR Skoru	3.3	1.6	3.5	1.5	114	0.83

$p > 0.05$

Çalışmaya dahil edilen 82 bireyin histogram grafikleri incelenerek yaş grupları < 22 ve ≥ 22 olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Gruplarda ayrı ayrı sigara kullananlar ve kullanmayanlara ait EGFR yoğunluk skoruna ait tanımlayıcı istatistikler Tablo

14'te verilmiştir. Her bir yaş grubunun altında, sigara kullanan ve kullanmayanların EGFR skor ortalamaları arasındaki farklılıklar Mann Whitney *U* testi kullanılarak irdelenmiştir. Birinci yaş grubunda (<22) EGFR yoğunluk skoru bakımından, sigara kullanan ve kullanmayanların ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken; ikinci yaş grubunda (≥ 22) EGFR skorlarının sigara kullanan ve kullanmayanların ortalamaları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0.038$). Sigara kullanmayan ≥ 22 yaş grubundaki bireylerin %33'ü yüksek EGFR skoruna sahip iken, sigara kullanan ≥ 22 yaş grubundaki bireylerin %76'sı yüksek EGFR skoruna sahip çıkmıştır (Tablo 15).

Tablo 14. Sigara kullanan ve kullanmayan bireylerin yaş gruplarına göre EGFR skorlarının karşılaştırılması

Yaş	Gruplar	n	Ortalama	SS	p
<22	Sigara kullanan	16	3.69	1.58	0.501
	Sigara Kullanmayan	29	3.35	1.68	
≥ 22	Sigara kullanan	25	4.16	1.18	*0.038
	Sigara Kullanmayan	12	2.83	1.90	

* $p < 0.05$

Tablo 15. Sigara kullanan ve sigara kullanmayan bireylere ait EGFR skorunun yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş Grupları	EGFR Skoru	Sigara Kullanmayan Grup (%)	Sigara Kullanan Grup (%)
<22	Düşük	%48	%31
	Yüksek	%52	%69
≥ 22	Düşük	%67	%24
	Yüksek	%33	%76

Boyanma yeri değişkeni de sigara kullanan ve sigara kullanmayan gruplar arasında farklılaşma göstermemektedir ($p=0.06$). Frekans dağılımları incelendiğinde, sigara kullanmayan grup için sadece membran boyanma yeri olan 8 kişi varken, sigara kullanan grupta 2 kişi bulunmaktadır. Her iki grupta da en yüksek frekans membran-sitoplazma kombine boyanma yerinde olsa da sigara kullanan grupta kişi sayısı daha fazladır (Tablo 16).

Tablo 16. Boyanma yerinin sigara kullanan ve sigara kullanmayan gruplar arasında karşılaştırılması

Boyanma Yeri	Sigara Kullanmayan Grup		Sigara Kullanan Grup		Ki-Kare Testi	p
	Yüzde	n	Yüzde	n		
Membran	%10	8	%2	2	7.39	0.06
Membran-Sitoplazma	%26	21	%38	31		
Sitoplazma	%10	8	%9	7		
Sıfır	%5	4	%1	1		
Toplam	%50	41	%50	41		

Tablo 17’de diş pozisyonuna ait her bir kategorinin sigara kullanmayan ve kullanan grupların EGFR skorlarına göre yüzde dağılımı verilmiştir. Dağılım tablosu incelendiğinde sigara kullanmayanlarda mezioanguler dişlere sahip kişilerin sadece %38’i yüksek EGFR skoruna sahip iken; sigara kullanan, mezioanguler dişlere sahip kişilerin %74’ü yüksek EGFR skoruna sahip çıkmıştır.

Tablo 17. Sigara kullanan ve kullanmayan grupların EGFR skorlarının diş pozisyonlarına göre dağılımı

Diş Pozisyonu	EGFR grubu	Sigara Kullanmayan Grup	Sigara Kullanan Grup
Distoanguler	Düşük	%33	-
	Yüksek	%67	-
Horizontal	Düşük	%50	%22
	Yüksek	%50	%78
Mezioanguler	Düşük	%62	%26
	Yüksek	%38	%74
Vertikal	Düşük	%43	%31
	Yüksek	%57	%69

Her bir diş pozisyonunda, sigara kullanan ve kullanmayanların EGFR yoğunluk skor ortalamaları arasındaki farklılık Mann Whitney *U* testi ile irdelenmiş ve diş pozisyonlarının EGFR skor ortalamaları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (Tablo 18).

Tablo 18. Sigara kullanan ve kullanmayan gruplarda diş pozisyonlarına göre EGFR skor ortalamalarının karşılaştırılması

Diş Pozisyonu	Gruplar	n	Ortalama	SS	p
Horizontal	Sigara kullanan	9	4.56	1.42	0.079
	Sigara kullanmayan	10	3.10	1.79	
Mezioanguler	Sigara kullanan	19	3.79	1.08	0.111
	Sigara kullanmayan	21	2.95	1.66	
Vertikal	Sigara kullanan	13	3.85	1.63	0.877
	Sigara kullanmayan	7	3.58	2.07	
Distoanguler	Sigara kullanan	0	0	0	-
	Sigara kullanmayan	3	4.33	1.53	

Sigara kullanan ve sigara kullanmayan gruplar arasında foliküllerdeki kistik değişik incelendiğinde iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (p=0.169). Frekans dağılımları incelendiğinde sigara kullanmayan toplam 41 kişiden 18’inde kistik değişkenlik var iken, kalan 23’ünde olmadığı saptanmıştır. Sigara kullananlarda ise kistik değişikliğinin olduğu kişi sayısı daha az çıkarken (12 kişi), kistik değişikliğinin olmadığı kişi sayısı (29 kişi) daha fazla çıkmıştır (Tablo 19).

Tablo 19. Foliküllerdeki kistik değişikliğinin sigara kullanan ve sigara kullanmayan gruplar arasında karşılaştırılması

Kistik Değişiklik	Sigara Kullanmayan Grup		Sigara Kullanan Grup		Phi Katsayısı	p
	%	n	%	n		
Var	%22	18	%15	12	-0.153	0.169
Yok	%28	23	%35	29		
Toplam	%50	41	%50	41		

Sigara kullanan grupta, kistik değişikliğinin olduğu kişilerin tamamında EGFR skoru yüksek çıkarken, sigara kullanmayan kişilerden kistik değişikliğinin olduğu kişilerin %50’sinde yüksek EGFR skoru elde edilmiştir (Tablo 20).

Tablo 20. Sigara kullanmayan grup ile kullanan gruplara ait EGFR skorunun kistik değişikliğe göre dağılımı

Kistik Değişiklik	EGFR skoru	Sigara Kullanmayan Grup	Sigara Kullanan Grup
Var	Düşük	%50	%0
	Yüksek	%50	%100

Ki-Kare ilişki testi sigara kullananlarda, paket yılı ile EGFR skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir olmadığını göstermiştir ($p=0.4$).

Tablo 21. Paket yılı ile EGFR skoru arasında ilişki analizi

N	Ki-Kare Testi	p
41	15.73	0.4

Paket yılı ile EGFR skoru arasındaki ilişkinin cinsiyet değişkenine göre nasıl değiştiğini görebilmek için aşağıdaki analiz gerçekleştirilmiştir. Paket yılı ile EGFR değişkeni arasındaki ilişki sigara kullanan erkeklerde anlamlı çıkarken ($p=0.04$), sigara kullanan kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır ($p=0.195$) (Tablo 22). Özetle erkek kullanıcılar sigara içilen sürenin EGFR üzerinde etken olabileceği ve paket yılı arttıkça özellikle 3 ve daha fazla EGFR skoruna sahip olma durumunun arttığı gözlenmiştir.

Tablo 22. Cinsiyete göre EGFR skoru ile paket yılının ilişki analizi

Cinsiyet	Kandall's Tau-b Değeri	p
Erkek	-0.362	*0.04
Kadın	0.233	0.195

*** $p<0.05$**

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Tüm dişler içinde gömülü kalma oranı en yüksek olan alt yirmi yaş dişlerinin cerrahi çekimi en sık uygulanan oral cerrahi girişimlerden biridir. NIH tarafından 1979'da yapılan konferansta (35), patolojik bir durumla ilişkili molarların çekimi için kılavuz oluşturulmasına rağmen asemptomatik olarak kalan dişlerin profilaktik çekimi konusunda açık bir görüş birliğine varılamamış ve bu konu hakkındaki tartışmalar günümüze kadar devam etmiştir (30, 56).

Günümüzde yirmi yaş dişlerinin varlığı ile ilişkili patoloji insidansını değerlendirmek, güvenilir ve tutarlı verilerin az olması nedeniyle oldukça zordur. Geçmiş yıllarda yapılan çalışmalarda, patoloji tesbiti için çoğu zaman sadece radyografik kriterlerin kullanılması nedeniyle, gömülü yirmi yaş dişleriyle ilişkili hastalık oranları (kist, tümör) çok düşük olarak belirlenmiş ve bu nedenle profilaktik çekimin gereksiz olduğu savunulmuştur. Günümüzde ise, radyografinin yanı sıra histopatolojik verilerle de desteklenmiş çalışmaların çoğu asemptomatik gömülü dişlerin aslında tahmin edildiği kadar masum olmadığına işaret etmektedir (10, 13, 30, 50, 56, 77).

Gömülü dişlere yapışık perikoronar folikülün varlığı, kist ve tümörlerin gelişimine öncülük etmektedir. Bununla birlikte, bu değişikliklerin altında yatan mekanizma hala açıklanamamıştır (27, 50, 92).

Son yıllarda büyüme faktörleri ve reseptörleri ile ilgili çalışmalar, kanser biyolojisinde önemli araştırma alanlarından birini oluşturmaktadır (108). EGFR, epitel ve mezenşimal hücreleri de içeren birçok hücre tarafından salınmakla birlikte, bu reseptörün aşırı ekspresyonu (salınımı), aktivasyonundaki bozukluklar veya mutasyonu malignansi ve tümöral gelişim ile ilişkilendirilmektedir (104, 125). Geçen son 20 yıl içerisinde, EGFR ve buna bağlanan EGF ve TGF- α gibi ligandların seviyelerindeki artışlar, birçok kanser türünde gözlenen yaygın unsurlar olarak tanımlanmıştır. Özellikle artmış EGFR ekspresyonu birçok tümör türünde güçlü bir

prognostik özellik olarak kabul edilmiş ve buna dayanarak protein seviyelerini değerlendiren kapsamlı çalışmalar yapılmıştır (104, 125, 138, 148).

Tümörlerdeki EGFR ekspresyonunu saptamak amacıyla çeşitli teknikler kullanılmaktadır. Bunlar protein ekspresyon ölçümleri (immünohistokimya, Western blot analizleri, ELISA gibi), RNA transkript ölçümleri ve DNA analizleridir (FISH) (139, 148, 159). İmmünohistokimya dışındaki yöntemler, tümör örneklerindeki toplam reseptör proteinlerini ölçmekle birlikte; eksprese olan hücre türünü ve reseptörün hücresel lokalizasyonunu belirleyememektedirler (138, 139). Klinik kullanım için immünohistokimyanın en uygun, en güvenilir ve en fazla kullanılan yöntem olduğu belirtilmiş ancak; antikoların hazırlanmasında ve sonuçların yorumlanmasında, henüz ortak bir tavır oluşturulamamıştır (138, 139, 148, 181). Buna rağmen, immünohistokimyanın geniş çaplı kullanım alanı bulmasının başlıca nedeni genellikle ulaşılabilen ajan ve ekipman kullanan, oldukça hızlı ve basit bir teknik olmasıdır. Aynı zamanda, hücresel morfoloji ve doku bütünlüğünü koruması ve EGFR'ün doku örneği içindeki dağılımı hakkında önemli bilgi verebilmesi bir diğer avantajıdır (139,159). Çalışmamızda, EGFR'ün foliküler dokudaki yoğunluğunun yanı sıra hücredeki lokalizasyonunun da değerlendirilmesi amaçlandığından immünohistokimya yöntemi kullanılmıştır. Birçok çalışmada farklı skorlama sistemleri kullanılmış ve her yazar skorlamayı modifiye ederek algoritmalar geliştirmiş ve EGFR boyanma şablonlarına sayısal değerler vererek kendi çalışmalarına uyarlamıştır (139, 182, 183). Çalışmamızda, yoğunluk skorlaması yapılırken Putti'nin (183) metodu kullanılarak "0, 2, 3 puan" düşük EGFR yoğunluğu, "4, 5, 6 puan" yüksek EGFR yoğunluğu şeklinde değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda, skorlamaların manuel veya otomatik olarak yapılabileceği belirtilmiştir. Ancak, Bhargava ve ark.'ları (184), yaptıkları çalışmada otomatik ve manuel skorlamaları karşılaştırmışlar ve iki skorlama arasında fark bulunmadığını, semikantitatif, manuel olarak yapılan skorlamanın da en az otomatik skorlamadan elde edilen kadar güvenilir sonuçlar verdiğini belirtmişlerdir. Bu nedenle, çalışmamızda da skorlama manuel olarak yapılmış ve değerlendirmeler bu skorlamadan elde edilen sayısal verilere dayanarak yapılmıştır. Konuyla ilgili çalışmalar arttıkça skorlamada bir standardizasyona ulaşılabileceği inancındayız.

Yapılan çalışmalarda artmış EGFR ekspresyonu ile tümörögenesis arasında güçlü bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Birçok epitelyal ve mezenşimal hücrede bulunan bu reseptörler, yapısal olarak mutasyona ve değişikliklere uğradıklarında hücrel transformasyona neden olan potansiyel onkogenler haline gelebilmektedirler (125, 147). Meme, akciğer, serviks, kolon, mesane, özofagus ve beyin karsinomlarında yapılan çalışmalarda, epitel kökenli kanserlerde EGFR ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (104, 123, 137-139, 148, 155, 156, 181, 182, 185-188).

EGFR'ün malignansilerdeki aşırı ekspresyon insidansı ile ilgili yayınlanan raporlarda farklı sonuçlar elde edildiği görülmüştür. Bazı raporlar insan epitelyal tümörlerinin en az %50'sinde EGFR ekspresyonunun disregüle olduğunu belirtirken; diğer bazı araştırmacılar ise epitelyal malinensilerin 1/3'ünde yüksek EGFR ekspresyonu olduğunu vurgulamışlardır. Bu farklılıkların nedeninin kantitatif metodolojilerin standardizasyonundaki eksiklikler olabileceği belirtilmiştir. Nitekim, bazı çalışmalar basit immünohistokimya kullanırken bazıları daha gelişmiş floresan in situ hibridizasyon tekniğini kullanmışlardır (119, 134, 138, 148, 150, 152, 188).

Baş boyun kanserlerinde rol alan hücrel onkogen EGFR, kuvvetli mitojenik aktiviteye sahiptir (189). Baş boyun bölgesindeki kanserlerde EGFR ekspresyonu ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda farklı görüşler bildirilmiş olmasına rağmen artmış EGFR ekspresyonunun bu kanserlerde önemli bir gösterge olduğu ifade edilmiş ve EGFR seviyelerinin erken tanı kriteri olabileceği vurgulanmıştır (148, 151-153).

Diş germlerinde ve çeşitli odontojenik kist ve tümörlerde, EGF, TGF- α ve EGFR ekspresyonunun çoğunlukla odontojenik epitel hücrelerinde lokalize olduğu rapor edilmiş ve TGF- α ve EGFR'nin odontojenik tümörögenizde yer aldığı belirtilmiştir (96, 108, 117, 118, 141, 190, 191).

Yapılan çalışmalarda farklı odontojenik kist ve tümörlerde, proliferatif özelliklerine bağlı olarak farklı EGFR ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. Odontojen kist epitelinde EGFR ekspresyonunun araştırılmasına yönelik yapılan çalışmalar

sonucunda boyanma yoğunluğunun sırasıyla keratokist, foliküler kist ve radiküler kist olduğu belirtilmiştir (108, 118, 142, 190, 192). Odontojenik keratokist epitelindeki kuvvetli boyanmanın, diğer kistlerde olmayan intrinsik büyüme potansiyeline bağlı olabileceği belirtilmiştir (118, 192). Kistlerdeki EGFR ekspresyonu ile ilgili literatürlerde benzer sonuçlar elde edilmiş olmasına rağmen, ameloblastoma gibi odontojenik tümörlerdeki ekspresyonuna dair farklı ve zıt görüşler vardır (118, 141, 190, 191). Shresta ve ark. (190) odontojenik kistlerde EGFR ekspresyonunun yüksek olduğunu ancak; tümörlerin hiçbirinde boyanma görülmediğini rapor etmişlerdir. Odontojenik tümörlerde boyanmanın olmamasını ise, bu tümörlerin agresif biyolojik davranışlarının az olması, tümörün yavaş büyümesi ve etrafındaki dokulara invazyonunun az veya hiç olmaması ile açıklamışlardır. Bunun aksine, Li ve ark. (118) yaptıkları çalışmada odontojenik kistlerle birlikte tüm ameloblastomalarda da EGFR'nin yüksek oranda eksprese olduğunu göstermişlerdir. Benzer şekilde, Vered ve ark. (141) ve Payeras ve ark. (191) da ameloblastomalarda EGFR ekspresyonu saptadıklarını rapor etmişlerdir. Araştırmacılar, sonuçlardaki farklılıkların kullanılan antikör ve metodolojik farklılıklar nedeni ile olabileceğini vurgulamışlar yine de, bu sonuçlara dayanarak, EGFR'nin tümörogeneziste etkili bir faktör olabileceğini belirtmişlerdir (118, 191).

Gürkan (108) yaptığı çalışmada, 10 epidermoid karsinom, 10 keratokist, 10 foliküler kist ve 10 radiküler kist tanısı konulan gruplarda EGFR varlığını araştırmıştır. EGFR'nin en yoğun epidermoid karsinom grubunda boyanma gösterdiğini, bunu sırasıyla keratokist, foliküler kist ve radiküler kistin takip ettiğini rapor etmiştir. Bu sonuçlara dayanarak EGFR'nin epitel malignitesini belirleyici özelliğe sahip olabileceği görüşünü savunmuştur. Benzer şekilde, Shirasuna ve ark. (193) yaptıkları çalışmada, normal oral mukoza, lökoplaki ve skuamöz hücreli karsinom içeren oral dokuları monoklonal antikör kullanarak EGFR lokalizasyonları açısından incelemiş ve boyanma yoğunluğunun epitelial malignansi derecesi ile orantılı olarak arttığını rapor etmiştir. Bu sonuca dayanarak, EGFR ekspresyonunun, hücrelerin proliferatif aktivitesi ve epitel malignitesi ile ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir.

Çalışmamızda, sigara kullanan ve kullanmayan hastaların perikoroner foliküllerine ait EGFR ekspresyonları değerlendirildiğinde, sigara kullanan bireylerin %73'ünde yüksek ekspresyon saptanırken, sigara kullanmayan bireylerde bu oranın %46'ı olduğu görülmüştür. İki grup arasındaki EGFR skorları incelendiğinde, sigara kullanan grubun ortalaması kullanmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ($p=0.036$). Bu sonuca dayanarak, sigaranın EGFR ekspresyonunda artışa neden olduğu söylenebilir. Artan EGFR ekspresyonunun, epitel hücre proliferasyonunu tetikleyici özelliği göz önünde bulundurulursa, sigara içenlerin perikoroner foliküllerinde, kistik ve tümöral değişiklik görülme riskinin içmeyenlere oranla daha yüksek olabileceğini düşünmekteyiz.

EGFR'nin hücre membranı ve/veya sitoplazmadaki dağılımının, patolojilerdeki önemi üzerine çok farklı sonuçlar bildirilmiş ve bu dağılımın hücrelerin proliferasyon stimulusuna olan cevabını etkilediği belirtilmiştir. Hücre membranında sınırlı olan EGFR, sirkulasyonda ligandın varlığında daha hızlı proliferatif cevaba neden olabileceği, EGFR'nin sadece sitoplazmada bulunması durumunda bu cevabın daha yavaş olacağı vurgulanmıştır. Membran-sitoplazma kombine boyanan hücrelerin proliferatif stimulusa cevap verme yeteneklerinin fizyolojik- tip cevaba daha benzer olduğu belirtilmiştir (92, 140, 158). Ancak bu konuda da çalışmalar arasında farklılıklar mevcuttur. Damjanov ve ark. (140), sağlıklı insan dokusu üzerinde EGFR dağılımını değerlendirdikleri çalışmalarında, memenin duktal hücreleri, uterus epiteli ve fetal deri gibi aktif olarak çoğalan epitellerde hücre yüzeyinde EGFR ekspresyonu gözlediklerini, bunun aksine karaciğer, pankreas ve prostat hücrelerinde sitoplazmik boyanma gözlediklerini rapor etmişlerdir. Skuamöz hücreli karsinom gibi malignitesi yüksek olgularda sadece membran lokalizasyonunun daha baskın olduğu, ameloblastoma gibi benign tümörlerde ise genellikle sadece sitoplazma lokalizasyonu görüldüğü rapor edilmiştir (92, 151, 191, 194). Bunun aksine Verde ve ark. (141), ameloblastomalarda membran ve kombine membran-sitoplazma dağılımı saptadıklarını belirtmişlerdir. Shresta ve ark. (190) radiküler kistlerde, hücre membranında ve özellikle hiperplastik epitel hücre dizilerinde pozitif boyanmanın görüldüğünü belirtmişlerdir. Clark ve ark. (157) odotojenik keratokist olgularında EGFR'nin membranda lokalize olduğunu rapor

etmişlerdir. Li ve ark. (118), dört farklı antikoru kullanarak yaptıkları çalışmalarında, membran ve sitoplazma dağılımının antikorlar arasında farklılık gösterdiğini belirtip, daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu vurgulamışlardır. Baumgart ve ark. (92) perikoronar foliküllerdeki EGFR dağılımını araştırdıkları çalışmalarında, kontrol grubu olarak kullandıkları oral SCC epitelinde sadece membran dağılımı saptadıklarını rapor etmişlerdir. Normal oral mukoza örneklerinin tamamında kombine membran-sitoplazma dağılımı gözlerken, foliküler dokularda kombine membran-sitoplazma ve sadece sitoplazma dağılımının daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Literatürde bu farklılıkların, EGFR'nin hücrel dağılımının yorumlanması aşamasında hangi kriterlerin kullanıldığının açık olmamasından kaynaklandığı belirtilmiştir. Sadece membran boyaması saptadıklarını rapor eden araştırmacıların, bu değerlendirmeyi yaparken sadece membranı dikkate alıp, kombine membran-sitoplazma boyananları da sadece membran şeklinde rapor etmiş olabilecekleri ifade edilmiştir.

Çalışmamızda, sigara kullanmayanların foliküler dokularındaki EGFR'nin membran ve kombine membran-sitoplazma kategorilerinde yoğunlaştığı, sigara kullananlarda ise membran-sitoplazma ve sadece sitoplazma kategorilerinde yoğunlaştığı gözlemlenmiştir ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda, EGFR'nin membran-sitoplazma dağılımı konusunda çok farklı görüşler bildirilmiş olmakla birlikte, artmış EGFR yoğunluğunun patolojik değişiklikler için güçlü bir prognostik gösterge olduğu konusunda görüş birliğine varılmış ve deneysel olarak yapılan çalışmalarda, sigaranın hem membranda hem de sitoplazmada artmış EGFR yoğunluğuna neden olduğu gösterilmiştir (195). Bu nedenle, çalışmamızda, her ne kadar her iki grupta da fizyolojik olabileceği bildirilen kombine membran-sitoplazma dağılımı daha fazla görülmüş olsa da, sigara içen gruptaki artmış EGFR ekspresyonunun, epitelin proliferatif aktivitesinde artışa neden olarak tümöral değişiklikler için çok daha önemli bir bulgu olabileceğini düşünmekteyiz.

Sigaranın oral mukozaya olan zararlı etkileri ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Birçok formda bulunan tütünün, oral kanser, oral mukozal lezyonlar ve periodontal

hastalıklar için bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (177, 180). Dudak, dil, damak, dişetleri ve yanak da dahil olmak üzere ağız boşluğunun tüm bölgeleri sigara kullanımına bağlı kanserlere hassas bölgelerdir (196). Tüm oral kanserler içinde %90-95 oranında görülen oral skuamöz hücreli karsinomun gelişiminde sigaranın rolü iyi bilinmektedir (176). Populasyona dayalı vaka-kontrol çalışmalarına dayanarak, sigara içenlerin içmeyenlere oranla 2-5 kat daha fazla oral kanser riskine sahip olduğu bulunmuştur. Risklerin, içilen sigara sayısı ve içilen yıllar birlikte arttığı belirtilmiştir (170, 177).

Tütün ve içeriklerinin kısa dönem sistemik toksisiteleri deneysel olarak kanıtlanmış ve rapor edilmiştir. Bu çalışmalarda, sigaraya maruz bırakılan ratların oral mukoza epitellerinde atrofi, hücre membranında disorganizasyon, doku hasarı gibi durumların ortaya çıktığı rapor edilmiştir (161). Yapılan bir başka çalışmada da, ratlara uygulanan 2 haftalık sistemik nikotinden sonra oral mukozanın mikrovaskülaritesinde morfolojik değişiklikler gözlemlendiği ve bunların oral mukozal hastalık etiyolojisinde kronik tütün kullanımının rolünü gösterebileceği ifade edilmiştir (197). Bununla birlikte, Ringdahl ve ark. (198) 6 hafta gibi daha uzun dönemde nikotin uygulanan oral mukozada hiçbir histolojik değişiklik ve epitel hücre proliferasyonunda artış gözlemediklerini rapor etmişlerdir. Aynı şekilde, Assis ve ark. (180), yaptıkları çalışmada sigaraya maruz bırakılan ratlarla kontrol grubundaki ratların dil mukozasındaki hücrelerin proliferatif aktivitesi arasında anlamlı bir fark gözlemediklerini rapor etmiş ve sigaranın oral karsinogeneze olan etki mekanizması hakkında ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu ifade etmişlerdir.

Oral dokularda, sigara nedeniyle oluşan değişikliklerle ilgili çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen sigaranın EGFR ekspresyonu üzerine olan etkilerini araştıran çalışma bulunmaması nedeniyle, çalışmamızdan elde ettiğimiz bulguların karşılaştırılmasında akciğer-EGFR ilişkisini değerlendiren çalışmalar dikkate alınmıştır. Çünkü, Bhutani ve ark. (199) yaptıkları çalışmada oral epiteldeki sigaraya bağlı oluşan moleküler değişikliklerin akciğer epitel hücrelerindeki değişiklikler ile hemen hemen aynı olduğunu belirtmişlerdir. Bu bilgiye dayanarak, çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgular, akciğer hücre kültürleri ile yapılan deneysel çalışmalar ve

akciğer kanserli hastaların dahil edildiği klinik çalışma sonuçları referans alınarak tartışılacaktır.

Sigara dumanına maruz kalan hücrelerde çeşitli morfolojik değişiklikler ve DNA hasarı meydana gelmekte ve DNA'daki bu hasar neoplastik süreci tetiklemektedir. Bu aşamadaki değişiklikler erken lezyonlardır ve geri dönüşümlü olabilirler. Neoplastik sürecin başladığı hücrelerde çeşitli antijenler salgılanır ve hücre proliferasyonu ve tümöral oluşum ile sonlanan bir süreç ortaya çıkar (172, 200). Sigaranın oral karsinogenezise dahil olan en önemli egzogen faktör olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, klinik olarak gözlenebilen semptomlar ortaya çıkmadan önce meydana gelen genel moleküler ve hücresel değişiklikler hakkında çok az veri mevcuttur (180). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, sigara kullanımı ile oral ve çevre doku kanserleri arasındaki ilişkiler araştırılmış olmasına rağmen, sigaranın perikoronar folikül epitelinde meydana getirebileceği hücresel değişiklikler hakkında herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda, sigara kullanmayan grubun EGFR ekspresyon skoru ortalaması 3.2 ± 1.73 iken, sigara kullanan grubun ortalaması 4 ± 1.35 olarak bulunmuş ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0.036$). Bu sonuç, sigaranın EGFR ekspresyonunu arttırdığını rapor eden klinik ve deneysel çalışmalarla uyumludur (179, 201-203). Çalışmamızdaki bu anlamlı fark, sigara kullanan bireylerin perikoronar foliküllerinde, kullanmayanlara oranla, artmış proliferasyon ve tümöral değişiklik riskinin daha fazla olabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Yapılan çalışmalarda sigara bileşenlerinin epitel hücre proliferasyonunu stimüle ederek tümöral değişiklikleri tetiklediği saptanmış ve bu proliferasyonun EGFR'nin aşırı ekspresyonu ve aktivasyonu ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (178, 202, 205-208). Van Oijen ve ark. (206), sigara içen ve eskiden içmiş olanların epitel hücre proliferasyonunun normal epitelde kıyaslandığında artmış olduğunu göstermiş ve sigarayı bırakmış olanlarda da aynı artışın gözlenmesi nedeniyle sigaranın kalıcı değişikliklere neden olabileceğini vurgulamışlardır. Normal epiteldeki ve tümöre komşu epiteldeki proliferasyon olan hücre sayısındaki artışın sigara kullanımı ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda ulaşılan istatistiksel olarak anlamlı fark,

sigaranın epitelde yaptığı kalıcı değişiklikler göz önüne alındığında, geçmişte sigara içen kişilerde de gömülü dişlerin profilaktik çekimini gündeme getirebilir.

Sigaranın hücresele düzeyde EGFR üzerine olan etkileri deneysel çalışmalarla kanıtlanmış olmakla birlikte, sigara kullanan akciğer kanserli hastaların EGFR ekspresyonları ile ilgili çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesi, klinik ve deneysel çalışma sonuçlarının örtüşmediğini göstermektedir. Deneysel çalışmalarda sigaranın EGFR ekspresyonunu ve aktivasyonunu arttırdığı rapor edilmiştir (179, 195, 201). Kometani ve ark. (201), sigaranın en önemli karsinogenik bileşenlerinden biri olan B[a]P'e maruz bırakılan akciğer epitel hücrelerinde 24 hafta sonra EGFR ekspresyonunun kontrol grubuna oranla 4 kat arttığını saptamışlardır. Bu sonuçlara dayanarak, B[a]P'nin akciğer kanser hücrelerinin proliferatif aktivitesini EGFR sinyal yolları yoluyla değiştirdiğini belirtmişlerdir. Takeyama ve ark. (179), sigara dumanı içeren solusyonun ilave edildiği havayolu epitel hücrelerinde EGFR ekspresyonunun hızla arttığını ve EGFR tirozin fosforilasyonunun aktive olduğunu rapor etmiştir. Sigaranın hem bozulmuş EGFR ekspresyonuna hem de sonuç olarak bunu izleyen EGFR aktivasyonuna neden olduğunu vurgulamışlardır. Yapılan bir başka çalışmada, hücrelerin bir kısmı EGF ile muamele edilmiş ve EGF uygulanmasını takiben 15 dk sonra EGFR'nin hücre içine alınarak sitoplazmada endositoza uğradığı saptanmıştır. Diğer taraftan, H₂O₂ uygulanan reseptörün 2 saat sonra hala membranda kaldığı ve endositoza uğramadığı görülmüştür. Endositoza uğramayan EGFR'nin artmış ekspresyonu açıkladığı ifade edilmiştir (195). Deneysel çalışmaların aksine klinik çalışmalarda farklı sonuçlar rapor edilmiştir. Sarkaria ve ark. (209), akciğer adenokarsinomlu hastalarda yaptıkları incelemede, hem sigara kullananlarda hem de kullanmayanlarda artmış EGFR ekspresyonu saptadıklarını; ancak sigara kullanmayanlardaki artmış EGFR oranının sigara kullananlardan daha fazla olduğunu rapor etmişleridir. Bu çalışmanın aksine, Barsky ve ark. (202), sigara içen ve paket yıl ortalaması 24 olan hastalarda EGFR ekspresyonunun anlamlı oranda yüksek çıktığını ve bu hastaların bronşiyal epitelinde hücre proliferasyonunun arttığını rapor etmişlerdir. Artmış EGFR yoğunluğu ile proliferatif ve metaplastik değişiklik gibi histopatolojik özellikler arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ifade etmişlerdir. Benzer şekilde, Dutu ve ark. (203), sigara kullanan akciğer

adenokarsinomlu hastalarda artmış EGFR ekspresyon oranının daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Bergler ve ark. (210), ağız kavitesinde skuamöz hücreli karsinomu olan, kronik alkol ve sigara tiryakisi olan bireylerde EGFR ekspresyonunun arttığını rapor etmişlerdir. Çalışmalardaki bu farklılıkların kullanılan yöntem, değerlendirme metodları ve çalışmalara dahil edilen hasta sayılarındaki farklılıklar nedeni ile ortaya çıktığı ve bu nedenle daha geniş ve standardizasyonu sağlanmış çalışmalara ihtiyaç duyulduğu vurgulanmıştır (148). Araştırmamız, kontrol grubu da içeren bir klinik çalışma olarak sigara kullanan grupta EGFR yoğunluğunun arttığını göstermiştir. Biz de esas olarak klinik çalışma sayısı arttıkça alınan sonuçların daha sağlıklı yorumlanabileceği görüşünü desteklemekteyiz.

Sigaranın EGFR ekspresyonunu farklı mekanizmalar ile arttırabileceği belirtilmiştir. Bazı çalışmalarda, sigaranın oluşturduğu H₂O₂'nin EGFR'nin hücre içine alınmasını geciktirdiği, hücre içine alındığında ise lizozomlarla parçalanamadığı gösterilmiştir. Böylece H₂O₂ ile aktive edilen EGFR hem membranda hem de hücre çekirdeği etrafında birikerek degrade olamadığı rapor edilmiştir (211). Artmış EGFR ekspresyonunun bir başka nedeninin ise, gen amplifikasyonu veya mutasyonu, transkripsiyonel anomaliler veya EGF ve TGF- α gibi ligandların artmış ekspresyonu ile otokrin stimülasyon olduğu belirtilmiştir (212). Buna dayanarak, sigaranın aynı zamanda EGFR ligandları olan TGF- α ve amfiregulinin ekspresyon ve aktivasyonunu arttırarak da EGFR ekspresyonuna neden olduğu rapor edilmiştir (171, 178, 213). Çalışmamızda sigara kullanan hastaların gömülü yaş dışı foliküllerinde artmış EGFR ekspresyonu saptanmıştır; ancak bunun hangi mekanizmayla meydana geldiğinin daha detaylı çalışmalarla araştırılması gerektiği kanısındayız.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, sigara karsinojenlerine olan hassasiyetin cinsiyetler arasında farklılaştığı saptanmıştır (214, 215). Sigara kullanan erkek prevalansı tüm dünyada daha yüksek olmasına rağmen, kadınların erkeklere oranla sigara karsinojenlerinden daha çabuk etkilendikleri ve erkeklerle aynı miktarda sigara içen kadınlarda daha fazla akciğer kanseri görüldüğü belirtilmiştir (174, 215). Hotta ve ark. (217), sigara kullanma durumu ile cinsiyetin, bir EGFR tirozin kinaz

inhibitörü olan Gefitinibin'e verilen cevaba olan etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, sigara kullanımının cinsiyetler arasındaki cevabı etkilediğini bulmuşlar; ancak bunun nedenini tam olarak bilmediklerini ifade etmişlerdir. Cinsiyetler arasındaki bu farklılıkları açıklayabilecek ipuçlarından birinin, sigara karsinojenlerine olan hassasiyetin ve sigaraya bağlı gen mutasyonlarının kadın ve erkekler arasında farklılık göstermesi olabileceği belirtilmiştir. Sasaki ve ark. (218), akciğer kanserli hastalarda görölen EGFR gen mutasyonlarının, kadınlarda ve sigara içmeyen hastalarda daha fazla göröldüğünü belirtmişlerdir. Benzer şekilde, Toyooka ve ark. (219) akciğer kanseri olan kadın hastalarda sigaraya bağlı mutasyonların sigara kullanan erkeklerden ve sigara kullanmayan kadınlardan anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermişler. Belirtilen bu genetik değişikliklerin cinsiyetler arasındaki farklılığın, östrojen gibi büyümeyi tetikleyen hormonların olaya dahil olması ile açıklanabileceği belirtilmiştir (217). Yapılan çalışmalarda, akciğer tümörlü kadın hastalarda östrojen reseptörünün daha fazla bulunduğu (220) ve östrojen ile EGFR sinyal yolakları arasında sinyal karışımı olabileceği gösterilmiştir (221). Bu bulgular, cinsiyet hormonlarının sigara karsinojenlerine olan hassasiyeti etkileyebileceğini göstermektedir (217). Çalışmamızda, sigara kullanmayan kadınlara ait EGFR skoru ile sigara kullanan kadınlara ait EGFR skorunun istatistiksel olarak farklılaştığı saptanmıştır ($p=0.01$). Sigara kullanan kadınların EGFR skor ortalaması 4.4 ± 1.0 çıkarken, sigara kullanmayan kadınların grup ortalaması 3.1 ± 1.8 olarak elde edilmiştir. EGFR skoru sigara kullanan erkekler ile sigara kullanmayan erkekler arasında karışlaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.83$). Bu bulgular, kadınların sigara karsinojenlerine daha hassas olduğu görüşünü desteklemekte ve özellikle sigara kullanan kadınların perikoronar foliküllerinin de sigaradan olumsuz etkilenebileceğini düşündürmektedir.

İçilen sigara miktarı ve yılı ile EGFR yoğunluğu arasında ilişki olup olmadığını saptamak amacıyla yaptığımız analizler sonucunda, paket yılı ile EGFR değişkeni arasındaki ilişki erkek sigara kullananlarda anlamlı çıkarken ($p=0.04$), kadın sigara kullananlarda istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Özetle, sigara içilen süre ile EGFR arasındaki ilişki erkek kullanıcılarında daha kuvvetlidir. Bu sonuçlara dayanarak, özellikle sigara kullanan erkeklerden paket yılı yüksek olan hastaların

perikoronar foliküllerinde artmış EGFR yoğunluğu nedeni ile oluşabilecek artmış proliferasyon olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Gömülü alt yirmi yaş dişi cerrahi çekimi her ne kadar en fazla uygulanan cerrahi prosedür olsa da, birçok araştırmacı patoloji ve semptom bulunmayan hastalar için çekimin gerekliliğini sorgulamışlardır. Bu tür yorumlar, uzun dönem gömülü kalan dişlerin patolojik değişim riskinin çok az olması görüşü üzerine kurulmakta ve çekimi ile ilişkili komplikasyon oranlarının ve harcamaların oldukça yüksek olması nedeniyle yapılmaması gerektiği savunulmaktadır (10, 17, 56, 73). Bu görüşlerin aksine, klinik ve radyografik olarak asemptomatik olan gömülü yirmi yaş dişlerinin perikoronar foliküllerinin histopatolojik incelemesi ile elde edilen sonuçlar ise, bu dokuların düşünüldüğü kadar masum olmadığını düşündürmektedir. Gömük alt yirmi yaş dişlerinin enfeksiyon, odontojenik kist ve tümör gibi birçok patoloji ile ilişkili olabileceği çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (4, 8, 15, 29, 50, 56). Bu dişlerin asemptomatik olması halinde bile perikoronar foliküllerinde aynı patolojik değişimleri gösterme riskinin bulunması, uzun yıllardır tartışılan; ancak görüşbirliğine varılamayan profilaktik çekim konusunu tekrar gündeme getirmiştir (3, 7, 8, 15, 29, 30, 33, 50, 56, 73). Farklı çalışmalarda, foliküler dokulardaki kistik değişiklik insidansının %23-53 arasında olduğu rapor edilmiştir (1, 42, 50, 57, 80, 98, 101). Bu sonuçlara dayanarak, foliküler dokulardaki patoloji tanısında sadece radyografik görüntünün güvenilir olmadığını, radyografik olarak saptanabilen herhangi bir belirtinin olmamasına rağmen patoloji insidansının oldukça yüksek olduğu vurgulanmıştır (101). Kistik değişiklik oranının yüksek bulunması nedeniyle, dikkatli histolojik inceleme ve daha ileri immünohistokimyasal araştırmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamışlar ve komplikasyonları önlemek amacıyla profilaktik çekimin gerekli olduğunu savunmuşlardır (50, 98). Çalışmamızda, histopatolojik değerlendirmeler sonucunda, sigara kullanan ve kullanmayan bireylerin foliküler dokularındaki kistik değişiklik insidansı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Ancak immünohistokimyasal metodla yapılan araştırmada, kistik değişiklik ile EGFR skoru arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. Sigara kullanan grup için, kistik değişikliğin görüldüğü foliküllerin tamamında EGFR skoru yüksek çıkarken, sigara kullanmayan kişilerden, kistik değişikliğin olduğu foliküllerin %50'sinde yüksek EGFR skoru elde edilmiştir. Her ne kadar

sigaranın, kistik değişikliklerin ortaya çıkmasında önemli bir etken olmadığını saptamış olsak da, sigara kullananlarda kistik değişiklik görülen foliküllerin tamamında yüksek EGFR yoğunluğu görülmesi nedeniyle, sigara kullananların foliküler epitelinde metaplastik değişikliklerin daha fazla olabileceğini düşünmekteyiz. Birçok çalışmada, skuamöz metaplazi yaşla ilişkili “normal” bir değişiklik olarak bildirilmesine rağmen (48, 222), Adelsperger ve ark. (1) bunun erken patolojileri gösterdiğini savunmaktadırlar. Bunun, incelenen kistik dokuların çoğunun, sağlıklı foliküler dokularda bulunmayan artmış hücrel aktivite ile kanıtlandığını vurgulamışlardır.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, profilaktik çekim kararının verilmesinde etkili olabilecek faktörler, oluşabilecek olası patolojiler, hastanın yaşı, cinsiyeti, dişin pozisyonu ve gömülü kalma derecesi olarak belirlenmiş ve asemptomatik dişlerin tedavi sürecinde bunların göz önünde bulundurulması gerektiği vurgulanmıştır (3, 30, 46, 50, 101, 223).

Üçüncü molarların çekim kararında hasta yaşı oldukça önemlidir. Birçok çalışmada, artan yaşla birlikte postoperatif komplikasyon riski ile birlikte patoloji gelişme riskinin de arttığı ifade edilmiş, özellikle 2. dekatta foliküler dokulardaki kistik değişiklik insidansının daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (1, 42, 50, 57, 72, 78, 80, 98, 101). Mesgarzedah ve ark. (101) yaşla birlikte foliküler dokulardaki patoloji insidansında artış gözlendiğini, özellikle 20-30 yaşları arasında patoloji insidansının arttığını rapor etmişlerdir. Benzer şekilde Baykul ve ark. (50) da özellikle 2. dekattan sonra patoloji insidansının arttığını belirtmişlerdir. Asemptomatik gömülü yirmi yaş dişlerindeki patoloji insidansı ile artan yaş arasındaki bu ilişki, dişlerin yerinde bırakılması sonucu ilerleyen dönemlerde ciddi patolojiler gelişebileceği fikrini doğurmaktadır. Nitekim, Berge (224), perikoroner patoloji tedavisi için hastaneye yatış gerektiren hastaların yaş ortalamasının 44.7 olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmamızda, yaş gruplarının eşit dağılmaması nedeni ile hastaların yaşları <22 ve ≥22 olarak 2 gruba ayrılarak değerlendirme yapılmıştır. Sigara kullanmayan ≥22 yaş grubundaki bireylerin %33’ü yüksek EGFR skoruna sahip iken, sigara kullanan ≥22 yaş grubundaki bireylerin %76’sı yüksek EGFR

skoruna sahip çıkmıştır. Sigara kullanan ve kullanmayan gruplardaki yaş grupları birbiri ile karşılaştırıldığında, sigara kullananların ≥ 22 yaş grubundaki bireylerin EGFR yoğunluk skor ortalamalarının, aynı gruptaki sigara kullanmayan bireylerden istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu bulunmuştur. Bu farkı, artan yaşla birlikte tüketilen sigara miktarında da artışın olması nedeniyle EGFR yoğunluğunun artması şeklinde yorumlayabiliriz. Bu bulgular, 2. dekat ve üzerindeki, sigara kullanan hastaların, perikoronar foliküllerinde patolojik değişiklik görülme riskinin yüksek olabileceğini göstermektedir.

Gömülü dişlerin patolojik insidansının değerlendirildiği çalışmalarda, dişin pozisyonu ile patolojik değişiklik arasında ilişki olup olmadığı da değerlendirme kapsamına alınarak, profilaktik çekim konusunda etkili olup olmayacağı da tartışılmıştır. Yıldırım ve ark. (80) patolojik değişiklik sergileyen foliküllerin 13 tanesinin mesioanguler, 12 tanesinin vertikal ve üç tanesinin de horizontal dişlerden elde edildiğini ve anguler pozisyon ile patolojik değişiklik arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığını rapor etmişlerdir. Baykul ve ark. (50) ise, kistik değişikliklerin çoğunlukla vertikal dişlerde gözlendiğini belirtmişler ve asemptomatik gömülü alt yirmi yaş dişlerinin tedavi planlamasında yaşla birlikte dişin anguler pozisyonunun da dikkate alınması gerektiğini vurgulamışlardır. Çalışmamızda, sigara kullanan ve kullanmayan bireylerin diş pozisyonları ile EGFR yoğunlukları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür. Diş pozisyonu ile gruplar arası EGFR skoru arasında anlamlı bir ilişki bulunmamakla birlikte, sigara kullananlarda özellikle mezioanguler dişlerin büyük çoğunluğunun yüksek EGFR skoruna sahip olduğu saptanmıştır. Bu sonuca dayanarak, asemptomatik dişlerin profilaktik çekim kararında, sigara kullanan bireylere ait mezioanguler dişlerin foliküler dokularında proliferatif aktivitenin artmış olabileceği ve patolojik değişiklik gelişme riskinin de artabileceğinin de göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünmekteyiz.

Daha önce de belirtildiği gibi gömülü yirmi yaş dişlerinin etrafındaki foliküler dokunun patolojik durumlara dönüşme potansiyeli vardır. Yeni yapılan çeşitli çalışmalar, klinik ve radyografik olarak normal kabul edilen radyolüsenleri bulunan

vakalarda önemli patolojik durumların bulunduğunu göstermiştir (1, 42, 50, 57). Bu çalışmalar, foliküler dokulardaki patoloji insidansının, sadece radyografik inceleme ile elde edilenden çok daha yüksek olduğunu vurgulamıştır. Bu durum, özellikle daha ciddi komplikasyonlara dönüşme potansiyeli olan dentigeröz kistlerin, ameloblastomaların ve odontojenik keratokistlerin foliküllerde gözlenmesinden sonra daha da önem kazanmıştır. Çalışmamızda ulaştığımız sonuçlara göre, artmış foliküler EGFR yoğunluğu, sigara gibi dış etkenlerin de bu patolojik değişim insidansını arttırabileceğini göstermiştir. EGFR ekspresyonunun odontojenik kist ve tümörlerdeki ekspresyonları ile ilgili çalışmalara dayanarak, özellikle sigara kullanan hastaların asemptomatik gömülü yirmi yaş dişlerine ait foliküllerin odontojenik kist ve tümör geliştirme potansiyelinin, kullanmayanlara göre yüksek olabileceğini düşünmekteyiz. Bunun nedeninin ise, artmış EGFR yoğunluğu nedeni ile epitelin proliferatif aktivitesinin artarak patolojik dejenerasyona doğru değişim göstermesi olarak açıklanabilir.

Gömülü alt yirmi yaş dişlerinin tedavisine karar verme sürecinde, bireyin kültürel yapısı ve çevresel faktörler de göz önüne alınarak, her vaka ayrıntılı olarak değerlendirilmeli, önemli hatta hayatı tehdit edebilecek hastalıkların gelişebilme potansiyeli de göz önüne alınarak karar verilmelidir (5, 13, 30). Gömülü alt yirmi yaş dişlerinin cerrahi olarak çıkarılmasının veya çıkarılmamasının yarar ve zararları klinisyenler tarafından değerlendirilmeli ve hasta postoperatif dönemde karşılaşılabileceği komplikasyonlar hakkında bilgilendirilmelidir (2, 4, 5, 29, 65).

SONUÇLAR

1- Çalışmamızda, sigara kullanan bireylerin perikoroner foliküllerinde EGFR yoğunluğu istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek çıkmıştır. Sigara kullananlarda, EGFR yoğunluğunun daha yüksek olması nedeniyle, asemptomatik gömülü alt yirmi yaş dişlerinin profilaktik çekimi gündeme geldiğinde, sigara kullanımının da göz önünde bulundurulması gereken bir faktör olduğunu düşünmekteyiz.

2- Sigara kullanan kadınların, sigara kullanmayan kadınlardan istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek EGFR skoru ortalamasına sahip olduğu saptanmıştır. Ancak sigara kullanan erkeklerle kullanmayan erkeklerin EGFR skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu sonuç, kadınların erkeklere oranla sigaranın etkilerine daha hassas olabileceğine işaret etmektedir. Sigara kullanan kadınların perikoroner dokularının sigaraya daha hassas olması, bu hastaların asemptomatik yirmi yaş dişlerinin patolojik değişikliğe uğrama ihtimalinin daha fazla olduğunu düşündürmektedir.

3- Sigara kullanan grupta, sigara paket yılı ile EGFR yoğunluğu arasındaki ilişki erkek bireylerde istatistiksel olarak anlamlı çıkarken, sigara kullanan kadınlarda bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Her ne kadar kadınlar sigaranın etkilerine daha duyarlı ise de, erkeklerde paket yılı arttıkça patoloji gelişme riskinin de artabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

4- Sigara kullanan grupta, yaşları ≥ 22 olan bireylerin EGFR skor ortalamalarının, aynı yaş grubundaki sigara kullanmayan bireylerden istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu bulunmuştur. Bu sonuca dayanarak, özellikle sigara kullanan ikinci dekat ve üzerindeki hastaların gömülü yirmi yaş dişlerinin profilaktik çekiminin uygun bir tedavi seçeneği olabileceğini düşünmekteyiz.

5- Sigara kullanan ve kullanmayan bireylerin foliküler dokularında kistik değişiklik açısından anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Bununla birlikte, sigara kullanan bireylerin foliküllerinin tamamında yüksek EGFR yoğunluğunun görülmesi,

sigaranın foliküler epitelde görülen skuamöz metaplaziyi arttırabileceğini düşündürmektedir.

Artmış EGFR ekspresyonunun, artmış hücre proliferasyonu, apoptozisin engellenmesi, tümör hücre invazyonu ve metastaz gibi pek çok tümörojenik olaya olan katkısı bilinmektedir. Sonuç olarak, sigara kullanan bireylerin perikoronar dokularında gözlenen yüksek EGFR yoğunluğunun bu dokularda gelişebilecek patolojik değişiklik riskini arttırabileceği göz önünde bulundurularak, sigara kullanan bireylerin asemptomatik gömülü yirmi yaş dişlerinin profilaktik çekiminin gündeme getirilebileceği düşüncesindeyiz. Bu konuda yapılacak ileri çalışmalarla, asemptomatik gömülü yirmi yaş dişlerinin profilaktik çekim konusunun aydınlatılabileceği inancındayız.

ÖZET

Sigara Kullanan ve Kullanmayan Bireylerde Tam Gömülü Alt 20 Yaş Dişi Foliküllerinde Epidermal Büyüme Faktör Reseptör (EGFR) Dağılımının İncelenmesi

Gömülü alt yirmi yaş dişlerinin çekimi, en sık uygulanan oral cerrahi girişimlerden biridir. Yirmi yaş dişlerinin çekim endikasyonları konusu diş hekimliğinde çok tartışılan bir konu olmasına rağmen, asemptomatik tam gömülü alt yirmi yaş dişlerinin cerrahi çekim gereksinimi konusunda hala ortak bir görüş birliğine varılamamıştır. Perikoronar foliküller, genellikle gömülü dişin kronuna yapışık kalarak, odontojenik epiteliyal artıklardan meydana gelen, dentigeröz kist, keratokist ve ameloblastoma gibi gelişimsel kist ve tümörlere neden olabilmektedirler.

Normal ve anormal hücre proliferasyonu, büyüme faktörleri ve EGFR gibi büyüme faktör reseptörleri ile ilişkilidir. Artmış EGFR ekspresyonu ve aktivasyonu odontojenik kist ve tümörleri de içeren birçok epiteliyal neoplazide, tümörögenезis ile ilişkili bir durumdur. Sigaranın içerdiği birçok karsinojen, egzojen büyüme faktörlerinin yokluğunda EGFR ekspresyonu ve aktivasyonunu etkileyerek hücre proliferasyonunu stimule etmektedir.

Bu çalışmanın amacı, sigara kullanan ve kullanmayan bireylerin perikoronar foliküllerindeki EGFR yoğunluğu ve dağılımının karşılaştırılmasıdır.

Çalışmaya, 41 sigara kullanan ve 41 sigara kullanmayan hastanın, asemptomatik alt yirmi yaş dişinden elde edilen perikoronar foliküller dahil edildi. Elde edilen örnekler, EGFR'e karşı geliştirilmiş monoklonal antikor kullanılarak immünohistokimyasal yöntemle değerlendirildi.

Sigara kullanan bireylerin dental foliküllerindeki EGFR yoğunluğu, sigara kullanmayan bireylerden anlamlı oranda yüksek çıkmıştır. Sigara kullanan kadınlarla kullanmayan kadınlar karşılaştırıldığında, kullanan kadınların foliküllerinde EGFR ekspresyonunun yüksek çıktığı görülmüştür. Sigara kullanan grupta, sigara paket yılı ile EGFR yoğunluğu arasındaki ilişki erkek bireylerde istatistiksel olarak anlamlı çıkarken, sigara kullanan kadınlarda bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır.

Çalışmamızın sonuçları, sigara kullanan hastaların perikoronar dokularında patolojik değişiklik riskinin, kullanmayanlardan daha yüksek olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, sigara, perikoronar dokulardaki patolojik değişikliklere neden olabilecek bir faktör olarak değerlendirilip, asemptomatik gömülü alt yirmi yaş dişlerinin profilaktik çekimi gündeme geldiğinde göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar sözcükler: asemptomatik, EGFR, gömülü alt yirmi yaş dişi, sigara.

SUMMARY

Detection of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) distribution in fully impacted lower third molar follicles of smoker and non- smoker patients

Removal of impacted mandibular third molars is a common procedure performed in oral and maxillofacial surgery. Although indications for removal of third molars have generated much discussion in dentistry, there is still no general agreement about the need for surgical removal of asymptomatic fully impacted lower third molars. Pericoronal follicles occasionally remain adjacent to the crown of impacted teeth, leading to the development of cysts or tumors, such as dentigerous cyst, keratocyst, or ameloblastoma, that arise from odontogenic epithelial rests.

Normal and abnormal cell proliferation has been associated with the occurrence of growth factors and growth factor receptors, such as Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). Enhanced activity or overexpression of EGFR has been associated with tumor progression in many epithelial neoplasms, including odontogenic cyst and tumors. Tobacco smoke contains numerous carcinogens, and in the absence of exogenous growth factors, it is capable of stimulating cell proliferation via effecting EGFR expression and activation.

The aim of this study was to compare EGFR expression intensity and distribution among the smokers and non-smokers' pericoronal follicles located around the fully impacted mandibular third molars.

Eighty-two dental follicles were collected from asymptomatic mandibular third molars of 41 smoker and 41 non-smoker patients. Specimens were examined immunohistochemically using antibody against EGFR.

The expression of EGFR in smokers' pericoronal follicles was higher as compared with non smokers. Also high EGFR expression was detected in women who smokes, as compared with non-smoker women. There was a statistically significant correlation between pack-year and EGFR expression intensity in male patients.

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 be considered as predisposing factor for pathological changes in pericoronal tissues, and this factor may taken into account for the prophylactic removal of the asymptomatic impacted mandibular third molars.

Key words: asymptomatic, EGFR, impacted lower third molar, smoking.

KAYNAKLAR

1. Adelsperger J, Campbell JH, Coates DB, Summerlin DJ, Tomich CE. Early soft tissue pathosis associated with impacted third molars without pericoronal radiolucency. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89(4):402-6.
2. 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):604-8.
3. Liedholm R, Knutsson K, Lysell L, Rohlin M. Mandibular third molars: oral surgeons' assessment of the indications for removal. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1999; 37(6):440-3.
4. Miloro M. Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery. Second Edition Bc Decker Inc. London 2004.
5. Çiftçi DE. Gömülü 3. Molar Cerrahisinde Bukkal Biyoadeziv Naproksen Sodyum Tabletlerin Postoperatif Komplikasyonlar Üzerinde Etkisinin Konvansiyonel Tablet İle Karşılaştırılmalı Olarak Değerlendirilmesi. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi. Ankara 2000.
6. Türker M, Yücetaş Ş. Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi. Atlas Kitabevi. Ankara. 1997.
7. Emad Edin Yacob Juma Qirreish. Radiographic Profile of Symptomatic Impacted Mandibular Third Molars in the Western Cape, South Africa. Western Cape University Thesis. South Africa 2005.
8. Al-Khateeb TH, Bataineh AB. Pathology associated with impacted mandibular third molars in a group of Jordanians. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64(11):1598-602.
9. Tokgöz D. Nonsteroidal ve Steroidal Antienflamatuar İlaçların ve Aprotininin Postoperatif Ağrı, Ödem ve Trismus Üzerine Etkilerinin İncelenmesi. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi. Ankara 1999.
10. Friedman JW. The prophylactic extraction of third molars: a public health hazard. *Am J Public Health* 2007; 97(9):1554-9.
11. Soyal Toker A. Postoperatif Ağrı, Trismus ve Ödemin Kontrolünde Refokoksib, Selekoksisib ve Naproksen Sodyumun Analjzik ve Antienflamatuar Etkilerinin Plasebo Kontrollü Karşılaştırılması. Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi. Sivas 2003.
12. Yazıcı SS. Yedi Farklı Analjzik Antienflamatuar İlacın Postoperatif Ağrı, Ödem ve Trismus Üzerine Etkileri. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi. Ankara 1997.

13. Silvestri AR Jr, Singh I. The unresolved problem of the third molar: would people be beter off without it? *J Am Dent Assoc* 2003; 134(4):450-5.
14. Yazıcı S, Kökden A, Tank A. Gömülü dişler üzerine retrospektif bir çalışma. *CÜ Dişhekimliği Fakültesi Dergisi* 2002; 5(2):103-105.
15. Chaparro-Avendaño AV, Pérez-García S, Valmaseda-Castellón E, Berini-Aytés 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):422-31.
16. Fonseca RJ. Oral and Maxillofacial Surgery. 2nd Edition. Saunders Elsevier Inc. USA 2009.
17. Chu FC, Li TK, Lui VK, Newsome PR, Chow RL, Cheung LK. Prevalence of impacted teeth and associated pathologies--a radiographic study of the Hong Kong Chinese population. *Hong Kong Med J* 2003; 9(3):158-63.
18. van der Linden W, Cleaton-Jones P, Lownie M. Diseases and lesions associated with third molars. Review of 1001 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 79: 142-145.
19. de Boer MP, Raghoobar GM, Stegenga B, Schoen PJ, Boering G. Complications after mandibular third molar extraction. *Quintessence Int* 1995; 26(11):779-784
20. Sağlam AA, Tüzüm MS. Clinical and radiologic investigation of the incidence, complications, and suitable removal times for fully impacted teeth in the Turkish population. *Quintessence Int* 2003; 34(1):53-9.
21. Mollaoğlu N, Şimşek B, Erkmén E. Gömülü alt yirmi yaş dişleri sınıflamasının retrospektif olarak incelenmesi. *Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Dergisi* 1997; 41-46.
22. Punwutikorn J, Waikakul A, Ochareon P. Symptoms of unerupted mandibular third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 87(3):305-10.
23. 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.
24. Richardson ME. The etiology and prediction of mandibular third molar impaction. *Angle Orthod* 1977; 47(3):165-72.
25. Haug RH, Perrott DH, Gonzalez ML, Talwar RM. The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Age-Related Third Molar Study. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63(8):1106-14.
26. Aydınтуğ Y. Gömülü ve yarı gömülü diş foliküllerinin patolojik potansiyellerinin değerlendirilmesi. GATA Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi. Ankara 1988.
27. Orhan K, Ozer L, Orhan AI, Dogan S, Paksoy CS. Radiographic evaluation of third molar development in relation to chronological age among Turkish children and youth. *Forensic Sci Int* 2007; 165(1):46-51.

28. Uzamiş M, Kansu O, Taner TU, Alpar R. Radiographic evaluation of third-molar development in a group of Turkish children. *ASDC J Dent Child* 2000; 67(2):136-41.
29. 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 Craniofac Surg* 2005; 33(3):164-168.
30. Almendros-Marqués N, Alaejos-Algarra E, Quinteros-Borgarello M, Berini-Aytés 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.
31. Marzola C, Comparin E, Toledo Filho JL. Third Molars Classifications Prevalence In The Cities Of Cunha Porã, Maravilha And Palmitos In The Northwest Of Santa Catarina State In Brazil. *Revista Odonto Ciência – Fac. Odonto/PUCRS* 2006; 21:51.
32. Knutsson K, Brehmer B, Lysell L, Rohlin M. Pathoses associated with mandibular third molars subjected to removal. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 82(1):10-7.
33. Chiapasco M, De Cicco L, Marrone G. Side effects and complications associated with third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 76(4):412-20.
34. Gutiérrez-Pérez JL. Third molar infections. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2004; 122-5
35. NIH Consensus Statement . Removal of third molars. 1979; 2(11):65-68.
36. Worrall SF, Riden K, Haskell R, Corrigan AM. UK National Third Molar project: the initial report. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1998; 36(1):14-8.
37. Samsudin AR, Mason DA. Symptoms from impacted wisdom teeth. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1994; 32(6):380-3.
38. Rajasuo A, Peltola J, Ventä I, Murtomaa H. Radiographic findings on 3rd molars removed in 20-year-old men. *Acta Odontol Scand* 2003; 61(5):263-7.
39. Doğan N, Orhan K, Günaydin Y, Köymen R, Okçu K, Uçok O. Unerupted mandibular third molars: symptoms, associated pathologies, and indications for removal in a Turkish population. *Quintessence Int* 2007; 38(8):497-505.
40. Meral G, Saysel M, Ökten S. Gömülü yirmi yaş dişlerinin cerrahi çekimi: Hasta profili ve preoperatif parametreler. *Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Dergisi* 2005; 29(4): 56-61.
41. Curran AE, Damm DD, Drummond JF. Pathologically significant pericoronal lesions in adults: Histopathologic evaluation. *J Oral Maxillofac Surg* 2002; 60(6):613-7.
42. Glosser JW, Campbell JH. Pathologic change in soft tissues associated with radiographically 'normal' third molar impactions. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1999; 37(4):259-60.
43. 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 Jun; 91(6):743-7.

44. Tsukamoto G, Makino T, Kikuchi T, Kishimoto K, Nishiyama A, Sasaki A, et al. A comparative study of odontogenic keratocysts associated with and not associated with an impacted mandibular third molar. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 94(2):272-5.
45. Chye CH, Singh B. Rapid cystic development in relation with an impacted lower third molar: a case report. *Ann Acad Med Singapore* 2005; 34(1):130-3.
46. Güven O, Keskin A, Akal UK. The incidence of cysts and tumors around impacted third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2000; 29(2):131-5.
47. Peterson LJ. Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery. 3rd Edition. Mosby-Year Book Inc 1998.
48. Kim J, Ellis GL. Dental follicular tissue: misinterpretation as odontogenic tumors. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51(7):762-7.
49. Kim DK, Ahn SG, Kim J, Yoon JH. Comparative Ki-67 expression and apoptosis in the odontogenic keratocyst associated with or without an impacted tooth in addition to unilocular and multilocular varieties. *Yonsei Med J* 2003; 44(5):841-6.
50. Baykul T, Saglam AA, Aydin U, 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.
51. Cabbar F, Güler N, Comunoğlu N, Sençift K, Cöloğlu S. Determination of potential cellular proliferation in the odontogenic epithelia of the dental follicle of the asymptomatic impacted third molars. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66(10):2004-11.
52. Cillo JE Jr, Ellis E 3rd, Kessler HP. Pericoronar squamous odontogenic tumor associated with an impacted mandibular third molar: a case report. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63(3):413-6.
53. Yasuoka T, Yonemoto K, Kato Y, Tatematsu N. Squamous cell carcinoma arising in a dentigerous cyst. Review. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58(8):900-5.
54. Shimoyama T, Ide F, Horie N, Kato T, Nasu D, Kaneko T, et al. Primary intraosseous carcinoma associated with impacted third molar of the mandible: review of the literature and report of a new case. Review. *J Oral Sci* 2001; 43(4):287-92.
55. Sato D, Matsuzaka K, Yama M, Kakizawa T, Inoue T. Adenomatoid odontogenic tumor arising from the mandibular molar region: a case report and review of the literature. Review. *Bull Tokyo Dent Coll* 2004; 45(4):223-7.
56. Adeyemo WL. Do pathologies associated with impacted lower third molars justify prophylactic removal? A critical review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102(4):448-52.
57. Rakprasitkul S. Pathologic changes in the pericoronar tissues of unerupted third molars. *Quintessence Int* 2001; 32(8):633-8.

58. Zhu SJ, Choi BH, Kim HJ, Park WS, Huh JY, Jung JH, et al. Relationship between the presence of unerupted mandibular third molars and fractures of the mandibular condyle. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005; 34(4):382-5.
59. Iida S, Hassfeld S, Reuther T, Nomura K, Mühling J. Relationship between the risk of mandibular angle fractures and the status of incompletely erupted mandibular third molars. *J Craniomaxillofac Surg* 2005; 33(3):158-63.
60. Ma'aita J, Alwrikat A. Is the mandibular third molar a risk factor for mandibular angle fracture? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89(2):143-6.
61. Meisami T, Sojat A, Sándor GK, Lawrence HP, Clokie CM. Impacted third molars and risk of angle fracture. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002; 31(2):140-4.
62. Safdar N, Meechan JG. Relationship between fractures of the mandibular angle and the presence and state of eruption of the lower third molar. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 79(6):680-4.
63. 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):613-7.
64. Duan DH, Zhang Y. Does the presence of mandibular third molars increase the risk of angle fracture and simultaneously decrease the risk of condylar fracture? *Int J Oral Maxillofac Surg* 2008; 37(1):25-8.
65. Mercier P, Precious D. Risks and benefits of removal of impacted third molars. A critical review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1992; 21(1):17-27.
66. Southard TE, Southard KA, Weeda LW. Mesial force from unerupted third molars. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1991; 99(3):220-5.
67. Blakey GH, Marciani RD, Haug RH, Phillips C, Offenbacher S, Pabla T, et al. Periodontal pathology associated with asymptomatic third molars. *J Oral Maxillofac Surg* 2002; 60(11):1227-33.
68. 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):42-5.
69. Hicks EP. Third molar management: a case against routine removal in adolescent and young adult orthodontic patients. *J Oral Maxillofac Surg* 1999; 57(7):831-6.
70. Valmaseda-Castellón E, Berini-Aytés 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):377-83.
71. Blondeau F, Daniel NG. Extraction of impacted mandibular third molars: postoperative complications and their risk factors. *J Can Dent Assoc* 2007; 73(4):325.
72. Godfrey K. Prophylactic removal of asymptomatic third molars: a review. *Aust Dent J* 1999; 44(4):233-7.

73. 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):347-50.
74. <http://www.nice.org.uk/>
75. Mettes TG, Nienhuijs ME, van der Sanden WJ, Verdonschot EH, Plasschaert AJ. Interventions for treating asymptomatic impacted wisdom teeth in adolescents and adults. Review. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2):38-43.
76. Ventä I. Predictive model for impaction of lower third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 76(6):699-703.
77. Kaminishi RM, Lam PS, Kaminishi KS, Marshall MW, Hochwald DA. A 10-year comparative study of the incidence of third molar removal in the aging population. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64(2):173-4.
78. Halpern LR, Carter JB, Chuang SK, Dodson TB. A comparison of 2 consultation and treatment strategies to manage impacted third molars. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61(7):779-84.
79. Hazelkorn HM, Macek MD. Perception of the need for removal of impacted third molars by general dentists and oral and maxillofacial surgeons. *J Oral Maxillofac Surg* 1994; 52(7):681-6.
80. Yildirim G, Ataoğlu H, Mihmanli A, Kiziloğlu 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):14-8.
81. Brickley M, Kay E, Shepherd JP, Armstrong RA. Decision analysis for lower-third-molar surgery. Review. *Med Decis Making* 1995; 15(2):143-51.
82. Tulloch JF, Antczak-Bouckoms AA, Ung N. Evaluation of the costs and relative effectiveness of alternative strategies for the removal of mandibular third molars. *Int J Technol Assess Health Care* 1990; 6(4):505-15.
83. Maine M, Goldberg MH. The role of third molar surgery in the exacerbation of eating disorders. *J Oral Maxillofac Surg* 2001; 59(11):1297-1300.
84. van der Sanden WJ, Mettes DG, Plasschaert AJ, Grol RP, van't Hof MA, Knutsson K, et al. Effect of selected literature on dentists' decisions to remove asymptomatic, impacted lower third molars. *Eur J Oral Sci* 2002; 110(1):2-7.
85. Song F, O'Meara S, Wilson P, Golder S, Kleijnen J. The effectiveness and cost-effectiveness of prophylactic removal of wisdom teeth. Review. *Health Technol Assess* 2000; 4(15):1-55.
86. Lytle JJ. Etiology and indications for the management of impacted teeth. Review. *Northwest Dent* 1995; 74(6):23-32.
87. Knutsson K, Brehmer B, Lysell L, Rohlin M. General dental practitioners' evaluation of the need for extraction of asymptomatic mandibular third molars. *Community Dent Oral Epidemiol* 1992; 20(6):347-50.

88. Knutsson K, Brehmer B, Lysell L, Rohlin M. Asymptomatic mandibular third molars: oral surgeons' judgment of the need for extraction. *J Oral Maxillofac Surg* 1992; 50(4):329-33.
89. Lysell L, Brehmer B, Knutsson K, Rohlin M. Judgement on removal of asymptomatic mandibular third molars: influence of the perceived likelihood of pathology. *Dentomaxillofac Radiol* 1993; 22(4):173-7.
90. Seward GR. Surgical removal of third molars. Each case needs careful thought. *BMJ* 1994; 309:1302.
91. de Oliveira DM, de Souza Andrade ES, da Silveira MM, Camargo IB. Correlation of the radiographic and morphological features of the dental follicle of third molars with incomplete root formation. *Int J Med Sci* 2008; 5(1):36-40.
92. da Silva Baumgart C, da Silva Lauxen I, Filho MS, de Quadros OF. Epidermal growth factor receptor distribution in pericoronal follicles: relationship with the origin of odontogenic cysts and tumors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103(2):240-5.
93. 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.
94. Damante JH, Fleury RN. A contribution to the diagnosis of the small dentigerous cyst or the paradental cyst. *Pesqui Odontol Bras* 2001; 15(3):238-46.
95. Godoy GP, da Silveira EJ, Lins RD, de Souza LB, de Almeida Freitas R, Queiroz LM. Immunohistochemical profile of integrins in enlarged dental follicles and dentigerous cysts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 104(6):29-34.
96. Kumamoto H. Molecular pathology of odontogenic tumors. Review. *J Oral Pathol Med* 2006; 35(2):65-74.
97. Saraçoğlu U, Kurt B, Günhan O, Güven O. MIB-1 expression in odontogenic epithelial rests, epithelium of healthy oral mucosa and epithelium of selected odontogenic cysts. An immunohistochemical study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005; 34(4):432-5.
98. 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):552-3.
99. Farah CS, Savage NW. Pericoronal radiolucencies and the significance of early detection. *Aust Dent J* 2002; 47(3):262-5.
100. Farman A.G. Tooth Eruption and Dental Impaction. *Panoramic imaging news* 2004; 2:1-9.
101. Mesgarzadeh AH, Esmailzadeh H, Abdolrahimi M, Shahamfar M. Pathosis associated with radiographically normal follicular tissues in third molar impactions: a clinicopathological study. *Indian J Dent Res* 2008; 19(3):208-12.

102. Yoon JH, Ahn SG, Kim SG, Kim J. An unusual odontogenic cyst with diverse histologic features. *Yonsei Med J* 2006; 47(1):122-5.
103. Gulbranson SH, Wolfrey JD, Raines JM, McNally BP. Squamous cell carcinoma arising in a dentigerous cyst in a 16-month-old girl. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 127(5):463-4.
104. Harari PM. Epidermal growth factor receptor inhibition strategies in oncology. *Endocr Relat Cancer* 2004; 11(4):689-708.
105. Aban G, Görgün M, Erdoğan D. Tümöral pankreas dokularında epidermal faktör reseptörlerinin (EGF-R) dağılımının immunohistokimyasal olarak belirlenmesi. *PA. Ü. T. F. Dergisi* 2001; (7):69-75.
106. Miettinen PJ, Heikinheimo K. Transforming growth factor-alpha (TGF-alpha) and insulin gene expression in human fetal pancreas. *Development* 1992; 114(4):833-40.
107. Boulougouris P, Elder JB. Epidermal growth factor receptor and transformation. *Surg Today* 2002; 32(8):667-71.
108. Gürkan B. Epidermal büyüme faktörü reseptörünün(EGFR) ağız boşluğunda görülen epidermoid karsinom ve odontojen kist epitelinde immunohistokimyasal yöntemle araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi. İstanbul 1995.
109. Kumamoto H, Yoshida M, Ooya K. Immunohistochemical detection of hepatocyte growth factor, transforming growth factor-beta and their receptors in epithelial odontogenic tumors. *J Oral Pathol Med* 2002; 31(9):539-48.
110. Cohen S. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal. *J Biol Chem* 1962; 237:1555-62.
111. Shroff B, Kashner JE, Keyser JD, Hebert C, Norris K. Epidermal growth factor and epidermal growth factor-receptor expression in the mouse dental follicle during tooth eruption. *Arch Oral Biol* 1996; 41(6):613-7.
112. Carpenter G, Cohen S. Epidermal growth factor. *Annu Rev Biochem* 1979; 48:193-216.
113. Cohen S, Carpenter G. Human epidermal growth factor: isolation and chemical and biological properties. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975; 72(4):1317-21.
114. Cohen S. The epidermal growth factor (EGF). Review. *Cancer* 1983; 51(10):1787-91.
115. Cohen S. The stimulation of epidermal proliferation by a specific protein (EGF). *Dev Biol* 1965; 12(3):394-407.
116. Altundağ Ö, Altundağ K. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Epidermal Büyüme Faktör Reseptör (Egfr) İnhibitörlerinin Yeri. *International Journal of Hematology and Oncology* 2005; 15(3): 165-174.
117. Heikinheimo K, Voutilainen R, Happonen RP, Miettinen PJ. EGF receptor and its ligands, EGF and TGF-alpha, in developing and neoplastic human odontogenic tissues. *Int J Dev Biol* 1993; 37(3):387-96.

118. Li TJ, Browne RM, Matthews JB. Expression of epidermal growth factor receptors by odontogenic jaw cysts. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1993; 423(2):137-44.
119. Aaronson SA. Growth factors and cancer. Review. *Science* 1991; 254(5035):1146-53.
120. Carpenter G. Employment of the epidermal growth factor receptor in growth factor-independent signaling pathways. Review. *J Cell Biol* 1999; 146(4):697-702.
121. Araujo CS, Graner E, Almeida OP, Sauk JJ, Coletta RD. Histomorphometric characteristics and expression of epidermal growth factor and its receptor by epithelial cells of normal gingiva and hereditary gingival fibromatosis. *J Periodontal Res* 2003; 38(3):237-41.
122. Doğan AL, Güç D. Sinyal iletimi mekanizmaları ve kanser. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35:34-42.
123. Mendelsohn J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. Review. *J Clin Oncol* 2003; 21(14):2787-99.
124. Bazley LA, Gullick WJ. The epidermal growth factor receptor family. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12(1):17-27.
125. Wells A. EGF receptor. Review. *Int J Biochem Cell Biol* 1999; 31(6):637-43.
126. Olayioye MA, Neve RM, Lane HA, Hynes NE. The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. *EMBO J* 2000 Jul 3;19(13):3159-67.
127. Zhang H, Berezov A, Wang Q, Zhang G, Drebin J, Murali R, et al. ErbB receptors: from oncogenes to targeted cancer therapies. *J Clin Invest* 2007; 117(8):2051-8.
128. Görümlü G. Kolorektal kanserde primer ve metastatik lezyonların EGFR ekspresyonu yönünden araştırılması. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi. Uzmanlık Tezi. İzmir 2005.
129. Baselga J. Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for cancer therapy. Review. *Oncologist* 2002; 7(4):2-8.
130. Kumar Cotran Robbins. Basic Pathology. WB Saunders. 1995
131. Cohen S, Ushiro H, Stoscheck C, Chinkers M. A native 170,000 epidermal growth factor receptor-kinase complex from shed plasma membrane vesicles. *J Biol Chem* 1982; 257(3):1523-31.
132. Yarden Y. The EGFR family and its ligands in human cancer. signalling mechanisms and therapeutic opportunities. *Eur J Cancer* 2001;37(4):3-8.
133. Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signalling. Review. *Nature* 2001; 411(6835):355-65.
134. Vlahovic G, Crawford J. Activation of tyrosine kinases in cancer. Review. *Oncologist* 2003; 8(6):531-8.

135. Bublil EM, Yarden Y. The EGF receptor family: spearheading a merger of signaling and therapeutics. *Curr Opin Cell Biol* 2007; 19(2):124-34.
136. Wise GE, Lin F, Fan W. Localization of epidermal growth factor and its receptor in mandibular molars of the rat prior to and during prefunctional tooth eruption. *Dev Dyn* 1992; 195(2):121-6.
137. Ettinger DS. Clinical implications of EGFR expression in the development and progression of solid tumors: focus on non-small cell lung cancer. Review. *Oncologist* 2006; 11(4):358-73.
138. Arteaga CL. Epidermal growth factor receptor dependence in human tumors: more than just expression? Review. *Oncologist* 2002; 7(4):31-9.
139. Dei Tos AP, Ellis I. Assessing epidermal growth factor receptor expression in tumours: what is the value of current test methods? Review. *Eur J Cancer* 2005; 41(10):1383-92.
140. Damjanov I, Mildner B, Knowles BB. Immunohistochemical localization of the epidermal growth factor receptor in normal human tissues. *Lab Invest* 1986; 55(5):588-92.
141. Vered M, Shohat I, Buchner A. Epidermal growth factor receptor expression in ameloblastoma. Review. *Oral Oncol* 2003; 39(2):138-43.
142. Li T, Browne RM, Matthews JB. Immunocytochemical expression of growth factors by odontogenic jaw cysts. *Mol Pathol* 1997; 50(1):21-7.
143. Partanen AM, Thesleff I. Localization and quantitation of ¹²⁵I-epidermal growth factor binding in mouse embryonic tooth and other embryonic tissues at different developmental stages. *Dev Biol* 1987; 120(1):186-97.
144. Abbott BD, Pratt RM. EGF receptor expression in the developing tooth is altered by exogenous retinoic acid and EGF. *Dev Biol* 1988; 128(2):300-4.
145. Green MR, Basketter DA, Couchman JR, Rees DA. Distribution and number of epidermal growth factor receptors in skin is related to epithelial cell growth. *Dev Biol* 1983; 100(2):506-12.
146. Pinkas-Kramarski R, Soussan L, Waterman H, Levkowitz G, Alroy I, Klapper L, et al. Diversification of Neu differentiation factor and epidermal growth factor signaling by combinatorial receptor interactions. *EMBO J* 1996; 15(10):2452-67.
147. Baselga J, Arteaga CL. Critical update and emerging trends in epidermal growth factor receptor targeting in cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(11):2445-59.
148. Nicholson RI, Gee JM, Harper ME. EGFR and cancer prognosis. Review. *Eur J Cancer* 2001; 37(4):9-15.
149. Baselga J. Targeting the epidermal growth factor receptor: a clinical reality. *J Clin Oncol* 2001; 19(18):41-44.
150. Mendelsohn J. The epidermal growth factor receptor as a target for cancer therapy. Review. *Endocr Relat Cancer* 2001; 8(1):3-9.

151. Rubin Grandis J, Melhem MF, Barnes EL, Tweardy DJ. Quantitative immunohistochemical analysis of transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor receptor in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 1996; 78(6):1284-92.
152. Hiraishi Y, Wada T, Nakatani K, Negoro K, Fujita S. Immunohistochemical expression of EGFR and p-EGFR in oral squamous cell carcinomas. *Pathol Oncol Res* 2006; 12(2):87-91.
153. Diniz-Freitas M, García-Caballero T, Antúnez-López J, Gándara-Rey JM, García-García A. Pharmacodiagnostic evaluation of EGFR expression in oral squamous cell carcinoma. *Oral Dis* 2007; 13(3):285-90.
154. Bossuyt V, Fadare O, Martel M, Ocal IT, Burtness B, Moinfar F, et al. Remarkably high frequency of EGFR expression in breast carcinomas with squamous differentiation. *Int J Surg Pathol* 2005; 13(4):319-27.
155. Liukkonen TJ, Lipponen PK, Helle M, Jauhiainen KE. Immunoreactivity of bcl-2, p53 and EGFR is associated with tumor stage, grade and cell proliferation in superficial bladder cancer. *Urol Res* 1997; 25(1):1-7.
156. Wang H, Yu JM, Yang GR, Song XR, Sun XR, Zhao SQ, et al. Further characterization of the epidermal growth factor receptor ligand 11C-PD153035. *Chin Med J* 2007; 120(11):960-4.
157. Clark P, Marker P, Bastian HL, Krogdahl A. Expression of p53, Ki-67, and EGFR in odontogenic keratocysts before and after decompression. *J Oral Pathol Med* 2006; 35(9):568-72.
158. Gülkesen KH, Kiliçarslan B, Altunbaş HA, Karpuzoglu G. EGFR and p53 expression and proliferative activity in parathyroid adenomas; an immunohistochemical study. *APMIS* 2001; 109(12):870-4.
159. Rubin Grandis J, Melhem MF, Gooding WE, Day R, Holst VA, Wagener MM, et al. Levels of TGF-alpha and EGFR protein in head and neck squamous cell carcinoma and patient survival. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(11):824-32.
160. Dalay N. Meme kanserlerinde moleküler genetik ve kalıtsal meme kanserleri. Kalıtsal hastalıklara moleküler tıp açısından bakış sempozyumu. 24-27 Eylül 2003; s.73-86.
161. 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):83-9.
162. Serhat Demirer. Sigara içen ve içmeyen bireylerde başlangıç periodontal tedavinin dişeti oluğu sıvısı tümör nekroz faktör- alfa ve serum lipit düzeyleri üzerine etkisi. Cumhuriyet Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Doktora Tezi. Sivas 2004.
163. Karlıkaya C. Sigara ve Meslek. *Solunum* 2004; 6(6):262-275.

164. Uzaslan EK. Sigarayı bırakma yöntemleri. (ed) Özyardımcı N. Sigara ve Sağlık. Bursa 2002:s. 441-466.
165. Özyardımcı N. *Sigara ve Sağlık*. Bursa 2002;3-354.
166. Chowdhury P, Udupa KB. Nicotine as a mitogenic stimulus for pancreatic acinar cell proliferation. Review. *World J Gastroenterol* 2006; 12(46):7428-32.
167. Martínez-García E, Irigoyen M, Ansó E, Martínez-Irujo JJ, Rouzaut A. Recurrent exposure to nicotine differentiates human bronchial epithelial cells via epidermal growth factor receptor activation. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008; 228(3):334-42.
168. Dasgupta P, Chellappan SP. Nicotine-mediated cell proliferation and angiogenesis: new twists to an old story. Review. *Cell Cycle* 2006; 5(20):2324-8.
169. Pfeifer GP, Denissenko MF, Olivier M, Tretyakova N, Hecht SS, Hainaut P. Tobacco smoke carcinogens, DNA damage and p53 mutations in smoking-associated cancers. Review. *Oncogene* 2002; 21(48):7435-51.
170. Besaratinia A, Van Straaten HW, Godschalk RW, Van Zandwijk N, Balm AJ, Kleinjans JC, et al. Immunoperoxidase detection of polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in mouth floor and buccal mucosa cells of smokers and nonsmokers. *Environ Mol Mutagen* 2000; 36(2):127-33.
171. Du B, Altorki NK, Kopelovich L, Subbaramaiah K, Dannenberg AJ. Tobacco smoke stimulates the transcription of amphiregulin in human oral epithelial cells: evidence of a cyclic AMP-responsive element binding protein-dependent mechanism. *Cancer Res* 2005; 65(13):5982-8.
172. 172.ÖztunaF. Sigaranın hücresel etkileri. www.toraks.org.tr/sub/sigarasiz/
173. Wald NJ, Hackshaw AK. Cigarette smoking: an epidemiological overview. *Br Med Bull* 1996; 52(1):3-11.
174. Bergen AW, Caporaso N. Cigarette smoking. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(16):1365-75.
175. Taybos G. Oral changes associated with tobacco use. *Am J Med Sci* 2003; 326(4):179-82.
176. Sham AS, Cheung LK, Jin LJ, Corbet EF. The effects of tobacco use on oral health. Review. *Hong Kong Med J* 2003; 9(4):271-7.
177. Winn DM. Tobacco use and oral disease. Review. *J Dent Educ* 2001; 65(4):306-12.
178. Lemjabbar H, Li D, Gallup M, Sidhu S, Drori E, Basbaum C. Tobacco smoke-induced lung cell proliferation mediated by tumor necrosis factor alpha-converting enzyme and amphiregulin. *J Biol Chem* 2003; 278(28):26202-7.
179. Takeyama K, Jung B, Shim JJ, Burgel PR, Dao-Pick T, Ueki IF, et al. Activation of epidermal growth factor receptors is responsible for mucin synthesis induced by cigarette smoke. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 280(1):165-72.

180. 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):483-9.
181. Scagliotti GV, Selvaggi G, Novello S, Hirsch FR. The biology of epidermal growth factor receptor in lung cancer. Review. *Clin Cancer Res* 2004; 10(2):4227-4232.
182. Spano JP, Lagorce C, Atlan D, Milano G, Domont J, Benamouzig R, et al. Impact of EGFR expression on colorectal cancer patient prognosis and survival. *Ann Oncol* 2005; 16(1):102-8.
183. Putti TC, To KF, Hsu HC, Chan AT, Lai GM, Tse G, et al. Expression of epidermal growth factor receptor in head and neck cancers correlates with clinical progression: a multicentre immunohistochemical study in the Asia-Pacific region. *Histopathology* 2002; 41(2):144-51.
184. Bhargava R, Chen B, Klimstra DS, Saltz LB, Hedvat C, Tang LH, et al. Comparison of two antibodies for immunohistochemical evaluation of epidermal growth factor receptor expression in colorectal carcinomas, adenomas, and normal mucosa. *Cancer* 2006; 106(8):1857-62.
185. Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, Normanno N. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. Review. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995; 19(3):183-232.
186. Ferguson KM, Berger MB, Mendrola JM, Cho HS, Leahy DJ, Lemmon MA. EGF activates its receptor by removing interactions that autoinhibit ectodomain dimerization. *Mol Cell* 2003; 11(2):507-17.
187. Kari C, Chan TO, Rocha de Quadros M, Rodeck U. Targeting the epidermal growth factor receptor in cancer: apoptosis takes center stage. *Cancer Res* 2003; 63(1):1-5.
188. Ibrahim SO, Lillehaug JR, Johannessen AC, Liavaag PG, Nilsen R, Vasstrand EN. Expression of biomarkers (p53, transforming growth factor alpha, epidermal growth factor receptor, c-erbB-2/neu and the proliferative cell nuclear antigen) in oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Oral Oncol* 1999; 35(3):302-13.
189. Ayan N. Baş-Boyun Skuamöz Hücreli Kanserlerinde Moleküler Biyolojik Değişiklikler. *K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi* 1995; 3:166-168.
190. Shrestha P, Yamada K, Higashiyama H, Takagi H, Mori M. Epidermal growth factor receptor in odontogenic cysts and tumors. *J Oral Pathol Med* 1992; 21(7):314-7.
191. Payeras MR, Sant'Ana Filho M, Lauxen IS, Barbachan JJ. Quantitative analysis of argyrophilic nucleolar organizer regions and epidermal growth factor receptor in ameloblastomas. *J Oral Pathol Med* 2007; 36(2):99-104.
192. Shear M. The aggressive nature of the odontogenic keratocyst: is it a benign cystic neoplasm? Part 3. Immunocytochemistry of cytokeratin and other epithelial cell markers. Review. *Oral Oncol* 2002; 38(5):407-15.
193. Shirasuna K, Hayashido Y, Sugiyama M, Yoshioka H, Matsuya T. Immunohistochemical localization of epidermal growth factor (EGF) and EGF receptor

- in human oral mucosa and its malignancy. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1991; 418(4):349-53.
194. Maiorano E, Favia G, Maisonneuve P, Viale G. Prognostic implications of epidermal growth factor receptor immunoreactivity in squamous cell carcinoma of the oral mucosa. *J Pathol* 1998; 185(2):167-74.
 195. Ravid T, Sweeney C, Gee P, Carraway KL 3rd, Goldkorn T. Epidermal growth factor receptor activation under oxidative stress fails to promote c-Cbl mediated down-regulation. *J Biol Chem* 2002; 277(34):31214-9.
 196. 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):1061-77.
 197. Johnson GK, Fung YK, Squier CA. Effects of systemic administration of nicotine on capillaries in rat oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 1989; 18:230-2.
 198. Ringdahl BE, Johnson GK, Ali RB, Organ CC. Effect of nicotine on arachidonic acid metabolites and epithelial parameters in rat oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 1997; 26(1):40-5.
 199. Bhutani M, Pathak AK, Fan YH, Liu DD, Lee JJ, Tang H, et al. Oral epithelium as a surrogate tissue for assessing smoking-induced molecular alterations in the lungs. *Cancer Prev Res* 2008; 1(1):39-44.
 200. Uysal Kuş H. Sigara içiminin genotoksik etkisinin insan ağız mukoza epitelinde mikronükleus test yöntemi ile araştırılması. Osmangazi Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü. Yüksek lisans tezi. Eskişehir 2004.
 201. Kometani T, Yoshino I, Miura N, Okazaki H, Ohba T, Takenaka T, et al. Benzo[a]pyrene promotes proliferation of human lung cancer cells by accelerating the epidermal growth factor receptor signaling pathway. *Cancer Lett.* 2009 Jun 8;278(1):27-33.
 202. Barsky SH, Roth MD, Kleerup EC, Simmons M, Tashkin DP. Histopathologic and molecular alterations in bronchial epithelium in habitual smokers of marijuana, cocaine, and/or tobacco. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(16):1198-205.
 203. Dutu T, Michiels S, Fouret P, Penault-Llorca F, Validire P, Benhamou S, et al. Differential expression of biomarkers in lung adenocarcinoma: a comparative study between smokers and never-smokers. *Ann Oncol* 2005; 16(12):1906-14.
 204. Ahn JH, Kim SW, Hong SM, Suh C, Kim WK, Lee IC, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) expression in operable non-small cell lung carcinoma. *J Korean Med Sci* 2004; 19(4):529-35.
 205. Cançado RP, Yurgel LS, Filho MS Evaluation of the nucleolar organizer region associated proteins in exfoliative cytology of normal buccal mucosa. Effect of smoking. *Oral Oncol* 2001; 37(5):446-54.

206. 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
207. Sampaio Hde C, Loyola AM, Gomez RS, Mesquita RA. AgNOR count in exfoliative cytology of normal buccal mucosa. Effect of smoking. *Acta Cytol* 1999; 43(2):117-20.
208. Arredondo J, Chernyavsky AI, Marubio LM, Beaudet AL, Jolkovsky DL, Pinkerton KE, et al. Receptor-mediated tobacco toxicity: regulation of gene expression through alpha3beta2 nicotinic receptor in oral epithelial cells. *Am J Pathol* 2005; 166(2):597-613.
209. Sarkaria IS, Zakowski MF, Pham D, Hezel M, Ebright MI, Chuai S, et al. Epidermal growth factor receptor signaling in adenocarcinomas with bronchioloalveolar components. *Ann Thorac Surg* 2008; 85(1):216-23.
210. Bergler W, Bier H, Ganzer U. The expression of epidermal growth factor receptors in the oral mucosa of patients with oral cancer. *Arch Otorhinolaryngol* 1989; 246(3):121-5.
211. Khan EM, Heidinger JM, Levy M, Lisanti MP, Ravid T, Goldkorn T. Epidermal growth factor receptor exposed to oxidative stress undergoes Src- and caveolin-1-dependent perinuclear trafficking. *J Biol Chem* 2006; 281(20):14486-93.
212. Gamboa-Dominguez A, Dominguez-Fonseca C, Quintanilla-Martinez L, Reyes-Gutierrez E, Green D, Angeles-Angeles A, et al. Epidermal growth factor receptor expression correlates with poor survival in gastric adenocarcinoma from Mexican patients: a multivariate analysis using a standardized immunohistochemical detection system. *Mod Pathol* 2004; 17(5):579-87.
213. Moraitis D, Du B, De Lorenzo MS, Boyle JO, Weksler BB, Cohen EG, et al. Levels of cyclooxygenase-2 are increased in the oral mucosa of smokers: evidence for the role of epidermal growth factor receptor and its ligands. *Cancer Res* 2005; 65(2):664-70.
214. Henschke CI, Miettinen OS. Women's susceptibility to tobacco carcinogens. *Lung Cancer* 2004; 43(1):1-5.
215. Henschke CI, Miettinen OS, Sanford I. Women's Susceptibility to Tobacco Carcinogens and Survival After Diagnosis of Lung Cancer. *JAMA* 2006; 296:180-184.
216. Duarte RL, Paschoal ME. Molecular markers in lung cancer: prognostic role and relationship to smoking. *Bras Pneumol* 2006; 32(1):56-65.
217. 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; 135:117-123.
218. Sasaki H, Shimizu S, Endo K, Takada M, Kawahara M, Tanaka H, et al. EGFR and erbB2 mutation status in Japanese lung cancer patients. *Int J Cancer* 2006; 118(1):180-4.

219. Toyooka S, Tokumo M, Shigematsu H, Matsuo K, Asano H, Tomii K, et al. Mutational and epigenetic evidence for independent pathways for lung adenocarcinomas arising in smokers and never smokers. *Cancer Res* 2006; 66(3):1371-5.
220. Kaiser U, Hofmann J, Schilli M, Wegmann B, Klotz U, Wedel S, et al. Steroid-hormone receptors in cell lines and tumor biopsies of human lung cancer. *Int J Cancer* 1996; 67(3):357-64.
221. Rosell R, Moran T, Fernanda Salazar M, Mendez P, De Aguirre I, Ramirez JL, et al. The place of targeted therapies in the management of non-small cell bronchial carcinoma. Molecular markers as predictors of tumor response and survival in lung cancer. Review. *Rev Mal Respir* 2006; 23(5):31-36.
222. Stanley Hr, Krogh H, Pannkuk E. Age Changes In The Epithelial Components Of Follicles (Dental Sacs) Associated With Impacted Third Molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1965; 19:128-39.
223. Polat HB, Ozan F, Kara I, Ozdemir H, Ay S. Prevalence of commonly found pathoses associated with mandibular impacted third molars based on panoramic radiographs in Turkish population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105(6):41-7.
224. Berge TI. Incidence of large third-molar-associated cystic lesions requiring hospitalization. *Acta Odontol Scand* 1996; 54(5):327-31.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul onay formu

S.D.Ü. TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI FAKÜLTE ETİK KURULU KARARLARI

TOPLANTI TARİHİ	TOPLANTI SAYISI	KARAR SAYISI
31.10.2007	08	05

Fakülte Etik Kurulu 31 Ekim 2007 tarihinde Saat 15:00'da toplanarak aşağıdaki kararları almıştır.

5- SDÜ Diş Hekimliği Fak. Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr.M.Şenol TÖZÜM'ün "Sigara kullanan ve kullanmayan bireylerde tasma gömülü alt 20 yaş diş foliküllerinde Epidermal Büyüme Faktör Reseptör (EGFR) dağılımının incelenmesi." konulu çalışması

Etik Kurul tarafından uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Yalınur SONGÜR
BAŞKAN

Prof. Dr. Ahmet Rafi ÖRMEÇİ
ÜYE

Prof.Dr.Mahmut BÖLBÜL
ÜYE

Prof. Dr. Vahide BAYSAL AKKAYA
ÜYE

(KATILMADI)
Prof. Dr.Mehmet İŞLER
ÜYE

Prof. Dr. Namık DELİBAŞ
ÜYE

Prof. Dr. Serpil SAVAS
ÜYE

Yrd.Doç.Dr.Mehmet AKDOĞAN
ÜYE
(İZİNLI)

Yrd.Doç.Dr.Ekrem ÇİÇEK
ÜYE

Yrd. Doç. Dr. Ekrem ÇİÇEK
(Başvuru)
ASLI GİBİDİR
14.11.2007

Ek 2. Bilgilendirilmiş hasta onam formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA ONAM FORMU

Araştırmamızda sigara kullanan ve kullanmayan bireylerin tam gömülü alt 20 yaş dışı foliküllerinde Epidermal Büyüme Faktör Reseptör (EGFR) dağılımı incelenecektir.

Gömülü dişler yıllarca hiçbir belirti vermeden ve herhangi bir patolojik olaya neden olmadan çene içinde kalabildikleri gibi, genellikle gömülü diş kronuna yapışık kalan perikoronar foliküller odontojenik kist ve tümörlerin oluşumuna sebep olabilirler. Gelişmesi muhtemel, özellikle başlangıç aşamasındaki patolojilerin sadece radyografik incelemeyle tespit edilmesi çoğu zaman imkansızdır. Bu nedenle kesin tanı için ilave histolojik incelemeye (immunohistokimya veya histomorfometri) başvurulmalıdır. Bu araştırmada, sigaranın perikoronar foliküllerde oluşturabileceği malign değişimlerin, birçok kanser türünde hücre proliferasyonuna neden olan ve sigara kullanımı ile farklılık gösterdiği yapılan araştırmalarla desteklenen EGFR dağılımı immünohistokimyasal yöntemle incelenecektir.

Araştırma sırasında, çekim endikasyonu konulmuş tam gömülü dişinizle birlikte çıkartılan perikoronar folikül incelenmek üzere patoloji laboratuvarına gönderilecektir.

Araştırmaya katılmayı red etme hakkınız vardır. Çalışmanın herhangi bir aşamasında çalışmadan ayrılabilirsiniz. Araştırmaya katıldığınız için size bir bedel ödenmeyecek. Siz de herhangi bir ücret talebinde bulunamazsınız.

Araştırma sırasında elde edilen bilgiler bilimsel amaçlarla veya eğitim amacıyla kullanılacaktır.

Araš. Gör. Dt.Semra Kayaaltı Özarıslan

SDÜ Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi A.D.

Araştırma hakkında bana sözlü ve yazılı açıklama yapıldı. Bilmek istediğim her şeyi sordum. Bu araştırmaya, kendi rızamla, hiç baskı ve zorlama olmadan katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün/Velisinin

İsim-Soyisim:

Açıklamayı yapan araştırmacının adı, imzası

İmza:

Adres:

Araš. Gör. Dt.Semra Kayaaltı Özarıslan

Tel:

Ek 3. Anamnez formu

**SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
DİŞHEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ DİŞ ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ**

HASTA ANAMNEZ FORMU

HASTANIN

ADI:

SOYADI:

YAŞI:

CİNSİYETİ:

MESLEĞİ:

TELEFON NUMARASI:

ADRESİ:

SİSTEMİK HİKAYE:

KLİNİK MUAYENE BULGULARI:

RADYOLOJİK MUAYENE BULGULARI:

SİGARA ANAMNEZİ:

Sigaraya başlama yaşı:

Sigara içtiği toplam yıl:

Sigara tüketimi (paket-yılı):

Günde içtiği sigara miktarı (adet):