

T.C.  
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ

**ODONTOJENİK KERATOKİSTİK TÜMÖRLERDE  
MARSÜPYALİZASYON YÖNTEMİ İLE TEDAVİ  
EDİLEN HASTALARIN TEDAVİ ÖNCESİ VE  
SONRASI EZRİN VE PODOPLANIN  
SEVİYELERİNİN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL  
BOYANMA YOĞUNLUĞUNUN RETROSPEKTİF  
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

DOKTORA TEZİ

Dt. OSMAN ÇETİN

İSTANBUL -2017

T.C.  
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ

**ODONTOJENİK KERATOKİSTİK TÜMÖRLERDE  
MARSÜPYALİZASYON YÖNTEMİ İLE TEDAVİ  
EDİLEN HASTALARIN TEDAVİ ÖNCESİ VE  
SONRASI EZRİN VE PODOPLANIN  
SEVİYELERİNİN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL  
BOYANMA YOĞUNLUĞUNUN RETROSPEKTİF  
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

DOKTORA TEZİ

Dt. OSMAN ÇETİN


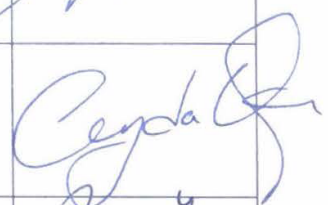
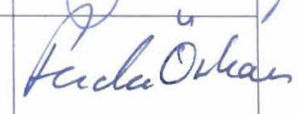

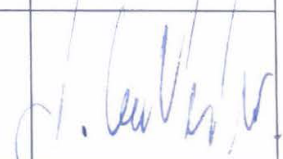
DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ  
Doç. Dr. Ceyda ÖZÇAKIR TOMRUK

İSTANBUL – 2017

## TEZ ONAYI FORMU


Kurum : Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Program : Ağız Diş ve Çene Cerrahisi  
Tez Başlığı : Odontojenik Keratokistik Tümörlerde Marsüpyalizasyon Yöntemi İle Tedavi Edilen Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Ezrin ve Podoplanin Seviyelerinin İmmünokimyasal Boyanma Yoğunluğunun Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi  
Tez Sahibi : Dt. Osman ÇETİN  
Sınav Tarihi : 06.07.2017

Bu çalışma jürimiz tarafından kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

	Unvanı, Adı-Soyadı (Kurumu)	İmza
Jüri Başkanı:	<b>Prof. Dr. Nurhan Güler</b> YTÜ Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD	
Tez danışmanı:	<b>Doç. Dr. Ceyda Özçakır Tomruk</b> YTÜ Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD	
Üye:	<b>Prof. Dr. Ferda Özkan</b> YTÜ Tıp Fakültesi Patoloji AD	
Üye:	<b>Doç. Dr. A. Burak Çankaya</b> İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD	
Üye:	<b>Doç. Dr. S. Cemil İşler</b> İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD	

### ONAY

Bu tez Yeditepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun 14/07/2017 tarih ve 2017/13-08 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

  
Prof. Dr. Bayram YILMAZ  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## BEYAN

Bu tez çalışması kendi çalışmam olup, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar dahilinde elde ettiğimi, bu tezdeki alıntı olan bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi, bu kaynakları kaynaklar listesinde belirttiğimi ve bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.



## TEŞEKKÜR

Asistanlığımın ilk yıllarında bana mesleki disiplini aşıl原因, baş asistanlık döneminde birçok vakada beraber çalıştığımız ve bana engin bilgi birikimlerini sunan hocam Sayın Prof. Dr. Kemal ŞENÇİFT'e,

Tezimin hazırlanması sırasında benden çok emek harcayan, mesleki birikimleriyle bana destek olan, ilgisini hiçbir zaman esirgemeyen danışman hocam Sayın Doç. Dr. Ceyda ÖZÇAKIR TOMRUK'a,

Tezimin hazırlanması sırasında değerli vakitlerini ayırarak, sabırla yardımcı olan ve Pataloji Anabilim Dalının tüm imkânlarını seferber eden Sayın Prof. Dr. Ferda ÖZKAN'a,

Doktora eğitimim sırasında her zaman sabırla yanımda olan, çok şeyi paylaştığım, ameliyathane ve klinik ekibine,

Doktora eğitimim sırasında fakültede kıdemlilerim, fakülte dışında da ağabeylerim olan beraber çalışmaktan onur duyduğum, Sayın Dr. Can TATAR ve Dr. Çağrı BURDURLU'ya,

Mesleki anlamda bilgi ve görüşlerinden sıklıkla faydalandığım Sayın Doç. Dr. Cemil İŞLER'e,

Lisans döneminde bana aşıl原因 olmuş olduğu mesleki sevgi sayesinde doktora eğitimine başladığım, her vakanın yanımdayken kolay olduğu, her güzellikte ve zorlukta yanımda olan, hekim olarak bende en büyük emek sahibi, ailemden biri gibi hissettiğim manevi ablam Sayın Prof. Dr. Nurhan GÜLER'e,

Beni yetiştirip bugünlere gelmemi sağlayan, sevgisini ve desteğini esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	ii
BEYAN .....	iii
TEŞEKKÜR .....	iv
İÇİNDEKİLER .....	v
TABLO LİSTESİ.....	vii
RESİM LİSTESİ.....	viii
SEMBOL VE KISALTMALAR.....	ix
ABSTRACT.....	x
ÖZET .....	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Odontojenik Keratokistik.....	5
2.1.1. Tanım.....	5
2.1.2. Etiyopatogenez ve Histoloji .....	7
2.1.3. Epidemiyoloji .....	9
2.1.4. Lokasyon .....	10
2.1.5. Klinik.....	11
2.1.6. Tanı.....	11
2.1.7. Tedavi .....	13
2.1.7.1. Enükleasyon.....	14
2.1.7.2. Enükleasyon, Yardımcı Tedaviler Eşliğinde .....	15
2.1.7.3. Marsüpyalizasyon ve Dekompresyon .....	17
2.1.7.4. Rezeksiyon.....	19
2.1.8. Rekürrens.....	19
2.1.9. Malign Trasformasyon .....	20

2.1.10. Diğer Sendromlarla İlişkisi.....	21
2.1.10.1. Nevoid Bazal Hücreli Karsinoma Sendromu (NBHKS).....	21
2.1.10.2. Oral Fasiyal Dijital Sendromu (OFDS) .....	22
2.1.11. Podoplanin (PDPN).....	23
2.1.12. Ezrin .....	26
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>29</b>
<b>3.1. Hasta Seçimi .....</b>	<b>29</b>
<b>3.2. İmmünohistokimyasal Değerlendirme .....</b>	<b>29</b>
<b>3.3. İstatistiksel İncelemeler .....</b>	<b>30</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>31</b>
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR.....</b>	<b>41</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>53</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>55</b>
<b>EK: YTÜ Etik Kurul Raporu .....</b>	<b>70</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>71</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 2.1:</b>	DSÖ tarafından 2017 yılında yayınlanan odontojenik tümörlerin, kistlerin ve ilişkili lezyonların sınıflandırılması .....	6
<b>Tablo 4.1:</b>	Sitoplazmik podoplanin ekspresyonunun marsüpyalizasyon öncesine ve sonrasına göre değişiminin değerlendirilmesi.....	31
<b>Tablo 4.2:</b>	Membranöz podoplaninin marsüpyalizasyon öncesine ve sonrasına göre değişiminin değerlendirilmesi.....	33
<b>Tablo 4.3:</b>	Membranöz ezrinin marsüpyalizasyon öncesine ve sonrasına göre değişiminin değerlendirilmesi.....	34
<b>Tablo 4.4:</b>	Sitoplazmik ezrinin marsüpyalizasyon öncesine ve sonrasına göre değişiminin değerlendirilmesi.....	35
<b>Tablo 4.5:</b>	Marsüpyalizasyon öncesi sitoplazmik ve membranöz podoplaninin değerlendirilmesi.....	36
<b>Tablo 4.6:</b>	Marsüpyalizasyon sonrası sitoplazmik ve membranöz podoplaninin değerlendirilmesi.....	37
<b>Tablo 4.7:</b>	Marsüpyalizasyon öncesi sitoplazmik ve membranöz ezrinin değerlendirilmesi.....	37
<b>Tablo 4.8:</b>	Marsüpyalizasyon sonrası sitoplazmik ve membranöz ezrinin değerlendirilmesi.....	38
<b>Tablo 4.9:</b>	Marsüpyalizasyon öncesi sitoplazmik ve membranöz podoplanin ve ezrin düzeylerinin değerlendirilmesi.....	38
<b>Tablo 4.10:</b>	Marsüpyalizasyon sonrası sitoplazmik ve membranöz podoplanin ve ezrin düzeylerinin değerlendirilmesi.....	39
<b>Tablo 4.11:</b>	Marsüpyalizasyon öncesi sitoplazmik ve membranöz podoplanin ve ezrin düzeyleri arasındaki korelasyonun incelenmesi.....	40
<b>Tablo 4.12:</b>	Marsüpyalizasyon sonrası sitoplazmik ve membranöz podoplanin ve ezrin düzeyleri arasındaki korelasyon.....	40



## RESİM LİSTESİ

<b>Resim 2.1:</b> OK'nın tipik histopatolojik görünümü (H&E, x200).....	8
<b>Resim 2.2:</b> Parakeratotik tipte OK (H&E, x200) .....	9
<b>Resim 2.3:</b> Alt çene gömülü yirmi yaş dişi ile ilişkili büyük boyutlu OK. ....	12
<b>Resim 2.4:</b> Dekompresyon veya marsipyalizasyon ile kist epitelinin oral mukoza ile birleştirilmesi .....	18
<b>Resim 4.1:</b> Podoplanin boyanma yok (0) .....	32
<b>Resim 4.2:</b> Podoplanin boyanma zayıf (1) .....	32
<b>Resim 4.3:</b> Podoplanin boyanma güçlü (2) .....	33
<b>Resim 4.4:</b> Ezrin boyanma yok (0).....	34
<b>Resim 4.5:</b> Ezrin boyanma zayıf (1).....	35
<b>Resim 4.6:</b> Ezrin boyanma güçlü (2).....	36

## SEMBOL VE KISALTMALAR

<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>EGF</b>	: Epitelyal büyüme faktörü
<b>EGFR</b>	: Epitelyal büyüme faktörü reseptörü
<b>ERM</b>	: Ezrin, radiksin ve moesin
<b>FRC</b>	: Fibroblastik retiküler hücrelerde
<b>H&amp;E</b>	: Hematoksilen-Eozin
<b>IL-1</b>	: İnterlökin-1
<b>IL-1<math>\alpha</math></b>	: İnterlökin 1-alfa
<b>IL-6</b>	: İnterlökin 6
<b>KOT</b>	: keratokistik odontojenik tümör
<b>LN</b>	: Lenf Nodu
<b>NBHS</b>	: Nevoid bazal hücreli karsinoma sendromu
<b>OK</b>	: Odontojenik keratokist
<b>OOK</b>	: Ortokeratinize odontojenik kist
<b>PCNA</b>	: Proliferating cell nuclear antigen
<b>PDPN</b>	: Podoplanin
<b>TNF</b>	: Tumor necrosis factor

## ABSTRACT

**Çetin, O. (2017). Retrospective Evaluation of the Immunohistochemical Staining Intensity of Ezrin and Podoplanin Levels Before and After Treatment of Odontogenic Keratocytic Tumors Treated with Marsupialisation Method. Yeditepe University, Institute of Health Sciences, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Doctoral Thesis, Istanbul.**

Odontogenic keratocyst shows an aggressive nature and have a high recurrence potential. In recent years, many immunohistochemical studies have been performed for determination of biological behavior, causes of high recurrence rates and prognosis of odontogenic cysts and tumors. Ezrin and podoplanin are the two markers reported to be associated with tumor aggressiveness and recurrence. The purpose of this study was to evaluate the immunohistochemical staining intensity of ezrin and podoplanin levels in keratocystic odontogenic tumors, which are frequently aggressive and are able to reach to large sizes, before and after treatment with marsupialisation. Ezrin and podoplanin in tissue samples of 13 keratocysts by immunohistochemical method were investigated. There was no statistically significant change of the levels of cytoplasmic and membranous podoplanin before and after marsupialisation ( $p>0,05$ ). Decrement in cytoplasmic ezrin level after marsupialisation was statistically significant ( $p<0,05$ ). The level of cytoplasmic podoplanin level was found to be statistically significantly lower before the marsupialisation as compared to cytoplasmic ezrin level ( $p<0,05$ ). But there was no statistically significant difference between cytoplasmic podoplanin levels and cytoplasmic ezrin levels after marsupialisation ( $p>0,05$ ). There was no statistically significant correlation between cytoplasmic podoplanin levels and cytoplasmic and membranous ezrin levels before and after marsupialisation ( $p>0,05$ ).

In our study, the marked decrease in ezrin expression after marsupialization supports the idea that ezrin can be used as a marker in lesion aggressiveness. However, we believe that the mechanisms and interactions of these proteins should be further investigated so that both markers can be used as markers for determining the aggressiveness of the lesions in odontogenic keratocysts.

**Key words:** Odontogenic keratocyst, marsupialisation, ezrin, podoplanin.

## ÖZET

**Çetin, O. (2017). Odontojenik Keratokistik Tümörlerde Marsüpyalizasyon Yöntemi ile Tedavi Edilen Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Ezrin ve Podoplanin Seviyelerinin İmmünohistokimyasal Boyanma Yoğunluğunun Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. Yeditepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağız, Diş, Çene Cerrahisi AD, Doktora Tezi, İstanbul.**

Odontojenik keratokist agresif yapı gösterir ve rekürrens potansiyeli yüksektir. Son yıllarda odontojenik kistlerin ve tümörlerin biyolojik davranışlarının, yüksek rekürrens nedenlerinin ve prognozlarının belirlenmesi amacıyla birçok immünohistokimyasal çalışma yapılmaktadır. Ezrin ve podoplanin tümör agresifliği ve rekürrens ile ilişkili olduğu bildirilen belirteçlerdir. Bu çalışmada sıklıkla agresif seyreden ve büyük boyutlara ulaşan odontojenik keratokistlerde marsüpyalizasyon yöntemi ile tedavi edilen hastaların tedavi öncesi ve sonrası ezrin ve podoplanin seviyelerinin immünohistokimyasal boyanma yoğunluğu değerlendirilmesini amaçlandı. 13 adet keratokist tanısı konmuş tedavi öncesi ve sonrası doku örneğinde sitoplazmik ve membranöz, ezrin ve podoplanin ekspresyonları immünohistokimyasal yöntemle araştırıldı. Marsüpyalizasyon öncesi sitoplazmik ve membranöz podoplanin düzeyine göre marsüpyalizasyon sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmedi ( $p>0,05$ ). Marsüpyalizasyon öncesi sitoplazmik ezrin düzeyine göre marsüpyalizasyon sonrasında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ). Marsüpyalizasyon öncesinde sitoplazmik podoplanin düzeyi, sitoplazmik ezrin düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ( $p<0,05$ ). Ancak marsüpyalizasyon sonrası sitoplazmik podoplanin düzeyi ile sitoplazmik ezrin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ). Marsüpyalizasyon öncesinde ve sonrasında sitoplazmik podoplanin düzeyi, sitoplazmik ve membranöz ezrin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı ( $p>0,05$ ). Çalışmamızda marsüpyalizasyon sonrasında ezrin ekspresyonunda görülen belirgin düşüş lezyon agresifliğinde ezrinin belirteç olarak kullanabileceği görüşünü desteklemektedir. Ancak her iki belirtecin birlikte odontojenik keratokistlerdeki ekspresyonlarının lezyonun agresifliğinin belirlenmesinde kullanılabilecek bir belirteç olabilmesi için bu proteinlerin mekanizmalarının ve karşılıklı etkileşimlerinin daha ileri araştırmalarla geliştirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Odontojenik keratokist, marsüpyalizasyon, ezrin, podoplanin.

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Odontojen epitel veya epitelin artıklarından köken alan odontojenik keratokistikler (OK) klinik olarak destrüktif ve agresif davranış sergilemeleri, yüksek nüks oranları ve epitellerindeki yüksek proliferatif potansiyelleri ile diğer odontojen kist tiplerinden ayrılırlar. OK'nın nüks etme potansiyeli ve büyük boyutlara ulaşabilme özellikleri ile benign bir neoplazi gibi biyolojik davranış göstermesinden dolayı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2005 yılında kemik içi selim neoplazma olarak sınıflandırılmışlar ve odontojenik keratokistik tümör olarak adlandırılmıştır. Ancak 2017 yılında yapılan yeni sınıflandırmada, OK'nın bir neoplazm olarak adlandırılması gerektiğini destekleyecek yeterli kanıt bulunmadığından kist sınıflamasına tekrar alınarak odontojenik keratokist olarak adlandırılmıştır.

Son yıllarda odontojenik kistlerin ve tümörlerin biyolojik davranışlarının, yüksek rekürrens nedenlerinin ve prognozlarının belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmalar giderek artmakta ve önem kazanmaktadır. Bu çalışmalarda kist duvarında artmış fibrinolitik ve mitotik aktivitenin ve yüksek epitelyal proliferasyonun OK'nın agresif büyümesinde etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bazal tabakadan bağ dokusuna doğru izlenen tomurcuklanma uydu kist veya daughter kist adı verilen mikrokistlerin de yüksek nüks oranları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

OK'nın etyolojisi ve oluşum mekanizmaları halen tam olarak anlaşılamamıştır. Bu lezyonların patogenezlerinin ve biyolojik davranışlarının anlaşılması tanı ve tedavi yöntemlerinin de gelişmesine olanak sağlayacaktır. OK tedavisinde enükleasyon, kimyasal ve fiziksel yardımcı tedavi yöntemleri ile birlikte enükleasyon, marsüpyalizasyon ve rezeksiyon gibi pek çok konservatif ve radikal tedavi yöntemleri önerilmesine rağmen etkili bir tedavi yöntemi henüz belirlenmemektedir. Özellikle lezyonun büyük olduğu durumlarda marsüpyalizasyon ile lezyonun küçültülmesini takiben enükle edilmesinin kistin agresif yapısını değiştirebileceği ve nüks olasılığını azaltabileceği bildirilmiştir. Marsüpyalizasyon sonrası kist epitelinin kalınlığının arttığı bunun da enükleasyon sırasında epitelin yırtılmadan tam olarak çıkartılmasına olanak sağladığı çalışmalarda gösterilmiştir. Marsüpyalizasyon sonrası patolojik değişikliklerin kist basıncının azalmasından ve enflamasyondan kaynaklandığı yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Basınç değişikliği ile birlikte enflamasyonun kemiğin rezorpsiyonuna ve

lezyonun ekspansiyonuna yol açan interleukin-1 $\alpha$  (IL-1  $\alpha$ )'nın inhibisyonuna neden olduğu ileri sürülmüştür.

Geleneksel histolojik inceleme yöntemlerine alternatif olarak geliştirilen immunohistokimyasal yöntemler ileri tanı yöntemlerinden birisidir. İmmünohistokimya, patoloji alanında lezyonların histopatogenezine ışık tutmakta ve tanıların daha doğru konulmasına yardımcı olmaktadır. Araştırmacılar, teşhis koymada zorlanılan birçok vakada immünohistokimyasal yöntemin, geleneksel histomorfometrik, histokimya ve elektron mikroskobu çalışmalarına göre belirgin avantajı bulunduğunu belirtmektedir. Diş hekimliği ve oral patolojide de immunohistokimyasal yöntemler günümüzde sıklıkla kullanılan yöntemler arasındadır.

Son yıllarda immünohistokimyasal yöntemlerdeki gelişmeler odontojenik kistlerin ve odontojenik tümörlerin biyolojik davranış karakteristiklerinin ve prognozlarının belirlenmesi amacıyla da kullanılmaktadır. Vücudun diğer kısımlarındaki lezyonlara uygulanmış olan immunohistokimyasal çalışmalar, çene yüz ve ağız bölgesindeki lezyonların tanısında da uygulanmaktadır. Çalışmalarda odontojenik kerotokistik lezyonların hücresel özellikleri araştırılmış ve histogenetik mekanizmalarla ilgili görüşler ileri sürülmüştür.

Podoplanin (PDPN) özellikle lenfatik endotel hücreler tarafından eksprese edilen 36-43-kDa müssin tip transmembran proteindir. İnsanda, farelerde, tavşanda, köpeklerde homolog türevleri bulunmaktadır ve organ gelişimi, hücre motilitesi, tümörögenез ve metastaz gibi değişik çeşitli fonksiyonları bulunmaktadır.

Podoplanin gelişmekte olan diş germinin epitelyal hücrelerinde ve benign epitelyal tümörlerin odontojenik epitelyalinde tespit edilmiştir.

Benign odontojenik tümörlerde PDPN ekspresyonu üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalarda ameloblastomalarda invazyon alanlarında, kerotokistik odontojenik tümörlerde, adenomatoid odontojenik tümörlerde ve kalsifiye epitelyal odontojenik tümörlerde podoplanin immün boyaması gösterilmiştir. Ancak, bu tümörlerin santral epitelyal alanlarında ya çok az ya da negatif podoplanin boyaması saptanmıştır. Aynı şekilde ameloblastomaların skuamöz metaplazi gösteren alanlarında, akantomatöz ve granüler hücrelerinde ve OK'nın supra-bazal katmanında podoplanin boyaması negatif bulunmuştur.

Podoplanin ekspresyonu parakeratinize odontojenik keratokist olgularında ortokeratinize odontojenik kiste (OOK) göre daha yüksek tespit edilmiş ve bu durum parakeratinize OK'nın daha fazla neoplastik karaktere sahip olmasına bağlanmıştır. Gelişmekte olan diş germelerinde, yetişkin dişlerinde ve kistik odontojenik lezyonlarındaki podoplanin varlığı, bu proteinin hücre adezyonunda, epitelyal-mezenkimal geçişte, invazyonda ve kistik odontojenik lezyonun ekspansif büyümesinde rol aldığını düşündürmektedir.

Aktin sitoskeleton düzenlenmesi yoluyla podoplanin ile indüklenmiş hücre motilitesi, ERM (ezrin, radiksin, moesin) protein ailesinin bir üyesi olan sitoplazmik ezrin ile olan etkileşime bağımlı görünmektedir.

Ezrin, 1982 yılında, p81 adıyla EGF uygulanmasına sekonder olarak tirozin fosforilasyonuna uğrayan bir protein olarak tespit edilmiştir. Hücre membranı ile aktin proteini arasında bağlayıcı olarak görev yapmaktadır.

Baş boyun skuamöz hücreli karsinomlarda ezrinin tümör progresyonunda ve neoplastik hücrelerin metastatik davranışında anahtar molekül olduğu belirlenmiştir. Podoplanin gibi ezrin de kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda, ezrinin oral mukozanın stratum spinosum tabakasında yoğun olarak eksprese edildiği gösterilmiştir. Ayrıca keratokistik odontojenik tümörlerde yoğun şekilde sitoplazmik ezrin ekspresyonu gösterilmiş ve özellikle sitoplazmik ezrinin epitelyal bazal laminada yoğun şekilde eksprese edildiği bildirilmiştir.

Bu çalışmanın amacı, sıklıkla agresif seyreden ve büyük boyutlara ulaşan odontojenik keratokistiklerde marsüpyalizasyon yöntemi ile tedavi edilen hastaların tedavi öncesi ve sonrası ezrin ve podoplanin seviyelerinin immünohistokimyasal boyanma yoğunluğunun değerlendirilmesidir. Böylece bu kistlerin kemik içinde geniş yıkımlar yaparak büyük boyutlara ulaşabilmelerinde bu belirteçlerin rol alıp almadığı anlaşılmasına çalışılacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Bağ dokusu kapsülü ve yassı epitelle çevrili, içerisinde sıvı veya yarı sıvı materyal ihtiva eden çoğunlukla sonradan gelişen patolojik yer kaplayıcı lezyonlara kist denilmektedir. Kistlerin diş ve diş yapıları ile alakalı olanlarına odontojen kist denirken, bu yapılarla ilişkili olmayanlarına nonodontojen kist denilmektedir. Çene yapısında epitel kalıntıları vücudun diğer kısımlarına göre daha fazla olduğundan kistler en sık çene bölgesinde izlenmektedir (1).

Odontojenik ifadesi, diş yapılarından gelişen her türlü kavramı belirtmektedir. Odontogenezis -diş gelişimi- ağız ektodermi, mezoderm ve nöral krista hücreleriyle gerçekleşir. Diş minesini, ağız boşluğu ektoderminden, diğer tüm dokular mezoderm ve nöral krista hücrelerinden köken alan çevre mezenkiminden farklılaşır (2).

Mekanik travma, enflamasyon, sistemik hastalıklar, yaş veya bölgesel damarlanmanın artması gibi durumların epitel çoğalmasını tetikleyerek kistik lezyonların oluşumunda rol oynayabileceği düşünülmektedir (3).

Kistlerin meydana gelişi ile ilgili değişik teoriler olmakla birlikte kist oluşumundan ve büyümesinden üç ana faktör sorumlu tutulmaktadır:

1.Epitel ve bağ dokusu kapsülü proliferasyonu: Pulpa yoluyla gelen enfeksiyonun neden olduğu irritasyon, malassez epitel artıklarının çoğalmasına ve periodontal kistlerin oluşmasına neden olur. Odontojen kistler malessez epitel artıklarından başka diş germi, diş kuronunun mine epiteli, dental lamina artıkları ve ağız epitelinin bazal tabakasının proliferasyonunun sonucunda da oluşabilmektedir. 1-2 cm çapındaki ufak kistler, bu irritasyonlar ortadan kalkınca cerrahi müdahaleye gerek kalmadan geçebilmektedir.

2.Kist sıvılarının hidrostatik etkisi: Bölge anatomisinin elverdiği ölçüde, kistin içindeki basıncın artmasına bağlı olarak, kistlerin büyüdüğü ve geliştiği belirtilmektedir.

3.Kemik rezorpsiyonu faktörü: Kistler kemiği rezorbe eden prostoglandin E2 ve E3 benzeri maddeleri de salgılamaktadırlar (1,4,5).



## 2.1. Odontojenik Keratokistik

### 2.1.1. Tanım

İlk kez 1956 yılında Philipsen tarafından tanımlanan odontojenik keratokist 2005 yılında DSÖ tarafından keratokistik odontojenik tümör (KOT) adını almıştır. OK benign (iyi huylu), uni- veya multikistik, odontojen orijinli, parakeratinize çok katlı yassı epitelle kaplı intraosseöz (kemik içi yerleşimli) tümör olarak tariflenmiş ve agresif ve infiltratif davranış açısından da potansiyeli olabileceği belirtilmiştir (3,6). Multiple olması genellikle kalıtsal nevoid bazal hücreli karsinom sendromu (NBHKS) ile ilişkilendirilmiştir (7). 1967 yılında Toller klinik davranışından dolayı odontojenik keratokistleri kist değil de benign tümörler olarak adlandırmanın daha doğru olacağını belirtmiştir (8). Alfors ve ark. ise 1984 yılında OK'nın gerçek benign kistik epitelyal neoplazi olarak kabul edilmesini önermiştir (9). DSÖ tarafından 2005 yılında odontojenik tümörler için yeni bir sınıflama yayınlanmış ve odontojenik keratokistikler yeni sınıflamaya göre odontojenik epitel içeren benign lezyonlar içerisinde yer almıştır (10). Ancak 2017 yılında yapılan yeni sınıflandırmada, KOT'un bir neoplazm olarak adlandırılması gerektiğini destekleyecek yeterli kanıt bulunmadığından KOT kist sınıflamasına tekrar alınarak Odontojenik Keratokist (OK) olarak adlandırılmıştır (11).

DSÖ'nün yeni sınıflamasında benign odontojenik tümörlerin alt gruplarında birkaç önemli değişiklik yapıldığı görülmektedir. 2005 yılında benign tümörler "odontojenik ektomezenkim içermeyen, olgun ve fibröz stromalı odontojenik epitel, sert doku oluşumu ile birlikte olan ve olmayan odontojenik ektomezenkimli odontojenik epitel ve odontojenik epitelli veya epitelsiz mezenkim ve/veya odontojenik ektomezenkim" olarak gruplara ayrılmıştı ancak bu gruplamanın fazla kompleks olmasından dolayı 2017 sınıflamasında sadece epitelyal, mezenkimal ve mikst odontojenik tümörler olarak 3 gruba ayırmışlardır (10,11). 1992 yılındaki sınıflamada odontojenik kistler başlığı altında yer alan odontojenik keratokistin parakeratotik tipi, DSÖ'nün 2005 sınıflamasında benign odontojenik tümörler arasında "keratokistik odontojenik tümör" adıyla (OK) yer almaktadır (2,10). Terminolojideki bu değişikliğin sebebi parakeratinize odontojenik keratokist'in benign kistik bir lezyondan ziyade gerçek bir neoplazi gibi biyolojik davranış gösterdiğinin gözlenmiş olmasıdır. Ancak, ortokeratinize odontojenik keratokist (OKK) bu sınıflamanın dışında tutulmuştur (3). Odontojenik kistler içinde sınıflandırılan parakeratinize tipe göre daha nadir görülen

OKK'in nüks potansiyeli daha azdır ve NBHKS ile ilişkili değildir (12). 2017 yılında yapılan yeni sınıflandırmada her iki tipte odontojen kistler içinde yer almaktadır (Tablo 2.1) (11).

**Tablo 2.1:** DSÖ tarafından 2017 yılında yayınlanan odontojenik tümörlerin, kistlerin ve ilişkili lezyonların sınıflandırılması (11).

<b>Malign odontojenik tümörler</b>	<b>Benign odontojenik tümörler</b>	<b>Odontojenik kistler</b>
Ameloblastik karsinoma Primer intraosseöz karsinoma Sklerozan odontojenik karsinoma Berrak hücreli odontojenik karsinoma Hayalet hücreli odontojenik karsinoma Odontojenik karsinosarkoma Odontojenik sarkomalar	Ameloblastoma Ameloblastoma, unistik tip Ameloblastoma, ekstraosseöz/ periferik tip Metastastaz yapan (malignant) ameloblastoma Skvamöz odontojenik tümör Kalsifiye epitelyal odontojenik tümör Adenomatoid odontojenik tümör Ameloblastik fibroma Primordial odontojenik tümör Odontoma Odontoma, kompozit tip Odontoma, kompleks tip Dentinogenik hayalet hücreli tümör Odontojenik fibroma Odontojenik miksom/miksofibroma Sementoblastoma Semento-ossifying fibroma	Dentigeröz kist Odontogenic keratokist Lateral periodontal ve botryoid odontojenik kist Gingival kist Glandüler odontojenik kist Kalsifiye odontojenik kist Ortokeratinize odontojenik kist Nasopalatin kist Kondrosarkoma G1 G2/3 Mesenkimal kondrosarkoma Osteosarkoma, NOS Intraosseöz iyi differansiye osteosarkoma Kondroblastik osteosarkoma Parosteal osteosarkoma Periosteal osteosarkoma Kondroma Osteoma Yenidoğanın melanositik nöroektodermal tümörü Kondroblastoma Kondromiksoid fibroma Osteoid osteoma Osteoblastoma Desmoplastik fibroma Ossifying fibroma Fibröz displazi Semento-osseöz displazi Osteokondroma

### 2.1.2. Etiyopatogenez ve Histoloji

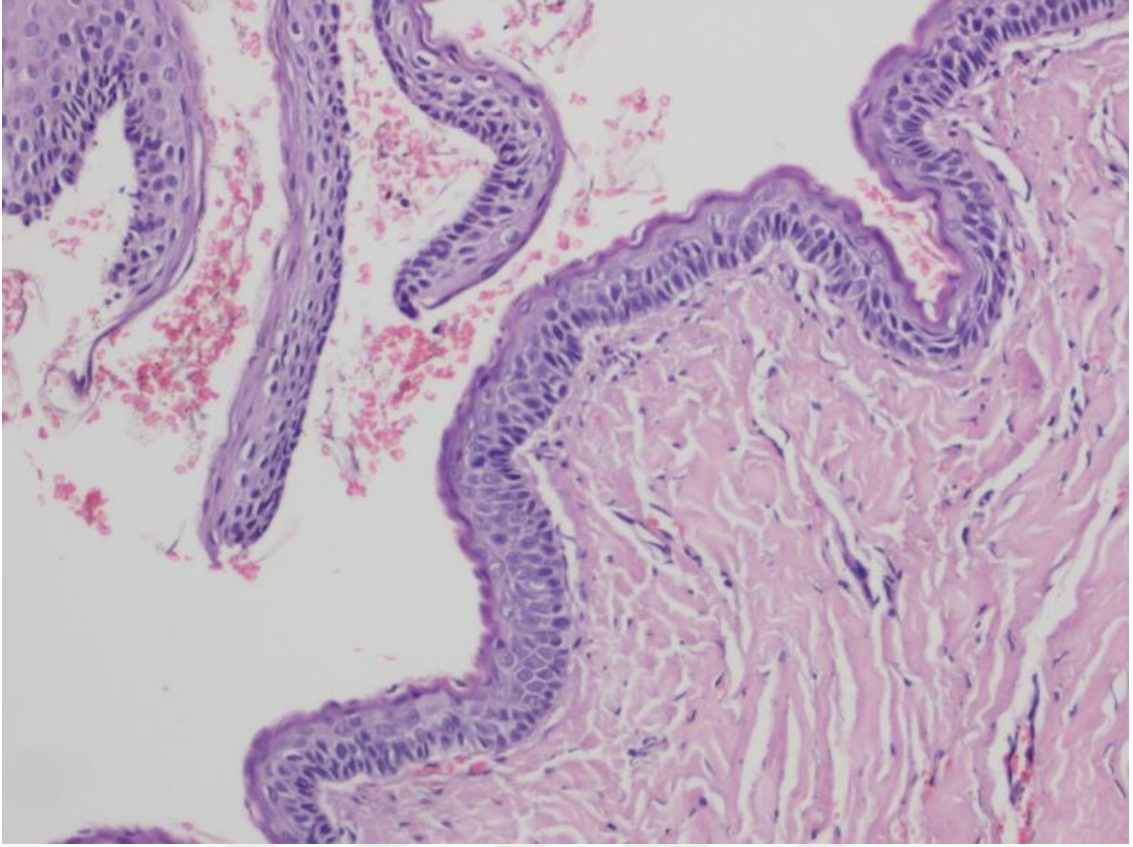
Odontojenik tümörler diş tacının incelmış epitelinden, Hertwig kök kılıfı kalıntısı olan Malassez'in epitel artıklarından, dental laminanın kalıntısı Serres'in epitel kalıntılarında veya diş germini oluşturan mine organı, dental papilla ve dental keseden gelişir (13).

Araştırmaların çoğunda köken aldığı epitelin özellikle dental lamina ve dental lamina artıkları ile ağız mukozasının bazal tabaka hücreleri olduğu gösterilmiştir. Özellikle ramusun çıkan kısmında diş germinin olmaması ve bu alandan OK gelişmesi nedeni ile Stoelinga köken aldığı doku olarak yüzey epiteli kaynaklı bazal hücre dallanmalarını ve bazal hücre gelişimi sırasında meydana gelen anormallikleri göstermiştir. Bu nedenle uygulanacak tedavilerde mutlaka yüzey epitelinin de eksize edilmesini önermiştir (14,15).

Matür adacıkların dental laminadan, immatür adacıkların da bazal tabaka dallanmalarından geliştiği bazı araştırmacılar savunsa da kist duvarında yerleşimli epitel adacıklarının kesin nereden köken aldığı konusunda ortak bir görüş belirtilememiştir. (16).

OK karakteristik olarak 8-10 hücre sırasına sahip, kolay dağılan, çok katlı keratinize yassı epitel ile çevrili bağ dokusundan oluşmaktadır. Bağ dokusu ve epitel arası düzdür. İki yapı arasında sıkı bir bağlantı bulunmadığından cerrahi sırasında bu iki yapı kolayca ayrılabilir. Lümenine ait yüzeyde dalgalı veya kıvrımlı görüntü veren, basık, parakeratotik epitel hücreler görülür (17). Keratin tabakası OK için neredeyse karakteristikdir (Resim 2.1). Kist enfekte olursa bağ dokusundan gelen uyarıların etkisi ile epitel dokusu bağ dokusu içerisine uzantılar geliştirebilir. İçerisinde çoğunlukta keratinize ya da transuda niteliğinde saydam bir sıvıyla veya mikroskobik olarak keratinize debristen oluşan, peynirimsi bir materyalle dolu olabilir. Mikroskobik olarak ince fibröz duvar, iltihapsal infiltrasyondan yoksundur (16,17).

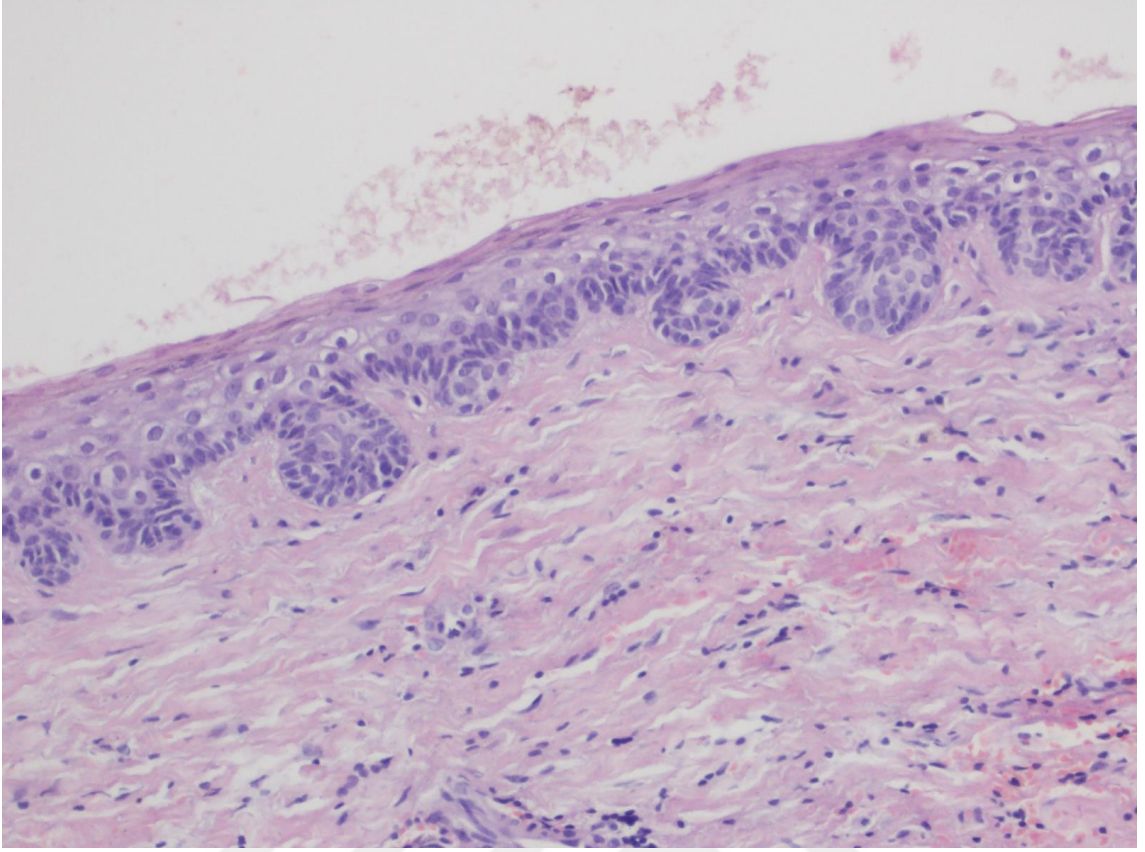
Epitel tabakası ve bitişğinde yer alan bağ doku ile arasında etkileşim olduğunu gösteren düşük ve kesintili laminin ve kollajen 4 boyaması gözlenmektedir. Bununla birlikte proliferasyon belirteçlerinden Ki-67, proliferating cell nuclear antigen (PCNA) ve daha anlamlı olan p53 diğer odontojenik kistlerden farklı olarak suprabazal boyamalarda gözlenebilmektedir (18-21).



**Resim 2.1:** OK'nın tipik histopatolojik görünümü (H&E, x200).

OK ortokeratinizasyon ve parakeratinizasyon olmak üzere iki tip keratinizasyon göstermektedir (12). Parakeratinize tipin nüks potansiyeli ortokeratotik tipe göre daha fazladır ve NBHKS ile ilişkili olabilir (22). Ortokeratinize keratokistte (OKK) epitel, kalın bir ortokeratin tabakayla çevrilidir ve granüler tabaka belirgindir. Granüler tabaka daha düz olup bazal tabakadan çıkıntı izlenmez. Bazal tabaka düz hücrelerden veya küboidal hücrelerden oluşur. Ortokeratotik tipte polarize veya palisad çekirdekler görülmezken parakeratotik tipte polarize çekirdekli küboidal ve kolumnar hücrelerden oluşan bazal tabaka mevcuttur (23).

Parakeratotik tipin bazal tabakasında bağ dokusuna uzanan tomurcuk şeklinde yapılar bulunur (Resim 2.2). Bu tomurcuklar displastik ve diskeratotik özellikler gösterebilir. Bu yapıların içerisinde oluşan mikrokistler veya uydu kistler olguların yaklaşık dörtte birinde görülebilmektedir. NBHKS'da bu oran daha fazladır (24-26). Rekürrens olgularında uydu kist oranının %18 olduğu bildirilmiştir. OKK'nın gömülü dişlerle birlikte görülme sıklığı %75,7 iken parakeratotik tipin %47,8'dir (22).



**Resim 2.2:** Parakeratotik tipte OK (H&E, x200).

OOK genellikle asemptomatik, alt çene arka bölgede lokalize, radyografide genellikle uniloküler küçük radyolüsent lezyonlar şeklinde görülürler. OKK'larda nüks nadirdir ve nevoid bazal hücreli karsinoma sendromu ile ilişkisi saptanmamıştır. Bu kistler, parakeratinize odontojen keratokistlerden daha az agresiftirler ve konservatif tedavilere yanıtları daha iyidir (12).

Parakeratinize tip agresif ve hızlı büyüme kapasitesi, yüksek nüks potansiyeli ve yüksek proliferasyon göstermektedir. Alt çenenin arka bölgesi ile ramusun üst bölgesinde görülür. Küçük olanlar genellikle asemptomatiktir ve rutin radyografik muayeneler sırasında ortaya çıkartılmaktadır. Daha büyük olanlar ise ağrı, şişlik, drenaj gibi belirtiler verebilirler. Büyük kistler nadiren belirti vermeyebilir (17).

### **2.1.3. Epidemiyoloji**

Odontojenik keratokistler çenede görülen tüm kistlerin %3-11'ini oluşturmaktadır (25). OK'nın toplumda görülme oranına bakıldığında erkek/kadın oranı 1,5:1 olarak tespit edilirken daha çok beyaz ırkın hastalığı olduğu gözlenmiştir. Erkek baskınlığı Doğu

Asya, Latin Amerika ve Batı ülkelerinde gözlenirken Latin Amerika grubunda bu baskınlık oldukça düşük düzeyde saptanmıştır (12).

MacDonald-Jankowski'nin 2011 yılında yayınladığı sistematik derlemede 1990 yılından önceki çalışmalarda yıllık insidans %7,68 saptanırken, 1990 yılından sonraki çalışmalarda %5,17'e gerilemiştir. OK en sık olarak 3. dekatta saptanırken ilk dekatta kadınlarda daha fazla, ikinci ve diğer dekatlarda erkeklerde daha fazla olduğu gösterilmiş (12). En genç olgu Eryılmaz ve ark.'nın bildirdiği çalışmada 5 yaş olarak tespit edilmiştir (25).

En önemli karakteristik özelliği süngerimsi kanallar boyunca büyüyerek çok az kortikal ekspansiyona sebep olmasıdır. Bunu açıklamak için çok fazla ve çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Bunlar arasında intraluminal hiperozmolarite, aktif epitelyal proliferasyon, kist duvarının kollajenöz aktivitesi ve keratinositler tarafından interlökin 1 (IL-1) ve İnterlökin 6 (IL-6) sentezi yer almaktadır. Bunlar interaktif fibroblastlar tarafından keratosit büyüme faktörü ve tümör nekrozis faktör (TNF) salgılanmasını indüklemekte, bu da prostaglandin seviyesinde artışa ve paratiroid ilişkili protein ekspresyonunun artmasına sebep olmaktadır. Ayrıca IL-1 gibi inflamatuvar sitokinlerin epitelyal hücrelerden salınımı osteoklastogenezi aktive ederek lezyon etrafındaki kemikte rezorbsiyona sebep olmaktadır (9-12).

Lizozom bağımlı katabolik süreç -otofaji- hücrel proteinlerin ve organellerin yıkımına sebep olarak tümör büyümesini düzenlemektedir. Bu süreç de ATP ve makromolekül sentezi için aminoasit, nükleotit ve lipid sağlamaktadır. Tümör gelişimi sürecinde aktive olan otofaji antiapoptoz ve tümör hücrelerinin çoğalmasında oldukça önemli bir yere sahiptir (27).

#### **2.1.4. Lokasyon**

Alt çenede üst çeneye göre 2 kat daha sık izlenmektedir. En sık görüldüğü bölge angulus ve çıkan ramus bölgesidir. Üst çenede ise en çok 3. molar diş bölgesinde görülür. Nadir olarak temporomandibular eklemden köken alan olgular da gösterilmiştir (25,28).

Alt çene lezyonları orta hattı geçebilirken, üst çene lezyonlar burun tabanını ve sinüsleri kapsayabilmektedir (29).

Her ne kadar intraosseöz lezyonlar olarak değerlendirilse de diş eti yumuşak dokusunda mandibulanın kanin dişi bölgesinde periferal yerleşimliler de gösterilmiştir (30-32).

### **2.1.5. Klinik**

OK boyutları küçük olduğu zaman genellikle asemptomatiktir ve rutin dental muayenede tespit edilebilir. Semptomatik olduğunda ise OK klinik olarak şişlik ile kendini gösterir. Şişliğe, sıklıkla olmamakla birlikte ağrı da eşlik edebilir (7,28).

Klasik olarak kemiğin medüller alanında kemik ekspansiyonuna sebep olmadan anteroposterior yönde büyüme gösterir. Bu da kemikte ekspansiyona sebep olur. Üst çene lezyonlarının %30'unda ve mandibular lezyonların %50'sinde bukkal ekspansiyon gözlenir (28).

Kist epitelindeki kollajenöz aktivitenin rezorbsiyon özelliği sayesinde lezyonun kemikte ekspansil büyümesi kontrol edilmektedir (33).

### **2.1.6. Tanı**

Enfekte olmadığı sürece düzgün sınırlı, radyolusent lezyonlar şeklinde radyografik olarak gözlenebilmektedir. Sıklıkla unilokülerdir ancak büyük lezyonlar multiloküler olabilir. Lezyonların %25 ile %40'ında sürmemiş diş lezyonun içerisinde yer almaktadır (34).

OK'lar komşu dişlerde yer değişikliklerine neden olmakla birlikte kökte rezorbsiyona nadiren sebep olur. Maksiller lezyonlar mandibular lezyonlara göre daha küçük gözlenmektedir, ancak maksillanın süngerimsi yapısı nedeni ile yaygın büyüme gösteren lezyonlar da görülebilmektedir. İntraosseöz alanda süngerimsi kemikte büyüme göstermesi ve böylece belirgin korteks ekspansiyonu yapmaması sayesinde radiküler ve dentigeröz kistlerden ayrılabilir (7).

OK tanısında klinik ve radyolojik tetkiklerin yanında özellikle küçük kistlerde, gömülü diş varlığında folikül genişliğinde histolojik incelemenin yapılması önerilmektedir. Kesin tanı için radyolojik bulgular yeterli değildir (Resim 2.3). Histopatolojik tanı mutlaka gereklidir. Radyolojik olarak ayırıcı tanıda; adenomatoid

odontojen tümör, dentigeröz kist, odontojen miksom, ameloblastik fibrom, ameloblastom, travmatik kemik kisti, anevrizmal kemik kisti vb. lezyonlar yer alır (35).



**Resim 2.3:** Alt çene gömülü yirmi yaş dişi ile ilişkili büyük boyutlu OK.

OK'nın tanısı konulurken radyografik ve klinik özellikleri dikkate alınmaktadır, ancak özellikle boyutları küçük kistler ve gömülü dişlerde histopatolojik ileri değerlendirilme yapılmalıdır. Kesin tanısı biyopsi sonrası histolojik inceleme ile konur. Kalıcı paraffin boyalı serilerde, tanı konulurken, cerrahi biyopsi esnasında frozen serilerde de konulabilmektedir. Ancak frozen ile konulan tanılarda, teknikteki yetersizliklere bağlı olarak %35 oranında hata gözlenebilmektedir (36).

Sıvı aspirasyonundaki protein miktarına göre tanı konulmaya çalışılmıştır. Bu metotta mikroskop altında keratin gözlenebilmekte ve sıvı analiz edildiğinde protein miktarının (<4,0 g/100 ml) dentigeröz kistle benzer yoğunluktaki seruma göre (7,1 g/100 mL) ve ameloblastomaya göre (5,5 g/100 ml) düşük olduğu gösterilmiştir (37).

Odontojenik kistlerin özellikle de OK'ların neoplastik potansiyelleri bulunduğundan erken tanıya yönelik immünohistokimyasal ve biyokimyasal pek çok teknik kullanılmaktadır. OK'ların proliferatif ve apoptotik belirteçler ile tanısal etkilerinin incelendiği birçok çalışma mevcuttur. Klasik proliferasyon belirteci olan Ki-67 ekspresyonu, hem proliferatif hem de apoptoz etkinliğinin belirlendiği p53 ekspresyonu ve Bcl-2 sık kullanılan belirteçlerdir.



Baghaei ve ark.'ları parakeratotik ve ortokeratotik OKC'lerde Ki-67 belirtecini karşılaştırmışlar ve Ki-67 antijenininin parakeratotik tipte daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir (38).

Do Kyung Kiml ve ark. 16 gömülü diş içeren OK (foliküler), 16 gömülü diş içermeyen OK (ekstrafoliküler) ve 10 dentigeröz kistte Ki-67 seviyesinin belirlenmesi amacıyla yaptıkları çalışmada; foliküler OK'da, dentigeröz kistlere göre Ki-67 seviyesinin yüksek olduğunu ve sıklıkla Ki-67 immünreaktivitesinin suprabazal tabakada ve dentigeröz kistte ise bazal tabakada yoğunlaştığını bildirmişlerdir (39).

Rangiani ve Motahhary, OK ve OOK üzerinde yaptıkları çalışmada Bax ve Bcl-2 protein salınımlarını inceledikleri OK olgularında Bcl-2 immünpozitif hücrelerin bazal tabakada yoğunlaştığını ancak OOK'larda immünpozitif hücrelerin saptanmadığını, Bax proteininin ise her kistte duvar boyunca gözlendiğini rapor etmişlerdir. Her iki kistin farklı yapılar olarak değerlendirilmesinin daha doğru olacağını ve OK'nın kistik tümör, OOK'nın ise agresif olmayan kistik lezyon olarak tanımlanması gerektiğini savunmuşlardır (40).

Piatelli ve ark. dentigeröz kist, 20 radiküler kist ve 14 OK'da Bcl-2 protein salınımlarını inceledikleri çalışmasında, dentigeröz ve radiküler kistlerde Bcl-2 ekspresyonunun negatif olmasına rağmen, OK olgularının %50'sinin bazal tabakada pozitif izlendiğini rapor etmişlerdir. Enflamasyon bölgelerinde Bcl-2 immünreaktivitesinin önemli derece azaldığını, Bcl-2 pozitifliğinin OK ve diğer kistlerin ayrımında önemli bir belirteç olduğunu bildirmektedirler (41).

### **2.1.7. Tedavi**

Yüksek rekürrens nedeni ile OK'nın tedavi seçenekleri tartışmalıdır. Ancak rekürrens riskinin en düşük olduğu ve minimum morbiditeye sebep olan yöntem tam olarak bilinmemektedir (14,36). Küretajlı veya küretajsız enükleasyon veya marsüpyalizasyon konservatif tedaviler arasında yer alırken, periferik osteotomi, Carnoy's solüsyonu ile kimyasal küretaj, kriyoterapi, veya elektrokoter ve rezeksiyon agresif radikal cerrahi tedaviler arasında yer almaktadır (7,42).

Keratokistin tedavi seçiminde göz önünde bulundurulması gerekli faktörler; hastanın yaşı, lezyonun büyüklüğü ve lokalizasyonu, yumuşak doku ile olan ilişkisi,

tedavi geçmişi, rekürrens olup olmaması ve lezyonun histolojik tipidir. Tedavide amaç minimum rekürrens oranı ve minimum morbiditedir (42).

En sık uygulanan tedavi seçeneği enükleasyon ve küretajdır. Büyük boyutlu kistlerde ise marsüpyalizasyon sonrasında enükleasyon uygulanması önerilmektedir (42,43).

Morgan ve ark. cerrahi tedavileri konservatif ve agresif olarak ayırmıştır. Konservatif tedavi kiste yönelik olduğundan küretajlı veya küretajsız enükleasyon, marsüpyalizasyon bu grupta yer almaktadır (44). Konservatif tedavi anatomik yapıyı (dişleri) koruduğundan özellikle genç hastalarda avantajlıdır (45).

Zhao ve ark. gençlerde görülen ve kortikal tabakanın incelendiği büyük lezyonlarda kırık riskini önlemek için konservatif tedavi yaklaşımlarından olan marsüpyalizasyon yönteminin uygulanması gerektiğini önermişlerdir (46).

Habibi ve ark. karışık dişlenme döneminde olan çocuklarda agresif tedavi yöntemlerinin diş gelişimi ve sürme prosesi üzerinde olumsuz etkileri olabileceğinden konservatif tedavilerin düşünülmesi gerektiğini bildirmektedirler (47).

OK'nın yüksek rekürrens olasılığı nedeniyle rekürrens ihtimalini azaltmak için tek parça halinde çıkarılması gerektiğini bildirmişlerdir (48). Epitel adalarının ve mikrokistlerin mukoza içerisinde de olabileceği göz önüne alınarak kisti örten mukoza tabakasının da tam olarak çıkartılması önerilmektedir (49).

Kemik yapının, yumuşak dokunun ve dişlerin korunması konservatif tedavinin en önemli avantajlarıdır ve rekonstrüksiyon gereksinimini de ortadan kaldırmaktadır.

Agresif tedavide OK'nın tümöral doğasına yönelik periferal ostektomiye, Carnoy solüsyonuyla kimyasal küretaj veya enblok rezeksiyonu kapsayan yöntem kullanılmaktadır. Agresif yöntemler daha çok NBHKS vakalarında, büyük OK'larda ve rekürrens gösteren olgularda önerilmektedir (45).

#### **2.1.7.1. Enükleasyon**

Enükleasyon, kemikten lezyonun tamamen çıkarılmasıdır. Lezyonun tamamen çıkarılması sayesinde tüm lezyon histopatolojik olarak incelenebilmektedir (44,50).

İnce, kırılğan epitel sırası, cerrahın sınırlı operasyon tecrübesi ve becerisi, kortikal perforasyon, komşu yapıları korumaya çalışma OK'nın tamamen çıkarılamaması neden olmaktadır (51).

Cerrahi olarak enükleasyon kararı alındığında dişli alana ayrıca dikkat etmek gerekmektedir. Geride patolojik doku bırakmamak amacıyla gerekirse dişin de çıkarılması düşünülmelidir. Genel olarak epitelyal adacıkların ve mikrokistlerin geride kalmaması amacıyla bitişik mukozal yapı da eksize edilmektedir (21).

OK'nın basit enükleasyonundan sonra yapılan klinikopatolojik ve immünohistokimyasal incelemelerde rekürrens olgularda uydu kistlerin ve epitelyal tomurcuklanmanın daha fazla olduğu gözlenmiştir (51).

Basit enükleasyon ile tedavi edilen OK olgularında %25 ile %62,5 rekürrens oranı tespit edilmiştir (52,53).

Rekürrens ile uydu kistler ve PCNA ekspresyonu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (54).

#### **2.1.7.2. Enükleasyon, Yardımcı Tedaviler Eşliğinde**

Yardımcı tedaviler arasında en yaygın olarak Carnoy solüsyonu, periferik osteotomi, kriyoterapi ve elektroter yer almaktadır (21,55,56).

1933 yılında Cutler ve Zolinger epitel hücrelerinde hızlı lokal fiksasyon ve hemostaz sağlanması ile bilinen bir doku fiksatorü olan Carnoy solüsyonunun kullanımını önermişlerdir (57). Carnoy solüsyonunun içeriğinde; 600ml saf alkol, 300ml kloroform, 100ml asetik asit ve 1gr ferrik klorid bulunmaktadır. Kist sıvısı boşaltıldıktan sonra kist boşluğuna 2 kez 5'er dakika ve kist epiteli çıkartıldıktan sonra 1 kez 5 dakika olmak üzere 3 kez Carnoy solüsyonu enjekte edilerek kimyasal koterizasyon sağlanır (42). Bu solüsyon 5 dk. uygulandığında mukozada 0.51 mm ve kemikte 1.54 mm'lik koterizasyon sağlar (58).

Enükleasyondan önce kist kavitesine veya enükleasyon sonrası kemikteki kaviteye Carnoy solüsyonu kullanılması kist duvarlarında epitelyal kalıntıların temizlenmesine ve bu sayede rekürrensini azalmasını sağlamaktadır (20). Gosau ve ark.

enükleasyon ile birlikte Carnoy solüsyonu kullanmanın rekürrens riskini azalttığını göstermişlerdir (59).

Zhao ve ark. Carnoy solüsyonunun enükleasyondan 10 ile 15 dakika önce uygulanmasını önermiştir (46). Ancak Blanas ve ark. enükleasyondan sonra kemik kavitede inferior alveoler sinirin görüldüğü durumlarda Carnoy solüsyonunun direkt olarak uygulanmaması veya 3 dakikadan az uygulanmasını önermişlerdir (56).

Stoelinga ve ark. Carnoy solüsyonu gibi hafif, derin penetrasyon özelliği olmayan, 5 dakikada 1.54 mm ortalama kemik penetrasyonu gösterebilen OKerize ajanların her türlü epitelyal hücreleri elimine etmede etkili olduğunu belirtmişlerdir (49). Multiloküler lezyonlarda Carnoy solüsyonunun tüm kemik yapıya ulaşmasını sağlamak amaçlı kemik septaya özellikle dikkat etmek gerekmektedir. Kist tarafından lingual ve bukkal korteks penetre edildiği durumlarda elektrokoterizasyon yardımcı tedavi yöntemi olarak önerilmektedir (14,49).

Farklı tedavi yöntemleri kullanılarak tedavi edilen OK olgularında sadece enükleasyon ile tedavi edilen 163 hastanın 29'unda, enükleasyondan önce Carnoy solüsyonu uygulanan 29 hastanın 2'sinde rekürrens tespit edildiği ancak marsüpyalizasyon ve enükleasyon kombinasyonu ile tedavi edilen 11 ve rezeksiyonla tedavi edilen 52 hastada rekürrens gözlenmemiştir. Enükleasyonla birlikte yardımcı tedavi yöntemlerinin sadece enükleasyon ile karşılaştırıldığında rekürrens oranını azalttığı rapor edilmiştir (46).

Voorsmith ve ark. tek başına enükleasyon ile 52 hastayı ve üstündeki mukozayı eksize ettikten sonra kist kavitesine Carnoy solüsyonu enjekte ederek tedavi ettiği 40 hastayı değerlendirdikleri çalışmada, enükleasyonda rekürrens oranının %13,5 diğer yöntemde ise %2,5 olduğunu bildirmişlerdir. Enükleasyon ile birlikte Carnoy solüsyonu uygulamasının rekürrensi önemli ölçüde azalttığını bildirmişlerdir (60).

Bradley ve Fisher, OK tedavisinde kriyoterapi uygulamasını ilk olarak tanımlayan araştırmacılar (61). Kriyocerrahide inorganik kemik iskeleti korunurken kemikte hücrel nekroz oluşturulmaktadır (62). Likit nitrojen kriyo sprey ile lezyon kenarlarından 1-2 mm'lik alan devitalize edilerek oluşan bu sınır birçok lezyon için yeterlidir. Ameloblastoma, ossifiye fibroma ve OK gibi lokal agresif kemik lezyonlarında kullanılmaktadır (61,63).

Schmidt OK lezyonlarında enükleasyon sonrası likit nitrojen sprej ile kriyoterapi uyguladıkları hastaların %88,5'unda 3,5 yıllık takip sonunda rekürrens izlenmediğini ve bu uygulamanın en büyük komplikasyonunun doku dehisensi olduğunu bildirmektedirler. Enükleasyon ile birlikte kriyoterapi uygulamasının OK tedavisinde rekürrensi azalttığı bildirilmiştir (63).

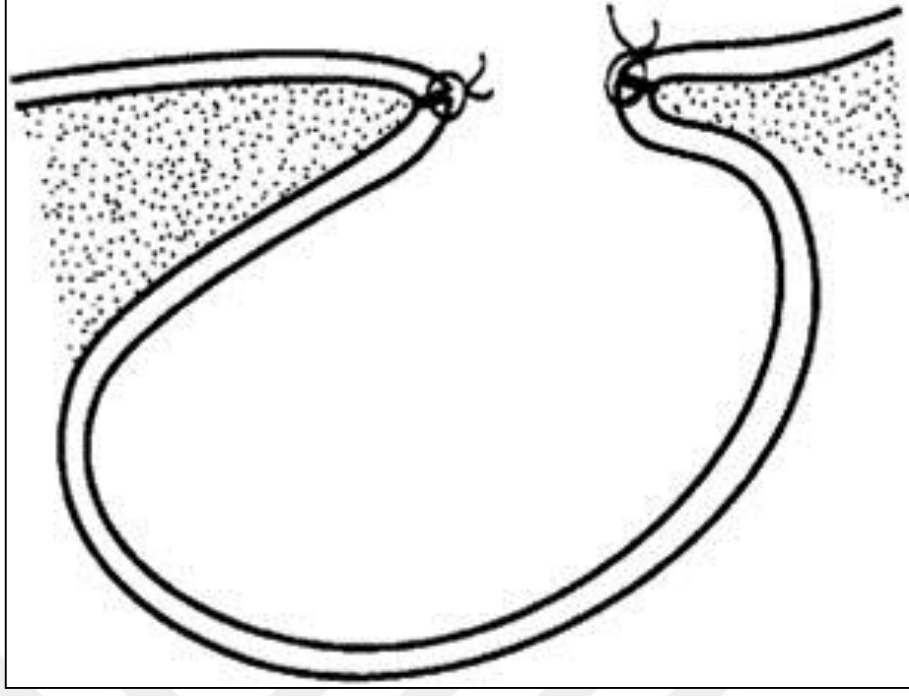
Rekürrens gösteren OK olgularında enükleasyon ile birlikte kriyoterapi uygulanan hastalarda 5 yıllık takipte rekürrens gözlenmediği rapor edilmiştir (64). Bunun yanı sıra, Jensen ve ark. 25 OK olgusunun 12'sine sadece enükleasyon, 13'üne ise enükleasyon ile birlikte kriyocerrahi uyguladıkları çalışmada rekürrens açısından gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığını rapor etmişlerdir. Bu sebeple OK'ların rutin tedavisinde kriyoterapi tedavisi önerilmemektedir (65).

### **2.1.7.3. Marsüpyalizasyon ve Dekompresyon**

Marsüpyalizasyon ve dekompresyon ilk kez Partsch tarafından tanımlanmıştır ve hala dünyanın pek çok yerinde Partsch I yöntemi olarak bilinmektedir (66,67). Dekompresyon marsüpyalizasyon ile aynı ana prensibe sahip olsa da iki uygulama birbirinden farklıdır. Her iki yöntemde de kist basıncını azalmak hedeflenmektedir. Marsüpyalizasyon tek basamaklı bir tedavi iken, dekompresyon rezidüel kistin enükleasyonundan sonra drenaj tübünün konulma işlemi de yapıldığından iki basamaklı tedavidir (68).

Her iki yöntemde de bütün epitelyal sıranın tamamen çıkarılması mümkün olamayabilmekte bu da rekürrenslere sebep olabilmektedir. Kistin çevresinin histolojik olarak değişmesine ve neticede oral epitel ile kaplanmasına neden olmaktadır (69). Dekompresyon veya marsüpyalizasyon ile kist epiteli kalınlaşır ve enükleasyonu kolaylaşır ve histolojik olarak değişmeye ve normal oral mukozaya benzemeye başlamaktadır (50).

Marsüpyalizasyonda abse ve kiste bir kesi atılır, ardından bu kesinin kenarları dikilerek dış kısım ile iç kısım arasında devamlılık gösteren bir hat oluşturulan cerrahi teknik olarak geçmektedir (Resim 2.4). Bu şekilde olduğunda devamlı bir drenaj sağlanmış olur. Bu teknik daha çok lezyonun tamamen çıkarılamayacağı veya tekrarlama riski yüksek lezyonlarda uygulanmaktadır. Alt çene lezyonları oral kaviteye, maksiller lezyonlar maksiller sinüse, nazal kaviteye ve oral kaviteye açılabilir (70).



**Resim 2.4:** Dekompresyon veya marsüpyalizasyon ile kist epitelinin oral mukoza ile birleştirilmesi (50).

August ve ark. dekompresyon ile tedavi edilen birçok tümörde orta dereceli hiperplazi ve enflamasyon varlığını göstermişlerdir. Aynı araştırmacılar, marsüpyalizasyon ile tedavi edilen büyük OK olgularında gözlenen değişmiş sitokeratin 10 ekspresyonunun epitelyal değişimin belirteci olduğunu göstermişlerdir (71).

Marsüpyalizasyon yönteminin avantajları arasında minimal cerrahi gerektirmesi, lokal anestezi ile uygulanabilir olması, lezyonun etkilediği dişin korunabilmesi, deformite ve nörolojik sekellere neden olmaması gösterilmektedir. Ancak bu yöntemde tüm epitelyal katmanın çıkarılmamasına bağlı olarak rekürrens gözlenebilmektedir (71). Wushou ve ark.'nın yayınladıkları metaanaliz çalışmasında, marsüpyalizasyonla tedavi edilenlerde enükleasyonla tedavi edilenlere oranla rekürrens riskinin daha düşük olduğunu (RR= 0,56, 95% CI 0.4–0.78,  $p= 0,0006$ ) göstermişlerdir. Ayrıca enükleasyon ve rezeksiyon ile karşılaştırıldığında marsüpyalizasyonda rekürrens riskinin daha az (RR= 0,32, 95% CI 0.15–0.69,  $p= 0,004$ ) olduğunu bildirmişlerdir (72).

Ninomiya ve ark. interlökin 1-alfa (IL-1 $\alpha$ ) ekspresyon seviyelerinin marsüpyalizasyon ile tedavi edilenlerde düştüğünü bildirmişler ve OK'ların çene kemikleri içinde büyümesinde IL-1 $\alpha$ 'in çok önemli rol oynadığını ileri sürmüşlerdir.

Epitelyal hücrelerdeki Ki-67 pozitifliğinin marsüpyalizasyon sonrası IL-1a mRNA ekspresyonundaki düşüşle orantılı olarak azalmakta bu da marsüpyalizasyonun OK'nın boyutlarında azalmaya sebep olduğunu ve epitelyal proliferasyonun azalttığını öne sürmüşlerdir (73).

#### **2.1.7.4. Rezeksiyon**

Kemik rezeksiyonu OK tedavileri arasındaki en radikal yöntemdir ve rekürrens oranı sıfırdır. İki tipi vardır; Marjinal rezeksiyon devamlılığın korunduğu bir yöntemdir ve kist sınırından en az 1 cm'lik kemik miktarı bulunduğu endikedir. Segmental rezeksiyon ise devamlılığın bozulmadığı ve rekonstrüksiyon gerektiren yöntemdir ve yeterli kemik olmadığında uygulanır (55).

Blanas ve ark. rezeksiyonun rekürrens oranının en az olmasına rağmen morbiditenin en yüksek olduğu tedavi olduğunu bildirmişler ve daha az agresif olan Carnoy solüsyonu ile birlikte enükleasyonu nispeten karşılaştırılabilir rekürrens oranları nedeniyle önermişlerdir (56).

Yüksek rekürrens nedeni ile bazı araştırmacılar küçük uniloküler OK'ların yardımcı tedavi yöntemleri olsun olmasın enükleasyon ile büyük lezyonların ise rezeksiyon ve kemik grefti ile tedavi edilmesini önermektedir. Ancak bazı araştırmacılar da rezeksiyonun OK için çok radikal olduğunu bildirmişlerdir (36).

#### **2.1.8. Rekürrens**

Rekürrens en sık tedavi sonrası ilk 5 ile 7 yıl içerisinde gerçekleşmekle birlikte 9 yıl ve sonrasında da gelişebilmektedir (14,22,35,74).

Cerrahın tecrübesi, cerrahide kullanılan teknik, post-operatif takip periyodu, kistlerin yerleşim yerleri, enfeksiyonun eşlik etmesi, mukozanın tutulumu, lezyonun büyüklüğü rekürrensi etkileyen değişkenlerdir (51).

MacDonald-Jankowski 2011'de yayınladıkları sistematik derlemede tüm çalışmalarda rekürrens oranını %28 olarak bildirmişlerdir. Özellikle batılı toplumlarda rekürrens yüksek saptanırken (%33), doğu Asya toplumunda düşük (%24) bulunmuştur (12).

Mendes ve ark.'nın 2010 yılında yayınladıkları derlemede rekürrens oranı oldukça değişkenlik göstermekte olup %0 ile %100 aralığındadır. Enükleasyon ile en yüksek rekürrens gözlenirken rezeksiyon ile en düşük rekürrens saptanmıştır (21).

Gosao ve ark. (59) rekürrensin büyük lezyonlarda daha sık gözlendiğini raporlarsa da (59) Kuroyanagi ve ark. lezyon boyutunun rekürrensle ilişkisi olmadığını savunmuşlardır (51).

Woolgar ve ark. yüksek rekürrens oranı için 3 farklı hipotez sunmuşlardır. Bunlardan ilki kist çeperinin tamamen çıkarılamaması, ikincisi küçük uydu kistlerden veya cerrahi tedavi sonrası geride kalan epitelyal kalıntıdan yeni OK gelişmesi, üçüncüsü ise komşu veya bitişik dokuda ilk lezyondan bağımsız yeni bir OK gelişmesi ve bunun rekürrens olarak yorumlanmasıdır (48).

Stoelinga, OK'nın epitelyal katmanının oldukça aktif bazal tabakasının geride bırakılmasının rekürrense sebep olacağını ileri sürmektedir. Ayrıca kist duvarının bağ dokusunda yerleşimli mikrokistler enükleasyondan sonra geride bırakıldıklarında rekürrense sebep olabilmektedir (49).

NBHKS ile ilişkili ve alt çene yerleşimli olgularda rekürrens riski yüksek olmaktadır. Histopatolojik incelemelerde parakeratinizasyon, intramural epitelyal kalıntılar ve uydu kistler NBHKS ile birlikte görülen OK'larda yaygın gözlenmektedir (75).

OK olgularında tedavi sonrası klinik ve radyolojik takip büyük önem taşımaktadır. Stoelinga ilk beş yıl boyunca her yıl daha sonra iki yılda bir OK olgularının takip edilmesi gerektiğini bildirmiştir (14). Rekürrenslerin sıklıkla ilk 5 yıl içerisinde görülmesine rağmen 10 yıl ve üzerinde bile rekürrens görülebileceği bu nedenle takiplerinin yapılması gerektiği bildirilmiştir (49).

### **2.1.9. Malign Trasformasyon**

OK epitelinden preameloblastomoz, skuamöz hücreli karsinoma ve mukoepidermoid karsinoma vb. gibi malign tümörler gelişebilmektedir (76).

Ward ve ark. mandibular kistten skuamöz kanser gelişebileceğini (77), Vinkers ve ark.'da ameloblastoma gelişebileceğini göstermişlerdir (78). Ward'a göre kanserli doku



epitelyal katmandan köken almaktadır (77). Vickers gözlemlerinde ise bazal tabakada, hücrelerin çekirdeklerinde, polarizasyonda meydana gelen değişikliklerin maligniteye işaret etmektedir (78).

High ve ark. bazal hücreli karsinomlarda epitele özgü bulunan GP38 hücre membran antijeni ile NBHKS sendromunda gözlenen OK vakalarını incelemişler ve parakeratinize olguların hepsinde GP38'e rastlamışlardır. Bu da özellikle parakeratinize OK'larda malign transformasyona işaret olarak değerlendirilmiştir (79).

### **2.1.10. Diğer Sendromlarla İlişkisi**

#### **2.1.10.1. Nevoid Bazal Hücreli Karsinoma Sendromu (NBHKS)**

Gorlin-Goltz sendromu, Gorlin sendromu, bazal hücreli nevus sendromu veya nevoid bazal hücreli karsinom sendromu olarak adlandırılan otozomal dominant bir hastalıktır. Çenelerde multipl keratokistler, deride bazal hücreli karsinomalar, çıkıntılı frontal ve temporal kemikler, hafif mandibular prognatizm, geniş burun sırtı, mikroftalmi, deride ve dura materde miliar kireçlenmeler, vertebra anomalileri (spinabifida, kifoskolyoz, kaynasma), tumor eğilimi (ovaryum ve uterus fibromları, çenelerde ameloblastoma ve fibrosarkom, beyinde medullablastom), avuç içi ve ayak tabanında diskeratoz bulguları izlenebilmektedir. Yüksek arklı damak, mandibular prognatizm, yarı dudak – damak, bu sendromdaki baş boyun bölgesinde görülebilen iskeletsel anomalilerdir (80).

Otozomal dominant kalıtılan NBHKS, tümör süpresör genlerden PTCH1 ve PTCH2 genlerindeki mutasyondan kaynaklanmaktadır. Bu tümör süpresör genler Hedgehog sinyal yolağında görev almakta bu da embriyolojik gelişimde ve proliferasyonda önem arz etmektedir. Bunlardaki mutasyonlara bağlı olarak organogenezde bozukluklara ve karsinogenez gelişebilmektedir. Sonuç olarak, bu sendromda deri, gözler, santral sinir sistemi, endokrin sistem ve kemikler tutulabilmektedir. Sendromda baskın olarak erken başlangıçlı bazal hücreli karsinom ve mandibular kistler gözlemlenmektedir. 19 yaşından önce bazal hücreli karsinom gelişen olguların neredeyse %20'sinde bu sendrom gözlenmektedir (81).

Bazal hücreli karsinom puberte ve 35 yaş arasında çoğunlukla periorbital deride, burunda, yanakta, üst dudakta sıklıkla gözlenmekte birlikte gövde ve ekstremitelerde de

gözlenebilmektedir. Diğer deri lezyonlarından rengi ve şekli ile ayrımı kolay değildir. Ülserasyon, kanama, kabuklanma ve lokal invazyon gözlenebilir (81).

Alt çene ve üst çene yerleşimli odontojenik keratokistler çoğu hastada gözlenir. Boyutları milimetreden birkaç santimetreye kadar olabilmekte, diş gelişiminde bozukluklara sebebiyet verebilmekte, ağrıya, şişliğe neden olmakta, yüzde deformitelere, kemik erozyonlarına, patolojik kırıklara yol açabilmektedir. NBHKS olgularının %60 kadarında kemik anomalileri, spina bifida, kifoskolyoz, %25 vakada da glokom, strabismus (şaşıklık), katarakt, körlük gibi oküler anomalikler gelişebilmektedir. Ameloblastoma görülme oranı bu sendromda daha sık izlenmektedir (81).

NBHKS tanılı olgularda, OK olguların %65 ile %100'ünde ve genellikle multiple olarak gözlenmektedir (82). OK gözlenen olguların ise ortalama %6'sı NBHKS ile ilişkilidir (74). NBHKS'nda görülen OK lezyonları diğer OK lezyonlarına göre daha agresif karakterlidir ve rekürrens olasılığı daha yüksektir (83).

NBHKS ile birlikte tespit edilen OK vakaları genellikle 20-30'lu yaşlarda ve maksiller alanda gözlenmektedir. Bu olgularda mitoz oranı yüksekliği, daha fazla uydu kist sayısı, solid epitel proliferasyonunda ve parakeratinizasyonda artış izlenmekte ve tüm bu özellikler OK lezyonlarının bu sendromla birlikte olduğunda daha agresif gittiğini ve rekürrensin daha fazla olacağını göstermektedir (83,84).

#### **2.1.10.2. Oral Fasiyal Dijital Sendromu (OFDS)**

Oral Fasiyal Dijital Sendrom (OFDS) embriyonel gelişim sürecinde gerçekleşen bozuklukları kapsayan heterojen özellikte en az 11 farklı formu olan ve tanısı güç olan bir hastalıktır. El ve ayak parmaklarının yapışık olması ve oral-fasiyel anomalilerden oluşan ve ilk kez 1954 yılında Papillon-Leage ve Psaume tarafından tanımlanan bir hastalıktır (85). 1962 yılında Gorlin ve Psaume yüzü, ağzı ve parmakları etkileyen malformatif bir sendrom olarak tanımlamış ve "oral-facial-digital dysostosis" olarak isimlendirmişlerdir (86).

En sık gözükten alt grup olan OFDS 1 ırk ayrımı olmadan 250.000 doğumda 1 olguda olduğu tahmin edilmektedir. Tamamlanmamış santral üst yarık olguların %45'inde, damak yarığı %80'inde, bifid dil %30'unda ve lingual hamartoma gözlenmektedir. Parmak anomalileri daha çok elde (%50 ile %70) ve az sıklıkla ayakta

(%25) izlenmekte olup bunlar arasında sindaktili, brakidaktili, klinodaktili ve polidaktili yer almaktadır. Olguların %40 kadarında santral sinir sisteminin etkilenmesine bağlı olarak mental gerilik, serebellar anomaliler, hidrosefali, korpus kallozum agenezi gözlenmektedir. Renal polikistoz bu sendromun en belirleyici özelliği olup diyalize neden olacak düzeyde böbrek yetmezliğine sebebiyet verebilmektedir. OFDS olgularının %75 kadarı sporadiktir ve kadınlarda daha fazla gözlenir. Sporadik olmayan olgularda ağırlıklı olarak X'e bağlı otozomal dominant kalıtılır ve bu da erkeklerde ölümcül olabilmektedir (87,88). Bu sendromla birlikte dişlerde eksiklik, fazla diş, mine displazisi gözlenebilmektedir (89).

### **2.1.11. Podoplanin (PDPN)**

Podoplanin (PDPN) 36-43-kDa müssin tip transmembran proteini'dir. İnsanda, farelerde, tavşanda, köpeklerde homolog türevleri bulunmaktadır. Organ gelişimi, hücre motilitesi, tümörögenöz ve metastaz gibi değişik çeşitli fonksiyonları bulunmaktadır (90).

PDPN ilk olarak lenfatik endotelial hücreler (LECs) üzerinde E11 antijeni olarak lenfoid organların ve timik epitelial dokuda fibroblastik retiküler hücreler (FRCs) üzerinde gp38 olarak adlandırılmıştır (91,92).

PDPN ilk alveolar tip epitelial hücrelerin moleküler belirteçlerinden biri olan T1a/rTl<sub>40</sub> ile, yaralanma durumunda deri keratinositlerinde artan PA2.26 ile, forbol ester tedavisinde osteoblastlar hücrelerinde artan molekül OTS-8 ile, trombosit agregat edici faktör Aggrus ile homolog yapıdadır (93-95). Bu moleküle podoplanin adı verilmesinin nedeni böbrek podositlerindeki ekspresyonu ve podosit ayak süreçlerinin düzleşmesinde muhtemel rol oynamasıdır (96).

Hücrelerdeki PDPN ekspresyon paterni her ne kadar karakterize edilse de bu proteinin fizyolojik fonksiyonu hakkında çok az bilgi mevcuttur. PDPN'nin trombositler ve bağışıklık hücreleri tarafından yüksek oranda eksprese edilen C-tipi lektin reseptör CLEC-2'ye bağlandığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu etkileşim sadece trombositlerle ilgili olarak kapsamlı olarak incelenmiştir. PDPN'nin CLEC tarafından trombositlere dahil edilmesi trombosit agregasyonu ve aktivasyonuna yol açar ve bu süreç normal lenfatik damarların korunması için kritik önem taşır (97). PDPN lenf nodunda (LN), dalakta fibroblastik retiküler hücrelerde (FRC) belirteç olarak kullanılmış, ancak fonksiyonlarında ne kadar etkili olduğu konusunda yeterince veri elde edilememiştir.

PDPN, LN'da ve dalaktaki FRC'ler için bir belirteç olarak da kullanılmaktadır, ancak bu hücrelerin işlevi için PDPN ekspresyonunun gerekli olup olmadığı veya lökositlerle olan etkileşimlerinin etkileri hakkında sınırlı veri bulunmaktadır (92).

Podoplanin, RhoA GTPase aktivasyonu üzerinden ezrinin fosforilasyonunu sağlamakta, bu da aktin filamanlarının yeniden düzenlenmesine neden olarak epitelyal-mezenkimal geçişi ve hücre göçünü sağlamaktadır (98,99).

Benign odontojenik tümörlerde PDPN ekspresyonu üzerinde yeni çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalarda ameloblastomalarda invazyon alanlarında, odontojenik keratokistikte, adenomatoid odontojenik tümörlerde ve kalsifiye epitelyal odontojenik tümörlerde podoplanin immün boyaması gösterilmiştir. Ancak, bu tümörlerin santral epitelyal alanlarında ya çok az ya da negatif podoplanin boyaması saptanmıştır. Aynı şekilde ameloblastomaların squamöz metaplazi gösteren alanlarında, akantomatöz ve granüler hücrelerinde ve OK'nın supra-bazal katmanında podoplanin boyaması negatif bulunmuştur (100-105).

Odontomalarda podoplanin ekspresyonu, gelişen ve olgun odontoblastlarda ve sekretuar ameloblastlarda gösterilirken, olgun ameloblastlarda boyama negatif tespit edilmiştir (101).

Podoplanin ekspresyonunun odontojenik keratokistlerin sınıflandırılmasında kullanılabilir faydalı bir parametre olduğu hakkında Okamoto ve ark.'nın 2009 yılında bir yayınladıkları bir çalışma bulunmaktadır. 46 keratokistik odontojenik tümör (OK) ve 11 ortokeratinize odontojenik kistten (OOK) oluşan çalışmada podoplanin immün reaksiyonu OK olgularında daha yüksek tespit edilmiş ve bu durum OK'nın daha fazla neoplastik karaktere sahip olmasına bağlanmıştır (102).

Podoplanin ekspresyonunu gösteren oldukça fazla çalışma mevcut olsa da fizyolojik ve patolojik özelliği hakkında çok az bilgi mevcuttur.

Sawa ve ark. PDPN'nin diş germinde gösterilmesi nedeni ile proliferatif fonksiyonu olduğunu savunmuşlar (106). Tsuneki ve ark. PCNA pozitif ameloblastomalarda, OK'da, adenomatoid odontojenik tümörlerde ve kalsifiye kistik odontojenik tümörlerde podoplaninin ekspresyonunu tespit etmişlerdir (99). Martin-

Villar ve ark.'nın *in vitro* çalışmasında podoplanin ekspresyonunun hücre motilitesini, invazyonu ve metastazı arttırdığı gösterilmiştir (107).

NBHKS olgularında gözlenen OK ile sporadik OK olgularının karşılaştırıldığı çalışmada iki grup arasında podoplanin ekspresyonunun benzer olduğu saptanmıştır. Bu bulgu da bu proteinin lokal invazyon ve rekürrenste rol aldığını düşündürmektedir (108).

Oliveira ve ark. 16 OK vakasında yaptıkları incelemede normal oral mukozanın bazal laminasında, hemen altındaki bağ dokusunda yerleşimli lenfatik damarlarda pozitif podoplanin immün boyaması tespit etmişlerdir. Membranöz ve sitoplazmik ekspresyon epitelyumun özellikle bazal laminasında gösterilmiştir. Epitelyumun diğer üst katmanlarında podoplanin negatif boyanmıştır. Buna karşın daughter kistlerin periferel hücrelerinde yoğun podoplanin ekspresyonu tespit edilmiştir (109).

Caetano ve ark. OK olgularında artmış mitotik aktivite ile podoplanin ekspresyonu arasında anlamlı ve güçlü ( $r=0,68$ ;  $p=0,006$ ) korelasyon saptamıştır. Ayrıca OK olgularında OOK'lara göre daha fazla proliferatif aktivite ve daha fazla podoplanin ekspresyonu gösterilmiştir (110). Podoplanin pozitif boyanmanın tümör hücre artıklarının periferel kısmında, epitelin bazal tabasında ve OK'lardaki uydu kistler ve ameloblast salgılayan ameloblastik fibroodontoma gibi yüksek hücre aktivitesinin olduğu bölgelerde bulunduğunu bildirmişlerdir (110).

Zhang ve ark. OK olgularında tek aşamalı dekompresyon ve iki aşamalı enükleasyonda podoplanin ekspresyonunun yoğunluğunu karşılaştırmışlardır. OK olgularının %93,8'inde dekompresyon öncesi podoplanin ekspresyonu gözlenirken dekompresyonu takiben podoplanin ekspresyonunun istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada dekompresyon sonrası podoplanin ekspresyonunda belirgin bir azalma görülmesine rağmen bu değişiklik ile dekompresyon süresi, tümör lokasyonu ve rekürrens oranı gibi klinik özellikler arasındaki korelasyon çalışma örneklem büyüklüğünün küçük olmasından dolayı incelenmemiştir. Ancak OK'nın patogenezi ve gelişiminde podoplaninin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir (111).

D2-40, insan podoplaninine karşı geliştirilen fare monoklonal antikordur. CD31 ve CD34 gibi vasküler belirteçlerden farklı olarak D2-40 immunreaksiyonu yalnızca

lenfatik endotelyumda sınırlıdır, böylece lenfatik diferansiyasyon gösteren tümörler için mükemmel bir belirteçtir (112).

Kaposi sarkomu, karaciğerin epitelioid hemajioendotelioması ve santral sinir sisteminin hemanjioblastoması, metastatik böbrek hücre karsinomu, primer adrenal kortikal karsinoma, mezotelioma, akciğer adenokarsinomu, sarkomatoid mezotelioma, deri adneksal karsinomu, testiküler germ hücreli tümörler, özellikle seminomalar, schwannomalar, epitelioid malign periferik sinir kılıfı tümörleri, melanom ve nörofibrom gibi malign tümörlerde D2-40 boyaması gösterilmiştir. Ayrıca podoplanin ekspresyonu sebace bezlerin bazal laminasında ve saç folikül köklerinin dış kısmında gösterilmiştir (112).

### **2.1.12. Ezrin**

Ezrin, ezrin protein alt ailesine üye bir protein olup 1980'de plasental mikrovillilere karakterize olduğu düşünülmüştür. Daha sonra omurgalı canlılarda bu aile ezrin, radixin ve moesin (ERM proteinleri) ve merlin (schwannomin)'den oluştuğu belirtilmiştir. Bu protein ailesinin tüm üyelerinde amino-terminal globular domaini s-helikal bölge ve karboksi-terminal domain takip etmektedir. Bu aile, eritrosit membran-sitoskeleton bağlayıcı proteini band 4.1'in amino-terminal domaindeki homologluğuna bağlı olarak band 4.1 süper ailesine tabidir (113).

Ezrin, 1982 yılında, p81 adıyla epitel büyüme faktörü (EGF) uygulanmasına sekonder olarak tirozin fosforilasyonuna uğrayan bir protein olarak tespit edilmiştir (114). Hücre membranı ile aktin proteini arasında bağlayıcı olarak görev yapmaktadır (113).

ERM proteinleri kendi aralarında %75 ile %80 benzerlik göstermekle birlikte, merlin proteini ERM proteinleri ile %45 kadar benzerlik göstermektedir. Ancak merlin de ERM proteinleri ile benzer fonksiyonlara sahiptir (115).

ERM proteinleri mikrovillus, membran katlantıları, lamelopedi, filopedi hücre-hücre kontakt alanları gibi hücre yüzey yapısının plazma membranının hemen altında bulunurlar. Migrasyon, büyüme, adezyo, invazyon ve metastaz gibi süreçlerde rol aldığı düşünülmektedir (115,116).

Mikrovilluslerin aktin kor yapısı ile plazma membran aralığında yerleşimli oldukları immünoelektronmikroskopu ile gösterilmiştir (117-119). Bu özelliği de hücre

yüzey molekülleri ile aktin sitoskeleti arasında bağlayıcı rolü olduğunu düşündürmüştür (120).

ERM proteinlerinin aktin ile interaksiyonunu fosforilasyon sağlamaktadır. Karboksi-terminal aktin bağlanma kısmı fosforilasyon gibi sinyallere açıktır, bunun da regülasyonu başka faktörlere bağlıdır. Ezrin, Tyr145 ve Tyr353'ten oluşan en az iki tirozin kalıntısından fosforile edilerek regülasyon sağlanır (121-123).

ERM aktivasyonunda Rho aracılığında sinyal transüksiyonu rol aldığı gösterilmiştir. GTP bağlayıcı protein Rho aktine bağımlı hücresel olayları regüle etmekte ve hücre yüzey yapılarında organizasyonu sağlamakta ve ERM proteinlerinin fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol almaktadır (124).

Ezrin proteininin amino-terminal domaini (FERM) ve karboksi-terminal domaini bulunmaktadır. Karboksi(C)-terminal domain aktin filamını ile bağlanmadan sorumludur. C-terminal domain aynı proteinin veya farklı proteinin amino-terminal domainine bağlanma özelliği vardır. Protein bu yapıda iken aktin filamanına bağlanamaz. Ancak amino-terminal domaini fosfatidil-inositol 4,5 difosfat ve treonin aminoasidi ile bağlandığı durumda aktif hale gelen ezrin proteini serbest karboksi-terminal domaini ile aktine bağlanabilir (125).

Epitelyal büyüme faktörü (EGF), ezrinin Y145 ve Y353 bölgelerinden fosforilasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. EGF'ye sekonder olarak Ezrin, EGF ile hücre membranında aynı kompleks yapıda yerleşimli izlenmiş ve *in-vitro* çalışmalarda hücrenin morfolojik süreçlerinde birlikte işleve sahip oldukları gösterilmiştir (122).

Baş boyun bölgesindeki skuamöz hücreli karsinomlarda, podoplanin gibi ezrinin de tümör progresyonunda ve neoplastik hücrelerin metastatik davranışında anahtar molekül olduğu rapor edilmiştir (126,127).

Oliveira ve ark. ezrinin, oral mukozanın stratum spinosum tabakasında yoğun olarak eksprese edildiğini göstermişlerdir. Ayrıca odontojenik keratokistlerin çoğunda (%83,33) yoğun şekilde sitoplazmik ezrin ekspresyonu göstermişlerdir. Sitoplazmik ezrin epitelyal bazal laminada yoğun şekilde eksprese edilirken yüksek membranöz ezrin pozitifliği epitelyumun supra-bazal laminasında tespit edilmiştir. %61 tümörde membranöz ezrin ekspresyonu ya çok düşük gözlenmiş ya da hiç gözlenmemiştir. Uydu

(daughter) kistlerin odontojenik epitelyal hücrelerinde sitoplazmik ve membranöz ezrin gösterilmiştir. Ayrıca keratokistik odontojenik tümörlerde tümörün büyümesinden sorumlu bölge olan bazal tabakada sitoplazmik pozitifliği olan aktive ezrin odontojenik hücrelerin proliferasyon ve/veya invazyonu için gerekli olduğu bildirilmiştir. OK olgularının %55,6'sında membranöz ezrin yoktur ve mevcut olduğunda ise bu protein non-proliferatif supra-bazal membranda görüldüğü bildirilmiştir (109).

OK olgularında ezrin dağılımı podoplanin dağılımına göre daha heterojendir. Podoplanin overekspresyonu varlığında ezrinin daha belirgin fosforile edildiği gösterilmiştir. Podoplanin, odontojenik epitelyal hücrelerin aktin flamanının yeniden düzenlenmesiyle hareketini sağlamaktadır. Podoplanin bu işlevi yerine getirirken aktive ezrin proteini ile birlikte fonksiyon göstermektedir (107).

Costa ve ark. ameloblastomaların odontojenik epitelinde ezrin podoplanin ekspresyonları arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Tümörlerin çoğunda (%87,2) periferel hücrelerde güçlü membranöz ekspresyon görüldüğünü ve ameloblastomaların periferel hücrelerinde sitoplazmik ezrin ekspresyonunun membranöz ekspresyondan daha güçlü olduğunu bildirmişlerdir. Podoplanin ve ezrin arasında belirgin bir korelasyon bulunmamıştır. Ancak membranöz podoplanin ile membranöz ezrin ekspresyonları ve sitoplazmik podoplanin ile membranöz ezrin ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Membranöz podoplanin ve sitoplazmik ezrin ekspresyonu arasında ise anlamlı bir ilişki rapor edilmemiştir. Bu sonuçlara göre her iki proteinin ameloblastomaların invazyon sürecinde sinerjik rolü olabileceği ileri sürülmüştür (128).

N2 C2 anti-ezrin antikoru, CVIL antibody, CVL antibody, DKFZp762H157 antibody, FLJ26216 antibody, MGC1584 antibody, VIL2 antibody, EZR antibody, villin-2 antibody, ezrin antibody, cytovillin 2 antibody, villin 2 (ezrin) antibody, p81 antibody vb. birçok farklı türü olan anti-ezrin antikorlarından olup ezrin proteinine karşı tavşanlarda poliklonal IgG olarak üretilmektedir (129).



### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Hasta Seçimi**

Çalışmamız Yeditepe Üniversitesi (YTÜ) Sağlık Bilimleri Enstitüsü Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 24.11.2016 tarihinde incelenmiş, etik ve bilimsel açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir (Karar no: 679).

Çalışma, YTÜ Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'na 2007 ile 2014 tarihleri arasında başvuran ve Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanıları konmuş ve Anabilim Dalı arşivinde yer alan marsüpyalizasyon ile tedavi edilen odontojenik keratokist vakaları üzerinde retrospektif olarak yürütüldü.

Tüm vakalara ait cinsiyet, yaş, marsüpyalizasyon süresi ve lezyonların çenelerdeki lokalizasyonları gibi klinik bilgiler kaydedildi.

#### **3.2. İmmünohistokimyasal Değerlendirme**

Çalışmaya yaşları 34 ile 64 arasında değişen 9 erkek, 4 kadın toplam 13 hasta dahil edildi. Histopatolojik inceleme sonrasında odontojenik keratokist tanısı konulan ve parafin blok içerisinde saklanan, marsüpyalizasyonu takiben enükleasyon ile çıkarılmış kistler çalışmaya dahil edildi. Marsüpyalizasyon öncesi ve sonrasında alınan toplam 26 adet doku örneği çalışmada kullanıldı.

Hastaların enükleasyon materyalleri %10'luk tamponlanmış formalinde fikse edildi ve kasetlendi. Kasetlenen biyopsi materyalleri, Shandon Excelsior® marka doku takip cihazında doku takibine alındı. Takip işlemi sonrasında parafine gömülerek bloklandı. Shandon FINESSE- ME® marka mikrotomla 5 mikron kalınlığında horizontal kesitler alındı. Kesitler Hematoksilen-Eozin (H&E) ile boyandı ve ışık mikroskopunda (Olympus BX 53) incelendi.

İmmünohistokimyasal incelemede 5 mikronluk kesitler alınarak ABC yöntemi ile Leica Bond Max® marka immünohistokimya boyama cihazında Ezrin; (Santa Cruz®, LOT: E2308, 1:100 dilüsyonda) ve Podoplanin D2-40 (Biocare) QL2130253 1:50 dilüsyonda işleme alınarak boyandı.

İmmünohistokimyasal boyama sonuçları Olympus BX 53 marka mikroskopta Oliviera ve ark.'nın (109) yaptığı çalışmadaki skortlama yöntemi ile skorlanarak değerdendirildi. Bu skortlama yönteminde;

a) epitelyal odontojenik hücrelerde immünboyanmanın yoğunluğu

0 = boyanma yok,

1 = zayıf boyanma,

2 = orta dereceli boyanma

3 = güçlü boyanma ve

b) pozitif odontojenik hücrelerin oranı

0 = 0% pozitif hücreler,

1 = <25% pozitif hücreler,

2 = 25–50% pozitif hücreler,

3 = 50–75% pozitif hücreler, ve

4 = >75% pozitif hücreler

En son immünboyanma skoru (a) + (b)'nin toplamı ile edildi. Final skorlar 0 ile 8 arasında değışmektedir; (0 = yok, 1–4 = zayıf, ve 5–8 = güçlü).

### 3.3. İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerdendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerdendirilirken parametrelerin cinsiyete göre karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Sitoplazmik ve membranöz podoplanin ve ezrin karşılaştırmalarında Wilcoxon işaret testi ve Spearman's rho korrelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerdendirildi.

#### 4. BULGULAR

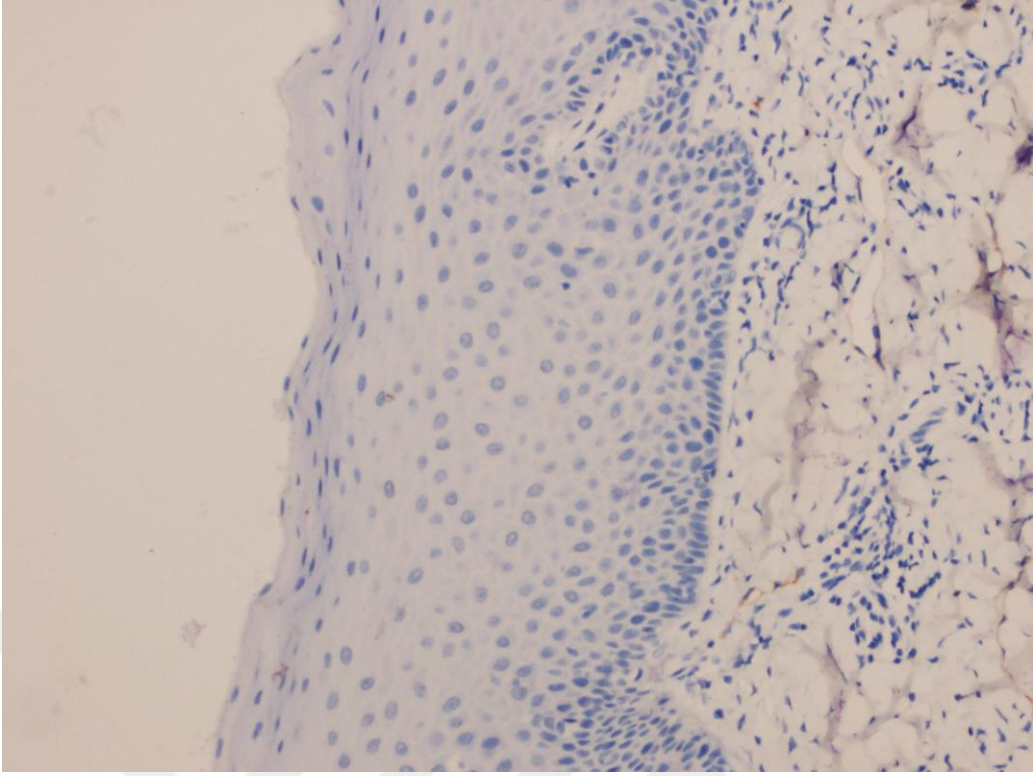
Çalışma yaşları 27 ile 64 arasında değişmekte olan, yaş ortalaması  $45.0 \pm 11.07$  yıl olan, 9'u (%69,2) erkek, 4'ü (%30,8) kadın toplam 13 hasta üzerinde yürütüldü. Olguların marsüpyalizasyon süresi 6 ay ile 21 ay arasında değişmekte olup, ortalama süre  $11.31 \pm 3.92$  aydı. Lokalizasyonların 4'ü (%30,7) alt çene arka bölge, 3'ü (%23,07) alt çene arka bölge ve ramus, 2'si (%15,38) alt çene arka ve angulus ve 2'si (%15,38) alt çene ön bölgededir.

Marsüpyalizasyon öncesi ve sonrası doku örneklerinde sitoplazmik podoplanin ekspresyonu Tablo 2'de gösterilmektedir. Marsüpyalizasyon öncesi olguların %23,1'inde sitoplazmik podoplanin ekspresyonu görülmezken (Resim 4.1), %38,5'inde zayıf (Resim 4.2), %38,5'inde güçlü sitoplazmik podoplanin (Resim 4.3) ekspresyonu görüldü. Marsüpyalizasyon sonrası olguların %30,8'inde sitoplazmik podoplanin ekspresyonu yokken, %53,8'inde zayıf, %15,4'ünde güçlü sitoplazmik podoplanin ekspresyonu görüldü. Marsüpyalizasyon öncesi sitoplazmik podoplanin düzeyine göre marsüpyalizasyon sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmedi ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.1).

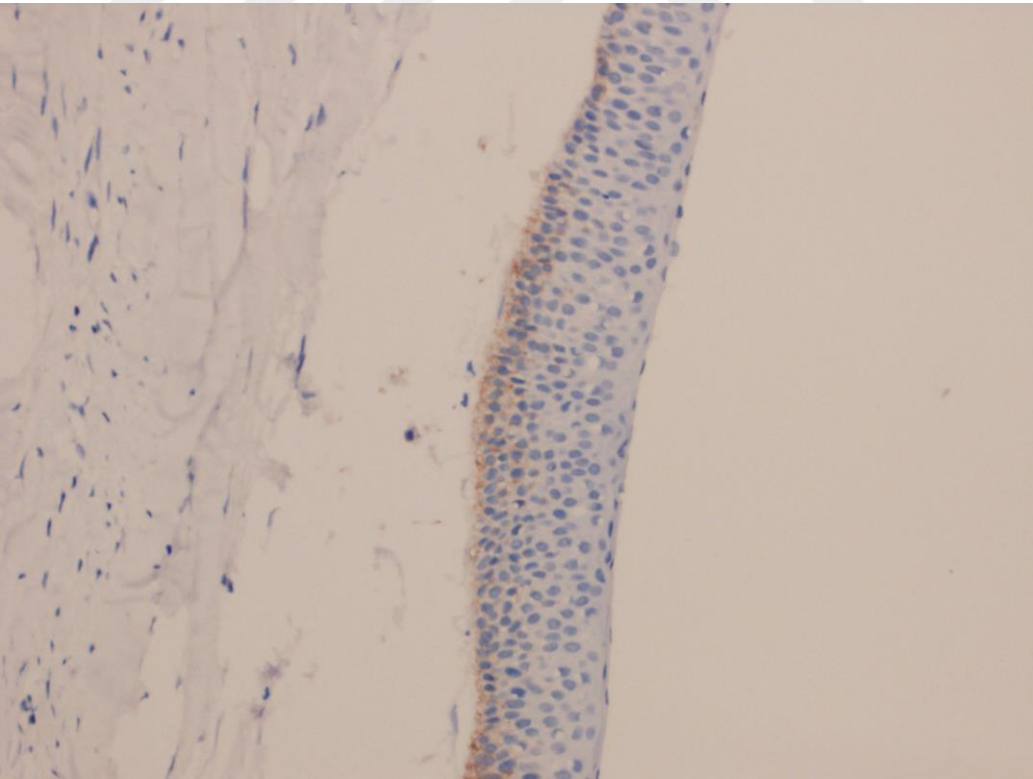
**Tablo 4.1:** Sitoplazmik podoplanin ekspresyonunun marsüpyalizasyon öncesine ve sonrasına göre değişiminin değerlendirilmesi

	Sitoplazmik Podoplanin				p
	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		
	n	%	N	%	
<b>Yok</b>	3	23,1	4	30,8	
<b>Zayıf</b>	5	38,5	7	53,8	
<b>Güçlü</b>	5	38,5	2	15,4	
<b>Medyan (Min-Maks)</b>	1 (0-3)		1 (0-3)		0,228

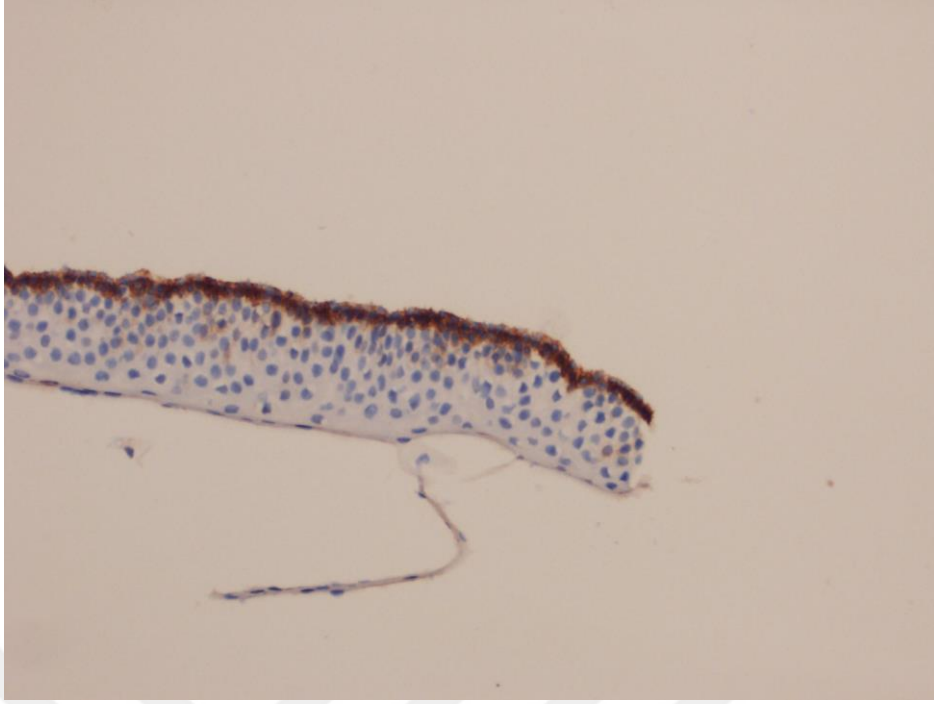
\*Wilcoxon sign test



**Resim 4.1:** Podoplanin boyanma yok (0).



**Resim 4.2:** Podoplanin boyanma zayıf (1).



**Resim 4.3:** Podoplanin boyanma güçlü (2).

Marsüpyalizasyon öncesi ve sonrası doku örneklerinde membranöz podoplanin ekspresyonu Tablo 4.2’de gösterilmektedir. Marsüpyalizasyon öncesi olguların hiçbirinde membranöz podoplanin ekspresyonu görülmezken tedavi sonrası sadece 1 örnekte (%7,7) zayıf membranöz podoplanin ekspresyonu görüldü. Marsüpyalizasyon öncesi membranöz podoplanin düzeyine göre tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.2:** Membranöz podoplaninin marsüpyalizasyon öncesine ve sonrasına göre değişiminin değerlendirilmesi

	Sitoplazmik Ezrin				P
	Marsüpyalizasyon Öncesi		Marsüpyalizasyon Sonrası		
	n	%	n	%	
<b>Yok</b>	-	-	-	-	
<b>Zayıf</b>	3	23,1	8	61,5	
<b>Güçlü</b>	10	76,9	5	38,5	
<b>Medyan (Min-Maks)</b>	3 (1-3)		1 (1-3)		0,025*

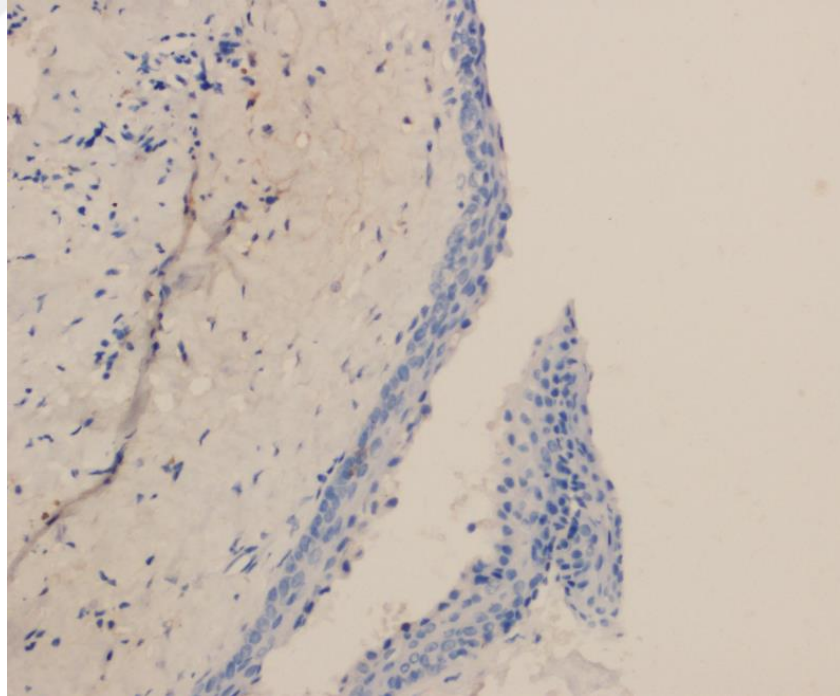
\*Wilcoxon sign test

Marsüpyalizasyon öncesi ve sonrası doku örneklerinde membranöz ezrin ekspresyonu Tablo 4.3’de gösterilmektedir. Marsüpyalizasyon öncesi ve sonrası doku örneklerinde olguların %92,3’ünde membranöz ezrin ekspresyonu görülmezken (Resim 4.4), marsüpyalizasyon öncesi sadece 1 örnekte (%7,7) güçlü membranöz ezrin ekspresyonu, tedavi sonrası ise sadece 1 örnekte (%7,7) zayıf membranöz ezrin ekspresyonu görüldü. Marsüpyalizasyon öncesi membranöz ezrin düzeyine göre marsüpyalizasyon sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmedi ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.3:** Membranöz ezrinin marsüpyalizasyon öncesine ve sonrasına göre değişiminin değerlendirilmesi

	Membranöz Ezrin				P
	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		
	N	%	n	%	
<b>Yok</b>	12	92,3	12	92,3	
<b>Zayıf</b>	-	-	1	7,7	
<b>Güçlü</b>	1	7,7	-	-	
<b>Medyan (Min-Maks)</b>	0 (0-3)		0 (0-1)		0,317

\*Wilcoxon sign test



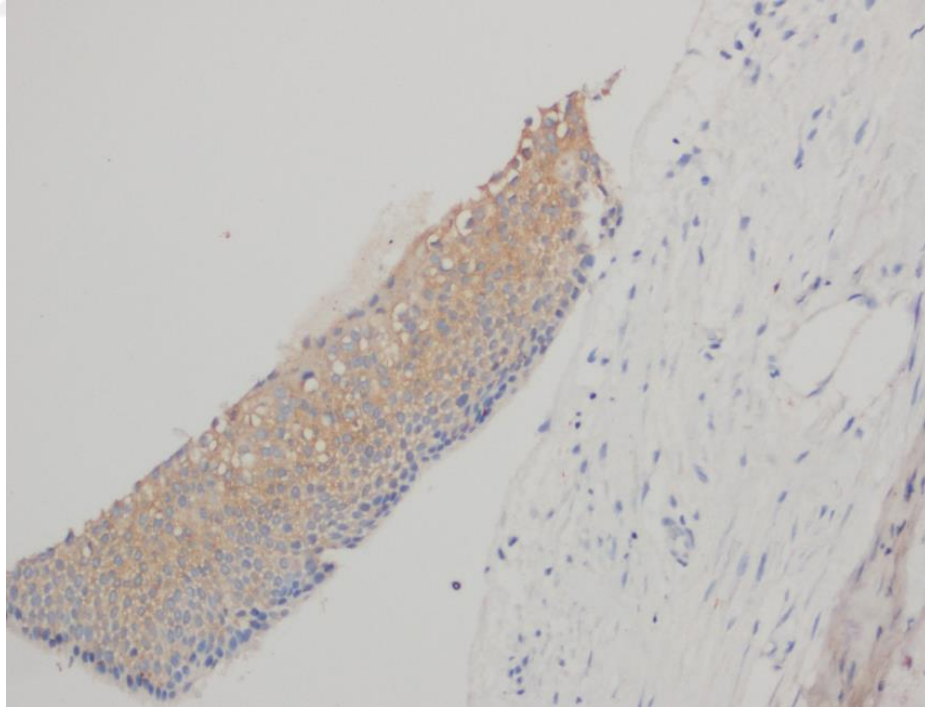
**Resim 4.4:** Ezrin boyanma yok (0).

Sitoplazmik ezrinin marsüpyalizasyon öncesine ve sonrasına değişiminin değerlendirilmesi Tablo 4.4’de gösterilmiştir. Marsüpyalizasyon öncesi olguların %23,1’inde zayıf (Resim 4.5), %76,9’unda güçlü sitoplazmik ezrin ekspresyonu görüldü (Resim 4.6). Marsüpyalizasyon sonrası olguların %61,5’inde zayıf, %38,5’inde güçlü sitoplazmik ezrin ekspresyonu görüldü. Marsüpyalizasyon öncesi sitoplazmik ezrin düzeyine göre marsüpyalizasyon sonrasında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p:0,025$ ;  $p<0,05$ ).

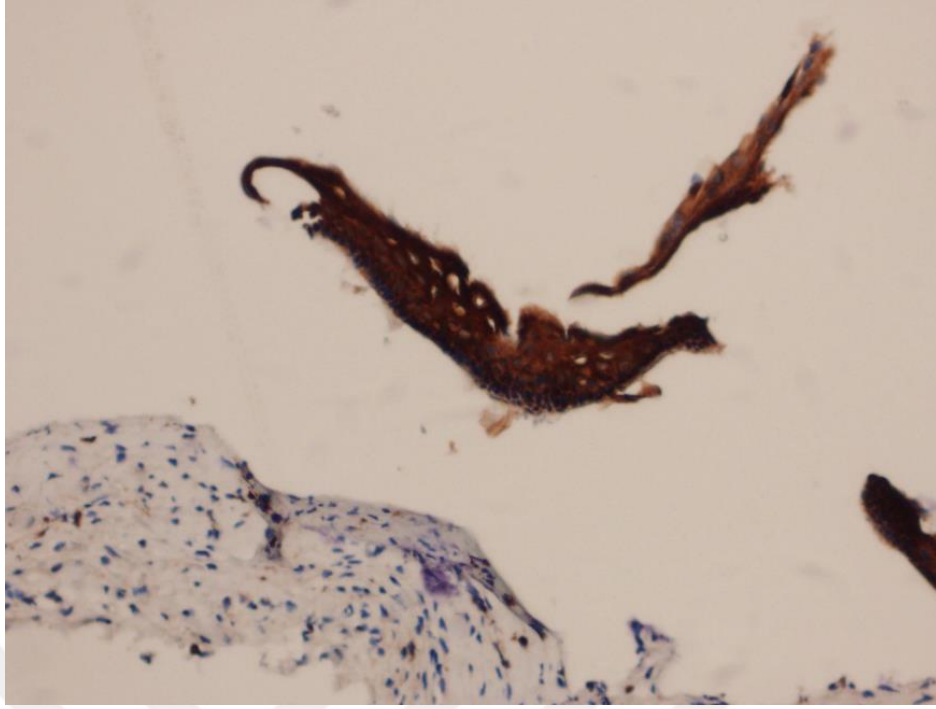
**Tablo 4.4:** Sitoplazmik ezrinin marsüpyalizasyon öncesine ve sonrasına göre değişiminin değerlendirilmesi

	Membranöz Ezrin				p
	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		
	n	%	n	%	
<b>Yok</b>	12	92,3	12	92,3	
<b>Zayıf</b>	-	-	1	7,7	
<b>Güçlü</b>	1	7,7	-	-	
<b>Medyan (Min-Maks)</b>	0 (0-3)		0 (0-1)		0,317

\*Wilcoxon sign test



**Resim 4.5:** Ezrin boyanma zayıf (1).



**Resim 4.6:** Ezrin boyanma güçlü (2).

Marsüpyalizasyon öncesi sitoplazmik ve membranöz podoplanin düzeyi Tablo 4.5’de gösterilmiştir. Marsüpyalizasyon öncesi sitoplazmik podoplanin düzeyi, marsüpyalizasyon öncesi membranöz podoplanin düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p: 0,004$ ;  $p<0,05$ ).

**Tablo 4.5:** Marsüpyalizasyon öncesi sitoplazmik ve membranöz podoplaninin değerlendirilmesi

	Marsüpyalizasyon Öncesi Podoplanin				p
	Sitoplazmik		Membranöz		
	n	%	n	%	
<b>Yok</b>	3	23,1	13	100	
<b>Zayıf</b>	5	38,5	-	-	
<b>Güçlü</b>	5	38,5	-	-	
<b>Medyan (Min-Maks)</b>	1 (0-3)		0 (0-0)		0,004*

\*Wilcoxon sign test

\* $p<0,05$

Marsüpyalizasyon sonrası sitoplazmik ve membranöz podoplanin düzeyi Tablo 4.6’da gösterilmiştir. Marsüpyalizasyon sonrası sitoplazmik podoplanin düzeyi, marsüpyalizasyon sonrası membranöz podoplanin düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p:0,004$ ;  $p<0,05$ ).



**Tablo 4.6:** Marsüpyalizasyon sonrası sitoplazmik ve membranöz podoplaninin değerlendirilmesi

	Marsüpyalizasyon Sonrası Podoplanin				p
	Sitoplazmik		Membranöz		
	n	%	n	%	
<b>Yok</b>	4	30,8	12	92,3	
<b>Zayıf</b>	7	53,8	1	7,7	
<b>Güçlü</b>	2	15,4	-	-	
<b>Medyan (Min-Maks)</b>	1 (0-3)		0 (0-1)		0,008*

\*Wilcoxon sign test \*p<0,05

Marsüpyalizasyon öncesi sitoplazmik ve membranöz ezrin düzeyi Tablo 4.7’de gösterilmiştir. Marsüpyalizasyon öncesi sitoplazmik ezrin düzeyi, marsüpyalizasyon öncesi membranöz ezrin düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p:0,001; p<0,05).

**Tablo 4.7:** Marsüpyalizasyon öncesi sitoplazmik ve membranöz ezrinin değerlendirilmesi

	Marsüpyalizasyon Öncesi Ezrin				p
	Sitoplazmik		Membranöz		
	n	%	n	%	
<b>Yok</b>	-	-	12	92,3	
<b>Zayıf</b>	3	23,1	-	-	
<b>Güçlü</b>	10	76,9	1	7,7	
<b>Medyan (Min-Maks)</b>	3 (1-3)		0 (0-3)		0,001*

\*Wilcoxon sign test \*p<0,05

Marsüpyalizasyon sonrası sitoplazmik ve membranöz podoplanin düzeyi Tablo 4.8’de gösterilmiştir. Marsüpyalizasyon sonrası sitoplazmik ezrin düzeyi, marsüpyalizasyon sonrası membranöz ezrin düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p:0,002; p<0,05).

**Tablo 4.8:** Marsüpyalizasyon sonrası sitoplazmik ve membranöz ezrin değerlendirilmesi

	Marsüpyalizasyon Sonrası Ezrin				P
	Sitoplazmik		Membranöz		
	n	%	n	%	
<b>Yok</b>	-	-	12	92,3	
<b>Zayıf</b>	8	61,5	1	7,7	
<b>Güçlü</b>	5	38,5	-	-	
<b>Medyan (Min-Maks)</b>	1 (1-3)		0 (0-1)		0,002*

\*Wilcoxon sign test \*p<0,05

Marsüpyalizasyon öncesi doku örneklerinde sitoplazmik ve membranöz podoplanin ve ezrin ekspresyonu Tablo 4.9’ da gösterilmektedir. Sitoplazmik podoplanin düzeyi, sitoplazmik ezrin düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunurken (p:0,044; p<0,05) sitoplazmik podoplanin düzeyi, membranöz ezrin düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p:0,025; p<0,05).

Membranöz podoplanin düzeyi, sitoplazmik ezrin düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunurken (p:0,001; p<0,05) membranöz podoplanin düzeyi ile membranöz ezrin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p:0,317; p>0,05).

**Tablo 4.9:** Marsüpyalizasyon öncesi sitoplazmik ve membranöz podoplanin ve ezrin düzeylerinin değerlendirilmesi

	Marsüpyalizasyon Öncesi				S PO X S EZ	S PO X MEZ	M PO X S EZ	M PO X MEZ
	Podoplanin		Ezrin					
	S (%)	M (%)	S (%)	M (%)				
<b>Yok</b>	23,1	100	0	92,3				
<b>Zayıf</b>	38,5	0	23,1	0				
<b>Güçlü</b>	38,5	0	76,9	7,7				
<b>Medyan (Min-Maks)</b>	1 (0-3)	0 (0-0)	3 (1-3)	0 (0-3)	p:0,044*	p:0,025*	p:0,001*	p:0,317

\*Wilcoxon sign test \*p<0,05

Marsüpyalizasyon sonrası doku örneklerinde sitoplazmik ve membranöz podoplanin ve ezrin ekspresyonu Tablo 4.10' da gösterilmektedir. Sitoplazmik podoplanin düzeyi ile sitoplazmik ezrin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaz iken ( $p:0,075$ ;  $p>0,05$ ), sitoplazmik podoplanin düzeyi, membranöz ezrin düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p:0,013$ ;  $p<0,05$ ).

Membranöz podoplanin düzeyi, sitoplazmik ezrin düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunurken ( $p:0,001$ ;  $p<0,05$ ), membranöz podoplanin düzeyi ile membranöz ezrin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p:1,000$ ;  $p>0,05$ ).

**Tablo 4.10:** Marsüpyalizasyon sonrası sitoplazmik ve membranöz podoplanin ve ezrin düzeylerinin değerlendirilmesi

	Tedavi Sonrası				S PO	S PO	M PO	M PO
	Podoplanin		Ezrin		X	X	X	X
	S (%)	M (%)	S (%)	M (%)	S EZ	M EZ	S EZ	M EZ
<b>Yok</b>	30,8	92,3	0	92,3				
<b>Zayıf</b>	53,8	7,7	61,5	7,7				
<b>Güçlü</b>	15,4	-	38,5	0				
<b>Medyan</b>								
<b>(Min-Maks)</b>	1 (0-3)	0 (0-1)	1 (1-3)	0 (0-1)	$p:0,075$	$p:0,013^*$	$p:0,001^*$	$p:1,000$

\*Wilcoxon sign test

\* $p<0,05$

Marsüpyalizasyon öncesi doku örneklerinde sitoplazmik podoplanin ve ezrin arasındaki korelasyon Tablo 4.11' de gösterilmektedir. Sitoplazmik podoplanin düzeyi, sitoplazmik ezrin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı ( $p:0,735$ ;  $p>0,05$ ). Sitoplazmik podoplanin düzeyi ile membranöz ezrin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı ( $p:0,735$ ;  $p>0,05$ ). Marsüpyalizasyon öncesi hiçbir olguda membranöz podoplanin bulunmadığından korelasyon analizi yapılamamıştır.

**Tablo 4.11:** Marsüpyalizasyon öncesi sitoplazmik ve membranöz podoplanin ve ezrin düzeyleri arasındaki korelasyonun incelenmesi

<b>Marsüpyalizasyon Öncesi</b>	<b>Sitoplazmik Podoplanin</b>	<b>Membranöz Podoplanin</b>
<b>Sitoplazmik Ezrin</b>	r: 0,104 p: 0,735	- -
<b>Membranöz Ezrin</b>	r: -0,411 p: 0,162	- -

*\*Spearman's rho korelasyon testi*

Marsüpyalizasyon sonrası sitoplazmik ve membranöz podoplanin ve ezrin arasındaki korelasyon tablo 4.12'de gösterilmektedir. Hem sitoplazmik podoplanin ile ezrin hem de membranöz podoplanin ile ezrin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı ( $p>0,05$ )

**Tablo 4.12:** Marsüpyalizasyon sonrası sitoplazmik ve membranöz podoplanin ve ezrin düzeyleri arasındaki korelasyon

<b>Marsüpyalizasyon Sonrası</b>	<b>Sitoplazmik Podoplanin</b>	<b>Membranöz Podoplanin</b>
<b>Sitoplazmik Ezrin</b>	r: 0,187 p: 0,540	r: 0,365 p: 0,220
<b>Membranöz Ezrin</b>	r: -0,384 p: 0,195	r: -0,083 p: 0,787

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Çene ve yüz bölgesinde sık görülen odontojenik keratokistlerin çene kemiği içerisindeki epitelden kaynak aldığı düşünülmektedir. Odontojenik keratokistler agresif davranış sergilemesi, rekürrens olasılığı ve malign potansiyeli nedeniyle klinik açıdan çok büyük öneme sahiptir.

DSÖ'nün 1992 yılındaki yaptığı kist sınıflamasında odontojenik kistler başlığı altında yer alan odontojenik keratokistin parakeratotik tipi, DSÖ'nün 2005 yılında yayınladığı yeni sınıflamada benign odontojenik tümörler arasında odontojenik epitel içeren benign lezyonlar içerisinde "keratokistik odontojenik tümör" KOT adı ile yer almıştır (2,10). Bunun sebebi ise parakeratinize odontojenik keratokistin benign kistik bir lezyondan ziyade gerçek bir neoplazi gibi biyolojik davranış gösterdiğinin gözlenmiş olmasıdır. Ancak, ortokeratinize odontojenik keratokist (OKK) bu sınıflamanın dışında tutulmuştur (2,3,10). Bu sınıflamada benign odontojenik tümörlerin alt gruplarında birkaç önemli değişiklik yapıldığı görülmektedir. Buna göre benign tümörler "odontojenik ektomezenkim içermeyen, olgun ve fibröz stromalı odontojenik epitel, sert doku oluşumu ile birlikte olan ve olmayan odontojenik ektomezenkimli odontojenik epitel ve odontojenik epitelli veya epitelsiz mezenkim ve/veya odontojenik ektomezenkim" olarak gruplara ayrılmıştır (10). Bu gruplamanın fazla karmaşık olmasından dolayı araştırmacılar 2017 yılında yapılan yeni sınıflamada benign tümörleri 3 gruba ayırmışlardır; sadece epitelyal, mezenkimal ve miks odontojenik tümörler. Ancak bu son sınıflandırmada, keratokistik odontojenik tümörün bir neoplazm olarak adlandırılması gerektiğini destekleyecek yeterli kanıt bulunmadığından keratokistik odontojenik tümör kist sınıflamasına tekrar alınarak OK olarak adlandırılmıştır (11).

Odontejenik yapılar ve bunların artıklarının epitelinden köken alan tümörlerin gelişim ve davranışlarının altında yatan moleküler ve hücrel mekanizma tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (130-133).

Son yıllarda OK lezyonlarının klinik davranışlarını araştırmak ve lokal agresif özelliklerini açıklayabilmek amacıyla yapılan hücrel ve moleküler düzeydeki çalışmalar ile lezyonun yapısı hakkında bilgi edinilmeye başlanmıştır (134-137). Bu çalışmalarda kist duvarında artmış fibrinolitik ve mitotik aktivitenin ve yüksek epitelyal proliferasyonun OK'nın agresif büyümesinde etkili olduğu düşünülmektedir

(135,138,139). Ayrıca bazal tabakadan bağ dokusuna doğru izlenen tomurcuklanma uydu kist veya daughter kist adı verilen mikrokistlerin de yüksek nüks oranları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (140). Odontojenik keratokistlerin tedavisinde kullanılan yöntemlerin de nüks oranları ile ilişkili olabileceği önceki çalışmalarda gösterilmiştir (56,135).

Odontojenik keratokist tedavisinde enükleasyon, kimyasal ve fiziksel yardımcı tedavi yöntemleri ile birlikte enükleasyon, marsüpyalizasyon ve rezeksiyon gibi pek çok konservatif ve radikal tedavi yöntemleri önerilmesine rağmen etkili bir tedavi yöntemi henüz belirlenmemektedir (7,14,36,42,44,45). Tedavi yöntemleri genellikle konservatif ve radikal olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (14,36). Küretajlı veya küretajsız enükleasyon ve marsüpyalizasyon konservatif tedaviler arasında yer alırken, periferik osteotomi, Carnoy solüsyonu ile kimyasal küretaj, kriyoterapi, elektrokoter ve rezeksiyon agresif radikal cerrahi tedaviler arasında yer almaktadır (7,42).

Odontojenik keratokist epitelinin altındaki bağ dokusuna hafifçe bağlı, ince ve fragil yapısı enükleasyon sırasında yırtılmasına ve kist kavitesinde rekürrense neden olabilecek biyolojik odontojenik keratokist kalıntılarına neden olmaktadır (135). Bu nedenle tedavide ince ve kırılabilir olan kist duvarının tamamen uzaklaştırılmasının amaçlanması gerektiğini bildirmiştir (60,74). Tedavide amaç minimum rekürrens oranı ve minimum morbiditedir (42).

Özellikle lezyonun büyük olduğu durumlarda marsüpyalizasyon ile lezyonun küçültülmesini takiben enükle edilmesinin kistin agresif yapısını değiştirebileceği ve nüks olasılığını azaltabileceği bildirilmiştir (56,73,75). Dekompresyon sonrası patolojik değişikliklerin dekompresyon açıklığı yoluyla OK'daki enflamasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir. Dekompresyon ayrıca lezyon içi basıncı da azaltmaktadır. Hem enflamasyon hem de basınç değişikliği kemik rezorpsiyonu ve lezyonun ekspansiyonuna neden olan IL-1 $\alpha$  inhibisyonuna neden olmaktadır (73). Enflamatuvar infiltratlardan açığa çıkan büyüme faktörleri ve sitokinler artmış proliferatif aktivitenin nedeni olabilir. Marsüpyalizasyon sonrası kist epitelinin kalınlığının arttığı bunun da enükleasyon sırasında epitelin yırtılmadan tam olarak çıkartılmasına olanak sağladığı çalışmalarda gösterilmiştir (73,135). Sistemik bir derlemede dekompresyon ile birlikte yapılan enükleasyonda rekürrens oranının %1 ile %8,7 olduğu bildirilmiştir (56).

Awni ve Conn dekompresyon sonrası OK kapsülünde ve epitelinde yapısal değişiklikler olduğunu doğrulamışlar ve uydu kist sayısında artış tespit etmişlerdir. Ancak, tedavi sonrası proliferasyon belirteçlerinde herhangi bir istatistiksel değişiklik olmadığından bu tedavi yönteminin OK'nın biyolojik yapısını değiştirdiği bildirilmemiştir (135).

Bazı araştırmacılar dekompresyon yönteminin epitelde değişikliğe neden olduğunu bildirirken (69,71,75) diğer araştırmacılar epitelde (136,141,142) tam bir modifikasyon olmadığını bildirmişlerdir.

Clark ve ark. dekompresyon vakalarında p53 ve Ki-67 ekspresyonlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik bildirmemişlerdir (136)

Ninomiya ve ark. dekompresyon sonrası Ki-67 boyamasında azalmanın intrakistik basıncın azalması ve IL-1 $\alpha$  salınımı ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir (73). Bunun aksine de Paula ve ark. enflame OK'da hem bazal hemde suprabazal tabakada yüksek Ki-67 ekspresyonu rapor ederken enflame olmayan vakalarda düşük Ki-67 ekspresyonu bildirmişlerdir (20). Bunun aksine, Awni ve Conn dekompresyon öncesi ve sonrası veya enflamasyon ile ilişkili Ki-67 ekspresyon değişikliği bildirmemişlerdir (135).

Awni ve Conn tedavi sonrası antiapoptoz proteini Bcl-2 ekspresyonunda değişiklik bildirmemişlerdir (135). Pogrel sadece marsüpyalizasyon ile tedavi ettiği 10 hastada tedavi öncesi yüksek Bcl-2 ekspresyonu gösteren 10 vakanın tedavi sonrası Bcl-2 değerlerinin negatif olduğunu bildirmişlerdir (50).

Marker ve ark. (69) dekompresyon tedavisi sonrası uydu kist varlığında azalma bildirirken August ve ark. (71) değişiklik bildirmemişlerdir. Diğer araştırmacılar ise uydu kistlerde artış bildirmişlerdir. Bu da dekompresyon süresinde ve sonrasında hücrel proliferatif aktivitenin devam ettiğini düşündürmektedir (135,143)

Awni ve Conn dekompresyon tedavisinin OK'nın potansiyel agresif davranışını üzerinde etkisi olmadığını bildirmişlerdir. OK'nın çeşitli proliferatif aktiviteleri ve potansiyel agresif davranışları bulunduğunu ve bunlarında bireylere göre değişiklik gösterdiğini bildirmişlerdir (135).

Ninomiya ve ark. marsüpyalizasyon ile tedavi sonrasında IL-1 $\alpha$  ekspresyon seviyelerinin düştüğünü göstermişler ve OK'ların çene kemikleri içinde büyümesinde IL-1 $\alpha$ 'in çok önemli rol oynadığını ileri sürmüşlerdir. OK'larda, IL-1 $\alpha$  ekspresyonunun az olduğu vakalarda Ki-67 pozitifliğinin de aynı oranda azaldığını tespit etmişler ve OK'larda epitel proliferasyonunun düzenlenmesinde IL-1 $\alpha$ 'nın da rolü olduğu sonucuna varmışlardır (73).

Braji ve ark. dekompresyonu takiben lezyonun küçülmesine rağmen siklin D1 immünohistokimyasal özelliklerini ve p21hras ekspresyonlarını koruduğunu ancak survivin ekspresyonunda ciddi bir artma olduğunu bunun da bu işlemin sonucu olarak epitelyal proliferasyonun artmasına bağlı olabileceğini bildirmişlerdir (144).

OK'ların nüks oranları %3 ile %60 arasında değişmektedir. Rapor edilen nüks oranlarının bu kadar değişken olmasını araştırmacılar, uygulanan farklı tedavi protokollerine bağlamaktadır. Total rezeksiyonla tedavi edilen OK vakalarında nüks bildirilmemiştir (4).

İmmünohistokimyasal yöntemlerdeki son gelişmeler odontojenik kistlerin ve odontojenik tümörlerin biyolojik davranış karakteristiklerinin ve prognozlarının belirlenmesi amacıyla da kullanılmaktadır. Vücudun diğer kısımlarındaki lezyonlara uygulanmış olan immunohistokimyasal çalışmalar, çene, yüz ve ağız bölgesindeki lezyonların tanısında da uygulanmaktadır. Çalışmalarda odontojenik keratokistik lezyonların hücresel özellikleri araştırılmış ve histogenetik mekanizmalarla ilgili görüşler ileri sürülmüştür.

OK'nın büyümesinde kist içi ozmotik basınçtan ziyade epitelyal proliferasyonun esas olduğu düşünülmektedir. OK'nın multisentrik paterni, semi-solid alanlar oluşturması ve tedavi edilmezse büyümeye devam etmesi bu görüşü desteklemektedir (18,85,145). OK'ların proliferatif ve apoptotik belirteçler ile prognostik etkilerinin incelendiği çalışmalar bulunmaktadır (38,39,73). Klasik proliferasyon belirteci olan Ki-67 ekspresyonu hem proliferatif hem de apoptoz etkinliğinin belirlendiği p53 ekspresyonu ve bcl-2 yaygın kullanılan belirteçler olarak kullanılmaktadır (38,41).

Eyüpoğlu, keratokist ve radiküler kistlerin görülme sıklığı, nüks eğilimi, lokal agresif davranışları ile P53, Ki-67 ve PCNA belirteçlerini ilişkilendirerek, bu kistlerin proliferatif potansiyellerini ölçmeyi ve malign eğilimlerini değerlendirmekteki etkinliğini



belirlemeyi amaçladığı çalışmasında odontojen keratokistlerdeki, radiküler kistlere göre yüksek olan P53, PCNA ve Ki-67 değerlerinin, bu kistlerin yüksek proliferasyon eğilimlerinin ve yüksek mitotik aktivitelerinin göstergesi olarak kabul edilebileceğini bildirmiştir. Bu değerler odontojen keratokistlerin klinik agresif davranışlarını ve nüks eğilimlerini açıklayabilir (146).

Piattelli ve ark. farklı tip odontojen kistlerde p53 ekspresyonunun immunohistokimyasal değerlendirmesini yapmak ve odontojen keratokistlerde epitel displazisi varlığının p53 ekspresyonu ile ilişkisi olup olmadığını tespit etmek amacıyla, 22 dentigeröz kist, 24 radiküler kist ve 20 odontojen keratokist kesiti kullanarak yaptıkları çalışmada, 2 dentigeröz kist (%9,1), 2 radiküler kist (%8,3) ve 9 odontojen keratokistte (%45) p53 protein ekspresyonu olduğunu ve gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu tespit etmişlerdir (147). P53 pozitif hücrelerin dentigeröz kist, radiküler kistlerde bazal, odontojen keratokistlerde ise suprabazal dağılımlı olduğunu belirtmişlerdir. 10 odontojen keratokistte epitel displazisi olduğunu, displazi olmayan odontojen keratokistlerin bir tanesinin ve displazi olan odontojen keratokistlerin sekiz tanesinin p53 pozitif olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca araştırmacılar odontojenik keratokistin nüks eden, multiple, bilateral olması ile p53 ekspresyonunun arasında ilişki olmadığını tespit etmişlerdir. Odontojen keratokistlerin proliferatif aktivitesindeki farklılıkların hücre döngüsü kontrolündeki değişimleri gösterdiği sonucuna varmışlardır (147).

Poomsawat ve ark. 20 odontojen keratokist, 20 dentigeröz kist (DK) ve 20 radiküler kist örneğinde p53 proteini ve INOS'un (indüklenebilen nitrik oksit sentezi) immunohistokimyasal ekspresyonunu araştırdıkları çalışmalarında, p53 için pozitif olan hücrelerin oranının odontojen keratokistlerde, dentigeröz kist ve radiküler kistlere oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır. Her üç kist tipinde, pozitif boyanan hücrelerin bazal tabakada da görülmekle beraber özellikle dikensi tabakada yoğun olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmacılar, bu sonuçların odontojen keratokistlerin agresif davranışlarıyla ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (134).

Li ve ark. OK ve diğer odontojenik kistler ile ilgili yaptıkları karşılaştırmalı çalışmalarında; EGF reseptör düzeyinin ve TGF- $\alpha$  ekspresyonunun OK'larda DK ve radiküler kistlere oranla daha fazla olduğunu saptamışlar ve diğer odontojenik kistlere kıyasla OK'ların intrensek bir büyüme potansiyeline sahip olduğunu sonucuna varmışlardır

(148).

Son yıllarda, benign odontojenik tümörlerde podoplanin ekspresyonu ile ilgili çalışmalar oldukça fazladır (99-111). İnsan podoplanini 38-kDa tip-1 transmembran sialomüsin benzeri glikoprotein 162 aminoasitten oluşur ve bunlardan 9 tanesi intrahüresel domain oluşturur. Bu protein lenfatik endotelial hücreler için spesifik belirteç olsa da, hem normal hem de neoplastik hücrelerde gösterilmiştir. Bu proteinin aktin sitoskeletesel yeniden düzenlenmesi yoluyla odontojenik epitelyal hücrelerin hareketine katıldığı ileri sürülmektedir (101,110).

Oral lezyonlardan lökoplakilerde podoplanin ekspresyonu gösterilmiş ve oral kanser riskinin belirlenmesinde belirteç olarak kullanılabilceği bildirilmiştir. Okamoto ve ark. podoplanin ekspresyonunun OOK'lara oranla OK'larda anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir bunun sebebi de OK'ların neoplastik karakterinden kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir (102).

Bir ERM protein ailesinin üyesi olan ezrin, plazma membranı ve aktin sitoskeleton arasında sinyal iletilicileri göndererek hücre hareket ve yapının regülasyonu ile ilgili primordiyal fonksiyonlar uygulamaktadır. Ezrin, aktin sitoskeletonun regülasyonu, hücre şeklinin korunması, adezyon, motilite ve sinyal iletim yollarının modülasyonu gibi birçok fizyolojik hücre süreci için esastır (149).

Baş-boyun skuamöz hücreli karsinomalarında, ezrin, neoplastik hücrelerin tümör progresyonunda ve metastatik davranışında anahtar bir molekül olarak tanımlanmıştır ve podoplanin gibi kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (126,127,150,151).

Podoplanin tarafından indüklenen odontojenik hücre motilitesi aktive edilmiş ezrin ile olan etkileşimine bağlıdır, her iki protein arasındaki bağlantı daha önce odontojenik tümörler üzerinde ilk defa Oliveira ve ark. tarafından incelenmiştir (109). Podoplaninin immünolokalizasyonu ile ilgili yaptıkları çalışmada, esasen odontojenik epitelin bazal tabakasında, hatta uydu kistlerinde saptanan, proteinlerin güçlü membranöz ve sitoplazmik ekspresyonlarını göstermişlerdir. Normal oral mukozada podoplanin ekspresyonu membranözdür ve bazal epitelyal tabakada yoğundur (99,102, 103,108,110,111.). Oliveira ve ark. yaptıkları çalışmada da benzer sonuçlar elde etmişlerdir (109).

Okamoto ve ark., podoplaninin odontojenik keratokistiklerin invazyonunda

muhtemel bir rolünü önerdiğinden beri, bu proteinin bu kistlerin patogenezi ve büyümesinde tam fonksiyonunu anlamak için pek çok araştırma yapılmıştır (99,102,103,108,110).

Her ne kadar literatürde OK lezyonlarında ezrin ve podoplaninin karşılaştırmalı incelemeleri mevcut olsa da marsüpyalizasyon öncesi ve sonrası biyopsi örneklerinin karşılaştırmalı incelendiği bir çalışma mevcut değildir. Bu çalışmanın amacı, sıklıkla agresif seyreden ve büyük boyutlara ulaşan keratolitik odontojenik tümörlerde marsüpyalizasyon yöntemi ile tedavi edilen hastaların tedavi öncesi ve sonrası ezrin ve podoplanin seviyelerinin immünohistokimyasal boyanma yoğunluğunun değerlendirilmesidir. Marsüpyalizasyon tedavisinin etkinliğini bu belirteçlerle araştıran özgün bir çalışmadır.

Tanı konulmak için alınan biyopsi materyalleri formalin ile fikse edilerek patolojik inceleme ve tanı konmak üzere patoloji laboratuvarına gönderilir, parafin bloklara gömülür ve arşivde saklanır. Formalinle fikse, parafine gömülmüş dokular, patoloji arşivinde saklanması ve gerektiğinde yeni kesitler elde edilerek incelenmesi açısından elverişlidir. İmmünohistokimya belirlenmek istenen antijenlerin lokalizasyonu ile doku morfolojisini karşılaştırma olanağı sağlayan, araştırma ve tanısall amaçlı patolojide 1950'lerden beri kullanılan anahtar bir teknik olmuştur. İmmünohistokimyasal yöntem, görüntülenmek istenen antijenlere spesifik antikoların bağlanması ve bunların da çeşitli boya ile görünür hale getirilmesini sağlayan enzimatik bir kimyasal reaksiyon temeline dayanır. Bu yöntem taze doku ve aspirasyon sitolojilerinde olduğu kadar parafine gömülü doku kesitlerinde de uygulanabilmektedir (152).

İmmünohistokimyasal yöntem, formalinle fikse parafine gömülmüş dokularda artık kolaylıkla uygulanabilse de bu dokuların moleküler çalışmalar için uygun olup olmadıkları yine de tartışmalıdır. Burada en önemli faktör, formalin fiksasyonunun dokuda bulunan nükleik asitlere olan olumsuz etkisidir. Bu amaçla bu çalışmada parafine gömülmüş dokular için standardize edilmiş ve çeşitli araştırmalarda etkinliği gösterilmiş deparafinizasyon işlemleri tercih edilmiştir (153-155).

OK'nın histolojik bulgularından düzenli parakeratinize stratifiye skuamöz epitel ve belirgin sınırlı bazal tabakanın varlığı diğer kistlerden ayırmaktadır (3). OK ortokeratinizasyon ve parakeratinizasyon olmak üzere iki tip keratinizasyon göstermektedir (12). Parakeratinize tipin nüks potansiyeli ortokeratotik tipe göre daha

fazladır ve NBHKS ile ilişkili olabilir (22). OKK, parakeratinize OK kadar agresiv bir lezyon değildir, çok daha az nükseder.

Demirkol çalışmasında, vakaların %89'unun parakeratinize, %9'unun ortokeratinize ve %3'ünde orto-parakeratinize tipte olduğunu bildirmiştir (156). Güler ve ark. ise %88,4'ünün parakeratinize tip olduğunu bildirmişlerdir (157). Crowley ve ark. 449 vaka üzerinde yaptıkları çalışmada vakaların %12'sinin ortokeratinize, %86'sının parakeratinize ve %1,6'sının ise hem ortokeratinize hem de parakeratinize olduğunu bildirmişlerdir (22). El-Hajj ve Anneroth çalışma grubunda %89,5'unun parakeratinize, %6'sının hem ortokeratinize hem de parakeratinize ve %3,5'unun ortokeratinize olduğunu rapor etmişlerdir (158). Dong ve ark. 78 odontojenik keratokist vakasının 9'unun %11,54 ortokeratinize tip olduğunu bildirmişlerdir (159). Lo Muzio ve ark.'nın 2017 yılında yayınladıkları bir çalışmada ortokeratinize tipin görülme oranı %3,82 olarak bildirilmiştir (160). Çalışmamıza dahil edilen 13 vakanın tümü (%100) parakeratinize odontojenik keratokistti ve bulgularımız diğer çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.

Her yaşta görülebilen bir lezyon olmakla beraber OK en sık ikinci ve üçüncü dekatlarda görülmektedir. Zhao ve ark. 484 OK'lu hastada yaş ortalamasını 31,2 (46) Myoung ve ark. 256 OK hastasında 30,8 (54), Brannon ve ark. 312 hastada 37 (54) ve Güler ve ark. ise 40,8 yaş olarak bildirmiştir (157). Kakarantze ve ark. ise OK vakalarının yaş ortalamasını beşinci ve altıncı dekatlarda olduğunu rapor etmişlerdir. 13 hasta üzerinde yürütülen çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 45'tir ve bulgularımız literatür ile uyumludur (161).

OK, erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmektedir. Morgan ve ark. OK görülme oranını erkeklerde %62,5, ve kadınlarda %37,5 bildirirken (43) Zhao ve ark. erkeklerde %65,91 ve kadınlarda %34,09 bildirmişlerdir (46). Myoung ve ark. cinsiyet dağılımının erkeklerde %58,6, kadınlarda %51,4 ve oranını ise 1,42:1 olarak rapor ederken (54) Güler ve ark. erkeklerde görülme oranını % 59 olarak bildirmişlerdir (157). Oliveira ve ark. erkeklerde %43,75 ve kadınlarda %46,25 (109). Chirapatomsakul ve ark. ise 67 OK içeren araştırmalarında vakaların %45,1'inin erkek, %54,9'unun kadın olduğunu diğer çalışmalardan farklı olarak kadınlarda daha fazla görüldüğünü bildirmişlerdir (34). Çalışmamızda yer alan 13 hastanın 9'u erkek 4'ü kadındı. Erkeklerde görülme sıklığının yüksek olması literatür ile uyumlu bulundu.

OK lezyonları lokalizasyonları açısından değerlendirildiğinde en sık altçene arka bölgede görüldüğü ve özellikle de 20 yaş bölgesi ramus ve angulus bölgelerinde görüldüğü rapor edilmiştir (47). Morgan ve ark. alt çenede görülme sıklığını %72,5 (44), Myoung ve ark. ise %76,5 rapor ederken alt çene molar bölgenin en sık etkilenen bölge olduğunu bildirmişlerdir (54). Stoelinga ve ark. OK lezyonlarının sıklıkla alt çene angulus ve ramus bölgelerinde izlendiğini bildirmişlerdir (14,15). Çalışmamızda tüm lezyonların alt çenede gözlemlendiği ve en çok etkilenen bölgenin de alt çene arka bölge (%30,7), alt çene ve ramus (%23,07) ve alt çene arka ve angulus bölgesi (%15,38) olduğu görülmekte olup diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Tsuneki ve ark. podoplanin pozitif hücrelerin odontojenik keratokistiklerin hücresel proliferatif merkezinde bulunduğunu ve bu proteinin bu kistin proliferatif sürecinde anahtar düzenleyicilerinden biri olduğunu doğrulamaktadır (99). Bu sonuçlar benzer şekilde, odontojenik keratokistiklerin lokal invazyonuna podoplaninin katılımını daha önceden bildiren Oliveira ve ark.'nın önceki bulgularını güçlendirmiştir. Oliveira ve ark. odontojenik keratokistiklerde podoplanin ekspresyonu ve hücresel proliferasyon indeks arasındaki korelasyonu ortaya koymuşlardır (109).

Zhang ve ark. dekompresyonla konservatif olarak tedavi edilen keratokistik odontojenik tümörlerde odontojenik epitelde podoplanin ekspresyonunda belirgin bir kayıp veya azalmanın olduğunu göstermiştir (111).

Radiküler ve folikül kistlerinde Zustin ve ark., epitelial bazal ve parabazal tabakada podoplanin ekspresyonunu sitoplazmada ve membranda daha difüz ve homojen olduğunu bildirmektedir. Podoplanin, hücre proliferasyonu ve tümör invazyonu ile bağlantılı diğer proteinlerle ilişkili olduğundan (10,18,19), downregülasyonu cerrahi yaklaşımdan sonra odontojenik epitelin sınırlı aktivitesine bağlı olabileceği ileri sürülmektedir. (109).

Odontojenik tümörlerdeki podoplanin fonksiyonu tam olarak anlaşılamamış olsa da, çalışmalar bu proteinin yerel invazyon ve odontojenik keratokistiklerin geniş büyümesinde yer aldığını ve muhtemelen odontojenik epitel sitoskeleton aktivitesini düzenlediğini bildirmektedir (9-,101,103,111). Olası bir mekanizma da, podoplanin'in ezrinle bağlandığı ve bir aşağı akış olarak GTPaz-RhoA'nın fosforilasyonunu izlediğidir (104). Bu sinyal yolağı, aktin sitoskeletonunun yeniden düzenlenmesini teşvik eder ve

hücrel hareketi ilerleten filopodia benzeri projeksiyonların oluşumunu teşvik ettiğini bildirmiştir (107).

Oliveira ve ark. keratistik odontojenik tümörlerin %55,56'sında membranöz ezrin yokluğunu göstermiştir ve mevcut olduğu zaman bu protein esas olarak proliferatif olmayan supra-bazal katmanların membranlarında izlendiğini bildirmiştir (109). Bundan yola çıkarak, normal insan oral mukozasının proliferasyona uğramayan skuamöz hücrelerinde benzer şekilde gözlemlendiği gibi, ezrinin hücrel yapışmayı teşvik edeceğini varsayabileceklerini bildirmişlerdir (126,150,151). Ayrıca odontojenik tümörlerin çoğunda (%83,33) özellikle odontojenik epitelin bazal tabakasında güçlü sitoplazmik ezrin ekspresyonu görülmüştür. Sitoplazmik ezrin aktive edilmiş formunu yansıtmakta ve ağız kanserinde bu sitoplazmik ezrin paterni invaziv fenotip ve habis hücrelerin daha agresif davranışı ile ilişkilendirilmektedir (126,150,151). Bu bulgular, keratistik odontojenik tümörlerde, tümör büyümesinden sorumlu bölge olan bazal katmanlarda sitoplazmik pozitifliği bulunan aktive edilmiş ezrin'in, odontojenik hücrelerin proliferasyonu ve/veya invazyonu için gerekli olduğunu düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda da podoplaninin membranöz ve sitoplazmik ekspresyonu OK'larda epitelin bazal tabakasında yoğunlaşmışlardır. Epitelin üst tabakalarında boyama görülmemiştir. Olgularımızın ancak %38,5'unda güçlü sitoplazmik ekspresyonu görülürken olguların %38,5'unda zayıf sitoplazmik ekspresyonu görülmekteydi ve %23,1 vakada ise ekspresyon görülmemiştir. Olguların hiçbirinde membranöz ekspresyon görülmemiştir. Sonuçlarımız güçlü membranöz ekspresyon (%100) bildiren Oliveira ve ark.'nın sonuçları ile uyumlu bulunmadı (109). Güçlü podoplanin ekspresyonunun tümör agresifliği için uygun bir belirteç olabileceğini bildiren çalışmaların aksine podoplaninin OK'ların agresif yapısı ve lokal invazyon özelliği ile ilişkilendirilemeyeceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda OK'ların epitelyal hücrelerinin çoğunda (%76,9) sitoplazmik ezrin ekspresyonu görülmekte iken membranöz ekspresyon sadece olguların %7,7'sinde görülmektedir. Çalışmamızın sonuçları Oliveira ve ark'ları ile karşılaştırıldığında sitoplazmik ezrin ekspresyonu ile ilgili sonuçlarımız uyumlu bulunmuştur. Oliveira ve ark. keratistik odontojenik tümörlerin %55,56'sında membranöz ezrin yokluğunu gösterirken bizim çalışmamızda bu oran %92,3 olarak bulunmuştur (109).

Oliveria ve ark. odontojenik keratokistlerde ezrin dağılımının, podoplanininkine göre daha heterojen olduğunu, membranöz ezrin ve sitoplazmik veya membranöz podoplanin lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendiğini bildirmiştir (109). Daha önce, ezrinin podoplanin aşırı ekspresyonunun varlığında belirgin fosforile olduğu bildirilmiştir. Podoplanin ve ezrinin bu etkileşimi, hücre iskeletindeki etkilerin çoğundan sorumlu olduğunu ve artmış hücre hareketliliğine katkıda bulunduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, sitoskeletonun düzenlenmesinde ERM fonksiyonunun, aktinle bağlanma ve GTPaz-RhoA fosforilasyonunu düzenleme yeteneği aracılığı ile aracılık edildiğine dair kanıtlar olduğunu rapor etmişlerdir (107). Odontojenik keratokistler, her iki proteinin de aktive edilmiş formlarına karşılık gelen güçlü membranöz podoplanin ve sitoplazmik ezrin ekspresyonu göstermektedir. Podoplanin aktive form sıklıkla bazal tabakada bulunmaktadır ve odontojenik keratokistlerin yüksek oranda aktif bölgelerinde aktif-ezrin ve aktif-podoplanin birlikte lokalizasyonuna işaret etmektedir. Ancak, bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (109). Bizim çalışmamızda odontojenik keratokistiklerin yüksek oranda aktif bölgelerinde aktif-ezrin lokalizasyonu olmasına rağmen aktif-podoplanin ile birlikte lokalizasyonuna dair bir bulgu izlenmedi. Bu da podoplanin ve ezrin belirteçlerinin birlikte lokalizasyonlarının OK'ların agresif yapısının belirlenmesinde belirteç olarak kullanılamayacağını düşündürmektedir.

Oliveira ve ark. ezrinin odontojenik keratokistlerin suprabazal tabakasında güçlü membranöz ekspresyonu ve bazal tabakasında ise güçlü sitoplazmik ekspresyon gösterdiğini rapor etmişlerdir. Bu sonuçlarla ezrinin odontojenik keratokistiklerde rolü olduğunu ileri sürmektedir (109). Bizim çalışmamızda da sitoplazmik ezrin ekspresyonu yoğun bulunmuştur.

Çalışmamızda marsüpyalizasyon öncesi ve sonrası ezrin ve podoplanin seviyeleri de karşılaştırılmıştır. Marsüpyalizasyon öncesi sitoplazmik podoplanin düzeyine göre marsüpyalizasyon sonrasında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken marsüpyalizasyon öncesi sitoplazmik ezrin düzeyine göre marsüpyalizasyon sonrasında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,02$ ).

Marsüpyalizasyon öncesi ve sonrası sitoplazmik podoplanin seviyesi marsüpyalizasyon öncesi ve sonrası membranöz podoplanin seviyesinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p < 0,05$ ).

Marsüpyalizasyon öncesi ve sonrası podoplanin ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu sonuçlar marsüpyalizasyon sonrası azalmış podoplanin ekspresyonu bildiren Tsuneki ve ark. (99) ile Zhang ve ark.'nın (111) sonuçları ile uyumlu bulunmamıştır. Ancak sonuçlarımız tedavi öncesi ve sonrası podoplanin ekspresyonlarında bir fark bulamayan Naruse ve ark. (140)'nın sonuçları ile uyumlu bulunmuştur. Bu sonuçlar odontojenik keratokistlerin agresifliğinin belirlenmesinde podoplaninin uygun bir belirteç olmadığını düşündürmektedir.

Marsüpyalizasyon öncesi ve sonrası sitoplazmik ve membranöz podoplanin ve ezrin düzeyleri arasındaki korelasyon incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır. Bunun çalışmaya dahil edilen vaka sayısının az olması ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca odontojenik keratokistin çeşitli proliferatif aktiviteleri ve potansiyel agresif davranışlarının bireylere göre değişiklik gösterdiğini düşünmekteyiz.



## 6. SONUÇLAR

Literatürde OK lezyonlarında ezrin ve podoplaninin karşılaştırmalı incelemeleri mevcut olmasına karşın marsüpyalizasyon öncesi ve sonrası biyopsi örneklerinin karşılaştırmalı incelendiği bir çalışma mevcut değildir. Araştırmamız bu açıdan bir ilk özelliğini taşımaktadır.

Marsüpyalizasyon öncesi olguların %23,1'inde sitoplazmik podoplanin yokken, %38,5'inde zayıf, %38,5'inde güçlü sitoplazmik podoplanin mevcut iken marsüpyalizasyon sonrası olguların %30,8'inde sitoplazmik podoplanin yokken, %53,8'inde zayıf, %15,4'ünde güçlü sitoplazmik podoplanin mevcuttu. Marsüpyalizasyon öncesi sitoplazmik podoplanin düzeyine göre marsüpyalizasyon sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ( $p>0,05$ ).

Marsüpyalizasyon öncesi olguların hiçbirinde membranöz podoplanin görülmezken, marsüpyalizasyon sonrası sadece 1 örnekte (%7,7) zayıf membranöz podoplanin ekspresyonu mevcuttu. Marsüpyalizasyon öncesi membranöz podoplanin düzeyine göre marsüpyalizasyon sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ( $p>0,05$ ).

Marsüpyalizasyon öncesi olguların %23,1'inde zayıf, %76,9'unda güçlü sitoplazmik ezrin ekspresyonu mevcuttu. Marsüpyalizasyon sonrası olguların %61,5'inde zayıf, %38,5'inde güçlü sitoplazmik ezrin ekspresyonu mevcuttu. Marsüpyalizasyon öncesi sitoplazmik ezrin düzeyine göre marsüpyalizasyon sonrasında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p:0,025$ ;  $p<0,05$ ).

Marsüpyalizasyon öncesi ve sonrasında olguların %92,3'ünde membranöz ezrin görülmezken, marsüpyalizasyon öncesi sadece 1 örnekte (%7,7) güçlü membranöz ezrin, marsüpyalizasyon sonrası ise sadece 1 örnekte (%7,7) zayıf membranöz ezrin mevcuttu. Marsüpyalizasyon öncesi membranöz ezrin düzeyine göre marsüpyalizasyon sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ( $p>0,05$ ).

Marsüpyalizasyon öncesi ve sonrası doku örneklerinde sitoplazmik podoplanin düzeyi, marsüpyalizasyon öncesi ve sonrası membranöz podoplanin düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p:0,004$ ;  $p<0,05$ ). Marsüpyalizasyon öncesi ve sonrası doku örneklerinde sitoplazmik ezrin düzeyi,

membranöz ezrin düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0,001; p: 0,002; p<0,05).

Marsüpyalizasyon öncesinde sitoplazmik podoplanin düzeyi, sitoplazmik ezrin düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0,044; p<0,05). Ancak marsüpyalizasyon sonrası sitoplazmik podoplanin düzeyi ile sitoplazmik ezrin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p:0,075; p>0,05). Marsüpyalizasyon öncesinde ve sonrasında sitoplazmik podoplanin düzeyi, membranöz ezrin düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0,025; p:0,013; p<0,05).

Marsüpyalizasyon öncesi hiçbir olguda membranöz podoplanin bulunmadığından korelasyon analizi yapılamamıştır.

Marsüpyalizasyon öncesinde ve sonrasında; sitoplazmik podoplanin düzeyi ile sitoplazmik ezrin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır (p:0,735; p: 0,540; p>0,05). Ayrıca, sitoplazmik podoplanin düzeyi ile membranöz ezrin düzeyi arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır (p:0,735; p: 0,195; p>0,05).

Bu çalışmada odontojenik orijinli gelişimsel kistlerden odontojenik keratokistlerde marsüpyalizasyon yöntemi ile tedavi edilen hastaların tedavi öncesi ve sonrası ezrin ve podoplanin seviyelerinin immünohistokimyasal boyanma yoğunluğu değerlendirilmiştir. Çalışmamızda marsüpyalizasyon sonrasında ezrin ekspresyonunda görülen belirgin düşüş lezyon agresifliğinde ezrinin belirteç olarak kullanabileceği görüşünü desteklemektedir. Ancak sonuçlarımız podoplaninin uygun bir belirteç olmadığını düşündürmektedir. Ayrıca odontojenik keratokistin çeşitli proliferatif aktiviteleri ve potansiyel agresif davranışlarının bireylere göre değişiklik gösterdiğini düşünmekteyiz. Uygulanan immunohistokimyasal yöntemin prognostik ve diagnostik avantajları olsa da elde edilen sonuçlar bu proteinlerin mekanizmalarının ve karşılıklı etkileşimlerinin daha ileri araştırmalarla geliştirilmesi gerektiğini önermekteyiz. Bu amaçla yapılacak yeni çalışmaların oral ve maksillofasiyel patolojiye yeni boyutlar katabileceğini düşünmekteyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Türker M, Yüçetaş S. *Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi. 2. Baskı.* Ankara: Atlas Kitapçılık Tic. Ltd. Sti; 1999.
2. Kramer IRH., Pindborg JJ, Shear M. *Histological Typing of Odontogenic Tumours, 2nd ed.* Berlin: Springer-Verlag; 1991.
3. Philipsen HP, Reichart PA. Classification of odontogenic tumours. A historical review. *J Oral Pathol Med.* 2006; 35:525–5299.
4. Shear M. Developmental odontogenic cysts. An update. *J Oral Pathol Med.* 1994;23:1-11.
5. Mosqueda-Taylor A., Irigoyen-Camacho ME, Diaz-Franco MA, Torres-Tejero MA. Odontogenic cysts. Analysis of 856 cases. *Med Oral.* 2002;7:89–96.
6. Titinchi F., Nortje AJ. Keratocystic odontogenic tumor: a recurrence analysis of clinical and radiographic parameters. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology.* 2012;114:136-142.
7. Madras J, Lapointe H. Keratocystic Odontogenic Tumour: Reclassification of the odontogenic keratocyst from cyst to tumour. *JCDA.* 2008;74(2):165.
8. Toller P. Origin and growth of cysts of the jaws. *Ann R Coll Surg Engl.* 1967;40:306–336.
9. Ahlfors E, Larsson A, Sjogren S. The odontogenic keratocyst: a benign cystic tumour? *J Oral Maxillofac Surg.* 1984;42:10.
10. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. Pathology and genetics of head and neck tumours. WHO classification of tumour series. Lyon: *IARC Press;* 2005:306-307.
11. Wright JM, Vered M. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Odontogenic and maxillofacial bone tumors. *Head and Neck Pathol.* 2017;11:68–77
12. MacDonald-Jankowski DS. Keratocystic odontogenic tumour: systematic review. *Dentomaxillofacial Radiology.* 2011;40:1-23.

13. Larsen PE, Hegtvedt AT. ed. Cummings CW: Odontogenesis and odontogenic cysts and tumors. St. Louis: *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 1998:1572-1573.
14. Stoelinga PJ. Long-term follow-up on keratocysts treated according to a defined protocol. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2001;30:14-25.
15. Stoelinga PJ. Etiology and pathogenesis of keratocysts. *Oral Maxillofac Surg ClinNorth Am*. 2003;15:317-324.
16. Shear M, Speight PM. Cysts of the oral and maksillafacial regions. 4th ed. Singapore: *Blackwell Munksgaard*; 2007.
17. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and maxillofacial pathology. 3th ed. Missouri: *Saunders Elsevier*; 2009.
18. Kubota Y, Oka S, Nakagawa S, Shirasuna K. Interleukin-1alpha enhances type I collagen-induced activation of matrix metalloproteinase-2 in odontogenic keratocyst fibroblasts. *J Dent Res*. 2002;81:23–27.
19. Oliveira MD, Souza LB, Pinto LP, Freitas RA. Immunohistochemical study of components of the basement membrane in odontogenic cysts. *Pesqui OdontolBras* 2002;16:157–162.
20. De Paula AM, Carvalhais JN, Domingues MG, Barreto DC, Mesquita RA. Cell proliferation markers in the odontogenic keratocyst: effect of inflammation. *J Oral Pathol Med*. 2000;29:477–482.
21. Mendes RA, Carvalho JFC, Van der Waal I. Characterization and management of the keratocystic odontogenic tumor in relation to its histopathological and biological features. *Oral Oncology*. 2010;46:219–225
22. Crowley TE, Kaugars GE, Gunsolley JC. Odontogenic keratocysts: a clinical and histologic comparison of the parakeratin and orthokeratin variants. *J Oral Maxillofac Surg*. 1992;50:22–26.
23. Da Silva MJ, De Sousa SO, et al. Immunohistochemical study of the orthokeratinized odontogenic cyst: a comparison with the odontogenic keratocyst. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2000;794:732-737.

24. Kolář, Z., Geierová, M., Bouchal, J., Pazdera, J., Zbořil, V., & Tvrdý, P. Immunohistochemical analysis of the biological potential of odontogenic keratocysts. *Journal of Oral pathology & Medicine*: 2006;35(2): 75-80.
25. Eryilmaz T, Ozmen S, Findikcioglu K, Kandal S, Aral M. Odontogenic keratocyst: an unusual location and review of the literature. *Ann Plast Surg*. 2009;62:210-312.
26. Cohen MM Jr. Nevoid basal cell carcinoma syndrome: molecular biology and new hypotheses. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1999;28:216–223
27. Lia RF, Chena G, Zhaoa Y, et al. Increased expression of autophagy-related proteins in keratocystic odontogenic tumours: its possible association with growth potential. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2014;52:551–556.
28. Hyun HK, Hong SD, Kim JW. Recurrent keratocystic odontogenic tumor in the mandible: a case report and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009;108:7-10.
29. Sciubba JJ, Fantasia JE, Kahn LB, eds. *Atlas of Tumor Pathology: Tumors and Cysts of the Jaw*. 3rd ed. Washington, DC: *Armed Forces Institute of Pathology*; 1999. 34-40.
30. Chi AC, Owings JR Jr, Muller S. Peripheral odontogenic keratocyst: report of two cases and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;99:71-78.
31. Ide F, Mishima K, Saito I, Kusama K. Rare peripheral odontogenic tumors: report of 5 cases and comprehensive review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;106:22-28.
32. Preston RD, Narayana N. Peripheral odontogenic keratocyst. *J Periodontol*. 2005;76(12):2312-2315.
33. Donoff RB, Harper E, Guralnick WC. Collagenolytic activity in keratocysts. *J Oral Surg*. 1972;30:879-884.
34. Chirapathomsakul D, Sastravaha P, Jansisyanont P. A review of odontogenic keratocysts and the behavior of recurrences. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;101:5–9.

35. Meara JG, Shah S, Li KK, Cunningham MJ. The odontogenic keratocyst: a 20-year clinicopathologic review. *Laryngoscope*. 1998;108:280-283.
36. Giuliani M, Grossi GB and Lajolo C. Conservative Management of a Large Odontogenic Keratocyst; Report of a Case and Review of Literature. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2006;64:308-316.
37. Patidar M, Shetty P, Patidar N, et al. Biochemical and Cytological Comparison of Keratocystic Odontogenic Tumours to Nonkeratinising Odontogenic Cysts Fluid. *J Clin Diagn Res*. 2015;9: ZC34–ZC38.
38. Baghaei F, Eslami M, Sadri D. Evaluation of ki-67 Antigen and Protein P53 Expression in orthokeratinized and Parakeratinized odontogenic keratocyst. *Journal of Dentistry of Tehran University of Medical Sciences*. 2004;1:53-58.
39. Kiml 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 Medical Journal*. 2003; 44:841-846.
40. Rangiani A, Motahary P. Evaluation of bax and bcl-2 expression in odontogenic keratocysts and orthokeratinized odontogenic cysts: A comparison of two cysts. *Oral Oncol*.2009;45:e41-e44.
41. Piattelli A, Rubini C, Fioroni M, Iezzi G, Santinelli A. Prevalence of p53, bcl-2, and Ki-67 immunoreactivity and of apoptosis in normal oral epithelium and in premalignant and malignant lesions of the oral cavity. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2002;60:532-540.
42. Williams TP, Francis A. Connor FA. Surgical management of the odontogenic keratocyst: Aggressive approach. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1994;52: 964-966.
43. Ghom A, Shubhangi M. Textbook of oral pathology. 1st ed. India, *Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd*; 2009.
44. Morgan TA, Burton CC, Qian F. A retrospective review of treatment of the odontogenic keratocyst. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005;63:635–639.
45. Meiselman F. Surgical management of the odontogenic keratocyst: conservative approach. *J Oral Maxillofac Surg*. 1994;52:960-963.

46. Zhao YF, Wei JX, Wang SP. Treatment of odontogenic keratocysts: a follow-up of 255 Chinese patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;94:151-156.
47. Habibi A, Saghravani N, Habibi M, Mellati E, Habibi M. Keratocystic odontogenic tumor: a 10-year retrospective study of 83 cases in an Iranian population. *Journal of oral science.* 2007;49(3);229-235.
48. Woolgar JA, Rippin JW, Browne RM. A comparative study of the clinical and histological features of recurrent and non-recurrent odontogenic keratocysts. *J Oral Pathol.* 1987;16:124-128.
49. Stoelinga PJW. The treatment of odontogenic keratocysts by excision of the overlying, attached mucosa, enucleation, and treatment of the bony defect with Carnoy solution. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63:1662–1666.
50. Pogrel MA, Jordan RC. Marsupialization as a definitive treatment for the odontogenic keratocyst. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62:651–655.
51. Kuroyanagi N, Sakuma H, Miyabe S, Machida J, Kaetsu A, Yokoi M, et al. Prognostic factors for keratocystic odontogenic tumor (odontogenic keratocyst): analysis of clinico-pathologic and immunohistochemical findings in cysts treated by enucleation. *J Oral Pathol Med.* 2009;38:386–392.
52. Pitak-Arnop P, Chaine A, Oprean N, Dhanuthai K, Bertrand JC, Bertolus C. Management of odontogenic keratocysts of the jaws: a ten-year experience with 120 consecutive lesions. *J Craniomaxillofac Surg.* 2010;38:358-364.
53. Kaczmarzyk T, Mojsa I, Stypulkowska J. A systematic review of the recurrence rate for keratocystic odontogenic tumour in relation to treatment modalities. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012;41:756-767
54. Myoung H, Hong SP, Hong SD, Lee JI. Odontogenic keratocyst: review of 256 cases for recurrence and clinicopathologic parameters. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001;91:328–333.
55. Bataineh AB, Al Qudah MA. Treatment of mandibular odontogenic keratocysts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1988;86:42–7.

56. Blanas N, Freund B, Schwartz M, Furst IM. Systematic review of the treatment and prognosis of the odontogenic keratocyst. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;90:553-558
57. Cutler EC, Zollinger R. Sclerosing solution in the treatment of cysts and fistulae. *Am J Surg.* 1933;19:411-418.
58. Frerich B, Cornelius CP, Weitholter H. Critical time of exposure of the rabbit inferior alveolar nerve to Carnoy's solution. *J Oral Maxillofac Surg.* 1994;52:599-606.
59. Gosau M, Draenert FG, Müller S, et al. Two modifications in the treatment of keratocystic odontogenic tumors (KCOT) and the use of Carnoy's solution (CS)- a retrospective study lasting between 2 and 10 years. *Clin Oral Investig.* 2010;14:27-34.
60. Voorsmith RACA, Stoelinga PJW, Van Haelst UJGM. The management of keratocysts. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 1981;9:228-236.
61. Bradley PF, Fisher AD. The cryosurgery of bone. An experimental and clinical assessment. *British Journal of Oral Surgery.* 1975;13:111-127.
62. Whittaker DK. Mechanisms of tissue destruction following cryosurgery. *Annals of the Royal College of Surgeons of England.* 1984;66:313.
63. Schmidt BL. The use of liquid nitrogen cryotherapy in the management of the odontogenic keratocyst. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America.* 2003;15:393-405.
64. Zhou JL, Jiao SL, Chen XH, Wang YL. Treatment of recurrent odontogenic keratocyst with enucleation and cryosurgery: a retrospective study of 10 cases. *Shanghai kou qiang yi xue=Shanghai journal of stomatology.* 2005;14:476-478.
65. Jensen J, Sindet-Pedersen S, Simonsen EKA. Comparative study of treatment of keratocysts by enucleation or enucleation combined with cryotherapy: a preliminary report. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery.* 1988;16:362-365.
66. Partsch C. Über kiefercysten. *Deutsche Monatsschrift Fur Zahnheilkunde.* 1892;10:271. Quoted from Pogrel MA. Decompression and marsupialization as a treatment for the odontogenic keratocyst. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am.* 2003;15:415-427



67. Partsch C. Zur behandlung der kieferzysten. Deutsche Monatsschrift Fur Zahnheilkunde. 1910;28:252. Quoted from Pogrel MA. Treatment of Keratocysts: The Case for Decompression and Marsupialization. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63:1667-1673
68. Tucker WM, Pleasants JE, MacComb WS. Decompression and secondary enucleation of a mandibular cyst: report of case. *J Oral Surg.* 1972;30:669-673.
69. Marker P, Brondum N, Clausen P, Bastian HL. Treatment of large odontogenic keratocysts by decompression and later cystectomy. A long-term follow-up and a histologic study of 23 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod.* 1996;82:122-131.
70. Seward MH, Seward GR. Observations on Snawdon's technique for the treatment of cysts in the maxilla. *Br. J. Oral Surg.* 1969;6:149.
71. August M, Faquin WC, Troulis MJ, Kaban LB. Dedifferentiation of odontogenic keratocyst epithelium after cyst decompression. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61:678-83; discussion 683-684.
72. Wushou A, Zhao YJ and Shao ZM. Marsupialization is the optimal treatment approach for keratocystic odontogenic tumour. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery.* 2014;42:1540-1544.
73. Ninomiya T, Kubota Y, Koji T, Shirasuna K. Marsupialization inhibits interleukin-1alpha expression and epithelial cell proliferation in odontogenic keratocysts. *J Oral Pathol Med.* 2002;31:526-533.
74. Brannon RB. The odontogenic keratocyst. A clinicopathologic study of 312 cases. Part I. Clinical features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1976;42:54-72.
75. Brondum N, Jensen VJ. Recurrence of keratocysts and decompression treatment. A long-term follow-up of forty-four cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;72:265-269.
76. Anand VK, Arrowood JP, Krolls SO. Odontogenic keratocyst: a study of 50 patient. *Laryngoscope;*1995;105:14-16.
77. Ward TG, Cohen B. Squamos carcinoma in a mandibular cyst, *Br J Oral Surg.*1963;1:8-12.

78. Vickers RA, Gorlin RJ. Ameloblastoma: Delineation of early histopathologic features of neoplasia. *Cancer*. 1970;26:699-710.
79. High AS, Robinson PA, Klein CE. Discrimination of parakeratinised odontogenic keratocysts from other odontogenic and non-odontogenic cyst types by expression of a 38 k-D cell surface glycoprotein. *J Oral Pathol Med*. 1993;22:363-371.
80. Cawson RA, Odell EW: *Essential of oral pathology and oral medicine. Sixth Ed.* Edinburgh: Churchill Livingstone, 1998: 108.
81. Kari L. Martin. *Tumors of the Skin*. 20<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Nelson Textbook of Pediatrics; 2016:3235-3238.
82. Gu XM, Zaho HS, Sun LS, Li TJ. PTCH mutations in sporadic and Gorlin syndrome related odontogenic keratocysts, *J Dent Res*. 2006;85: 859-863.
83. Todd R, August M. Molecular approaches to the diagnoses of sporadic and nevoid basal cell carcinoma syndrome-associated odontogenic keratocyst. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2003;15:447-461.
84. Richard C, Jordan K. Histology and ultrastructural features of the odontogenic keratocyst, *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2003;15:325-333.
85. Lindeboom JAH, Kroon FHM, Vires Jan de, Van der AH. Multiple Recurrent and novo Odontogenic Keratocysts Associated with Oral-facial-digital syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003;95:458-462.
86. Gorlin RJ, Psaume J: Orodigitofacial dysostosis – a new syndrome. Study of 22 cases. *J Pediatr*. 1962;61:520-530.
87. Pérez-Oller L, Torra R, Coll E, Cofán F., Nicolau C., and Darnell A.: Síndrome orofaciodigital tipo I coexistente con enfermedad renal quística presentado en forma de insuficiencia renal crónica. *Nefrología*. 1999;19:467-471.
88. Feather SA, Woolf A, Donnai D, Malcolm Sinter RM: The oral-facial-digital syndrome type 1 (OFD1), a cause of polycystic kidney disease and associated malformations, maps to Xp22.2-Xp22.3. *Hum Mol Genet*. 1997;6:1163-1167
89. Annagür A, Altınhan H, Ertuğrul S, Örs R. Oro-fasio-digital sendrom 1. *Selçuk Tıp Dergisi*. 2009;25:211-214.

90. Wicki A, Christofori G. The potential role of podoplanin in tumour invasion. *Br.J.Cancer.* 2007;96:1–5.
91. Farr A, Nelson A, Hosier S. Characterization of an antigenic determinant preferentially expressed by type I epithelial cells in the murine thymus. *J. Histochem. Cytochem.* 1992;40,651–664.
92. Jillian A, Sophie EA, Shannon JT. Podoplanin: emerging functions in development, the immun system, and cancer. *Front Immunol.* 2012;3:283.
93. Scholl FG, Gamallo C, Vilaró S, Quintanilla M. Identification of PA2.26 antigen as a novel cell surface mucin-type glycoprotein that induces plasma membrane extensions and increased motility in keratinocytes. *J. Cell Sci.* 1999;112( 24),4601–4613.
94. Nose K, Saito H, Kuroki T. Isolation of a gene sequence induced later by tumor-promoting 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate in mouse osteoblastic cells (MC3T3-E1) and expressed constitutively in ras-transformed cells. *Cell Growth Differ.* 1990;1,511–518.
95. Kato Y, Fujita N, Kunita A, Sato S, et al. Molecular identification of Aggrus/T1 alpha as a platelet aggregation-inducing factor expressed in colorectal tumors. *J. Biol.Chem.* 2003;278,51599– 51605.
96. Breiteneder-Geleff S, Matsui K, Soleiman A, et al. Podoplanin, novel 43-kd membrane protein of glomerular epithelial cells is down-regulated in puromycin nephrosis. *Am.J.Pathol.* 1997;151, 1141–1152.
97. Bertozzi CC, Schmaier AA, Mericko P, et al. Platelets regulate lymphatic vascular development through CLEC-2-SLP-76 signaling. *Blood* 2010;116:661–670.
98. Dumoff KL, Chu CS, Harris EE, Holtz D, Xu X, Zhang PJ, et al. Low podoplanin expression in pretreatment biopsy material predicts poor prognosis in advanced-stage squamous cell carcinoma of the uterine cervix treated by primary radiation. *Modern Pathology.* 2006;19:708–16.
99. Tsuneki M, Maruyama S, Yamazaki M, Cheng J, Saku T. Podoplanin expression profiles characteristic of odontogenic tumor-specific tissue architectures. *Pathology Research and Practice.* 2012;208:140–146.

100. Gonzalez-Alva P, Tanaka A, Oku Y, et al. Enhanced expression of podoplanin in ameloblastomas. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2009;39:103–109.
101. Gonzalez-Alva P, Inoue H, Miyazaki Y, Tsuchiya H, Noguchi Y, Kikuchi K, et al. Podoplanin expression in odontomas: clinicopathological study and immunohistochemical analysis of 86 cases. *Journal of Oral Science*. 2011;53:67–75.
102. Okamoto E, Kikuchi K, Miyazaki Y, et al. Significance of podoplanin expression in keratocystic odontogenic tumor. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2009;39:110–114.
103. Zustin J, Scheuer HA, Friedrich RE. Podoplanin expression in human tooth germ tissues and cystic odontogenic lesions: an immunohistochemical study. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2010;39:115–120.
104. Tjioe KC, Oliveira DT, Soares CT, et al. Is podoplanin expression associated with the proliferative activity of ameloblastomas? *Oral Diseases*. 2012;18:673–679
105. Adriana DSC, Tjioe KC, Faustino SES, et al. Immunolocalization of podoplanin in benign odontogenic tumours with and without ectomesenchyme. *Archives of oral biology*. 2013;58:408–415.
106. Sawa Y, Iwasawa K, Ishikawa H. Expression of podoplanin in the mouse tooth germ and apical bud cells. *Acta Histochemica et Cytochemica*. 2008;41:121–126.
107. Martin-Villar E, Scholl FG, Gamallo C, et al. Characterization of human PA2.26 antigen (T1alpha-2, podoplanin), a small membrane mucin induced in oral squamous cell carcinomas. *International Journal of Cancer*. 2005;113:899–910.
108. Friedrich RE, Scheuer HA, Zustin J: Expression of podoplanin in nevoid basal cell carcinoma syndrome-associated keratocystic odontogenic tumours. *Anticancer Res* 2012;32:2125–2127.
109. Oliveira D.T., Santis L.P., Assao A., et al. The relationship between ezrin and podoplanin expressions in keratocystic odontogenic tumors. *BMC Oral Health*. 2014;14:150.
110. Caetano Ados S, Tjioe KC, Faustino SES, et al. Immunolocalization of podoplanin in benign odontogenic tumours with and without ectomesenchyme. *Archives of Oral Biology*. 2013;58:408–415.

111. Zhang X, Wang J, Ding X, et al. Altered expression of podoplanin in keratocystic odontogenic tumors following decompression. *Oncology letters*. 2014;7:627-630.
112. Kalof AN, Cooper K. D2-40 Immunohistochemistry—So Far! *Adv Anat Pathol*. 2009;16:62–64.
113. Cooper JA, Bowen-Pope DF, Raines E, Ross R, Hunter T. Similar effects of platelet--derived growth factor and epidermal growth factor on the phosphorylation of tyrosine in cellular proteins. *Cell*. 1982;31:263-273.
114. Bretscher A. Purification of the intestinal microvillus cytoskeletal proteins villin, fimbrin, and ezrin. *Methods Enzymol*. 1986;134:24-37.
115. Sato N, Funayama N, Nagafuchi A, Yonemura S, Tsukita S, Tsukita S. A gene family consisting of ezrin, radixin and moesin. Its specific localization at actin filament/plasma membrane association sites. *J Cell Sci*. 1992;103:131-143.
116. Lan M, Kojima T, Murata M, Osanai M, Takano K, Chiba H, Sawada N. Phosphorylation of ezrin enhances microvillus length via a p38 MAP-kinase pathway in an immortalized mouse hepatic cell line. *Europe PMC*. 2006;312:111-120.
117. Pakkanen R, Hedman K, Turunen O, WahlstrSm T, Vaheri A: Microvillus-specific Mr75 000 surface protein of human choriocarcinoma cells. *J Histochem Cytochem*. 1987;35:809-816.
118. Bretscher A. Microfilament structure and function in the cortical cytoskeleton. *Annu Rev Cell Biol*. 1991;4:337-374.
119. Berryman M, Franck Z, Bretscher A: Ezrin is concentrated in the apical microvilli of a wide variety of epithelial cells whereas moesin is found primarily in endothelial cells. *J Cell Sci*. 1993;105:1025-1043.
120. Algrain M, Turunen O, Vaheri A, Louvard D, Arpin M: Ezrin contains cytoskeleton and membrane binding domains accounting for its proposed role as a membrane-cytoskeletal linker. *J Cell Bio*. 1993;120:129-139.
121. Bretscher A. Rapid phosphorylation and reorganization of ezrin and spectrin accompany morphological changes induced in A-431 cells by epidermal growth factor. *J Cell Bio*. 1989;108:921-930.

122. Krieg J, Hunter T: Identification of two major epidermal growth factor-induced tyrosine phosphorylation sites in the microvillar core protein ezrin. *J Biol Chem.* 1992;267:19258-19265.
123. Berryman M, Gary R, Bretscher A: Ezrin oligomers are major cytoskeletal components of placental microvilli: a proposal for their involvement in cortical morphogenesis. *J Cell Biol.* 1995;131:1231-1242.
124. Okani H, Takaishi K, Sasaki T, Takai Y: Rho regulates association of both ERM family and vinculin with the plasma membrane in MDCK cells. *Oncogene.* 1997, 14:1705-1713.
125. Orian-Rousseau V, Morrison H, Matzke A, et al. Hepatocyte growth factor-induced Ras activation requires ERM protein linked to both CD44v6 and F-actin. *Mol Biol Cell.* 2007;18:76-83.
126. Saito S, Yamamoto H, Mukaisho K, Sato S, Higo T, Hattori T, Yamamoto G, Sugihara H: Mechanisms underlying cancer progression caused by ezrin overexpression in tongue squamous cell carcinoma. *PLoS ONE.* 2013;8:54881.
127. Dos Santos AA, Oliveira DT, Pereira MC, et al. Podoplanin and VEGF-C immunoreexpression in oral squamous cell carcinomas: prognostic significance. *Anticancer Res.* 2013;33:3969-3976.
128. Costa POP; Ecard M B.; Oliveira SP, et al. Estudo retrospectivo dos casos diagnosticados como ameloblastoma no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Antônio Pedro entre 1997 e 2007. *Bras Patol Med Lab.* 2008;44:441-447.
129. GeneTEch Corporation. Ezrin antibody (N2C2), Internal. <http://www.genetex.com/Ezrin-antibody-N2C2-Internal-GTX111709.html>. Erişim 20.06.2017.
130. Gomez RS, De Marco L. Possible molecular approach to the treatment of odontogenic keratocyst. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;99:527-8.
131. Kumamoto H, Ooya K. Immunohistochemical detection of insulin-like growth factors, platelet-derived growth factor, and their receptors in ameloblastic tumors. *J Oral Pathol Med.* 2007;36:198-206.

132. Malcic A, Jukic S, Anic I, Pavelic B, Kapitanovic S, Kruslin B ve ark. Alterations of FHIT and P53 genes in keratocystic odontogenic tumor, dentigerous and radicular cyst. *J Oral Pathol Med.* 2008;37:294-301.
133. Stoll C, Stollenwerk C, Riediger D, Mittermayer C, Alfer J. Cytokeratin expression patterns for distinction of odontogenic keratocysts from dentigerous and radicular cysts. *J Oral Pathol Med.* 2005;34:558-564.
134. Poomsawat S, Punyasingh J, Vejchapipat P. Immuno-histochemical expression of p53 protein and iNOS in odontogenic cysts. *J Med Assoc Thai.* 2009;92:952-960.
135. Awni S, Conn B. Decompression of keratocystic odontogenic tumors leading to increased fibrosis, but without any change in epithelial proliferation. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology.* 2017;123: 634-644.
136. Clark P, Marker P, Bastian HL, Krogdahl A. Expression of p53, Ki-67, and EGFR in odontogenic keratocysts before and after decompression. *Journal of oral pathology & medicine.* 2006;35:568-572
137. Gomes CC, Guimaraes LM, Diniz MG, Gomez RS. Molecular alterations in odontogenic keratocysts as potential therapeutic targets. *J oral pathol and med.* 2017:1-6
138. Slootweg P. p53 protein and Ki-67 reactivity in epithelialodontogenic lesions. An immunohistochemical study. *J Oral Pathol Med.* 1995;24:393–397.
139. Ogden GR, Chisholm DM, Kiddie RA, Lane DP. p53protein in odontogenic cysts: increased expression in someodontogenic keratocysts. *J Clin Pathol.* 1992;45: 1007–1010.
140. Naruse T, Yamashita K, Yanamoto S, et al. Histopathological and immunohistochemical study in keratocystic odontogenic tumors: Predictive factors of recurrence. *Oncology Letters.* 2017;13:3487-3493.
141. Schlieve T, Miloro M, Kolokythas A. Does decompression of odontogenic cysts and cystlike lesions change the histologic diagnosis? *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72: 1094–1105.
142. Enislidis G, Fock N, Sulzbacher I, Ewers R. Conservative treatment of large cystic lesion of the mandible: a prospective study of the effect of decompression. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 42:546–550

143. Nakamura N, Mitsuyasu T, Mitsuyasu Y. Marsupialization for odontogenic keratocysts: long-term follow-up analysis of the effects and changes in growth characteristics. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2002;94:543.
144. Brajić I, Škodrić S, Milenković S, et al. Survivin, cyclin D1, and p21hras in keratocystic odontogenic tumors before and after decompression. *Oral diseases.* 2016;22:220-225.
145. 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. *Oral Oncol.* 2002;38:407-415.
146. Eyüpoğlu E. *Keratokist ve radiküler kistlerin ki-67, pcna, P53 varlığı açısından histopatolojik olarak değerlendirilmesi.* İstanbul, İstanbul Üniversitesi, 2011.
147. Piattelli A, Fioroni M, Santinelli A, Rubini C. P53 protein expression in odontogenic cysts. *J Endod.* 2001;27:459-461.
148. Li TJ, Browne RM, Matthews JB. Expression of epidermal growth factor receptors by odontogenic jaw cysts. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1993;423:137-144.
149. Arpin M, Chirivino D, et al. Emerging role for ERM proteins in cell adhesion and migration. *Cell Adh Migr.* 2011;5:199–206.
150. Madan R, Brandwein-Gensler M., et al. Cytoplasmic ezrin has prognostic significance for head and neck squamous cell carcinoma. *Head and Neck.* 2006;28:1018-1027
151. Schlecht NF, Brandwein-Gensler M, Smith RV, Kawachi N, Broughel D, Lin J, et al. Cytoplasmic ezrin and moesin correlate with poor survival in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck Pathol.* 2012;6:232–243.
152. IHC WORLD's corporation. "Introduction to immunohistochemistry" <http://www.ihcworld.com/introduction.htm>. Erişim 28.06.2017.
153. Cao W, Hashibe M, Rao JY, Morgenstern H, Zhang ZF. Comparison of methods for DNA extraction from paraffin-embedded tissues and buccal cells. *Cancer Detect Prev.* 2003;27:397-404.



154. Coombs NJ, Gough AC, Primrose JN. Optimisation of DNA and RNA extraction from archival formalin-fixed tissue. *Nucleic Acids Res.* 1999;27:e12.
155. Shi SR, Datar R, Liu C, Wu L, Zhang Z, Cote RJ, Taylor CR. DNA extraction from archival formalin-fixed, paraffin-embedded tissues: heat- induced retrieval in alkaline solution. *Histochem Cell Biol.* 2004;122:211-2188.
156. Demirkol Ö. Odonto jenik keratokistlerin tedavisinde klinik, radyolojik ve histolojik bulguların etkinliğinin retrospektif olarak değerlendirilmesi. Doktora Tezi, 2010 Yeditepe Üniversitesi.
157. Guler N, Şençift K, Demirkol Ö. Conservative management of keratocystic odontogenic tumors of jaws. *The Scientific World Journal.* 2012;14:475-481.
158. El-Hajj G, Anneroth G. Odontogenic keratocysts-a retrospective clinical and histologic study. *International Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery.* 1996;25:124-129.
159. Dong Q, Pan S, Sun LS, Li TJ. Orthokeratinized odontogenic cyst: A clinicopathologic study of 61 cases. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134:271–275.
160. Lo Muzio L., Mascitti M., et al. Cystic lesions of the jaws: a retrospective clinicopathologic study of 2030 cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology.* 2017. doi: 10.1016/j.oooo.2017.04.006.
161. Kakarantza-Angelopoulou E, Nicolatou O. Odontogenic keratocysts: clinicopathologic study of 87 cases. *J Oral Sci.* 1990;48:593-599.

## EK: YTÜ Etik Kurul Raporu



T.C. YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ

Sayı : 37068608-6100-15-1289  
Konu: Klinik Araştırmalar  
Etik kurul Başvurusu hk.

24/11/2016

İlgili Makama (Osman Çetin)

Yeditepe Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Doç. Dr. Ceyda Özçakar Tomruk'un sorumlu olduğu "**Odontojenik Keratokistik Tümörlerde Marsüpyalizasyon Yöntemi ile Tedavi Edilen Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Ezrin ve Podoplanin Seviyelerinin İmmünokimyasal Boyanma Yoğunluğunun Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi**" isimli araştırma projesine ait Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (KAEK) Başvuru Dosyası ( **1276** kayıt Numaralı KAEK Başvuru Dosyası ), Yeditepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından **23.11.2016** tarihli toplantıda incelenmiştir.

Kurul tarafından yapılan inceleme sonucu, yukarıdaki isimi belirtilen çalışmanın yapılmasının etik ve bilimsel açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir ( **KAEK Karar No: 679** ).

Prof. Dr. Turgay ÇELİK

Yeditepe Üniversitesi  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

## EK 13. ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Adı	Osman	Soyadı	ÇETİN
Doğum Yeri	Burdur	Doğum Tarihi	29.08.1984
Uyruğu	Türk	TC Kimlik No	36733040242
E-mail	drosmancetin@hotmail.com	Tel	0535 732 91 37

### Öğrenim Durumu

Derece	Alan	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora		Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2017
		Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi	
Lisans		Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği	2010
Lise	-	Özel Devran Lisesi	2002

Bildiği Yabancı Dilleri	Yabancı Dil Sınav Notu ( *)
İngilizce	68,75

\*Başarılımış birden fazla sınav varsa(KPDS, ÜDS, TOEFL; EELTS vs), tüm sonuçlar yazılmalıdır

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Diş Hekimliği	Alibey Hospital	2010
Diş Hekimliği	Dentavrasya Ağız ve Diş Sağlığı Polikliniği	2013 - 2017

### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	İyi
Adobe Reader	İyi

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

### Bilimsel Çalışmaları

SCI, SSCI, AHCI indekslerine giren dergilerde yayınlanan makaleler


Diğer dergilerde yayınlanan makaleler


Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında ( *Proceedings*) basılan bildiriler


Hakemli konferans/sempozyumların bildiri kitaplarında yer alan yayınlar


Diğer (Görev Aldığı Projeler/ Sertifikaları/Ödülleri)
