

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

ASEMPTOMATİK GÖMÜLÜ ÜÇÜNCÜ MOLAR
DİŞ FOLLİKÜLÜNDE ODONTOJENİK EPİTELİN
PROLİFERATİF POTANSİYELİNİN ve MÜSİNÖZ
HÜCRE PROSOPLAZİSİNİN VARLIĞININ
BELİRLENMESİ

MASTER TEZİ

DİŞ HEKİMİ

FATİH CABBAR

DANIŞMAN

Doç. Dr. NURHAN GÜLER

İSTANBUL - 2006

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

ASEMPTOMATİK GÖMÜLÜ ÜÇÜNCÜ MOLAR
DİŞ FOLLİKÜLÜNDE ODONTOJENİK EPİTELİN
PROLİFERATİF POTANSİYELİNİN ve MÜSİNÖZ
HÜCRE PROSOPLAZİSİNİN VARLIĞININ
BELİRLENMESİ

MASTER TEZİ

DİŞ HEKİMİ

FATİH CABBAR

DANIŞMAN

Doç. Dr. NURHAN GÜLER

İSTANBUL - 2006

ÖZET

Cabbar F. Asemptomatik Gömülü Üçüncü Molar Diş Follikülünde Odontojenik Epitelin Proliferatif Potansiyelinin ve Müsinöz Hücre Prosoplazisinin Varlığının Belirlenmesi. Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Master Tezi, İstanbul 2006. Diş kaynaklı inflamatuvar ve gelişimsel kist epitelinin primer olarak skuamöz epitelden oluştuğu, odontojenik kist epitelindeki müsinöz ve siliyalı hücrelerin kökeninde prosoplazi olduğu ancak biyolojik önemi ve nedenleri tam olarak bilinmemektedir. Ağız epitel hücrelerinin proliferasyon hızlarındaki değişimler, odontojenik epitel artıkları, dental follikül (DF) ve ağız mukozasının yüzey epitelinden gelişebilen kistler ve tümörlerin patogeneğinde önemli rol oynayabilmektedir. Bu çalışmanın amacı, radyografik olarak asemptomatik gömülü üçüncü molar dişlerin (GÜMD) DF'lerinde müsinöz hücre prosoplazisini (MHP) ve Ki-67 ve MCM-2 proliferasyon markerları kullanılarak proliferatif potansiyellerinin belirlenmesi ve bu dişlerin folliküllerinde tümör ve kist gelişim potansiyeli belirlenerek tüm GÜMD'lerin çıkarılmasına ilişkin farklı görüşlere ışık tutmaktır. Çalışma yaşları 16 ile 69 arasında değişen (28,20±11,89), klinik ve radyolojik olarak asemptomatik alt GÜMD tespit edilen, 39'u kadın 15'i erkek toplam 54 hastanın 59 DF'si üzerinde yürütüldü. Yaşları 18 ile 69 arasında değişen (30,54±13,89) 7'si kadın 6'sı erkek toplam 13 hastadan GÜMD operasyonu sırasında alınan 13 sağlıklı dişeti örneğiyle kontrol grubu oluşturuldu. Paralel teknikte elde edilen periapikal radyografiler Scion Image Viewer programı kullanılarak DF genişliği 2,5 mm'nin altında olan dişler çalışmaya dahil edildi. 59 DF'nin 33'ünde (%55,9) çok katlı yassı epitel saptandı ve bu epiteldeki skuamöz değişimlerin 20'si (%54,1) 20 ile 29 yaş grubunda izlendi. MHP 59 DF'in 7'sinde (%11,9) ve en sık mezioangular ve vertikal pozisyonda (%9,4 ve %15,8), klas II ilişkide (%13,5) ve pozisyon B ve C'de (%11,1 ve %13) olan GÜMD'lerde izlendi. Ki-67

ekspresyonu (Dişeti $6,15 \pm 3,18$ ve DF $10,53 \pm 5,77$), MCM-2 ekspresyonuna göre (Dişeti $4,46 \pm 1,39$ ve DF $5,89 \pm 2,89$) daha yüksek değerlerde bulundu. Bazal membran, musinöz, çok katlı yassı epitel ve inflamasyonun izlendiği epitellerde her iki proliferasyon markerının ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,01$). Asemptomatik GÜMD'lerin DF'sinde skuamöz epiteldeki değişimin bir metaplazi olduğu, aktif olarak proliferere olabileceği, müsinöz hücre prosoplazisinin follikülün değişim potansiyelinin bir göstergesi olabileceği, DF'nin mezenkimal komponentlerinde izlenen inflamasyonun odontojenik epitel yapıların hücre turnoverını arttırarak proliferasyonu gösterebildiğinden profilaktik olarak bu dişlerin çekilmesi gerektiği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Gömülü üçüncü molar diş, dental follikül, Ki-67, MCM-2

ABSTRACT

Cabbar F., Determination of Potential of Cellular Proliferation and Mucous Cell Prosoplasia in the Odontogenic Epithelia of the Dental Follicle of the Asymptomatic Impacted Third Molars Yeditepe University Health Sciences Institute MSc Thesis in Oral Surgery, İstanbul, 2006. It has well known that the epithelium of inflammatory and developmental cyst arised from tooth is primarily composed of squamous epithelium and the presence of mucous and ciliated cells in the epithelial linings of odontogenic cysts is to be prosoplastic in origin but the cause and biological significance of this phenomenon is not certain. The changes in the proliferation rates of the epithelium cells of the oral odontogenic epithelium rests may play an important role in the pathogenesis of the cysts and tumors developed from the dental follicle (DF) and the surface epithelia of oral mucosa. The aim of this study is to determine mucous cell prosoplasia (MCP) and proliferative potentials by using Ki-67 and MCM-2 proliferation markers in DF of radiographically asymptomatic impacted third molar teeth (ITMT) and to determine whether there is any necessity for the removal of all impacted third molar by detecting the potential of the developing cysts and tumors of its DF. This study involved 59 DF of 54 patients (39 female and 15 male) ranging 16 to 69 (mean age $28,20 \pm 11,89$ years) referred for clinically and radiologically asymptomatic lower ITMT. Thirteen healthy gingival tissues obtained during the ITMT operation in 13 patients (7 female and 3 male, mean age $(30,54 \pm 13,89)$, ranging 18 to 69) served as a control group. The widths of all DF on periapical radiographs obtained by parallel technique and scanned by using the Scion Image Viewer program were measured and DF width below 2,5 mm was included in the study. Squamous epithelia was detected in 33 (55,9%) of 59 DF and of 20 (54,1%) DF with squamos changes was observed between 20 and 29 years. MCP was observed in 7 of 59 DF (11,9%) and most frequently in mesioangular and vertical position (9,4% and 15,8%),

class II (13,5%) and the position B and C (11,1% and 13%). Ki-67 expression was found to have higher values than MCM-2 expression in both controls and DF (respectively, $6,15 \pm 3,18$ and $10,53 \pm 5,77$ and $4,46 \pm 1,39$ and DF $5,89 \pm 2,89$). The expression of both proliferation markers in the basal membrane, the epithelium of mucous, squamous and inflammation were statistically significant ($p < 0,01$). It was concluded that the squamous epithelia in DF of asymptomatic ITMT's might be prosoplastic in origin, actively to be proliferated, and MCP may be as a indicator for the differentiation potential of the follicle and that the inflammation observed in the mesenchymal components of DF upregulate the cell turnover of odontogenic epithelium and lead to proliferation. Based on these observations we agree with prophylactically removal of ITMT.

Keywords: Impacted third molar, dental follicle, Ki-67, MCM-2

TEŞEKKÜR

Öğrencilik yıllarımdan başlayarak eğitimimde büyük emeği olan, bu çalışmanın gerçekleşmesinde aşırıya kaçan isteklerimde bile benden imkanlarını ve güler yüzünü esirgemeyen, desteğini hep hissettiğim Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı Sayın **Prof. Dr. M. Kemal Şençift'e**,

İlk diş çekimimden master eğitimimin sonuna kadar hep yanımda olan, akademisyenliğin ilk adımlarını atmamı sağlayan, çalışmalarım esnasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, emeğini ve desteğini bir an olsun esirgemedi büyük özverilerde bulunarak bu çalışmanın gerçekleşmesini sağlayan, fikir ve aydın görüşlerine çok değer verdiğim, bir eğitimci olarak kendime örnek aldığım sevgili hocam ve tez danışmanım Sayın **Doç. Dr. Nurhan Güler'e**,

Teknolojinin en iyi imkanları ile donatılmış, Yeditepe Üniv. Diş Hekimliği Fakültesini Türk Diş Hekimliğine kazandıran ve bizlere bu fakültede master yapma imkanı tanıyan dekanımız Sayın **Prof. Dr. Türker Sandallı'ya**,

Çalışmanın tamamlanması ve yorumlanması için bana kapılarını açan, sorularımı hiç sıkılmadan sabırla yanıtlayan, engin bilgilerini benimle paylaşan başta Sayın **Prof. Dr. Sedat Çöloğlu** ve Sayın **Yrd. Doç. Dr. Nil Çomunoğlu** olmak üzere tüm Yeditepe Üniv. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı çalışanlarına,

Tez çalışmama gönüllü olarak yardımcı olan benimle birlikte yorulup zor anlar yaşayan arkadaşım **Dt. Yasin Akın'a**,

Tüm bu zorlu çalışmalar esnasında beni yalnız bırakmayıp desteğini esirgemeyen tüm Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı çalışma arkadaşlarıma,

Yaşamımın her döneminde yanımda olup gösterdikleri sevgi, anlayış ve güvenle, sıcaklıklarını hiç kaybetmediğim, iyi bir eğitim almam için gereken tüm maddi ve manevi desteği benden bir an olsun esirgemeyen ve bu günlere gelmemde büyük emekler sarfeden annem **Cahide Cabbar'a**, babam **Ahmet Cabbar'a** ve ablam **Demet Cabbar'a**,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	viii
İÇİNDEKİLER	x
KISALTMALAR ve SİMGELER	xii
ŞEKİLLER	xiv
RESİMLER	xv
TABLolar	xvi
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
2.1. Üçüncü Molar Dişlerin Evrim ve Gelişimleri	4
2.2. Üçüncü Molar Dişlerin Sınıflandırılması	6
2.3. Gömülü Üçüncü Molar Dişlerin Çekim Endikasyonları	7
2.3.1 Terapodik Çekim Endikasyonları	8
2.3.2 Profilatik Çekim Endikasyonları	9
2.4. Dental Follikül	14
2.5. Hücre Bölünmesi	23
2.5.1 Hücre Siklusu	26
2.6. Ki-67	29
2.7. Minichromosome Maintenance Proteinleri	34

	Sayfa
MATERYAL VE METOD	
3.1. Materyal	36
3.2. İstatistiksel Analiz	41
BULGULAR	43
TARTIŞMA	66
SONUÇLAR	82
KAYNAKLAR	84
EK-1: Etik Kurul Onay Belgesi	
EK-2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	
EK-3: Hasta Kayıt Formu	
ÖZGEŞMİŞ	

KISALTMALAR ve SİMGELER

µm	mikronmetre
AgNOR	Argyrophilic Nucleolar Organizer Regions
ATP	Adenozin Tri-Fosfat
C°	Derece Celcius
cm²	santimetre kare
DF	Dental Follikül
DK	Dentigeröz Kist
DNA	Deoksiribonükleik Asit
GOK	Glandüler Odontojenik Kist
GOT	Glandüler Odontojenik Tümör
GÜMD	Gömülü Üçüncü Molar Diş
M	Mitoz
MCM	Minichromosome Maintenance Proteinleri
MEA	Malessez Epitel Artıkları
MHP	Müsinöz Hücre Prosoplazisi
MIB-1	Monoklonal Antikor
MK	Mukoepidermoid Karsinom
mm	milimetre
NICE	National Institute of Clinical Excellence
NIH	National Institute of Health
ORC	Origin Recognition Complex

PCNA	Proliferating Cell Nuclear Antigen
PEH	Psödoepitelomatöz Hiperplazi
RNA	Ribonükleik Asit
SHK	Skvamöz Hücreli Karsinom
SMK	Santral Mukoepidermoid Karsinom
SOT	Skvamöz Odontojenik Tümör
TBS	Trisitat Buffer Solüsyonu
TNF-α	Tümör Süpresör Faktör-Alfa

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1. Mitoz hücre bölünmesi	25
Şekil 2.2. Hücre siklusu ve evreleri	27
Şekil 3.1. GÜMD'ün sagittal düzlem ilişkisine göre Pell ve Gregory sınıflaması	37
Şekil 3.2. GÜMD'ün klas ilişkisine göre Pell ve Gregory sınıflaması	38
Şekil 3.3. GÜMD'ün pozisyonuna göre Pell ve Gregory sınıflaması	38
Şekil 4.1. Dişetinde Ki-67 ve MCM-2 ekspresyonları	56
Şekil 4.2. Ki-67 ve MCM-2 ekspresyonlarının GÜMD'ün sagittal düzlem ilişkisine göre dağılımı	60
Şekil 4.3. Ki-67 ve MCM-2 ekspresyonlarının GÜMD'ün klas ilişkisine göre dağılımı	61
Şekil 4.4. Ki-67 ve MCM-2 ekspresyonlarının GÜMD'ün pozisyonuna göre dağılımı	61
Şekil 4.5. Ki-67 ekspresyonunun epitel ve bağ dokusu komponentlerindeki dağılımı	63
Şekil 4.6. MCM-2 ekspresyonunun epitel ve bağ dokusu komponentlerindeki dağılımı	63

RESİMLER

	Sayfa
Resim 3.1. Paralel teknik ile periapikal radyografinin alınması	39
Resim 3.2. Scion Image Viewer programının kullanımı	40
Resim 4.1. Müsin üreten hücrelerden oluşan epitel	46
Resim 4.2. İlkel odontojen epitel hücrelerinden oluşan örtü	46
Resim 4.3. Çok katlı yassı epitel içinde globüler oluşumlar	47
Resim 4.4. Glandüler yapılar oluşturan odontojen epitel	47
Resim 4.5. Sementikel izlenimi veren kalsifikasyon	48
Resim 4.6. Yoğun inflamasyon ve odontojen epitel proliferasyonu	48
Resim 4.7. Odontojenik epitel artıkları	49
Resim 4.8. Dişeti epitelinde Ki-67 ile boyama	57
Resim 4.9. Dişeti epitelinde MCM-2 ile boyama	57
Resim 4.10. Çok katlı epitelde Ki-67 ile boyama	58
Resim 4.11. Çok katlı epitelde MCM-2 ile boyama	58
Resim 4.12. Müsin içeren epitel hücrelerinde Ki-67 ile boyama	64
Resim 4.13. Glandüler yapılar oluşturan odontojen epitelde MCM-2 ile boyama	64
Resim 4.14. İlkel odontojen epitelde Ki-67 ile boyama	65

TABLolar

	Sayfa
Tablo 4.1. Dişeti ve DF'lerin klinik bulgulara göre dağılımı	43
Tablo 4.2. GÜMD'lerin Pell ve Gregory sınıflamasına göre dağılımı	44
Tablo 4.3. Dişeti ve DF'nin epitelyal komponentinin histolojik bulguları	45
Tablo 4.4. Dişeti ve DF'nin mezenkimal komponentinin histolojik bulguları	45
Tablo 4.5. GÜMD'lerin sınıflamasının yaş gruplarına göre dağılımı	50
Tablo 4.6. DF'nin epitel dokusunun yaş gruplarına göre dağılımı	50
Tablo 4.7. DF'nin bağ dokusunun yaş gruplarına göre dağılımı	51
Tablo 4.8. DF'nin epitel ve bağ dokusunun cinsiyete göre dağılımı	52
Tablo 4.9. DF'nin epitel ve bağ dokusu ile GÜMD'ün sagittal düzlem ilişkisi	53
Tablo 4.10. DF'nin epitel ve bağ dokusu ile GÜMD'ün klas ilişkisi	54
Tablo 4.11. DF'nin epitel ve bağ dokusu ile GÜMD'ün pozisyon ilişkisi	55
Tablo 4.12. DF ve dişetlerinde Ki-67 ve MCM-2 ekspresyonları	56
Tablo 4.13. Yaş gruplarına göre Ki-67 ve MCM-2 ekspresyonu	59
Tablo 4.14. Cinsiyetlere göre Ki-67 ve MCM-2 ekspresyonu	59
Tablo 4.15. Ki-67 ve MCM-2'nin GÜMD'ün lokalizasyonuna göre dağılımı	60

Tablo 4.16. DF'deki epitel ve bağ dokusunda Ki-67 ve MCM-2 ekspresyonu

62

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Oral cerrahide en yaygın cerrahi işlemlerden biri olan gömülü üçüncü molar dişlerin çekim endikasyonu 1979 yılında Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) konferansında bir konsensüs ile belirlenmiştir. Gömülü bir dişin terapötik ve profilaktik çekim endikasyonları kesin olarak belirlenmiş olsa da, asemptomatik dişlerin çekimi için genel bir görüş birliğine varılamamıştır. Dental radyografilerde sürmemiş veya gömülü kalmış dişler çevresinde radyolusent bir alan olarak görüntü veren dental follikül; diş kronunun içinde bulunduğu immatür bir doku olup, diş germelerinin ektomezental kısmını oluşturur. Esas yapısı kollajenöz fibröz konnektif doku olup histopatolojik olarak incelendiğinde follikül çevresi veya follikül içi epitel adacık ve zincirleri şeklinde karşımıza çıkan genellikle küboidal, bazen poligonal hücrelerden oluşmaktadır. Normal follikülde skuamöz yapıda çevre epitel dokusuna rastlanmamakla birlikte ilerleyen yaşlarda skuamöz epitel transformasyonunun belirgin bir şekilde arttığı gösterilmektedir.

Odontojenik kistler dental follikülden veya dişlerin gelişimi esnasındaki epitel artıklarından (azalmış mine, Malessez, Hertwing kını ve Serres epitel artıkları) köken alırlar. Uzun yıllar dişin gömülü kalmasının, kist veya tümör geliştirme riskini daha da arttırdığı, kist epitelinden skuamöz hücreli karsinom veya mukoepidermoid karsinom gibi malignensilerin gelişebildiği ve bu malign transformasyonun görülme insidansının %1 ile %2 arasında olduğu bildirilmektedir. Klinik olarak asemptomatik olan ve radyografik olarak normal follikül özelliğine sahip üçüncü molar dişlerin folliküllerinin histolojik incelemelerinde daha fazla patolojinin izlendiği bildirilmektedir. Radyografik ve histolojik bulgular karşılaştırıldığında, follikül kalınlığı ile dental epitelin skuamöz değişimi arasında direkt bir ilişki bulunmadığı ancak yaşla follikülün kistik potansiyelinin arttığı gösterilmiştir.

Diş kaynaklı inflamatuvar ve gelişimsel kistlerin epitelinin primer olarak skuamöz epitelden oluştuğu ve müsinöz, siliyalı hücreler, para ve/veya ortho keratinizasyon ve hyalin formasyonu gibi değişik tipte metaplazi ve dejenerasyonun izlendiği bilinmektedir. Bununla birlikte kist epitelindeki müsinöz ve siliyalı hücrelerin kökeninde prosoplazi olduğu bilinmekte ancak biyolojik önemi ve nedenleri tam olarak bilinmemektedir. Müsinöz hücre prosoplazisi (MHP) belirlenen kistlerin, klinik olarak daha büyük boyutta olduğu ve daha agresif geliştiği belirtilmiştir. En sık izlenen ve malign transformasyon özeliği gösterebilen odontojenik tümörlerden biri olan ameloblastomada da MHP'ye rastlanmıştır. Santral mukoepidermoid karsinomanın MHP içeren odontojenik kistlerden gelişebildiğine de inanılmaktadır. Odontojenik kist ve tümörlerde MHP izlenmesi; odontojenik epitelde anormal patolojik değişim potansiyelini gösterebilmesine rağmen, lezyonların ayrıntılı bir histopatolojik ve immunohistokimyasal incelemesi bulunmamaktadır.

Ağız epitel hücrelerinin proliferasyon hızlarındaki değişimler; odontojenik epitel artıkları, dental follikül ve ağız mukozasının yüzey epitelinden gelişebilen kistler ve tümörlerin patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Bu hücrelerin proliferatif potansiyellerinin belirlenmesinde Ki-67, MIB-1, PCNA, AGNOR gibi klasik proliferasyon markerlarının kullanıldığı immunohistokimyasal araştırmalar yapılmıştır.

Ki-67 ekspresyonundaki artışın, ağız mukozasının erken dönem patolojik değişikliklerde rastlanan bir marker olduğu, normal epitel ile orta veya yüksek dereceli displazilerin ayırt edilmesinde güvenilir olabileceği bildirilmektedir. Ağız kavitesinin premalign ve malign lezyonlarında, lezyonun malignitesi arttıkça Ki-67 miktarının da arttığı gösterilmiştir. Dental follikülde Ki-67 ekspresyonunun belirlendiği tek bir çalışmada, proliferatif markerın ekspresyonu epitel yapılarının inflamatuvar değişikliklerinde olduğu gibi morfolojik özellikleriyle de düzenlendiği rapor edilmiştir. Ayrıca

inflamasyonun izlendiği folliküllerde daha yüksek ekspresyon gösterdiği, bu özelliğin dental folliküldeki epitel yapılarının hücre turnoverını arttırdığı ileri sürölmektedir.

Günümüzde kullanılan klasik proliferasyon markerlarının hücre siklusu hakkında sınırlı bilgi verdiği gösterildiğinden yeni markerların kullanımını gerektirmiştir. Yeni bir proliferasyon markerı olan Minichromosome maintenance proteinlerinin tamamı (MCM-2 ile 7) hücre siklusunda benzer etki mekanizmalarına sahiptir. Bütün ökaryotik hücreler için etkili olan MCM proteinleri DNA'ya bağlanarak bir prereplikatif kompleks oluşturur. MCM proteinlerinin bu önemli rolü, DNA replikasyonunu düzenleyen veya engelleyen onkojenler için potansiyel hedef haline gelmelerine neden olmaktadır. Normal dokulardaki hücrelerin proliferasyonlarının belirlenmesi ve displazik, neoplazik hücrelerin hücre siklusuna girdiklerinin gösterilmesinde güçlü bir marker olduğu kabul edilmektedir. Ancak ağız dokusunda MCM proteinleri gibi yeni proliferasyon markerlarının kullanarak hücre proliferasyonu hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı; gömülü üçüncü molar dişlerin dental foliküllerinin proliferatif potansiyellerinin incelenmesi ve bu dişlerin foliküllerinde tümör ve kist gelişim potansiyelini belirleyerek, tüm gömülü üçüncü molar dişlerin çıkarılmasına ilişkin farklı görüşlere ışık tutmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Üçüncü Molar Dişlerin Evrim ve Gelişimleri

Günümüzde 3. molar dişlerin gömülü kalmasında diş gelişimi sırasında geçirilen ateşli hastalıklar, polidonti ve radyasyon gibi birçok faktör rol oynamasına rağmen asıl etken; ramusun ön kenarı ile 2. molar dişin distal yüzü arasında yeterli mesafenin bulunmaması olarak tanımlanmaktadır. Modern insanda bu dişler için yeterli yerin olmayışı, çene kemiklerinin evrimi ile ilişkilendirilebilir (1).

Molar dişlerin gelişimiyle ilgili genetik çalışmalarda, 100 milyon yıl önce atalarımızın dünya üzerinde dört ayak üzerinde durdukları ve başın, vertebral kolona göre daha arka bir pozisyonda konumlandığı; avlanmak, yakalamak, düşmanlarla savaşmak, korunmak ve besinlerin çiğnenmesi gibi yaşamsal ihtiyaçları karşılamak için, çene kaslarının daha gelişmiş, çenelerin ise daha uzun ve kalın olduğu teorisi genel olarak kabul görmektedir (2). Hayatta kalmak için dişlere olan ihtiyaç, birkaç milyon yıl önce insanoğlunun iki ayak üzerinde hareket etmeye başlaması ve el ve kolların gelişmesi sonucu yapılan icatlar ile azalmaya başlamıştır. Ateşin bulunmasıyla insanların beslenme alışkanlıklarının çiğ ve sert gıdalardan pişmiş ve daha yumuşak gıdalara doğru değişmeye başlaması, çene kemiklerinin evrimindeki en önemli etkidir (3). Beslenme alışkanlığındaki bu değişim, çene kaslarının evriminde ve çene kemiklerinin küçülmesinde temel etken olarak kabul edilmektedir (1). Begg modern yaşamdaki insanlarla hiç bir teması bulunmayan aborjin gurubu üzerinde yaptığı çalışmasında, beslenme alışkanlığındaki bu hızlı değişimin çenelerin ve dişlerin gelişiminde etkili olduğu sonucuna varmıştır (4). Begg'in çalışmasını destekleyen çalışmalar; işlenmemiş sert gıdalardan işlenmiş yumuşak gıdalara geçildikçe, 3. molar dişlerin gömülü kalma insidansının arttığını belirtmektedir (5,6). Besinin sertliği ve taneli yapısı daha fazla

interproksimal atrizyona ve mesial migrasyona neden olduğu ve bunun dental arkta 14,7 mm'lik bir mesafe oluşturarak 3. molar dişin sürmesi için yeterli mesafeyi sağladığı gösterilmiştir (4). İnterproksimal atrizyonla dişlerde gelişen anterior ve mesial migrasyon, geçmişe oranla günümüzde çok daha az miktarlarda olmaktadır. Biyolojik ve kültürel gelişimlerin evrimi insanların dişlere olan bağımlılığını, özellikle 3. molar dişlerin fonksiyonel öneminin azaldığını da göstermektedir (7).

Beslenme alışkanlığındaki bu değişimler 3. molar dişlerin gömülü kalmalarında temel etken olarak kabul edilse de, bu dişlerin gelişimlerini inceleyen çalışmalar morfolojik anomalilerin ve/veya malpozisyonların hangi sıklıkta geliştiğine ışık tutmaktadır. Doğumdan sonra gelişen tek diş olma özelliğine sahip 3. molar dişler haricindeki bütün dişler, intrauterin dönemde veya 2. molar dişlerde olduğu gibi doğuma yakın dönemde gelişirler (8). Üçüncü molar dişlerin gelişimi büyümekte olan çocukta, ektodermal dental laminanın distale doğru hareketlenerek embriyonik nöral krestten gelişen çene mezenkimi ile temas etmesiyle başlar ve bu etkileşim yaklaşık 5 yaş civarında oluşur. Üçüncü molar dişlerin gelişiminin başlaması çene kemiğinin büyümesiyle paralel gerçekteşir (9). Genetik ve çevresel faktörler çenelerin büyümesini ve dental laminanın hareketini etkileyerek, bu iki dokunun etkileşimlerini ve dolayısıyla 3. molar diş oluşumu üzerinde değişimlere neden olabilmektedir. Çevresel faktörlerin ve teratojenlerin diş gelişimi üzerindeki etkileri, dişin şeklinde, genişliğinde ve pozisyonunda değişimler olarak gösterilmektedir (10,11). Üçüncü molar dişin sürmesi için yeterli yer bulunsa da bazı sistemik ve lokal faktörler bu dişlerin okluzal düzleme gelmemesinde rol oynamaktadır. Diş gelişimi sırasında geçirilen bir ateşli hastalık, polidonti, persiste süt dişleri, idiopatik problemler veya çenelere uygulanan radyasyon sürme seyrini etkileyerek dişlerde çapraşıklık, ankiloz veya sürmede gecikmelere neden olabilmektedir (12).

2.2. Üçüncü Molar Dişlerin Sınıflandırması

Oral cerrahi kliniklerinde en sık gömülü 3. molar diş (GÜMD) cerrahisi uygulansa da bu operasyonların gerçek endikasyonunu vermek çok zor olabilmektedir. Bireylerde yaş, kilo, sistemik problemler, çenelerin ve dişlerin anatomik yapıları gibi değişkenlerin farklılığı; uygulanacak cerrahi planı zorlaştırdığı gibi, GÜMD cerrahisini etkileyen faktörlerin kesin bir tanımını ve değerlendirmesini yapmayı da güçleştirmektedir. Uygulanacak cerrahi işlemin zorluğunun belirlenmesinde, bu dişlerin sınıflandırılmasında kullanılan kriterler; dişin açılanması, ramusun ön sınırı ve okluzal düzlem ile olan ilişkisi ve üzerindeki dokunun tipi şeklinde sıralanmaktadır (1). Günümüzde bu kriterleri dikkate alarak yapılan ve en yaygın kullanımda olan sınıflandırma ise Pell ve Gregory'nin sınıflandırmasıdır.

GÜMD'ün açılanması 2. molar diş ile olan ilişkisine göre tanımlanır ve bu ilişki çekimin yönünü belirlemek için önemli bir kriterdir. Bu sınıflamaya göre dişler; mezioangular, horizontal, vertikal ve distoangular olmak üzere 4 ana grupta incelenir (1).

Alt çenenin morfolojik yapısına bakıldığında dişlerin bulunduğu alveol daha genişken, ramusa doğru kemik genişliğinde bir incelme izlenir. Sagittal düzlemde ramusun yükselen ön retromolar bölgesindeki bu kemiğin incelmeye, dişin sürmesini engelleyerek derin kemik retansiyonuna neden olabilmektedir. Klas I ilişki; ramusun ön kenarı ile 2. molar dişin distal yüzü arasında 3. molar dişin sürmesi için yeterli mesafenin olduğunu, klas II ilişki; ramusun ön kenarı ile 2. molar dişin distali arasında 3. molar dişin meziodistal çapının yarısı kadar bir mesafenin bulunduğunu, klas III ilişki ise ramus bölgesinin 3. molar dişin meziodistal çapının tamamını kapladığını tanımlamaktadır. Ramus bölgesinde gömülü olan dişlerin çekimi, hem eksternal oblik kenarın korunmasının gerekliliği hem de cerrahi olarak dişe ulaşım zorluğundan dolayı daha komplike bir işlem olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca diş köklerinin inferior

alveolar sinire olan uzaklıkları hem ramusun vertikal pozisyonu hem de dişin horizontal düzleme olan derinliğiyle de ilişkilidir (1).

GÜMD'ün okluzal düzlemle olan ilişkisi, 2. molar dişin okluzal düzlemine ve kole seviyelerine göre tanımlanır. Bu tanımlama; dişin inferior alveolar sinir ile ilişkisinin belirlenmesi ve kaldırılacak kemik miktarı hakkında cerraha bir fikir vermesi açısından kabul gören bir sınıflamadır. Pozisyon A ilişki; 3. molar diş okluzal düzlemle aynı seviyede olduğunu, pozisyon B'de diş, 2. molar dişin okluzal düzlem ile servikal bölgesi arasında konumlandığını ve pozisyon C'de ise diş 2. molar dişin servikal düzeyinin altında olduğunu ifade etmektedir (1).

GÜMD'lerin üzerini kaplayan dokunun tipi ve miktarı ile ilgili sınıflandırma klinik tecrübelerle dayandırılarak tanımlanmıştır. Bu sınıflandırma dişin çene kemiği içerisindeki derinliğini, üzerini kaplayan dokunun cinsini ve uygulanacak cerrahi tekniğin gösterilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Daha az spesifik olan bu metod Pell ve Gregory sınıflaması ile benzerlik göstermektedir. Bu sınıflandırmada GÜMD; yumuşak doku, parsiyel kemik, kemik ve olağan dışı retansiyonlar olarak tanımlanmaktadır (1).

2.3. Gömülü Üçüncü Molar Diş Çekim Endikasyonları

GÜMD'lerin çekim endikasyonları 1979 yılında Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institute of Health (NIH)) konferansında bir konsensüs ile belirlenmiştir (13). Bu konferansta alınan ilk iki karar terapötik amaçlı çekim endikasyonunu tanımlarken sonuncu karar profilaktik amaçlıdır;

- 1) GÜMD'lerin terapötik çekiminde; inflamasyon, restore edilemeyecek çürükler, kistler, tümörler ve komşu dişe veya çene kemiğine hasar vermesi gibi iyi tanımlanmış kriterler bulunduğu
- 2) Yaş ilerledikçe uygulanan cerrahi işlem sırasında ve/veya sonrasında morbidite oranının arttığı

3) Günümüzdeki çalışmaların GÜMD çekim endikasyonları hakkında nasıl bir klinik yaklaşımın olacağına karar vermek için yeterli verilerin bulunmadığıdır.

1998 yılında National Institute of Clinical Excellence (NICE) bu kriterlere, kırık hattındaki GÜMD'lerin ve ortodontik tedavi kapsamında bu dişlerin çekim kararının verilmesi gerektiğini ilave etmiştir (14).

2.3.1. Terapödik Çekim Endikasyonları

GÜMD'lerin terapödik çekim endikasyonları; akut ve kronik seyirle gelişen hastalıklar olmak üzere iki ana grupta incelenmektedir.

Perikoronit, parsiyel mukoza retansiyonlu GÜMD'leri çevreleyen yumuşak dokunun inflamasyonu olup; bu dişlerin daha posteriora pozisyonlanmasına bağlı temizlenmesinin zor ve ağız hijyeninin kötü olması ve bu bölgede bakteri birikimi, temel etkenleri olarak sıralanmaktadır. En sık görülen çekim endikasyonu olup (15) görülme insidansı %10 olarak rapor edilmektedir (16). Enfekte dokuda ödem, antagonist dişe bağlı travma, dokuda hassasiyet, pü drenajı, ağızda kötü tat ve lenfadenopati başlıca klinik bulgularıdır. Selülit ve trismus neden olabilen bu ağırlı klinik tablo (17) tedavi edilmediğinde, yüzdeki önemli anatomik aralıklara olan yakın komşulukları nedeniyle bu bölgelere enfeksiyonun yayılımına neden olabilmektedir. (18).

Komşu dişte eksternal kök rezorpsiyonunun gelişmesi yaş, GÜMD'ün mezioangular pozisyonu ve komşu dişe olan seviyesi ile ilişkilendirilmektedir. GÜMD'ler daha erken dönemlerde çekildiğinden eksternal kök rezorpsiyonun insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte (1) %1 ile %2,4 arasında rapor edilmektedir (16,19).

Komşu 2. molar dişin mine-sement birleşimi ile ilişkide olan mezioangular veya horizontal pozisyonundaki GÜMD'lerin, daimi 2. molar dişin distalinde çürük oluşturma riski bulunmaktadır (20). GÜMD, 2. molar dişin

distal kökünün ağız ortamına açılmasına sebep olup, kök yüzeyi çürükleri gelişiminde etkili olabileceği ve çürük oluşturma insidansının da %1 ile %4,5 arasında olduğu rapor edilmektedir (21). NICE 2000 yılında yayınladığı yönergesinde; komşu dişte kök rezorpsiyonuna neden olabilecek GÜMD'lerin önceden çekilmesi gerektiğini bildirmektedir (22).

Mezioangular pozisyondaki GÜMD'lere bağlı 2. molar dişte gelişebilen periodontal defektler, eksternal kök rezorpsiyonlarına göre daha sıklıkla izlenen bir problemdir. Bu pozisyondaki gömülü bir diş, komşu dişle arasındaki kemik duvarını rezorbe ederek periodontal defektler geliştirebilmektedir. GÜMD'lerin çekimi sonrasında 2. molar dişin distalinde gelişen bu defektlerin, yaşlı hastalara oranla genç bireylerde iyileşme potansiyelinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (1). Asemptomatik GÜMD'lerin uzun dönem takiplerinde komşu dişin kökünde rezorpsiyon geliştiği veya perikoronar alanın genişlediği ve 2. molar dişin distal kemik seviyesinin azaldığı da rapor edilmektedir (23).

2.3.2. Profilaktik Çekim Endikasyonları

GÜMD'lerin profilaktik çekimlerindeki amaç, yaşla birlikte ilerleyen dönemlerde gelişebilecek olası patolojilerin önlenmesidir. Profilaktik çekim; GÜMD'ün sürme kuvvetiyle mandibular kesici dişlerde çapraşıklığın gelişmesini önlemek ve dişlerden gelişebilecek patoloji riskinden kaçınmak olarak tanımlanmaktadır (1,7).

Gömülü bir dişin terapötik ve profilaktik çekim endikasyonları kesin olarak belirlenmiş olsa da, asemptomatik dişlerin çekimi için genel bir görüş birliğine varılamamıştır (24,25,26). Bazı araştırmacılar bu dişlerin kistik ve neoplazik yönden potansiyel risk oluşturduğunu düşünerek alınmalarının gerekliliğini savunurken (24,27,28), bazıları düzenli takip edilmesini önermektedir (7). Diğer bir grupsa potansiyel tehlikenin yok denecek kadar az olduğunu savunmaktadır (29,30). Son yıllarda yapılan çalışmalarla; profilaktik

çekim kararı bazı kriterlere dayandırılarak kesin bir yargıya varılmaya çalışılmaktadır. Bu amaçla 3. molar dişlerin ağız içerisinde bir fonksiyonunun bulunmadığı, bu dişlerden kist ve tümör gelişme riskinin azaltılması gerektiği, özellikle spor aktiviteleriyle uğraşan bireylerde mandibulada angulus kırığı oluşma riskinin olduğu ve yaşla birlikte uygulanan cerrahi işlemlerin zorluğunun arttığı görüşleriyle profilaktik çekimin temel unsurlarının belirlenmesi hedeflenmektedir (27,28,31).

GÜMD'lerin uzun dönem takibinin yapıldığı çalışmalarda bu dişlerin çekilmesi gerekliliğine hastanın yaşı temel alınarak ulaşılmaya çalışılmıştır. Erken dönemde çekim kararının verilmesi yaş ilerledikçe hastalarda komplikasyon gelişme riskini azaltmaktadır. Ancak erken yaşlarda dişin gömülü kalma ihtimalini tahmin etmek de güçtür. Bazı vakalarda bu karar kesin olarak verilebilirken, bazılarında ise klinik tecrübelerle dayandırılmaktadır. GÜMD'ün dental ark üzerinde sürmesinin tahmin edilmesinde; hastanın yaşı, büyüme potansiyeli ve aile hikayesi, dişin komşu dişlerle olan ilişkisi, 2. molar diş ile ramus ön kenarı arasındaki mesafesi ve sürme açısı kriterleri dikkate alınmaktadır (1,32).

GÜMD'lerden gelişen patolojiler genellikle asemptomatiktir ve rutin radyografik incelemeler ile fark edilir (1,22). Gömülü bir dişin etrafında bulunan epitelde kist ve tümör gelişim insidansının %0,001 ile %13,3 olduğu rapor edilmesine rağmen (25,33,34,35), bu insidansın düşük olduğu ve kesin bir patolojik endikasyon bulunmadan profilaktik amaçlı GÜMD cerrahisinin yapılmaması gerektiği bildirilmiştir (36,37).

Profilaktik çekimlerde postoperatif dönemlerde gelişen komplikasyonların yüksek olması, çekim kararını etkileyen bir diğer faktördür. Ayrıca maliyet de komplikasyona paralel olarak arttığından çekim kararının verilmesinde dikkate alınması gereken bir faktördür (1,7,31,38).

Ventä ve ark. (1991), 20 yaşındaki 120 öğrencideki 412 GÜMD'ü 6 yıl boyunca takip ettiği çalışmasında, alt GÜMD'lerin %84 oranında 20'li yaşlarda izlendiği ve bu dişlerin %91'inin ömür boyu gömülü kaldığını bildirmektedir (39).

Ahlqwist ve Grondahl (1991), 38 yaşın üzerindeki 1418 kadının 114 GÜMD'ünün 12 yıllık takip çalışmasında, aldıkları ilk panoramik radyografide patolojik değişimleri %16 oranında bulmuştur. 12 yıl sonraki klinik muayenede başlangıçta saptanan patolojilerin %85'inde herhangi bir değişim gözlenmediğini rapor etmektedir (40).

Huang ve Mercier (1992), dişsiz 15 hastadaki protezin geldiği bölgelerde bulunan 17 GÜMD'ü 10 yıl takip ettikleri çalışmalarında; bu dişlerin herhangi bir problem oluşturmadığını, protez bölgelerindeki, üzeri doku ile örtülü GÜMD'lerin çekiminin bir patoloji gelişmedikçe gerekli olmadığını savunmuştur (41).

Brickley ve ark. (1995), GÜMD'lerden gelişen patolojilerin insidansının düşük olduğunu ve postoperatif dönemde gelişen komplikasyonların patolojilere oranla sağlığı daha fazla etkilediğini ileri sürerek, bu dişlerin profilaktik olarak çekilmemesi gerektiğini savunmuştur (30).

Daley (1996), 12 ile 29 yaşları arasındaki bireylerde, profilaktik amaçlı GÜMD ekimi sonucu cerrahi komplikasyonun %11,8 oranında olduğunu, 25 ile 81 yaşları arasındaki bireylerde patoloji belirlenen GÜMD'lerin çekimiyle gelişen komplikasyon oranını ise %21,5 oranında bulmuştur. Genç bireylerin GÜMD'ünde daha fazla patoloji gözlendiği görüşünü desteklemekle birlikte bu dişlerin çekiminin yapılması gereken yaşlı hastaların da cerrahi işlemi iyi tolere ettiklerini bildirmiştir. GÜMD'lerden gelişebilecek patolojilerin tahmin edilemeyeceğini ve bu dişlerin profilaktik amaçlı çekilmemesi gerektiğini de ileri sürmektedir (42).

Song ve ark. (1997), GÜMD'ler ile ilişkili patolojilerin ve bu dişlerin çekim endikasyonlarının tartışıldığı 12 derleme üzerinde yaptıkları inceleme sonucunda, profilaktik çekim hakkında yeterli çalışma bulunmasa da asemptomatik GÜMD'lerin profilaktik çekimi için güvenilir ve yeterli nedenler bulunmadığını bildirmiştir (43).

Ventä ve ark. (2001), 34 GÜMD'ü olan 19 hastanın 12 yıllık takiplerinde; bu dişlerin %76 oranında sagittal düzleme göre pozisyonlarının hem distal hem de mesial yönde değiştiğini ve bu değişimlerin 32 yaşına kadar gerçekleşebileceğini bildirmiştir. Dişlerin %74'ünün asemptomatik olduğunu, sadece %3'ünde rezorpsiyon ve perikoronal alanda genişleme gibi patolojilerin saptandığını rapor etmiştir. Çalışmalarındaki patoloji insidansının düşük olmasını hastaların düzenli kontrollere gelmelerine bağlamaktadır (44).

Hill ve Walker (2005), başlangıçta perikoronit tespit edilen 66 hastanın 5 yılsonunda 23'ünde, sağlıklı olan 153 hastanın 48'inde perikoronit nedeniyle çekim yapıldığını rapor etmektedir. Profilaktik çekimin kar-zarar açısından değerlendirildiğinde, semptom gösteren hastalarda yapılan çekimlerde daha az morbidite izlendiği görüşünü savunmaktadır (45).

Hinds ve Frey (1980), 40 yaşın üzeri 15 hastadaki GÜMD'e uygulanan cerrahi işlem sırasında ve sonrasında gelişebilen komplikasyonların ve morbidite oranının yüksek olduğu görüşünü desteklemekte ve bu dişlerin erken çekilmesiyle bu komplikasyonların büyük ölçüde azalacağını ileri sürmektedir (46).

Sewerin ve Wovern (1990), 34 hastanın 4 yıllık radyografik takibinde, 55 GÜMD'ün 21'inde sagittal yönde dişlerin pozisyonlarında değişimler saptamıştır. Bu dişlerin 15'inin sagittal düzleme göre distal yönde yer değiştirdiğini, 22 GÜMD'ün 13'ünün ise vertikal yönde sürdüğünü gözlemiştir. Radyografik olarak herhangi bir patolojinin izlenmediği, ancak 19 yaşın üzerindeki bireylerde GÜMD'lerin pozisyonlarında değişimler olduğunu ve bu

değişimlerin çekim kararını verirken dikkate alınması gerektiğini vurgulamıştır (47).

Girod ve ark. (1993), 3 hastadaki bilateral GÜMD'ü 2 ile 13 yıl arasında yaptıkları takipte büyük boyutlarda dentigeröz kist (DK) ve odontojenik keratokist (OKK) geliştiğini bildirmiştir. Kistlere bağlı olarak GÜMD'lerin pozisyonlarında ciddi değişimler olduğunu, yaşla morbidite'nin arttığını ve hastaların çekim konusunda bilgilendirilmesi gerektiğini rapor etmiştir (33).

Osaki ve ark. (1995), 60 yaşın üzerindeki 41 hastanın; 26'sında perikoronit, 8'inde enfekte DK, 4'ünde osteomyelit ile birlikte perimandibular abse, 2'sinde kronik mandibular osteomyelit ve 1'inde odontojenik ekstraoral fistül tespit etmiştir. Yaşla birlikte çene kemiklerinde gelişen rezorpsiyonla gömülü dişlerin ağız kavitesine açıldığını, dolayısıyla yaşlı bireylerde gelişen intraoral enfeksiyonların etkeninin GÜMD'ler olabileceğini ileri sürmektedir (48).

Chiapasco ve ark. (1995), 868 hastanın 1500 mandibular GÜMD'ünde uygulanan cerrahi sonrasındaki komplikasyon ve morbiditenin yaş ve cinsiyete göre dağılımını incelediği çalışmasında, 24 yaş üzerindeki bireylerde komplikasyon ve morbiditenin arttığını ancak cinsiyete göre dağılımda bir fark olmadığını göstermiştir (49).

Tuğsel ve ark. (2001), yaşları 18 ile 29 arası değişen 100 hasta üzerinde gerçekleştirdiği çalışmasında; bu dişlerin %10'unun hiç gelişmediği, %56'sının mandibulada olduğu ve pozisyonlarının da %39 oranında vertikal; %37'sinin mezioangular, %2'sinin ise distoangular olduğunu bildirmiştir (50).

Werkmeister ve ark. (2005), kemik retansiyonlu ve/veya olağandışı retansiyonlu GÜMD'lerin varlığının DK gelişimi veya mandibulada kırık oluşturma riskini arttırdığını, folliküler kistler ile mandibular kırıkların

oluşmasının önlenmesi için profilaktik çekim yapılması gerektiğini savunmaktadır (51).

2.4. Dental Follikül

Dental follikül (DF), diş kronunun içinde bulunduğu immatür bir doku olup, diş germlerinin ektomezenkimal kısmını oluşturur (52). Dişin gelişimi; ektodermden gelişen ağız epiteli ile ektomezenkimal nöral krestin mandibular ve maksiller süreçler içerisinde etkileşmesiyle başlar. Ektomezenkimal hücrelerin konsantrasyonu ve proliferasyonu sonucu dental papilladan dental keseciğin bileşenleri oluşur. Ağız boşluğunu örten ağız epiteli dişin mine komponentlerinin gelişimi ile ilişkiliyken, ektomezenkimal nöral krest; dentin, sement ve mine organı epiteli ve dental papillanın ektomezenkimalinin etkileşimi ile ilişkilidir. Yirmisekizinci günde mandibular ve maksiller arklar içinde küçük ağız epiteli tepcikleri gözlenir. Altıncı haftada bu ağız epiteli tepcikleri içinde dental papillanın proliferasyonu ile ilk diş tomurcuğu gözlenir. Dişin mine organını örten dental kesecik dış mine epiteli ve dişin minesinin gelişiminde etkilidir. Dişin ağız ortamına sürmesi ile dişi çevreleyen DF kaybolur (53).

Dental radyografilerde sürmemiş veya gömülü kalmış dişler çevresinde radyolusent bir alan olarak görüntü veren DF'lerin esas yapısı kollajenöz fibröz konnektif dokudur (54,55,56). DF'de sementoblast, odontoblast ve periodontal ligaman hücrelerine rastlanmıştır. Histolojik olarak incelendiğinde fibröz konnektif doku etrafında epitel örtüsü görülmez ancak folliküllerin bir kısmında epitel görülebilir (9,52,57). Follikül çevresinde veya follikül içinde yer alan epitel adacık ve zincirleri farklı epitellerden köken alır; küboidal bazen poligonal hücrelerden oluşan azalmış mine epiteli (58), dental laminanın yumuşak doku artıkları olan Serres epitel artıkları, kök gelişiminde rol alan Hertwig epitel kınının artıkları veya periodontal ligaman gelişiminde etkili olan ve olgunlaşmış periodontal doku içerisinde rastlanabilen epitel adacıkları olan Malessez epitel artıkları (MEA) şeklindedir. Postnatal dönemde ve/veya yaşam

boyunca bu epitel artıklarından odontojenik kist ve tümörler gelişebilmektedir (53). DF'den patoloji gelişmesinin mekanizması tam bilinmemekle beraber malessez epitel artıklarının reaktif proliferasyondan sorumlu oldukları kabul edilmektedir (59).

Günümüze kadar yapılan çeşitli çalışmalarda DF'nin içeriği odontojenik kistlere ve neoplazik yapılara kaynak oluşturması açısından incelenmiştir. DF içeriğinin moleküler yapısı son yıllarda önem kazanmış olup, dişlerin gelişimi ve sürmesi esnasında hücreler, genetik ve patolojik oluşumların mekanizmalarının belirlenmesinde önemli bir kaynak olarak kullanılmıştır. DF'nin moleküler mekanizmasında sitokinlerin, büyüme faktörlerinin ve genlerin anormal diş sürmesi ile birlikte gelişen patolojilerinde uygun tedavinin yapılmasında önemli olduğu vurgulanmaktadır (25,29,60,61,62,63).

Fas, Tümör Süpresör Faktör Alfa (TNF- α), p53, bcl-2 ve kaspaz gibi apoptozla ilgili faktörler diş germ dokularında ve bazı epitelyal odontojenik kist ve tümör tiplerinde belirlenmiştir (63,64). Bu apoptoz faktörlerinin DF'de, hem epitel hem de inflamatuvar değişiklikleri morfolojik özellikleriyle düzenlediği savunulmaktadır (61). Normal DF'nin epitel dokusunda hemostaz, fetal morfogenez ve hatta onkogeneizde önemli bir rol oynayan Fas bulunmuştur (61,65). DF'nin bazal membrana komşu epitel hücrelerinde belirlenen bcl-2'nin ise apoptotik reaksiyonu engellediği ve bunun DK, OKK ve/veya ameloblastoma gibi odontojenik kist ve tümörlerde, patojenik bir faktör olarak fonksiyon görebilen bir inhibitör ajan olduğu ileri sürülmektedir (63,64,66).

DF, kök hücreleri ve sementoblastlar, periodontal ligaman hücreleri odontoblastlar prekürsör ve progenitör hücreleri içermektedir (60). Wise ve Yao DF'lerde osteoklastik aktiviteden sorumlu mononükleer hücreleri ve vasküler endotelyal büyüme faktörünü incelemiş, bu faktörün follikülün osteoklastik aktivitesine doğru orantılı bir etkisinin olduğunu rapor etmiştir (62).

Eritromisin, Spiramisin, Klindamisin gibi antibiyotiklerin, DF ve ağız dokularındaki konsantrasyonlarının belirlendiği çalışmalarda, antibiyotiklerin bu dokulardaki enfeksiyona etkisi araştırılmıştır (67).

Normal asemptomatik gömülü dişlerdeki DF'nin histolojik bulguları klinik ve radyografik görünümüleri, yaş, cinsiyet ve lokalizasyon gibi klinik bulgular ile ilişkilendirilmiştir. DF'deki çevre epitel türü, kist ve tümör gelişimi açısından incelenmiştir. Klinik olarak normal kabul edilen DF'lerin ancak histolojik incelemelerinde kistik potansiyellerinin olduğu rapor edilmektedir. Radyografide DF'de patolojinin olmadığını gösteren kriter, follikül genişliğinin 2.5 mm'den az olması şeklinde kabul edilmektedir (56). DF'nin histolojik değerlendirilmesindeki temel amaç ise, radyografik olarak normal görünümde izlenen folliküllerin proliferatif aktivitesini ve kistik değişikliklerin insidansını belirlemek için patolojik bir kriterin oluşturulmasıdır (24,25,26,29,68,69).

Mourshed (1964), yaptığı çalışmalar sonucu DF'nin radyografide izlenen perikoronar genişliği ve yoğunluğu arttıkça kist potansiyelinin de arttığını bildirmiştir (34).

Alattar ve ark. (1980), panoramik radyografilerin GÜMD'lerin normal ve patolojik bulguları üzerindeki teşhis etkinliğinde, intraoral radyografiler kadar başarılı olmadığını savunmuştur. Çalışmasında en sık gözlenen patolojilerin GÜMD'lerden kaynaklandığını (%22,3) rapor etmiştir (70).

Folliküldeki skuamöz metaplazinin varlığının bulunması kistik değişiklikler olarak tanımlanmaktadır (68).

Gürol ve ark. (1996), 50 hastanın DF'sinde yaptıkları çalışmasında 44 follikülün epitel içerdiği ve bu folliküllerdeki epitel tipinin en fazla skuamöz epitel (%59) olduğu, bunu kübik ve poligonal epitelin izlediğini göstermiştir. Özellikle 26 ile 30 yaşlarından sonra follikül çevresine tamamen hakim olan epitel türünün skuamöz epitel olduğunu rapor etmiştir. Normal follikülde

skuamöz yapıda çevre epitel dokusuna rastlanmamakla birlikte, araştırmacılar yaşla skuamöz değişime eğilimin arttığı görüşünü desteklemektedir (71).

Glosser ve Campbell (1999), DF'nin histolojik değerlendirmesindeki standartizasyonda, follikülün yüzeyine doğru yayılan skuamöz epitel dokuyu kistik olarak tanımlamış ve 96 doku örneğinin 31'inde DK bulmuştur. Bu kistik değişim, en fazla mandibulada (%37) ve 20 ile 25 yaşlar arasındaki bireylerin doku örneklerinde tespit edilmiş, ancak kadın erkek dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (68).

Aldelsperger ve ark. (2000), DK'nin histolojik belirleyicilerini epitelin nonkeratinize, skuamöz yapıda ve değişik kalınlıklarda olması şeklinde tanımlamıştır ve 99 örneğin %34'ünde bu histolojik kriterlere rastlamıştır. DF'deki kistik değişimin yaş ile arttığını ve kadın erkek oranınının 1/1,5 olduğunu bildirmiştir (24).

Rakprasitkul (2001), 13 ile 63 yaşlarındaki 92 hastadan alınan ve radyografik olarak perikoronar genişliği 1 mm'nin altında olan 104 DF'nin histopatolojisinde patoloji insidansının %59 (61) olduğunu ve en fazla izlenen patolojinin ise DK (%51) olduğunu bildirmektedir. DK'lerin en fazla mandibulada (%61) ve 20 yaş üzeri bireylerde izlendiğini göstermiştir (69).

Stanley ve ark. (1988), yaş ortalaması 47 olan 1756 hastada ortalama 27 yıl gömülü kalan 3702 GÜMD'de %0,81 oranında DK, %0,43 internal rezorpsiyon, %4,48 2. molar dişte periodontal doku ve kemik yıkımı ve %3,05 2. molar diş kökünde rezorpsiyon tespit etmiştir. %12 oranındaki patolojinin bulunması GÜMD'lerin rutin çekimini gerektirebileceğini bildirmiştir (72).

Manganaro (1998), GÜMD'lerin radyografisinde izlenen radyolüsent bir lezyonun preoperatif ayırıcı tanısının hiperplazik follikül, DK, OKK ve ameloblastoma olduğunu belirtmiştir. Yaş ortalaması 23,3 olan ve radyografilerde bir patoloji izlenmeyen 42 hastanın, 101 GÜMD'ünde 46 DK

bulmuştur. Radyografide follikül genişliğinin 0,1 mm ile 3 mm olduğu vakalarda, DK'lerin belirlendiği, bununla birlikte %72 oranındaki DK'lerin follikül genişliğinin 1 mm olduğunu bildirmiştir. Kist gelişme insidansını yüksek bulmasına rağmen, histolojik incelemelerde herhangi bir agresif patolojik bulguya rastlamamıştır (73).

Baykul ve ark. (2005), panoramik radyografide 2,5 mm'den daha az genişliğe sahip 94 DF'nin %50'sinde, kistik değişim saptamıştır. Dişlerin pozisyonlarına göre kistik değişimlerin vertikal pozisyonlar için %75, horizontal için %64, mezioangular içinse %39 oranında olduğunu ve bu değişimlerin en sık 20 ile 25 yaşlar arasında izlendiğini rapor etmektedir. Ayrıca kadın erkek oranında patolojik değişim açısından anlamlı bir fark gözlenmediğini bildirmektedir (29).

DF'nin radyografisi ile histopatolojik bulguları karşılaştırıldığında, follikül kalınlığı ile epitelin skuamöz değişimi arasında direk bir ilişkinin bulunmadığı gösterilmiştir (24,29,68,73). Çalışmalarda kistik değişimlerin insidansı belirlenmiş olsa da bu kistlerden tümöral değişimlerin de gelişebildiği rapor edilmektedir.

Farah ve Savage (2002), 20 ile 37 yaşları arasında olan DF'den DK ve OKK geliştiği 4 vakada bu patolojilerin geniş doku yıkımlarına neden olabileceklerini rapor etmiştir. Bu patolojiler arasında bir vakanın histopatolojisinde DK ve ameloblastomanın birlikte rol oynadıklarını göstermiştir. Rutin radyografilerde, radyolusent kistik lezyonlar gözlemlendiğinde cerrahi işlemin hemen gerçekleştirilmesi gerektiğini vurgulamıştır (74).

OKK'nin dental lamina veya DF'deki epitel artıklarından geliştiği düşünülmektedir (54,75). Tsukamoto ve ark. (2002), GÜMD'lerle birlikte izlenen ve izlenmeyen OKK radyografilerini inceledikleri çalışmasında, yaş ve kistin boyutunu dikkate alarak agresif büyümenin olası etkeninin araştırmıştır. 15 GÜMD'le birlikte izlenen OKK'den sadece birisinin sınırlarının daha belirgin

izlendiğini ve bu grubun yaş ortalamasının 24,4 yıl, kist genişliğinin ise 16 cm² olduğunu bildirmiştir. GÜMD'le birlikte izlenmeyen OKK'de ise 13'ünde sınırları belirgin izlendiği ve yaş ortalaması 45 yıl, kist genişliği 9,6 cm² olarak bulmuştur. GÜMD'le birlikte izlenen OKK'lerin daha genç hastalarda hızlı büyüdüğünü, bu büyümenin olası nedeni olarak da DF'nin OKK'nin gelişimi ve proliferasyonu üzerinde etkili olabileceğini ileri sürmektedir (76).

Odontojenik kist epitelinden pleomorfik adenoma, ameloblastoma, skuamöz hücreli karsinom (SHK) veya mukoepidermoid karsinom (MK), ve odontojenik ameloblastik tümör gibi neoplazik değişimlerin gelişme potansiyeli bulunmaktadır (77). Odontojenik kistlerden gelişen malign transformasyonların insidansı %0,13 ile %2 olarak bildirilmektedir. Erkeklerin kadınlara göre 2 kat, mandibulanın ise maksillaya göre 4 kat daha fazla etkilendiği gösterilmiştir (78,79). O'neil (1989), DK'lerin kemik içi lezyonlar olduğunu ve bu kistlerden neoplazmların gelişme potansiyeli bulunduğunu bildirmiştir (80).

Eversole ve ark. (1975), 36 hastada gelişen santral mukoepidermoid karsinomun (SMK) %75'inin kist kaynaklı olduğunu ve bunların %48 oranında bir kist veya gömülü diş ile beraber görüldüğünü rapor etmiştir (81).

Brookstone ve Huvas (1992), yaş ortalaması 45 olan 11 hastada gelişen MK, adenoid kistik karsinom ve adenokarsinomunun klinik ve histolojik özelliklerini incelemiş, tümörlerin 10'unun mandibulada, 1'inin ise maksillada lokalize olduğunu bildirmiştir. 11 tümörün 8'inin histolojik olarak ya odontojenik kistten yada çekim bölgesinde geliştiğini göstermiştir (82).

SHK'lerin en sık DK'lerden geliştiği, ancak bu tümörün periodontal apikal kist, rezidüel kist, glandüler odontojenik kistlerden de (GOK) gelişebildikleri rapor edilmektedir (82). Literatürde DK (83), radiküler (84), lateral periodontal kistler (85) ve OKK (86,87) gibi odontojenik kistlerden gelişen 60 SHK vakası rapor edilmiştir (25). Rezidüel ve odontojenik kistlerden

gelişen SHK'lerin mandibulada daha fazla (%82) görüldüğü ve en sık etkilenen bölgenin posterior mandibula olduğu rapor edilmektedir (78,88).

Gömülü dişlerin etrafında bulunan DF'nin farklı doku tiplerine değişebilme potansiyeli bulunmaktadır (89). Diş kaynaklı inflamatuvar ve gelişimsel kistlerin epitelinin primer olarak skuamöz epitelde oluştuğu ve müsinöz, siliyalı hücreler, para ve/veya ortho keratinizasyon ve hyalin formasyonu gibi değişik tipte metaplazi ve dejenerasyonların izlendiği bildirilmektedir (75,90).

Epitelyal metaplazi 3 şekilde gözlenmektedir (91):

- 1) Glandüler epitelin, skuamöz veya epidermoid değişimi
- 2) Glandüler olmayan epitelin, glandüler değişimi
- 3) Glandüler tip epitelin, başka bir tipe değişimi

1953 yılında Fell ve Mellony, embriyonik tavuk ektoderminin müsinöz salgılayan epitele metaplazik dönüşümünü tanımlamış ve bu dönüşümün vakuollü hücreler ile de ilişkide olduğunu bildirmiştir (92).

Hodson (1956) ve Gorlin (1957), neoplazik olmayan odontojenik kistik lezyonlarda müsinöz hücre prosoplazisinin (MHP) gözlenebildiğini rapor etmiştir (93).

Willis (1958), odontojenik kistlerde glandüler metaplazi, skuamöz epitelin MHP olarak görülmesine rağmen, neoplazik olmayan epidermiste ise glandüler metaplazinin gözlenmediğini bildirmiştir (91).

Literatürde radiküler kistlerin histolojik incelemelerinde gözlenen MHP'nin görülme sıklığı %40 oranında gösterilmiştir (93,94,95). Shear (1960) radiküler kist duvarında, vakuollü hücrelerin müsinöz hücreler ile birlikte

görüldüğünü ve müsinöz hücrelerin %18 oranında bulunduğunu rapor etmiştir (95).

Hodson (1961), kronik hiperplazik gingiviti olan 5 hastanın labial interdental papilinde ve otopsi yapılan 80 yaşındaki bir hastanın dişetinde MHP'ye rastlamıştır. Normalde müsin üreten hücre içermeyen dişeti müsinöz membran epitelinde MHP'nin gözlenmesinin; bu epitelde MK gibi neoplazmların gelişebileceğini ileri sürmüştür (96).

Brown (1972), radiküler ve DK'de müsinöz hücre oranının sırasıyla, % 39,6 ve %42 olduğunu rapor etmiştir (97).

Maeda ve ark. (1987), 70 maksiller kistin 47'sinde siliyalı, 9'unda skuamöz, 12'sinde hem siliyalı hem de skuamöz epitel ve 2'sinde ise küboidal hücreler saptamıştır. Kistlerin 3/4'ünde müsinöz hücrelerin gözlenebildiğini ve bu hücrelerin, 47 siliyalı hücreli kistlerin 44'ünde gözlenebilirken, 9 skuamöz hücrelinin ancak 2'sinde gözlenebildiğini bildirmiştir. Müsinöz hücrelerin siliyalı epitel ile birlikte bulunduğunu ve müsinöz hücrelerdeki azalmanın siliyalı epitelin, skuamöz epitele değişimini gösterebileceğini bildirmektedir (98).

Waldron ve ark. (1990), SMK ile glandüler odontojenik tümörün (GOT) odontojenik kaynaklı olabileceğini; bu nedenle histopatolojik incelemelerde dikkat edilmesi gerektiğini bildirmiş, SMK epitelyal proliferasyon izlenen odontojenik kist duvarından gelişebileceğini, ancak bu görüşün doğrulanması gerektiğini rapor etmiştir (27).

Slabbert ve ark (1995), 154 mandibular radiküler kist ve 154 mandibular rezidüel kistte vakuollü ve müsinöz hücrelerin ilişkisini değerlendirdiği çalışmada, müsinöz hücrelerin tek veya gruplar halinde çok katlı yassı epitelin bazal hücreleri hariç bütün katlarında rastlanabildiğini ve bu oranın %9,7 olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte müsinöz hücrelerin en fazla

yüzeyde bulunduğunu ve bazen kesintisiz bir tabaka oluşturduklarını göstermiştir. Vakuollü hücrelerin değişen büyüklüklerde ve şekillerde olduklarını ve tek başlarına veya gruplar halinde müsinöz hücreler ile yakın ilişkide olduklarını bildirmiş ve müsinöz hücrelerle birlikte berrak hücrelerde gözlemiştir. Radiküler ve rezidüel kist epitellerinde vakuollü ve müsinöz hücrelerin birbirleri ile ilişkili olduğunu ve bu kistlerde gözlenen oluşumların prosoplazik bir özellik taşıdığını bildirmiştir (99).

Müsinöz hücre içeren ameloblastomalar çok az görülmekle birlikte literatürde 4 vaka rapor edilmiştir. MHP'nin ameloblastomanın gelişimine olası etkisi tam tanımlanamamıştır. Bununla birlikte bu epitelyal odontojenik tümörün skuamöz değişimler göstermesi ve müsinöz hücre içermesi, ameloblastik epitelin değişim potansiyelinin gösterebileceği bildirilmektedir (100,101,102). Hem ameloblastomada hem de odontojenik kistlerde MHP'ye rastlanması (103,104,105), odontojenik epitelin differansiyasyon potansiyelini gösterebileceğini ve histopatolojik incelemelerinde bu potansiyele dikkat edilmesi gerektiği bildirilmektedir (106).

Curran ve ark. (2002), histopatolojik olarak incelediği 2646 lezyonun 872'sinde patoloji izlendiği ve bu lezyonların 673'ünde DK teşhis etmiştir. 79 DK'de MHP gözlendiğini ve bu lezyonların MHP gözlenmeyenlere göre daha agresif özellikte olduğunu rapor etmiştir. Bunun olası nedeninin, lümenlerde bulunan müsinin kistin osmotik basıncını arttırarak büyümesine neden olabileceğini bildirmiştir (106).

Takeda ve ark. (2005), 361 odontojenik kistin histopatolojik incelemesinde müsinöz ve siliyalı hücrelerin insidanslarını karşılaştırmıştır. Müsinöz hücrelerin 75 kiste bulunduğunu ve bunların, radiküler kistlerin 31'inde, DK'lerin 31'inde, primordial kistlerin 7'sinde görüldüğü bildirmiştir. Siliyalı hücrelerin, radiküler kistlerin 22'sinde, DK'lerin 14'ünde, primordial kistlerin 5'inde gözlendiğini ancak siliyalı hücrelerin müsinöz hücreler ile

birlikte bulunduğunu ve sadece bir radiküler kistte birlikte bulunmadıklarını rapor etmiştir. Müsinöz hücrelerle birlikte çok sayıda vakuollü hücrenin de görüldüğü, kistler içinde müsinöz hücrelerin gözlenme oranının %20,8, siliyalı hücrelerin ise % 11,4 olduğunu bildirmektedir (107).

2.5. Hücre Bölünmesi

Hücreler yeni bireyler meydana getirmek, eşey hücrelerinin oluşması, canlıların büyüüp gelişmesi, rejenerasyonu ve dokuların devamlılığı amacıyla bölünür. Hücreler genellikle büyüme ve rejenerasyonu sağlayan mitoz ve somatik hücre bölünmesi ve yeni döllerin meydana gelmesini sağlayan gametlerin oluşması için mayoz olarak iki tip bölünme gösterir (108).

Mitoz bölünme, çekirdek ve sitoplazma bölünmeleri olarak ikiye ayrılır.

Hücre bölünmesi sırasında ana hücre, 2 yavru hücreye bölünür. Ana hücrenin kopyalanan kromozomlarının yavru hücrelere dağıtılması sonucu oluşan her bir yavru hücre, ana hücre ile özdeş kromozomal karyotip içerir (108).

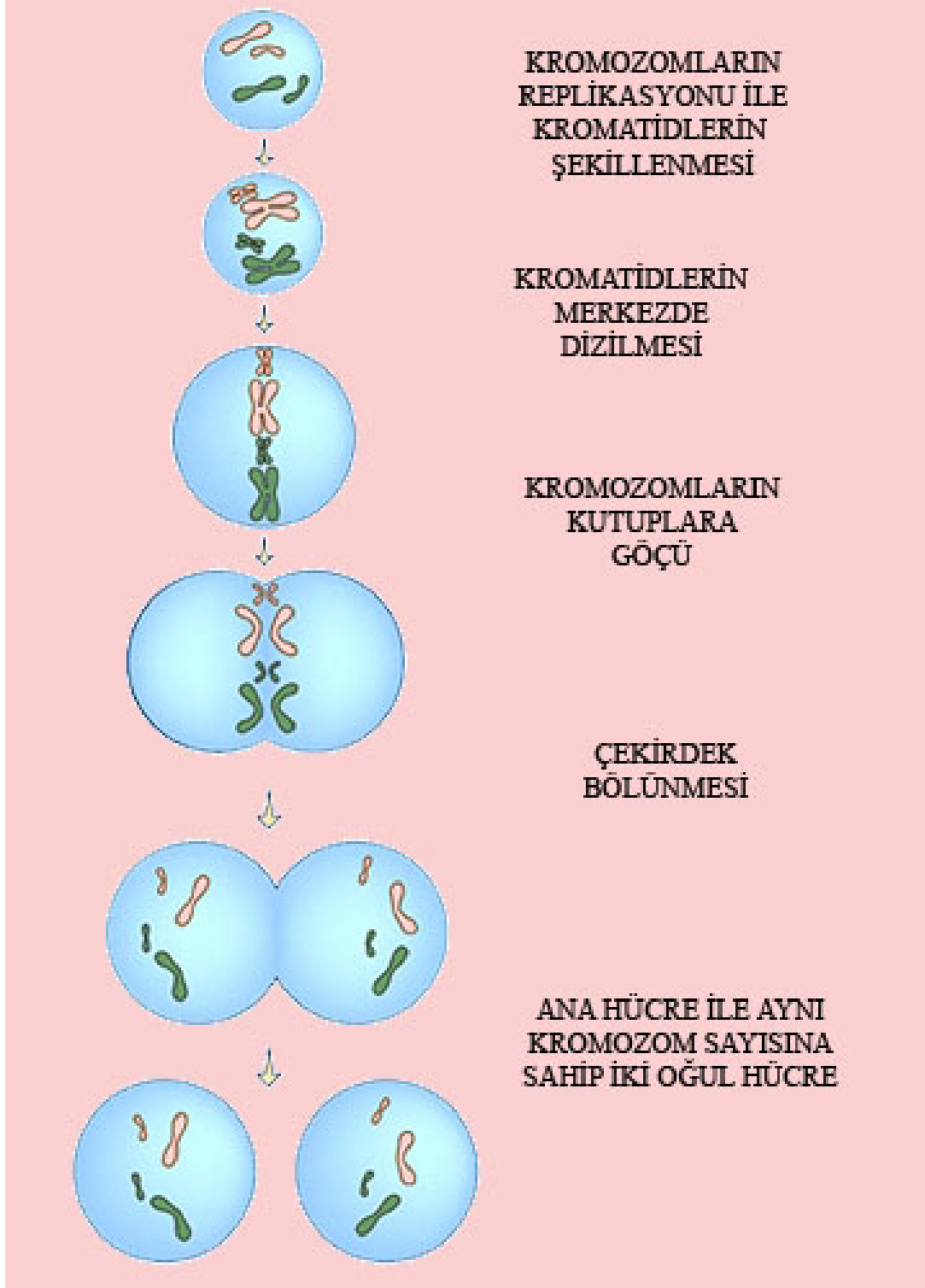
Hücre bölünmesinin mikroskopik olarak izlenemediği faz, İnterfaz olarak adlandırılır (108).

İnterfazi, Profaz takip etmektedir. Profaz, hücre çekirdeği kromozomların iki oğul hücreye eşit şekilde verilebilmesi için gerekli olan hazırlıklara başladığı evredir. Profazda nükleer kromatin sarmalları çubuk veya U şeklinde kıvrılan kromozomlar şeklinde görülmeye başlar. Çekirdek zarının bütünlüğü bozulmamıştır ve kromozomlar çekirdek içinde uzun iplikler halinde bulunur. Her kromozom kendini eşleyerek ikiz kromatidler meydana getirir. Sentiollere ayrılır ve hücrenin her bir kutbuna doğru bir çift sentriol yönelir. Sentiollerin hareketi ile eş zamanlı olarak mitotik iğ ipliğinin mikrotübülleri sentriol çiftlerinin arasında gözlenmeye başlar (108).

Hücre bölünmesinin profazdan sonra gelen evresi metafazdır ve bu evrede çekirdek kılıfı ve çekirdekçik kaybolur. Başlangıçta belirgin hale gelen kromozomlar çekirdek içine dağılır ve daha sonra her biri iki kromatid içeren kromozomlar, hücrenin ekvator hattına göç ederek uzunlamasına bölünmeye başlarlar ve sentromerleri ile iğ ipliklerine takılır. Bu bölünme sonucunda iğ ipliğine tutunan iki kromatid oluşur. Metafazın sonunda her bir kromatid, kromozom haline geçer (108).

Metafazi takip eden evre Anafaz olarak adlandırılmaktadır. Bu evrede kardeş kromatidler birbirinden tamamen ayrılır ve mikrotübüllerin doğrultusunu takip ederek hücrenin ters kutuplarına doğru göç ederler. Bu süreç sırasında sentromerler, kromozom artıklarında çekerek merkezden uzaklaşır ve ortadan ikiye ayrılırlar. Anafazın sonunda hücre, birbirinden tümüyle ayrılmış ve kutuplara çekilmiş iki ayrı kromozom takımını içerir. Bu evrede başlangıçtaki iki katı kromozoma sahip hücrede sitokinezis de başlar (108).

Kardeş hücreler içerisinde çekirdeğin tekrar görülmeye başladığı evre Telofaz'dır. Kromozomlar eski hallerine geri dönmeye, çekirdekçik, kromatin ve çekirdek zarı tekrar görülmeye başlar. Bu çekirdek değişimleri devam ederken ana hücrenin ekvator hattında bir daralma oluşur ve sitoplazma ve organeller de ikiye bölünür (108) (Şekil 2.1).

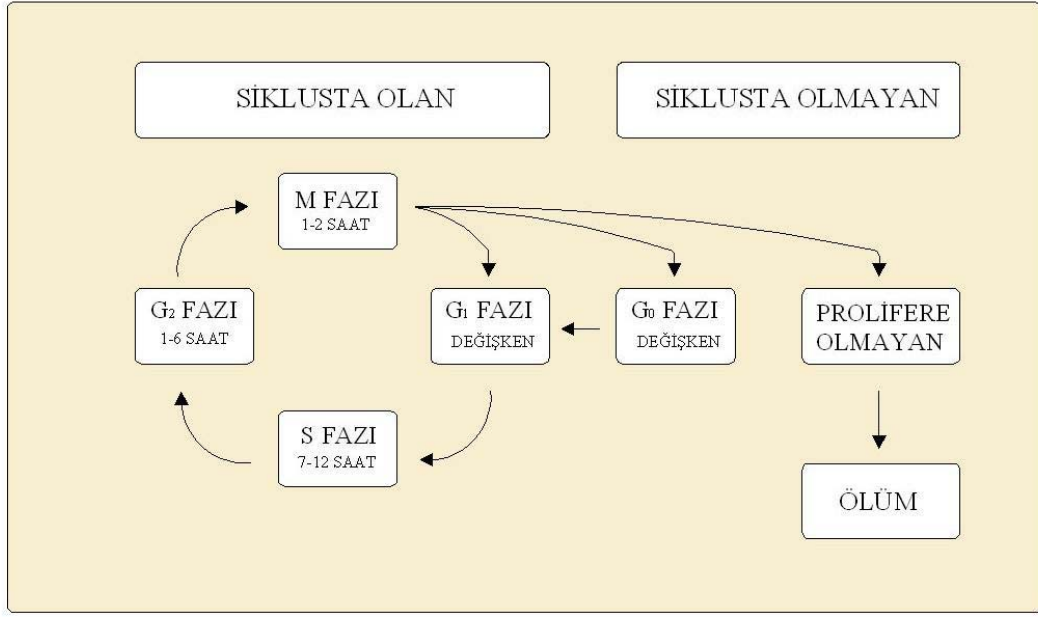


Şekil 2.1. Mitoz hücre bölünmesi.

2.5.1. Hücre Siklusu

Howard ve Pelc 1950'li yılların başında hücre siklusunu, alt gruplarını ve evrelerini tanımlamıştır (109). Hücre bölünmesi mikroskobik olarak görülebilir, ancak bu bölünmede önemli rol oynayan diğer mekanizmaları mikroskobik olarak gözlenmesi mümkün değildir. Bu mekanizmaların başında hücrenin temel kromozom yapısı olan deoksiribonükleik asitin (DNA) replikasyonu gelir. Radyoaktif DNA prekürsörlerin hücre içine verilmesiyle, biyokimyasal ve otoradyografik metodlarla DNA'nın replikasyonu izlenir. DNA replikasyonu, herhangi bir mikroskobik değişimin gözlenmediği interfazda gerçekleşir ve mitoz ve interfaz arasındaki bu değişim hücre siklusu olarak adlandırılır (108).

İnterfaz, G_1 (presentez), S (DNA sentezi), G_2 (post-DNA kopyalanması) olmak üzere 3 evreye ayrılır. G_1 evresinde ribozom ve diğer organeller kendi eşlerini yapmaya, protein ve adenosin tri-fosfat (ATP) sentezlenmeye başlar. DNA ve sentriollerin sentezi ve replikasyonu, S evresinde gerçekleşir ve bu evrenin sonunda kromozom ve DNA miktarı iki katına ulaşır. G_1 fazında ise ribonükleik asit (RNA) ve protein sentezi gerçekleşir ve mitozda yarıya inen hücre hacmi, normal hacmine döner. Sinir, kas hücreleri gibi sürekli bölünmeyen hücrelerde, hücre siklusu aktivitelerinin tamamen ve/veya geçici olarak durabildikleri evre G_0 evresi olarak kabul edilir (108) (Şekil 2.2). Lajtha, G_0 evresindeki hücrelerin, hücre döngüsünün bir parçası olmadığı, ancak doğru bir uyarı ile hücre döngüsüne katılabileceğini rapor etmiştir (110). Dokulara herhangi bir uyarı verilse dahi bölünemeyecek hücrelerin varlığından dolayı herhangi bir hücre popülasyonundaki hücrelerin, hücre siklusunda olan veya olmayan olarak ayrılabilmesi bildirilmiştir. Bundan dolayı hücre popülasyonunun proliferatif veya büyüme potansiyeli; siklusta olan ve olmayan hücrelerin oranı ile belirlenmektedir (111).



Şekil 2.2. Hücre siklusu ve evreleri.

Hücre siklusu fonksiyonunda rol oynayan proteinlerin derece ve aktiviteleri incelenmiştir (112). Doğrudan veya dolaylı olarak hücre proliferasyonunu etkileyen siklinler (proliferating cell nuclear antigen (PCNA)) veya histonlar gibi hücre proteinleri gözlenmiştir. Bununla birlikte DNA polimerase- α parçası ve hücre siklusunun tamamlanması için gerekli olan bu proteinlerin interfazda çoğaldığı ve mitozun sonunda kaybolduğu bildirilmiştir (112,113). Ayrıca bu proteinlerin hücre proliferasyon mekanizmalarının incelenmesinde marker olarak kullanılabileceği de ileri sürülmektedir (114).

DNA sentezi gibi hücre siklusunun çeşitli evrelerindeki enzimatik aktiviteler biyokimyasal teknikler ile gösterilmiş (112) ve cdc2 gibi regülatör genlerin hücre proliferasyonunun moleküler kontrolünde etkili olabileceği rapor edilmiştir (115,116).

Hücre siklusunun seviyesi veya aktivitesindeki birçok maddenin fonksiyonları normal hücre bölünmesinin başlamasına ve tamamlanmasına imkan verir. Hücresel değişimlerin tamamı belirlenmemektedir. Ancak

tanımlanabilen değişimler histolojik incelemelerde hücre proliferasyonunun saptanmasında kullanılmaktadır (117).

Histopatolojik incelemelerde, özellikle tümörlerin teşhis ve prognozuna etkinliğinin belirlenmesinde hücre proliferasyonu önemli bir bulgudur (117,118). Hücre proliferasyonunun gözlenmesi ve ölçülmesinde mitoz sayımı, timidine etiketlemesi, bromodeoksiüridin katılması, flow sitometre, immunohistokimyasal metodlar gibi teknikler kullanılmaktadır. Kullanılan tekniklerin basit, tekrarlanabilir ve geleneksel tekniklerle hazırlanmış olan histolojik ve sitolojik materyallerde uygulanabilir olması, pahalı olmaması ve sonuçlarının çabuk ve güvenilir olması gereklidir (117,119).

Mitoz sayımı tekniği, hücre siklusunun basit morfolojik incelemeleri ile gözlenebilen mitotik hücrelerin belirlenmesi esasına dayanır (120). Hücre proliferasyonunun tanımlanmasında mitoz gösteren hücrelerin sayımı kullanılabilir. Dikkatli mikroskobik incelemeler gerektirmesi, piknotik çekirdekli ve şüpheli hücrelerin ayrılması, mitozun belirlenmesinin zorluğu, fikse materyalde mitozu başlamış hücrelerin mitozu tamamlaması veya yeni hücrelerin mitozu başlaması gerçek mitotik hücre sayısının belirlenmesini zorlaştırması bu tekniğin dezavantajları olarak sıralanmaktadır (121,122).

Hücre proliferasyonunun belirlenmesinde bir diğer yaklaşım da DNA sentezinden faydalanmaktır. S evresindeki DNA sentezi farklı yöntemler ile ölçülebilmektedir. Timidin etiketlenmesi; S evresinde DNA'nın timidin ile reaksiyona giren hücrelerin belirlenmesi esasına dayanan bir tekniktir. Biyopsi materyaline ya in vivo timidine uygulanması ya da örneklerin fikse edilmeden önce bir süre in vitro olarak timidin ile inkübe edilmesini gerektirmesi bu tekniğin dezavantajıdır. Ayrıca DNA sentezi timidinin analogu olan bromodeoksiüridin ilavesi ile de incelenebilmektedir (117).

Flow sitometre tekniği ile hücrelerin sayısı ve DNA içerikleri incelenebilmektedir (123). Aynı anda çok sayıda hücrede ölçüm yapılabilmesi,

taze, fikse edilmiş veya parafinle hazırlanmış dokularda uygulanabilmesi ve objektif bir bilginin sağlanması bu tekniğin avantajıdır (124). Maliyetinin yüksek olması, dokuların bozulması, hücre subpopülasyonlarının kaybolması ve örneklerle neoplazik olmayan hücrelerin karışması ise tekniğin dezavantajıdır (117).

İmmunohistokimyasal metodlar; hücre siklusu ile ilişkili antijenlerin çift boyama teknikleriyle proliferatif hücrelerin fenotiplerinin incelenmesinde kullanılmaktadır (117). Hücrelerin proliferatif potansiyellerinin belirlenmesinde Ki-67, monoklonal antikörlerin (MIB-1), PCNA, argyrophilic nucleolar organizasyon bölgeleri (AgNOR) gibi klasik proliferasyon markerlerinin kullanıldığı immünohistokimyasal araştırmalar yapılmıştır (125).

2.6. Ki-67

Ki-67, 1983 yılında Kiel tarafından keşfedilmiştir (126) ve G₂ ve mitoz (M) evrelerinde pik değere ulaşan hücre çekirdeğinin antijenini tanıyarak hücre bölünme etkinliğini yansıtan bir antikördür (127). Prolifere olan tümör hücre sayısının belirlenmesinde kolay ve ucuz bir metod olduğundan histopatoloji alanında kullanımı hızla kabul görmüştür (126).

Gerdez ve ark. (1983), Ki-67'nin direkt hücre proliferasyonu ile ilişkili bir antijen olduğunu, hücre siklusunun G₀ dışında, S, G₂ ve M evrelerinde görülebildiğini bildirmiştir. Bu antijenin erken G₁ evresindeki hücrelerde gözlenmeyip ilerleyen G₁ evresinde gözlenebildiğini, normal veya neoplazik dokudaki tümör hücre proliferasyonunun kolay ve hızlı bir şekilde belirlenmesinde faydalı bir marker olabileceğini bildirmiştir (128).

1992 yılında mikrodalga tekniğinin geliştirilmesi ile (129) MIB-1'in Ki-67'ye eşdeğer bir antijen olduğu (130,131), sadece taze veya donmuş dokuda uygulanabilen Ki-67'nin bu teknikle parafin bloklarda da kullanımı mümkün kılınmıştır (132,133).

Günümüzde Ki-67 proliferasyon markeri, sağlıklı ve/veya tümöral dokuların teşhisi veya prognozu, nüks oranının belirlenmesi, çeşitli tedavi yöntemlerine doku cevabının belirlenmesi amacıyla kullanılmıştır (119,134,135).

Ki-67 ekspresyonunun, bazı kanserlerin prognozunda yararlı bilgiler sağladığı bildirilmesine rağmen (136,137,138), bu markerın klinik önemi üzerinde bir fikir birliğine varılamamıştır. Bazı araştırmacılar proliferasyon oranı yüksek olan tümörlerde nüksün hızlı ve prognozun kötü olduğunu ileri sürerken bazıları aksini savunmaktadır (134,138,139,140).

Rose ve ark. (1994), normal ve malign doku örneklerinin parafin bloklarında monoklonal ve poliklonal Ki-67, PC10, MIB-1 ve JC1 antikorlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında, rutin kullanım için en uygun markerların poliklonal Ki-67 ve MIB-1 olduğunu rapor etmiştir (119).

Kropweld ve ark.(1998), radyoterapi gören, 20'si nüks eden ve 16'sı nüks etmeyen, T2 laringeal karsinomu olan hastada yaptığı çalışmasında, Ki-67 ekspresyonu yüksek bulunan tümörlerin radyoterapiye daha iyi cevap verdiğini ve nüks oranının düşük olduğunu göstermiştir (134).

Ki-67 proliferasyon markeri; ağız kavitesinin premalign, displazik veya tümöral oluşumlarında hücrelerin proliferatif etkinliklerinin ve normal dokudan karsinomaya değişim süreçlerinin belirlenmesi amacıyla da kullanılmaktadır (135,141,142,143,144).

Macluskey ve ark. (1999), yaşları 14 ile 84 olan 29 erkek ve 18 kadın hastada, 12 sağlıklı, 17 displazik, 18 SHK'de, Ki-67 proliferasyon markeri ile epitelyal proliferasyonla ilişkisini incelemiştir. Displazik lezyonların proliferatif indeksinin normal dokulara göre anlamlı oranda yüksek olduğunu, ancak displazi ve karsinom lezyonları arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir. Ki-67 ekspresyonundaki bu artışın ağız mukozasının erken dönemde gelişebilen patolojik değişimin belirlenmesinde önemli bir marker

olduğunu bildirmiştir. Epitelyal proliferasyonun displaziden karsinomaya geçildikçe artmaya devam edebileceğini ancak bu artışın daha az olduğu ve buna bağlı olarak da Ki-67 ekspresyonunun neoplazik değişimler için iyi bir gösterge olamayacağını savunmuştur (145).

Liu ve Szanto (1999), normal ağız epiteli ve lökoplakide ki hücre proliferasyon markerlarının (Ki-67 (MIB-1), PCNA, siklin D1 ve CEBP-F) hücre tabakalarındaki ekspresyonunu incelemiştir. Yüzeysel tabakada, proliferasyon markerlarının ekspresyonunun düşük olmasına rağmen Ki-67'nin displazi seviyesinin ayırt edilmesinde uygun bir marker olduğunu, bazal tabakada ise, Ki-67'nin normal epitel ile displaziler ve yüksek seviyeli displazilerin ayırt edilmesinde güvenilir bir marker olduğunu ileri sürmüştür (135).

Souza ve ark. (2000), 12 periferel ve 14 santral dev hücreli lezyonun proliferatif etkinliğini p53, PCNA, Ki-67 ve AGNOR ile incelemiş ve Ki-67 pozitif hücreleri sırasıyla; %4,31, %1,95 oranında bulmuştur. Santral dev hücreli lezyonun daha agresif bir klinik tablo olmasına rağmen, periferel dev hücreli lezyon ile karşılaştırıldığında proliferatif etkinliğinin düşük olduğunu ve santral dev hücreli lezyonun dokudaki biyolojisinin bu markerlarla belirlenemeyeceği sonucuna varmıştır (146).

Piatelli ve ark. (2002), 10 GÜMD cerrahisinde alınan normal ağız mukozası, 12 lökoplaki, 12 epitelyal displazi (6'sı orta, 6'sı yüksek dereceli displazi ve karsinoma in situ), 36 differansiye invaziv karsinom (12'si iyi, 12'si orta ve 12'si kötü differansiye) üzerinde yaptığı çalışmasında, Ki-67 markerı ile proliferasyon oranlarını sırasıyla; %5,2, %9,0, orta dereceli displazide %15,3, yüksek dereceli displazi ve karsinoma in situ % 28,6, invaziv karsinomda ise %18,8, %20,8, %24,2 olarak bildirmiştir. Bu bulgulara dayanarak ağız kavitesinin prekanseröz ve malign lezyonlarında, lezyonun malignitesi ile Ki-67 ekspresyonu arasında direk bir bağlantının olduğunu göstermiştir (64).

Chrysomali ve ark. (2003), dilde gelişen benign 12 granüler hücreli tümörde yaptığı çalışmasında sadece izole olmuş granüler hücrelerin Ki-67'ye pozitif olduğunu, bu pozitif hücrelerin oranının 7 hastada %1 ile %2 arasında, 5 hastada ise %1'in altında olduğunu, bununla birlikte Ki-67 ekspresyonunun bazal ve parabazal hücrelerde de gözlenebildiğini bildirmiştir. 8 hastada psödoepitelomatöz hiperplazi (PEH) görüldüğünü ve PEH'in granüler hücreler ve ağız yüzey epitel hücrelerinin komşu olduğu örneklerde Ki-67 ekspresyonunu bazal ve parabazal tabakalarda ki oranının %10 ile %30 arasında olduğunu rapor etmiştir. Granüler hücrelerin komşu olduğu epitel hücrelerinde PEH'in gözlenmesi ve PEH'in proliferatif etkinliğinin yüksek olması, granüler hücrelere komşu bazal epitel hücrelerinin proliferatif aktivitesini arttırdığını savunmuştur. Benign granüler hücreli tümörlerde Ki-67 ekspresyonunun düşük olduğu ve malignite geliştikçe ekspresyon miktarının arttığı görüşünü desteklemektedir (140).

Kaplan ve ark. (2005), GOK, düşük dereceli MK ve MHP'nin izlendiği radiküler kistlerde p53, Ki-67 ve PCNA markerları ile proliferasyon etkinliklerini ve bu markerların GOK'un teşhisinde kullanımını araştırmıştır. Ki-67 ekspresyonunun tüm doku örneklerinde anlamlı olduğunu ve GOK'un ayırıcı tanısında yardımcı olabileceğini bildirmiştir (147).

Günümüzde DF'nin proliferatif etkinliği tam olarak bilinmemektedir. Literatürde DF'nin proliferatif etkinliği inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bununla birlikte radyografik ve klinik olarak sağlıklı DF'nin proliferatif etkinliği tam olarak belirlenememiştir.

Aldersperger ve ark. (2000), DF'nin proliferatif etkinliğini PCNA markerı ile incelediği çalışmasında, proliferasyonun sağlıklı DF'de gözlenmediğini, ancak skuamöz metaplazi gösteren sağlıklı DF'lerde hücresel proliferasyonun aktif olabileceğini, bu amaçla proliferasyon markerlarının bu doku örneklerinde belirlenmesinin önemini vurgulamıştır (24).

Saraçoğlu ve ark. (2005), MIB-1 markeri ile 10 sağlıklı ağız mukozası, 10 DF, 10 OKK ve 10 radiküler ve 10 DK'nin proliferatif potansiyellerini incelediği çalışmasında, DF'de MIB-1 pozitif hucrelere rastlamadığını, sağlıklı ağız mukozasında 8, OKK'de 154 ve odontojenik kistlerde 11 MIB-1'e pozitif hucrerler bulmuştur. DF'de MIB-1 pozitif hucrelere rastlanması, bu dokudan gelişebilecek olası patolojilerin bulunmadığını ve proliferatif amaçlı GMD'n çekilmemesi gerektiği görüşünü savunmuştur. Dokularda inflamasyona bağlı olarak hucrerlerin proliferasyonunun arttığı, odontojenik kistlerde kistin tipine göre proliferasyonun değişebileceğini ileri srmeştir. Bu alanda daha fazla çalışmanın yapılması gerektiğini de bildirmiştir (26).

Edamatsu ve ark. (2005), Ki-67 proliferasyon markeri ekspresyonunun DF'nin epitel yapılarındaki inflamatuvar değişikliklerinde olduğu gibi morfolojik özellikleriyle de düzenlendiğini bildirmektedir. Follikülün epitel yapılarının morfolojik olarak azalmış mine epiteli, çok katlı yassı epitel ve rete prosesi proliferasyonlu epitel şeklinde sınıflandırılarak yapılan bu çalışmada, ekspresyonunun rete prosesine sahip epitelde daha yüksek izlendiğini, bu morfolojik yapıya sahip DF'lerin proliferatif potansiyelinin yüksek olduğunu bildirilmektedir. Ayrıca inflamasyonun izlendiği folliküllerin daha yüksek ekspresyon gösterdiği, bu artışın DF'deki epitel yapıların hücre turnoverını arttırdığını ileri sürmektedir (61).

Ki-67'nin güvenilir bir proliferasyon markeri olduğu bildirilmektedir ancak bu antijenin etkinliği tam olarak bilinmemektedir (148,149). Beslenme problemi olan hücrelerde ekspresyonun değişebileceği (125,150), geç G₁ evresinde çok düşük değerlerde olduğu ve bu marker kullanılırken bu evrede bulunan hücrelerin siklus dışı hücreler gibi görülebileceği bildirilmektedir. Hücre siklusunda duran hücrelerin Ki-67 ekspresyonlarını 1-2 saat daha devam ettirdiklerinden dolayı bu hücrelerde hatalı Ki-67 pozitif ekspresyonlar gözlenebilir. Tümörlerin proliferasyon oranlarında büyüme kesri ve hücrenin, hücre siklusunu tamamladığı süre önemlidir. Ki-67 markeri ile hücrenin

siklusunu tamamladığı sürenin belirlenmesi mümkün olmamaktadır (151). Günümüzde kullanılan proliferasyon markerlarının hücre döngüsü hakkında sınırlı bilgi verdiği gösterildiğinden yeni markerların kullanımını gerektirmiştir.

2.7. Minichromosome Maintenance Proteinleri (MCM)

Bütün ökaryotik hücrelerde DNA replikasyonunun gerçekleşmesi için prereplikatif kompleksi oluşturan proteinler gereklidir (152,153). Bu kompleks DNA'nın replike olmasını sağlar ve replikasyonu geri dönüşümsüz olarak siklusa bir kere olmak üzere sınırlar (153). Böylece her bir hücre siklusunda bir kez DNA çoğalmasını engelleyerek genom stabilitesini sağlar (154). MCM proteinleri ilk defa mayada keşfedilmiştir ve birbiri ile yapısal benzerlik gösteren bu proteinler (MCM 2-7) hücre siklusunda da benzer etki mekanizmalarına sahiptir. Bu proteinler origin recognition complex (ORC) ve Cdc6 ile proteinleri ile beraber DNA'ya bağlanarak prereplikatif bir kompleks oluşturur (153,155). MCM proteinlerinin bu önemli rolü, DNA replikasyonunu düzenleyen veya engelleyen onkojenler için potansiyel hedef haline gelmesine neden olmaktadır. MCM aktivitesinin düzenlenememesi, anormal hücre proliferasyonuna neden olarak genom stabilitesinin bozulmasına yol açmaktadır (156). Ayrıca MCM-2 proteinin kromatin replikasyonunda da büyük bir rol oynadığı gösterilmiştir (157).

ORC protein seviyesinin hem hücre siklusunu boyunca hem de siklustan çıktıktan sonrada sabit olduğu ancak MCM ve Cdc6 proteinlerinin sadece hücreler siklusa bulunduğu evrelerde izlenebildiği ve bu iki proteinin hücre siklustan çıktıktan sonra veya differansiasyonda izlenemediği bildirilmektedir (158,159). MCM proteinlerinin hücre siklusunda ki varlığı ve etkinliği iyi tanımlanmıştır. Bu protein hücre siklusunun erken G₁ evresi dahil tüm evrelerinde gözlenir, G₀ evresinde ve hücre siklusunu tamandıktan sonra da kaybolur. Ancak MCM proteinleri DNA tamiri bulunan hücrelerde görülmez

(156,159,160). Tüm bu özellikleriyle MCM proteinlerine bağlanan antikolar hücre proliferasyonunun spesifik markerları olarak kullanılabilir.

Freeman ve ark. (1999), serviks, deri, akciğer, kalın bağırsak ve mesanenin normal, displazik ve neoplazik dokularında monoklonal ve poliklonal proliferasyon markerı ile MCM ve Cdc6 proteinlerini karşılaştırdıkları çalışmada, MCM ekspresyonunun PCNA ve Ki-67'den daha fazla hücrede izlendiğini bildirmiştir. MCM'in normal dokulardaki hücre proliferasyonunun belirlenmesi ve displazik, neoplazik hücrelerin siklusa olup olmadığının gösterilmesinde güçlü bir marker olduğu, displazik hücrelerin hem morfolojik hem de fonksiyonel özellikleri hakkında bilgi verebildiğini bildirmiştir (155). MCM-2 markerının prostat, akciğer kanseri ve oligodendrogliomalarda prognozunu belirlemede kullanılabileceği (161,162,163), ayrıca prekanseröz bir marker olabileceği bildirilmektedir (164).

Krüger ve ark. (2002), mesane kanserinde MCM-2 ile p53 ve Ki-67 markerlarını karşılaştırdığı çalışmada tümör gelişiminde MCM-2 ekspresyonunun Ki-67 ve p53'e oranla daha yüksek değerlerde görüldüğü, MCM-2 ekspresyonunun prognozunu özellikle T1 grubu mesane kanserlerinde yüksek risk gruplarının belirlenmesinde önemli olduğunu bildirmiştir (165).

Chatrath ve ark. (2003), normal displazik ve SHK görülen larinks dokusunda MCM-2 ve Ki-67 ekspresyonunu karşılaştırdıkları çalışmada normal dokuda her iki markerın düşük ekspresyonda olduğu, normal epitelden SHK'ye gidildikçe arttığını bildirmiştir. Ancak MCM-2 ekspresyonunun larinks lezyonlarının histopatolojik sınıflamasında güvenilir ve objektif bulgular verebildiğini rapor etmiştir (166).

Kato ve ark. (2003), özafagus SHK'nin agresifliğinin ve prognozunu belirlemede MCM-2'nin Ki-67'den daha güvenilir ve faydalı bir marker olduğunu bildirmiştir (167).

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Materyal

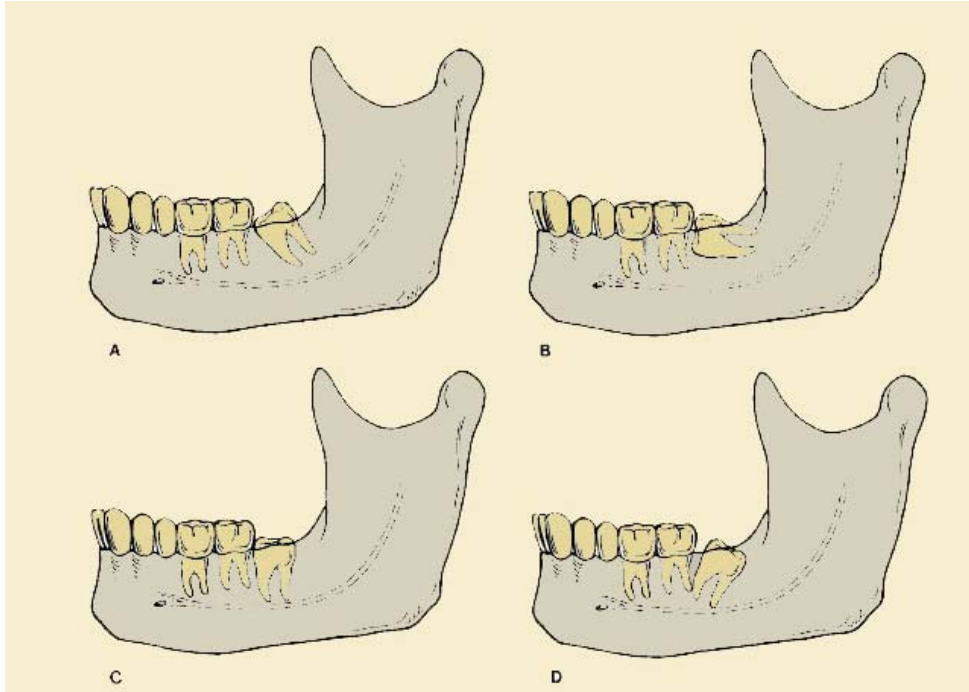
Araştırma Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'na başvuran mukoza veya kemik retansiyonlu GÜMD'leri bulunan, yaşları 16 ile 69 arasında değişen (28,20±11,89), klinik ve radyolojik olarak asemptomatik alt GÜMD tespit edilen, 39'u kadın 15'i erkek toplam 54 hastanın 59 DF'si üzerinde yürütüldü. Yaşları 18 ile 69 arasında değişen (30,54±13,89) 7'si kadın 6'sı erkek toplam 13 hastadan GÜMD operasyonu sırasında alınan 13 sağlıklı dişeti örneğinden kontrol grubu oluşturuldu. Çalışma grubuna dahil edilen hastaların seçiminde; hastanın GÜMD'e bağlı bir şikayetin bulunmamasına, GÜMD üzerindeki mukozanın bütünlüğünün bozulmamış olmasına, klinik ve radyolojik olarak GÜMD kaynaklı bir inflamasyon ve patolojik bulgunun bulunmamasına ve DF'nin radyografik genişliğinin 2,5 mm'den az olmasına dikkat edildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, sistemik durumu, kötü alışkanlıkları ve ağız hijyenlerinin durumu kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunu doldurdular. GÜMD'ün sınıflandırmasında Pell ve Gregory'nin sınıflandırması kullanıldı. Bu sınıflamaya göre;

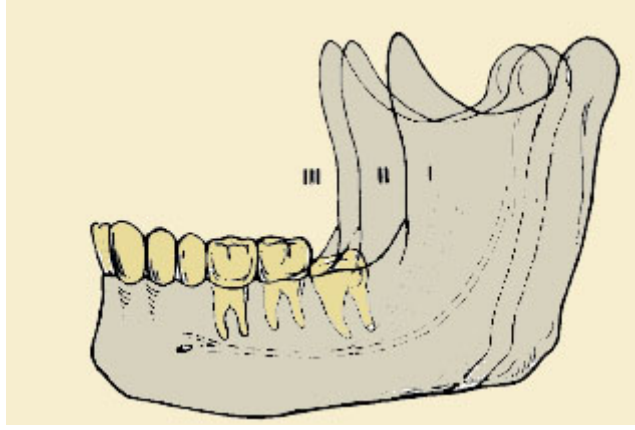
- 1) GÜMD'ün açılanması 2. molar diş ile olan ilişkisine göre tanımlandı. Bu sınıflamaya göre dişler mezioangular, horizontal, vertikal, distoangular olmak üzere 4 gruba ayrıldı (Şekil 3.1).
- 2) GÜMD ramus ön kenarı ve 2. molar dişin yüzü arasındaki mesafeye göre sınıflandırıldı. Dişler 3 guruba ayrıldı. Klas I ilişki; ramusun ön kenarı ile 2. molar dişin distal yüzü

arasında 3. molar dişin sürmesi için yeterli mesafenin olduğunu, klas II ilişki; ramusun ön kenarı ile 2. molar dişin distali arasında 3. molar dişin meziodistal çapının yarısı kadar bir mesafenin bulunduğunu, klas III ilişkide ise ramus bölgesi 3. molar dişin meziodistal çapının tamamını kapladığını tanımlamaktaydı (Şekil 3.2).

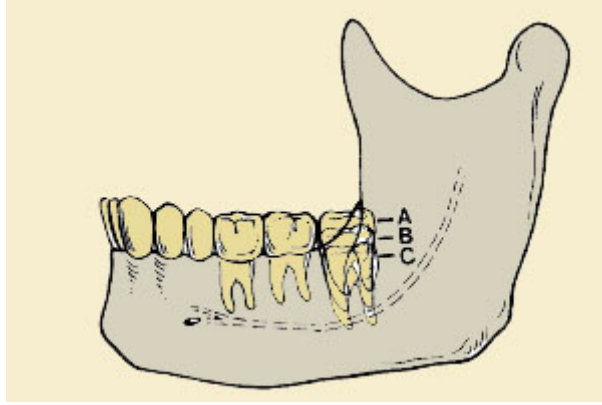
- 3) Gömülü 3. molar dişin okluzal düzlemle olan ilişkisi 2. molar dişin okluzal düzlemine ve kole seviyelerine göre tanımlandı. Pozisyon A ilişki; 3. molar diş okluzal düzlemle aynı seviyede olduğunu, pozisyon B’de diş, 2. molar dişin okluzal düzlem ile servikal bölgesi arasında konumlandığını ve pozisyon C’de ise diş 2. molar dişin servikal düzeyinin altında olduğunu göstermekteydi (Şekil 3.3).



Şekil 3.1. GÜMD'ün sagittal düzlem ilişkisine göre Pell ve Gregory sınıflaması; A) mezioangular, B) horizontal, C) vertikal, D) distoangular



Şekil 3.2. GÜMD'ün ramusun ön kenarı ile 2. molar dişin distali arasındaki mesafeye göre Pell ve Gregory sınıflaması; I) klas I ilişki II) klas II ilişki III) klas III ilişki.



Şekil 3.3. GÜMD'ün okluzal düzlemle olan ilişkisine göre Pell ve Gregory sınıflaması; A) Pozisyon A, B) pozisyon B, C) Pozisyon C.

Tüm hastalardan paralel teknikle (flow x-ray RAPD positioning system®) periapikal radyografiler alındı (Resim 3.1). Periapikal radyografiler tarayıcıdan geçirilerek bilgisayar ortamına aktarıldı. Scion Image Viewer programı kullanılarak DF genişliği tespit edildi. DF genişliği 2,5 mm'nin üstünde olan dişler çalışmaya dahil edilmedi (Resim 3.2).



Resim 3.1. Paralel teknik ile periapikal radyografinin alınması.

Tüm GÜMD operasyonları standart cerrahi disiplin içerisinde 40 mg artikain hidroklorür ve 0,012 mg epinefrin hidroklorür/ml içeren lokal anestezi solüsyonu (ultracaine®) ile alveolar inferior ve bukkal sinirin blok anestezisi oluşturularak gerçekleştirildi. GÜMD'ün kronunu çevreleyen follikül cerrahi bir küret yardımı ile alındı ve %10'luk formalin içine konularak Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na gönderildi.



Resim 3.2. DF'nin radyografik genişliğinin Scion Image Viewer programı kullanılarak belirlenmesi.

Patoloji laboratuvarında doku takip cihazından geçirilerek parafin bloklar içine gömülen her örnekten 4 adet normal lama, 2 adet polilizinli lama (immunohistokimyasal çalışma için) 5 µm kesitler alındı. Rutin inceleme için hematoksilin eosin, müsinöz prosoplaziyi değerlendirmek için PAS (perimdik acid schiff), müsin boyaları yapıldı. Mikroskopik değerlendirmede (1) epitelyal ve (2) mezenkimal komponentler incelendi. Mikroskopik değerlendirmede aranan elemanlar "0: yok", "1: var" olarak skorlandı.

(1) Epitelyal komponentler:

- a) Epitelin varlığı
- b) Epitelin tipi (müsinöz, ilkel, çok katlı, glandüler)
- c) Odontojenik epitel artıkları

(2) Mezenkimal komponentler:

- a) Bağ dokusunun tipi (fibröz, fibromiksoid, gevşek)
- b) Bağ dokusu içinde kalsifikasyon,
- c) İnflamasyon

İmmunohistokimyasal çalışma için polilizinli lama alınan örnekler 37 C° derecede 1 gece etüvde bekletildi. Daha sonra 2 kez 15'er dakika xylenden geçirildi. 10 dakikalık beklemlerle 3 kez alkollerden geçirildikten sonra distile suyla yıkandı. Bu aşamadan sonra trisitat buffer solüsyonunda (TBS) yıkanarak 15 dakika %3'lük hidrojen peroksit solüsyonunda tutuldu. Tekrar TBS'den geçirildikten sonra sitrat buffer solüsyonu içinde 15 dakika mikrodalga uygulandı. TBS ile yıkanarak 5 dakika süreyle UV blok (UltraTek HRP antipolivalan kit) uygulandı. TBS ile yıkandıktan sonra primer antikorlardan Ki-67 (ScyTek, Logan, U.S.A, Ready to use: 7 ml) 60 dakika, MCM-2 (CRCT2.1 (D1.9H5); 1/100 dilusyon; ABCAM, USA) +4 derecede bir gece inkübe edildi, TBS ile yıkandı ve daha sonra 15 dakika Streptavidin (UltraTek HRP antipolivalan kit) uygulandı. TBS ile yıkandıktan sonra 15 dakika Biotin (UltraTek HRP antipolivalan kit) uygulandı, TBS ile yıkandı. Son aşamada 15 dakika DAB kromojende tutuldu ve zemin hematoksilen boyası ile boyandıktan sonra xylenden geçirilip üzerleri lamel ile kapatıldı. İmmunohistokimyasal boyamada Ki-67 için displazik serviks epiteli, MCM-2 için ise tonsil dokusu pozitif kontrol olarak kullanıldı. Bu proliferasyon markerlarının dokulardaki değerlendirmesi yapılırken en yoğun boyanmanın olduğu alanlarda 100 hücre sayılarak bu hücreler içinde pozitif nükleer boyanma sayısı % olarak verildi.

3.2. İstatiksel Analiz

Bu çalışmada istatistiksel analizler GraphPad Prisma V.3 paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanısıra gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal

Wallis testi, ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, küçük grupların ikili karşılaştırmalarında Mann-Whitney-U testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare ve Fisher gerçeklik testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Klinik bulgular Tablo 4.1'de gösterilmiştir. Yedi hastada hipertansiyon, astım, anemi, diabet gibi sistemik hastalıklar, 2'sinde geçirilmiş hepatit B, 19'unda sigara alışkanlığı olduğu kaydedildi. 54 hastadan alınan 59 GÜMD'ün alt çenede lokalizasyonunda 24'ünün (%41) solda, 35'nin (%59) ise sağ tarafta olduğu belirlendi.

Tablo 4.1. Dişeti ve DF'lerin yaş, cinsiyet, sistemik hastalık, kötü alışkanlık ve ağız hijyenine göre dağılımı

		Dişeti		DF		
Yaş		30,54±13,89		28,75±12,58		t:0,416 p=0,649
Cinsiyet	Erkek	6	%46,2	17	%28,8	χ^2 :1,47
	Kadın	7	%53,8	42	%71,2	p=0,225
Sistemik Hast.	Yok	10	%76,9	51	%86,4	χ^2 :0,19
	Var	3	%23,1	8	%13,6	p=0,661
Kötü Alışkanlık	Yok	7	%53,8	38	%64,4	χ^2 :0,15
	Var	6	%46,2	21	%35,6	p=0,691
Ağız Hijyeni	İyi	4	%30,8	22	%37,3	
	Orta	7	%53,8	33	%55,9	χ^2 :1,08
	Kötü	2	%15,4	4	%6,8	p=0,583

GÜMD'lerin Pell ve Gregory sınıflamasına göre dağılımı tablo 4.2'de gösterilmiştir. 59 GÜMD'ün en sık pozisyon B'de 27 (%45,8), Klas II ilişkide 37 (%62,7) ve mezioangular pozisyonda 32 (%54,2) olduğu belirlendi.

Tablo 4.2. GÜMD'lerin Pell ve Gregory sınıflamasına göre dağılımı

		Dişeti		DF		
Pozisyon	A	1	%7,7	9	%15,3	
	B	6	%46,2	27	%45,8	$\chi^2:0,57$
	C	6	%46,2	23	%39,0	p=0,750
Klas	I	5	%38,5	13	%22,0	
	II	8	%61,5	37	%62,7	$\chi^2:3,13$
	III	0	%0,0	9	%15,3	p=0,209
Sagittal Düzlem	Distoangular	1	%7,7	2	%3,4	
	Horizontal	2	%15,4	6	%10,2	
İlişkisi	Mezioangular	8	%61,5	32	%54,2	$\chi^2:1,86$
	Vertikal	2	%15,4	19	%32,2	p=0,600

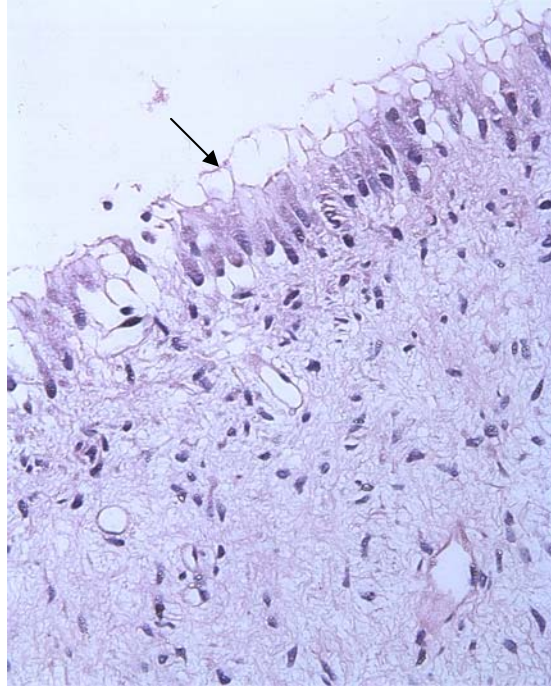
Dişeti ve DF'lerin epitelyal ve bağ dokusu komponentlerinin histolojik bulguları tablo 4.3 ve 4.4'de gösterilmiştir. Dişetin tüm örneklerinde epitelin varlığı belirlenirken, DF'lerin 46'sında (%78) epitel kaydedildi. Dişetin tamamında hakim olan epitel tipi çok katlı yassı epitel olup DF grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Dişeti bağ dokusunda izlenen inflamasyon %30,8 oranında bulundu. DF'deki epitel tipine göre dağılımı 7'sinin (%11,9) müsinoz, 18'inin (%30,5) ilkel, 33'ünün (%55,9) çok katlı yassı epitel ve 9'unun (%15,3) glandüler olduğu kaydedildi (Resim 4.1, 4.2, 4.3, 4.4.). Bazal membran 40 (%67,8) DF'de izlendi. 36 DF'de (%61) kalsifikasyonun 15'inin (%25,4) amorf özellikte olduğu bulundu (Resim 4,5). DF'de en baskın bağ dokusu, fibröz tipte 36 (%61), fibröz ve gevşek 21 (%35,6) olarak bulundu. İnflamasyon 20 (%33,9) bağ dokusunda izlendi (Resim 4.6). Odontojenik epitel artıkları 29 (%49,2) DF'de izlendi (Resim 4.7). Çok katlı yassı epitel gözlenen DF'lerin 17'sinde (%51,5) inflamasyona rastlandı. Çok katlı yassı epitel gözlenen DF'lerin 18'inde (%54,5) odontojenik epitel artıkları gözlendi. Kalsifikasyon gözlenen 36 DF'in 9'unda (%25) inflamasyon ile birlikte izlendi. DF'de izlenen kalsifikasyon ve odontojenik epitel artıkları dişeti ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($\chi^2:15,86$ $p=0,0001$ ve $p=0,007$).

Tablo 4.3. Dişeti ve DF'nin epitelyal komponentinin histolojik bulguları

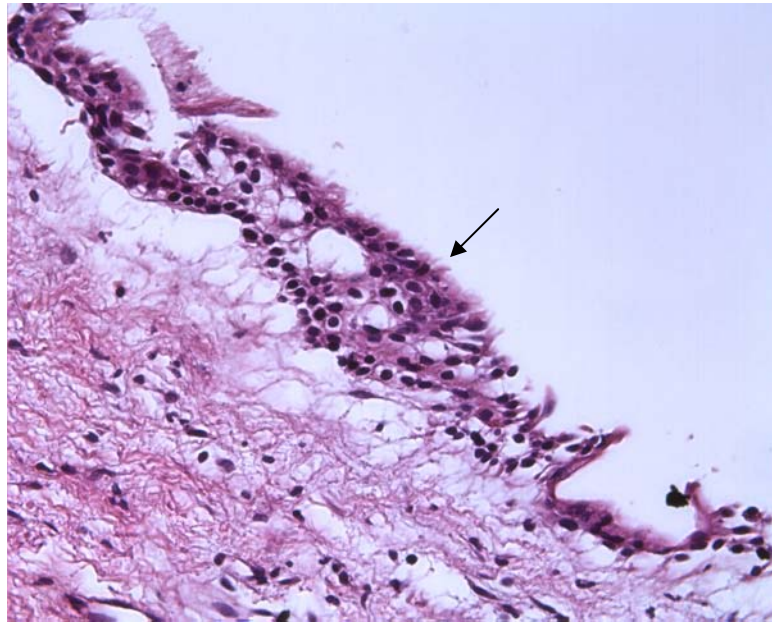
Epitel	Dişeti			DF		
Epitel Varlığı	Negatif	0	%0,0	13	%22,0	p=0,106
	Pozitif	13	%100,0	46	%78,0	
Müsinöz	Negatif	13	%100,0	52	%88,1	p=0,337
	Pozitif	0	%0,0	7	%11,9	
İlkel	Negatif	13	%100,0	42	%71,2	p=0,029
	Pozitif	0	%0,0	17	%28,8	
Bazal Membran	Negatif	1	%7,7	19	%32,2	p=0,094
	Pozitif	12	%92,3	40	%67,8	
Çok Katlı Yassı Epitel	Negatif	0	%0,0	26	%44,1	p=0,002
	Pozitif	13	%100,0	33	%55,9	
Glandüler	Negatif	13	%100,0	50	%84,7	p=0,197
	Pozitif	0	%0,0	9	%15,3	

Tablo 4.4. Dişeti ve DF'nin mezenkimal komponentinin histolojik bulguları

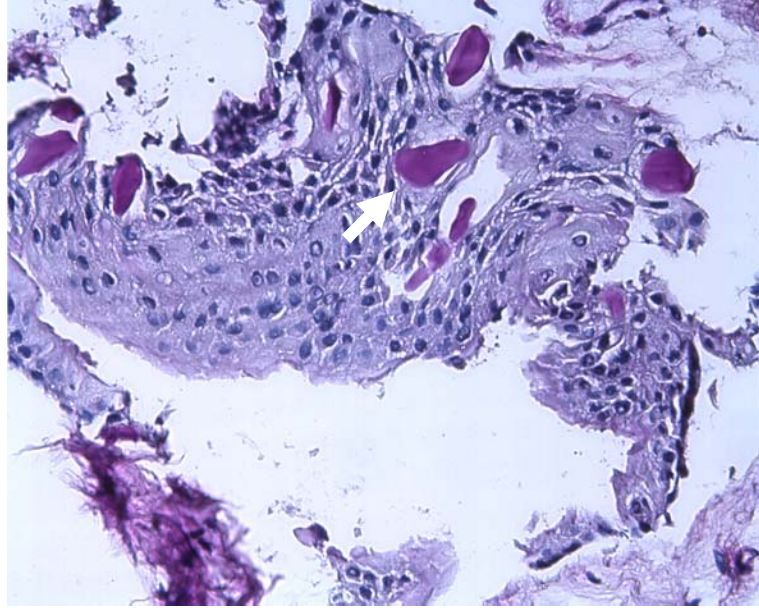
Bağ Dokusu	Dişeti			DF		
Kalsifikasyon	Negatif	13	%100,0	23	%39	X ² :15,86
	Pozitif	0	%0,0	36	%61	P=0,0001
Bağ Dokusu Tipi	F	13	%100,0	36	%61,0	X ² :7,44 P=0,058
	FG	0	%0,0	21	%35,6	
	FS	0	%0,0	1	%1,7	
	G	0	%0,0	1	%1,7	
İnflamasyon	Negatif	9	%69,2	39	%66,1	P=0,989
	Pozitif	4	%30,8	20	%33,9	
Odontojenik Epitel Artıkları	Negatif	13	%100,0	38	%50,8	P=0,007
	Pozitif	0	%0,0	29	%49,2	



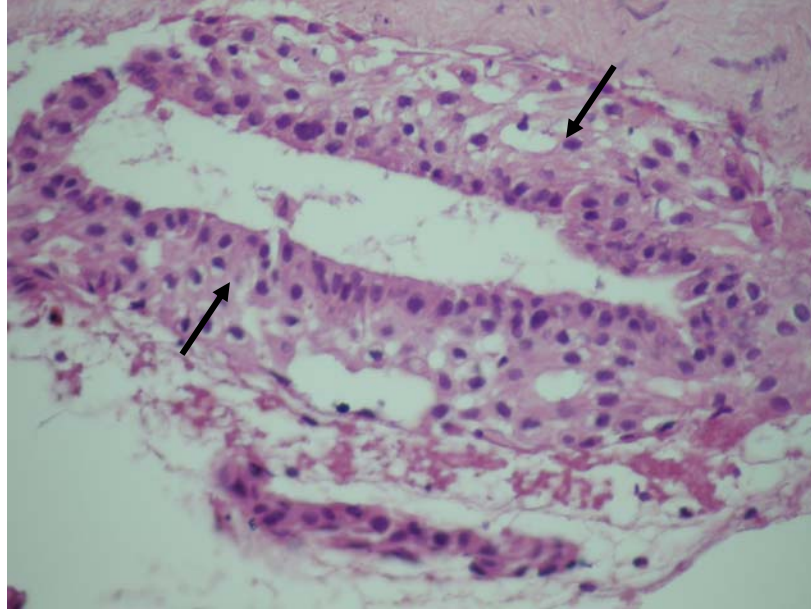
Resim 4.1. Müsin içeren hücrelerden oluşan epitel ve epitel altında gevşek (miksomatöz) bağ dokusu (H&Ex100).



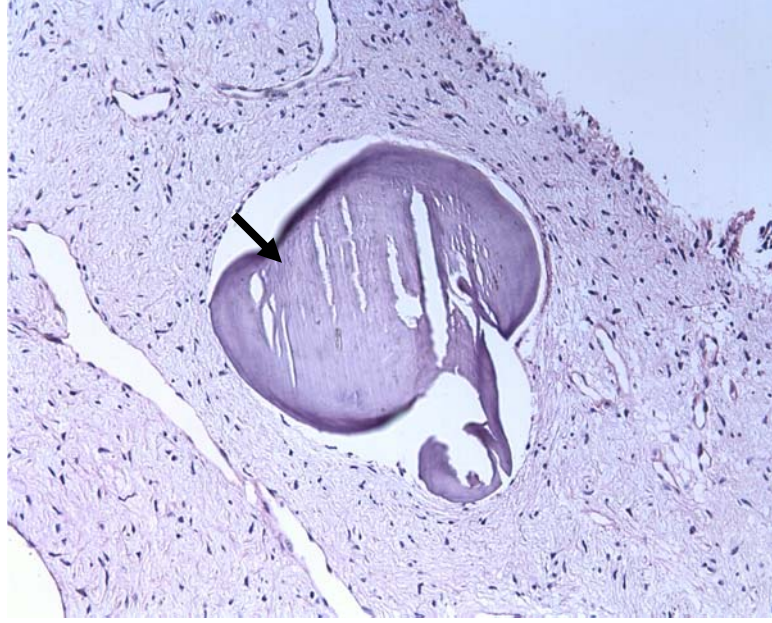
Resim 4.2. Yuvarlakça hiperkromatik çekirdekli ve dar sitoplazmalı, bir bölümünün sitoplazması berrak görünümde ilkel odontojen epitel hücrelerinden oluşan örtü (H&Ex100).



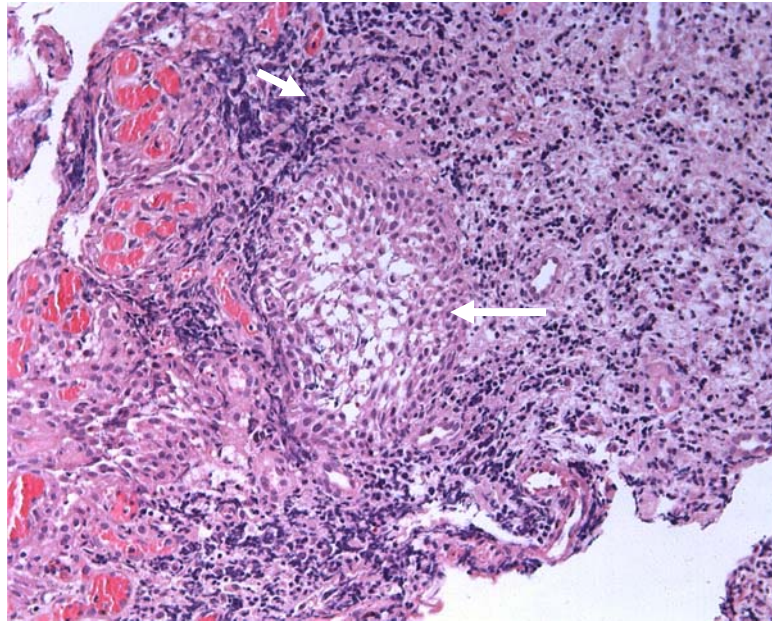
Resim 4.3. Çok katlı yassı epitel içinde PAS pozitif globüler oluşumlar (PASx100).



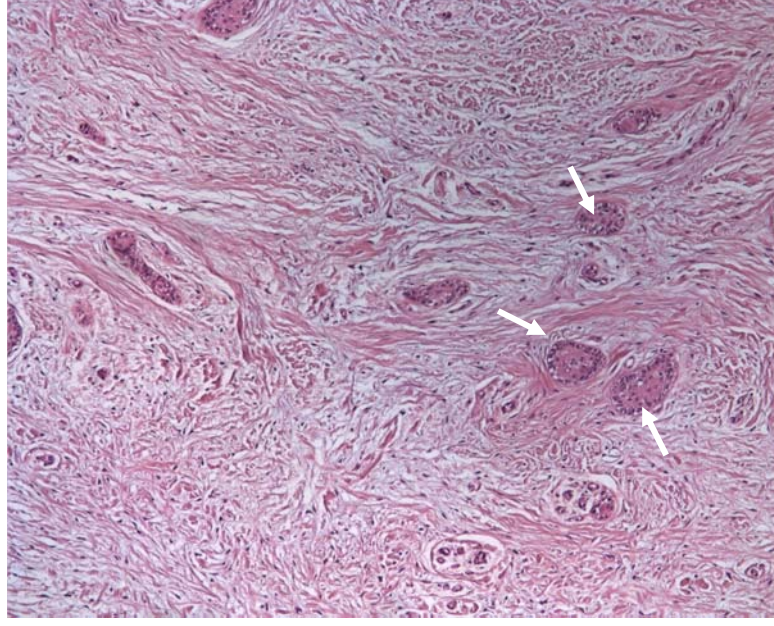
Resim 4.4. Glandüler yapılar oluşturan odontojen epitel (H&Ex100).



Resim 4.5. Sementikel izlenimi veren kalsifikasyon (PASx40).



Resim 4.6. Yoğun inflamasyon (kısa ok) ve folliküler tipte ameloblastomayı anımsatan odontojen epitel (uzun ok) proliferasyonu (H&Ex40).



Resim 4.7. Fibröz tipte bağ dokusu içinde serpilmiş odontojenik epitel artıkları (H&Ex40).

GÜMD'lerin sınıflamasının yaş gruplarına göre dağılımları tablo 4.5'te gösterilmiştir. 30 GÜMD (%81) 20 ile 29 yaşları arasındaki hastalarda pozisyon B ve C şeklinde izlendi. Tüm yaş gruplarında en sık Klas II ilişkinin izlendiği görüldü. GÜMD'ün sagittal düzlem ile olan ilişkisinde, mezioangular ve vertikal pozisyon en sık 20 ile 29 yaş grubundaki hastalarda izlendi (35(%94,5)). GÜMD'lerin sınıflaması ile yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.5. GÜMD'lerin sınıflamasının yaş gruplarına göre dağılımları

		16-19 Yaş		20-29 Yaş		>30 Yaş		
Pozisyon	A	2	%28,6	7	%18,9	0	%0,0	
	B	5	%71,4	15	%40,5	7	%46,7	X ² :8,20
	C	0	%0,0	15	%40,5	8	%53,3	P=0,08
Klas	I	2	%28,6	7	%18,9	4	%26,7	
	II	3	%42,9	23	%62,2	11	%73,3	X ² :4,58
	III	2	%28,6	7	%18,9	0	%0,0	P=0,333
Sagittal Düzlem İlişkisi	Distoangular	0	%0,0	1	%2,7	1	%6,7	
	Horizontal	2	%28,6	1	%2,7	3	%20,0	
	Mezioangular	3	%42,9	21	%56,8	8	%53,3	X ² :7,84
	Vertikal	2	%28,6	14	%37,8	3	%20,0	P=0,249

DF'de izlenen epitel dokusunun yaş gruplarına göre dağılımı tablo 4.6'da gösterilmiştir. 59 DF'nin 7'sinin (%11,8) 16 ile 19 yaş grubunda, 37'sinin (%62,7) 20 ile 29 yaş grubunda ve 15'inin (%25,4) 30 yaş üzeri grubunda olduğu saptandı. Müsinöz epitel en sık (6(%85,7)) 30 yaş altı bireylerde izlendi ve bu dağılım istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2:7,31$ p=0,026).

Tablo 4.6. DF'de izlenen epitel dokusunun yaş gruplarına göre dağılımı

Epitel		16-19 Yaş		20-29 Yaş		>30 Yaş		
Epitel Varlığı	Negatif	1	%14,3	8	%21,6	4	%26,7	$\chi^2:0,43$
	Pozitif	6	%85,7	29	%78,4	11	%73,3	p=0,804
Müsinöz	Negatif	4	%57,1	34	%91,9	14	%93,3	$\chi^2:7,31$
	Pozitif	3	%42,9	3	%8,1	1	%6,7	p=0,026
İlkel	Negatif	5	%71,4	27	%73,0	10	%66,7	$\chi^2:0,20$
	Pozitif	2	%28,6	10	%27,0	5	%33,3	p=0,902
	Pozitif	1	%14,3	1	%2,7	0	%0,0	p=0,210
Bazal Membran	Negatif	2	%28,6	12	%32,4	5	%33,3	$\chi^2:0,054$
	Pozitif	5	%71,4	25	%67,6	10	%66,7	p=0,974
Çok Katlı Yassı Epitel	Negatif	3	%42,9	17	%45,9	6	%40,0	$\chi^2:0,15$
	Pozitif	4	%57,1	20	%54,1	9	%60,0	p=0,924
Glandüler	Negatif	6	%85,7	29	%78,4	15	%100,0	$\chi^2:3,86$
	Pozitif	1	%14,3	8	%21,6	0	%0,0	p=0,145

DF'de izlenen bağ dokusunun yaş gruplarına göre dağılımı tablo 4.7'de gösterilmiştir. Kalsifikasyon (24 (%64,9)), fibröz bağ dokusu tipi (23 (%62,2)), inflamasyon (11 (%29,7)) ve odontojenik epitel artıkları (17 (%37,8)) en sık 20 ile 29 yaş grubu hastaların DF'sinde izlendi. Ancak yaş grupları ile bağ dokusu komponentleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.7. DF'de izlenen bağ dokusunun yaş gruplarına göre dağılımı

Bağ Dokusu		16-19 Yaş		20-29 Yaş		>30 Yaş		
Kalsifikasyon	Negatif	5	%71,4	13	%35,1	5	%33,3	$\chi^2:3,53$
	Pozitif	2	%28,6	24	%64,9	10	%66,7	$p=0,168$
Bağ Dokusu Tipi	F	2	%28,6	23	%62,2	11	%73,3	
	FG	4	%57,1	13	%35,1	4	%26,7	
	FS	1	%14,3	0	%0,0	0	%0,0	$\chi^2:11,57$
	G	0	%0,0	1	%2,7	0	%0,0	$p=0,171$
	Pozitif	0	%0,0	1	%2,7	0	%0,0	$p=0,739$
İnflamasyon	Negatif	5	%71,4	26	%70,3	8	%53,3	$\chi^2:1,46$
	Pozitif	2	%28,6	11	%29,7	7	%46,7	$p=0,480$
Odontojenik Epitel Artıkları	Negatif	3	%37,5	28	%62,2	12	%63,2	$\chi^2:1,85$
	Pozitif	5	%62,5	17	%37,8	7	%36,8	$p=0,396$

DF'de izlenen epitel ve bağ dokusu komponentleri ile cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$) (tablo 4.8).

Tablo 4.8. DF’de izlenen epitel ve bağ dokusunun cinsiyetlere göre dağılımı

		Erkek		Kadın		
Epitel	Negatif	1	%6,7	11	%28,2	$\chi^2:2,90$
	Pozitif	14	%93,3	28	%71,8	p=0,088
Müsinöz	Negatif	11	%73,3	36	%92,3	$\chi^2:3,45$
	Pozitif	4	%26,7	3	%7,7	p=0,063
İlkel	Negatif	12	%80,0	27	%69,2	$\chi^2:0,62$
	Pozitif	3	%20,0	12	%30,8	p=0,429
Bazal membran	Negatif	5	%33,3	13	%33,3	$\chi^2:0,001$
	Pozitif	10	%66,7	26	%66,7	p=0,998
Çok katlı yassı epitel	Negatif	4	%26,7	19	%48,7	$\chi^2:2,15$
	Pozitif	11	%73,3	20	%51,3	p=0,142
Glandüler	Negatif	12	%80,0	35	%89,7	$\chi^2:0,91$
	Pozitif	3	%20,0	4	%10,3	p=0,340
	Pozitif	0	%0,0	1	%2,6	p=0,531
İnflamasyon	Negatif	7	%46,7	28	%71,8	$\chi^2:3$
	Pozitif	8	%53,3	11	%28,2	p=0,083
Odontojenik Epitel Artıkları	Negatif	13	%54,2	30	%62,5	$\chi^2:0,46$
	Pozitif	11	%45,8	18	%37,5	p=0,497

DF’de gözlenen epitel ve bağ dokusu tiplerinin dağılımı Tablo 4.9, 4.10 ve 4.11’de gösterilmiştir. DF’deki 46 epitelin 26’sının (%56) mezioangular pozisyonda, 27’si (%58) klas II ilişkide ve 22’sinin (%47) pozisyon B’de olduğu belirlendi. 33 çok katlı yassı epitelin 18’inin (%54) mezioangular, 17’si (%51) klas II ilişkide ve 17’sinin de (%51) pozisyon B’de olduğu belirlendi. 7 müsinöz epitelin 3’ü (%42) vertikal, 3’ü (%42) mezioangular, 5’i (%71) klas II ilişkide, 3’ü (%42) pozisyon B ve 3’ü (%42) pozisyon C’de belirlendi. 9 glandüler epitelin 8’inin (%88) mezioangular, 4’ünün (%44) klas I, 4’ünün (%44) klas III ve 5’inin (%55) pozisyon C’de olduğu tespit edildi.

En sık izlenen bağ dokusu tipinin Pell ve Gregory sınıflamasına göre dağılımı ise; 21’i (%58) fibröz bağ dokusu mezioangular pozisyonda, 23’ü (%63) tipi klas II ilişkide, 16’sı (%44) pozisyon B’deki GÜMD’ün DF’inde izlendi. Bağ

dokusunda izlenen kalsifikasyon tipinin dağılımı ise 11 (%61) sementikel tip mezioangular pozisyonda 9 (%50) amorf tip klas II’de ve 9 (%50) sementikel tip pozisyon C’de kaydedildi. 20 inflamasyonun 9’unun (%45) vertikal pozisyonda, 11’inin (%55) klas II ilişkide ve 10’unun (%50) ise pozisyon B de olduğu tespit edildi. Odontojenik epitel artıklarının 15’inin (%37,5) mezioangular, 9’unun (%42,9) vertikal, 15’inin (%40,5) klas II ilişkide ve 13’ünün (%44,8) pozisyon B’de olduğu tespit edildi. Tüm bu bağ dokusu komponentleri ile GÜMD’ün sınıflaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.9. DF’de gözlenen epitel ve bağ dokusu tiplerinin GÜMD’ün sagittal düzlem ilişkisine göre dağılımı

		Distoangular		Horizontal		Mezioangular		Vertikal		
Epitel Varlığı	Negatif	2	%100,0	1	%16,7	6	%18,8	4	%21,1	$\chi^2:7,38$
	Pozitif	0	%0,0	5	%83,3	26	%81,3	15	%78,9	$p=0,06$
Müsinöz	Negatif	2	%100,0	5	%83,3	29	%90,6	16	%84,2	$\chi^2:0,87$
	Pozitif	0	%0,0	1	%16,7	3	%9,4	3	%15,8	$p=0,83$
İlkel	Negatif	2	%100,0	3	%50,0	22	%8,8	15	%78,9	$\chi^2:2,77$
	Pozitif	0	%0,0	3	%50,0	10	%31,3	4	%21,1	$p=0,428$
Bazal Membran	Negatif	2	%100,0	2	%33,3	9	%28,1	6	%31,6	$\chi^2:4,46$
	Pozitif	0	%0,0	4	%66,7	23	%71,9	13	%68,4	$p=0,216$
Çok Katlı Yassı Epitel	Negatif	2	%100,0	2	%33,3	14	%43,8	8	%42,1	$\chi^2:2,85$
	Pozitif	0	%0,0	4	%66,7	18	%56,3	11	%57,9	$p=0,485$
Glandüler	Negatif	2	%100,0	6	%100,0	24	%75,0	18	%94,7	$\chi^2:5,28$
	Pozitif	0	%0,0	0	%0,0	8	%25,0	1	%5,3	$p=0,154$
Bağ Dokusu Tipi	F	2	%100,0	2	%33,3	21	%65,6	11	%57,9	
	FG	0	%0,0	3	%50,0	11	%34,4	7	%36,9	
	FS	0	%0,0	1	%16,7	0	%0,0	0	%0,0	$\chi^2:15,60$
	G	0	%0,0	0	%0,0	0	%0,0	1	%5,3	$p=0,210$
	Pozitif	0	%0,0	0	%0,0	1	%3,1	0	%0,0	$p=0,83$
İnflamasyon	Negatif	2	%100,0	2	%33,3	25	%78,1	10	%52,6	$\chi^2:7,5$
	Pozitif	0	%0,0	4	%66,7	7	%21,9	9	%47,4	$p=0,057$
Odontojenik Epitel Artıkları	Negatif	3	%100,0	3	%37,5	25	%62,5	12	%57,1	$\chi^2:3,85$
	Pozitif	0	%0,0	5	%62,5	15	%37,5	9	%42,9	$p=0,278$

Tablo 4.10. DF’de gözlenen epitel ve bağ dokusu tiplerinin GÜMD’ün klas ilişkisine göre dağılımı

		I		II		III		
Epitel Varlığı	Negatif	1	%7,7	10	%27,0	2	%22,2	$\chi^2:2,09$
	Pozitif	12	%92,3	27	%73,0	7	%77,8	p=0,351
Müsinöz	Negatif	12	%92,3	32	%86,5	8	%88,9	$\chi^2:0,31$
	Pozitif	1	%7,7	5	%13,5	1	%11,1	p=0,853
İlkel	Negatif	9	%69,2	27	%73,0	6	%66,7	$\chi^2:0,17$
	Pozitif	4	%30,8	10	%27,0	3	%33,3	p=0,819
	Pozitif	1	%7,7		%0,0	1	%11,1	p=0,159
Bazal Membran	Negatif	3	%23,1	13	%35,1	3	%33,3	$\chi^2:0,64$
	Pozitif	10	%76,9	24	%64,9	6	%66,7	p=0,72
Çok Katlı Yassı Epitel	Negatif	2	%15,4	20	%54,1	4	%44,4	$\chi^2:5,83$
	Pozitif	11	%84,6	17	%45,9	5	%55,6	p=0,054
Glandüler	Negatif	9	%69,2	36	%97,3	5	%55,6	$\chi^2:12,86$
	Pozitif	4	%30,8	1	%2,7	4	%44,4	p=0,002
Bağ Dokusu Tipi	F	9	%69,2	23	%62,2	4	%44,4	
	FG	3	%23,1	13	%35,1	5	%55,5	
	FS	1	%7,7	0	%0,0	0	%0,0	$\chi^2:11$
	G	0	%0,0	1	%2,7	0	%0,0	p=0,201
	Pozitif	0	%0,0	1	%2,7	0	%0,0	p=0,739
İnflamasyon	Negatif	6	%46,2	26	%70,3	7	%77,8	$\chi^2:3,14$
	Pozitif	7	%53,8	11	%29,7	2	%22,2	p=0,208
Odontojenik Epitel Artıkları	Negatif	6	%46,2	22	%59,5	3	%30	$\chi^2:2,55$
	Pozitif	7	%53,8	15	%40,5	7	%70	p=0,324

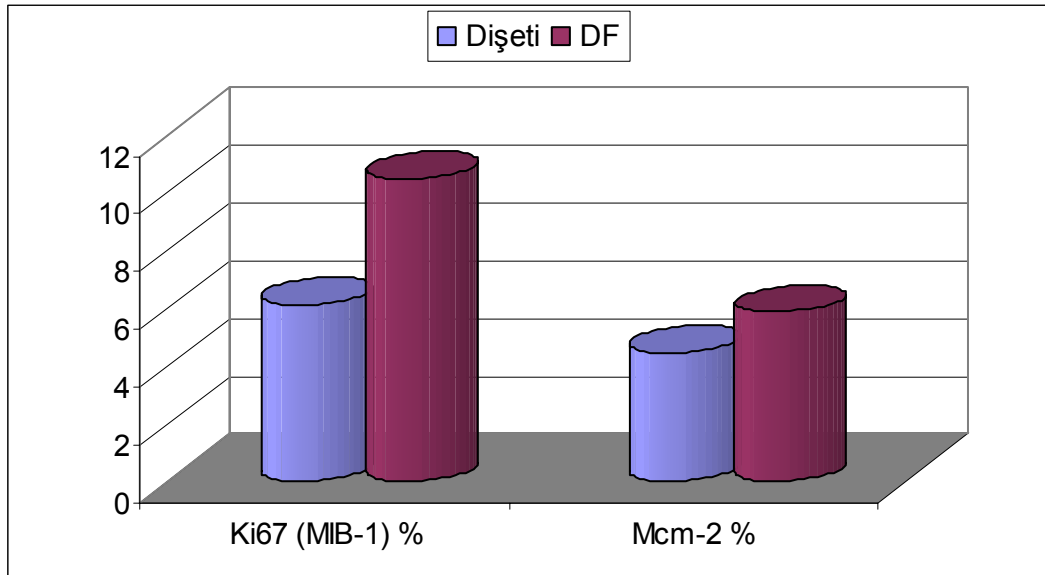
Tablo 4.11. DF’de gözlenen epitel ve bağ dokusu tiplerinin GÜMD’ün pozisyonuna göre dağılımı

		A		B		C		
Epitel Varlığı	Negatif	2	%22,2	6	%22,2	5	%21,7	$\chi^2:0,002$
	Pozitif	7	%77,8	21	%77,8	18	%78,3	p=0,999
Müsinöz	Negatif	8	%88,9	24	%88,9	20	%87,0	$\chi^2:0,50$
	Pozitif	1	%11,1	3	%11,1	3	%13,0	p=0,975
İlkel	Negatif	7	%77,8	23	%85,2	12	%52,2	$\chi^2:6,82$
	Pozitif	2	%22,2	4	%14,8	11	%47,8	p=0,033
	Pozitif	1	%11,1	1	%3,7	0	%0,0	p=0,293
Bazal Membran	Negatif	3	%33,3	7	%25,9	9	%39,1	$\chi^2:0,99$
	Pozitif	6	%66,7	20	%74,1	14	%60,9	p=0,607
Çok Kath Yassı Epitel	Negatif	3	%33,3	11	%40,7	12	%52,2	$\chi^2:1,15$
	Pozitif	6	%66,7	16	%59,3	11	%47,8	p=0,561
Glandüler	Negatif	8	%88,9	24	%88,9	18	%78,3	$\chi^2:1,22$
	Pozitif	1	%11,1	3	%11,1	5	%21,7	p=0,542
Bağ Dokusu Tipi	F	6	%66,7	16	%59,3	14	%60,9	
	FG	3	%33,3	10	%37,0	8	%34,7	
	FS	0	%0,0	1	%3,7	0	%0,0	$\chi^2:4,53$
	G	0	%0,0	0	%0,0	1	%4,3	p=0,806
	Pozitif	0	%0,0	1	%3,7	0	%0,0	p=0,547
	Negatif	4	%44,4	18	%66,7	17	%73,9	$\chi^2:2,51$
İnflamasyon	Pozitif	5	%55,6	9	%33,3	6	%26,1	p=0,284
	Negatif	6	%60	21	%63,6	16	%55,2	$\chi^2:4,60$
Odontojenik Epitel Artıkları	Pozitif	4	%40	12	%36,4	13	%44,8	p=0,795

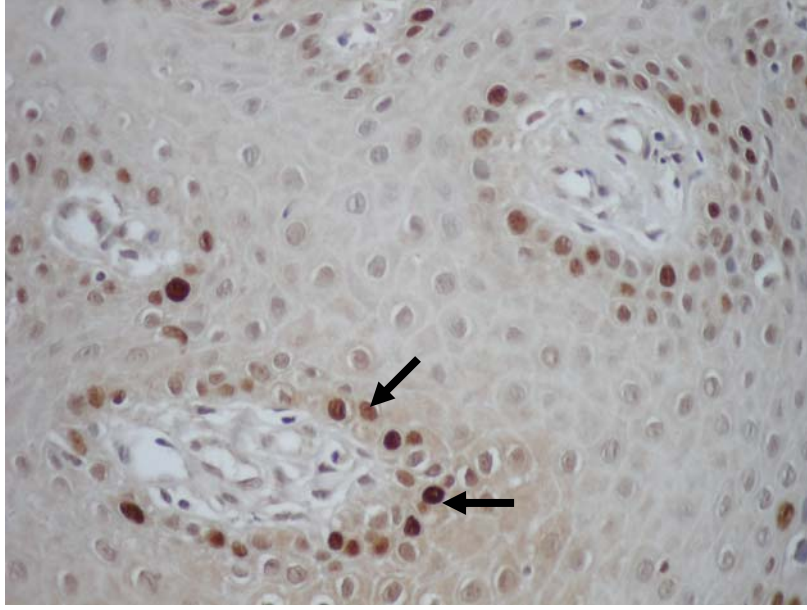
DF ve dişetlerinde Ki-67 ve MCM-2 ekspresyonlarının dağılımı tablo 4.12’de gösterilmiştir. DF’de epitel varlığının belirlendiği 46 örneğin hücre proliferasyonunda Ki-67 ve MCM-2 ekspresyonu ortalaması sırasıyla $10,53 \pm 5,77$ ve $5,89 \pm 2,89$ idi (Resim 4.8, 4.9), 13 dişeti örneğinde ise bu markerların ortalaması $6,15 \pm 3,18$ ve $4,46 \pm 1,39$ olarak bulundu (Resim 4.10, 4.11). Ki-67 ekspresyonu tüm epitel dokusunda belirlenirken, MCM-2 ekspresyonu 6 epitel dokuda belirlenemedi. Tek bir doku örneğinde hem Ki-67 hem de MCM-2’nin %100 ekspresyonu izlendi. DF’deki Ki-67 ve MCM-2 değerlerinin dişetindeki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p=0,001$ ve $p=0,018$) (Şekil 4.1).

Tablo 4.12. DF ve dişetlerinde Ki-67 ve MCM-2 ekspresyonlarının dağılımı

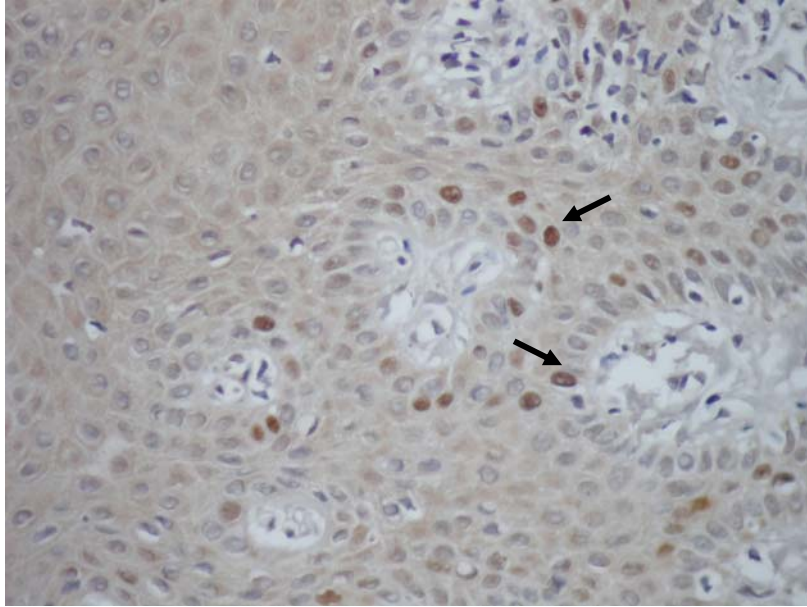
	Dişeti	DF	T	P
Ki-67 (MIB-1) %	$6,15 \pm 3,18$	$10,53 \pm 5,77$	-3,55	0,001
MCM-2 %	$4,46 \pm 1,39$	$5,89 \pm 2,89$	-2,47	0,018



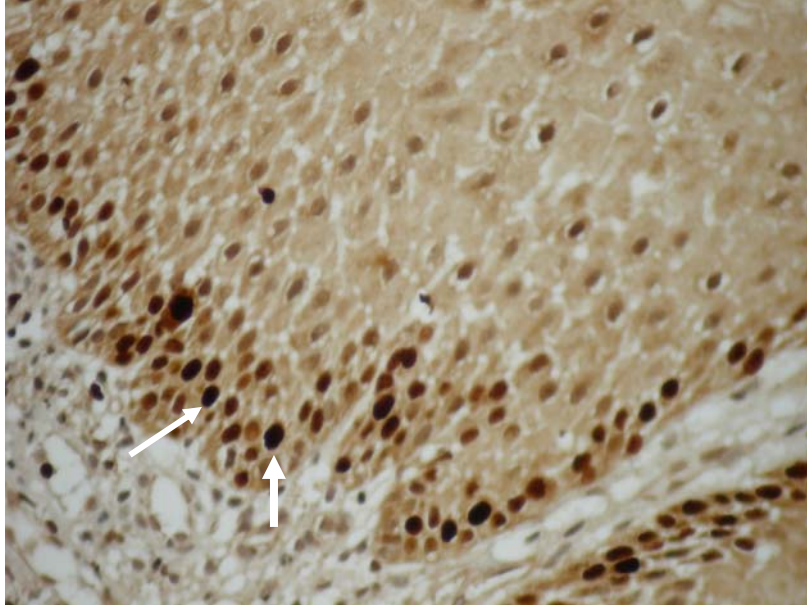
Şekil 4.1. Dişetinde Ki-67 ve MCM-2 ekspresyonları.



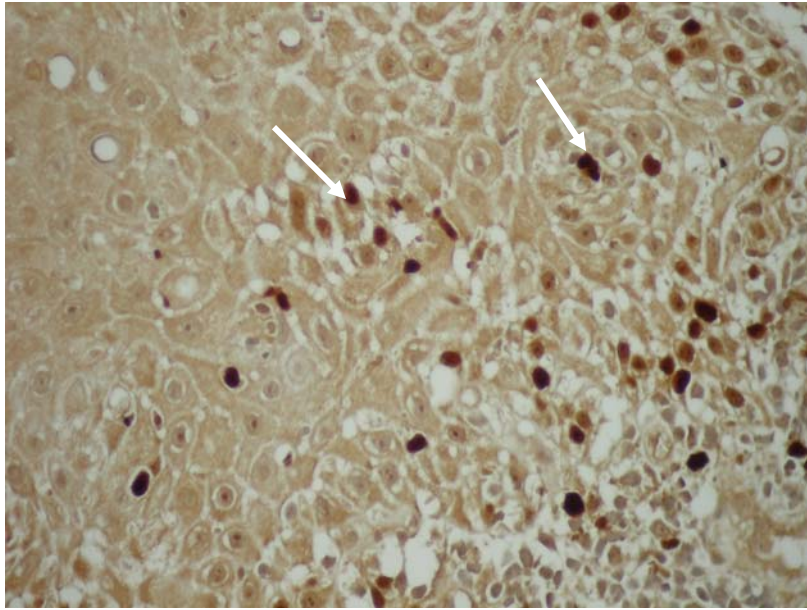
Resim 4.8. Dişetini örten çok katlı yassı epitelin bazal tabaka hücrelerinde Ki-67 ile boyanma (Ki-67x400).



Resim 4.9. Dişetini örten çok katlı yassı epitelin bazal tabaka hücrelerinde MCM-2 ile boyanma (MCM-2x400).



Resim 4.10. Çok katlı epitelde Ki-67 ile boyanma (Ki-67x400).



Resim 4.11. Çok katlı epitelde MCM-2 ile boyanma (MCM-2x400).

Yaş gruplarına göre Ki-67 ve MCM-2 ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Yaş gruplarına göre Ki-67 ve MCM-2 ekspresyonu

	16-19 Yaş	20-29 Yaş	>30 Yaş	KW	P
Ki-67(MIB-1)					
%	10,17±9,17	10,54±5,51	10,73±4,73	0,167	0,920
MCM-2 %	5±4,38	6,21±2,73	5,55±2,46	0,987	0,610

Cinsiyet dağılımlarına göre Ki-67 ve MCM-2 ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.14).

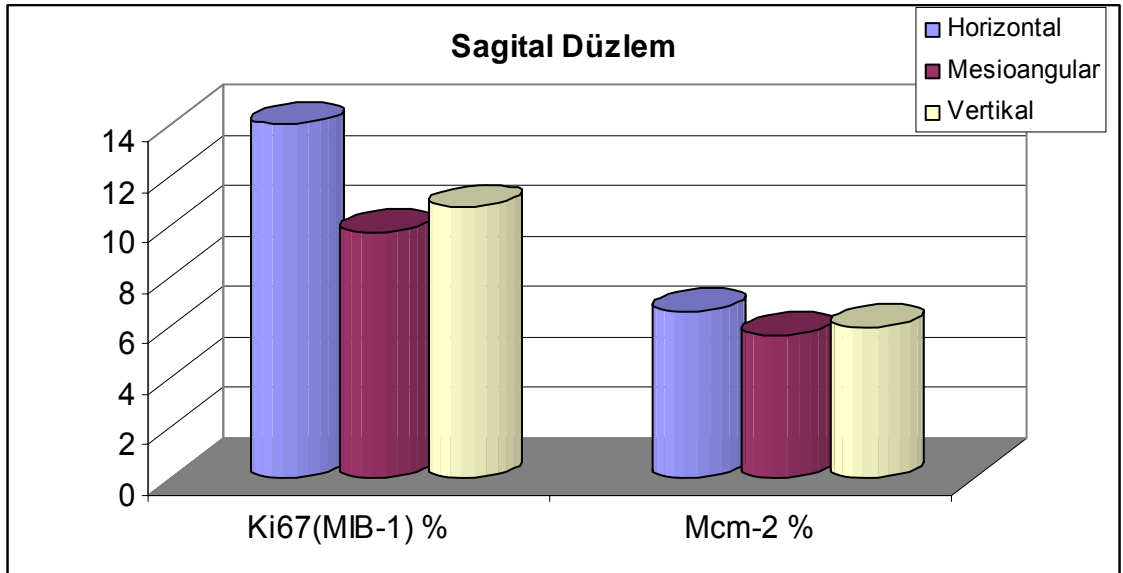
Tablo 4.14. Cinsiyetlere göre Ki-67 ve MCM-2 ekspresyonu

	Erkek	Kadın	MW	P
Ki-67(MIB-1)				
%	11,71±6,29	10,11±5,55	164	0,405
MCM-2 %	6±3,14	5,96±2,67	181	0,702

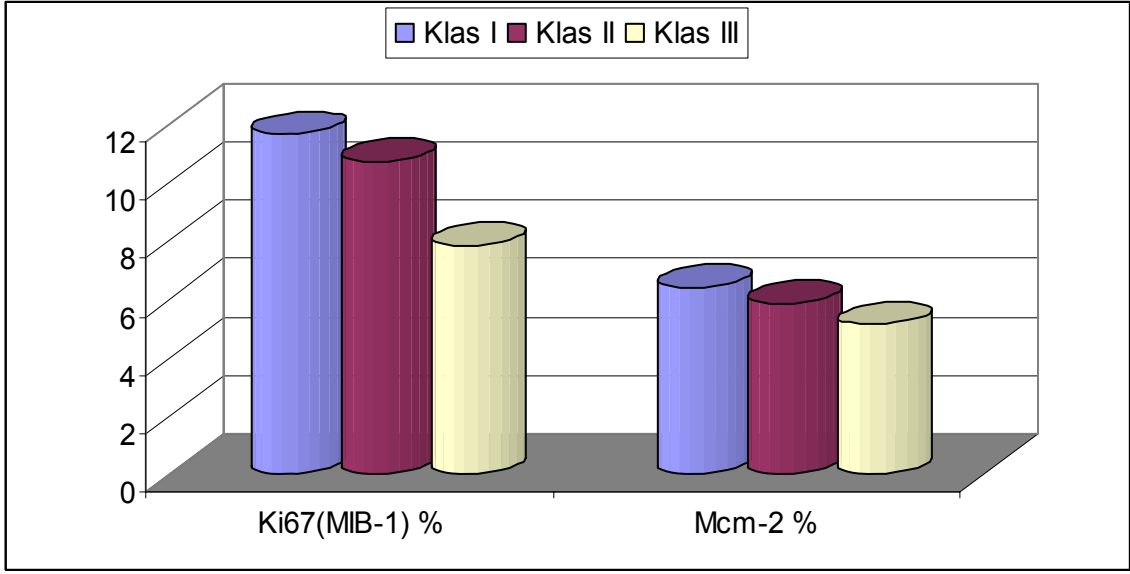
GÜMD'ün Pell ve Gregory sınıflamasına göre pozisyon, klas ilişkisi ve sagittal düzlemle ilişkisinde, Ki-67 ve MCM-2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.15) (Şekil 4.2, 4.3, 4.4).

Tablo 4.15. Ki-67 ve MCM-2'nin GÜMD'ün lokalizasyonuna göre dağılımı

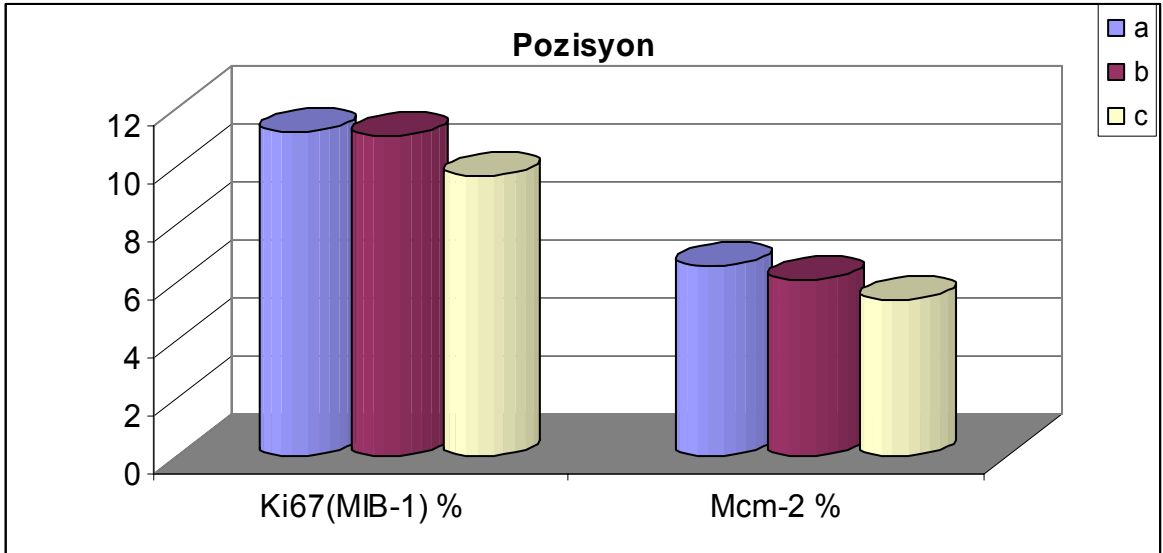
	Ki-67(MIB-1) %	MCM-2 %
Horizontal	14±5,79	6,6±2,97
Mezioangular	9,72±6,01	5,68±2,93
Vertikal	10,73±5,26	6±2,95
KW	2,4	0,587
P	0,3	0,746
I	11,67±5,14	6,42±2,23
II	10,73±6,23	5,85±2,96
III	7,86±4,78	5,14±3,76
KW	1,8	0,193
P	0,406	0,908
A	11,14±6,41	6,57±3,46
B	11,05±6,41	6,05±2,94
C	9,65±4,85	5,41±2,67
KW	0,706	1,99
P	0,703	0,37



Şekil 4.2. Ki-67 ve MCM-2 ekspresyonlarının GÜMD'ün sagittal düzlem ilişkisine göre dağılımı.



Şekil 4.3. Ki-67 ve MCM-2 ekspresyonlarının GÜMD'ün klas ilişkisine göre dağılımı.



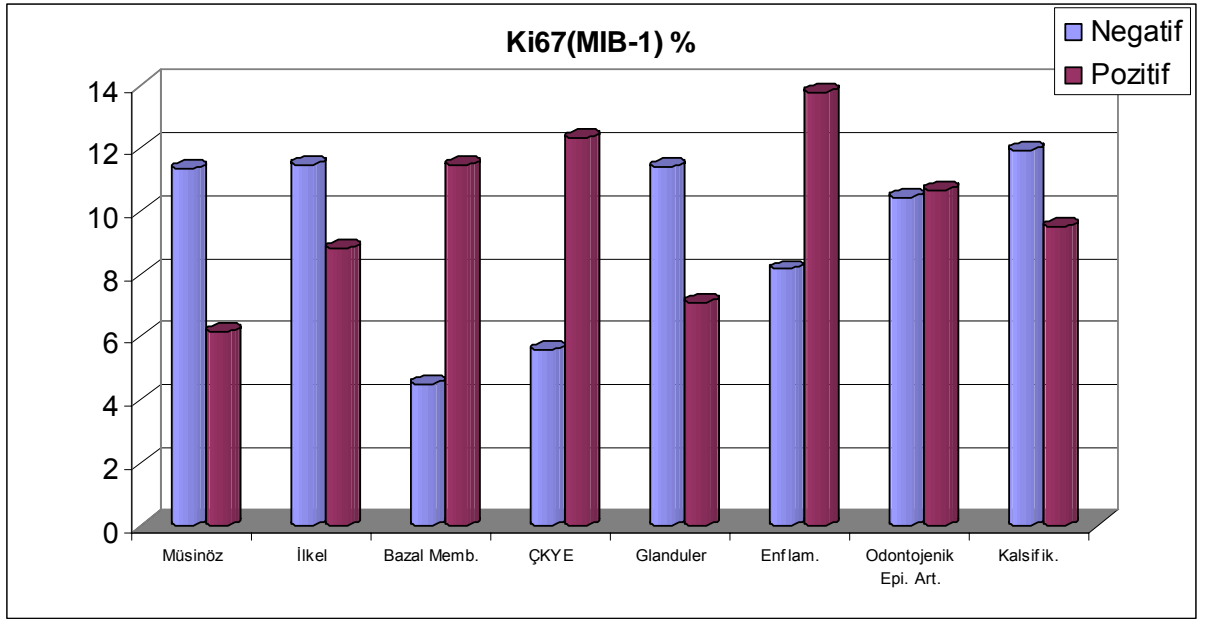
Şekil 4.4. Ki-67 ve MCM-2 ekspresyonlarının GÜMD'ün pozisyonuna göre dağılımı.

DF'deki epitel ve bağ dokusunda Ki-67 ve MCM-2 ekspresyonu tablo 4.15'te gösterilmiştir. Müsinöz epitel tipinin belirlendiği 7 epitelde Ki-67 ve MCM-2 ekspresyonu ortalaması sırasıyla; $6,14 \pm 7,13$ ve $2,29 \pm 3,5$ olarak bulundu (Resim 4.12). Ki-67'nin MCM-2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdiği bulundu ($p < 0,05$). Bazal membranda ise bu proliferasyon markerlarının ortalaması $11,46 \pm 5,54$ ve $6,49 \pm 2,49$ ve istatistiksel olarak anlamlı

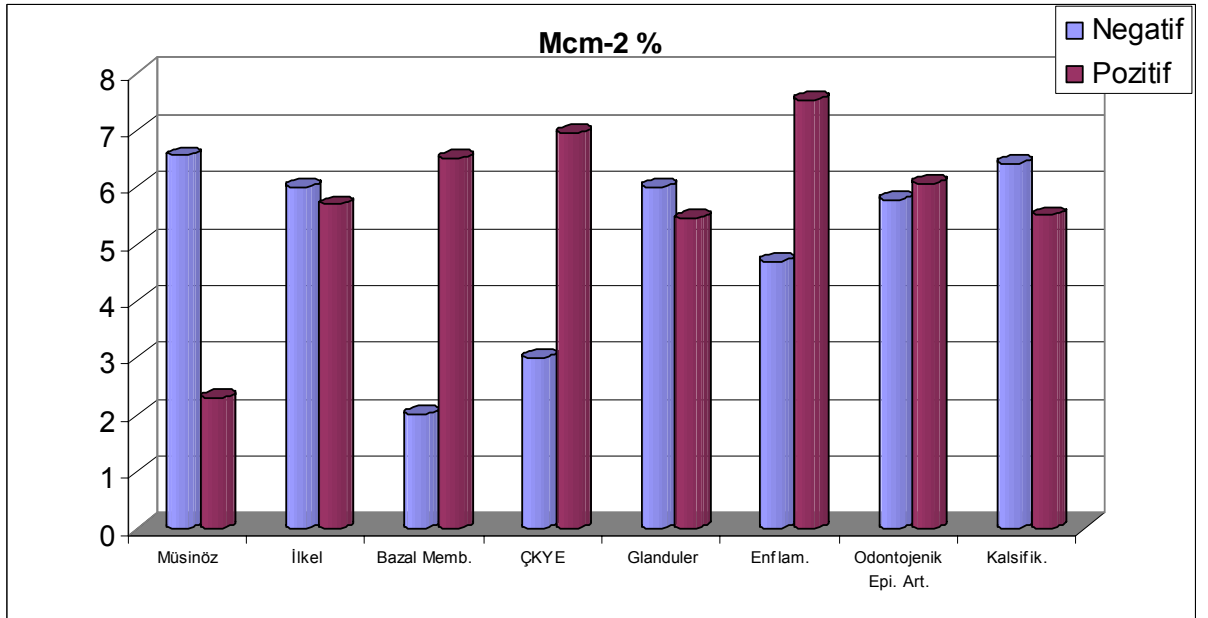
bir farklılığın Ki-67 yönünde olduğu belirlendi ($p<0,05$). Çok katlı yassı epitel de Ki-67 ekspresyonunun ($12,33\pm 5,37$) MCM-2'ye göre ($6,94\pm 2,01$) daha fazla oranda belirlendiği, bu artışın istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturduğu belirlendi ($p<0,0001$). Glandüler epitel tipinde Ki-67'nin ekspresyonunun MCM-2'ye oranla istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdiği tespit edildi ($p=0,047$) (Resim 4.13). Diğer epitel tiplerinde bu her iki proliferasyon markerının ekspresyonu izlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmedi ($p>0,05$). Ki-67 ve MCM-2 ekspresyonunun inflamasyonunun izlendiği 20 epitelde ortalama değerleri $13,79\pm 4,8$ ve $7,53\pm 1,84$ bulundu. İstatistiksel olarak her iki proliferasyon markerı anlamlı bulunmasına rağmen, MCM-2 proliferasyonunun Ki-67'ye göre daha anlamlı bir fark gösterdiği saptandı ($p=0,0001$). DF bağ dokusunda izlenen Ki-67 ve MCM-2 ekspresyonunun ortalama değerleri odontojenik epitel artıklarında $10,67\pm 5,97$ ve $6,06\pm 2,94$, kalsifikasyonda $9,50\pm 5,76$ ve $5,50\pm 2,97$ olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı bulundu ($p>0,05$) (Resim 4.14) (Şekil 4.5, 4.6).

Tablo 4.15. DF'deki epitel ve bağ dokusunda Ki-67 ve MCM-2 ekspresyonu

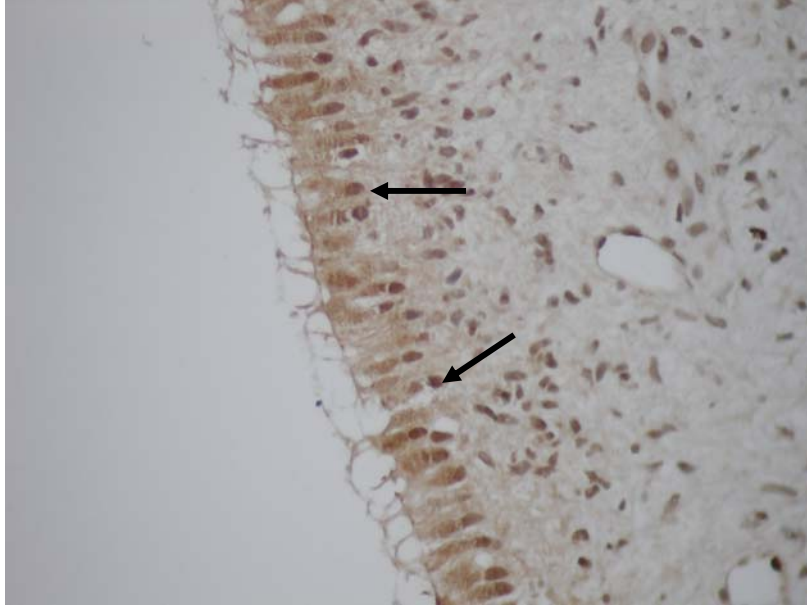
	Ki-67(MIB-1) %				MCM-2 %			
	Negatif	Pozitif	MW	p	Negatif	Pozitif	MW	P
Müsinöz	$11,34\pm 5,20$	$6,14\pm 7,13$	57	0,018	$6,55\pm 2,24$	$2,29\pm 3,50$	46,5	0,005
İlkel	$11,48\pm 6,82$	$8,81\pm 2,46$	162	0,096	$6\pm 3,4$	$5,69\pm 1,66$	169	0,134
Bazal Membran	$4,5\pm 3,02$	$11,46\pm 5,54$	32	0,003	$2\pm 2,76$	$6,49\pm 2,43$	31,5	0,002
Çok Kath Yassı Epitel	$5,58\pm 3,6$	$12,33\pm 5,37$	56	0,0001	$3\pm 3,02$	$6,94\pm 2,01$	58	0,0001
Glandüler	$11,39\pm 6,03$	$7,11\pm 2,8$	92	0,047	6 ± 3	$5,44\pm 2,46$	127	0,334
İnflamasyon	$8,15\pm 5,3$	$13,79\pm 4,8$	104	0,001	$4,69\pm 2,95$	$7,53\pm 1,84$	93,5	0,0001
Odontojenik Epitel Artıkları	$10,44\pm 5,75$	$10,67\pm 5,97$	242	0,981	$5,78\pm 2,9$	$6,06\pm 2,94$	224	0,656
Kalsifikasyon	$11,95\pm 5,62$	$9,50\pm 5,76$	185	0,153	$6,42\pm 2,76$	$5,50\pm 2,97$	196	0,236



Şekil 4.5. Ki-67 ekspresyonunun epitel ve bağ dokusu komponentlerindeki dağılımı.



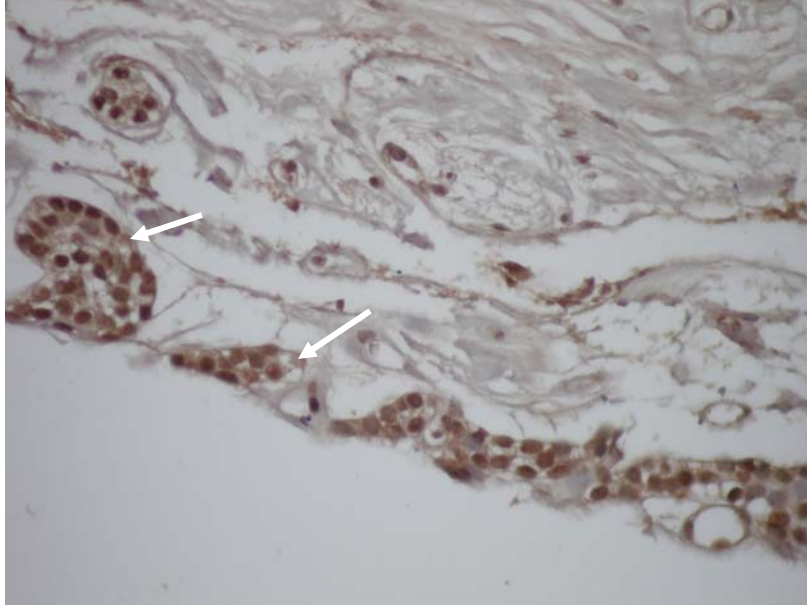
Şekil 4.6. MCM-2 ekspresyonunun epitel ve bağ dokusu komponentlerindeki dağılımı.



Resim 4.12. Müsin içeren odontojen epitel hücrelerinde Ki-67 ile zayıf pozitif boyanma (Ki-67x400).



Resim 4.13. Glandüler yapılar oluşturan odontojen epitelde MCM-2 ile pozitif boyanma (MCM-2x400).



Resim 4.14. İlkel odontojen epitelde ve epitel artığında Ki-67 ile pozitif boyanma (Ki-67x400).

5. TARTIŞMA

Oral cerrahide GÜMD'ün çekimi yapılan en yaygın cerrahi işlemlerden biridir. 1979 yılında NIH konferansında bu dişlerin çekim endikasyonları inflamasyon, tedavi edilemeyen çürükler, kistler, tümörler ve komşu dişte veya kemikte hasar gibi kesin kriterlerle tanımlanmıştır (13). 1998 yılında NICE bu kriterlere ilaveten kırık hattındaki GÜMD'lerin ve ortodontik tedavi kapsamında bu dişlerin çekim kararının verilmesi gerektiğini kabul etmiştir (14). GÜMD'lerin terapödik çekim endikasyonları çok iyi tanımlanmış olsa da asemptomatik GÜMD'lerin çekimi hakkında görüş birliğine varılamamıştır (24,25,26,68). Bazı araştırmacılar bu dişlerin uzun yıllar gömülü kalmasının kist ve tümör geliştirme riskini daha da arttırdığını, gençlerde uygulanacak cerrahi işlemlerin sonrasında periodontal doku ve yara iyileşmesinin iyi, morbiditenin düşük olduğunu, cerrahi işlemin geciktirilmesinin hastalarda gelişebilecek komplikasyonu, maliyeti ve sosyal kaybı arttıracığını düşünerek alınmaları gerektiğini savunurken (24,27,28), bazıları da düzenli takip edilmesini önermektedir (7). Diğer bir grupsa, potansiyel tehlikenin yok denecek kadar az, patoloji insidansının ve kar-zarar oranının düşük olduğunu, cerrahi çekim sonrasında kalıcı sekillere neden olabileceğinden bu dişlerin alınmaması gerektiğini savunmaktadır (29,30). Goldberg ve ark. (1983) asemptomatik, sağlıklı GÜMD'lerin klinik seyri hakkında daha fazla veri toplanmadığı sürece bu dişlerin çekim kararının subjektif kriterlere dayandırılarak yapılmaya devam edeceğini savunmuştur (168).

Asemptomatik GÜMD'lerin DF'sinde patolojinin olmadığını gösteren radyografik kriter; follikül genişliğinin 2,5 mm'den az olması olarak kabul edilmektedir (56). Mourshed (1964) radyografilerde izlenen follikül genişliği arttıkça kist gelişim potansiyelinin de arttığını savunmuştur (34). Ancak bu dişlerin çekimi sonrasında DF'lerin rutin histolojik incelemelerinin yapılmaması, perikoronar dokuların patolojik değişimleriyle ilişkili yeterli

verilerin elde edilmesini mümkün kılmamaktadır (69). Bununla birlikte sadece radyografik follikül kalınlığı ile kistik değişim potansiyelinin belirlenemeyeceği ve radyografide konulan tanının geçerli olamayacağı ileri sürülmektedir (33,36). DF'nin normal histolojik değerlendirmesinde fibröz konnektif doku etrafında epitel görülmediğinden, follikül çevresinde veya follikül içerisinde skuamöz yapıda epitele rastlanmasının bu dokudan odontojenik kistlerin gelişebileceğinin bir göstergesi olduğu ileri sürülmektedir (68,69). Radyografik olarak asemptomatik olan GÜMD'lerin DF'sinde en yaygın izlenen kistler sırasıyla DK, OKK, kalsifiye odontojenik kist olduğu bildirilmektedir (69,73,74,81). Radyografik follikül genişliği 2,5 mm'nin altında olduğu çalışmalarda; DF'de skuamöz epitelin insidansı % 34 ile %100 arasında rapor edilmektedir (24,33,68,71). Bu çalışmada; radyografide 2,5 mm altında olan 59 DF'nin 33'ünde (%55,9) skuamöz epitel saptandı. Bu bulgu literatüre uyumlu olarak radyografide normal görünümlü DF'nin histolojik incelemesi yapılmadan kistik değişim potansiyelinin belirlenemeyeceği görüşünü desteklemektedir.

Radyografik incelemelerde sağlıklı görülen GÜMD'lerin folliküllerinde kistik değişimler lokalizasyonlarına göre; mandibula için %37, maxilla için %25 (68), pozisyonlarına göre ise; vertikal pozisyonlar için %75, horizontal için %64, mezioangular içinse %39 oranlarında gözlenmiştir (29). Bu çalışmada 33 (%55,9) skuamöz epitelin 18'i (%56,3) mezioangular, 17'si (%51) klas II ilişkide ve 17'si (%51) pozisyon B'de olan alt GÜMD'lerde izlendi ve skuamöz epitle GÜMD'lerin sınıflandırması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Follikül çevresi epitelinin dışında follikül içerisinde adacık ve zincirler şeklinde izlenebilen ameloblastların skuamöz değişim gösterebildiği bildirilmektedir (57,169). Kim ve Ellis (1993), bu epitel adacık ve zincirlerinin zaman ile sayıca azalabileceğini veya tamamen kaybolabileceğini bildirmektedir (52). Stanley ve ark. (1965), bağ dokusu içindeki bu skuamöz

transformasyon gösteren hücrelerin bir süre sonra çevrelerindeki miksomatöz alt yapının kollajen depozisyonuna dönüşerek adaları çevreleyen kollajenöz halkalar oluşturduğunu ve bir süre bu yapıların kistik potansiyellerinin de kaybolduğunu bildirmiştir (57). Daley ve Wysocki (1995), skuamöz metaplazinin yaşla birlikte görülen normal bir değişim olduğu görüşünü savunmaktadır (170). Ancak bu tanımın yetersiz olduğunu ve histolojik kriterler göz önünde bulundurulmadan bir DK tanımı yapılamayacağını savunan araştırmacılar da bulunmaktadır (24). Bununla birlikte normal follikülde skuamöz yapıda çevre epitel dokusuna rastlanmadığını ancak ilerleyen yaşlarda özellikle 25'li yaşlardan sonra epitelin skuamöz değişiminin başlayıp giderek arttığı bildirilmektedir (52,72). Gürol ve ark. (1996), çalışmasında özellikle 26 ile 30 yaşlarından sonra follikül çevresine tamamen hakim olan epitel türünün skuamöz epitel olduğunu bildirmektedir (71). Knights ve ark. (1991) yaş ile DK'nin insidansının arttığını (171), Glosser ve Campbell (1996) bu kistik değişimlerin en sık 20 ile 25 yaşları arasında olduğunu (68), Mangarano (1998) ise kistik değişimlerin en sık görüldüğü yaş ortalamasının 23,3 olduğunu bildirmektedir (73). Aldelsperger ve ark. (2000), çalışmasında yaş ile DK değişiminin artığı görüşünü desteklemekte ve bunun 18 ile 21 yaş arası hastalarda bile fark edilebilir olduğunu savunmaktadır (24). Çalışmamızda 33 DF'deki skuamöz epitelin 4'ü (%57,1) 16 ile 19 yaş grubunda, 20'si (%54,1) 20 ile 29 yaş grubunda ve 9'u (%60) 30 yaş üstü hastalarda izlendi. Skuamöz epitelin 20'li yaş grubunda yüksek görülmesinin nedeni, bu yaş grubundaki hasta sayısının diğer yaş gruplarına oranla fazla olmasından kaynaklanabilir.

Diş kaynaklı inflamatuvar ve gelişim kistlerinin epitelinin primer olarak skuamöz epitelden oluştuğu ve müsinöz, siliyalı hücreler, para ve/veya ortho keratinizasyon ve hyalin formasyonu gibi değişik tipte metaplazi ve dejenerasyonun izlendiği bilinmektedir (75,90). Bununla birlikte kist epitelindeki müsinöz ve siliyalı hücrelerin kökeninde prosoplazi olduğu ancak biyolojik önemi ve nedenleri tam olarak bilinmemektedir (99). Radiküler ve DK

epitelinde müsinöz hücrelerinin varlığı çok iyi tanımlanmıştır. Müsinöz ve siliyalı hücrelerin kist epitelindeki insidansları; müsinöz hücreler için % 20,8, siliyalı hücreler için % 11,4 olarak rapor edilmiştir (107) ve radiküler kistlerin çok katlı yassı epitelinde müsinöz hücrelerin varlığı prosoplazinin sonucu olduğu dikkate alınmaktadır.

Odontojenik kistlerde müsinöz hücrelerle daima birlikte olan siliyalı hücrelerin insidansı %1 ila %11,4 olarak belirtilmektedir. Değişik sayıda berrak veya vakuollü hücrelerin kist epitelindeki müsinöz hücrelerin yakınında izlendiği ve bu berrak hücrelerin MHP'nin histopatogenezindeki bir aşamayı gösterilebileceği bildirilmektedir (99).

DK'lerde yapılan bir çalışmada, 673 örneğin 79'unda (%10,5) MHP gözlenmiştir. MHP belirlenen kistlerin, klinik olarak daha büyük boyutta olduğu ve daha agresif geliştiği belirtilmiştir (106). Müsinöz hücre insidansı, radiküler kist, DK, rezidüel kist ve primordial kistlerde %9,7 ile %42 arasında rapor edilmektedir (55,75,95,99,107). Odontojenik kist ve tümörlerde MHP'nin izlenmesi; odontojenik epitelde anormal patolojik değişim potansiyelini gösterebilmesine rağmen, DF'de lezyonların ayrıntılı bir histopatolojik ve immunohistokimyasal incelemesi yapılmamıştır.

Müsinöz hücrelerle birlikte intraepitelyal bez benzeri yapılar epitelin hiperplazik bölgesinde izlenmesini; GOT'deki glandüler yapılara benzediği ileri sürülmektedir (27,53,147). GOT'de intraepitelyal bez benzeri yapıların formasyonuna ilaveten, hyalin gövdeleri ve hayalet hücrelerin varlığı ve compound odontomanın azalmış mine epitelindeki multiple kanal benzeri yapıların, GOT'lerin intraossöz ektopik tükrük bezlerinden ziyade odontojenik kökenli olduğunu desteklemektedir (27). GOK histolojisinde değişik kalınlıklarda küboidal ve kolumnar hücrelerden oluşan skuamöz epitel, glandüler yapıda müsinöz hücreler ve müsin havuzları gözlenir (53).

En sık izlenen ve malign transformasyon özeliği gösterebilen odontojenik tümörlerden biri olan ameloblastomada da MHP'ye rastlanmıştır (100,101,102). Müsinöz hücre differansiyasyonu ve ekspresyonu radiküler, rezidüel ve DK'lerde ve ameloblastomada MHP'nin odontojenik epitelin differansiyasyon potansiyelini gösterebileceği ileri sürülmektedir (102). MK gibi müsinöz hücre içeren lezyonların tükürük bezi adenokarsinoması veya GOT olup olmadığının histopatolojik teşhisinde problem oluşturmaktadır (27,147).

Kist epitelinden SHK veya MK gibi malignensilerin gelişebildiği ve bu malign transformasyonun görülme insidansının %1 ile %2 arasında olduğu bildirilmektedir (172). SMK'nin MHP içeren odontojenik kistlerden gelişebildiğine de inanılmaktadır (27). SMK'nin patogenezi tam bilinmemekle beraber 4 kaynağı olabileceği ve bunların (173,174); retromolar müsinöz bezin mandibula içinde lokalizasyonu ve neoplazik değişimi, mandibulanın gelişimi sırasında, submandibular ve sublingual bezin embriyonik artıklarının mandibula içinde kalması, maksiler sinüs epitelinin invazyonu ve neoplazik değişimi, GÜMD'le ilişkili DF epitelinde müsinöz hücrelerin neoplazik değişimi olabileceği kabul edilmektedir. Eversole ve ark. (1975) mandibular SMK'lerin %50'sinin bir odontojenik kist veya gömülü diş ile ilişkili olduğunu rapor etmiştir (81). Brookstone ve Huvos (1992) ise bu oranı %32 olarak bildirmiştir (82). SMK'nin en sık 40 ile 59 yaşları arasında geliştiği bildirilmektedir (175).

Bu çalışmada 59 DF'nin 7'sinde (%11,9) müsinöz hücre içeren müsinöz epitel kaydedildi. Bu müsinöz prosoplazisi yaşları 16 ile 19 arasında olan hastaların 7 DF'nin 3'ünde (% 42,9) izlendi. En sık mezioangular ve vertikal pozisyonda, Klas II ilişki ve pozisyon B ve C'de kaydedildi. 9 DF'de glandüler epitel kaydedildi ve bunun 8'i (%88,9) 20 ile 29 yaş grubu hastalarda, 8'i mezioangular, 4'ü Klas I, 4'ü ise Klas III ilişkide, 5'i pozisyon C'de belirlendi. Glandüler epitelin Klas ilişkide ve pozisyonda görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Sağlıklı DF'de MHP gözlenmesi, odontojenik epitelin differansiyasyon potansiyeli gösterebileceği görüşünü desteklemektedir. Ayrıca

DF'lerin hiçbirinde MHP ve glandüler epiteler aynı DF'de rastlanmasada, sağlıklı DF'de MHP ve glandüler epitelin gözlenmesi GOT'nin odontojenik kökenli olduğu görüşünü destekleyebilir.

Gettinger ve ark. (1940), küboidal ve poligonal follikül çevresi epitelini ile bağ dokudaki inflamasyonun karşılaştırılması sonucu %25, skuamöz epitel follikül çevresi epitelinde ise %55 oranında inflamasyon olduğunu rapor etmiştir (169). Çevre epitelini içermeyen ileri yaş grubu hastalarda ise inflamatuvar hücre gözlememiştir. Gürol ve ark. (1996) ise inflamasyon oranlarını, küboidal ve poligonal yapıdaki follikül çevresi epitelinde inflamasyon gözlememekle beraber skuamöz epitelde %18 olarak bildirmiştir. Follikül çevre epitelini içermeyen ileri yaş grubu hastalarda ise inflamatuvar hücre oranını %28,5 olarak bildirmiştir (71). Damante ve Fleury (2001) ise inflamasyon oranının %36,1 olduğunu rapor etmiştir (176). Histogenezisi tam bilinmemekle birlikte paradental ve radiküler kistlerin kronik inflamasyon nedeniyle DF'deki odontojenik epitelinin proliferasyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir. Paradental kistin kronik inflamasyon nedeniyle azalmış mine epitelinden veya MEA'dan köken aldığı ve kalsifiye alanlar gösterebildiği savunulmaktadır (53,177). İnflamasyonun skuamöz metaplazik değişimlerde de etkili olduğu bildirilmektedir (98). Benn ve Altini (1996), DK'lerin devital bir süt dişi follikülünün inflamasyonu nedeniyle alttaki daimi dişin follikülünde gelişebileceğini bildirmiştir (178).

Ağız ortamında görülmeyen GÜMD'ün DF'sinde inflamatuvar değişimler gelişmesi beklenmez. Ancak bu inflamatuvar değişimlerin izlenmesi iki görüşle açıklanmaktadır. Bu görüşlerin ilki fizyolojiktir. Dişin sürmesi, ağız epitelinin ve azalmış mine epitelinin hücreler arası boşluklarına ağız antijenlerinin penetrasyonu ile oluşan inflamasyon sonucu gerçekleşir (176). Yapılan çalışmalarda takip edilen GÜMD'lerin sürdüğü veya pozisyonlarında değişimler gözlemlendiği bildirilmektedir (16,39,44,47). İkinci görüş ise GÜMD'lerin 2. molar dişin distalinde oluşan bir periodontal cep ile ağız ortamı

ile ilişkiye geçebileceği yönündedir. Damante ve Fleury (2001) çalışmasında bir periodontal sonda yardımı ile GÜMD'ün ağız ortamı ile ilişkili olabileceğini ve inflamasyonun DF'nin perikoronar genişliğini arttırdığını savunmaktadır (176).

Browne ve ark. (1972), kalsifikasyona dejenere olan hücre artıklarının mineralizasyonunun yol açtığını savunmuştur (97). Kim ve Ellis (1993) inceledikleri DF'lerin %37'sinde kalsifikasyon gözlendiğini ve teşhiste bunların kalsifiye epitelyal odontojenik tümör ile karışabileceğini bildirmiştir (52). Gürol ve ark. (1996) ise hastaların 9'unda kalsifikasyon bölgeleri gözlendiğini ve bunların 7'sinin inflamasyon ile birlikte görüldüğünü bildirmektedir (71).

Çalışmada 36 (%61) bağ dokusunda kalsifikasyon izlendi ve dişeti örneğiyle karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulundu ($\chi^2:15,86$ $p=0,0001$). Kalsifikasyon gözlenen 36 DF'nin 9'unda (%25) inflamasyon ile birlikte izlenmesi, dejenere olan hücre artıklarının mineralizasyonu sonucu olduğu düşünüldü. 20 (%33,9) DF bağ dokusunda ve 4 (%30,8) dişetinde inflamasyon saptandı. Skuamöz değişim gözlenen DF'lerin 17'sinde (%51,5) inflamasyona rastlandı. Hem kalsifikasyon (%64,9) hem de inflamasyon (%29,7) en sık 20 ile 29 yaş grubunda izlendi. Skuamöz değişim gözlenen DF'lerin 16'sında (%51,5) inflamasyona rastlanması inflamasyonun skuamöz metaplazik değişimlerde etkili olabildiği görüşünü desteklemektedir.

Folikül çevresinde veya follikül içinde yer alan epitel adacık ve zincirleri farklı epitellerden köken alır; küboidal bazen poligonal hücrelerden oluşan azalmış mine epiteli (58), dental laminanın yumuşak doku artıkları olan Serres epitel artıkları, kök gelişiminde rol alan Hertwig epitel kınının artıkları veya periodontal ligaman gelişiminde etkili olan ve olgunlaşmış periodontal doku içerisinde rastlanabilen epitel adacıkları olan MEA şeklindedir. Postnatal dönemde ve/veya yaşam boyunca bu epitel artıklarından odontojenik kist ve tümörler gelişebilmektedir (53). Mekanizması bilinmemekle beraber MEA'nın reaktif olarak prolifer olabileceği kabul edilmektedir (59).

Periapikal ve periodontal kistlerin gelişiminin, MEA aktivasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (179). İn vitro çalışmalarda MEA'nın, normal epitel hücrelerinin aksine aktif olarak proliferere olduğu gösterilmiştir (180). MEA'nın aktive olmasına neden olan faktörler tam bilinmemekle birlikte Brunette (1984) hücre kültür çalışmalarında mekanik gerilim veya hücre içi siklin miktarının artışı MEA hücrelerinde etkili olabileceğini göstermiştir (180).

Skuamöz odontojenik tümör'ün (SOT) odontojenik epitel artıklarından geliştiği düşünülmektedir (181). Bazı araştırmacılar Serres epitel artıklarından geliştiğini düşünürken (182), bazıları MEA'dan geliştiğini savunmaktadır (183,184). SOT'nin genellikle dışın lateral kök yüzeyinde geliştiği ancak GÜMD'den de gelişebildiği bildirilmektedir (181). DK'de SOT benzeri odontojenik epitel artıkları gözlenebilmektedir (181). Paradental kistlerin MEA'dan köken aldığını (177), lateral periodontal kistlerin odontojenik epitel artıklarından geliştiği düşünülmektedir (53). Literatürde OKK'lerin yüzey epitelinde odontojenik epitel artıklarından gelişen ameloblastomalar rapor edilmektedir (185). Ameloblastoma mine epiteli, odontojenik epitel artıkları, odontojenik kist epiteli ve ağız epitelinden köken alabilmekte ve histolojik incelemelerde bol sayıda epitel artıkları izlenmektedir (53).

Bu çalışmada incelenen dişetlerinde odontojenik epitel artıklarına rastlanmazken, sağlıklı DF'lerin 29'unda (%49,2) odontojenik epitel artıkları izlendi. Odontojenik epitel artıklarına en sık 20 ile 29 yaş grubunda rastlandı ancak yaşla odontojenik epitel artıkları görülme insidansı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Skuamöz değişim gözlenen DF'lerin 18inde (%54,5) odontojenik epitel artıkları gözlemlendi.

Glosser ve Campbell (1996), DK'lerin hem tanımının hem de tanısal öneminin yeniden gözden geçirilmesi gerektiğini ve immunohistokimyasal metodlar veya histomorfometri gibi tekniklerin, geleneksel histolojik tekniklere ek olarak kullanılmasının tanıya yardımcı olabileceğini savunmuştur (68).

Aldelsperger ve ark. (2000), PCNA markeri ile incelediği folliküllerde, sağlıklı DF'de gözlenmemekle beraber skuamöz metaplazi gösteren DF'lerde hücresele proliferasyonun aktif olabileceğini bu amaçla proliferasyon markerlarının belirlenmesinin önemini vurgulamıştır. Kistik hücrelerde proliferatif bir aktivitenin varlığını ve bu nedenle metaplazinin patolojisinin erken bir bulgusu olduğunu savunmaktadır (24).

Saraçoğlu ve ark. (2005), çalışmasında DF'de MIB-1 pozitif hücrelere rastlanmaması nedeniyle, bu dokudan gelişebilecek olası patolojilerin bulunmadığını ve profilaktik amaçlı GÜMD'ün çekilmemesi gerektiği görüşünü savunmaktadır. Dokularda inflamasyona bağlı olarak hücrelerin proliferasyonunun arttığı, odontojenik kistlerde kistin tipine göre proliferasyonun değişebileceğini ileri sürmektedir. (26).

Edamatsu ve ark. (2005), DF'de Ki-67 ekspresyonunu belirlediği çalışmasında, proliferasyon markeri ekspresyonunun epitel yapılarının inflamatuvar değişikliklerinde olduğu gibi morfolojik özellikleriyle de düzenlendiğini bildirmektedir. Follikülün epitel yapılarının morfolojik olarak azalmış mine epiteli, çok katlı yassı epitel ve rete prosesi proliferasyonlu epitel şeklinde sınıflandırılarak yapılan çalışmada ekspresyonun rete prosesine sahip epitelde daha yüksek izlendiğini ve bu morfolojik yapıya sahip dental folliküllerin proliferatif potansiyelinin yüksek olduğu bildirilmektedir. Ayrıca inflamasyonun izlendiği folliküllerin daha yüksek ekspresyon gösterdiği, bu artışın DF'deki epitel yapıların hücre turnoverını arttırdığını ileri sürmektedir (61).

Ağız dokularında Ki-67 ve patoloji gelişmesi arasındaki olası ilişkiler incelenmektedir. Ki-67 ekspresyonundaki artışın genellikle patolojiyle birlikte bulunmasına rağmen, normal, displazi ve karsinom dokuları arasındaki farklılığın ifade edilmesinde çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (186,187,188,189,143,190). Oral displazi ve karsinom dokuları arasındaki

karşılaştırmalar da çelişkili sonuçlar vermiştir; bazı çalışmalar bu iki grup arasında anlamlı farklılıklar bulurken (189), diğerleri bulmamıştır (186,190). Bunun nedeni hücre proliferasyonunu ve Ki-67 ekspresyonunu belirlemek için kullanılan metodolojideki farklılıklara bağlanılmaktadır (145).

Ki-67 yaygın olarak kullanılan hücre proliferasyon markerı olup, hücre siklusunun G₀ haricindeki tüm aşamalarında eksprese olan histon olmayan bir proteindir. Hücre proliferasyonunun güvenilir bir markerı olduğuna inanılmaktadır. Ancak, bugün kullanılan markerların hücrelerin aktif olarak çoğalan bölümlerini yansıtmayı yansıtmadığı açık değildir (133).

Ki-67 ekspresyonunun displazik lezyonlarda, normal ağız mukozasına göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Proliferasyonun normalden displazik dokuya doğru arttığı Ki-67 ekspresyonunun ağız mukozasında patoloji gelişiminin belirlenmesinde erken bir marker olduğu savunulmaktadır. Epitelyal proliferasyonun displaziden karsinoma geçiş sırasında artmaya devam edebileceği ileri sürülmektedir ancak bunun yavaş bir hızda geliştiği ve Ki-67 ekspresyonunun neoplazik transformasyonun iyi bir belirleyicisi olmadığı bildirilmektedir (145).

Liu ve Szanto (2000), skuamöz epitelde proliferasyon markerlarının displazik hücre tabakalarında, mitotik veya proliferatif keratinositlerin yüzeyel tabakada daha fazla gözlendiğini bildirmiştir (135).

Ağız mukozasının epitel morfolojisinde ve hücre kinetiklerinde bölgesel farklılıklar tanımlanmıştır. Dil epitelinde, bukkal mukoza veya ağız tabanındaki epitelde daha fazla siklin D1 ve CENP-F ekspresyonları gözlenmiştir. Yüzeyel tabakadaki hücrelerin Ki-67 ekspresyonunun düşük olduğu rapor edilmektedir (135). Birçok araştırmacı, normal ağız epitelinin proliferasyon aktivitesinin en çok parabazal tabakada gerçekleştiğini savunmaktadır (141,142).

Ki-67 ve PCNA gibi proliferasyon markerleri kullanılan çalışmalarda lökoplakide proliferasyonun arttığı bildirilmektedir (142,143). Yüksek dereceli displazik epiteldeki Ki-67 ekspresyonunun, orta dereceliden hafif displaziye doğru azaldığı, sağlıklı normal epitelde en düşük izlendiği bildirilmektedir (143,191). Displazik epitelde proliferasyon sadece bazal ve parabazal tabakalarda değil, aynı zamanda yüzeysel tabakalarda da artmaktadır. Yüksek dereceli displazide Ki-67 ekspresyonunda artış izlenmiştir (143). Normal epitelin bazal tabakasının Ki-67 ekspresyonu değerlendirildiğinde, hem düşük seviyeli displazi hem de yüksek seviyeli displaziden ayırt edilebildiği rapor edilmiştir (135).

Birçok çalışma, normal ağız epitelinin proliferasyon aktivitesinin bazal epitel hücrelerinden çok parabazal tabakada gerçekleştiğini savunmaktadır (192,193).

MCM-2 ökaryotik hücrelerin replikasyonunda çok önemli fonksiyonlara sahiptir ve DNA replikasyonunun başlatılması için gereklidir (194,195). Bu protein sadece hücre döngüsünden çıkan hücrelerde bulunmaz, bununla birlikte normal, premalign ve neoplazik hücrelerdeki hücresel proliferasyon sırasında izlenir (155,161). Bazı çalışmalar, MCM ekspresyonunun hücrelerin çoğalmasının belirlenmesinde yeni bir marker olarak kullanılabileceğini bildirmektedir (196,197). Bu nedenle, MCM-2 ekspresyonunun DF'nin biyolojisi ve proliferatif etkinliği hakkında mevcut bir bilginin olmayışı bu çalışmanın amaçlarından biri olarak planlandı.

MCM-2 boyaması, normal epitelin parabazal katmanlarında ve kanserli hücrelerde açıkça gösterilmiştir. MCM-2 ekspresyonu, malign hücrelerde, normal epiteldekinden önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur. 93 özafagus SHK'li hastanın malign tümör hücrelerinde MCM-2 nükleer etiketleme indeksi ile klinikopatolojik parametrelerin karşılaştırıldığı çalışmada MCM-2 etiketleme indeksi ile tümörün ve lenf nodlarının metastaz durumları,

patolojik aşama ve histolojik derece arasında ciddi ilişkiler olduğu ortaya çıkarılmıştır. Bununla birlikte, yüksek MCM-2 ekspresyonuna sahip olan hastaların, düşük MCM-2 ekspresyonu olan hastalardan daha zayıf prognoza sahip olduğu bildirilmektedir. MCM-2'nin, normal ve tümörlü hücrelerin proliferasyon potansiyelinin değerlendirilmesinde Ki-67'den daha güvenilir ve yüksek MCM-2 ekspresyonunun daha zayıf prognoz ve daha yüksek malignite gösterme eğiliminde olduğu savunulmuştur (167). Bu görüş, prostat kanseri (161), küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (163), oligodendroglioma (177) ve böbrek karsinoması (162) gibi diğer tümörler üzerinde yapılan çalışmalar ile desteklenmektedir.

Prereplikasyon proteinlerinin analizinin displazik hücrelerin teşhisini sağlayabileceğini öne sürülmüştür (167). Bazı çalışmalar, displazik epitellerde MCM ekspresyon varlığını, olgunlaşma ve differansiyasyon sırasında hücre siklusundan çıkan normal epitel hücrelerinden çok, hücre siklusunda kilitlenip kalan preneoplazik hücrelerin varlığıyla ilişkili olduğu görüşünü savunmaktadır (158,196).

Todorov ve ark. (1998), çeşitli insan tümörlerini inceledikleri çalışmasında MCM-2'nin, 72 tümörün 70'inde (%97) daha kuvvetli ekspresyon gözlenirken, normal dokular üzerinde çalışılan 27 çalışmanın sadece 6'sında (%27) gözlendiğini bildirmektedir. MCM-2'nin teşhis ve prognoz hakkında daha faydalı bilgiler verebilen bir marker olabileceğini savunmaktadır (198). Ramnath ve ark. (2001), akciğer kanserinde, malign hücrelerdeki MCM-2 ekspresyonunu, bağımsız ve klinik açıdan önemli, prognoz ve hayatta kalmanın bir göstergesi olduğunu savunmaktadır (163). Yapılan çalışmalar; MCM-2 ekspresyonunun, prostat kanseri (161) ve böbrek hücreli kanserde (155), prognoz için moleküler bir marker olma potansiyeline sahip olduğunu ortaya koymuştur.

MCM-2 ekspresyonu, az farklılaşmış karsinomalarda, orta ve yüksek derecede farklılaşmış olanlardan ciddi ölçüde yüksek olduğu bildirilmektedir. Freeman ve ark. (1999) yaptığı çalışmada, MCM varlığının proliferasyon potansiyelinin bir göstergesi olduğu görüşünü destekleyerek, MCM ekspresyonu ile tümör differansiyasyonu arasında ters bir korelasyon gözlemiştir (155).

Kato ve ark. (2003), MCM-2 ile Ki-67 ekspresyonu arasında iyi bir korelasyon bulunduğunu, ancak MCM-2 ekspresyonunun Ki-67'ye göre daha yüksek olduğunu bildirmektedir (167). Literatürde bu görüşü destekleyen çalışmalar bulunmaktadır (155,163,196). Ki-67 ekspresyonuyla özafagus SHK'deki klinikopatolojik bulgular ile prognozu etkileyen faktörler arasında bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (199). Ancak Ki-67 proteini hücrelerin, hücre siklusu boyunca ilerlemesi için gerekli olduğu bilinmesine rağmen, fonksiyonu hakkında tam bir bilgi elde edilememiştir (200). MCM-2 ekspresyonunun Ki-67'den daha yüksek olmasını, Ki-67'nin, hücre siklusunda, MCM-2'den daha kısa bir bölümünde gözlenebilmesinden kaynaklanabileceği ileri sürülmektedir (167). MCM-2 tüm hücre siklusu boyunca mevcuttur, oysa Ki-67 çoğunlukla S, G₂ ve M evreleri sırasında tanınır (198). MCM-2 ekspresyonu, G₁ fazı başlarında normal ve neoplazik hücrelerde bile gözlenebilirken; Ki-67 bu evrede izlenmez (201). Rodins ve ark. (2002), retrospektif çalışmasında MCM-2'nin, Ki-67'den daha üstün özellikte bir marker olabileceğini göstermiştir (177).

MCM-2 proteinin normal prostat doku epitelinde tümörü belirlediği ve bu tümörün erken teşhisinde önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir (148). Mesane kanserlerinde prognozun belirlenmesinde Ki-67'den daha güvenilir olduğu ve bu farkın Ki-67'nin hücre siklusundaki rolünün tam belirlenememesi ve erken G₁ evresindeki hücrelerde Ki-67'nin hatalı negatif cevaplar verebilmesine bağlanabileceği bildirilmiştir (148).

Slootweg ve Weger bcl-2 ile DF'nin apoptotik etkinliğini incelediği çalışmasında ameloblastlar hariç olmak üzere mine organının tüm hücrelerinden odontojenik tümör gelişebileceğini bildirmiştir (63).

Bu çalışmada asemptomatik GÜMD'lerin DF'sinde epitel varlığının belirlendiği 46 örnekte Ki-67 ve MCM-2 ekspresyonu izlendi ve ortalamaları sırasıyla $10,53 \pm 5,77$ ve $5,89 \pm 2,89$ oranında bulundu. Bu proliferasyon değerleri dişetindekilerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p < 0,001$). Ki-67 ekspresyonu tüm epitel dokularında belirlenirken, MCM-2 ekspresyonu ise sadece 6 epitel dokuda belirlenemedi. Tek bir doku örneğinde hem Ki-67 hem de MCM-2'nin %100 ekspresyonu izlendi. Bu bulgular, Saraçoğlu ve ark.'nın çalışmasını desteklememektedir. DF hücrelerinin aktif olarak proliferasyon olabileceğini ve radyografik olarak 2,5 mm'nin altında DF genişliğine sahip asemptomatik GÜMD'lerden patolojinin gelişme riskinin bulunduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda çok katlı yassı epitel de Ki-67 ve MCM-2 (sırasıyla $12,33 \pm 5,37$ ve $6,94 \pm 2,01$) proliferasyonun belirlenmesi ve istatistiksel olarak anlamlı bir sonucun elde edilmesi skuamöz metaplazi gösteren sağlıklı DF'lerde hücre proliferasyonunun aktif olabileceği görüşünü desteklemektedir. Proliferasyon oranlarında yaş ile anlamlı bir değişim gözlenmediğinden, asemptomatik, sağlıklı DF'de proliferatif hücreler gözlenmesi, skuamöz değişimin yaş ile gelişen normal bir değişim olmadığını ve skuamöz değişimin gerçek bir metaplazi olduğunu savunmaktayız.

DF'nin tüm epitel tiplerinde Ki-67 ve MCM-2 ekspresyonları sırasıyla; müsinöz epitelde $6,14 \pm 7,13$ ve $2,29 \pm 3,5$, bazal membranda $11,46 \pm 5,54$ ve $6,49 \pm 2,49$, glandüler epitelde $7,11 \pm 2,8$ ve $5,44 \pm 2,46$ oranında izlendi.

Edamatsu ve ark. hafif ve şiddetli inflamasyon görülen DF'de Ki-67 oranlarını sırasıyla $6,89 \pm 4,22$ ve $15,38 \pm 10,12$ olduğunu ve inflamasyonun şiddetiyle proliferasyon arasında direk bir bağlantının olabileceğini bildirmiştir

(61). Bu çalışmada ise Ki-67 ve MCM-2 ekspresyonu inflamasyon izlenen DF'lerde sırasıyla ortalama $13,79 \pm 4,8$ ve $7,53 \pm 1,84$ olarak bulundu. İnflamasyonun derecesinin belirlenmediği çalışmanın bulguları Edamatsu ve ark.'ın sonuçları ile uyumlu olarak inflamasyon izlenen DF'de daha yüksek bir ekspresyon görüldüğünü ve bu artışın DF'deki epitel yapıların hücre turnoverını arttırdığı görüşünü desteklemektedir.

Odontojenik epitel artıklarındaki Ki-67 ve MCM-2 ekspresyonunun sırasıyla $10,67 \pm 5,97$ ve $6,06 \pm 2,94$ olduğu görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmese de ($p > 0,05$), odontojenik epitel artıklarında proliferasyon görülmesi, bu dokuların proliferere olabilecekleri görüşünü desteklemektedir.

Yapılan çalışmalarda normalden displazik dokuya doğru gidildikçe Ki-67 ekspresyonunun arttığı ve bu markerin ağız mukozasında erken dönemde patolojinin belirlenmesinde önemli bir marker olduğu rapor edilmektedir. Bu çalışmada da Ki-67 ekspresyonunun dişeti ile DF arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü. Bu bulgular DF'de metaplazik değişimlerin artışı ile bu markerin ekspresyonunun arttırdığını düşündürmektedir.

Literatürde incelenen dokularda MCM-2 ekspresyonunun Ki-67 ekspresyonundan daha yüksek değerlerde gözlemlendiği bildirilmektedir. Ancak bu çalışmada Ki-67 ekspresyonu (Dişeti $6,15 \pm 3,18$ ve DF $10,53 \pm 5,77$), MCM-2 ekspresyonuna göre (Dişeti $4,46 \pm 1,39$ ve DF $5,89 \pm 2,89$) daha yüksek değerlerde bulundu. DF'deki tüm epitel tiplerinde klasik proliferasyon markerı olan Ki-67'nin yeni bir proliferasyon markerı olan MCM-2'ye göre daha fazla oranda belirlenmesi nedeniyle, Ki-67'nin ağız dokularında güvenli olarak kullanılabilir bir proliferasyon markerı olduğunu düşünmekteyiz.

Oral cerrahide GÜMD'lerin çekimi en sık yapılan işlemlerden biri olsa da, GÜMD'lerin profilaktik çekim endikasyonları üzerine bir görüş birliğine varılamamıştır. Günümüzde kanıta dayalı verinin yeterli olmayışı, bu dişlerin profilaktik amaçlı çekiminde subjektif kriterler dikkate alınmaktadır. Bu amaçla

yapılan çeşitli çalışmalarda dental follikülün içeriği odontojenik kistlere ve neoplazik yapılara kaynak oluşturması açısından incelenmiştir. Odontojenik kist ve tümörlerde MHP'nin izlenmesi; odontojenik epitelde anormal patolojik değişim potansiyelini gösterebilmesine rağmen, asemptomatik GÜMD'lerin DF'sinde skuamöz metaplazinin izlendiği ancak yaşla gelişen normal bir değişim olduğu ileri sürülmektedir. Bu çalışmada klinik olarak asemptomatik ve radyografik olarak normal follikül özelliğine sahip üçüncü molar dişlerin folliküllerinin histolojik ve immunohistokimyasal incelemelerinde, DF'deki skuamöz epiteldeki değişimin bir metaplazi olduğu, aktif olarak proliferasyon olabileceği, MHP'nin follikülün değişim potansiyelinin bir göstergesi olabileceği, DF'in mezenkimal komponentlerinde izlenen inflamasyonun odontojenik epitel yapıların hücre turnoverını artırarak proliferasyonu gösterebildiği sonuçları elde edildi. Tüm bu bulgulara dayandırılarak asemptomatik GÜMD'lerin çekilmesi gerektiğini, ileri yaşlarda bu dişlerin çekimiyle gelişebilecek olası komplikasyonları ve ilave cerrahi işlemlere ve materyallere (kemik grefti, rekonstrüksiyon plakları vb) ihtiyacı azaltacağı sonucuna varıldı. Sağlıklı ağız epitelinden elde edilen bu verilerin odontojenik kistler ve tümörlerdeki hücreleri moleküler seviyede araştırılmasına ve olası patofizyolojik mekanizmaların açıklanmasına yardımcı olacaktır.

6. SONUÇLAR

- Radyografide genişliği 2,5 mm altında olan 59 DF'nin 33'ünde (%55,9) çok katlı yassı epitel saptandı ve bu epiteldeki skuamöz değişimlerin 20'si (%54,1) 20 ile 29 yaş grubu hastalarda izlendi. Çok katlı yassı epitel ile GÜMD'lerin sınıflandırması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Skuamöz değişim gözlenen DF'lerin 17'sinde (%51,5) inflamasyon ve 18'inde (%54,5) odontojenik epitel artıkları gözlemlendi.
- MHP, 59 DF'nin 7'sinde (%11,9) izlendi. MHP en sık 30 yaş altı bireylerde izlendi (%85,7) ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2:7,31$ $p=0,026$). En sık mezioangular ve vertikal pozisyonda (%9,4 ve %15,8), klas II ilişkide (%13,5) ve pozisyon B ve C 'de (%11,1 ve %13) olan GÜMD'lerde izlendi.
- Glandüler epitel, 59 DF'nin 9'unda ve en sık 20 ile 29 yaş grubu hastalarda izlendi (%88,9). En sık mezioangular pozisyonda (%25), Klas I ve II ilişkide (%30,8 ve %44,4), pozisyon C 'de (%21,7) olan GÜMD'lerde izlendi. Bu epitelin görülme sıklığı ile GÜMD'ün klas ilişkisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($\chi^2:12,86$ $p=0,002$).
- DF'nin mezenkimal komponentlerinde; 36 (%61) bağ dokusunda kalsifikasyon izlendi ve dişeti örneğiyle karşılaştırıldığında bu fark anlamlı bulundu. 20 (33,9) DF bağ dokusunda ve 4 (%30,8) dişetinde inflamasyon saptandı. Kalsifikasyon gözlenen 36 DF'nin 9'u (%25) inflamasyon ile birlikte izlendi. Hem kalsifikasyon (%64,9) hem de inflamasyon (%29,7) en sık 20 ile 29 yaş grubundaki hastalarda izlendi. DF'de en fazla belirlenen bağ dokusu tipi fibröz (36(%61)) ve fibromiksoid (21(%35,6)) idi. En sık izlenen bağ dokusu tipinin Pell ve Gregory sınıflamasına göre dağılımı ise; 23 (%63) fibröz bağ dokusu tipi

klas II ilişkide, 16'sı (%44) pozisyon B, 21'i (%58) mezioangular pozisyonundaki GÜMD'ün DF'sinde izlendi.

- DF'lerin 29'unda (%49,2) odontojenik epitel artıkları belirlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Odontojenik epitel artıklarına en sık 20 ile 29 yaş grubunda rastlandığı ve skuamöz değişim gözlenen DF'lerin 18'inde (%54,5) odontojenik epitel artıkları gözlemlendi.
- Ki-67 ekspresyonu (Dişeti $6,15 \pm 3,18$ ve DF $10,53 \pm 5,77$), MCM-2 ekspresyonuna göre (Dişeti $4,46 \pm 1,39$ ve DF $5,89 \pm 2,89$) daha yüksek değerlerde bulundu. DF'de epitel varlığının belirlendiği 46 örneğin hücre proliferasyonunda Ki-67 ve MCM-2 ekspresyonu ortalamaları sırasıyla $10,53 \pm 5,77$ ve $5,89 \pm 2,89$ idi ve dişetindeki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu. Bazal membran, müsinöz, çok katlı yassı epitel ve inflamasyonun izlendiği epitellerde her iki proliferasyon markerının ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,01$). Glandüler tip epitelde ise Ki-67'nin MCM-2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdiği kaydedildi.
- Çalışmamızdan elde edilen bulgular, klinik ve radyografik olarak asemptomatik GÜMD'lerin DF'sinde radyografi ile saptanabilenden daha fazla patoloji geliştiğini göstermiştir. Asemptomatik DF'de MHP gözlenmesi bu dokunun metaplazik potansiyelini gösterdiğini, DF'deki proliferatif aktivitenin sağlıklı dişetinden anlamlı derecede yüksek bulunması bu doku hücrelerinin aktif olarak proliferere olabileceğinin ve bu dokudan kist ve tümör gelişebileceğinin göstergesidir. Bununla birlikte epitelyal değişim izlenen dokularda proliferasyonunda izlenmesi, bu değişimin yaşla gelişen normal bir bulgu olmadığını, gerçek bir metaplazi olduğunu göstermektedir. Bu verilere dayanarak olası patolojilerin önlenmesi amacıyla sürmemiş GÜMD'lerin profilaktik amaçlı çekiminin gerekliliğini desteklemekteyiz.

7. KAYNAKLAR

- 1) Waite PD, Reynolds RR. Surgical management of impacted third molars. *Semin Orthod*, 4: 113-123, 1998.
- 2) Kraus BS. The basis of human evolution. Herper & row, New York, pp 208-215, 1964.
- 3) Kraus BS, Jordan RE, Abrams L. A study of masticatory system: Dental anatomy and occlusion. Williams & Wilkins, Baltimore, pp 278-293, 1969.
- 4) Begg PR. Stone age man's dentition with reference to anatomically correct occlusion, the etiology of malocclusion, and a technique for its treatment. *Am J Orthodont*, 40: 298-312, 1954.
- 5) Odusanya SA, Abayomi IO. Third molar eruption among rural Nigerians. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 71: 151-154, 1991.
- 6) Varrela J. Occurrence of malocclusion in attritive environment: a study of a skull sample from southwest Finland. *Scand J Dent Res* 98: 242-247, 1990.
- 7) Silvestri AR Jr, Singh I. The unresolved problem of the third molar: would people be better off without it? *J Am Dent Assoc*, 134: 450-455, 2003.
- 8) Moss-Salentijn L, Hendricks-klyvert M. Dental and oral tissues: an introduction for paraprofessionals in dentistry. Lea & Febiger, Philadelphia, pp 190-197, 1980.
- 9) Ten Cate AR. Oral histology: development, structure, and function (5th ed.). Mosby, St Louis, pp 95, 1998.
- 10) Karadzov OM, Sedlecki-Gvozdenovic SD, Demajo M, Milovanovic OK. The effects of X-ray irradiation of the head region of eight-day-old rats on the development of molar and incisor teeth. *Strahlentherapie*, 161: 448-452, 1985.
- 11) Kronmiller JE, Beeman CS, Nguyen T, Berndt W. Blockade of the initiation of murine odontogenesis in vitro by citral, an inhibitor of endogenous retinoic acid synthesis. *Arch Oral Biol*, 40: 645-652, 1995.
- 12) Regezi JA, Sciubba JJ. Oral pathology: Clinical-Pathologic Correlations. (2nd ed.) PA, Saunders, Philadelphia, 1993.
- 13) NIH consensus development conference for removal of third molars. *J Oral Surg*, 38: 235-136, 1980.
- 14) Rawlins M. In pursuit of quality: the National Institute for Clinical Excellence. *Lancet*, 353: 1079-1082, 1999.

- 15) Worrall SF, Riden K, Haskell R, Corrigan AM. UK national third molar Project: The initial report. *Bri J Oral Maxillofac Surg*, 36: 14-18, 1998.
- 16) von Wowern N, Nielsen HO. The fate of impacted lower third molars after the age of 20. A four-year clinical follow-up. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 18: 277-280, 1989.
- 17) Douglass AB, Douglass JM. Common dental emergencies. *Am Fam Physician*, 67: 511-516, 2003.
- 18) Topazian RG, Morton H. *Oral and Maxillofacial Infections*. (3rd ed.) PA, Saunders, Philadelphia, pp 230-241, 1994.
- 19) Nemcovsky CE, Libfeld H, Zubery Y. Effect of non-erupted 3rd molars on distal roots and supporting structures of approximal teeth. A radiographic survey of 202 cases. *J Clin Periodontol*, 23: 810-815, 1996.
- 20) Knutsson K, Brehmer B, Lysell L, Rohlin M. Pathoses associated with mandibular third molars subjected to removal. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 82: 10-17, 1996.
- 21) Mercier P, Precious D. Risks and benefits of removal of impacted third molar. A critical review of the literature. *Int J Oral maxillofac Surg*, 21: 17-27, 1992.
- 22) National Institute for Clinical Excellence. *Guidance on the removal wisdom teeth*. 2000.
- 23) Kahl B, Gerlach KL, Hilgers RD. A long-term, follow-up, radiographic evaluation of asymptomatic impacted third molars in orthodontically treated patients. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 23: 279-285, 1994.
- 24) Aldelsperger J, Campbell JH, Coates DB, Summerlin DJ, Tomich CE. Early soft tissue pathosis associated with impacted third molars without pericoronal radiolucency. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 89: 402-406, 2000.
- 25) Güven O, Keskin A, Akal ÜK. The incidence of cysts and tumors around impacted third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 29: 131-135, 2000.
- 26) Saraçoğlu U, Kurt B, Günhan Ö, Güven O. MIB-1 expression in odontogenic epithelial rests, epithelium of healthy oral mucosa and epithelium of selected odontogenic cysts. An immunohistochemical study. *Int J oral Maxillofac Surg*, 34: 432-435, 2005.
- 27) Waldron CA, Koh ML. Central mucoepidermoid carcinoma of the jaws: report of four cases with analysis of the literature and discussion of the relationship to mucoepidermoid, sialodontogenic, and glandular odontogenic cysts. *J Oral Maxillofac Surg*, 48: 871-877, 1990.

- 28) Fielding AF, Douglass AF, Whitley RD. Reasons for early removal of impacted third molars. *Clin Prev Dent*, 3: 19-23, 1981.
- 29) Baykul T, Saglam AA, Aydın U, Başak K. Incidence of cystic changes in radiographically normal impacted lower third molar follicles. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radol Endod*, 99: 542-545, 2005.
- 30) Brickley M, Kay E, Shepherd JP, Armstrong RA. Decision analysis for lower-third-molar surgery. *Med Dec making*, 15: 143-151, 1995.
- 31) Effectiveness matters. Prophylactic removal of impacted third molars: Is it justified? *Br J Orthod*, 26: 149-151, 1999.
- 32) Ganss C, Hochban W, Kielbassa AM, Umstadt HE. Prognosis of third molar eruption. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 76: 688-693, 1993.
- 33) Girod SC, Gerlach KL, Krueger G. Cysts associated with long-standing impacted third molars. *Int J Oral Maxillofac surg*, 22: 110-112, 1993.
- 34) Mourshed F. A roentgenographic study of dentigerous cysts. Incidence in a population sample. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 18: 47-53, 1964.
- 35) Shear M, Singh S. Age-standardized incidence rates of ameloblastoma and dentigerous cyst on the Witwatersrand, South Africa. *Comm Dent Oral Epidemiol*, 6: 195-9, 1978.
- 36) Stephens RG, Kogon SL, Reid JA. The unerupted or impacted third molar-a critical appraisal of its pathologic potential. *J Can Dent Assoc*, 55: 201-207, 1989.
- 37) Shepherd JP, Brickley M. Surgical removal of third molars. *BMJ*, 10: 620-621, 1994.
- 38) Song F, O'Meara S, Wilson P, Golder S, Kleijnen J. The effectiveness and cost-effectiveness of prophylactic removal of wisdom teeth. *Health Technol Assess*, 4: 1-55, 2000.
- 39) Ventä I, Murtomaa H, Turtola L, Meurman J, Ylipaavalniemi P. Clinical follow-up study of third molar eruption from ages 20 to 26 years. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 72: 150-153, 1991.
- 40) Ahlqwist M, Grondahl HG. Prevalence of impacted teeth and associated pathology in middle-aged and older Swedish women. *Community Dent Oral Epidemiol*, 19: 116-119, 1991.
- 41) Huang H, Mercier P. Asymptomatic impacted teeth in edentulous jaws undergoing preprostatic surgery. A long-term evaluation. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 21: 147-149, 1992.
- 42) Daley, T D. Third molar prophylactic extraction: a review and analysis of the literature. *Gen Dent*, 44: 310-320, 1996.

- 43) Song F, Landes DP, Glenny AM, Sheldon TA. Prophylactic removal of impacted third molars: an assessment of published reviews. *Br Dent J*, 182: 339-346, 1997.
- 44) Ventä I, Turtola L, Ylipaavalniemi P. Radiographik follow-up of impacted third molars from age 20 to 32 years. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 30: 54-57, 2001.
- 45) Hill CM, Walker RV. Conservative, non-surgical management of patients presenting with impacted lower third molars: a 5-year study. *Bri J Oral Maxillofac Surg*, oct 5, 2005.
- 46) Hinds EC, Frey KF. Hazards of retained third molars in older persons: report of 15 cases. *J Am Dent Assoc*, 101: 246-250, 1980.
- 47) Sewerin I, Von Wowern N. A radiographic four four-year follow-up study of asymptomatic mandibular third molars mandibular third molars in young adults. *Int Dent J*, 40: 24-30, 1990.
- 48) Osaki T, Nomura Y, Hirota J, Yoneda K. Infections in elderly patients associated with impacted third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 79: 137-141, 1995.
- 49) Chiapasco M, Crescentini M, Romanoni G. Germectomy or delayed removal of mandibular impacted third molars: the relationship between age and incidence of complications. *J Oral Maxillofac Surg*, 53: 418-422, 1995.
- 50) Tuğsel Z, Kandemir S, Küçüker F. Üniversite öğrencilerinde üçüncü molarların gömüklük durumlarının değerlendirilmesi. *Cum Ünv Diş Hek Fak Derg*, 4: 102-105, 2001.
- 51) Werkmeister R, Fillies T, Joos U, Smolka K. Relationship between lower wisdom tooth position and cyst development, deep abscess formation and mandibular angle fracture. *J Craniomaxillofac Surg*, 33: 164-168, 2005.
- 52) Kim J, Ellis GL. Dental follicular tissue misinterpretation as odontogenic tumors. *J Oral Maxillofac Surg*, 51: 762-767, 1993.
- 53) Sciubba JJ, Fantasia JE, Kahn LB. Tumors and cysts of the jaws. (3rd ed.) Washington, D.C, 1999.
- 54) Eversole LR, Leider AS, Strub D. Radiographic characteristics of cystogenic ameloblastoma. *Oral surg Oral med Oral Pathol* 57: 572-577, 1984.
- 55) Browne RM. The pathogenesis of odontogenic cysts: A review. *J Oral Pathol*, 4: 31-46, 1975.

- 56) Eliasson S, Heimdahl a, Nordenram A. Pathological changes related to long-term impaction of third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 18: 210-212, 1989.
- 57) Stanley HR, Krogh H, Pankkuk E. Age changes in the epithelial components of follicles (dental sacs) associated with impacted third molars. *Oral surg Oral Med Oral Pathol*, 19: 128-139, 1965.
- 58) Bhaskar SN. *Orban's Oral Histology and Embryology*. Mosby Year Book. St. Louis. 1991.
- 59) Thesleff I. Epithelial cell rests of malessez bind epidermal growth factor intensely. *J Perio Res*, 22: 419-421 1987.
- 60) Morsczech C, Gotz W, Schierholz J, Zeilhofer F, Kuhn U, Mohl C, Sippel C, Hoffmann KH. Isolation of precursor cells (PCs) from human dental follicle of wisdom teeth. *Matrix Biol*, 24: 155-165, 2005.
- 61) Edamatsu M, Kumamoto H, Ooya K, Echigo S. Apoptosis-related factors in the epithelial components of dental follicles and dentigerous cysts associated with impacted third molars of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 99: 17-23, 2005.
- 62) Wise GE, Yao S. Expression of vascular endothelial growth factor in the dental follicle. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 13: 173-180, 2003.
- 63) Slootweg PJ, Weger RA. Immunohistochemical demonstration of bcl-2 protein in tooth germs. *Archs Oral Biol*, 39: 545-550, 1994.
- 64) Piattelli A, Rubini C, Fioroni M, Lezzi G, Santinelli A. Prevalence of p53, bcl-2 and Ki-67 immunoreactivity and of apoptosis in normal oral epithelium and in premalignant and malignant lesions of the oral cavity. *J Oral Maxillofac Surg*, 60: 532-540, 2002.
- 65) LeBrun DP, Warnke RA, Cleary ML. Expression of bcl-2 in fetal tissues suggests a role in morphogenesis. *Am J Pathol*, 142: 743-753, 1993.
- 66) Kumamoto H. Detection of apoptosis-related factors and apoptotic cells in ameloblastomas: analysis by immunohistochemistry and an in situ DNA nick end-labelling method. *J Oral Pathol Med*, 26: 419-425, 1997.
- 67) Sumer M. Tek doz preoperatif spiramisin uygulamasından sonra serum ve oral dokulardaki (Alveolar kemik, diş eti, Dental follikül) antibiyotik konsantrasyonları. Selçuk Üniversitesi, doktora tezi, Konya, 1997.
- 68) Glosser JW, Campbell JH. Patholojik change in soft tissues associated with radiographically "normal" third molar impactions. *Bri J Oral Maxillofac Surg*, 37: 259-260, 1999.
- 69) Rakprasitkul S. Pathologic changes in the pericoronal tissues of unerupted third molars. *Quintessence Int*, 32: 633-638, 2001.

- 70) Alattar MM, Baughman RA, Collett WK. A survey of panoramic radiographs for evaluation of normal and pathologic findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 50: 472-478, 1980.
- 71) Gürol M, Güler N, Eren Ü. Alt gömülü 20 yaş dişlerinin kistik potansiyellerinin radyografik ve histopatolojik olarak karşılaştırmalı incelenmesi. *Selçuk Üniv Diş Hek Fak Derg*, 6: 68-72, 1996.
- 72) Stanley HR, Alattar M, Collett WK, Stringfellow HR Jr, Spiegel EH. Pathological sequelae of "neglected" impacted third molars. *J Oral Pathol*, 17: 113-117, 1988.
- 73) Mangaro AM. The likelihood of finding occult histopathology in routine third molar extractions. *Gen Dent*, 46: 200-202, 1998.
- 74) Farah CS, Savage NW. Pericoronal radiolucencies and the significance of early detection. *Aust Dent J*, 47: 262-265, 2002.
- 75) Kramer IRH, Pindborg JJ, Shear M. Histological typing of odontogenic tumors, (2nd ed). Springer- Verlag, Berlin, pp 35-36, 1992.
- 76) Tsukamoto G, Makino T, Kikuchi T, Kishimoto K, Nishiyama A, Sasaki A, Matsumura T. A comparative study of odontogenic keratocysts associated with and not associated with an impacted mandibular third molar. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral radiol Endod* 94: 272-275, 2002.
- 77) Verbin RS, Barnes L. *Surgical Pathology of the Head and Neck* (1st ed.), New York, Marcel Dekker, pp 1233-1329, 1985.
- 78) Schwimmer AM, Aydın F, Morrison SN. Squamous cell carcinoma arising in residual odontogenic cyst. Report of a case and review of literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 72: 218-221, 1991.
- 79) Frankl Z, Bouyssou M. Premalignant and malignant changes in the lining of odontogenic cysts and its therapeutic consequences. *Quintessence Int Dent Dig*, 7: 93-97, 1976
- 80) O'Neil DW, Mosby L, Lowe JW. Bilateral mandibular dentigerous cysts in a five-year-old child: Report of a case. *ASDC Dent Child*, 56: 382-384, 1989.
- 81) Eversole LR, Sabes WR, Rovin S. Aggressive growth and neoplastic potential of odontogenic cysts: with special reference to central epidermoid and mucoepidermoid carcinomas. *Cancer*, 35: 270-282, 1975.
- 82) Brookstone MS, Huvos AG. Central salivary gland tumors of the maxilla and mandible: a clinicopathologic study of 11 cases with an analysis of the literature. *J Oral Maxillofac Surg*, 50: 229-236, 1992.

- 83) Capote MA, Clevelant DB, Orban RJ, Chen SY. Squamous carcinoma arising from a dentigerous cysts: Report of a case. *Compend Contin Educ Dent*, 17: 202-204, 1996.
- 84) Lavery K, Blomquist JE, Awty MD, Stevens PJ. Squamous carcinoma arising in a dental cyst. *Br Dent J*, 162: 259-260, 1987.
- 85) Baker RD, D'Onofrio ED, Cario RL, Crowford BE, Terry BC. Squamous-cell carcinoma arising in a lateral periodontal cysts. *Oral surg Oral Med Oral Pathol*, 47: 495-499, 1979.
- 86) Moos KF, Rennie JS. Squamous cell carcinoma arising in a mandibular keratocyst in a patient with Gorlin's syndrome. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 25: 280-284, 1987.
- 87) MacLeod RI, Soames JV. Squamous cell carcinoma arising in an odontogenic keratocyst. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 26: 52-57, 1988.
- 88) Tachibana T, Shimizu M, Shioda S, et al: Clinical observation on the cysts of the jaws in childhood. *J Oral Maxillofac Surg*, 26: 337-342, 1980.
- 89) Gorlin RJ. Potentialities of oral epithelium manifested by mandibular dentigerous cysts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 10: 271-284, 1957.
- 90) Shear M. *Cysts of the oral regions*, (3rd ed). Wright, Oxford, 1992.
- 91) Willis RA. *The borderline of embryology and pathology*, Butterworths London, 1958.
- 92) Fell HB, Mellanby E. Metaplasia produced in cultures of cheek ectoderm by high vitamin A. *J Physiol*, 119: 470-488, 1953.
- 93) Hodson JJ. Muco-epidermoid odontogenic cysts of the jaws with special reference to these in the mandible. *Proc R Soc Med*, 49: 637-639, 1956.
- 94) High AS, Hirschmann PN. Age changes in radicular cysts. *J Oral Pathol* 15: 524-528, 1986.
- 95) Shear M. Secretory epithelium in the lining of dental cysts. *J Dent Ass South Afr*, 15: 117-122, 1960.
- 96) Hodson JJ. Mucous-cell metaplasia in human gingival epithelium and its relation to certain mucous secreting tumours. *Arch Oral Biol*, 5: 174-178, 1961.
- 97) Browne RM. Metaplasia and degeneration in odontogenic cysts in man. *J oral pathol*, 1: 145, 1972.
- 98) Maeda Y, Osaki T, Yoneda K, Hirota J. Clinico-pathologic studies on post-operative maxillary cysts. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 16: 682-687, 1987.

- 99) Slabbert H, Shear M, Altini M. Vacuolated cells and mucous metaplasia in the epithelial linings of radicular and residual cyst. *J Oral Pathol Med*, 24: 309-312, 1995.
- 100) Reubenheimer EJ, Van Heerden WFP, Noffke CEE. Infrequent clinicopathological findings in 108 ameloblastomas. *J Oral Pathol Med*, 24: 227-232, 1995.
- 101) Hartenian KM, Kalfayan B. Ameloblastoma containing mucous glands. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 41: 508-515, 1976.
- 102) Wilson D, Walker M, Aurora N, Moore S. Ameloblastoma with mucous cell differentiation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 91: 576-578, 2001.
- 103) Swerdloff M, Archard HO, Krinsky PK. Mucous cell hyperplasia in an odontogenic cyst from a patient with Muir-Torre syndrome. *J Oral Maxillofac Surg*, 48: 1334-1337, 1990.
- 104) Banderas JA, Gonzalez M, Ramirez F, Arroyo A. Bilateral mucous cell containing dentigerous cysts of mandibular third molars: report of an unusual case. *Arch Med Res*, 27: 327-329, 1996.
- 105) Ozeki M. Histopathological studies on mucous cell and ciliated cell in the odontogenic cysts. *Kokubyo Gakkai Zasshi*, 50: 193-211, 1983.
- 106) Curran AE, Damm DD, Drummond JF. Pathologically significant pericoronal lesions in adults: Histopathologic evaluation. *J Oral Maxillofac Surg*, 60: 613-617, 2002.
- 107) Takeda Y, Oikawa Y, Furuya I, Satoh M, Yamamoto H. Mucous and ciliated cell metaplasia in epithelial linings of odontogenic inflammatory and developmental cysts. *J Oral Sci*, 2: 77-81, 2005.
- 108) Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. *Basic Histology*. (9th ed.) Stamford, Connecticut, pp 55-60 1998.
- 109) Howard A, Pelc SR. Synthesis of nucleoprotein in bean root cells. *Nature*, 167: 599-600, 1951.
- 110) Lajtha LG. On the concept of the cell cycle. *J Cell Physiol*, 62: 143-145, 1963.
- 111) Mendelsohn ML. The growth fraction: A new concept applied to tumours. *Science*, 132: 14-16, 1963.
- 112) Dunphy WG, Newport JW. Unraveling of mitotic control mechanisms. *Cell*, 55: 925-928 1988.
- 113) Bravo R, Frank R, Blundell PA, Macdonald-Bravo H. Cyclin/PCNA is the auxiliary protein of DNA polymerase-delta. *Nature*, 326: 515-517, 1987.

- 114) Schumperli D. Cell-cycle regulation of histone gene expression. *Cell*, 45: 471-472, 1986.
- 115) Lee M, Nurse P. Cell cycle control genes in fission yeast and mammalian cells. *Trends Genet*, 4: 287-290, 1988.
- 116) Riabowol K, Draetta G, Brizuela L, Vandre D, Beach D. The cdc2 kinase is a nuclear protein that is essential for mitosis in mammalian cells. *Cell*, 57: 393-401, 1989.
- 117) Hall PA, Levison DA. Review: assessments of cell proliferation in histological material. *J Clin Pathol*, 43: 184-192, 1990.
- 118) Brown DC, Gatter KC. Monoclonal antibody Ki-67: its use in histopathology. *Histopathology*, 17: 489-503, 1990
- 119) Rose DSC, Maddox PH, Brown DC. Which proliferation markers for routine immunohistology? A comparison of five antibodies. *J Clin Pathol*, 47: 1010-1014, 1994.
- 120) Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Robert K, Watson JD. *Molecular biology of the cell*, (2nd ed) Garland Publishing Inc, New York, 1989.
- 121) Silverberg SG. Reproducibility of the mitosis count in the histologic diagnosis of smooth muscle tumors of the uterus. *Hum Pathol*, 7: 451-454, 1976.
- 122) Graem N, Helweg-Larsen K. Mitotic activity and delay in fixation of tumour tissue. The influence of delay in fixation on mitotic activity of a human osteogenic sarcoma grown in athymic nude mice. *Acta Pathol Microbiol Scand [A]*, 87: 375-378, 1979.
- 123) Baisch H, Beck HP, Christensen IJ, Hartmann NR, Fried J, Dean PN, Gray JW, Jett JH, Johnston DA, White RA, Nicolini C, Zeitz S, Watson JV. A comparison of mathematical methods for the analysis of DNA histograms obtained by flow cytometry. *Cell Tissue Kinet*, 15: 235-249, 1982.
- 124) Quirke P, Dyson JE. Flow cytometry: methodology and applications in pathology. *J Pathol*, 149: 79-87, 1986.
- 125) Verhulst R, Kuipers HJH, van der Vliet R et al. Ki67 detects a nuclear matrix-associated proliferation-related antigen. Intracellular localisation during interphase. *J Cell Sci*, 92: 531-541, 1989.
- 126) Gerdes J, Lemke H, Baisch H, Wacker HH, Schwab U, Stein H. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J Immunol*, 133: 1710-1715 1984.

- 127) Sasaki K, Murakami T, Kawasaki M, Takahashi M. The cell cycle associated change of the Ki-67 reactive nuclear antigen expression. *J Cell Physiol*, 133: 579-584, 1987.
- 128) Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer*, 31: 13-20, 1983.
- 129) Cattoretti G, Becker MH, Key G, Duchrow M, Schluter C, Galle J, Gerdes J. Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen (MIB 1 and MIB 3) detect proliferating cells in microwave-processed formalin-fixed paraffin sections. *J Pathol*, 168: 357-363, 1992.
- 130) Gerdes J, Becker MHG, Key G, Cattoretti G. Immunohistological detection of tumor growth fraction (Ki-67 antigen) in formalin fixed and routinely processed tissues. *J Pathol*, 168: 85-86, 1999.
- 131) Key G, Becker MHG, Baron B et al. New Ki-67 equivalent murine monoclonal antibodies (MIB 1-3) generated against bacterially expressed parts of the Ki-67 cDNA containing three 62bp repetitive elements encoding for the Ki-67 epitope. *Lab Invest*, 68: 629-636, 1993.
- 132) Roland NJ, Caslin AW, Bowie GL, Jones AS. Has the cellular proliferation marker Ki67 any clinical relevance in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 19: 13-18, 1994.
- 133) Hall PA, Woods AL. Immunohistochemical markers of cellular proliferation: achievements, problems and prospects. *Cell Tissue Kinet*, 23: 505-522, 1990.
- 134) Kropveld A, Slootweg PJ, Blankenstein MA, Terhaard CH, Hordijk GJ. Ki-67 and p53 in T2 laryngeal cancer. *Laryngoscope*, 108: 1548-1552, 1998.
- 135) Liu SC, Szanto AJP. Markers of proliferation in normal and leukoplakic oral epithelia. *Oral Onc*, 36: 145-151, 2000.
- 136) Schrape S, Jones DB, Wright DH. A comparison of three methods for the determination of the growth fraction in non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer*, 3: 283-286, 1987.
- 137) Grogan TM, Lippman SM, Spier CM, Slymen DJ, Rybski JA, Rangel CS, Richter LC, Miller TP. Independent prognostic significance of a nuclear proliferation antigen in diffuse large cell lymphomas as determined by the monoclonal antibody Ki-67. *Blood*, 71: 1157-1160, 1988.
- 138) Hall PA, Richards MA, Gregory WM, d'Ardenne AJ, Lister TA, Stansfeld AG. The prognostic value of Ki67 immunostaining in non-Hodgkin's lymphoma. *J Pathol*, 154: 223-35, 1988.

- 139) Schliephake H. Prognostic relevance of molecular markers of oral cancer-a review. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 32: 233-245, 2003.
- 140) Chrysomali E, Nikitakis NG, Tosios K, Sauk JJ, Papanicolaou SI. Immunohistochemical evaluation of cell proliferation antigen Ki-67 and apoptosis-related proteins Bcl-2 and caspase-3 in oral granular cell tumor. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 96: 566-572, 2003.
- 141) Warnakulasuriya KA, MacDonald DG. Epithelial cell kinetics in oral leukoplakia. *J Oral Pathol Med*, 24: 163-169, 1995.
- 142) Kotelnikov VM, Coon JS, Taylor S, Hutchinson J, Pangje W, Calderelli DD, Lafollette H, Preisler HD. Proliferation of epithelia of noninvolved mucosa in patients with head and neck cancer. *Head neck*, 18: 522-528, 1996.
- 143) Liu SC, Sauter ER, Clapper ML, Feldman RS, Levin L, Chen SY, Yen TJ, Ross E, Engstrompf, Klein-szanto AJ. Markers of cell proliferation in normal epithelia and dysplastic leukoplakias of the oral cavity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 7: 597-603, 1998.
- 144) Acay RR, Felizzola CR, Araujo NS, Souza SOM. Evaluation of proliferative potential oral lichen planus and oral lichenoid lesions using immunohistochemical expression of p53 and Ki67. *Oral Oncol*, 42: 475-480, 2006.
- 145) Macluskey M, Ogden GR, Gren M, Chisholm DM, Schor SL, Schor AM. The association between epithelial proliferation and disease progression in the oral mucosa. *Oral Onc*, 35: 409-414, 1999.
- 146) Souza PEA, Mesquita RA, Gomez RS. Evaluation of PCNA, Ki-67, MDM2 and Agnor in oral peripheral and central giant cell lesions. *Oral Diseases* 6: 35-39, 2000.
- 147) Kaplan I, Anavi Y, Manor R, Sulkes J, Calderon S. The use of molecular markers as an aid in the diagnosis of glandular odontogenic cyst. *Oral Oncol*, 41: 895-902, 2005.
- 148) Ananthanarayanan V, Deaton RJ, XJ Yang, Pins MP, Gann PH. Alteration of proliferation and apoptotic markers in normal premalignant tissue associated with prostate cancer. *BMC Cancer*, 6: 73 2006.
- 149) Brown DC, Gatter KC. Ki67 protein: the immaculate deception? *Histopathology*, 40: 2-11, 2002.
- 150) Baisch H, Gerdes J. Simultaneous staining of exponentially growing versus plateau phase cells with the proliferation-associated antibody Ki-67 and propidium iodide: analysis by flow cytometry. *Cell Tissue Kinet*, 20: 387-391, 1987.

- 151) Bruno S, Darzynkiewicz Z. Cell cycle dependent expression and stability of the nuclear protein detected by Ki-67 antibody in HL-60 cells. *Cell Prolif*, 25: 31-40, 1992.
- 152) Romanowski P, Madine MA, Laskey RA. XMCM7, a novel member of the Xenopus MCM family, interacts with XMCM3 and colocalizes with it throughout replication. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93: 10189-10194, 1996.
- 153) Romanowski P, Madine MA. Mechanisms restricting DNA replication to once per cell cycle: MCMS, pre-replicative complexes and kinases. *Trends Cell Biol*, 6: 184-188, 1996.
- 154) Bell SP, Dutta A. DNA replication in eukaryotic cells. *Annu Rev Biochem*, 71: 333-374, 2002.
- 155) Freeman A, Morris LS, Mills AD, Stoeber K, Laskey RA, Williams GH, Coleman N. Minichromosome maintenance proteins as biological markers of dysplasia and malignancy. *Clin Cancer Res*, 5: 2121-2132, 1999.
- 156) Bailis JM, Forsburg SL. MCM proteins: DNA damage, mutagenesis and repair. *Curr Opin Gen & Devel*, 14: 17-21 2004.
- 157) Takisawa H, Mimura S, Kubota Y: Eukaryotic DNA replication: from pre-replication complex to initiation complex. *Curr Opin Cell Biol*, 12: 690-696, 2000.
- 158) Williams GH, Romanowski P, Morris L, Madine M, Mills AD, Stoeber K, Marr J, Laskey RA, Coleman N. Improved cervical smear assessment using antibodies against proteins that regulate DNA replication. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95: 14932-14937, 1998.
- 159) Musahl C, Holthoff HP, Lesch R, Knippers R. Stability of the replicative Mcm3 protein in proliferating and differentiating human cells. *Exp Cell Res*, 241: 260-264, 1998.
- 160) Madine MA, Swietlik M, Pelizon C, Romanowski P, Mills AD, Laskey RA. The roles of the MCM, ORC, and Cdc6 proteins in determining the replication competence of chromatin in quiescent cells. *J Struct Biol*, 129: 198-210, 2000.
- 161) Meng MV, Grossfeld GD, Williams GH, Dilworth S, Stoeber K, Mulley TW, Weinberg V, Carroll PR, Tlsty TD. Minichromosome maintenance protein 2 expression in prostate: characterization and association with outcome after therapy for cancer. *Clin Cancer Res*, 7: 2712-2718, 2001.
- 162) Wharton SB, Chan KK, Anderson JR, Stoeber K, Williams GH. Replicative Mcm2 protein as a novel proliferation marker in oligodendrogliomas and its relationship to Ki67 labelling index,

- histological grade and prognosis. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 27: 305-313, 2001.
- 163) Ramnath N, Hernandez FJ, Tan DF, Huberman JA, Natarajan N, Beck AF, Hyland A, Todorov IT, Brooks JS, Bepler G. MCM2 is an independent predictor of survival in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 19: 4259-4266, 2001.
 - 164) Alison MR, Hunt T, Forbes SJ. Minichromosome maintenance (MCM) proteins may be pre-cancer markers. *Gut*, 50: 290-291 2002.
 - 165) Krüger S, Thorns C, Stocker W, Muller-Kunert E, Bohle A, Feller AC. Prognostic value of MCM2 immunoreactivity in stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol*, 43: 138-145, 2003.
 - 166) Chatrah P, Scott IS, Morris LS, Davies RJ, Rushbrook SM, Bird K, Vowler SL, Grant JW, Saeed IT, Howard D, Laskey RA, Coleman N. Aberrant expression of minichromosome maintenance protein-2 and Ki-67 in laryngeal squamous epithelial lesions. *Br J Cancer*, 89: 1048-1054, 2003.
 - 167) Kato H, Miyazaki T, Fukai Y, Nakajima M, Sohda M, Takita J, Masuda N, Fukuchi M, Manda R, Ojima H, Tsukada K, Asao T, Kuwano H. A new proliferation marker, Minichromosome Maintenance Protein 2, is associated with aggressiveness in esophageal squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol*, 84: 24-30, 2003.
 - 168) Goldberg MH, Nemerich AN, Marco WP. The impacted third molar: referral patterns, patient compliance, and surgical requirements. *J Am Dent Assoc*, 107: 439-441, 1983.
 - 169) Gettinger R. Relationship of odontogenic epithelium to cystic and other diseases of mouth and jaw. *Arch Clin Oral Pathol*, 4: 198, 1940.
 - 170) Daley TD, Wysocki GP. The small dentigerous cyst. A diagnostic dilemma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 79: 77-81, 1995.
 - 171) Knights EM, Brokaw WC, Kessler HP. The incidence of dentigerous cysts associated with a random sampling of unerupted third molars. *Gen Dent*, 39: 96-98, 1991.
 - 172) Stoelinga PJW, Bronkhorst FB. The incidence, multiple presentation and recurrence of aggressive cysts of the jaws. *J Craniomaxillofac Surg*, 16: 184-195, 1998.
 - 173) Dhawan IK, Bhargava S, Nayak NC. Central salivary tumors of jaws. *Cancer*, 26: 211-217, 1970.
 - 174) Gingell JC, Beckermann T, Levy BA, Slinder LA. Central mucoepidermoid carcinoma. Review of the literature and report of a case

- associated with an apical periodontal cyst. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 4: 436-446, 1984.
- 175) Kochaji N, Goosens A, Bottenberg P. Central mucoepidermoid carcinoma: case report, literature review for missing and available information and guideline proposal for coming case reports. *Oral Oncol*, 40: 95-105, 2004.
 - 176) Damante JH, Fleury RN. A contribution to the diagnosis of the small dentigerous cyst or the paradental cyst. *Pesqui Odontol Brass*, 15: 238-246, 2001.
 - 177) Rodins K, Cheale M, Coleman N, Fox SB. Minichromosome maintenance protein 2 expression in normal kidney and renal cell carcinomas: relationship to tumor dormancy and potential clinical utility. *Clin Cancer Res*, 8: 1075-1081, 2002.
 - 178) Benn A, Altini M. Dentigerous cysts of inflammatory origin. A clinicopathologic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 81: 203-209, 1996.
 - 179) Shore RC, Berkovitz BK, Moxham BJ. The effects of preventing movement of the rat incisor on the structure of its periodontal ligament. *Arch Oral Biol*, 30: 221-228, 1985.
 - 180) Brunette DM. Cholera toxin and dibutyryl cyclic-AMP stimulate the growth of epithelial cells derived from epithelial rests from porcine periodontal ligament. *Arch Oral Biol*, 29: 303-309, 1984.
 - 181) Cillo JE, Ellis E, Kessler HP. Pericoronary squamous odontogenic tumor associated with an impacted mandibular third molar: a case report. *J Oral Maxillofac Surg*, 63: 414-416, 2005.
 - 182) Saxby MS, Rippin JW, Sheron JE. Case report: squamous odontogenic tumor of the gingiva. *J Periodontol*, 64: 1250-1252, 1993.
 - 183) Doyle JL, Grodjesk JE, Dolinsky HB, Rafel SS. Squamous odontogenic tumor: report of three cases. *J Oral Surg*, 35: 994-996, 1977.
 - 184) Yaacob HB. Squamous odontogenic tumor. *J Nihon Univ Sch Dent*, 32: 187-191, 1990.
 - 185) Siar CH, Ng KH. Combined ameloblastoma and odontogenic keratocyst or keratinising ameloblastoma. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 31: 183-186, 1993.
 - 186) Kahn MA, Mincer HH, Dockter ME, Hermann-Petrin JM. Comparing flow cytometric analysis and nucleolar organizer region enumeration in archival oral premalignant lesions. *J Oral Pathol Med*, 22: 257-262, 1993.

- 187) Kushner J, Bradley G, Jordan RC. Patterns of p53 and Ki-67 protein expression in epithelial dysplasia from the floor of the mouth. *J Pathol*, 183: 418-423, 1997.
- 188) Silvestri F, Bussani R, Pavletic N, Mannone T. Metastases of the heart and pericardium. *G Ital Cardiol*, 27: 1252-1255, 1997.
- 189) Tipoe GL, Jin Y, White FH. The relationship between vascularity and cell proliferation in human normal and pathological lesions of the oral cheek epithelium. *Eur J Cancer B Oral Oncol*, 32: 24-31, 1996.
- 190) Kanan S, Jagadeesh CG, Raveenndran PK. Expression of p53 in leukoplakia and squamous cell carcinoma of the oral mucosa: correlation with expression ki-67. *J Clin Pathol*, 49: 170-175, 1996.
- 191) Liao H, Winkfein RJ, Mack G, Rattner JB, Yen TJ. CENP-F is a protein of the nuclear matrix that assembles onto kinetochores at late G2 and is rapidly degraded after mitosis. *J Cell Biol*, 130: 507-518, 1995.
- 192) Youssef EM, Matsuda T, Takada N, Osugi H, Higashino M, Kinoshita H, Watanabe T, Katsura Y, Wanibuchi H, Fukushima S. Prognostic significance of the MIB-1 proliferation index for patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer*, 76: 358-366, 1995.
- 193) Gerdes J, Li L, Schlueter C, Duchrow M, Wohlenberg C, Gerlach C, Stahmer I, Kloth S, Brandt E, Flad HD. Immunobiochemical and molecular biologic characterization of the cell proliferation-associated nuclear antigen that is defined by monoclonal antibody Ki-67. *Am J Pathol*, 138: 867-873, 1991.
- 194) Kearsey SE, Labib K. MCM proteins: evolution, properties, and role in DNA replication. *Biochim Biophys Acta*, 1398: 113-136, 1998.
- 195) Tye BK. MCM proteins in DNA replication. *Methods*, 18: 329-334, 1999.
- 196) Going JJ, Keith WN, Neilson L, Stoeber K, Stuart RC, Williams GH. Aberrant expression of minichromosome maintenance proteins 2 and 5, and Ki-67 in dysplastic squamous oesophageal epithelium and Barrett's mucosa. *Gut*, 50: 373-37, 2002.
- 197) Stoeber K, Halsall I, Freeman A, Swinn R, Doble A, Morris L, Coleman N, Bullock N, Laskey RA, Hales CN, Williams GH. Immunoassay for urothelial cancers that detects DNA replication protein Mcm5 in urine. *Lancet*, 354: 1524-1525, 1999.
- 198) Todorov IT, Werness BA, Wang HQ, Buddharaju LN, Todorova PD, Slocum HK, Brooks JS, Huberman JA. HsMCM2/BM28: a novel proliferation marker for human tumors and normal tissues. *Lab Invest*, 78: 73-78, 1998.

- 199) Ikeda G, Isaji S, Chandra B. Prognostic significance of biologic factors in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer*, 86: 1396-1405, 1999.
- 200) Endl E, Gerdes J. The Ki-67 protein: fascinating forms and an unknown function. *Exp Cell Res*, 257: 231-237, 2000.
- 201) Tan DF, Huberman JA, Hyland A, Loewen GM, Brooks JS, Beck AF, Todorov IT, Bepler G. MCM2-a promising marker for premalignant lesions of the lung: a cohort study. *BMC Cancer*, 1: 6, 2001.

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dt. Fatih Cabbar tarafından Yeditepe Üniversitesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim)* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dt Fatih Cabbar, Yeditepe Üniv. Diş Hekimliği Fakültesi Bağdat cd. No: 238-34728 Göztepe / İstanbul. Tel:05424214298 'ten arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜNÜN

Adı, soyadı:
Adres:
Tel.
İmza
Tarih

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN

Adı, soyadı:
Adres:
Tel.
İmza
Tarih

AÇIKLAMAYI YAPAN ARAŞTIRMACININ

Adı, soyadı: Fatih Cabbar
Adres: Yeditepe Ün. Diş Hekimliği Fakültesi Bağdat cd. No:
238-34728 Göztepe / İstanbul.
Tel. 05424214298
İmza
Tarih

RIZA ALMA İŞLEMİNDE BAŞTAN SONA TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN

Adı, soyadı: Doç. Dr. Nurhan Güler
Adres: Yeditepe Ün. Diş Hekimliği Fakültesi Bağdat cd. No:
238-34728 Göztepe / İstanbul.
Tel. 02163636044
İmza
Tarih

TARİH:

İSİM:

SOYİSİM:

YAŞ:

CİNSİYET: BAY: BAYAN:

SİSTEMİK HASTALIKLAR:

BULAŞICI HASTALIKLAR:

ORAL KONTRASEPTİF KULLANIMI:

EVET; HAYIR;

KÖTÜ ALIŞKANLIKLAR:

SİGARA; ALKOL; UYUŞTURUCU;

DİĞER;

MENSTURASYON DÖNEMİNDE MİSİNİZ? (BAYANLAR İÇİN)

EVET; HAYIR;

(BU BÖLÜM HEKİM TARAFINDAN DOLDURULACAKTIR)

AĞIZ HİJYENİ: İYİ: ORTA: KÖTÜ:

RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME:

DİŞİN SINIFLAMASI:

MEVCUT LEZYONLAR:

ÇEKİM SEBEBİ: PROFİLAKTİK; TERAPATİK;

KOMPLİKASYONLAR:

ÖDEM; ENFEKSİYON; ALVEOLİT;

PARESTEZİ; 7 NOLU DİŞİN ZARAR GÖRMESİ;

KIRIK; KANAMA;

NOTLAR;

TEL;

KONTROL SEANSLARI;

Cerrahi işlem sırasında alınması gereken dokular bulunduğunu biliyorum (Dental Follikül). Cerrahi işleme ve alınacak dokuların (Dental Follikül) incelenmesine onay veriyorum.

Tarih:

İmza:

imza onayı:

ÖZGEÇMİŞ

Fatih Cabbar 07.07.1979 yılında tekirdağ'da doğmuştur. İlköğrenimini Süleyman Paşa İlkokulunda, ortaokul ve lise öğrenimini Tekirdağ Anadolu Lisesi'nde tamamlamıştır. 1998 yılında girmiş olduğu Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesinden 2004 yılında mezun olmuştur. 2004 yılında Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalında master eğitimine başlamıştır. 2004 yılında başlamış olduğu aynı anabilim dalında halen master eğitimine devam etmektedir.