



**AMELOBLASTOMA VE ODONTOJENİK KERATOKİSTLERDE
EPİTELYAL-MEZENŞİMAL GEÇİŞ BELİRTEÇLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Farid MUSEYİBOV

**DOKTORA TEZİ
ORAL PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

HAZİRAN 2016

Farid MUSEYİBOV tarafından hazırlanan "Ameloblastoma Ve Odontojenik Keratokistlerde Epitelyal-Mezenşimal Geçiş Belirteçlerinin Değerlendirilmesi" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ / [REDACTED] ile Gazi Üniversitesi Oral Patoloji Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Doç.Dr. Benay YILDIRIM
Oral Patoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

Başkan : Prof.Dr. Sibel Elif GÜLTEKİN
Oral Patoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

Üye : Prof. Dr. Derviş YILMAZ
Ağız, Diş ve Çene Hastalıkları Cerrahisi Anabilim Dalı,
Gazi Üniversitesi
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

Üye : Prof. Dr. Umut TEKİN
Ağız, Diş ve Çene Hastalıkları Cerrahisi Anabilim Dalı,
Kırıkkale Üniversitesi
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

Üye : Prof. Dr. Cahit ÜÇÖK
Ağız, Diş ve Çene Hastalıkları Cerrahisi Anabilim Dalı,
Ankara Üniversitesi
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

TezSavunmaTarihi: 30.06/2016

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Doktora Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

Doç. Dr. Ufuk KOCA ÇALIŞKAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge,değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Farid MUSEYİBOV

30.06.2016

AMELOBLASTOMA VE ODONTOJENİK KERATOKİSTLERDE EPİTELYAL
MEZENŞİMAL GEÇİŞ BELİRTEÇLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ
(Doktora Tezi)

Farid MUSEYİBOV

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Haziran 2016

ÖZET

Epitelyal-mezenşimal geçiş (EMG) epitel hücrelerinin epitelyal özelliklerini kaybederek mezanşimal özellikler kazandıkları çok basamaklı morfojenetik bir olaydır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar EMG'in sadece tümör invazyonunda değil, tümör nüksünde ve biyolojisinde de önemli rol oynadığını göstermektedir. Odontojenik neoplazmların tümörögenезisinde EMG moleküllerinin potansiyel rolü konusu yakın zamanda çalışılmaya başlanmıştır. Ancak bu konuda henüz yeterli veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada amacımız ameloblastomave keratokistik odontojenik tümörlerde ve ortokeratotik tipte odontojenik keratokistlerde Snail; İntegrin β -1; Twist ve E-kaderin in ekspresyonunu değerlendirmektir. Çalışmaya 2007 – 2014 yılları arasında Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Oral Patoloji Anabilim Dalı'nda tanıları konulmuş 21 ameloblastoma (ABL), 31 keratokistik odontojenik tümör (KOT), 8 ortokeratinize odontojenik keratokist (OKK) ve kontrol grubu olarak 10 dental follikül dokusu (DF) dahil edildi. Tüm olgular immünohistokimya yöntemi ile twist, snail, e-kaderin ve integrin β -1 antikoları ile boyanarak değerlendirildi. ABL'de izlenen snail pozitifliği KOT ve OKK'ya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p \leq 0,05$). En yüksek twist ekspresyonu olguların %61'inde ameloblastomalarda izlendi. Ancak ABL, KOT, OKK ve DF grupları arasında twist pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. KOT ve OKK olgularında twist boyanma skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. En düşük e-kaderin ekspresyonu %33 ile ABL olgularında saptandı. Boyanma skor ortalaması benzer şekilde ABL olgularında en düşüktü (0,71). Her iki sonuç DF grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı ($p \leq 0,05$). KOT'da izlenen e-kaderin boyanma skoru DF grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p \leq 0,05$). ABL grubunda integrin β -1 pozitiflik oranı KOT, OKK ve DF gruplarına oranla anlamlı derecede düşük izlendi ($p \leq 0,05$). ABL ve KOT gruplarındaki integrin β -1 boyanma skorları DF grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ($p \leq 0,05$). Ameloblastomanın solid ve unistik alt tiplerinde çalışılan EMG proteinlerine açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bulgular odontojenik tümör patogenezi ve biyolojisinde EMG'nin rolü olabileceğini düşündürmektedir. Ameloblastomanın solid ve unistik alt tiplerinde çalışılan EMG proteinlerine açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bulgular odontojenik tümör patogenezi ve biyolojisinde EMG'nin rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Bilim Kodu : 101.1069
Anahtar Kelimeler : Epitelyal mezenşimal geçiş, ameloblastoma, keratokistik odontojenik tümör, odontojenik keratokist
Sayfa Sayısı : 68
Danışman : Doç. Dr. Benay Yıldırım

EVALUATION OF EPITHELIAL MESENCHYMAL TRANSITION MARKERS IN AMELOBLASTOMA AND ODONTOGENIC KERATOCYSTS

(Ph.D. Thesis)

Farid MUSEYIBOV

GAZI UNIVERSITY
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

June 2016

ABSTRACT

Epithelial mesenchymal transition (EMT) is a multiple-stage morphogenetic phenomenon where epithelial cells lose their epithelial characteristics and gain mesenchymal characteristics. Recently conducted studies show that EMT plays an important role not only in tumor invasion, but also in tumor recurrence and biology. The potential role of EMT molecules in the tumorigenesis of odontogenic neoplasms has started to be studied recently. In this study, our objective is to assess the expression of Snail; Integrin- β -1; Twist and E-cadherin in ameloblastomas and keratocystic odontogenic tumors and orthokeratotic type odontogenic keratocysts. Twentyone cases of ameloblastoma (ABL), 31 cases of keratocystic odontogenic tumor (KOT); eight cases of odontogenic keratocysts showing ortho-keratinisation (OKC) and as a control group 10 dental follicle tissues (DF) were included in this study from the archives of Gazi University Faculty of Dentistry, Department of Oral Pathology between the years 2007-2014. All the cases have been assessed after being stained with twist, snail, e-cadherin and integrin β -1 antibodies by using the immunohistochemistry method. The snail positivity observed in ABL was statistically significantly higher compared to KOT and OKC ($p \leq 0,05$). The highest twist expression has been observed in ameloblastomas in 61% of cases. However, a statistically significant difference could not be determined between ABL, KOT, OKC and DF groups in what regards twist positiveness. No statistically meaningful difference has been found between the twist staining scores of KOT and OKC cases. The lowest-e-cadherin expression has been determined in ABL cases as 33%. Similarly, the lowest staining score average has been found in ABL cases (0,71). Both results are statistically lower compared with the DF group ($p \leq 0,05$). The e-cadherin staining score observed in the KOT group is statistically significantly lower than the DF group ($p \leq 0,05$). The integrin β -1 positiveness ratio of the ABL group has been observed as significantly lower than the KOT, OKC and DF groups ($p \leq 0,5$). The integrin β -1 staining scores in ABL and KOT groups are significantly lower than those in the DF group ($p \leq 0,5$). There was not a statistical significant difference in solid and unicystic subtypes of ameloblastoma in terms of EMT protein expressions. Our results, although, suggested a role of EMT in pathogenesis and biology of odontogenic tumours.

Science Code : 101.1069
Key Words : Epithelial mesenchymal transition, ameloblastoma, keratocystic odontogenic tumor, odontogenic keratocysts
Page Number : 68
Advisor : Associate.Prof.Dr. Benay Yıldırım

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince akademik yardımlarını esirgemeyen, araştırmamın her aşamasında bana yardımcı olan, yoğun çalışmalarım sırasında sabır gösterdiği, çalışmalarım sırasında ümit verdiği ve destek verdiği için danışmanım, sayın Doç.Dr. Benay YILDIRIM'a,

Sağladığı mükemmel çalışma ortamı ve manevi destek nedeniyle Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Oral Patoloji Anabilim Dalı başkanı, sayın Prof.Dr. Sibel Elif GÜLTEKİN'e,

Yeni bilgi ve tecrübeleriyle bana daima yol gösteren, sayın Doç.Dr. Emre BARIŞ ve Doç.Dr. Burcu SENGÜVEN'e,

Ayrıca Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Temel Bilimleri Oral Patoloji Anabilim Dalı'nda çalışan idari personel, sayın Gülsen YARDIMCI'ya ve tezimin laboratuvar aşamalarında gösterdiği çabalardan dolayı, sayın Büşra ÖZSOYLAR'a,

Doktora öğrenimim boyunca yanımda olup bana desteğini esirgemeyen sevgili arkadaşlarıma ve tüm personele,

Maddi desteği için, Türkiye Bursları ve Azerbaycan Milli Eğitim Bakanlığına,

Ayrıca buraya gelmemde bana çok yardımcı olan, Azerbaycan Milli Onkoloji Enstitüsünün başkanı, sayın Prof. Dr. Cemil ELİYEV'a ve Patoloji Anabilim Dalı başkanı, sayınŞahin OSMANOV'a,

Ayrıca bugünlere gelmemde emeği en fazla olan yaşam kaynağım anneme, inancıyla bana güç veren babama ve eşime teşekkür ederim.

Farid Museyibov

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	x
RESİMLERİN LİSTESİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Benign Ameloblastomalar	4
2.1.1. Solid/Multikistik Ameloblastoma.....	4
2.1.2. Periferal Ameloblastoma	4
2.1.3. Desmoplastik Ameloblastoma	5
2.1.4. Unikistik Ameloblastoma	5
2.2. Malign Ameloblastomalar	6
2.2.1. Malign Ameloblastoma.....	6
2.2.2. Ameloblastik Karsinom.....	6
2.2.3. Ameloblastik Karsinom-Sekonder (İntraosseöz)	6
2.2.4. Ameloblastik Karsinom-Sekonder (Periferal)	6
2.3. Ameloblastomanın Moleküler Özellikleri.....	7
2.4. Odontojenik Keratokist	8
2.4.1. KOT.....	8
2.4.2. Ortokeratinize Odontojenik Keratokist.....	10

	Sayfa
2.5. Epitelyal-Mezenşimal Geçiş	10
3. GEREÇ VE YÖNTEM	15
3.1. İmmünohistokimyasal Yöntem	15
3.2. İmmünohistokimyasal Değerlendirme	16
4. BULGULAR	19
4.1. Histopatolojik Bulgular	21
4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular	26
5. TARTIŞMA	47
SONUÇ	55
KAYNAKLAR	59
ÖZGEÇMİŞ	67

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Snail transkripsiyon faktörünün hedef moleküller üzerindeki etkileri	12
Çizelge 3.1. Pozitiflik gösteren olguların değerlendirme kriterleri	17
Çizelge 4.1. Demografik bulgular	19
Çizelge 4.2. ABL, KOT, OKK ve DF gruplarında boyanma skorları arasındaki ilişkinin Kruskal Wallis testi ile incelenme sonuçları...	43
Çizelge 4.3. ABL, KOT, OKK ve DF gruplarında pozitif boyanan olgu yüzdeleri arasındaki ilişkinin ki kare testi ile analizi	43
Çizelge 4.4. ABL, KOT, OKK ve DF gruplarında snail, twist, e-kaderin, integrin β -1 proteinlerinin boyanma skorları arasındaki korelasyonun Spearman's Rhotesti ile analizi	44
Çizelge 4.5. Ameloblastoma subtipleri ile boyanma skorları arasındaki ilişkinin Mann Whitney Utesti ile analizi	45

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 4.1. Olguların ortalama yaş dağılım grafiği	19
Şekil 4.2. Olguların cinsiyet dağılım grafikleri	20
Şekil 4.3. Olguların lokalizasyonlarına göre dağılım grafikleri	21



RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 4.1. Solid tipte ABL'de tümör adaları (H&E x 200).....	22
Resim 4.2. Kist lümenini döşeyen ameloblastik hücrelerle karakterize unistik ameloblastoma (H&E x100).....	23
Resim 4.3. Parakeratinize rete içermeyen ince epitelin bazal tabaka hücrelerinde çit tarzında dizilim ve bağ doku duvarında yer alan uydu kistile karakterize KOT; (H&E x200).....	24
Resim 4.4. OKK'de kist lümenini döşeyen ortokeratotik çok katlı yassı epitelde bazal tabaka daha az belirgindir (H&Ex200).....	25
Resim 4.5. İnce odontojenik epitel döşeyiciliği gösteren fibromiksoid bağ dokusunda odontojenik epitel restleri (H&Ex100).....	26
Resim 4.6. ABL'de mural adalarda bazal tabaka hücrelerinde saptanan integrin β -1pozitifliği (ABC x200)	27
Resim 4.7. ABL'de epitel hücrelerinde saptanan e-kaderin pozitifliği (ABC x400)	28
Resim 4.8. ABL'de epitel tabakasında saptanan nüklear ve sitoplazmik snail pozitifliği (ABC x400).....	29
Resim 4.9. ABL'de stellat retikulum alanlarında saptanan twist pozitifliği (ABC x400)	30
Resim 4.10. KOT'da döşeyici kist epitelinin bazal tabaka hücrelerinde saptanan integrin β -1pozitifliği (ABC x400)	31
Resim 4.11. KOT'da döşeyici kist epitelinde saptanan e-kaderin pozitifliği (ABC x400)	32
Resim 4.12. KOT'da döşeyici kist epitelinde saptanan snail pozitifliği (ABC x400)	33
Resim 4.13. KOT'da döşeyici kist epitelinde saptanan nüklear ve sitoplazmik twist pozitifliği (ABC x400)	34
Resim 4.14. OKK'te döşeyici kist epitelinde bazal tabaka hücrelerinde saptanan integrin β -1pozitifliği (ABC x200).....	35
Resim 4.15. OKK'da döşeyici kist epitelinde saptanan e-kaderin pozitifliği (ABC x200)	36
Resim 4.16. OKK'de snail negatif epitel hücreleri (ABC x100)	37

Resim	Sayfa
Resim 4.17. OKK'dedöşeyici kist epitelinde saptanan twist pozitifliği (ABC x400)	38
Resim 4.18. DF epitelinde tüm katlarda saptanan integrin β -1 pozitifliği (ABC x200)	39
Resim 4.19. DF epitelinde saptanan membranöz e-kaderin pozitifliği (ABC x400)	40
Resim 4.20. DF epitelinde saptanan snail pozitifliği (ABC x400)	41
Resim 4.21. DF epitelinde saptanan twist pozitifliği (ABC x400)	42



SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler

Açıklamalar

Kısaltmalar

Açıklamalar

ABC	Avidin-Biyotin Kompleks
ABL	Ameloblastoma
BRAF	V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog
DF	Dental Folikül
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECM	Ekstraselüler Matriks
EGFR	Epitelyal Büyüme Faktörü Reseptörü
EMG	Epitelyal Mezenşimal Geçiş
FGFR	Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü
HAM	Hücre Adezyon Molekulu
İHK	İmmünohistokimyasal Yöntem
KOT	Keratokistik Odontojenik Tümör
KRAS	V-K1-Ras2 Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
MAPK	Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz
MEG	Mezenşimal Epitelyal Geçiş
MMP	Matriks Metalloproteinaz
NBHK	Nevoid Bazal Hücreli Karsinom
OKK	Ortokeratinize Odontojenik Keratokist
PBS	Fosfatla Tamponlanmış Serum

1. GİRİŞ

Epitelyal-mezenşimal geçiş (EMG) epitel hücrelerinin epitelyal özelliklerini kaybederek mezanşimal özellikler kazandıkları çok basamaklı morfogenetik bir olaydır. Bu süreçte epitel hücreleri hücre-hücre bileşkelerini kaybederler. Bunun sonucu olarak apiko-bazal polariteleri kaybolur ve hücreler migratuar mezanşimal hücrelere dönüşürler. Epitelyal-mezenşimal geçişin düzensizliği sonucu epitel hücrelerinde gelişen adezyon kaybı, polarizasyon bozulması ve hücre motilitesinin artması tümörlerin invaziv özellik kazanmasında potansiyel bir mekanizma olarak kabul edilmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar EMG'in sadece tümör invazyonunda değil, tümör nüksünde ve biyolojisinde de önemli rol oynadığını göstermektedir [1, 2].

Epitelyal-mezenşimal geçişin düzenlenmesinden bir dizi transkripsiyonel faktör sorumludur. En önemli faktörlerden bilinenleri ZEB 1 ve ZEB 2, snail, slug ve twistdir [3, 4, 5]. Çinko-parmak transkripsiyonel faktörlere dahil olan snail, slug, twist, ZEB1, SIP1, ve E47 epitelyal-mezenşimal geçiş sırasında e-kaderini indüklemeye çok önemli rol oynarlar. Bunun dışında TGF β , Wnt, NF- κ B, notch, integrinler ve tirozin-kinaz reseptör ailesinden olan EGF, FGF, HGF, PDGF, IGF epitelyal-mezenşimal geçişde rol oynarlar [6, 7, 8].

Odontojenik neoplazmların tümörögenезisinde EMG moleküllerinin potansiyel rolü konusu yakın zamanda çalışılmaya başlanmıştır. Ancak bu konuda henüz yeterli veri bulunmamaktadır.

Ameloblastoma, lokal olarak agresif özellik gösteren, odontojenik epitel kaynaklı benign bir tümördür. EMG moleküllerinin ameloblastomanın invaziv biyolojik davranış potansiyeli üzerindeki olası rolü ilgi çeken konuların başında gelmektedir. Yürütülen çalışmalarda ameloblastomalarda twist ve snailin aşırı ekspresyonu ve twistin lokal invazyonla ilişkisi bildirilmiştir [9].

Gelişimsel kistler içinde yer alan parakeratinize odontojenik keratokist tüm odontojenik kistler içinde büyüme ve nüks potansiyeli en yüksek olan kisttir ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2005 yılında yaptığı sınıflamada parakeratiinize

tipte odontojenik keratokist kist sınıflamasından çıkartıp “Keratokistik Odontojenik Tümör” (KOT) adıyla odontojenik tümörler sınıfına dahil etmiştir. Ortokeratotik tipte odontojenik keratokist ise “ortokeratinize tipte odontojenik kist” olarak odontojenik kist sınıflamasında bırakılmıştır. Ancak bu sınıflama konusundaki tartışmalar devam etmektedir ve farklı gruplar arasında henüz tam bir görüş birliği sağlanamamıştır. Parakeratinize tipte odontojenik keratokistin morfolojik olarak kistik yapıda olması ve temel biyolojik davranışının kistik özellikler göstermesi nedeniyle bu antitenin kist sınıflaması içinde kalması gerektiğini savunan araştırmacılar yer almaktadır [10, 11, 12].

Bu çalışmada amacımız ameloblastoma ve keratokistik odontojenik tümörlerde ve ortokeratotik tipte odontojenik keratokistlerde snail; integrin β -1; twist ve e-kaderinin ekspresyonunu değerlendirmektir. Bulgular ışığında epitelyal-mezanşimal geçiş belirteçlerinin odontojenik tümörlerin biyolojik davranışı ve patogenezindeki olası rolleri tartışılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Ameloblastoma, lokal olarak agresif özellik gösteren, odontojenik epitel kaynaklı benign bir tümördür. Maksilla ve mandibuladaki tümörlerin %1'ini ve odontojenik kaynaklı tümörlerin %11'ini oluşturur. Ortalama 20-50 yaşları arasında görülür. Her iki cinste eşit oranda rastlanır [13]. En sık mandibulada (%80), genellikle üçüncü molar ve ramus bölgesinde izlenir. Maksillada, sıklıkla posterior ve kanin bölgesinde görülmektedir [14].

Klinik olarak ameloblastoma asemptomatiktir ve yavaş büyüyen ağrısız şişlikle karakterizedir, sıklıkla rutin radyolojik incelemelerde tespit edilir [15]. Şişlik en sık görülen bulgudur. Ağrı, fistül, ülserasyon, dişlerde mobilite, parestezi ve trismus diğer belirtileridir. Masif tümör kortikal kemiği yıkıma uğratar, fakat periost ve mukozayı perfore edemez [16].

Ameloblastoma radyolojik olarak genellikle multiloküler, sabun köpüğü ya da bal peteği görünümünde, kemik korteksinde bukkal ve lingual yönde ekspansiyon oluşturan radyolüsent kitle olarak izlenir [16].

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2005 yılında yayınladığı odontojenik tümörler sınıflamasında ameloblastoma tipleri aşağıdaki şekilde belirlenmiştir.

Benign olanlar

1. Solid/Multikistik Tip
2. Periferal Tip
3. Desmoplastik Tip
4. Unikistik Tip

Malign olanlar

1. Malign Ameloblastoma
2. Ameloblastik Karsinom-Primer
3. Ameloblastik Karsinom-Sekonder (İntraosseöz)

4. Ameloblastik Karsinom-Sekonder (Periferal)

2.1. Benign Ameloblastomalar

2.1.1. Solid/Multikistik Ameloblastoma

Multikistik ameloblastoma çenelerin benign, epitelyal odontojenik bir tümörüdür. Tüm çene odontojenik tümörlerin yaklaşık %10'nu oluşturmaktadır. Daha çok genç yaşlarda izlenir ve ortalama yaş 35'tir. Erkek kadın görülme oranı 1:1' dir. %80 Mandibula posterior bölgede gelişir. Radyografik olarak ekspansil, radyolusent-multikistik "sabun köpüğü" görünümünde izlenir [17, 18, 19].

Farklı histopatolojik alt tipleri vardır. Ancak histolojik tipin tümör davranışına etkisi yoktur.

1. Folliküler tip - Tümör parankimini, ortada gevşek, yıldızsı yapıda stellat retikulum ve bunu çit tarzında çevreleyen prizmatik ameloblastik hücrelerin oluşturduğu enamel organı taklit eden epitel adaları oluşturur.
2. Pleksiform tip - Tümör parankimi bağ doku içinde çeşitli kalınlıklarda ve birbirleriyle birleşen kordonlar oluşturmuştur.
3. Akantamatöz tip -Tümör adaları ortasında sküamoz metaplazi vardır.
4. Granüler tip - Epitel adalarının ortasındaki yıldızsı hücrelerin büyük ve granüler sitoplazmalı epitel hücrelerine farklılaştıkları görülür.
5. Bazal hücreli tip -Tümör parankimi stellat retikulum yapılarında fakirdir [20].

2.1.2. Periferal Ameloblastoma

Ender olarak dişetinde ortaya çıkan ameloblastomadır. Bu durumu kemikte gelişip alveolar kemiği yıkarak dişetine ulaşan agresif bir ameloblastoma ile karıştırmamak gerekir. Tersine periferal yerleşimli bu tümörler oldukça masumdur. Bir miktar çevre dokuyla birlikte kolayca çıkarılır ve nüks etmeleri beklenmez. Dişetinde arta kalmış dental lamina artıklarından (Serra artıkları) geliştiği sanılmaktadır. Histolojisi klasik bir ameloblastoma histolojisidir [21].

2.1.3. Desmoplastik Ameloblastoma

Desmoplastik ameloblastoma tüm ameloblastomaların yaklaşık 4-13% oluşturur. Daha çok 17-72 yaş arası ortaya çıkar. Ortalama görülme yaşı 44,7'dir ve erkeklerde daha fazla görülür. Maxilla ve mandibulada görünme oranı 1:1' dir. Daha çok çenelerde anterior veya premolar bölgede gelişir. Diğer ameloblastoma türlerine göre boyutu daha küçüktür. Başlangıçta çene kemiklerinde ağrısız şişlik olabilir. Diş kökleri ve dişlerde yerdeğiştirme görülebilir. Stroma dens fibrokollojenenize bir yapı gösterir, bazen sellüler olabilir. Epitelyal tümör dizileri stroma içinde sıkışmış görünümü verirler ve adaların periferinde palizat tarzındaki dizilim belirgin değildir. Radyolojik olarak daha çok fibroosseöz görünümündedir [22, 23, 24].

2.1.4. Unikistik Ameloblastoma

Daha çok hayatın 2. ve 3. dekadında görülür. Erkek ve kadınlarda görülme oranı eşittir. Ameloblastomaların %6'sı unikistiktir. Mandibula posterior bölgede daha çok görülür. Unikistik ameloblastoma az agresiv olan türdür. Enüklasyon ve küretaj sonrasında tekrarlama oranı % 10-20' dir [25].

Unikistik ameloblastomanın 3 alt grubu vardır:

1. Luminal Tip
2. İntraluminal/Pleksiform Tip
3. Mural Tip

Luminal Tip

Tümör kist lumenini döşeyen epitelde sınırlı olarak bulunur. Ameloblastik hücreler kistin döşeyici kısmına sınırlıdır, kist duvarında bulunmazlar.

İntralüminal Tip

Bu tip ameloblastomada tümör lümenine doğru nodüler gelişim gösterir.

Mural Tip

Kist bağ dokusu duvarında foliküler ya da pleksiform ameloblastoma adaları izlenir [26].

2.2. Malign Ameloblastomalar

2.2.1. Malign Ameloblastoma

Tüm odontojenik tümörlerin 1,6-2,2% temsil eder. Malign ameloblastoma insidansı oldukça düşüktür (yılıda 1.79/10 milyon). Erkeklerde bayanlara göre daha fazla görülür. Ameloblastomaya benzer histopatolojik görünümündeki tümörde, hücresel atipi yoktur, metastaz yapması nedeniyle malign olarak değerlendirilir. Nadir görülen butümör bazen daha önce mevcut olan bir ameloblastomadan gelişebileceği gibi primer olarak da başlayabilir [27].

2.2.2. Ameloblastik Karsinom

Ameloblastik karsinomsitolojik atipi ile ameloblastomanın histolojik özelliklerini bir arada gösteren nadir görülen odontojeniktümördür. Literatürde bildirilmiş 19 vaka bulunmaktadır. Semptomları ağrı, şişlik, hızlı büyüme, trismus, kortikal ekspansiyon, perforasyon ve disfonidir [28, 29, 30].

2.2.3. Ameloblastik Karsinom-Sekonder (İntraosseöz)

İntraosseöz ameloblastoma zemininde gelişir. İkincil tip son derece nadirdir, bildirilmiş 5 vaka bulunmaktadır [31].

2.2.4. Ameloblastik Karsinom-Sekonder (Periferal)

Bu tipte çok ender görülür. Primer periferal ameloblastoma zemininde gelişir [32].

2.3. Ameloblastomanın Moleküler Özellikleri

Ameloblastomanın moleküler temeli ve patogenezi yakın zamanda sonuçlanan çalışmalarda saptanan mutasyonlara kadar tam olarak anlaşılamamıştır [33]. Ameloblastomanın diferansiyasyon düzeyi gelişmekte olan dişin çan aşamasındaki diferansiyasyon düzeyine karşılık gelmektedir. Komplementary cDNA ile yapılan mikroarray çalışmalarıyla ameloblastomanın gen ekspresyon profili çıkarılmış ve aynı gelişim aşamasındaki normal diş dokusuyla karşılaştırıldığında otuzdan fazla genin ekspresyonunda farklılık olduğu saptanmıştır. En fazla FOS onkogeninde, 2.sırada ise TNFR1 (tümör nekroz faktör reseptör1) geninde aşırı ekspresyon olduğu saptanmıştır [34]. Başka bir çalışmada ise solid/multikistik ameloblastomanın monoklonal olduğu gösterilmiştir [35]. Diğer bir çalışmada ise HER ailesine ait genlerde, özellikle EGFR ve HER4'ün ameloblastomalı hastalarda belirgin ekspresyonu bildirilmiştir [36]. Heikinheimo ve arkadaşları ise mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolağında yer alan BRAF geninde solid/multikistik ameloblastomalarda sık mutasyon (63%) olduğunu bildirilmiştir [37]. Brown, Sweeney yaptığı araştırmalarda MAPK sinyal yolunda oldukça yüksek mutasyon oranları saptamıştır. Bu sonuçlar MAPK aktivasyonunun ameloblastoma patogenezinde önemli olduğunu göstermiştir [38, 39]. Sweeney 29 ameloblastoma olgusunda yürüttüğü çalışmasında BRAF (%46), KRAS (%14) ve FGFR (%18) genlerinde mutasyon bildirmiştir. Brown'ın gerçekleştirdiği araştırmada ise %63 oranında BRAF mutasyonu saptanmıştır. Bu olguların daha çok intraosseöz solid/multikistik ameloblastoma olduğu bildirilmiş ancak, bir metastatik ameloblastoma, bir unistik ve bir desmoplastik ameloblastoma olgusunda da BRAF mutasyonu kaydedilmiştir. Sweeney ve Brown çalışmalarında BRAF mutasyonu yanı sıra RAS (KRAS, %8; NRAS,%6; HRAS,%6), FGFR (%6) ve hedgehog yolağında SMO genlerinde de mutasyon bildirilmiştir [38, 39]. Son zamanlarda epitelyal-mezenşimal geçişte rol oynayan transkripsiyon faktörleri özellikle invaziv tümörlerde ilgi çeken konular arasında yer almaktadır. Yapılan sınırlı sayıda çalışmada bu faktörlerin ameloblastomanın lokal infiltratif biyolojik davranışında etkin olabileceğini göstermiştir [40]. Yürütülen çalışmalarda ameloblastomalarda twist ve snailin aşırı ekspresyonu ve twistin lokal invazyonla ilişkisi bildirilmiştir [41]. Tüm bu çalışmalarda ortaya konan gen ekspresyon profili ameloblastoma gelişiminde rol alabilecek olası genleri ortaya koymaktadır.

2.4. Odontojenik Keratokist

OKK gelişimsel odontojenik kistler içinde histopatolojik bulguları ve klinik davranışı nedeniyle özel değerlendirme gerektirir. Daha çok ikinci ve üçüncü dekatta görülür. Histolojik olarak parakeratotik ve ortokeratotik 2 alt tipi vardır. DSÖ 2005 yılında yaptığı sınıflamada parakeratotik tipte odontojenik keratokisti kist sınıflamasından çıkartıp “Keratistik Odontojenik Tümör” (KOT) adıyla odontojenik tümörler sınıfına dahil etmiştir. Ortokeratotik tipte odontojenik keratokist ise “ortokeratinize odontojenik kist” olarak odontojenik kist sınıflamasında bırakılmıştır. Ancak bu konuda henüz genel bir görüş birliği sağlanamamıştır. Parakeratinize tipte odontojenik keratokistin morfolojik olarak kistik yapıda olması ve temel biyolojik davranışının kistik özellikler göstermesi nedeniyle bu antitenin kist sınıflaması içinde kalması gerektiğini savunan araştırmacılar yer almaktadır.

Bu çalışma DSÖ sınıflaması temel alınarak yürütülmüştür ve parakeratinize odontojenik keratokist KOT olarak tanımlanacaktır [10, 11, 12].

2.4.1. KOT

Erkeklerde kadınlara göre 1,5 kat daha fazla izlenir. Her yaşta görülebilir, en sık 2'nci ve 3'ncü dekatta izlenir. Ortalama görülme yaşı 41'dir. Olguların %62'si mandibulada görülür. Mandibulada en sık korpus posterioru ve ramusta izlenir (%75). Maksilla posterir bölgede görülme sıklığı %22'dir.

OKK'lerin %85'ini oluşturur. Dental lamina artıklarından veya diş formasyonu oluşmadan önce mine organı gibi primordial dokulardan köken aldığı düşünülmektedir [42,43]. KOT büyümesini ve ekspansiyonunu açıklayan patogenetik mekanizma; yüksek proliferasyon oranı, antiapoptotik protein Bcl-2'nin aşırı ekspresyonu ve matris metalloproteinazlardan (MMP) 2 ve 9'un ekspresyonudur [45].

Klinik olarak agresif biyolojik davranış gösterirler ve yüksek nüks potansiyeli taşırlar. Hastalarda ağrı, yumuşak dokuda ödem, kemikte ekspansiyon ve parestezi gözlenir. Bazen kortikal kemiği penetre olabilirler. Hastaların yaklaşık

%5'inde Nevoid Bazal Hücreli Karsinom (NBHK) sendromu bulunduğu bildirilmektedir. Bu sendrom Gorlin-Goltz sendrom olarakta adlandırılır. Otozomal dominant geçen kalıtsal bir hastalıktır. NBHK sendromuyla ilişkili hastalarda PTCH geninin kromozom 9q22.3-q31 lokasyonunda mutasyon tespit edilmiştir. PTCH geninin proteini, embriyogenez sırasında gelişim için gerekli olan sinyal iletiminin önemli bir elemanıdır. Bunlar siklin D1 ve p53 gibi birçok proteinin aşırı ekspresyonuna neden olmaktadır. PTCH geninin mutasyonları insandaki sendrom ilişkili bazal hücreli karsinom gelişiminde etkilidir. PTCH geninin fonksiyon görmemesi hücre proliferasyonuna sebep olur. Klinik bulgularda deride çok sayıda bazal hücreli karsinoma, hafif oküler hipertolerizm, multipl KOT ve iskelet anomalileri görülür [44, 45, 46].

KOT radyolojik olarak sınırları belirgin, çevresinde düz, radyoopak sınır bulunan radyolüsent alan şeklinde görülür ve büyük lezyonların çok gözlü olduğu saptanmıştır. Tek gözlü lezyonların çoğu (%25-%40) sürmemiş bir dişin kronuna bitişiktir ve bir dentigeröz kist gibi bulgu verebilir. Bu olgularda kist büyük olasılıkla bir gömülü dişe komşu dental lamina artıklarından kaynaklanmıştır ve gömülü dişe içine alacak şekilde büyüme gösterir. Kist büyürken komşu dişlerde de yer değiştirmelere neden olabilir. CT taramaları kortikal perforasyon ve yumuşak doku tutulumunun değerlendirilmesinde yararlı olabilir. Özellikle NBHK sendromu ilişkili hastaların değerlendirilmesinde çok önemlidir [47].

Histolojik olarak genellikle parakeratinize, sküamöz epitelle döşeli, 5-8 sıralı, rete içermeyen kalın duvarlı kistik lezyonlardır. Epitel yüzeyi tipik şekilde dalgalıdır. Sküamöz epitelin bazal tabaka hücreleri kübik veya prizmatik biçimli olup çit tarzında dizilim gösterirler. Mitotik figürler daha çok suprabazal tabakada gözüktür. Bazen epitelde displazi gelişebilir, ancak çok ender olarak sküamöz hücreli karsinoma transforme olabilirler. Diğer odontojenik kistlerden farklı olarak epitel tabakası alttaki bağ dokusuna zayıfca bağlanmıştır ve kolayca ayrılabilir. Bazen sküamöz epitelin bağ dokuya doğru tomurcuklanmalar yaptığı görülür. Sıklıkla kist duvarında mikrokistler (uydu kist) ya da odontojenik epitel adacıkları vardır [48].

2.4.2. Ortokeratinize Odontojenik Keratokist

Çene kemiklerindeki tüm kistlerin % 7-17'sini oluşturduğu bildirilmiştir. Parakeratotik tipte odontojenik keratokistten (KOT) mikroskopik, klinik ve biyolojik davranış olarak farklıdır.

Klinik olarak erkeklerde kadınlara göre iki kat daha fazla görülür. Daha çok mandibulada lokalizedir. Radyolojik olarak daha çok unilokülerdir, ancak bazen multiloküler olan vakalar da bildirilmiştir.

Histolojik olarak kist duvarının yüzeyini ortokeratinize çok katlı yassı epitel döşer. Epitel dalgalı görünümde değildir. Bazal tabaka daha az belirgindir ve daha düzleşmiş, kübik ya da yassı epitel görünümü almıştır. Bazal tabakadaki hücrelerin çekirdeklerinde çit tarzında dizilim ve hiperkromazi belirgin değildir. Kist duvarında "uydu kist" bulunmaz [49, 50].

Parakeratotik tipe göre daha az agresiftir. Nüks oranı daha azdır ve Nevoid Bazal Hücreli Karsinom Sendromu ile ilişkisi yoktur [49, 50].

2.5. Epitelyal-Mezenşimal Geçiş

Epitelyal-mezenşimal geçiş (EMG), çok hücreli organizmalarda embriyogenez ve gelişme sırasında temel bir süreçtir. Bu süreç epitel hücrelerinin epitelyal özelliklerini kaybederek mezankimal özellikler kazandıkları çok basamaklı morfojenetik bir olaydır. Epitel hücreleri hücre-hücre bileşmelerini kaybederler. Bunun sonucu olarak apiko-bazal polariteleri de kaybolur ve migratuar mezankimal hücrelere dönüşürler. Bu olay normal gastrulasyon sırasında ektodermin epitel tabaka hücrelerinin 3. germinal tabaka olan mezodermi oluşturmak üzere göç etmesine benzer. Epitelyal mezenşimal geçişin düzensizliği sonucu epitel hücreleride adhezyon kaybı, polarite bozulması ve hücre motilitesinin artması kanser ilerlemesi için potansiyel bir mekanizma olarak kabul edilmektedir [51, 52]. Tümörün erken invaziv malignitelere dönüşmesinde epitelyal mezenşimal geçiş sorumlu tutulmaktadır. Son zamanlar yapılan çalışmalar EMG'in sadece tümör

metastazında değil, tümör nüksünde ve biyolojisinde de önemli rol oynadığını göstermektedir [53]. Epitelyal mezenşimal geçiş 3 alt gruba ayrılır:

1. Tip 1- EMG orijinal embriyonik gelişimi ile ilişkilidir ve aynı zamanda doğum sonrası büyümede görev alır. Epitelyal hücreler silindirik/kübik şeklindedir ve sıkı bir birleşme vasıtasıyla birbirleri ile temas halindedir. İlk göçmen mezenşimal hücrelerdir ve bunlar yeniden epitelyal hücrelere dönüşebilirler. Bu adım mezenşimal epitelyal geçiş (MEG) olarak da adlandırılır ve gelişmekte olan embriyonun ikinci epitelini de üretirler. Farklılaşmış hücreler yetişkinlerdeki hemen hemen tüm organlarda EMG-MEG sonucu olarak gelişmiştir [54].
2. Tip 2- Bu tip EMG türü daha çok karaciğer, böbrek, akciğer ve bağırsakta bulunmuştur. Yara iyileşmesi, doku rejenerasyonu ve organ fibrozisi ile bağlantılı bir EMG'ler ikinci tiptedir. Hasar almış doku fibroblastların üretimi tarafından yenilenir. Fibrozis ve yara iyileşmesinden sorumludur. İnflamasyon patalojik devam ederse normal epitel hücreleri fibrozisi indükleyerek organ hasarına neden olur [55, 56].
3. Tip 3- Onkogenik tip EMG epitel hücrelerinin metastatik yayılım için gerekli olan invaziv mezenşimal fenotipik özellik kazanmasını sağlar. Onkogenik EMG gelişimsel EMG ile aynı özellikleri gösterir ancak olaylar disorganizdir ve koordinasyonu zayıftır. Düzensiz EMG sonucu olarak hibrit fenotipler genellikle hem epitelyal hem mezenşimal hücre özellikleri gösteren hibrit fenotipler ortaya çıkabilir [57, 58, 59].

Epitelyal mezenşimal geçişin düzenlenmesinden bir dizi transkripsiyonel faktörler sorumludur. En önemli faktörlerden bilinenleri ZEB 1 ve ZEB 2, snail, slug ve twistdir.

ZEB 1 ve ZEB 2 çinko parmak proteinleri ailesindedir. E-kadherin ve diğer epitelyal proteinlerin ekspresyonunu baskımlarken, vimentin ve diğer mezenşimal proteinlerin ekspresyonunu indüklerler. ZEB 1 ve ZEB 2 aynı zamanda TGF- β ve inflamatuvar sitokinlerin uyarılmasında çok önemli rol oynarlar. ZEB ailesi normal embriyonun gelişmesinde ve bir dizi tümörün regüle olmasında önemli rol oynar [60, 61, 62].

Snail-1, snail-2 (Slug) ve snail-3 (Smuc) snail superaillesinin transkripsiyonel faktörleridir. Bu faktörler hücrelerin farklılaşmasında ve hayatta kalmasında önemli rol oynar. Snail böbrekde, karaciğerde, kalpte, plasentada, tiroide, lenf nodunda, kas dokusunda ve beyinde eksprese olur. Snail transkripsiyonel faktörü e-kadherin ekspresyonunu baskılar ve diğer epitelyal protein olan desmoplakin ve klaudini ise indükler. Snail proteinleri aynı zamanda pro-invaziv gen olan vimentin, fibronektin, MMP'leri aktive ederler. Hem ZEB 1 ve ZEB 2, hem de snail, slug transkripsiyonel faktörleri TGF- β ve diğer EMG ile ilişkili sinyal yollarını indüklerler. Snail transkripsiyonel faktörleri normalde epitelyal hücrelerde bulunmazlar, bunlar yalnız invaziv tümörlerde ve karsinomlarda bulunurlar [63, 64, 65]. Snail transkripsiyon faktörünün hedef moleküller üzerindeki etkileri aşağıda özetlenmiştir (Çizelge 2.1).

Çizelge 2.1. Snail transkripsiyon faktörünün hedef moleküller üzerindeki etkileri

Hedef	Hedef önemi	Snail etkisi
E-Kadherin	Epitelyal marker	Baskılıyor
RKIP (Raf kinaz inhibit)	Tümör supressor	Baskılıyor
PTEN (Fosfataza tenzin)	Tümör supressor	Baskılıyor
Okkludin	Epitelyal marker	Baskılıyor
Musin-1	Epitelyal marker	Baskılıyor
ZEB-1	EMG induksiyonu	İndükliyor
Vimentin	Mezenşimal marker	İndükliyor
Fibronektin	Mezenşimal marker	İndükliyor
Cytokertin-18	Epitelyal marker	Baskılıyor
MMP-2 ve MMP-9	Mezenşimal marker	İndükliyor
LEF-1 (Lenfoid birleştirici faktör)	Mezenşimal marker	İndükliyor

Twist proteini helix-loop-helix transkripsiyon ailesindedir ve e-kadherin ekspresyonunu baskılayarak epitelyal mezenşimal geçişi başlatıcı etki gösterir. EMG'te anahtar düzenleyici faktörlerden biri olan twist protein aynı zamanda hücre hareketliliğini artırarak kanser hücrelerinin metastatik potansiyelini de arttırmaktadır. Son çalışmalar twistin angiogenezi ve ilaca karşı direnci arttırdığını anti-apoptotik etki olduğunu ve p53'ün tümör baskılayıcı fonksiyonunu inhibe ettiği göstermiştir [66]. İnsan kanserlerinde tümörün yüksek evrelerinde, invazyonunda, metastazında twist ekspresyonunda artış bildirilmiştir ve kötü prognostik faktör olarak kabul edilir [63, 67].

Kadherinler hücre zarında tutunma bölgelerinde eksprese olan transmembran hücre adezyon molekülleridir (HAM) ve farklı hücre içi yapılarla etkileşim içindedir. Eksprese oldukları dokulara göre farklı kadherin molekülleri vardır (E: epitelyal, N:

nöral, P:plasental, M: kas, B:beyin ve R:retina) ve bu moleküller kateninlerle bağlanırlar. Sitoplazmik kısımları aktin filamanlarını hücre iskeletine bağlayarak kadherinlerin adheziv kapasitesini regüle ederler [68]. E-kadherinlerin hücre yüzeyinde azalması ile ortaya çıkan adezyon kaybı sonucu epitel hücrelerinde diferansiyasyonun azaldığı ve göç yeteneklerinin arttığı belirlenmiştir. E-kadherin kaybının neoplastik progresyonla ilişkisi her geçen gün daha da belirgin hale gelmeye başlamıştır [69]. E-kadherinlerin dış gelişiminde modülatör olduğu, uzak hücrelerin adezyonunu kolaylaştırdığı ve odontojenik epitelin morfodiferansiyasyonunda rol aldığı bilinmektedir [68].

Heterodimerik transmembran reseptörleri olan integrinler hücre yüzeyine ve ECM ligandlarına tutunarak büyüme, adezyon, göç, çoğalma, apoptozis ve diferansiyasyon gibi hücre fonksiyonlarında etkin birçok molekülün fonksiyonunu düzenlerler [68]. Hücre yüzeyindeki integrin konsantrasyonu diğer adezyon moleküllerine göre çok daha fazladır. Bu durum hücre motilitesine ve migrasyonunu kolaylaştırır. Integrin bağlantıları kolayca kırılabilir ve hücre hareketlenir, ancak diğer yandan da tekrar yeni bağlantılar kurulur. Hücre migrasyonu integrin aracılı hücre adezyonunun gerçekleşmesi/bozulması sürecinin düzenlenmesidir [70]. Integrinlerin sinyal iletim molekülü olarak da görev yaptıkları bilinmektedir. Integrin aracılı sinyaller hücrenin migrasyonu, çoğalması, diferansiyasyonu ve sağ kalımından başka apoptoziste de önemli rol oynar. Integrin subtipleri VCAM, ICAM, metalloproteinaz, CD31, e-kadherin gibi çok farklı ligandlara tutunarak işlevlerini gerçekleştirirler [71]. Birçok araştırmacı tümörlerin progresyonunda integrinlerin azalıp çoğalmasının önemini bildirmiştir. Integrin kanser ilişkisi yakın zamana kadar adezyon ve migrasyonla sınırlıyken son çalışmalar integrin alt ünitelerinde oluşan genetik bozuklukların kanser ile ilişkisini ortaya koymuştur [72].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 2007 – 2014 yılları arasında Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Oral Patoloji Anabilim Dalı'nda tanıları konulmuş 70 vaka üzerinde yürütülmüştür. Çalışmaya dahil edilmiş 70 vakadan 31'i keratokistik odontojenik tümör(KOT); 8'i ortokeratinizasyon gösteren odontojenik keratokist (OKK), 21'i ameloblastoma (ABL) idi. Kontrol grubu olarak ise 10 adet dental follikül dokusu (DF) çalışmaya dahil edildi.

Vakalara ait tüm hematoksilen ve eozin boyalı kesitler yeniden değerlendirildi, vakalar histolojik subtiplerine göre kendi içlerinde gruplandırılarak immünohistokimyasal yöntem uygulanacak kesitlerin hazırlanmasında kullanılacak parafin bloklar tespit edildi.

Histopatolojik değerlendirmeler Olympus BX- 51 (Olympus Microsystems America. Inc) ışık mikroskobunda yapıldı. Tüm vakalara ait cinsiyet, yaş, lokalizasyon gibi klinik bilgiler kaydedildi. Odontojenik keratokist vakalarında keratinizasyon tipi değerlendirildi. ABL vakalarında tümör alt tipleri değerlendirildi.

3.1. İmmünohistokimyasal Yöntem

Twist, snail, e-kaderin ve integrin β -1 antikoru Avidin-Biyotin Kompleks (ABC) metodu ile immünohistokimyasal olarak boyandı.

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Oral Patoloji Anabilim Dalı'nda yer alan parafin bloklara gömülü dokulardan adheziv lamlara (Surgipath, X-tra Adhesive Microslides, Illinois, USA) 4 mikron kalınlığında kesitler alındı. Kesitler etüv içinde 58°C' de 12 saat bekletildikten sonra 30 dakika süreyle ksilolda deparafinize edildi ve on beşer dakika süreyle %100 (absolut), %96, %90 ve %80' lik etil alkolde bekletilerek dehidratasyon işlemleri gerçekleştirildi. En son 1 dakika çeşme suyunda yıkandı ve distile sudan geçirildi. Formalin fiksasyonu ve parafin bloklama nedeniyle dokuda maskelenmiş olan antijenik yapıları açığa çıkarmak amacıyla her 4 antikorun da uygulanacağı kesitler 1X Tris Edta solüsyonu (0,01M sodyumsitrat buffer, pH:8,00) içinde ilk 5 dakika orta, ikinci 5 dakika orta, son 5

1 dakika yüksek derecede olmak üzere mikrodalga fırında işlemden geçirildi. Takiben kesitler oda ısısında 30 dakika bekletildi ve distile su ve arkasından PBS fosfatla ile üç kez yıkandı.

Endojen peroksidaz aktivitesini bloke etmek için distile su ile hazırlanmış %4' lük hidrojen peroksit (H_2O_2) 10 dakika süreyle uygulandı. Kesitler fosfatla tamponlanmış serum (PBS, Fosfat Buffer Solüsyonu, pH:7,60) ile püskürtme yöntemi kullanılarak iyice yıkandı.

Twist, Snail, İntegrin β -1, E-kaderin boyamaları için UltraVision Large Volume Detection System Anti-Polyvalent, HRP (Lab Vision Corporation, USA) kullanıldı.

Kesitler 5-10 dakika süreyle non-immün bloklama serumunda bekletildi. Daha sonra 1:100 oranında dilue edilen twist (rabbit poliklonal antibody, Human#ab50581, Abcam, CABLridge, UK), snail (rabbit poliklonal antibody, Human#ab180714, Abcam, CABLridge, UK), integrin β -1 (rabbit poliklonal antibody, Human#ab 52971, Abcam, CABLridge, UK), e-kaderin (rabbit poliklonal antibody, Human#15407, Abcam, CABLridge, UK) primer antikoru ile 3 saat inkübe edildi. PBS ile yıkayıp 5 dakika bekletildi. Daha sonra 1. sekonder (HRP Universal kit) antikorda 15 dakika bekletildi. Tekrar PBS ile yıkayıp 5 dakika bekletildi. Sonra 2. Sekonderde (HRP Universal kit) 15 dakika bekletildi. Tekrar PBS ile yıkandıktan sonra AEC boyası olarak AEC boyası kiti uygulandı. Distile sudan geçirildikten sonra Mayers hematoksilen ile zıt boyama yapıldı. Distile su ile tekrar yıkanan kesitler 3 dakika PBS'te bekletildi. Kesitler distile suda yıkandıktan sonra su bazlı medium kullanılarak kapatıldı.

Pozitif kontrol dokusu olarak twist için osteosarkom, snail, integrin β -1, e-kaderin antikoru için ise meme karsinomu kullanıldı.

3.2. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

Twist ve snail antikoru ile boyanan kesitlerde kırmızı renkteki nükleer ve sitoplazmik boyanma, e-kaderin ve integrin β -1 ile boyanan kesitlerde ise kırmızı renkteki membranöz boyanma pozitif olarak kabul edildi. Twist, snail ve e-kaderin

antikorları için x büyütmede 4 büyük büyütme alanında boyanan hücrelerin toplam hücrelere oranı hesaplanarak boyanan hücre yüzdesi saptandı. Boyanan hücre yüzdesi %25' in altında ise 1(+), %25-50 arasında ise 2 (+), %50' nin üstünde ise 3 (+) olarak skorlandı [73]. Boyanma yoğunluğu hücrelerde izlenen ekspresyon derecesine göre 1'den 3'a kadar skorlandı. İmmünboyanma her 2 skorun çarpımı ile elde edilen immün skor-H-skor olarak verildi [74]. İntegrin β -1antikoru için immün boyanma yoğunluğu değerlendirilerek skorlama yapıldı. Boyanma yoğunluğu Modolo ve arkadaşları ile Wahlgren ve arkadaşları'nın kullanmış oldukları skalaya benzer bir skala ile değerlendirildi [75, 76]. Pozitiflik gösteren olgular ayrıca aşağıdaki verilen kriterler açısından değerlendirildi(Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Pozitiflik gösteren olguların değerlendirme kriterleri

Hücre lokalizasyonu	Epitel bazal tabakası
	Suprabazal tabaka
	Spinöz tabaka
	Stellat retikulum
Keratin pozitifliği	
Stromal hücre pozitifliği	Endotel
	Fibroblast
Epitel tomurcuklarındaki ekspresyon	
Mural adalardaki ekspresyon	

Veriler istatistiksel olarak IBM SPSS Statistics 23 paket programı kullanılarak değerlendirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama \pm standart sapma) kategorik değişkenler için frekans dağılımları verildi. İki bağımsız grup arasında fark olup olmadığına Mann Whitney U testi ile, ikiden fazla bağımsız grup arasında fark olup olmadığına Kruskal Wallis testi ile bakıldı. Sürekli iki değişken arasındaki ilişki incelenirken Spearman's Rho korelasyon analizi kullanıldı.

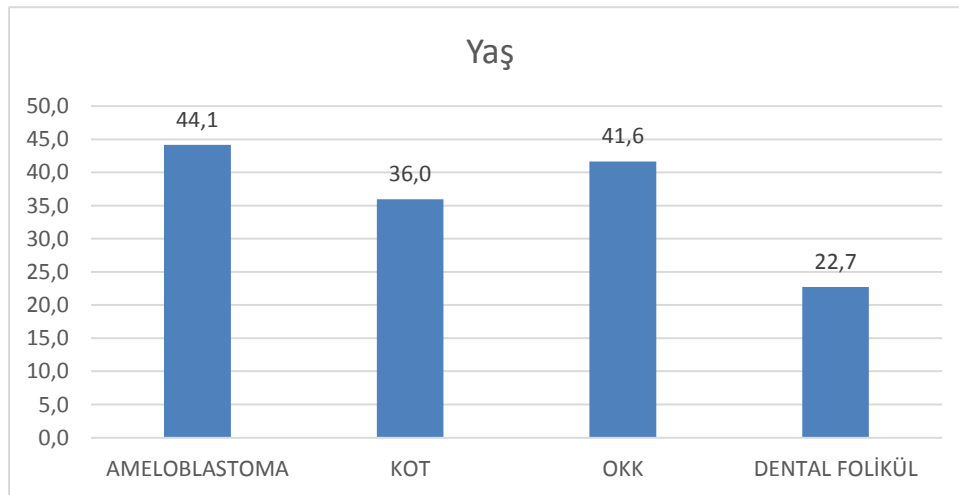


4. BULGULAR

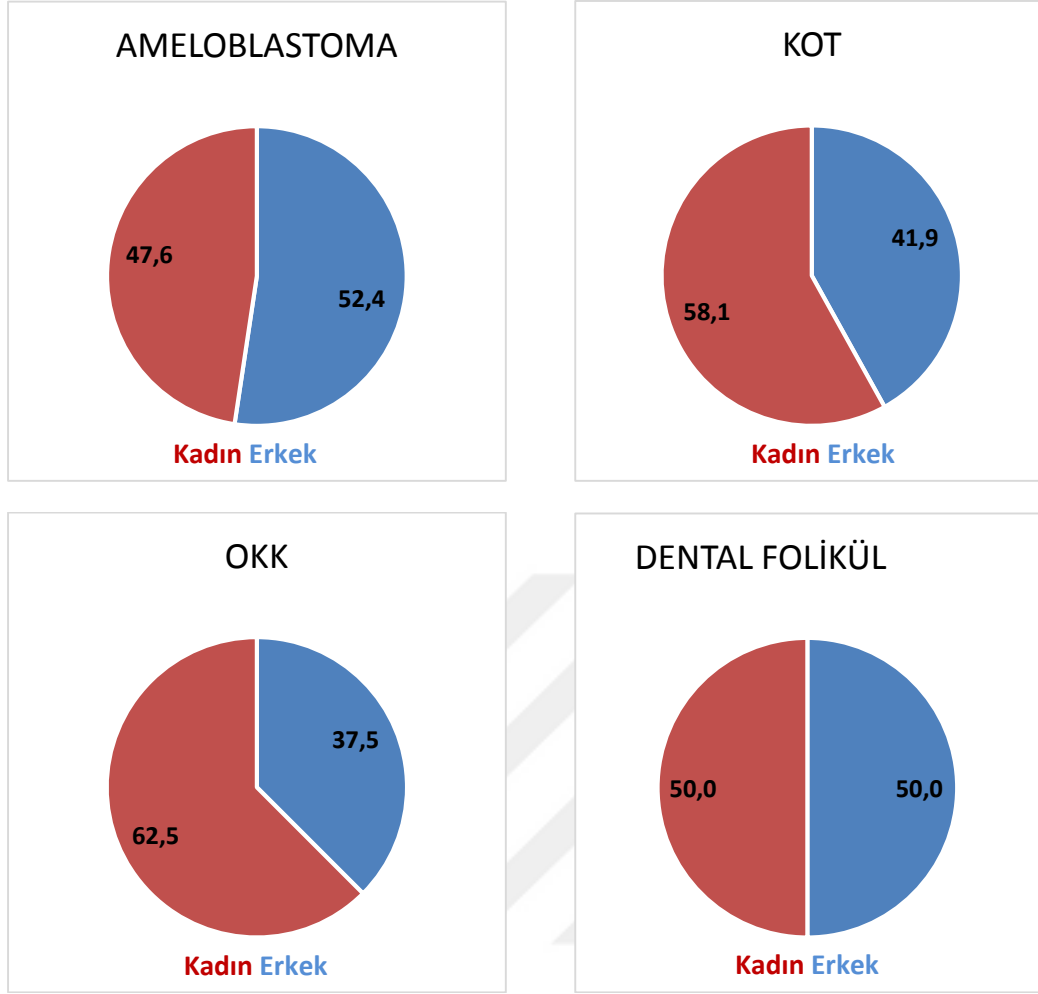
Bu çalışma 2007 – 2014 yılları arasında Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Oral Patoloji Anabilim dalı arşivinde yer alan 21 ameloblastoma, 31 keratokistik odontojenik tümör ve 8 ortokeratinize odontojenik keratokist ve kontrol grubu olarak 10 dental follikül olmak üzere toplam 70 olgu üzerinde yürütülmüştür. Ameloblastoma grubunda ki toplam 21 vakanın 10'u erkek, 11'i kadındır. Ortalama yaş 44'tür. En sık mandibula bölgesinde izlenmiştir. Odontojenik keratokistler için toplam 8 vakanın 5' i erkek 3'ü kadındır. Ortalama yaş 41'dir. En sık maxilla bölgesinde lokalizedir. 31 KOT vakasının 18'i erkek 13'ü kadındır. Ortalama yaş 36'dır. En sık mandibula bölgesinde izlenmiştir. DF olgularında kadın/erkek oranı eşittir. Ortalama yaş 23'tür. En sık mandibula posterior bölgesinde izlenmiştir. Vakalara ait demografik bulgular aşağıda verilmiştir (Çizelge 4.1, Şekil 4.1, 4.2, 4.3).

Çizelge 4.1. Demografik bulgular

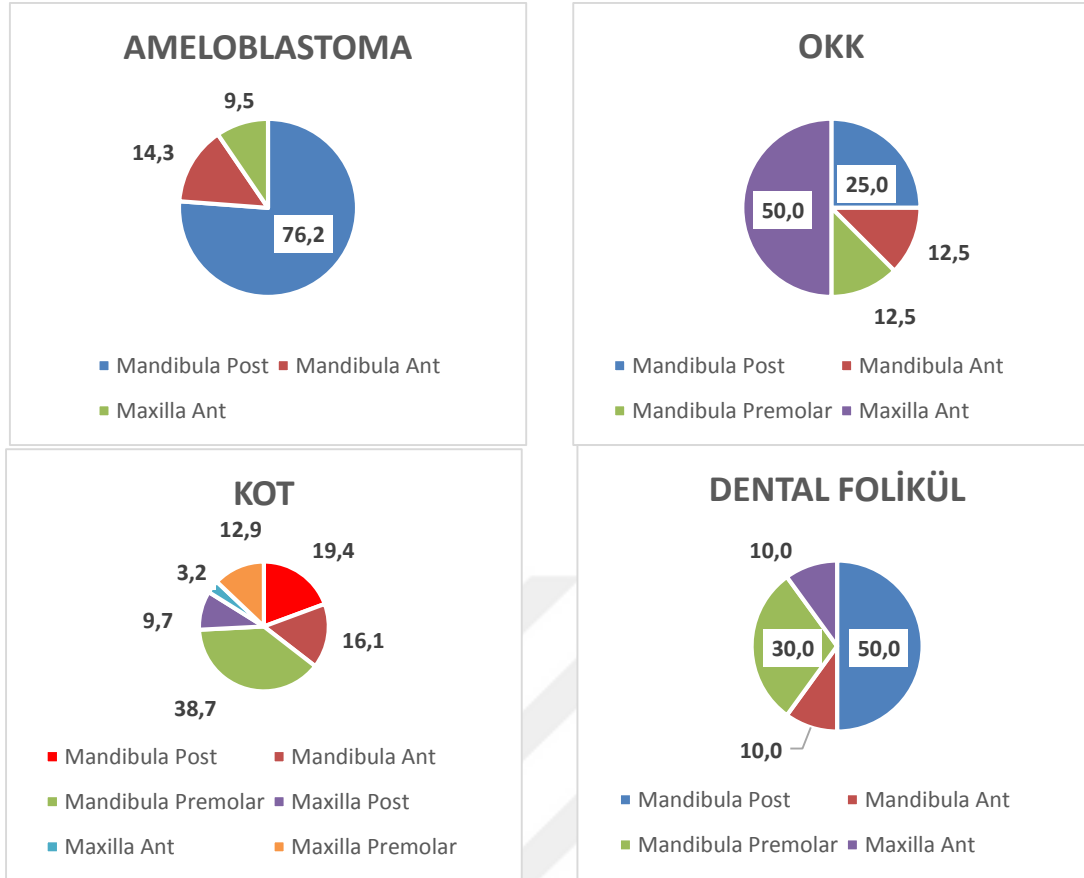
	N	ORTALAMA YAŞ	CİNSİYYET	
			E	K
ABL	21	44	10	11
KOT	31	36	18	13
OKK	8	41	5	3
DF	10	23	5	5



Şekil 4.1. Olguların ortalama yaş dağılım grafiği



Şekil 4.2. Olguların cinsiyet dağılım grafikleri

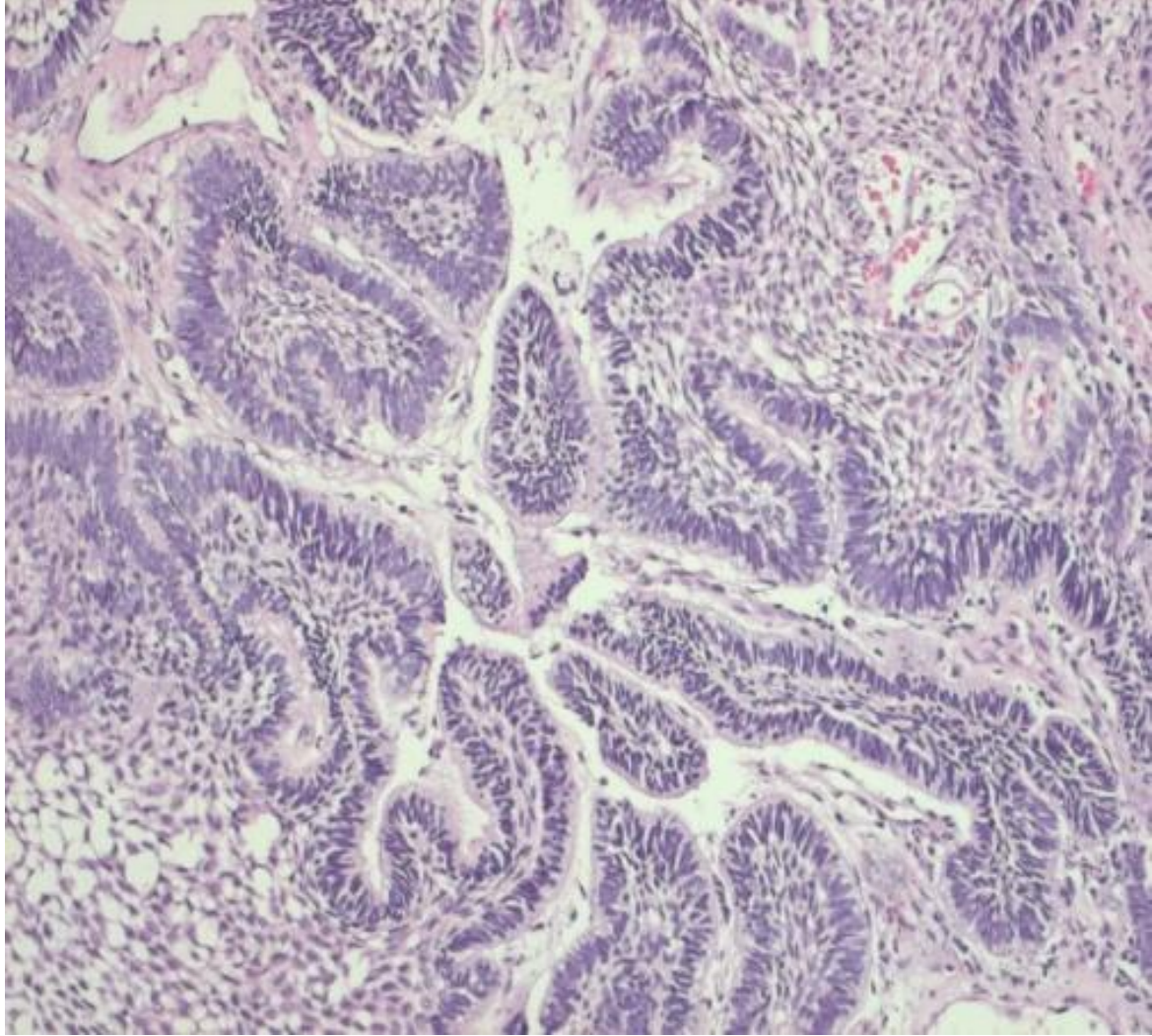


Şekil 4.3. Olguların lokalizasyonlarına göre dağılım grafikleri

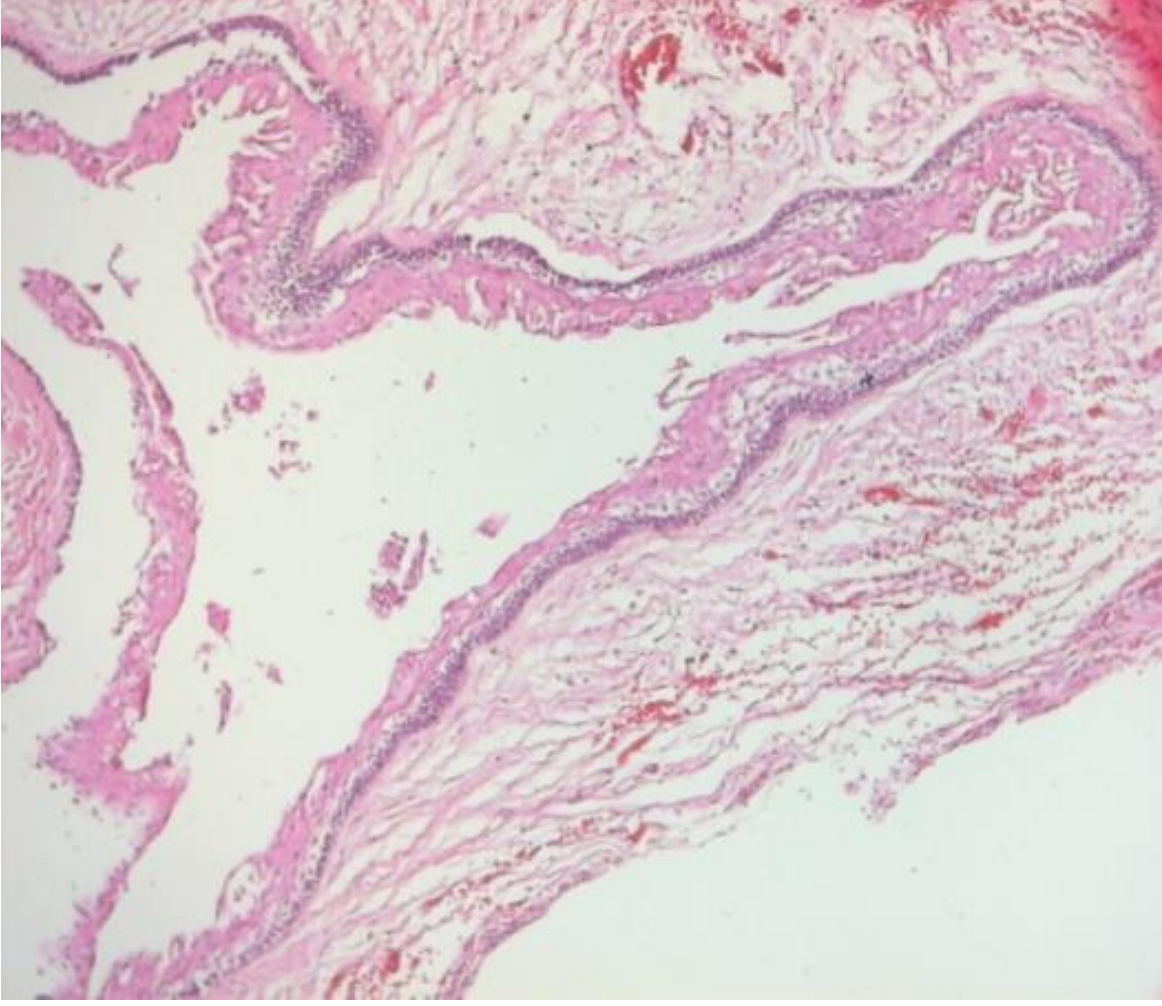
4.1. Histopatolojik Bulgular

Ameoloblastomaların histopatolojik değerlendirilmesi sonucunda olguların 5'inin solid, 16'sının ise unikistik tipte olduğu saptandı. Solid tip ameloblastomada damardan zengin bağ dokusu zemininde epitelyal tümör adaları izlendi. Tümör adaları gelişmekte olan diş germinin mine organına benzer yapıdaydı. Adaların çevresi çit tarzında dizelenme gösteren preameloblast benzeri hücrelerden oluşurken orta kısım stellat retikulum benzeri hücrelerden meydana gelmekteydi. Dış tabaka hücrelerinin genelde kolumnar ve kuboidal yapıda olup ters polarizasyon gösterdiği izlendi. Bazı tümörlerde kistik dejenerasyon mevcuttu. Unikistik-luminal tip olarak bilinen kistik ameloblastomada, ameloblastik hücreler kistin döşeyici epitel kısmında sınırlıydı. Çit tarzında dizelenen bazal tabaka hücrelerinde nükleüs bazaldan uzak görünümdeydi. Subepitelyal alanda ise hyalinizasyon vardır. İntraluminal tip kistik ameloblastomada ise tümör lümenine

doğru nodüler gelişim izlendi. Mural tip olanda ise kist bağ dokusu duvarında foliküler ya da pleksiform tipte ameloblastoma adaları izlendi (Resim 4.1, 4.2).

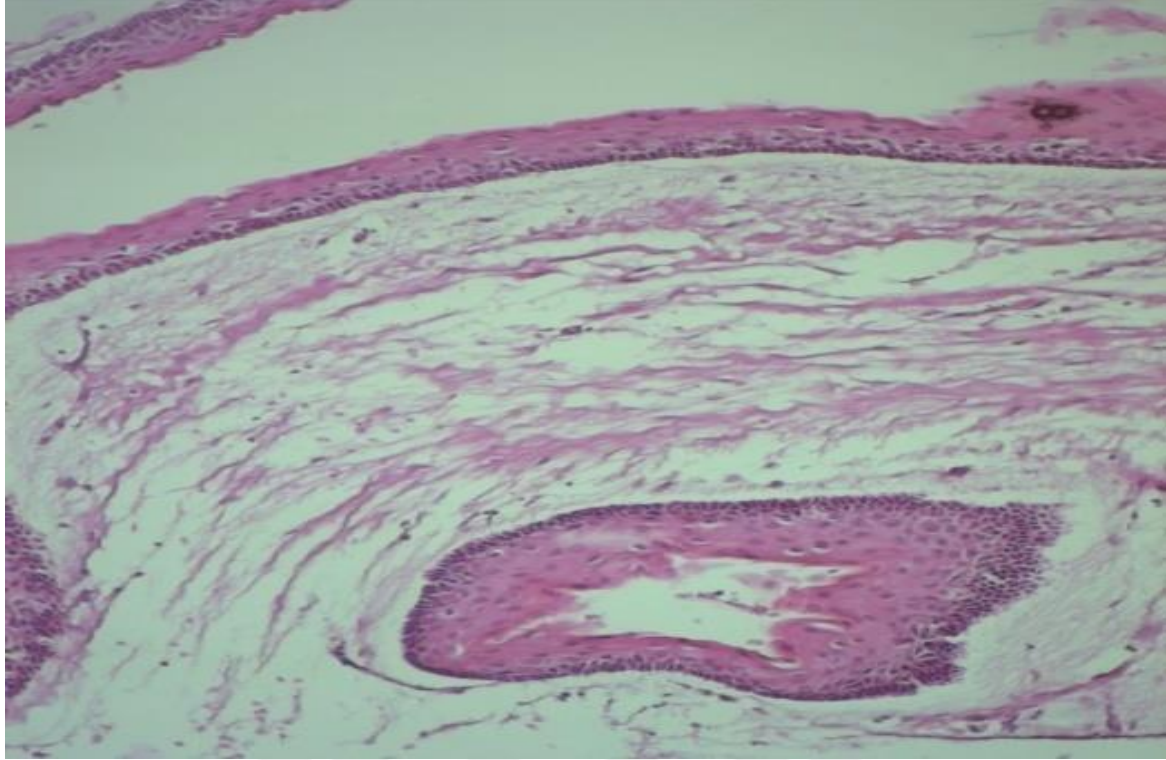


Resim 4.1. Solid tipte ABL'de tümör adaları (H&E x 200)



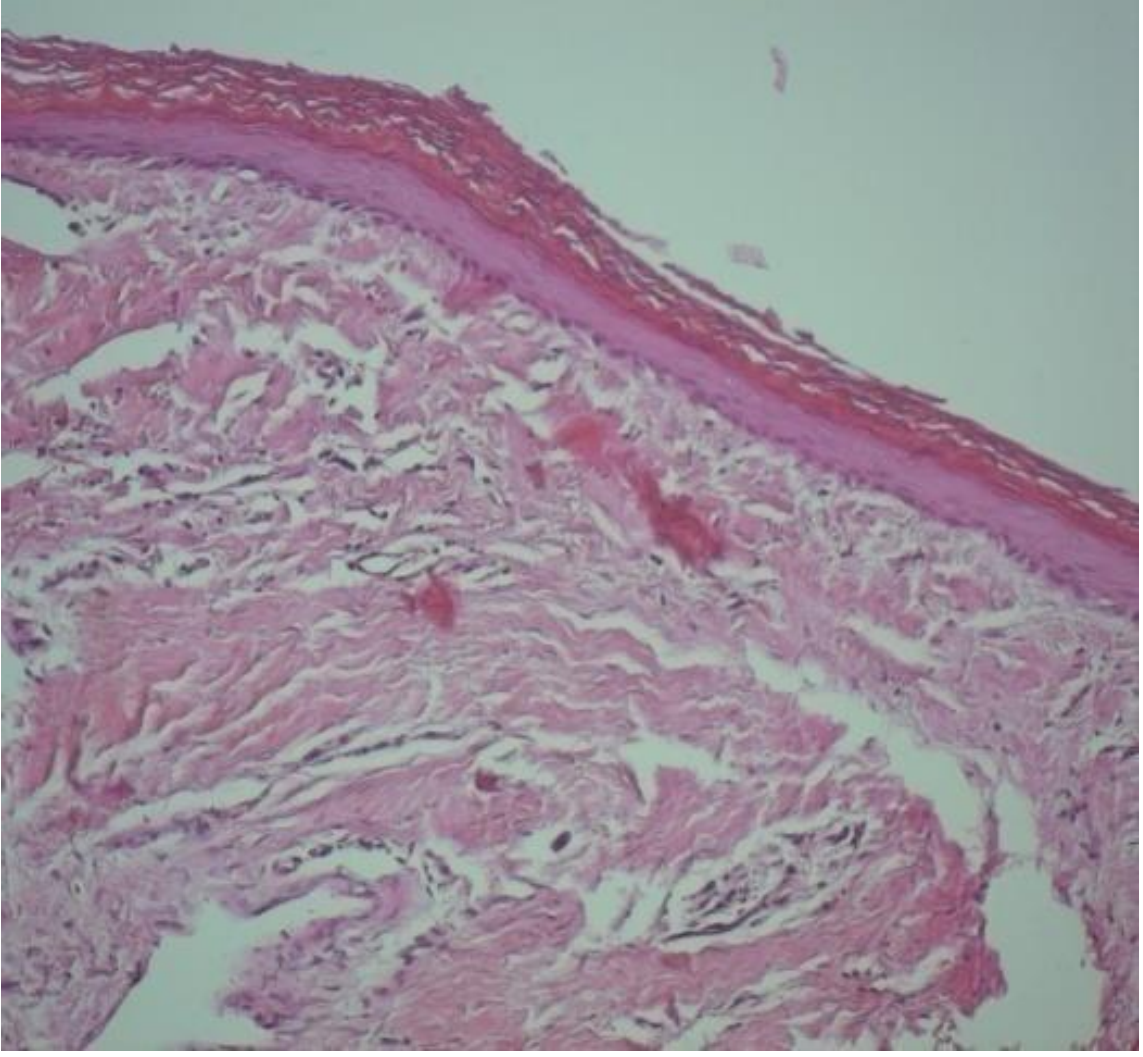
Resim 4.2. Kist lümenini döşeyen ameloblastik hücrelerle karakterize unikistik ameloblastoma (H&E x100)

KOT tanısı almış olan olguların histopatolojisinde parakeratinize, 5-8 sıralı, rete içermeyen ince epitelle döşeli kistik gelişim izlendi. Epitel yüzeyi tipik şekilde dalgalı görünümündeydi. Sküamöz epitelin bazal tabaka hücreleri kübik veya prizmatik biçimli olup çit tarzında dizilim göstermekteydi. Kist epitelinin yer yer bağ dokusundan ayrıldığı gözlemlendi. Bazı dokularda ise subepitelyal bağ dokusu içine uzanan tomurcuklanmalar yapıldığı izlendi. Yanı sıra kist duvarı içinde küçük uydu keratokistler yer aldığı olgular saptandı (Resim 4.3).



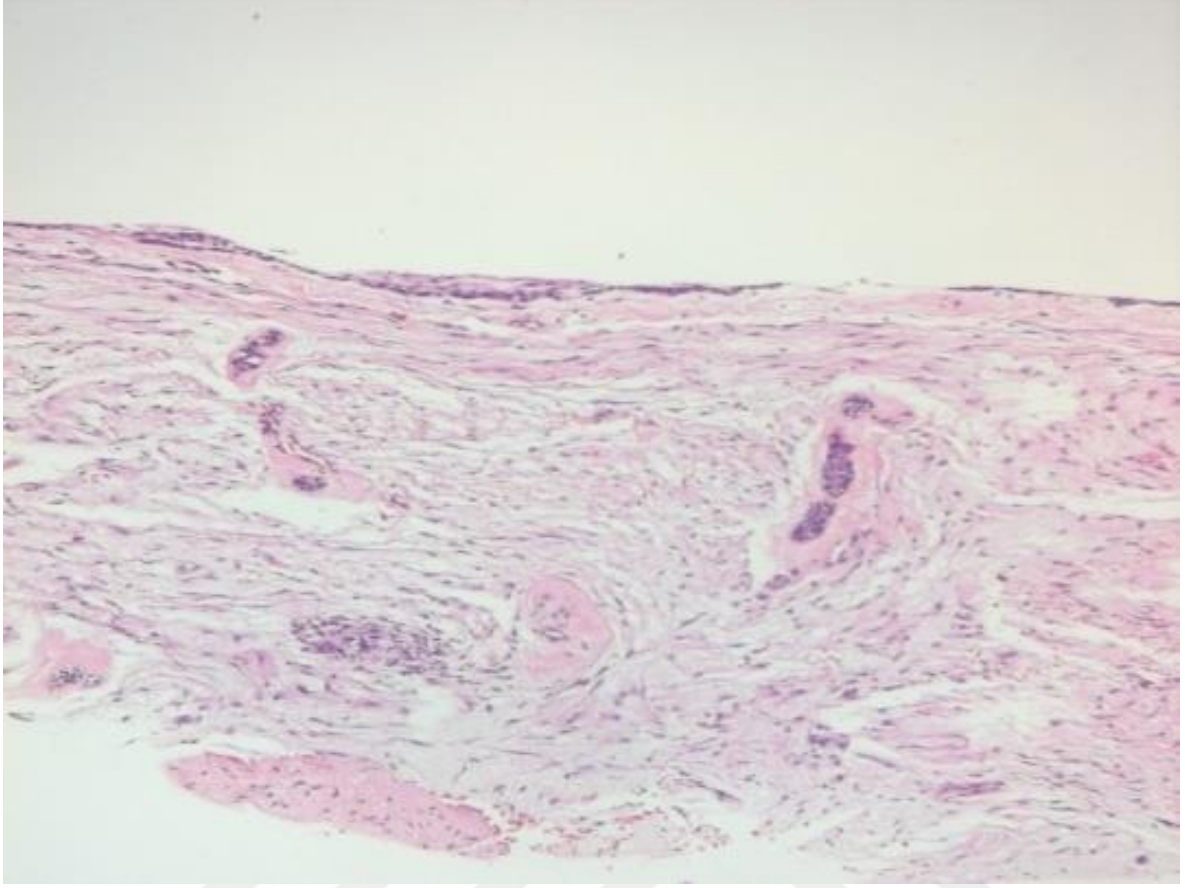
Resim 4.3. Parakeratinize rete içermeyen ince epitelin bazal tabaka hücrelerinde çit tarzında dizilim ve bağ doku duvarında yer alan uydu kistile karakterize KOT; (H&E x200)

OKK tanısı almış olan olguların histopatolojik değerlendirmesinde kist epitelinin ortokeratotik çok katlı yassı epitel yapısında olduğu izlendi. Epitel yüzeyinde dalgalı görünüm izlenmezken bazal tabakanın daha az belirgin ve daha düzleşmiş olduğu, kübik ya da yassı epitel görünümü aldığı gözlemlendi. Olgularda epitel tomurcuklanması ve uydu kist izlenmedi (Resim 4.4).



Resim 4.4. OKK'de kist lümenini döşeyen ortokeratotik çok katlı yassı epitelde bazal tabaka daha az belirgindir (H&Ex200)

DF tanısı almış olan olguların histopatolojik değerlendirmesinde genellikle 1-2 sıralı odontojenik epitel örtücülüğü bulunduran fibromiksoid bağ dokusu yapısında olduğu izlendi. Bazı olgularda bağ dokusunda odontojenik epitel artıkları saptandı (Resim 4.5).



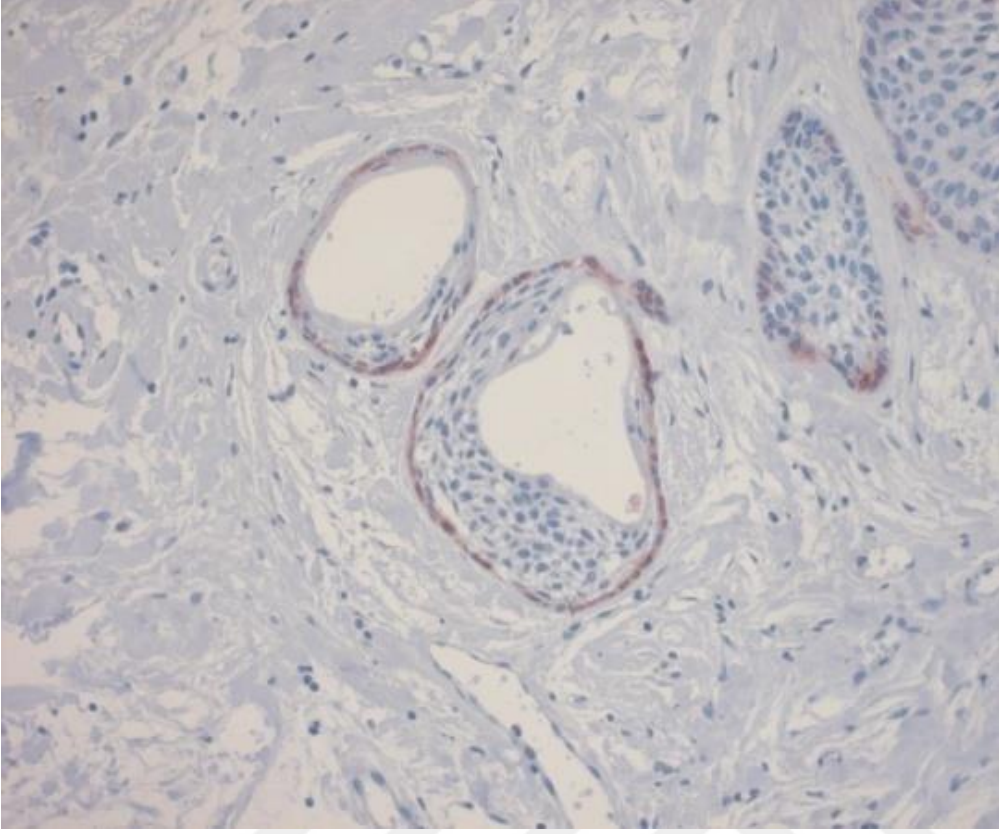
Resim 4.5. İnce odontojenik epitel dōşeyiciliđi gösteren fibromiksoid bağ dokusunda odontojenik epitel restleri (H&Ex100)

4.2. İmmūnhistokimyasal Bulgular

Ameloblastoma

İntegrin β -1

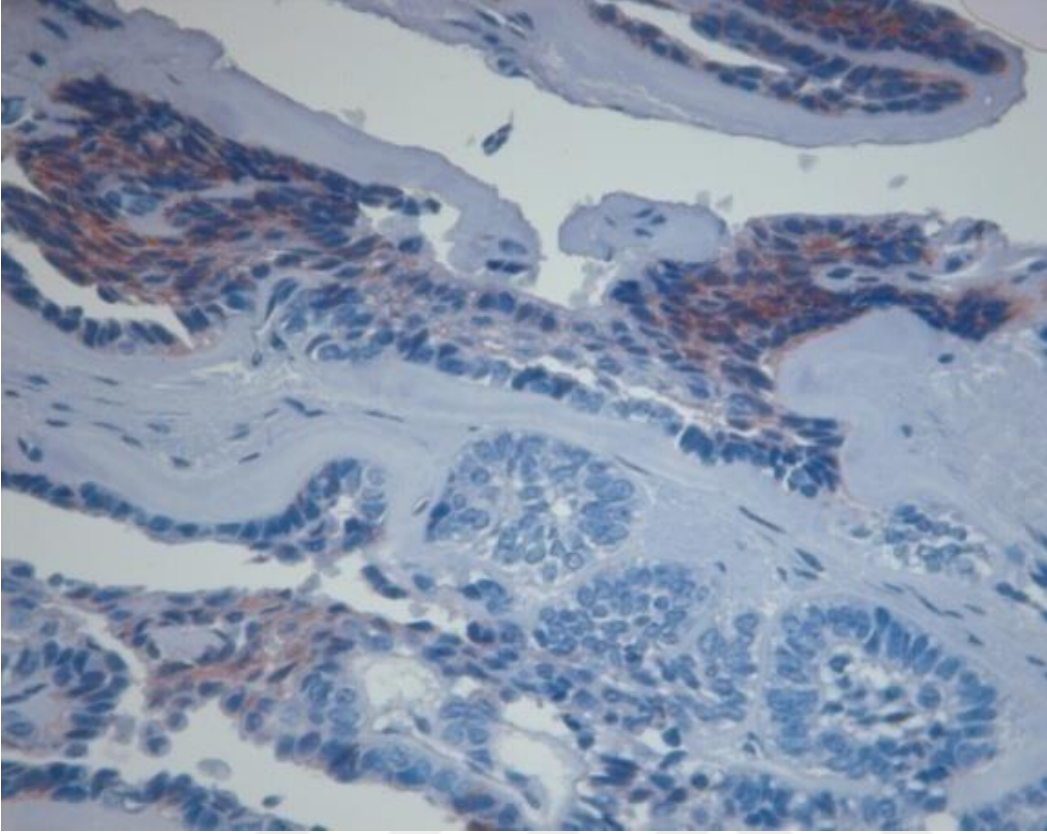
İmmūnhistokimyasal olarak yapılan boyamalarda yoğunlukları değişmekle birlikte ABL vakalarının 13 tanesinde (%61.9) integrin β -1antikoru ile membranöz pozitiflik saptandı (Resim 4.6). En sık bazal ve suprabazal tabakalarda boyanma izlendi. 6 vakada mural adalarda, 5 vakada stellat retikulumda pozitiflik saptandı. Stromal boyanma görülmedi. Ortalama boyanma skoru 1,05 olarak belirlendi



Resim 4.6. ABL'de mural adalarda bazal tabaka hücrelerinde saptanan integrin β -1 pozitifliği (ABC x200)

E-kaderin

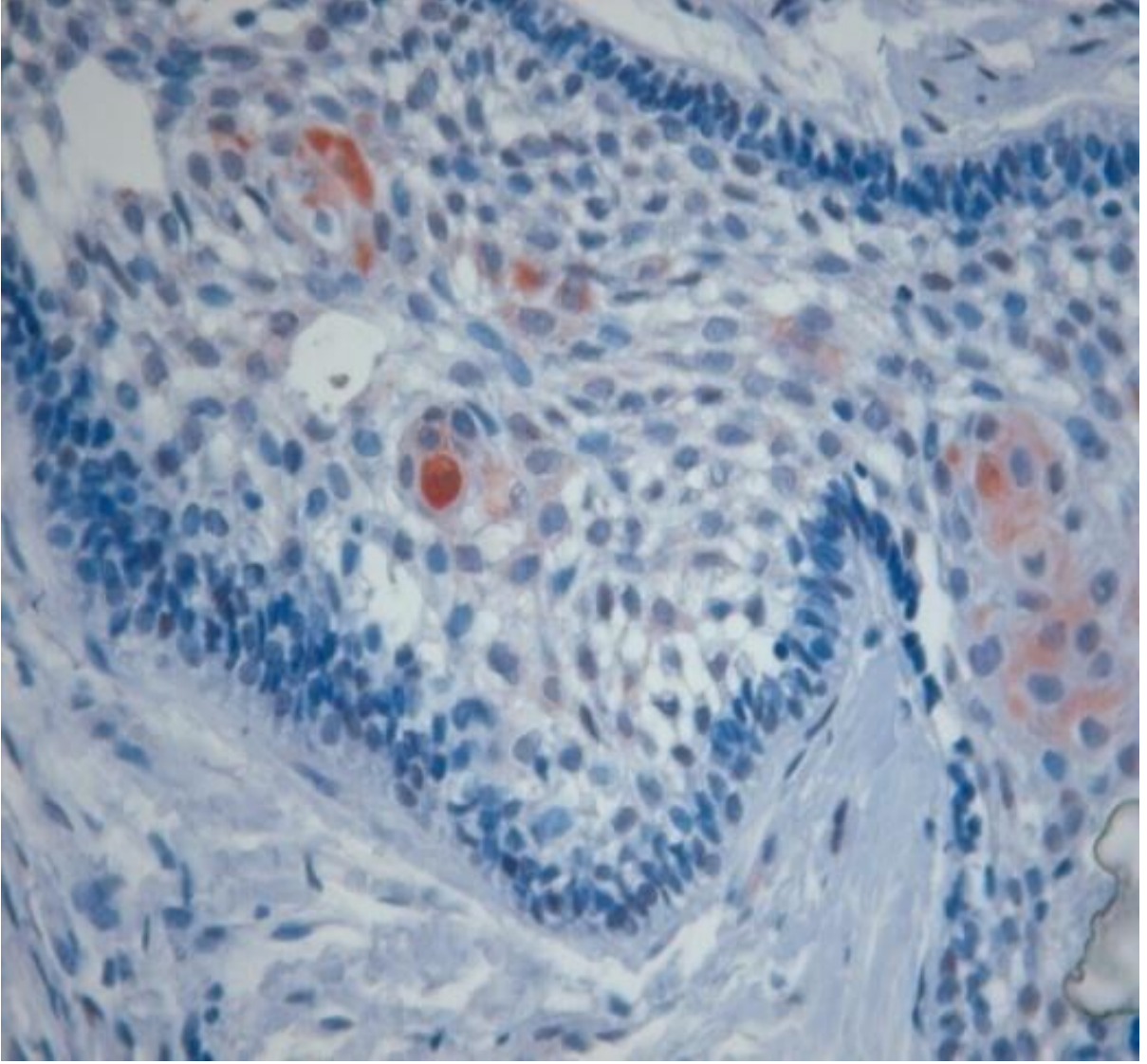
İmmünohistokimyasal olarak yapılan e-kaderin boyamasında ABL vakalarının 7'sinde (%33) membranöz pozitiflik saptandı (Resim 4.7). Bazal, suprabazal tabakalarda ve stellat retikulum alanlarında boyanma saptandı. Stromal boyanma görülmedi. 4 vakada mural adalarda pozitiflik izlendi. Ortalama boyanma skoru 0,71 olarak belirlendi.



Resim 4.7. ABL'de epitel hücrelerinde saptanan e-kaderin pozitifliği(ABC x400)

Snail

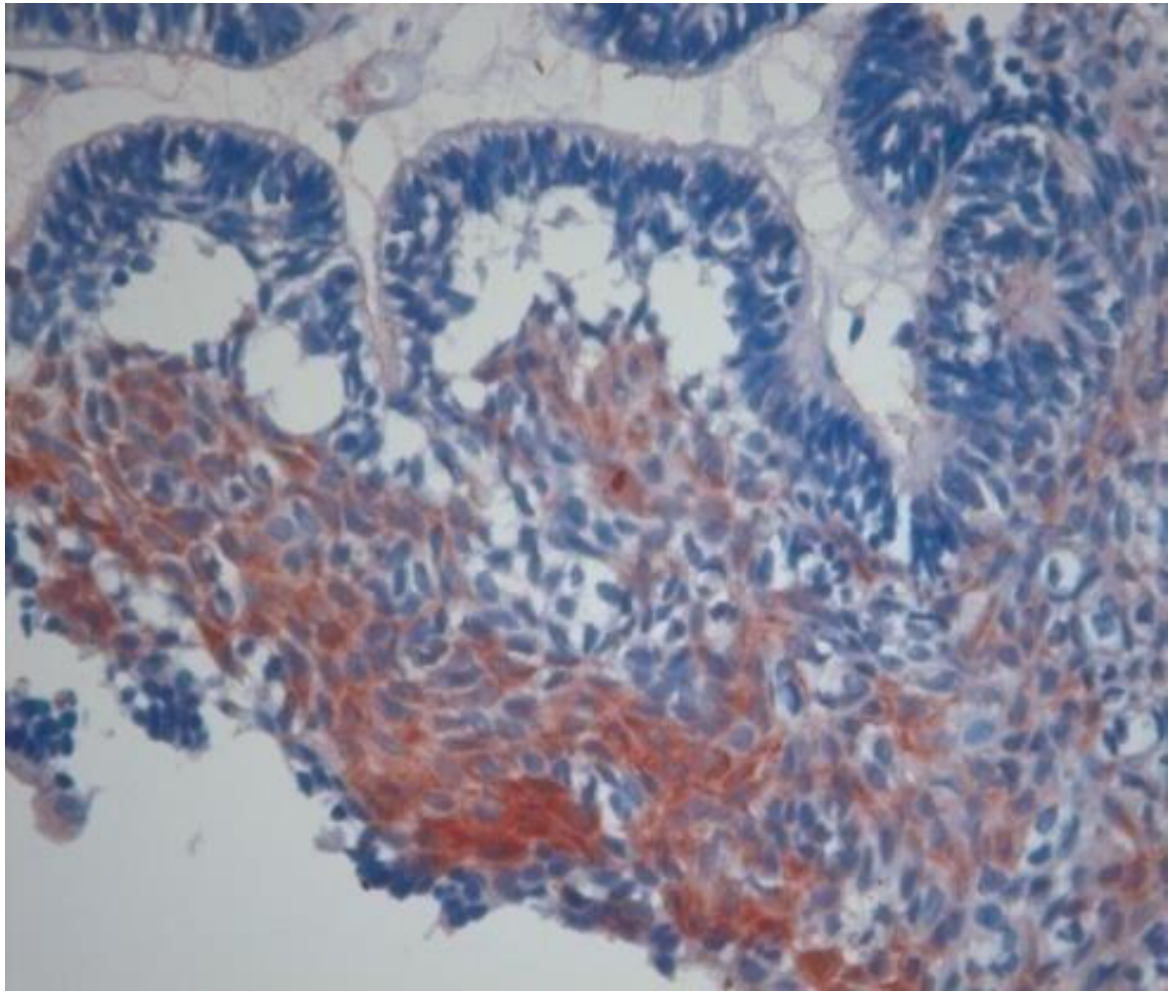
İmmünohistokimyasal olarak yapılan boyamalarda ABL vakalarının 9'unda (%42,9) snail antikoru ile hem nükleer hem de sitoplazmik pozitiflik saptandı (Resim 4.8). 3 vakada mural adalarda pozitiflik izlendi. Boyanma skor ortalaması 0,81 olarak belirlendi.



Resim 4.8. ABL'de epitel tabakasında saptanan nüklear ve sitoplazmik snail pozitifliği (ABC x400)

Twist

İmmünohistokimyasal olarak yapılan boyamalarda yoğunlukları değişmekle birlikte ABL vakalarının 13 tanesinde (%61.9) twist antikoru ile hem nükleer hem de sitoplazmik pozitiflik saptandı. 5 vakada mural adalarda pozitiflik izlenirken, 2 vakada stromal boyanma gözlemlendi. Pozitif hücrelerdaha çok epitel yüzey tabakası ve stellat retikulum yerleşimliydi (Resim 4.9). Boyanma skor ortalaması 1,19 olarak belirlendi.

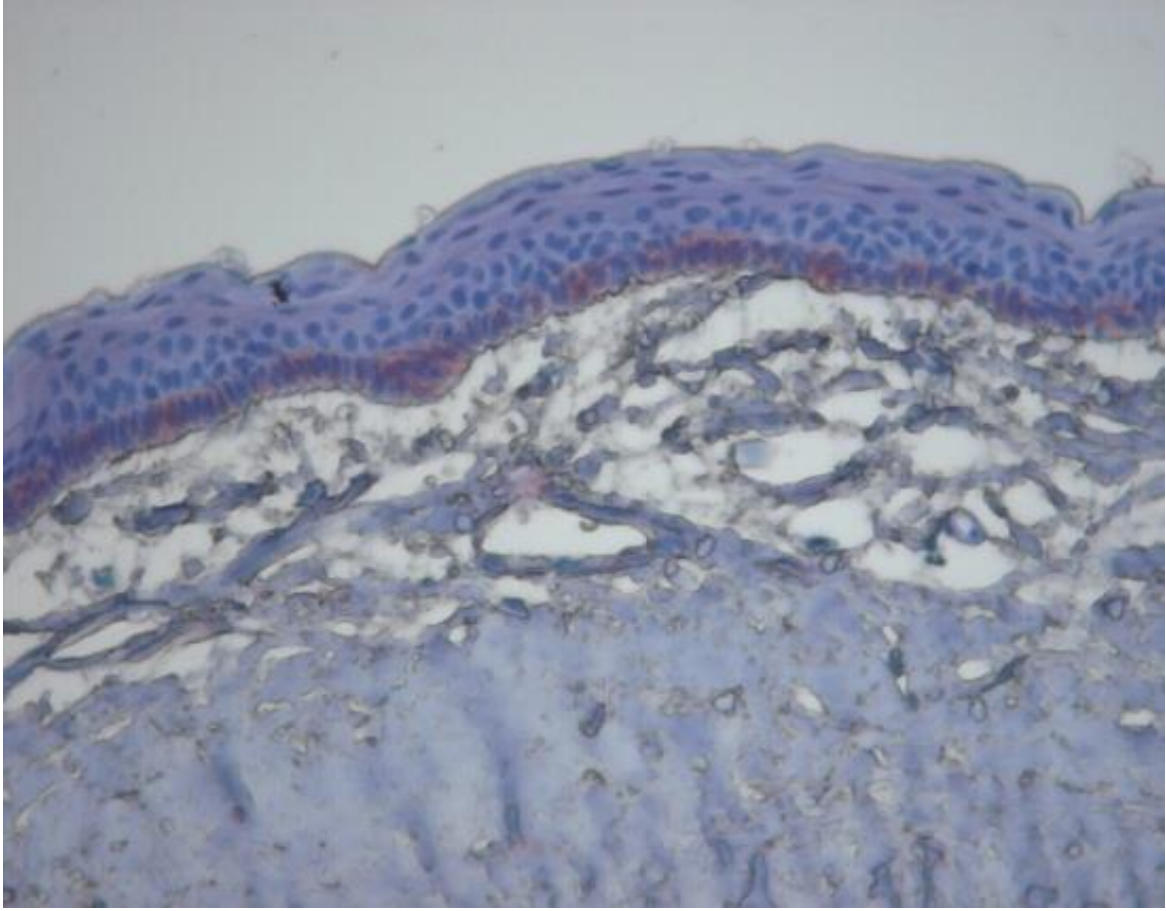


Resim 4.9. ABL'de stellat retikulum alanlarında saptanan twist pozitifliği(ABC x400)

KOT

İntegrin β -1

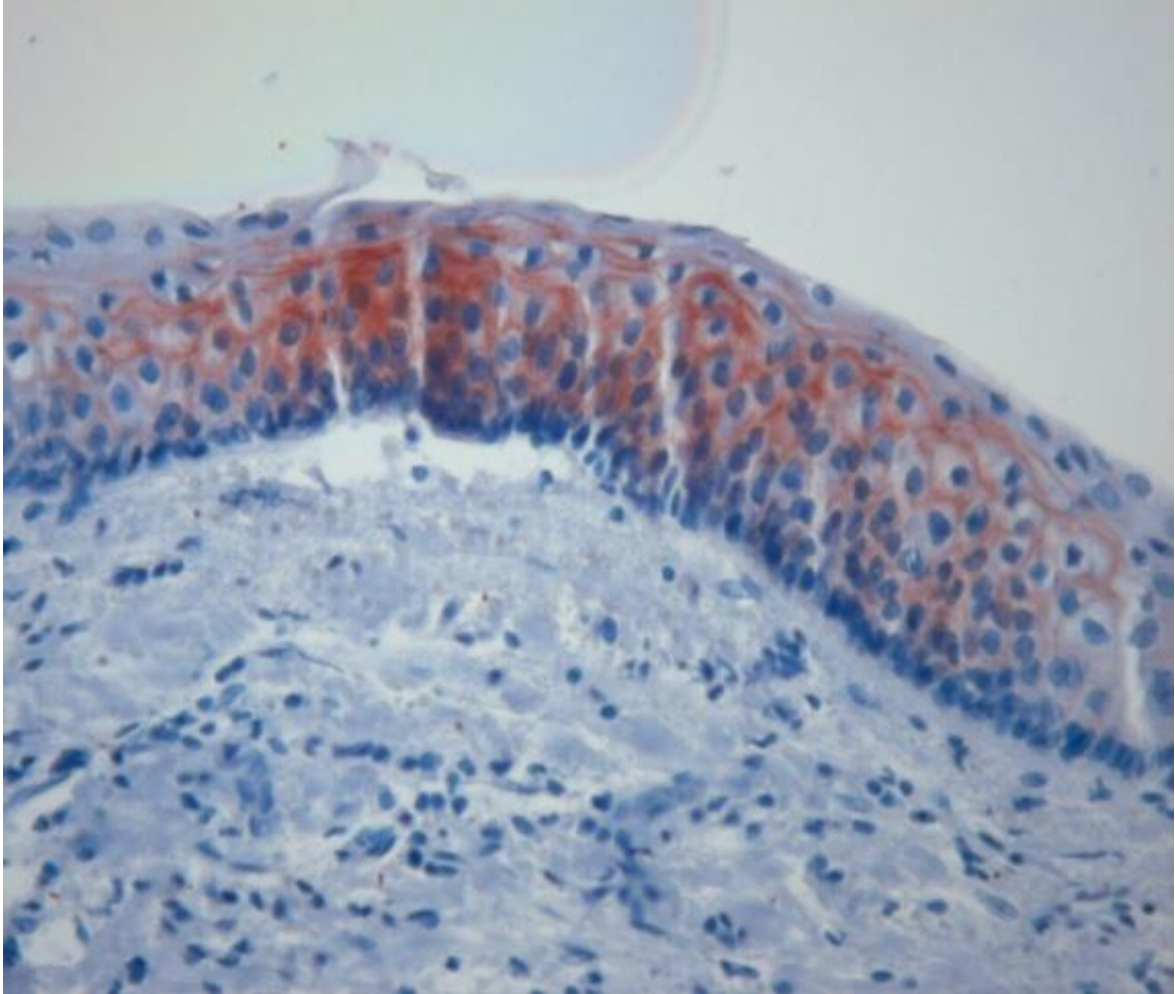
İmmünohistokimyasal olarak yapılan boyamalarda yoğunlukları değişmekle birlikte 31 KOT vakasından 27 tanesinde (% 87) integrin β -1antikoru ile membranöz pozitiflik saptandı. 4 vakada epitel tomurcuklarında, 9 vakada endotellerde pozitiflik izlendi. Pozitif boyanan hücrelerin daha çok bazal ve suprabazal yerleşimli olduğu gözlemlendi (Resim 4.10). KOT olguları için integrin β -1 immün boyanma skoru oranı ortalama 0,97 olarak belirlendi .



Resim 4.10. KOT'da döşeyici kist epitelinin bazal tabaka hücrelerinde saptanan integrin β -1pozitifliği (ABC x400)

E-kaderin

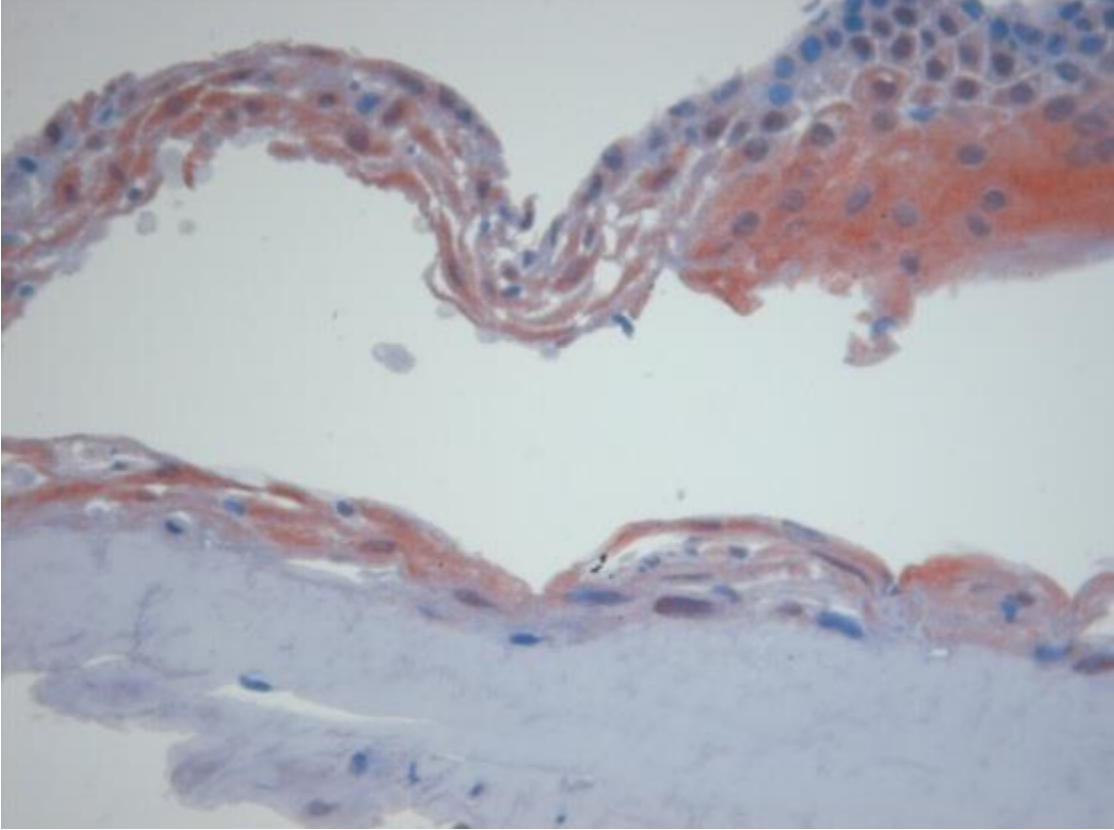
İmmünohistokimyasal olarak e-kaderin ile boyanan KOT vakalarının 20'sinde (% 64,5) membranöz pozitiflik saptandı. Daha çok spinöz ve suprabazal hücrelerde pozitiflik izlendi (Resim 4.11). 3 vakada epitel tomurcuklarında pozitiflik saptandı. Stromal boyanma görülmedi. Ortalama boyanma skoru 1,42 olarak belirlendi.



Resim 4.11. KOT'da döşeyici kist epitelinde saptanan e-kaderin pozitifliği (ABC x400)

Snail

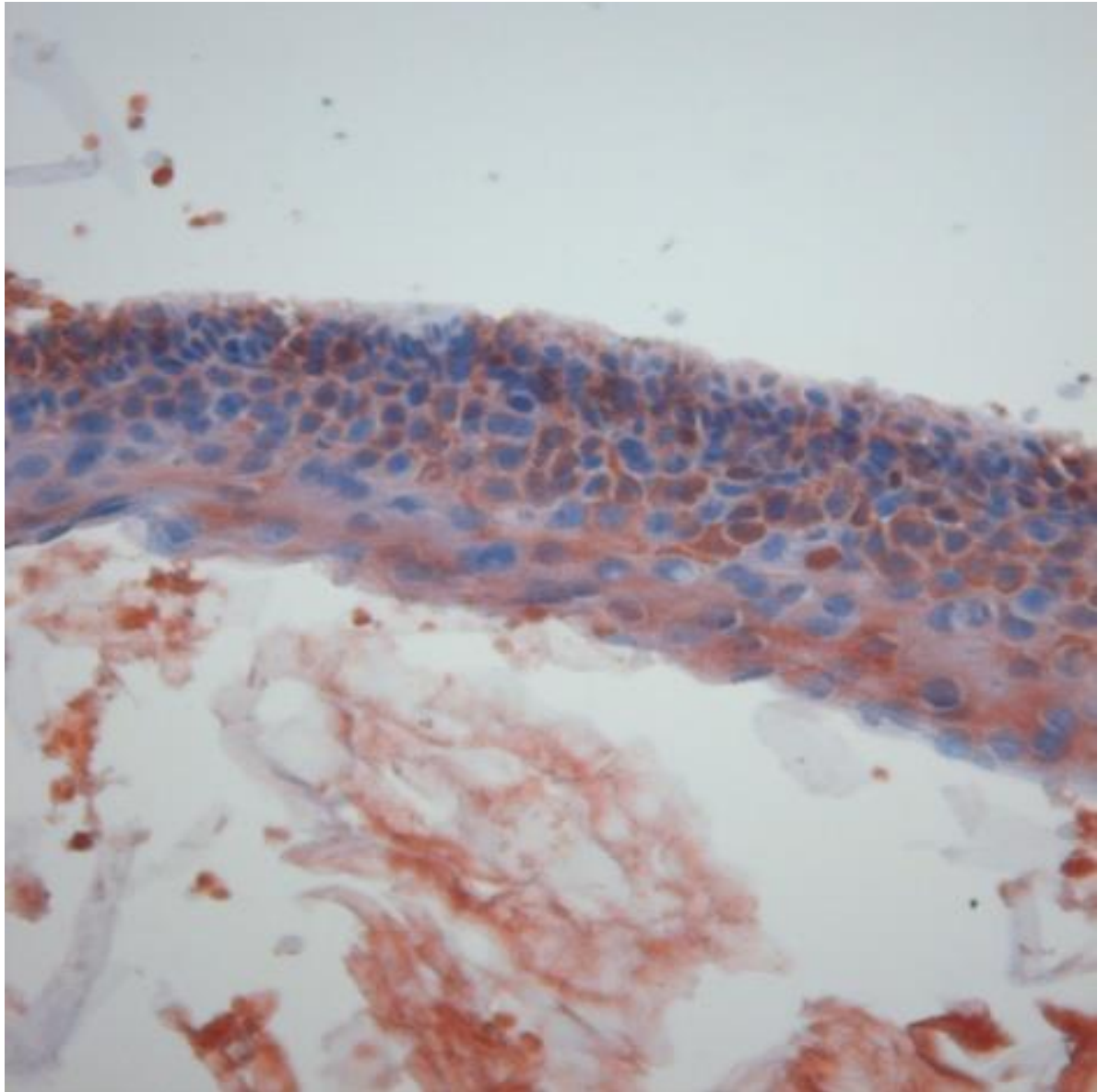
İmmünohistokimyasal olarak yapılan snail boyamasında KOT vakalarının sadece 1 tanesinde (% 3) hem nüklear hem de sitoplazmik pozitiflik saptandı (Resim 4.12). Boyanma skor ortalaması 0,13 olarak belirlendi.



Resim 4.12. KOT'da döşeyici kist epitelinde saptanan snail pozitifliği (ABC x400)

Twist

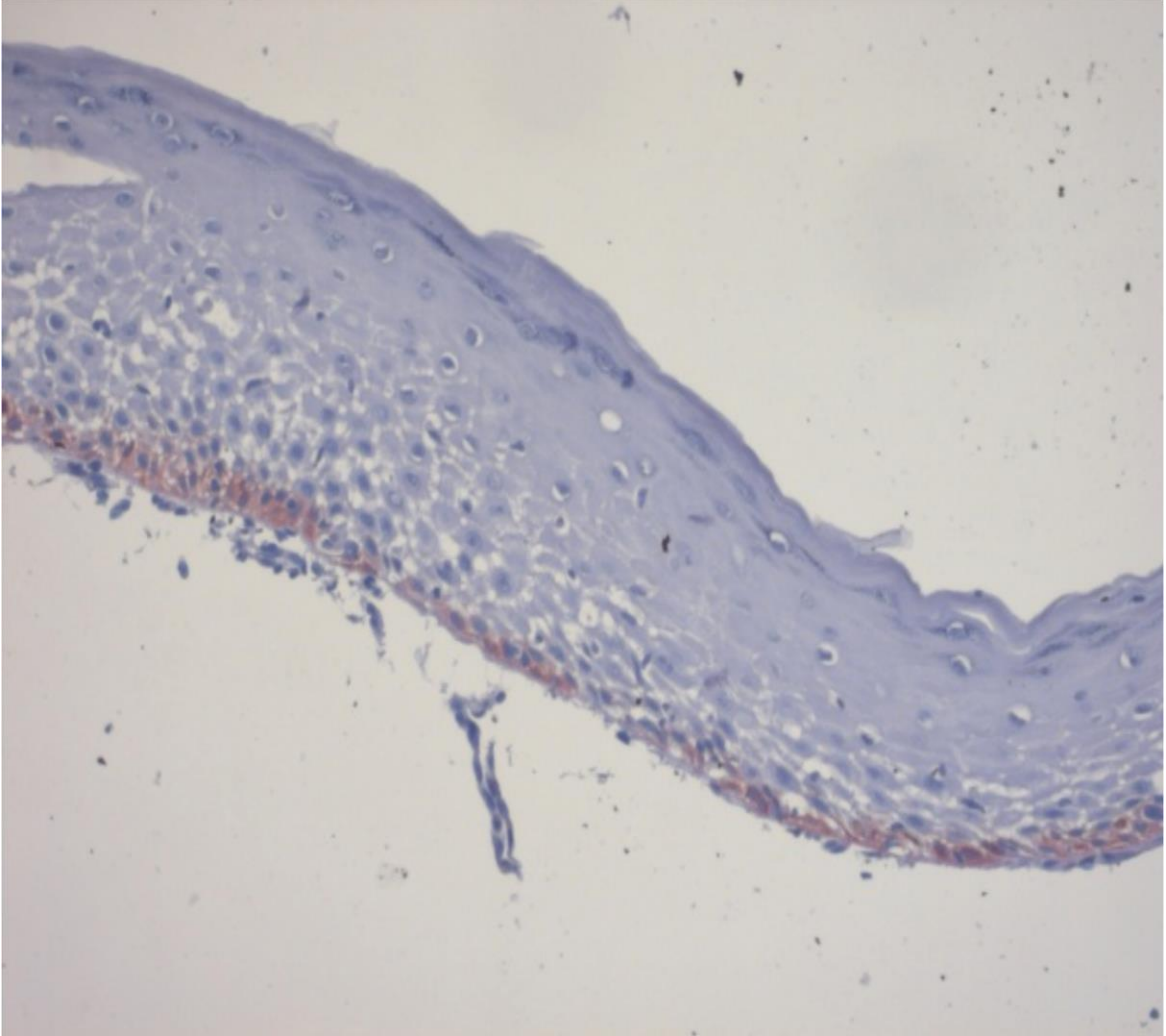
İmmünohistokimyasal olarak yapılan boyamalarda yoğunlukları değişmekle birlikte KOT vakalarının 13 tanesinde (%41,9) twist antikoru ile hem nüklear hem de sitoplazmik pozitiflik saptandı (Resim 4.13). Twist antikoru ile boyanan örneklerde en sık bazal, suprabazal ve epitel 1/3 üst bölgelerdeki hücreler pozitif izlendi. Boyanma skor ortalaması 0,55 olarak belirlendi.



Resim 4.13. KOT'da döşeyici kist epitelinde saptanan nüklear ve sitoplazmik twist pozitifliği (ABC x400)

OKK*İntegrin β -1*

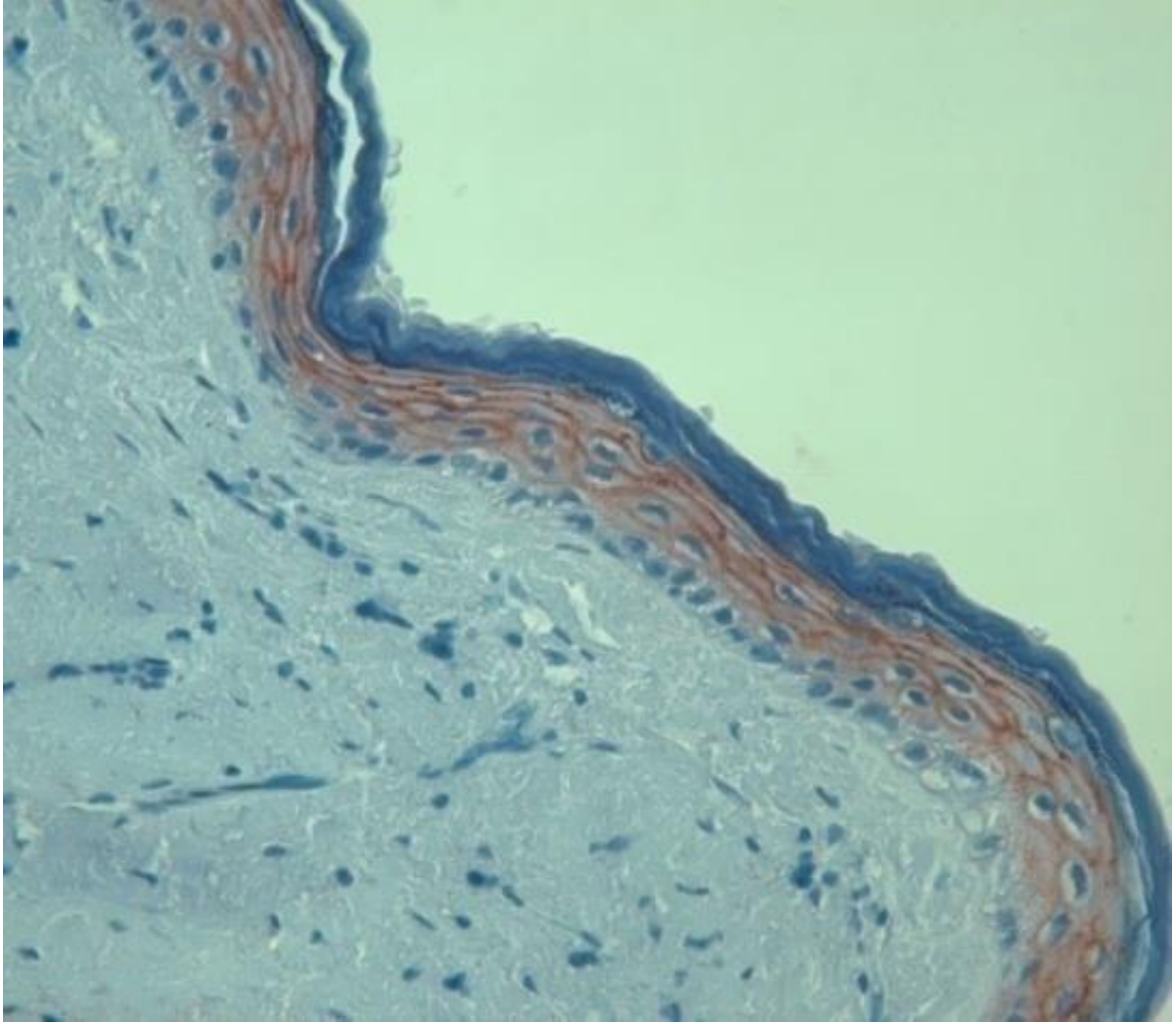
İmmünohistokimyasal olarak yapılan boyamalarda yoğunlukları değişmekle birlikte OKK vakalarının tümünde (% 100) integrin β -1antikoru ile membranöz pozitiflik saptandı (Resim 4.14). Sadece 1 vakada epitel tomurcuğunda pozitiflik izlendi. Pozitif hücrelerin sıklıkla epitelin bazal ve suprabazal tabakalarda yerleştiği gözlemlendi. OKK olgularında integrin β -1 immün boyanma ortalaması 1,38 olarak belirlendi.



Resim 4.14. OKK'te döşeyici kist epitelinde bazal tabaka hücrelerinde saptanan integrin β -1pozitifliği (ABC x200)

E-kaderin

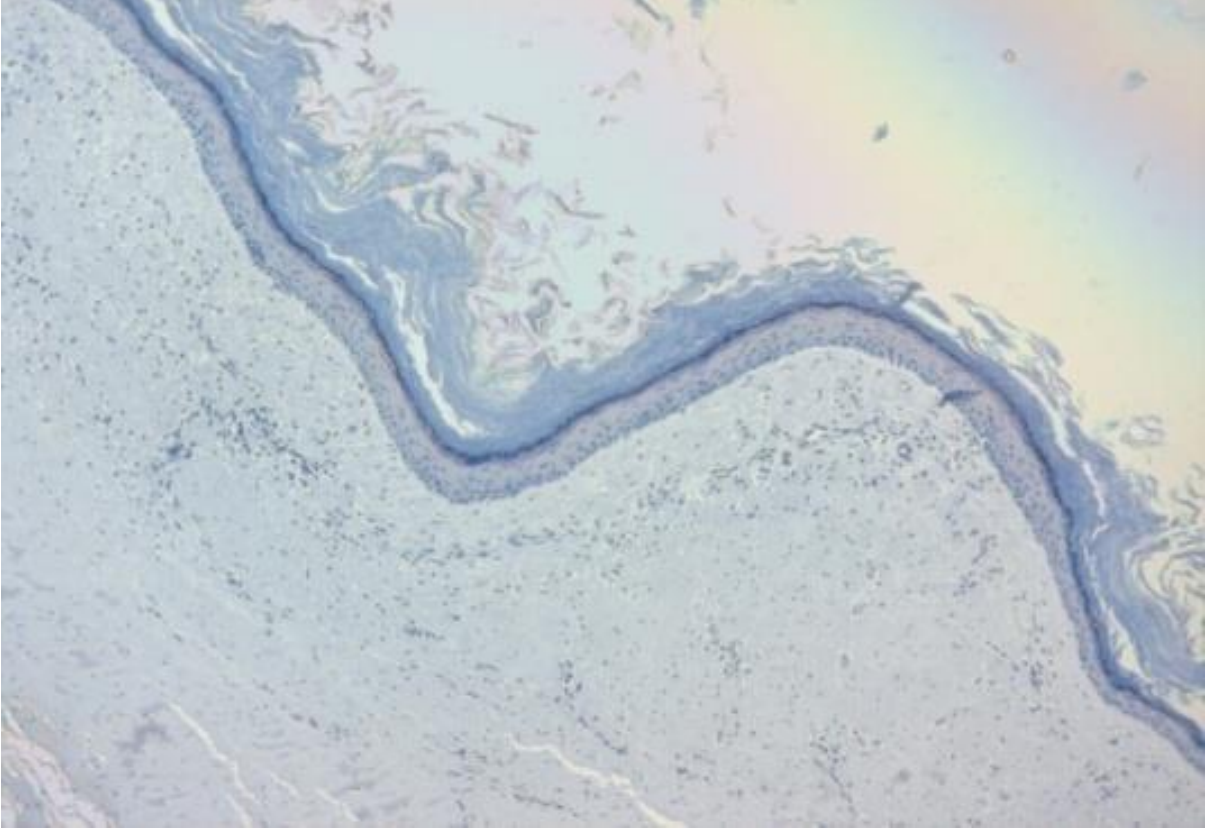
İmmünohistokimyasal olarak yapılan e-kaderin boyamasında OKK vakalarının 5 tanesinde (%62,5) membranöz pozitiflik saptandı (Resim 4.15). 2 vakada epitel tomurcuklarında pozitiflik izlendi. Pozitif hücreler spinöz ve suprabazal yerleşimliydi. Stromal boyanma görülmedi. Ortalama boyanma skoru 3,50 olarak belirlendi.



Resim 4.15. OKK'da döşeyici kist epitelinde saptanan e-kaderin pozitifliği (ABC x200)

Snail

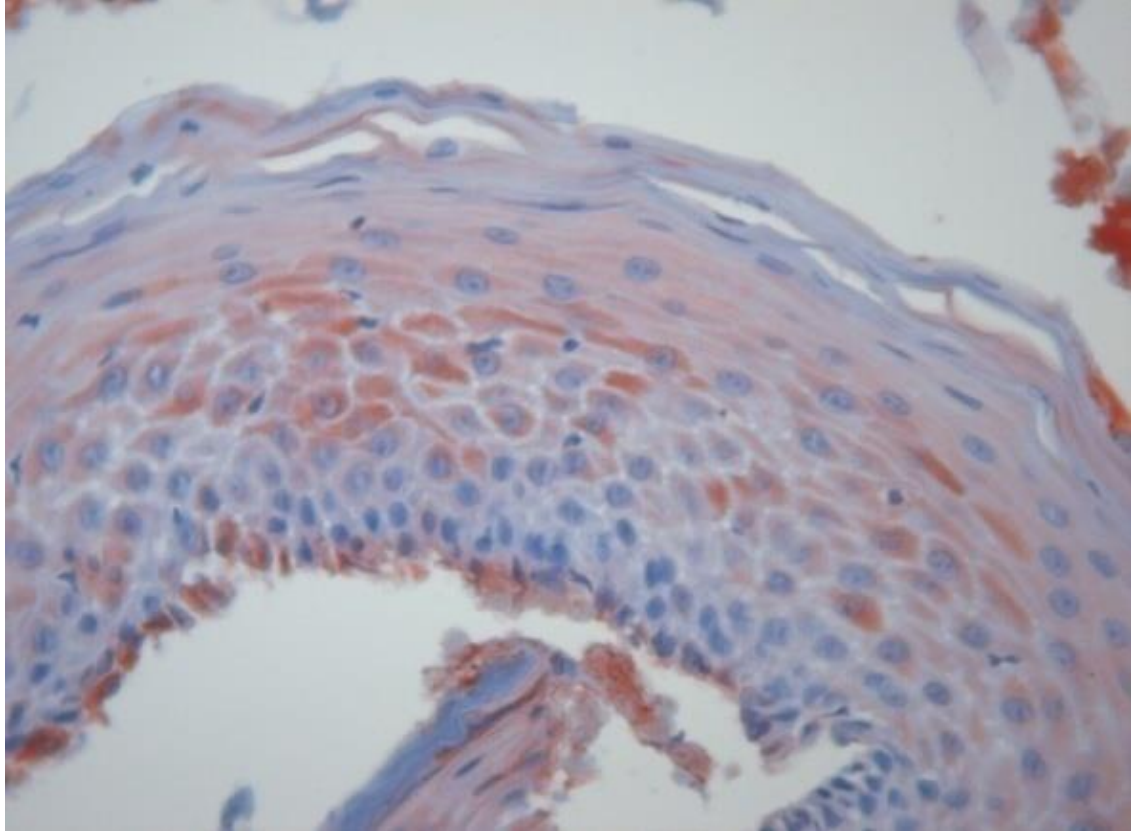
İmmünohistokimyasal olarak yapılan snail boyamasında OKK vakalarında nükleer pozitiflik saptanmadı (Resim 4.16).



Resim 4.16. OKK'de snail negatif epitel hücreleri (ABC x100)

Twist

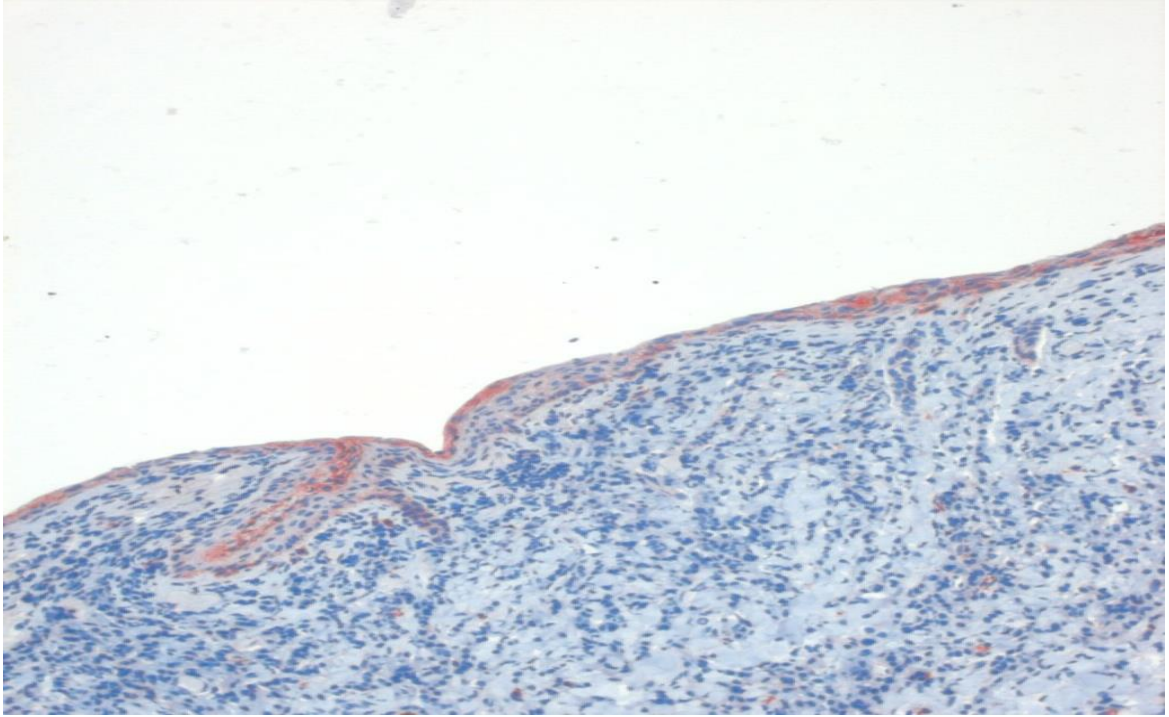
İmmünohistokimyasal olarak yapılan boyamalarda yoğunlukları değişmekle birlikte OKK vakalarının 4 tanesinde (%50) hem nükleer hem sitoplazmik twist pozitifliği saptandı (Resim 4.17). Pozitif hücreler epitelin tüm katlarında izlendi. Boyanma skor ortalaması 0,50 olarak belirlendi.



Resim 4.17. OKK'dedöşeyici kist epitelinde saptanan twist pozitifliği (ABC x400)

DF*İntegrin β -1*

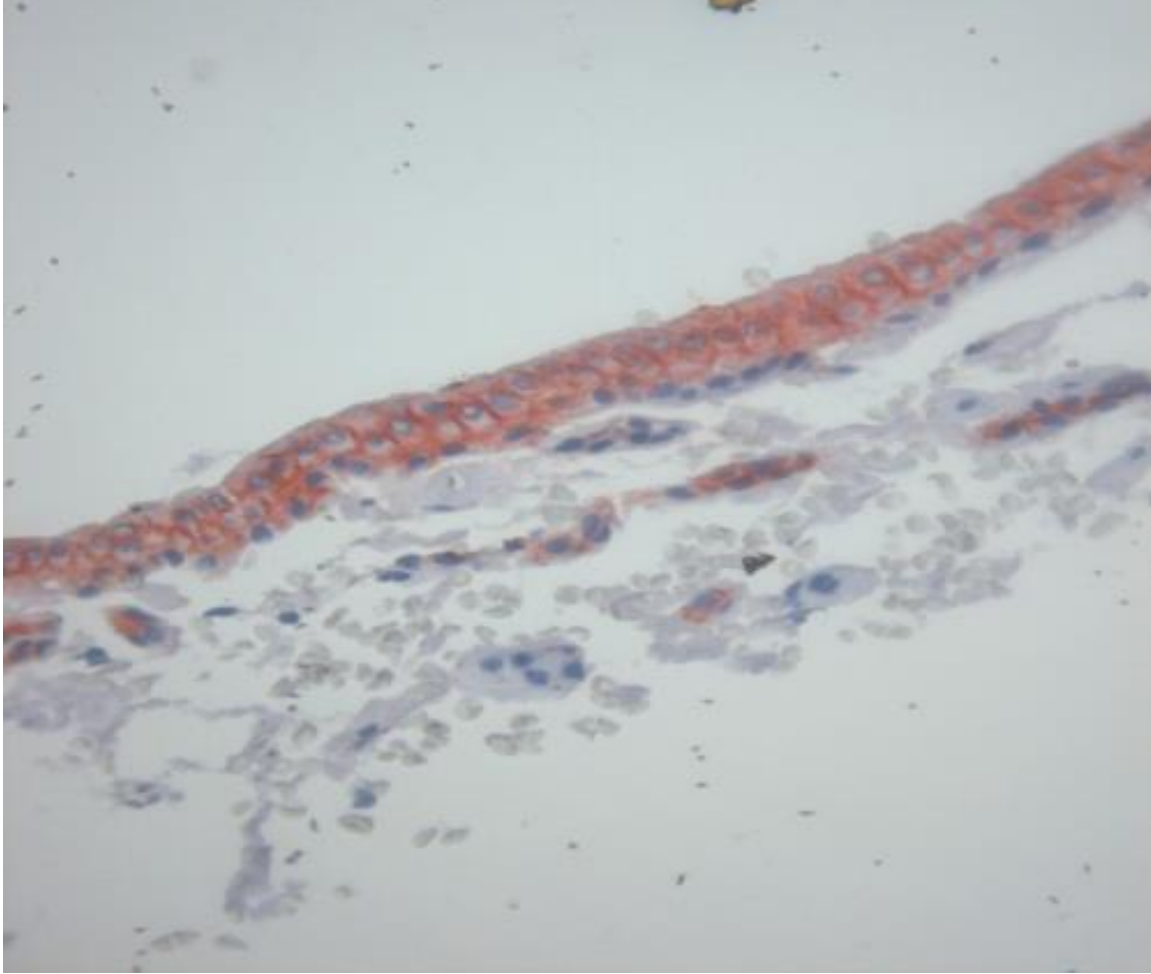
İmmünohistokimyasal olarak yapılan boyamalarda yoğunlukları değişmekle birlikte DF vakalarının tümünde (%100) membranöz pozitiflik saptandı (Resim 4.18). Pozitif boyanan hücreler epitelin tüm katlarında izlendi.4 vakada epitel artıklarında pozitiflik saptandı. Boyanma skor ortalaması 2,30 olarak belirlendi.



Resim 4.18. DF epitelinde tüm katlarda saptanan integrin β -1pozitifliği (ABC x200)

E-kaderin

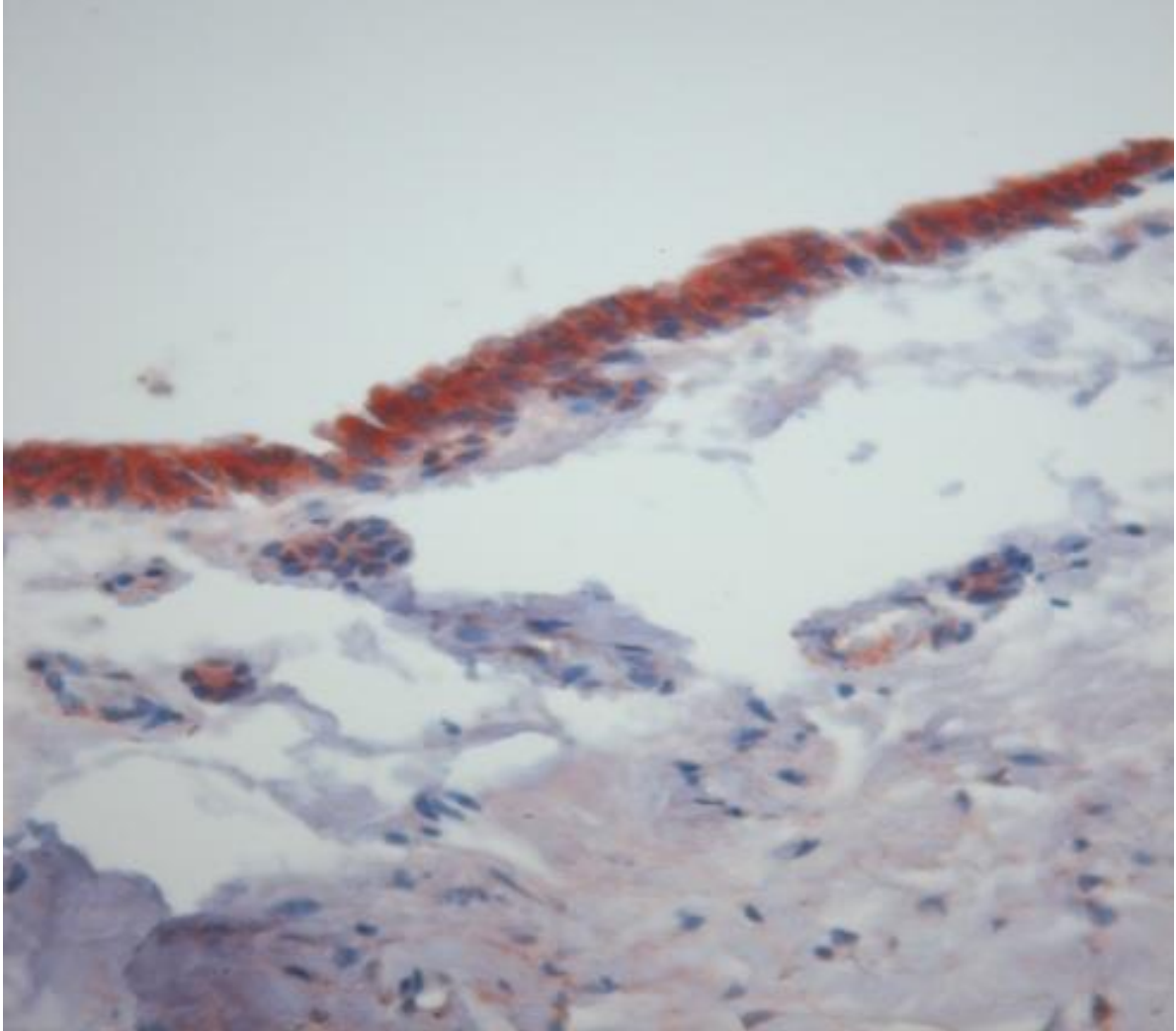
İmmünohistokimyasal olarak yapılan boyamalarda yoğunlukları değişmekle birlikte DF vakalarının tümünde (%100) membranöz pozitiflik saptandı (Resim 4.19). 3 vakada epitel artıklarında pozitiflik izlendi. Pozitif hücreler suprabazal yerleşimliydi. Stromal boyanma saptanmadı. Boyanma skor ortalaması 8,10 olarak belirlendi.



Resim 4.19. DF epitelinde saptanan membranöz e-kaderin pozitifliği(ABC x400)

Snail

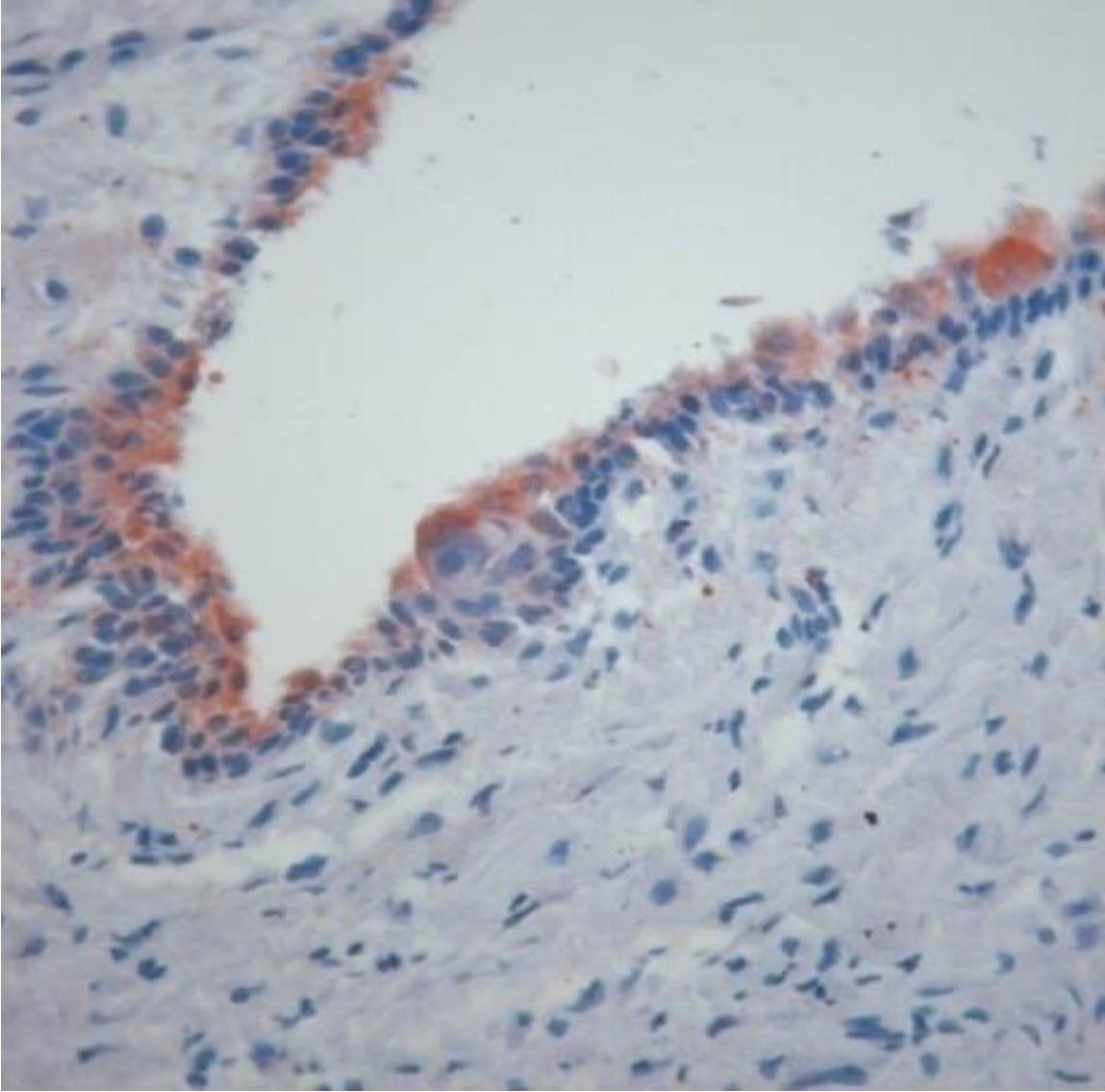
İmmünohistokimyasal olarak yapılan boyamalarda yoğunlukları değişmekle birlikte DF vakalarının 5'inde (%50) hem nüklear hem de sitoplazmik pozitiflik saptandı (Resim 4.20). 4 vakada epitel artıklarında pozitiflik izlendi. Epitelin tüm katlarında pozitif hücreler izlendi. Boyanma skor ortalaması 1,00 olarak belirlendi.



Resim 4.20. DF epitelinde saptanan snail pozitifliği (ABC x400)

Twist

İmmünohistokimyasal olarak yapılan boyamalarda yoğunlukları değişmekle birlikte DF vakalarının 5'inde (%50) hem nüklear hem de sitoplazmik pozitiflik saptandı (Resim 4.21). Pozitif boyanan hücreler daha çok spinöz tabaka yerleşimliydi. Stromal boyanma izlenmedi. Boyanma skor ortalaması 1,00 olarak belirlendi.



Resim 4.21. DF epitelinde saptanan twist pozitifliği (ABC x400)

Çizelge 4.2. ABL, KOT, OKK ve DF gruplarında boyanma skorları arasındaki ilişkinin Kruskal Wallis testi ile incelenme sonuçları

Boya	Grup	N	Ortalama	Standart Sapma	p	Fark
Snail	1-Ameloblastoma	21	0,81	1,123	0,000*	3-1,2 4-1,2
	2-Dental Follikul	10	1,00	1,247		
	3-KOT	31	0,13	0,718		
	4-OKK	8	0,00	0,000		
Twist	1-Ameloblastoma	21	1,19	1,167	0,176	-
	2-Dental Follikul	10	1,00	1,054		
	3-KOT	31	0,55	0,768		
	4-OKK	8	0,50	0,535		
E-Kaderin	1-Ameloblastoma	21	0,71	1,056	0,000*	2-1,3
	2-Dental Follikul	10	8,10	1,449		
	3-KOT	31	1,42	1,766		
	4-OKK	8	3,50	3,964		
İntegrin- β -1	1-Ameloblastoma	21	1,05	1,071	0,001*	2-1,3
	2-Dental Follikul	10	2,30	0,823		
	3-KOT	31	0,97	0,482		
	4-OKK	8	1,38	0,518		

Uygulanan Kruskal Wallis analizi sonucunda gruplar arasında twist boyanma skorları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Gruplar arasında snail, e- kaderin ve integrin β -1 immün reaksiyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Buna göre KOT ve OKK grubunda snail boyanma skoru ameloblastoma ve dentalfollikul grubundan anlamlı derecede daha düşüktür. Dental follikul grubunda ise e-kaderin ve integrin β -1 skorları ameloblastoma ve KOT grubundan anlamlı derecede daha yüksektir (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.3. ABL, KOT, OKK ve DF gruplarında pozitif boyanan olgu yüzdeleri arasındaki ilişkinin ki kare testi ile analizi

		ABL		DF		KOT		OKK		p
		N	%	N	%	N	%	N	%	
SNAİL	Pozitif	9	42,9	5	50,0	1	3,2	0	0,0	0,000*
	Normal	12	57,1	5	50,0	30	96,8	8	100,0	
TWİST	Pozitif	13	61,9	5	50,0	13	41,9	4	50,0	0,573
	Normal	8	38,1	5	50,0	18	58,1	4	50,0	
E-KADERİN	Pozitif	7	33,3	10	100,0	20	64,5	5	62,5	0,001*
	Normal	14	66,7	0	0,0	11	35,5	3	37,5	
İNTEGRİN β -1	Pozitif	13	61,9	10	100,0	27	87,1	8	100,0	0,006*
	Normal	8	38,1	0	0,0	4	12,9	0	0,0	

Uygulanan ki kare analizi sonucunda ABL, KOT, OKK ve DF grupları ile snail boyanma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır

($p < 0,05$). Buna göre KOT ve OKK gruplarında snail pozitif olanların oranı ABL ve DF grubundan anlamlı derecede daha düşüktür (Çizelge 4.3) .

Uygulanan ki kare analizi sonucunda gruplar ile twist ile boyanan olguyüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Uygulanan ki kare analizi sonucunda gruplar ile e-kaderin ile boyanan olgu yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p < 0,05$). Buna göre ABL grubunda e-kaderin pozitif hücrelerin oranı DF grubundan anlamlı derecede daha düşüktür.

Uygulanan ki kare analizi sonucunda gruplar ile integrin β -1 boyanan hücre yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p < 0,05$). Buna göre ABL grubunda integrin β -1 pozitif olanların oranı DF, KOT ve OKK grubundan anlamlı derecede daha düşüktür (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.4. ABL, KOT, OKK ve DF gruplarında snail, twist, e-kaderin, integrin β -1 proteinlerinin boyanma skorları arasındaki korelasyonun Spearman's Rhotesti ile analizi

			Snail	Twist	E_Kaderin	Integrin β -1	
Ameloblastom a	Snail	r	1,000	-0,087	-0,203	0,307	
		p		0,708	0,378	0,176	
	Twist	r	-0,087	1,000	-0,078	0,220	
		p	0,708		0,736	0,337	
	E_Kaderin	r	-0,203	-0,078	1,000	-0,203	
		p	0,378	0,736		0,377	
	İntegrin_ β -1	r	0,307	0,220	-0,203	1,000	
		p	0,176	0,337	0,377		
	Dental Follikul	Snail	r	1,000	0,411	0,612	0,233
			p		0,238	0,060	0,517
Twist		r	0,411	1,000	0,218	0,038	
		p	0,238		0,545	0,917	
E_Kaderin		r	0,612	0,218	1,000	0,247	
		p	0,060	0,545		0,491	
İntegrin_ β -1		r	0,233	0,038	0,247	1,000	
		p	0,517	0,917	0,491		
KOT		Snail	r	1,000	-0,151	-0,213	0,014
			p		0,417	0,250	0,941
	Twist	r	-0,151	1,000	-0,099	-0,064	
		p	0,417		0,597	0,731	
	E_Kaderin	r	-0,213	-0,099	1,000	0,128	
		p	0,250	0,597		0,493	
	İntegrin_ β -1	r	0,014	-0,064	0,128	1,000	
		p	0,941	0,731	0,493		
	OKK	Snail	r				
			p				
Twist		r		1,000	-0,169	-0,775*	
		p			0,690	0,024	
E_Kaderin		r		-0,169	1,000	0,232	
		p		0,690		0,580	
İntegrin_ β -1	r		-0,775*	0,232	1,000		
	p		0,024	0,580			

* $p < 0,05$

Uygulanan korelasyon analizi sonucunda OKK grubunda twist ile integrin- β -1 arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde yüksek düzeyde doğrusal bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0,05$ $r: -0,775$) (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.5. Ameloblastoma subtipleri ile boyanma skorları arasındaki ilişkinin Mann Whitney U testi ile analizi

Boya	Grup	N	Ortalama	Std. Sapma	p
Snail	Unikistik	16	0,69	0,946	0,679
	Solid	5	1,20	1,643	
Twist	Unikistik	16	1,13	1,204	0,576
	Solid	5	1,40	1,140	
E-Kaderin	Unikistik	16	0,56	1,031	0,211
	Solid	5	1,20	1,095	
İntegrin- β -1	Unikistik	16	0,94	1,124	0,278
	Solid	5	1,40	0,894	

Uygulanan Mann Whitney U testi sonucunda solid ve unikistik ameloblastoma grupları arasında boyanma skorları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$) (Çizelge 4.5).

Uygulanan Mann Whitney U testi sonucunda ABL, KOT, OKK ve DF gruplarında boyanma skorları ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Uygulanan Mann Whitney U testi sonucunda İntegrin β -1, E-kaderin, Snail ve Twist antikolları için boyanma skorları ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Uygulanan korelasyon analizi sonucunda ABL, KOT, OKK ve DF gruplarında yaş ile boyanma skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p > 0,05$).



5. TARTIŞMA

Dişlerin oluşum ve gelişim evrelerini içeren “odontogenezis” farklı aşamalardan oluşan karmaşık bir süreçtir. Odontogenezis olgusunun başlamasıyla birlikte epitel ve mezenkim arasında karmaşık bir etkileşim mekanizması süreci tetiklenir. Embriyonal dönemde başlayan bu süreçte ortaya çıkan çeşitli hücre tipleri, birbirlerini etkileyerek geçtikleri aşamaların sonunda dişleri oluşturan sert dokuları üretirler. İşlevleri son bulan hücre grupları ortadan kalkar. Odontogenezi gerçekleştirdikten sonra indirgenerek ya da eriyerek ortadan kalkması gerekirkendişetindeya da çene kemikleri içinde kalabilen odontojenik epitel artıkları odontojenik kistlere ve epitelyal odontojenik tümörlere köken verirler. Dental lamina, indirgenmiş mine epiteli, dental follikül epiteli, serre artıkları ve malessez epitel artıkları odontogenezin farklı aşamalarında fonksiyon gören epitel yapılarıdır. Ancak tümü; ağız epitelinin bazal hücrelerinin ektomezenkimal doku içerisine doğru iki sıralı hücre uzantısı şeklinde büyüyen dental laminanın farklılaşmasından gelişir [77]. Son çalışmalar ABL, KOT, OKK gibi birçok odontojenik lezyona köken veren bu odontojenik epitel artıklarının EMG özelliği gösteren özgün hücre popülasyonuna sahip olduğunu ortaya koymuştur [78]. Epitelyal-mezenşimal geçiş (EMG) epitel hücrelerinin epitelyal özelliklerini kaybederek mezanşimal özellikler kazandıkları çok basamaklı morfojenetik bir olaydır. Bu süreçte epitel hücreleri hücre-hücre bileşkelerini kaybederler. Bunun sonucu olarak apiko-bazal polariteleri kaybolur ve hücreler migratuar mezanşimal hücrelere dönüşürler. Son zamanlarda yapılan çalışmalar EMG'nin sadece tümör invazyonunda değil, tümör nüksünde ve biyolojisinde de önemli rol oynadığını göstermektedir [1,2]. EMG'nin odontojenik kistik lezyon ve tümörlerin büyümesinde de etkin rol oynadığı bilinmektedir [79].

ABL lokal agresif bir tümördür ve ciddi morbiditeye neden olabilir. Büyük boyutlara ulaşabilmesi, destrüktif özelliği ve nüks potansiyeli agresif biyolojik davranışının belirteçleridir. Parakeratinize odontojenik kist agresif biyolojik davranışı, yüksek nüks oranı ve malign transformasyon potansiyeli nedeniyle DSÖ'nün 2005 yılı odontojenik tümörler sınıflamasında “keratokistik odontojenik tümör” olarak yeniden kategorize edilmiştir.

Literatürde EMG'nin odontojenik tümörlerin patogenezi ve biyolojisindeki rolü üzerinde sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır. EMG moleküllerinin ameloblastomanın invaziv biyolojik davranış potansiyeli üzerindeki olası rolü ilgi çeken konuların başında gelmektedir. Yürütülen çalışmalarda ameloblastomalarda twist ve snailin aşırı ekspresyonu ve twistin lokal invazyonla ilişkisi bildirilmiştir [9]. KOT'larda EMG'nin çalışıldığı az sayıda yayın bulunmaktadır [78, 81]. Çalışmamızda ameloblastoma, keratokistik odontojenik tümör ve daha sakin biyolojik davranışıyla odonojenik kist sınıflamasında bırakılmış olan ortokeratinize odontojenik keratokist olgularında ve dental follikül dokularında EMG proteinlerinin ekspresyon derecelerini araştırarak patogenez ve biyolojik davranışları üzerindeki olası etkilerini incelemeyi amaçladık. EMG hücre adezyonunun kaybolması ve epitel hücrelerinin migratuar özellik kazanması ile karakterizedir ve çok sayıda hücre yüzey proteininde gelişen değişiklikler sonucu gelişir [82]. E-kaderin epitel hücreleri için spesifik bir belirteçtir ve azalmış e-kaderin ekspresyonu EMG'de temel olay olarak kabul edilmektedir [78]. E-kaderini baskılayan twist ve snail transkripsiyon faktörleri bu süreçte etkin olan proteinlerdir [83,84]. E-kaderin kaybı sonucu hücre-hücre adezyonunu kaybeden hücrelerin migratuar özelliklerini kazanabilmesi ancak hücre-ekstrasellüler matriks bağlantısını sağlayan integrin proteini aracılığıyla gerçekleşmektedir. E-kaderin ve integrin arasındaki dinamik etkileşim tümör hücrelerindeki plastisiteye yardımcı olarak bu hücrelerin dış uyarılara tepki vermesini kolaylaştırıp migrasyon ve invazyona yönlendirir [85]. Çalışmamızda ABL, KOT, OKK ve DF olgularında EMG ilişkili bu 4 proteinin ekspresyonlarının değerlendirilmesi hedeflendi.

Literatürde EMG üzerine yapılan çalışmalarda çok farklı yöntemler kullanılmaktadır. Real time Quantitive PCR, konvansiyonel PCR, İmmünfloresan, Western Blot ve İHK bunların başlıcalarıdır. Ancak çoğu çalışmada tek başına ya da diğer yöntemlerle beraber İHK tekniğinin tercih edildiği görülmüştür[78, 80, 81]. Spesifite ve sensitivitesinin yüksek olmasının yanı sıra kolay uygulanabilirliği, parafin dokuda rahat çalışılabilir olması ve düşük maliyet oranları nedeniyle çalışmamızda İHK metodu uygulandı.

EMG'ninodontojenik tümörlerin invaziv potansiyeli üzerindeki olası etkisi son zamanlarda ilgi çeken konular arasında yer almaktadır ancak henüz bu konuda yeterli veriye ulaşılamamıştır.

Twist transkripsiyon faktörü e-kaderin ekspresyonunu baskılayarak EMG'de etkin rol alan anahtar düzenleyici faktörlerden biridir [84]. Ayrıca P53 proteinini baskılayıp apoptozisi inhibe ederek hücre proliferasyonuna yol açar. Twistin bu antiapoptotik özelliği tümörlerdeki agresif biyolojik davranış ile ilişkilendirilmektedir [81]. Twistin ameloblastomlardaki lokal invazyonu yönlendirdiğine dair ilk çalışma Feng ve arkadaşları tarafından yayınlandı [83].Siar ve NG ise ameloblastomlarda Snail, Slug, Sıpl ve Twist'in lokal invazyonda farklı rolleri olabileceğini bildirdiler [83]. Tadbir ve arkadaşları dentigeröz kist, odontojenik keratokist ve ameloblastomalarda yürüttükleri çalışmalarında OKK ve ABL vakalarında dentigeröz kiste göre anlamlı derecede yüksek twist ekspresyonu bildirerek twistin bu lezyonların invaziv davranışında sorumlu olabileceğini belirtmiş ve bu bulgunun parakeratinize OKK'in KOT olarak sınıflanmasını desteklediğini ileri sürmüşlerdir [81]. Zhong ve arkadaşları ise KOT'larda yaptıkları çalışmalarında EMG'nin bu tümörlerin lokal agresif davranışının nedeni olabileceğini belirtmişlerdir. Porto ve arkadaşları'nın KOT'larda yürüttükleri çalışma sonucunda snail ve slug transkripsiyon faktörlerinin kaderin değişikliği yapmaksızın tümör invazivliğinde etkili olabileceğini ileri sürmüş ancak bu konudaki bilgilerin hala yetersiz olduğuna vurgu yapmışlardır [86]. Günümüze kadar İngilizce literatürde EMG'in odontojenik kist ve tümörlerin biyolojisi üzerine etkisi konusuyula ilgili bulunan yayınlar yukarıda belirtilen çalışmalarla sınırlıdır.

Çalışmamızda en yüksek twist ekspresyonu olguların %61'inde ameloblastomalarda izlendi. Gruplar içinde boyanma skoru en yüksek olan ABL olgularıydı (0,81). Ancak ABL, KOT, OKK ve DF grupları arasında pozitif boyanan hücre oranı ve boyanma skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Solid ve unikistik ABL olguları arasında da twist ekspresyonu açısından farklılık belirlenmedi. Bu bulgumuz Tadbir ve arkadaşları'nın bulgularıyla uyumluyken Feng ve arkadaşları iki biyolojik tip arasında twist ekspresyon farklılığı bildirmişlerdir. Bulgularımız twist ilişkili EMG'nin ABL'nin agresif davranışı ve

subtipleri arasındaki biyolojik davranış farklılıkları üzerinde majör faktör olmayabileceğini düşündürmüştür.

KOT ve OKK olgularında twist boyanma skorları sırasıyla 0,55 ve 0,50 olarak belirlendi. Pozitif boyan hücre oranları ise sırasıyla %41,9 ve % 50 olarak saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bu sonuçlar KOT ve OKK'nin biyolojik davranış farklılığında twistin etkin rolü olmadığını düşündürmüştür. Oysa Tadbir ve arkadaşları %16,7 OKK olgusunda twist pozitifliği bildirdikleri çalışmalarında bu proteinin OKK'nin agresif biyolojik davranışı üzerinde etkin olduğunu savunarak OKK'nin KOT sınıflamasına alınmasını desteklediğini ileri sürmüşlerdi [81]. Çalışmalarında dentigeröz kistlerde twist ekspresyonu olmaması bu sonuca gitmelerine yol açmıştır. Ancak OKK olgularını genel olarak gruplayıp ortokeratinize odontojenik keratokist / parakeratinize odontojenik keratokist (KOT) ayırımı yapmamış olmaları sonuçlarını tartışmalı hale getirmektedir. Çalışmamızda ortokeratinize odontojenik keratokist olgularında KOT olguları ile aynı oranlarda saptanan twist pozitifliği bu savı tekrar gözden geçirme gerekliliğini ortaya koymaktadır. Daha büyük serilerde yapılacak çalışmalar daha güvenilir sonuçlar ortaya koyacaktır.

Dental folikül epitelinde %50 olguda saptanan ve 1,00 boyanma skor ortalaması gösteren twist pozitifliği odontogenezde sürecinde EMG geliştiği yolundaki görüşleri desteklemektedir [77].

E-kaderin baskılayarak EMG'yi indükleyen snail transkripsiyon faktörünün birçok epiteliyal tümörde aşırı ekspresyonu saptanmış ve tümör invazyonunu kolaylaştırdığı belirlenmiştir [87]. Çalışmamızda ABL, KOT, OKK grupları arasında en yüksek snail pozitiflik oranı %42,9 oranı ile ABL olgularında saptandı. Boyanma skoru ortalaması ise 0,81 olarak belirlendi. ABL'de izlenen snail pozitifliği KOT ve OKK'ya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p \leq 0,05$). Bu bulgu snailin ameloblastomalarda EMG'yi indükleyen transkripsiyon faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Siar ve arkadaşları da çalışmalarında benzer sonuca ulaşmışlardır [83].

Snail transkripsiyon faktörü KOT olgularında %3,2 oranında pozitiflik gösterirken OKK olgularında saptanmamıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber OKK olgularında hiç snail saptanmamış olması KOT biyolojisinde snail over ekspresyonunun incelenmesi gereken bir konu olduğunu düşündürmektedir.

Oysa Porto ve arkadaşları 32 KOT olgusunda %78 oranında snail pozitifliği bildirmektedir. Radiküler kistlerde saptanan snail pozitifliği ise %86,7'dir. Radiküler kist ve DF olgularıyla karşılaştırdıkları snail pozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır [86]. Her iki çalışmada İHK yöntemi kullanılmıştır. Çalışmamızda nükleer boyanma olmaksızın sitoplazmik boyanmalar (-) kabul edilmiştir. Porto ve arkadaşları ise nükleer ve/veya sitoplazmik boyanmanın (+) kabul edildiğini belirtmektedir. İki çalışma arasındaki farklılık pozitiflik kriterlerine bağlı olabilir. Snail bir transkripsiyon faktörü olduğundan çalışmamızda nükleer boyanma pozitiflik kriteri olarak tanımlanmıştır.

Önemli bir hücre adezyon düzenleyicisi olan e-kaderin tümörün ilerlemesi ile ilişkilendirilmektedir [88]. Çalışmamızda en düşük e-kaderin ekspresyonu %33 oranı ile ABL olgularında saptanmıştır. Boyanma skoru ortalaması benzer şekilde ABL olgularında en düşüktür (0,71). KOT olgularında % 64 oranında pozitiflik saptanırken boyanma skor ortalaması 1,42 olarak belirlenmiştir. OKK olgularında ise %62,5pozitiflik oranı saptanırken boyanma skor ortalaması 3,50'dir. Bu 3 olgu arasında e-kaderin ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak bulgular ABL'de daha belirgin olmak üzere her üç antitede de e-kaderin kaybını ortaya koymaktadır. Kontrol olarak kullanılan DF grubunda ise e-kaderin kaybı saptanmamıştır ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p \leq 0.05$). E-kaderin kaybı EMG olayında ana mekanizma olarak kabul edilmektedir [83, 78]. Bulgularımız ABL, KOT ve OKK olgularında farklı oranlarda EMG gerçekleştiğini ortaya koymaktadır.

Zhong ve arkadaşları KOT üzerinde yürüttükleri çalışmalarında istatistiksel olarak anlamlı e-kaderin kaybı bildirmişlerdir [78]. Özcan ve arkadaşları KOT ve ABL olgularında izlenen e-kaderin kaybının bu tümörlerin agresif biyolojik davranışlarında etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir [89]. Siar ve arkadaşları rekürrent ABL olgularındaki çalışmalarında saptadıkları e-kaderin down regülasyonunun

tümör progresyonu ile ilişkili olduğunu belirtmektedirler [90]. Porto ve arkadaşları ise tam tersine e-kaderinin KOT vakalarında korunduğunu rapor etmiş ve gerçekleşen EMG'nin kaderin değişikliğinden başka yollarla gerçekleşebileceğini ileri sürmüşlerdir [86]. Snail ve twistin e-kaderini down regüle ederek EMG gelişimine neden olduğu bilinmektedir. Ancak çalışmamızda yapılan korelasyon incelemesinde twist ve snail ile e-kaderin ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu e-kaderin kaybının snail ve twist dışında başka transkripsiyon faktörleri aracılığıyla regüle edilebileceğini düşündürmektedir.

İntegrinler hücre yüzeyini ECM ligandlarına bağlayan transmembran reseptör proteinleridir ve hücre morfolojisi, apoptozis, hücre büyümesi, hücre çoğalması, adezyon ve migrasyon gibi hücre fonksiyonlarında rol alan çok sayıda molekülü yönlendirirler [88]. Çalışmamızdaki ABL grubunda integrin β -1 pozitiflik oranı KOT, OKK ve DF gruplarına oranla anlamlı derecede düşük izlenmiştir ($p \leq 0,5$). Boyanma skorlarına baktığımızda ise ABL ve KOT gruplarında DF grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmektedir ($p \leq 0,5$). Literatürde integrin β -1 pozitifliğinde lokalizasyonun farklı anlamları olabileceği ileri sürülmektedir. İntegrin eksprese eden bazal tabaka hücre fenotipinin agresif özellik gösterebileceği belirtilmiştir [91]. Çalışmamızda DF hariç diğer gruplarda bazal/suprabazal tabaka hücrelerinde pozitiflik izlenmiştir. Literatürde odontojenik tümörlerde izlenen integrin β -1 pozitifliğinin tümörün biyolojik davranışına etkisi konusunda çelişkili bilgiler yer almaktadır. Andrade ve arkadaşları integrin β -1 pozitifliğini ameloblastomların lokal invazivliği ile ilişkilendirmektedir [92, 93]. Buna karşılık azalmış integrin ekspresyonunun tümör büyümesi ve invazyonu ile ilişkili olduğunu belirten çalışmalar yer almaktadır [94, 95]. Çalışma gruplarımız içinde en agresif biyolojik davranışa sahip olan ABL olgularında anlamlı derecede düşük izlenen integrin β -1 pozitifliği bu bilgilerle uyumludur. Boyanma skorları göz önüne alındığında aynı şekilde agresif biyolojik davranış gösteren ABL ve KOT olgularında DF'ye göre anlamlı derecede düşük skorlar saptanmış olması benzer şekilde bu literatür bilgileriyle uyumludur. İntegrin ekspresyonu açısından solid ve unikistik ABL olguları arasında farklılık saptanmamış olması ameloblastomanın bu alt tipleri arasındaki biyolojik davranış farkının başka yollar üzerinden yürüdüğünü düşündürmektedir. Benzer şekilde KOT ve OKK olguları arasında integrin β -1 boyanma skoru açısından anlamlı farklılık saptanmamış olması bu

antitelerin biyolojik davranış farklılığında integrin β -1'in etkisinin olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda solid ABL ve unikistik ABL olguları arasında protein ekspresyonları açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu veriler ameloblastomanın bu iki alt tipi arasındaki biyolojik davranış farklılığında EMG'den başka faktörlerin etkin olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak bulgularımız odontogenez sürecinde rol alan epitelin EMG özelliği gösterebilen hücre popülasyonuna sahip olduğu yolundaki literatür bilgilerini desteklemektedir. Özellikle ABL ve KOT'larda izlenen istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük-kaderin ekspresyonu yanı sıra twist, snail ekspresyonunun belirli oranlarda izlenmiş olması odontojenik tümör patogenezi EMG'nin rolü olduğunu düşündürmektedir. Yine ABL ve KOT'larda integrin β -1'in anlamlı derecede düşük olması ve bazal hücreler tarafından eksprese edilmesi integrin β -1'in EMG sürecinde etkin olabileceğini düşündürmektedir.

EMG'nin odontojenik tümör patogenezi ve biyolojik davranış özellikleri üzerindeki etkisi henüz tam olarak bilinmeyen çalışmaya açık bir konudur. Konu üzerinde daha geniş seriler ve ileri moleküler tekniklerle yürütülecek çalışmalar odontojenik tümör biyolojisine büyük katkı sağlayacaktır.



SONUÇ

- Çalışmamızda en yüksek twist ekspresyonu olguların %61'inde ameloblastomalarda izlendi. Yine boyanma skoru en yüksek olan ABL olgularıydı (0,81). Ancak ABL, KOT, OKK ve DF grupları arasında pozitif boyanan olgu oranı ve boyanma skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bu sonuçlar twist ilişkili EMG'nin ABL'nin agresif davranışı ve subtipleri arasındaki farklı büyüme paternleri üzerinde majör faktör olmayabileceğini düşündürmüştür.
- KOT ve OKK olgularında twist boyanma skorları sırasıyla 0,55 ve 0,50 olarak belirlendi. Pozitif boyanan olgu oranları ise sırasıyla %41,9 ve % 50 olarak saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bu sonuçlar KOT ve OKK'nin biyolojik davranış farklılığında twistin etkin rolü olmadığını düşündürmüştür.
- Dental folikül epitelinde %50 olguda saptanan ve 1,00 boyanma skor ortalaması gösteren twist pozitifliği, odontogenez sürecinde EMG'in etkin olduğu yolundaki görüşleri desteklemiştir.
- Çalışmamızda ABL, KOT, OKK grupları arasında en yüksek snail pozitiflik oranı %42,9 oranı ile ABL olgularında saptandı. Boyanma skoru ortalaması ise 0,81 olarak belirlendi. ABL'de izlenen snail pozitifliği KOT ve OKK'ya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p \leq 0,05$). Bu bulgu snailin ameloblastomalarda EMG'yi indükleyen transkripsiyon faktörü olabileceğini düşündürmüştür.
- KOT ve OKK olgularında snail ekspresyonu açısından anlamlı fark saptanmamış olması bu lezyonların biyolojik davranış farkının başka mekanizmalarla gelişebileceğini düşündürmüştür.
- Dental folikül epitelinde %50 olguda snail pozitifliği saptanmış ve boyanma skor ortalaması 1,00 olarak belirlenmiştir. Bu bulgumuz odontogenezde rol alan epitel hücrelerinin EMG özelliği taşıdığı yolundaki görüşleri desteklemiştir.

- Çalışmamızda en düşük e-kaderin ekspresyonu %33 ile ABL olgularında saptanmıştır. Boyanma skor ortalaması benzer şekilde ABL olgularında en düşüktür (0,71). Her iki sonuç DF grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür ($p \leq 0,05$).
- KOT olgularında e-kaderin pozitifliği % 64 olarak saptanırken boyanma skor ortalaması 1,42 olarak belirlenmiştir. OKK olgularında ise %62,5 pozitiflik oranı saptanırken boyanma skor ortalaması 3,50'dir. KOT ve OKK arasında e-kaderin ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak KOT boyanma skoru DF grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür ($p \leq 0,05$).
- Sonuçlarımız ABL'de daha belirgin olmak üzere her üç antitede de e-kaderin kaybını ortaya koymaktadır. Kontrol olarak kullanılan DF grubunda ise e-kaderin kaybı saptanmamıştır ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p \leq 0,05$). Bu bulgular ABL, KOT ve OKK olgularında farklı oranlarda EMG gerçekleştiği şeklinde yorumlanmıştır.
- Yapılan korelasyon incelemesinde twist ve snail ile e-kaderin ya ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu e-kaderin kaybının snail ve twist dışında başka transkripsiyon faktörleri ya da farklı mekanizmalar aracılığıyla regüle edilebileceğini düşündürmektedir.
- Çalışmamızdaki ABL grubunda integrin β -1 pozitiflik oranı KOT, OKK ve DF gruplarına oranla anlamlı derecede düşük izlenmiştir ($p \leq 0,5$). ABL ve KOT gruplarındaki boyanma skorlarının DF grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmektedir ($p \leq 0,5$).
- Çalışma gruplarımız içinde en agresif biyolojik davranışa sahip olan ABL olgularında anlamlı derecede düşük izlenen integrin β -1 pozitifliği azalmış integrin ekspresyonunun tümör büyümesi ve invazyonu ile ilişkili olduğunu belirten literatür bilgileriyle uyumludur. Boyanma skorları göz önüne alındığında aynı şekilde agresif biyolojik davranış gösteren ABL ve KOT olgularında DF'ye göre anlamlı derecede düşük skorlar saptanmış olması benzer şekilde bu literatür bilgilerini desteklemektedir.

- Çalışmamızda DF hariç diğer gruplarda bazal/suprabazal tabaka hücrelerinde integrin β -1 pozitifliği izlenmiştir. Bu bulgu integrin eksprese eden bazal tabaka hücre fenotipinin agresif özellik gösterebileceği yolundaki literatür bilgilerini desteklemektedir.
- Solid ABL ve unikistik ABL olguları arasında protein ekspresyonları açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu veriler ameloblastomanın bu iki alt tipi arasındaki biyolojik davranış farklılığında EMG'ten başka faktörlerin etkin olabileceğini düşündürmektedir.





KAYNAKLAR

1. Kalluri, R. (2009). Weinberg RA: The basics of epithelial-mesenchymal transition. *The Journal of clinical investigation*, 119, 1420–1428.
2. Chaffer, C.L. and Thompson, E.W. (2007). Williams ED: Mesenchymal to epithelial transition in development and disease. *Cells Tissues Organs*, 185, 7–19.
3. Sleemanand, J.P. and Thiery, J.P. (2011). SnapShot: the epithelial mesenchymal transition, *Cell*, 145(1),162–162.e1.
4. Friedland, P. and Alexander, S. (2011). Cancer invasion and the microenvironment: Plasticity and reciprocity, *Cell*, 147(5), 992–1009.
5. Thiery, J.P. (2002). Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nature Reviews Cancer*, 2, 442-454.
6. Wu, Y. and Zhou, B.P. (2009). Inflammation: a driving force speeds cancer metastasis. *Cell Cycle*, 8(20), 3267–3273.
7. Peinado, H., Olmeda, D. and Cano, A. (2007). Snail, Zeband bHLH factors in tumour progression: an alliance against the epithelial phenotype? *Nature Reviews Cancer*, 7(6), 415–428.
8. Yang, M.H. and Wu, K.J. (2008). TWIST activation by hypoxia inducible factor-1 (HIF-1): implications in metastasis and development. *Cell Cycle*, 7(14), 2090–2096.
9. Jun, L.T.,Tang, W.Y., Feng, Y.S. and Yan, Y.G. (2000). Unicystic ameloblastoma. *The American Journal of Pathology*, 24(10), 1385-1392.
10. Madras, J. and Lapointe, H. (2008). Keratocystic odontogenic tumour: reclassification of the odontogenic keratocyst from cystto tumour. *TexDent Journal*, 125(5), 446–454
11. Madras, J. (2008). Lapointe H: Keratocystic odontogenic tumour: reclassification of the odontogenic keratocyst from cystto tumour. *The Journal of the Canadian Dental Association*. 74(2),165165.
12. Barnes, L., Reichart, P. and Sidransky, D. (Eds). (2005). *World Health Organization Classification of Tumours*. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. Lyon: IARC Press.
13. Jun, L.T., Tang, W.Y.,Feng, Y.S. and Yan, Y. G. (2000). Unicystic ameloblastoma. *The American Journal of Surgical*, 24(10), 1388-1392.
14. Kramer, I., Pindborg, J. and Shear, M. (1992). The WHO histological typing of odontogenic tumors. *Cancer*, 70(12), 2988-94.

15. Becelli, R., Carboni, A., Cerulli, G., Perugini, M. and Iannetti, G. (2003). Mandibular ameloblastoma analysis of surgical treatment carried out in 60 patients between 1977 and 1998. *The Journal of Craniofacial Surgery*, 13(3), 395-400.
16. Asseal, L.A. (1997). Surgical management of odontogenic cysts and tumors. In: Peterson LJ, editor. *Principals of oral and maxillofacial surgery*. Philadelphia: *Lippincott-Raven*, (2), 694–8.
17. Nakamura, N., Mitsuyasu, T., Higuchi, Y., Sandra, F. and Ohishi, M. (2001). Growth characteristics of ameloblastoma involving the inferior alveolar nerve: A clinical and histopathologic study. *Oral Surgical Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology Endodonti*, (91), 557–62.
18. Becelli, R., Carboni, A., Cerulli, G., Perugini, M. and Iannetti, G. (2002). Mandibular ameloblastoma: Analysis of surgical treatment carried out in 60 patients between 1977 and 1998. *Journal Craniofac Surgical*, 13, 395–400.
19. Mendenhall, W.M., Werning, J.W., Fernandes, R., Malyapa, R.S. and Mendenhall, N.P. (2007). Ameloblastoma. *The American Journal of Clinical Oncology*, 30, 645–8.
20. Rajendran, R. (2012). *Cyst and tumors of odontogenic origin*. In: Rajendran R, Sivapathasundharam B, editors. *Shafer's Text Book of Oral Pathology*. 7th ed. Noida: Elsevier; 259–313.
21. Öygür, T. (2010). *Ağız Patolojisi Ders Kitabı*, 108-111.
22. Durmus, E., Kalayci, A., Ozturk, A. ve Gunhan, O. (2003). Desmoplastic ameloblastoma in the mandible. *The Journal of Craniofacial Surgery*, 14, 873-5.
23. Kim, J.D., Jang, H.S., Seo, Y.S. and Kim, J.S. (2013). A repeatedly recurrent desmoplastic ameloblastoma after removal and allobone graft: Radiographic features compared with histological changes. *Imaging Science Dental*, 43, 201-7.
24. Reichert, P.A. and Philipsen, H.P. (2004). *Benign neoplasm's and tumor-like lesions arising from the odontogenic apparatus showing odontogenic epithelium with mature fibrous stroma, without ectomesenchyme*. In: *Odontogenic Tumors and Allied Lesions*. London: Quintessence Publishing Co. 41.
25. Stanley, H.R. and Diehl, D.L. (1965). Ameloblastoma potential of follicular cyst. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology*, 20, 206-8.
26. Philipsen, H.P. and Reichart, P.A. (2004). London: Quintessence Published *Unicyclic ameloblastoma. Odontogenic tumors and allied lesions*; 77–86.
27. Günhan, Ö. (2001). *Oral ve maksillofasiyal patoloji*, 53-58.

28. Lee, L., Maxymiw, W.G. and Wood, R.E. (1990). Ameloblastic carcinoma of the maxilla metastatic to the mandible. Case report. *Journal Cranio Maxillofac Surgery*, 18, 247–50.
29. Slootweg, P.J. and Müller, H. (1984). Malignant ameloblastoma or ameloblastic carcinoma. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology*, 57, 168–76.
30. Drevelengas, A., Eleftheriadis, J., Kalaitzoglou, I., Palladas, P. and Lazaridis, N. (1994). Imaging of maxillomandibular ameloblastoma. *Europe Radiology*, 4, 203–10.
31. Karakida, K., Aoki, T. And Sakamoto, H. (2010). *Ameloblastic carcinoma, secondary type: A case report; Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology Endodonti*, 110.
32. Eric, J., Simko, R.B.B. and David, E. (1998). Eibling, Ameloblastic carcinoma of the mandible, *HEAD&NECK*, 20(7), 654–659.
33. Brown, K.J., Kurppa, N.A. and Sweeney, R.T. (2014). *Novel Targets for the Treatment of Ameloblastoma*.
34. Heikinheimo, K., Jee, K.J. and Niini, T. (2002). Gene expression profiling of ameloblastoma and human tooth germ by means of a cDNA microarray. *Journal of Dental Research*, 81(8), 525–530.
35. Gomes, C.C., Duarte, A.P., Diniz, M.G. and Gomez, R.S. (2010). Current concepts of ameloblastoma pathogenesis. *The Journal of Oral Pathology Medicine*, 39(8), 585–591.
36. Oikawa, M., Miki, Y., Shimizu, Y. and Kumamoto, H. (2013). Assessment of protein expression and gene status of human epidermal growth factor receptor (HER) family molecules in ameloblastomas. *The Journal of Oral Pathology Medicine*, 42(5), 424–434.
37. Kurppa, K.J., Caton, J., Morgan, P.R., Ristimäki, A., Ruhin, B., Kellokoski, J., Elenius, K. and Heikinheimo, K. (2014). High frequency of BRAF V600E mutations in ameloblastoma. *The Journal of Pathology*, 232(5), 492–498.
38. Brown, N.A., Rolland, D., McHugh, J.B., Weigelin, H.C., Zhao, L., Lim, M.S., Elenitoba-Johnson, K.S. and Betz, B.L. (2014). Activating *FGFR2-RAS-BRAF* mutations in ameloblastoma. *Clinical Cancer Research*, 20(21), 5517–5526.
39. Sweeney, R.T., McClary, A.C., Myers, B.R., Biscocho, J., Neahring, L., Kwei, K.A., Qu, K., Gong, X., Ng, T. and Jones, C.D. (2014). Identification of recurrent SMO and BRAF mutations in ameloblastomas. *Nature Genetics*, 46(7), 722–725.
40. Thiery, J. (2003). Epithelial-mesenchymal transitions in development and pathologies. *Current Opinion in Cell Biology*, 15, 740–6.

41. Andisheh-Tadbir, A., Pardis, S. and Ranjbaran, P. (2015). Twist expression in dentigerous cyst, odontogenic keratocyst, and ameloblastoma. *Oral Maxillofac Surgical*, 19, 103–107
42. Kaczmarzyk, T., Mojsa, I. and Stypulkowska, J. (2012). A systematic review of the recurrence rate for keratocystic odontogenic tumour in relation to treatment modalities. *International Journal Oral Maxillofac Surgical*, 41, 756–67.
43. Bhargava, D., Deshpande, A. and Pogrel, M.A. (2012). Keratocystic odontogenic tumour (KCOT) – A cyst to a tumour. *Oral Maxillofac Surgical*, 16, 163–70.
44. Regezi, J.A.S.J. and Jordan, R.C.K. (2003). *Oral Pathology: Clinicopathologic Correlations*. 4th ed. St. Louis, Missouri: Saunders.
45. Yucetas, S., Cetiner, S. and Oygur, T. (2006). Suspected familial odontogenic keratocysts related to Gorlin Goltz syndrome. *Saudi Medical Journal*, 27, 250-3.
46. Barreto, D.C., Gomez, R.S., Bale, A.E., Boson, W.L. and De Marco, L. (2000). PTCH gene mutations in odontogenic keratocysts. *Journal of Dental Research*, 79:1418-1422.
47. Chirapathomsakul, D., Sastravaha, P. and Jansisyanont, P. (2006). A review of odontogenic keratocysts and the behavior of recurrences, *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology Endodontology*, 101, 5–10.
48. Philipsen, H.P. (2005). *Keratocyst odontogenic tumour*. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sindrinsky D, eds. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Head and Neck Tumours. Lyon: IARC Press, 306-307.
49. Simarpreet, V., Sudesh K., Ramandeep, S. and Tushar, K. (2012). Orthokeratinized odontogenic cyst of the mandible: a case report, *International Journal of Oral Maxillofacial Pathology*, 3, 69–73.
50. Wright, J.M. (1981). The odontogenic keratocyst: orthokeratinized variant, , *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology*. 51, 609–618.
51. Sleeman, J.P. and Thiery, J. P. (2011). SnapShot: the epithelial mesenchymal transition, *Cell*, 145(1), 162–162.
52. Friedl, P. and Alexander, S. (2011). Cancer invasion and the microenvironment: Plasticity and reciprocity, *Cell*, 147(5), 992–1009.
53. Thiery, J.P. (2002). Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nature Reviews Cancer*, 2, 442-454.
54. Chaffer, C.L., Thompson, E.W. and Williams, E.D. (2007). Mesenchymal to epithelial transition in development and disease. *Cells Tissues Organs*, 185:7–19.

55. Zeisberg, E.M., Tarnavski, O., Zeisberg, M., Dorfman, A.L., McMullen, J.R., Gustafsson, E., Chandraker, A., Yuan, X., Pu, W.T., Roberts, A.B., Neilson, E.G., Sayegh, M.H., Izumo, S. and Kalluri, R. (2007). Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to cardiac fibrosis. *Nature medicine*, 13:952–961.
56. Kim, K.K., Kugler, M.C., Wolters, P.J., Robillard, L., Galvez, M.G., Brumwell, A.N., Sheppard, D. and Chapman, H.A. (2006). Alveolar epithelial cell mesenchymal transition develops in vivo during pulmonary fibrosis and is regulated by the extracellular matrix. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 103, 13180–13185.
57. Thiery, J.P. (2002). Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nature Reviews Cancer*, 2, 442–454.
58. Kopantzev, E.P., Monastyrskaya, G.S., Vinogradova, T.V., Zinovyeva, M.V., Kostina, M.B., Filyukova, O.B., Tonevitsky, A.G., Sukhikh, G.T. and Sverdlov, E.D. (2008). Differences in gene expression levels between early and later stages of human lung development are opposite to those between normal lung tissue and non-small lung cell carcinoma. *Lung Cancer*, 62, 23–34.
59. Lee, J.M., Dedhar, S., Kalluri, R. and Thompson, E.W. (2006). The epithelial-mesenchymal transition: new insights in signaling, development, and disease. *The Journal of Cell Biology*, 172, 973–981.
60. Vandewalle, C., Van Roy, F. and Berx, G. (2009). The role of the ZEB family of transcription factors in development and disease. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 66, 773–787.
61. Bindels, S., Mestdagt, M., Vandewalle, C., Jacobs, N., Volders, L., Noel, A., Van-Roy, F., Berx, G., Foidart, J.M. and Gilles, C. (2006). Regulation of vimentin by SIP1 in human epithelial breast tumor cells. *Oncogene*, 25, 4975–4985.
62. De-Craene, B. and Berx, G. (2013). Regulatory networks defining EMG during cancer initiation and progression. *Nature Reviews Cancer*, 13, 97–110.
63. Sánchez-Tilló, E., Liu, Y., de-Barrios, O., Siles, L., Fanlo, L., Cuatrecasas, M., Darling, D.S., Dean, D.C., Castells, A. and Postigo, A. (2012). EMG-activating transcription factors in cancer: beyond EMG and tumor invasiveness. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 69, 3429–3456.
64. Peinado, H., Marin, F., Cubillo, E., Stark, H.J., Fusenig, N., Nieto, M.A. and Cano A. (2004). Snail and E47 repressors of E-cadherin induce distinct invasive and angiogenic properties in vivo. *Journal of Cell Science*, 117, 2827–2839.
65. Thiery, J.P., Acloque, H., Huang, R.Y. and Nieto, M.A. (2009). Epithelial mesenchymal transitions in development and disease. *Cell*, 139, 871–890.

66. Xin-Juan, F., Xiang-Bo, W., Zu-Li, Y., Xin-Hui, Fu, Y., Huang, M.D., Dian-Ke C., Shun-Xin, S., Quentin, L., Huan-Yu, X., Lei, W. and Jian-Ping, W. (2013). Snail promotes lymph node metastasis and Twist enhances tumor deposit formation through epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer. *Human Pathology*, 44, 173–180.
67. Qin, Q., Xu, Y., He, T., Qin, C. and Xu, J. (2012). Normal and disease related biological functions of Twist1 and underlying molecular mechanisms. *Cell Research*, 22, 90–106.
68. González-González, R. and Molina-Frechero, N., Damian-Matsumura, P. and Bologna-Molina, R. (2014). Molecular markers of cell adhesion in ameloblastomas. *An update Medical Oral Pathology Oral Cir Bucal*, 1,19 (1), 8-14.
69. Shiozaki, H., Oka, H., Inoue, M., Tamura, S. and Monden, M. (1996). E-cadherin mediated adhesion system in cancer cells. *Cancer*, 77(8), 1605-13.
70. Lauffenburger, D.A. and Horwitz, A.F. (1996). Cell migration: a physically integrated molecular process. *Cell*, 84, 359-69.
71. van der Flier, A. and Sonnenberg, A. (2001). Function and interactions integrins. *Cell Tissue Res*, 305, 285-98.
72. Evans, R.D., Perkins, V.C., Henry, A., Stephens, P.E., Robinson, M.K. and Watt, F.M. (2003). A tumor associated $\beta 1$ integrin mutation that abrogates epithelial differentiation control, *The Journal of Cell Biology*, 169, 589-96.
73. Güllü, Ç., Ozmeric, N., Tokman, B., Elgün, S. ve Balos, K. (2005). Effectiveness of scaling and root planing versus modified Widman flap on nitric oxide synthase and arginase activity in patients with chronic periodontitis. *The Journal of Periodontology Research*, 40, 168-175.
74. Shasha, Q.i., Xingbo, Z., Mingjiang, L., Xiaohui, Z., Zhenzhen, L., Chunrun, Y., Chunhua, Z., Hui, Z. and Na, Z. (2015). *Aberrant expression of Notch1/numb/snail signaling, an epithelial mesenchymal transition related pathway*, in adenomyosis.
75. Modolo, F., Martins, M.T., Loducca, S.V. and de Araujo, V.C. (2004). Expression of integrin subunits alpha2, alpha3, alpha5, alpha6, beta 1, beta3 and beta4 in different histological types of ameloblastoma compared with dental germ, dental lamina and adult lining epithelium. *Oral Discussion*, 10, 277-282.
76. Wahlgren, J., Vaananen, A., Teronen, O., Sorsa, T., Pirila, E. and Hietanen, J. (2003). Laminin 5 gamma 2 chain is colocalized with gelatinase-A (MMP-2) and collagenase-3 (MMP-13) in odontogenic keratocysts. *The Journal of Oral Pathology Medicine*. 32, 100-107.
77. Ten, A.R.C. (1998). *Oral Histology, Development, Structure and Function*. Fifth Edition.

78. Wen-Qun, Z., Gang, C., Wei, Z., Jian-Gang, R., Zhong-Xing, W., Yi, Z., Bing, L. and Yi-Fang, Z. (2015). Epithelial-Mesenchymal Transition in Keratocystic Odontogenic Tumor: Possible Role in Locally Aggressive Behavior, *BioMed Research International*.
79. Pinheiro, J.J., Freitas, V.M., Moretti, A.I., Jorge, A.G. and Jaeger, R.G. (2004). Local invasiveness of ameloblastoma. Role played by matrix metalloproteinases and proliferative activity. *Histopathology*, 45, 65-72.
80. Xiong, J., Mrozik, K., Gronthos, S. and Bartold, P.M. (2012). "Epithelial cell rests of malassez contain unique stem cell populations capable of undergoing epithelial-mesenchymal transition," *Stem Cells and Development*, 21(11), 2012-2025.
81. Andishen-Tadbir, A., Pardis, S. and Ranjbaran, P. (2015). Twist expression in dentigerous cyst, odontogenic keratocyst, and ameloblastoma. *Oral Maxillofacial Surgery*, 19, 103-107.
82. Feng, Y., Zhou, Y.M., Hua, C.G., Tang, X.F. and He, D.Q. (2009). Expression of Twist in different subtype of ameloblastoma. *Oral Surgery Oral Medical Oral Pathology Oral Radiology Endodontology*, 108, 565-70
83. Chong, H.S. and Kok, H. N. (2014). Differential expression of transcription factors Snail, Slug, SIP I and Twist in ameloblastoma. *The Journal of Oral Pathology Medicine*, 43, 45-52.
84. Eyyaz, K., Rehman, A. and Fiaz A. (2015). Immunexpression of Twist in different morphological variants of ameloblastomas. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*, 27(2),
85. Canel, M., Serrels, A., Margaret, C. F. and Valerie, G. (2013). Brunton. E-kaderin -integrin crosstalk in cancer invasion and metastasis. *Journal of Cell Science*, 126, 393-401.
86. Lia, P., Arruda, P., Jean, N., Dos, S., Ramalho, L.M.P., Figueiredo, A.L., Junior, B. C., Gurgel, C.A., Paiva, K. B. S. and Xavier, F. C. A. (2016). E-kaderin regulators are differentially expressed in the epithelium and stroma of Keratocystic Odontogenic Tumors. *The Journal of Oral Pathology Medicine*, 45, 302-311.
87. Xin-Juan, F., Xiang-Bo, W., Zu-Li, Y., Xin-Hui, F., Yan, H., Dian-Ke, C., Shun-Xin, S., Quentin, L., Huan-Yu, X., Lei, W. and Jian-Ping, W. (2013). Snail promotes lymph node metastasis and Twist enhances tumor deposit formation through epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer. *Human Pathology*, 44, 173-180.
88. Gonzalez-Gonzalez, R., Molina-Frechero, N., Damian-Matsumura, P. and Bologna-Molina, R. (2014). Molecular markers of cell adhesion in ameloblastoma. An update. *Medical Oral Pathology Oral Cir Bucal*, 19(1), 8-14.

89. Özcan, A., Yavan, İ. ve Günhan, Ö. (2015). Immunohistochemical characteristics of cystic odontogenic lesions: a comparative study. *Türk Patoloji Dergisi*, 31(2), 104-110.
90. Siar, C.H., Ishak, I. and Ng, K.H. (2015). Podoplanin, E-cadherin, β -catenin, and CD44v6 in recurrent ameloblastoma: their distribution patterns and relevance. *The Journal of Oral Pathology Medicine*, 44(1), 51-8.
91. Barış, E. ve Oygür, T. (2010). Odontojenik Kist Ve Tümörlerde Epitel-Bağ Doku İlişkisinin Değerlendirilmesi. *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 27(2), 83-91.
92. Emanuel, S. S. A., da Costa Miguel, M.C., Pinto, L. P., de Souza, L. B. (2007). Ameloblastoma and adenomatoid odontogenic tumor: the role of $\alpha 2\beta 1$, $\alpha 3\beta 1$, and $\alpha 5\beta 1$ integrins in local invasiveness and architectural characteristics. *Annals of Diagnostic Pathology* 11, 199-205.
93. Van Waes, C., Surh, D.M. and Chen, Z. (1995). Increase in suprabasilar integrin adhesion molecule expression in human epidermal neoplasms accompanies increased proliferation occurring with immortalization and tumor progression. *Cancer Research*, 55, 5434-44.
94. Modolo, F., Martins, M.T., Loducca, S.V. and de Araujo, V.C. (2004). Expression of integrin subunits $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 5$, αv , $\beta 1$, $\beta 3$, and $\beta 4$ in different histological types of ameloblastoma compared with dental germ, dental lamina and adult lining epithelium. *Oral Discussion*, 10, 277-82.
95. Marshall, J.F. and Hart, I.R. (1996). The role of αv -integrins in tumour progression and metastasis. *Semin Cancer Biology*, 7, 129-38.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : Farid MUSEYİBOV
 Uyuğu : Azerbaycan
 Doğum tarihi ve yeri : 1984, Azerbaycan, Tovuz
 Medeni hali : Evli
 Telefon : +994-50-300-94-45
 e-mail : museyibov15@mail.ru



Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Doktora	Gazi Üniversitesi/Oral Patoloji AD	Devam ediyor
Lisans	Azerbaycan Tıp Üniversitesi	2009
Lise	E.TagiyevAdına İlkokul	2002

İş/Yıl

İş/Yıl	Çalıştığı Yer	Görev
2009-2010	Azerbaycan Milli Onkoloji Merkezi	Genel Patoloji

Yabancı Dil

İngilizce, Türkçe, Rusça

Yer aldığı projeler

Taştan, Z. (2013-2014). *Topikal Ozon Gazı Uygulamasının Gingival Yara İyileşmesi Üzerine Etkisinin Histolojik ve İmmünohistokimyasal Olarak İncelenmesi*, Proje No: 03/2013-05.

Katıldığı Kongreler ve Araştırmalar

Barış, E., Sengüven, B., Museyibov, F., Yaman, D. ve Tanıdır, A.N. (2015). Calcifying Cystic Odontogenic Tumor: Report of two cases in the mandibular posterior region, *20th Congress of the Balkan Stomatological Society (BaSS), Bucharest, 23rd – 26th of*.

Gümüşok, M., Museyibov, F. ve Üçok, Ö. (2015). Keratokistik Odontojenik Tümörlerin Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi İle Değerlendirilmesi, *Oral Diagnosis and Maxillofacial Radiology Society VI. National Symposium and I. International Congress, Izmir*.

- Gümüşok, M., Özle, M., Okur, B., Seçkin, A., Museyibov, F., Uçok, Ö. ve Çetiner, S. (2015). Multiple Large Peripheral Giant Cell Granuloma: A Case Report. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 4(2), *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 119(3), 117.
- Museyibov, F., Shuibat, A.M. ve Yıldırım, B. (2013). Comparison of immunohistochemical expression of cytokeratins, vimentin, muscle specific actin, CD117 and GFAP in mucoepidermoid carcinoma, adenoid cystic carcinoma and polymorphous low grade adenocarcinoma, *4th World Congress of the International Academy of Oral Oncology*, Rhodes, Greece, 15-18.
- Museyibov, F.M., Shuibat, A.M. ve Yıldırım, B. (2015). Malignant Soft Tissue Tumours: A 14-Year Retrospective Study In Single Turkish Institution, *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 119(3), 117-118.
- Sengüven, B., Barıs, E., Yıldırım, B., Shuibat, A., Özer-Yücel, Ö., Museyibov, F., Yıldız, Y., Büyük, Ö. ve Gültekin, S.E. (2012). Oral Mukozal Lezyonların Klinik-Patolojik Değerlendirilmesi, *Türk Periodontoloji Derneği 42. Bilimsel Kongresi ve 22. Sempozyumu*, Ankara.
- Sengüven, B., Gültekin, S.E., Yıldırım, B., Uluoğlu, Ö., Shuibat, A., Museyibov, F. ve Özer-Yücel, Ö. (2012). Report of Two Cases of Synovial Sarcoma, in the Mandible and Infratemporal Fossa. *22. Ulusal Patoloji Kongresi*, Antalya.
- Taştan-Eroğlu, Z., Kurtiş, B., Altuğ, H.A., şahin, S., Tüter, G., Yıldırım-Torun, Ö., Barıs, E., Museyibov, F., Hasanzadeh, S. (2015). Topikal Ozon Gazı Uygulamasının Gingival Yara İyileşmesi Üzerine Etkisinin Histolojik ve İmmünohisto kimyasal Olarak İncelenmesi, *Türk Periodontoloji Derneği 45. Bilimsel Kongresi ve 25. Sempozyumu*, Ankara. Colgate En İyi Sunum Ödül Belgesi.
- Yıldırım, B., Museyibov, F. M. ve Taştan, Z. (2015). Nonspecific Granulomatous Gingivitis: A Case Report, *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 119(3), e118.

Yayınlar

- Sengüven, B., Barıs, E., Yıldırım, B., Shuibat, A., Özer-Yücel, Ö., Museyibov, F., Yıldız, Y., Büyük, Ö. ve Gültekin, S. E. (2015). Oral mucosal lesions: a retrospective review of one institution's 13-year experience *Turkish Journal Of Medical Sciences*, 45(1), 241–245.



GAZİ GELECEKTİR..