

T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
AĞIZ, DİŞ ve ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

# ODONTOJEN KİSTLERİN GELİŞİMİNDE SİTOKİNLERİN ROLÜ

DOKTORA TEZİ

Dt. ÜMİT SELÇUK

Samsun  
Eylül - 2012

T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
AĞIZ, DİŞ ve ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

# ODONTOJEN KİSTLERİN GELİŞİMİNDE SİTOKİNLERİN ROLÜ

**DOKTORA TEZİ**

**Dt. ÜMİT SELÇUK**

**Danışman: Doç. Dr. Mehtap MUĞLALI**

**Samsun  
Eylül - 2012**

**Bu araştımaya projesi Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığınca  
PYO.DİS.1904.11.009 numarası ile desteklenmiştir.**

## TEŞEKKÜR

Çalışmalarım süresince bilgilerini ve tecrübelerin benimle paylaşan, yoğun çalışma temposuna rağmen bana zaman ayıran, tezimi gerçekleştirmemde büyük emeği geçen Sayın Doç. Dr. Mehtap MUĞLALI' ya,

Tezime olan katkıları, harcadıkları vakit ve yapıcı eleştirileri için tez izleme komitesinde yer alan hocalarım Sayın Prof. Dr. Peruze ÇELENK ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Burcu BAŞ'a,

Lisans ve doktora eğitimime olan katkılarından dolayı değerli anabilim dalı hocalarıma,

Üniversitemizde sağladığı bilimsel çalışma olanakları için Dekanımız Sayın Prof. Dr. Selim ARICI' ya ve OMÜ (1904) Lisans Üstü Tezleri Destekleme Projesi kapsamında tezime sağladıkları destek için Proje Yönetim Kurulu üyelerine,

Ayrıca yoğun geçen çalışma sürecinde yanımda olan, tezimin son zamanlarında oldukça anlayışlı davranan bölüm arkadaşlarıma ve Sayın Dr. Koray Onur ŞANAL' a,

Bu süreçte desteklerini benden esirgemeyen tüm protez bölümü arkadaşlarıma, Sayın İsmail KAYA ve Sayın Bahar Esin KÜÇÜK' e

Tez yapım sürecinde yardımları dokunan Veterinerlik Fakültesi öğretim üyelerine,

Gösterdiği anlayış ve yardımlarından dolayı Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Nergiz YILMAZ' a,

Tezimin gerçekleşmesinde büyük yardımı dokunan Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü Müdür Yardımcısı Emre ÖZAN' a,

Bu günlere ulaşmamda en büyük emeğin sahibi olan anne ve babama, desteğini her zaman yanımda hissettiğim kardeşime,

Teşekkür ederim.

## ÖZET

### ODONTOJEN KİSTLERİN GELİŞİMİNDE SİTOKİNLERİN ROLÜ

Bu çalışmanın amacı odontojen kistlerin gelişiminde sitokinlerin rolünü incelemek ve bu lezyonlarda proenflamatuar sitokinler olan IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$ 'nın odontojenik kistlerle olan ilişkisini biyokimyasal olarak araştırmaktır.

Araştırmamızda 10 radiküler, 8 rezidüel, 10 dentigeröz, 9 odontojenik keratokist olmak üzere toplamda 37 odontojen kist olgusu çalışma kapsamına alındı. Kistlerden intraoperatif olarak iğne aspirasyonu ile sıvı alındı. Bu sıvılar gruplandırılıp numunelerdeki IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  miktarları belirlenen sitokinlere özgü ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) kitlerinde tespit edildi.

Kist ebatları dijital panoramik radyografi üzerinde lezyonun en uzun çapı ölçülerek belirlendi. Elde edilen sonuçlara göre büyük kistler ile küçük kistler arasında incelenen IL-1 $\beta$  (p=0,071), TNF- $\alpha$  (p=0,395) ve IFN- $\gamma$  (p=0,166) değerleri açısından sitokinlerle kist büyüklüğü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamadı. Her kist tipinde büyük ve küçük kistlerdeki sitokin değerleri karşılaştırıldı ve radiküler kistlerde IL-1 $\beta$  (p=0,033), dentigeröz kistlerde ise TNF- $\alpha$  (p=0,033) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü. Kist büyüklüğü ve içerdiği sitokin tipi arasındaki ilişkide ise IFN- $\gamma$ 'nın (P<0,001) IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$ 'dan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği saptanmıştır. Kist tipleri arasındaki sitokin miktarları açısından farklılıklar radiküler ve keratokistler arasında TNF- $\alpha$  (p=0,019) değerleri açısından, dentigeröz ve rezidüel kist tipleri arasında IL-1 $\beta$  (p=0,049) değerleri açısından, radiküler ve dentigeröz kist tiplerinde ise IFN- $\gamma$  (0,047) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir.

Sonuç olarak, odontojen kistlerin gelişiminde IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  önemli rol oynarlar. Birbirlerinin salınım ve sentezini etkilerler. Ancak bu sitokinlerin düzeyleri kist tiplerine ve ebatlarına göre spesifik değildir. Bununla beraber antisitokin ajanlarının kullanılması daha konservatif tedavi yaklaşımlarının önünü açacaktır.

**Ümit SELÇUK, Doktora Tezi**

**Ondokuz Mayıs Üniversitesi Samsun, Kasım-2012**

## ABSTRACT

### RISING FROM ODONTOGENIC CYSTS ROLE OF CYTOKINE

The aim of this study was to determine the levels of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  in odontogenic cyst fluids and to find a relationship among levels of these cytokines and cyst size and type of odontogenic cysts.

10 radicular cysts, 8 residual cysts, 10 dentigerous cysts, 9 odontogenic keratocysts with a total of 37 odontogenic cysts were evaluated in this study. The cysts fluids were aspirated intraoperatively. Cyst fluids were grouped and the concentrations of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  in the cystic fluids were determined by the ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) kits.

Cyst size of the longest diameter of the lesion was determined by measuring on digital panoramic radiography. According to the results of large cysts and small cysts examined IL-1 $\beta$  (P=0.071), TNF- $\alpha$  (P=0.395) and IFN- $\gamma$  (P=0.166) in terms of cytokine-cyst enlargement statistically significant difference wasn't observed between the size of the cyst. Each type of cyst compared with cytokine levels in both large and small cysts and radicular cysts, IL-1 $\beta$  (p = 0.033), dentigerous cysts in the TNF- $\alpha$  (p = 0.033) showed a statistically significant difference values. Contained in the relation between the size and type of cyst cytokine IFN- $\gamma$  (P < 0.001) type cytokines IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  cytokine types which were found to statistically significant difference. Differences between types of cysts in terms of the amount of cytokines TNF- $\alpha$  between the types of radicular cyst-keratocyst (p = 0.019) values, in terms of types of dentigerous cyst-residual IL-1 $\beta$  (p = 0.049) in terms of values, types of radicular dentigerous cysts in the IFN- $\gamma$ -(0.047) in terms of a statistically significant difference was established.

As a result, a common point in the development of odontogenic cysts, and suggest that cytokines play an important role. However, levels of these cytokines secretion and synthesis of each other's influence on the size of the cyst types and not specific. However, the use of anticytokine agents will open the way for a more conservative treatment approaches.

Ümit SELÇUK, PhD Thesis

Ondokuz Mayıs University Samsun, November-2012

## SİMGELER VE KISALTMALAR

APC	: Antijen sunan hücre
APP	: Akut faz proteinleri
B	: B hücreleri
Baso	: Bazofil
BM	: Kemik iliği
CSF	: Koloni-sitimüle edici faktör
DC	: Dendritik hücre
GM-CSF	: Granülosit-makrofaj koloni sitimüle edici faktör
Endo	: Endotelyum
Eosino	: Eozinofil
Fibro	: Fibroblast
GM-CSF	: Granülosit Monosit Koloni-Stimüle edici faktör
IL	: İnterlökin
IFN	: İnterferon
kDa	: Kilo dalton
LIF	: Lösemi inhibitör faktörü
LPS	: Lipopolisakkarit
LT	: Lenfotoksin
M $\phi$	: Makrofaj
MC	: Mast hücresi
MMP	: Matriks metalloproteinaz
Mono	: Monosit
NK	: Doğal öldürücü hücre
nm	: Nanometre
Nötro	: Nötrofil
PICF	: Periimplant oluşu sıvısı
SLF	: Güçlü loküs faktörü
T	: T hücreleri
TGF	: Transforming büyüme faktörü
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
TME	: Temporomandibuler eklem
$\mu$ L	: Mikrolitre

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET .....	iv
İNGİLİZCE ÖZET .....	v
SİMGE VE KISALTMALAR .....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Kistler.....	3
2.1.1. Radiküler Kist .....	3
2.1.2. Rezidüel Kist.....	3
2.1.3. Dentigeröz Kist (Foliküler Kist) .....	4
2.1.4. Odontojenik Keratokist (Primordial Kist).....	4
2.2. Sitokinler.....	5
2.2.1. IL-1.....	8
2.2.2. TNF- $\alpha$ .....	11
2.2.3. IFN- $\gamma$ .....	12
2.2.4. Diş Hekimliğinde Diğer Sitokinler .....	14
3. MATERYAL METOT .....	20
3.1 Örneklerin Toplanması.....	24
3.2 Kist Sıvılarının Sitokin Analizleri.....	24
4. BULGULAR .....	29
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	44

7. KAYNAKLAR.....	45
8. EKLER .....	59
8.1 EK-1 .....	59
8.2 EK-2 .....	63
8.3 EK-3 .....	64
8.3 EK-4.....	65
9. ÖZGEÇMİŞ.....	69



## 1. GİRİŞ

Kistler, epitelle döşeli bağ dokusu kağısülü ile çevrili, içinde sıvı veya yarı katı bir materyal bulunan patolojik kavite olarak tanımlanır. Baş boyun bölgesindeki kistler odontojenik, nonodontojenik, püsodokistler ve boyun kistleri olarak sınıflandırılırlar. Odontojen kistler de gelişimsel ve iltihabi kistler olarak ikiye ayrılırlar. (Regezi ve ark., 2003)

Gelişimsel odontojenik kistler:

- Dentigeröz kist,
- Lateral periodontal kist,
- Yeni doğanın gingival kisti,
- Erüpsiyon kisti,
- Glandular odontojenik kist,
- Odontojenik keratokist (Primordial Kist),

İltihabi odontojenik kistler:

- Radiküler kist (Dental kist),
- Paradental kist (Cawson ve Odell, 2002).

1992 yılında odontojenik kistler sınıflamasında yer alan odontojenik keratokist, Dünya Sağlık Örgütü' nün (DSÖ)'nün 2005 yılındaki sınıflamasında benign odontojenik tümörler arasında "keratokistik odontojenik tümör" adıyla yer almaktadır. Terminolojideki bu değişikliğin sebebi odontojenik keratokistin benign kistik bir lezyondan çok, neoplazi benzeri biyolojik davranış gösteriyor olmasıdır. Terminolojideki bu değişiklik, yoğun tartışmalara neden olmakla birlikte, odontojenik keratokistin tedavisinde herhangi bir değişikliğe sebep olmamıştır (Reichart ve ark., 2006).

Odontojenik kistler (OK) ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmış olmasına karşın indüksiyon ve büyüme mekanizmaları hala tam olarak aydınlatılabilmüş değildir.

Kist gelişimi açıklanmaya çalışılırken birkaç fikir ortaya atılmıştır. Eski görüşe göre: epitel hücrelerinin merkezde olanlarının ölmesi sonucu, ortada sıvı toplanır ve hidrostatik basınç artar. Artan hidrostatik basınç epitel hücrelerinin çevreye doğru dizilmesine neden

olur. Perifere doğru artan basınç kistin her yöne genişlemesini sağlar ve kist çevre sağlam dokular içerisine doğru büyür şeklindeydi. Son on beş yıla kadar odontojen kistlerin oluşumu epitelin proliferasyonu takiben, kist sıvısının hidrostatik basıncının artması buna bağlı olarak da kemik rezorpsiyonunun meydana gelmesiyle açıklanmaktaydı.

Kistik lezyonun gelişmesinde ana gereksinim olan şey kemik rezorpsiyonudur. Uzun çalışmalar sonucu kistin büyümesinde ortaya konulan biyomekaniksel teori, hidrostatik basıncın kist lümeni içinde artarak komşu kemik duvarında gerilim yol açması ve kemik rezorpsiyonu oluşturması yönündedir. Son dönemlerde hidrostatik basıncın yanında diğer kemik rezorbe edici faktörlerin, bazı prostoglandinlerin, interlökinlerin, lezyonun periferik kısmındaki hücrelerin ve inflamatuvar hücrelerin proteinazlarının kistin genişlemesi üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (Regezi ve ark., 2003).

Sitokinler lokal ve sistemik immün cevap, yara iyileşmesi, hematopoez ve enflamasyon gibi çeşitli biyolojik süreçlerde önemli rol oynayan mediyatörlerdir. Etkileri itibariyle endokrin hormonlara benzerler. Fakat hormonların aksine, sitokinler özelleşmiş bezler tarafından üretilmezler. Onun yerine lökositler, fibroblastlar, keratinositler, hepatositler, epitel hücreleri ve astrositler gibi bir dizi farklı hücre tarafından salınırlar (Stites ve ark., 1997; Decker, 2000).

Son yıllardada odontojen kistlerin gelişiminde sitokinlerin etkileri araştırılmaya başlanmıştır (Ataoglu ve ark., 2000; Jurisic ve ark., 2007; Muğlalı ve ark., 2008; Suyama ve ark., 2008; Ihan Hren ve Ihan, 2009; Kolokythas ve ark., 2012).

Bu çalışmanın amacı, radiküler, rezidüel, dentigeröz ve odontojenik keratokist tiplerinde IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  düzeylerini biyokimyasal olarak belirlemek ve bu lezyonların patogeneğinde sitokinlerin etkinliğini incelemektir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Kistler:**

Çenelerde görülen kistlerin çoğu, bazı istisnalar dışında, epitelle döşelidir ve genellikle odontojenik kalıntılardan kaynaklanırlar. Bu kistlerle çoğunlukla rutin dental uygulamalar sırasında karşılaşılır (Neville ve ark., 2002).

#### **2.1.1. Radiküler Kist:**

Radiküler kist (periapikal ya da apikal periodontal kist), çenelerde en sık görülen kisttir. Malassez epitel artıklarının proliferasyonu sonucu oluşur. Nonvital dişin apeksinde kemik içinde lokalize kronik inflame granülasyon dokusu olan önceden oluşmuş periapikal granülomdan gelişir. Epitel artıklarının stimülasyonu ile epitel prolifer olup kistik değişime uğrar ve kist oluşur (Regezi ve ark., 2003). Belirgin boyutlara gelene kadar yavaş büyüyen ağrısız şişlikler halinde görülür. Enfeksiyon geliştiği durumlarda şişlik hızlı bir şekilde büyür ve ağrı oluşur. Radyolojik olarak granüloma benzer fakat daha büyük boyutlarda ve iyi sınırlıdır. Beraberindeki dişlerde kök rezorbsiyonu oluşabilir. Histopatolojik olarak nonkeratinize yassı epitel ile döşelidir. Epitel üzerinde lineer veya yuvarlak lameller kalsifiye yapılar bulunabilir. Bunlara rushton cisimleri adı verilir. Kist lümeninde debris ve fibrin bulunur. Kist duvarında yabancı cisim dev hücreleri, hemosiderin ve kolesterol birikimi ile inflamatuvar hücreler mevcuttur. Tedavisi cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Genellikle nüks olmaz (Günhan, 2001; Cawson ve Odell, 2002).

#### **2.1.2. Rezidüel Kist:**

Nekroz olan bir dişin çekiminden sonra kist çeperi veya apikaldeki lezyon tam olarak uzaklaştırılmazsa çekimden aylar hatta yıllar sonra rezidüel kist gelişebilir. Tedavi edilmediğinde kemik rezorbsiyonu devam ederek kistin büyük boyutlara ulaşmasına neden olur. Klinik, radyolojik bulgular ve tedavi radiküler kistlerden farklı değildir (Regezi ve ark., 2003).

### **2.1.3. Dentigeröz Kist (Foliküler kist):**

Dentigeröz kist ikinci en sık görülen odontojenik kist tipidir. Sürmemiş veya kısmen sürmüş diş kuronunu kuşatan kistlerdir. Mine organı artığı proliferasyonundan ya da incelmış mine epiteli ile diş kuru arasında sıvı birikmesi ile oluşmaktadır. Bu özelliği nedeniyle gömülü kalmanın en fazla olduğu 20 yaş dışı bölgesinde, daha sonra ise maksiller kanin dışı bölgesinde sık görülür. Klinik olarak genellikle şişlikten başka semptom gözlenmez. Enfeksiyon varlığında ise şişliğin büyüme hızı artar ve ağrı görülür. Radyolojik olarak sürmemiş diş kronu çevresinde uniloküler radyolüsent görünümüdür. Etrafında ince sklerotik bant bulunur. Enfekteyse bu tipik görünüm olmayabilir. Büyük lezyonlar multiloküler görülebilir ve ilişkili olduğu dişlerde kök rezorbsiyonu yapabilir. Histopatolojik olarak inflamasyon mevcut değilse, ince, birkaç sıralı nonkeratinize çok katlı yassı epitel olarak görülür. Kist duvarı gevşek fibrokonnektif dokudan oluşur. İnflamasyon varlığında epitel kalınlaşır ve duvarda bağ dokusu kalınlığı artar. Tedavi kistin enükleasyonu ve ilgili dişin çekimidir. Beraberindeki diş sürebilecek gibiyse bırakılabilir. Kist büyükse marsüpyalizasyon uygulanabilir (Günhan, 2001; Cawson ve Odell, 2002; Regezi ve ark., 2003).

### **2.1.4. Odontojenik Keratokist (Primordial kist):**

Odontojenik keratokistler (OKK) dental lamina artıklarından gelişir ve epiteli keratinizedir. Bu kistler diğer kistlerden daha agresif davranırlar. Epitellerinin keratin yapısı ortokeratinize ya da parakeratinize yapılar halinde olabilir. Parakeratinize odontojenik kistler daha agresif davranış gösterirler. Çenelerde her yerde bulunabilir ve radyolojik olarak tüm kist tiplerini taklit edebilirler. OKK mandibula posterior ve ramus bölgesinde sık görülür. Büyük boyutlara ulaşan kistler; şişme, ağrı ve drenaj oluşturması gibi bulgular verebilir. Radyolojik olarak multiloküler görülebilir. Ancak korteks ekspansiyonu dentigeröz kistlerden daha az görülür. Diğer kistlerden farklı olarak büyümesi anterior-posterior yöndedir. Nevoid bazal hücreli karsinoma sendromunda (Gorlin sendromu) da çok sayıda keratokiste rastlanır. Genellikle iyi sınırlı, etrafında ince sklerotik bant bulunan, uniloküler radyolüsent alan halindedir. Sürmemiş bir dişle birlikte dentigeröz kist benzeri görünüm verebilir. Keratokistlerin beraberindeki diş köklerinde rezorbsiyon görülmesi diğer odontojenik kistlerden daha azdır. Histopatolojik olarak, 6-8 hücre dizisi içeren çok katlı yassı epitel ile döşelidir. Epitelin lümenine bakan kısmındaki hücre sitoplazmaları kabarıklık yaparak küçük girinti çıkıntı halinde parakeratinize yüzey oluştururlar. Epitelin bazal tabaka hücreleri diğer

kistlerdekine göre daha hiperkromatik, şekilleri ince-uzun ve palizat tarzı tertiplenme gösterirler. Bazal tabaka ile üst kısmındaki spinöz tabaka arasında direkt bir geçiş vardır. Epitel ile altındaki fibrokonnektif doku ayrımı keskindir ve epitelde reteler düzgündür. Epitel, bağ dokusundan kolayca ayrılabilir. Ancak epitelde retelere benzer, subepitelyal bağ dokusu içine uzanan tomurcuklanmalar görülebilir. Kist duvarı içinde satellit küçük keratokistler, immatür odontojenik epitel adaları ve dizileri bulunabilir. Keratokist sekonder inflamasyon içerirse, epitel kalınlığı artar ve reteler belirginleşir. Kist lümeninde şeffaf sıvı veya keratin lamellerinden oluşan peynirimsi kıvamda materyal bulunabilir. Tedavileri enükleasyon ve çevre dokuların küretajı şeklindedir. Nüks olasılığı %5-60 arasında değişmektedir. Rezeksiyon rekürrens oranını azaltmaktadır. Carnoy solüsyonu ile enükleasyon sonrası kavitenin yıkanmasının nüks oranını azaltabileceği belirtilmiştir. Marsüpyalizasyon da tedavi seçeneklerinden biridir (Günhan, 2001; Cawson ve Odell, 2002; Regezi ve ark., 2003).

## **2.2. Sitokinler:**

Sitokinler, doğal ve kazanılmış bağışıklığın her açıdan aracılığını ve düzenlemesini yapan, birçok farklı hücre tipi tarafından protein yapısında üretilen geniş ve heterojen bir gruptur (Abbas ve ark., 2012).

Küçük proteinler (yaklaşık 25 kDa) olan sitokinler genellikle bir aktive edici uyarana cevap olarak, vücudun çeşitli hücrelerinden salınırlar ve spesifik reseptörlere bağlanarak yanıt oluştururlar (Janeway ve ark., 2005).

Yaklaşık 180 gen içeren insan genomu sitokinlerin yapısal özelliklerini içeren proteinleri kodlayabilir (Abbas ve ark., 2012).

Bugüne kadar yapısal olarak ve genetik olarak alakasız olan, peptit ya da glikoprotein yapısında olan, çoğunluğunun molekül ağırlığı (MA) 6000 ile 60000 arasında değişen, 100' den fazla sitokin tanımlanmıştır (Stites ve ark., 1997).

Sitokinler düşük moleküler ağırlıklı salgılanan proteinlerdir ve önemli biyolojik işlevleri olan hücre bölünmesi, inflamasyon, sitotoksisite, diferansiyasyon, migrasyon, fibrozis ve hücre onarımına aracılık eder (Delves ve ark., 2011, Roitt ve ark., 1996).

Lenfositler tarafından üretilen sitokinler lenfokinler olarak, monositler veya makrofajlar tarafından üretilenler ise monokinler olarak adlandırılır (Stites ve ark., 1997). Enfeksiyonun erken safhasında dokular arasında salınan sitokinler kemokin olarak bilinen kemoatraktan sitokin ailesinin üyeleridir (Janeway ve ark., 2005).

Sitokinler genellikle önceden moleküler olarak depolanmazlar. Sentezleri hücre aktivasyonunun sonucu olarak yeni gen transkripsiyonu tarafından başlatılır. Bu gibi transkripsiyonel aktivasyonlar geçicidir. Mesajcı RNA ların kodladığı sitokinlerin bir çoğu kararsızdır ve hızla bozular. Bu nedenle sitokin sentezi de geçicidir (Abbas ve ark., 2012).

Herhangi bir sitokinin sağlıklı bir organizmada göstereceği etkilerin in vitro çalışmalarda değerlendirilmesi, fazla sayıda olmalarından ve karmaşık etkileşimlerinden dolayı çok riskli olabilir. Bununla birlikte, son yıllarda “gen knockout” teknolojisinin gelişmesiyle yeni bir bilgi kaynağı oluşmuştur. Homolog DNA rekombinasyonunun kullanımı spesifik kromozomal genleri ayırarak ilgilenilen herhangi bir proteindeki homozigos konjenital defektleri bulunan fareler (nakavt fareler) elde edilmektedir. Bu teknoloji çok sayıda sitokin ve sitokin reseptörüne uygulanmaktadır ve bu maddelerin biyolojik rolleri hakkında önemli veriler sağlanmıştır. Ayrıca sitokinler artık rekombine DNA teknikleri kullanılarak çok miktarda üretilmekte, bunların bir kısmı potansiyel terapötik ajanlar olarak denenmektedir (Stites ve ark 1997).

Herhangi bir sitokin çeşitli hücre tipleri üzerinde ve bir çok etkiye sahip olabilir. Bu özellik pleiotropizm olarak bilinir. Bunun aksine bir çok sitokin de aynı etkiye sahip olabilir (Abbas ve ark., 2012).

Sitokinler immün sistem hücreleri arasında uyarımı sağlayan proteinlerdir. İmmün hücreler tarafından üretilir ve genellikle lokal olarak etki gösterirler. Ancak bazıları sistematik olarak etki eder (Aubauch ve ark., 1981).

Herhangi bir sitokin tek başına ya da diğer sitokinlerle birlikte koordine bir yanıt için salgılanabilir. Genellikle fonksiyonları çok geniştir ve faaliyetleri birbiri ile çakışır. Bununla beraber, bir sitokin başka bir mediatör ya da sitokinin sekresyonunu indükleyerek biyolojik etkiler meydana getirir (Kaneyama ve ark., 2004 ).

Herhangi bir sitokin diğerlerinin üretimini stimüle edebilir ya da inhibe edebilir. Birbirlerine karşı antagonist, additif ya da sinerjik etki yapabilirler (Abbas ve ark., 2012).

Çoğu sitokin, üretildikleri yere yakın mesafelerdeki hücelere etki yapar. Üreten hücrenin kendisine etki etmesine otokrin, yakındaki hücelere etki etmesine parakrin etki denir. Büyük miktarlarda üretildiklerinde, sitokinler dolaşıma katılarak üretildikleri yerden uzak mesafelere etki etmesine endokrin etki denir (Abbas ve ark., 2012).

Transforming büyüme faktörü  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), eritropoetin, stem hücresi faktörü ve monosit koloni stimüle edici faktör gibi az sayıda sitokin normalde kanda saptanabilecek miktarda bulunur ve uzak hedef hücreleri etkileyebilir (Stites ve ark., 1997).

Bazı sitokinler doğal bağışıklığın medyatör ve regülatörleridir. Doğal bağışıklık hücreleri olan dendritik hücreler, makrofajlar, mast hücreleri tarafından üretilir ve inflamasyon süresinde ya da viral enfeksiyonlara karşı savunmada kullanılırlar. Diğer sitokinler, özellikle yardımcı T hücre alt grupları tarafından üretilenler, adaptif immün sistem tarafından konak defansına katkıda bulunur ve aynı zamanda immün yanıtları regüle eder. Sitokinlerin bu kategorideki üyeleri aynı zamanda T ve B hücrelerinin aktivasyonu ve diferansiyasyonundan sorumludur. Bazı sitokinler hematopoez için büyüme faktörleridir ve kemik iliğindeki bazı bağışıklık hücrelerinin belli tiplerinin sentezlenmesini sağlar (Abbas ve ark., 2012).

Genel olarak, doğal ve kazanılmış bağışıklık sitokinleri farklı hücre popülasyonları tarafından üretilir, farklı hedef hücreleri etkiler ve belirgin özellikleri vardır. Bununla birlikte, bu belirginlikler kesin değildir çünkü doğal ve adaptif immün reaksiyonlarda üretilen aynı ve farklı sitokinler örtüşen etkilere sahip olabilir (Abbas ve ark., 2012).

Sitokinler genel olarak pleiotropik olarak bilinen, çeşitli hücre tipleri üzerine bir çok etki gösterirler. Yaygın transkripsiyon faktörlerinin kullanımı ve reseptör komponentlerinin paylaşımı kısmen hesaba katıldığı için bireysel fonksiyonlar açısından birbirleriyle çakışma olur ve ihtiyaç fazlası ürün oluşur. Örneğin IL-4' ün çoğu biyolojik aktivitesi IL-13 ile çakışır. Ama yine de bu neredeyse tüm sitokinlerin en az bir niteliği olduğunu belirtir (Delves ve ark., 2011).

Molekül yapılarına göre yapılan sitokin terminolojisi azdır. Bazıları IL olarak isimlendirilmiş ve sıraya göre numaralandırılmıştır ve büyük çoğunluğu yanılmaya neden olabilecek tarihsel isimler almaya devam etmiştir. Daha önce saptanmış sitokinlerin sınıflamada isimleri yerleştiği için değiştirilmemiştir (Stites ve ark., 1997).

**Tablo 2.2.1** IL-1, TNF ve IFN' nun hücre kaynakları ve başlıca etkileri

Sitokin	Kaynağı	Efektör fonksiyonları
interlökinler		
IL-1	Mono, M $\phi$ , DC, NK, B, Endo	IL-2 dahil sitokinlerin üretimini artıran T aktivasyon stimülatörleridir ve reseptörleri; B proliferasyonunu ve matürasyonunu geliştirir; NK sitotoksitesi; M $\phi$ tarafından IL-1,-6,-8, TNF, GM-CSF ve PGE <sub>2</sub> ' yi indükler; kemokinlerin indüklenmesi sonucu proinflamatuvar etki ve endotelte ICAM-1 ve VCAM-1; ateşin tetiklenmesi; APP, osteoklastlar tarafından kemik rezorpsiyonu
Tümör nekroz faktörleri		
TNF (TNF- $\alpha$ )	T <sub>H</sub> , Mono, M $\phi$ , DC, MC, NK, B	Tümör sitotoksitesi; kaşeksi (ağırlık kaybı); sitokin salınımı indüksiyonu; M $\phi$ ları aktive eder; antiviral etki
Lenfotoksin (TNF- $\beta$ )	T <sub>H</sub> 1, Tc	Tümör sitotoksitesi; nötrofil ve M $\phi$ ların fagozitozunu artırır; lenfoit organ gelişimi; antiviral etki
İnterferonlar		
IFN- $\alpha$	Lökositler	Viral replikasyonu inhibe eder; MHC sınıf II yi artırır
IFN- $\beta$	Fibroblastlar	Viral replikasyonu inhibe eder; MHC sınıf II yi artırır
IFN- $\gamma$	T <sub>H</sub> 1, Tc1, NK	Viral replikasyonu inhibe eder; MHC sınıf I ve II yi artırır; M $\phi$ leri aktive eder; IgG2a dönüşümünü indükler; bazı IL-4 etkilerine antogonistik etki eder; T <sub>H</sub> 2 proliferasyonunu inhibe eder

(Delves ve ark., 2011).

### 2.2.1. IL-1

IL-1 1980 lerde keşfedilen sitokinlerden biridir ve ateş, ağrı ve inflamasyonun medyatörüdür. Bununla beraber IL-1 $\beta$ ' nin sekresyonu ve aktivasyon mekanizması bulunmasını takiben 30 yıl sonrasında hala tam anlaşılammıştır (Contassot ve ark., 2012).



IL-1 endojen pirojen olarak bilinir (Roitt ve ark., 1996; Levinson ve Javetz, 1996) Makrofajlar başta olmak üzere, B lenfositler, NK, T lenfositler, keratinositler, denditirik hücreler, astrositler, fibroblastlar, nötrofiller, endotelyal hücreler, düz kas hücreleri gibi birçok hücre tarafından üretilirler ( Roitt ve ark., 1996; Levinson ve Javetz, 1996; Stites ve ark., 1997).

IL-1 de olmak üzere sitokinlerin inflamasyon başlangıcında ve doğal immün yanıtta rol aldığı kanıtlanmıştır. Bu sitokin sistemik regülasyonda esas rolü oynamaktadır (Dinarelo, 2009; Feldmeyer ve ark., 2010).

Hemen hemen vücuttaki tüm hücreler IL-1 reseptörlerine sahiptir ve ona yanıt oluşturabilir. Kartilaj ve kemik dokunun dekstrüksiyonu için özel bir önemi olduğuna inanılmaktadır. Karaciğerde akut faz proteinlerinin üretimini indükler, yaralanmada yanıt olarak serbest bırakılır (Roitt ve ark., 1996).

IL-1' in iki formu bulunur: IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ . Bu peptitler 159 ve 153 aminoasit uzunluğundadır ve ayrı genler tarafından kodlanırlar. Sadece %26 oranındaki amino asit dizisi benzerdir. Bununla birlikte, IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ ' nin biyolojik aktiviteleri ve etkinlikleri neredeyse özdeştir. Hücre yüzeyindeki reseptörlere aynı afiniteyle bağlanırlar (Stites ve ark., 1997; Abbas ve ark., 2012). Ana biyolojik etkiye sahip form IL-1 $\beta$ ' dir (Abbas ve ark., 2012).

Çoğu hücre tipinde her iki IL-1 geni olmasına rağmen, göreceli düzeyleri oldukça değişken olabilir. Örneğin insanda monositler ağırlıklı olarak IL-1 $\beta$  üretirken, keratinositler daha çok IL-1 $\alpha$  üretir. Bu uyumsuzluğun biyolojik anlamı bilinmemektedir. Bir takım hücre tipi üçüncü bir gen kodu üretir. Biyolojik olarak inaktif olmasına karşın IL-1 reseptörlerine bağlanmak için yarışan bu yapı IL-1 reseptör antagonisti (IL1 RA) olarak bilinir. Bu yüzden IL1 RA, IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  inhibitörüdür (Stites ve ark., 1997).

IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  ilk olarak propeptitler olarak sentezlenir ve daha sonra hücre zarında ya da hücre dışında enzimatik yolla parçalanarak matür sitokinler üretilir. IL-1 $\alpha$  propeptidi biyolojik bakımdan aktif olmasına karşın IL-1 $\beta$  prekürsörü değildir. Öncül IL-1 $\beta$  selektif biçimde IL-1 $\beta$ -converting enzim tarafından parçalanır. Böylece matür IL-1 $\beta$  formu hücreden çıkar (Stites ve ark., 1997).

IL-1 çözümlü hücre dışı protein olarak rol oynamasına rağmen, biyolojik bakımdan aktif olan IL-1 $\alpha$  hücre yüzeylerinde de saptanmıştır. Dolayısıyla hücreden hücreye haberleşmelerde görev alabileceği belirtilmiştir (Stites ve ark., 1997).

IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ ' nin periapikal kemik destrüksiyonunda anahtar rol oynadığı bilinmektedir (Wang ve ark., 1993; Stashenko ve ark., 1994; Tani-Ishii ve ark., 1995; Kawashima ve ark., 1998; Stashenko ve ark., 1998).

IL-1 ve TNF yapısal olarak birbiriyle ilişkisiz olan, farklı hücrel reseptörlere bağlanan sitokinler olmalarına karşın biyolojik etkileri oldukça örtüşmektedir. APCler tarafından salınırlar ve T hepler(T<sub>H</sub>) lenfositlerin aktivasyonunu artırır. İmmün yanıtlardaki önemleri bu yüzden çok fazladır (Stites ve ark., 1997).

IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  sistemik inflamasyonda iki ana proinflamatuvar sitokin olarak kabul edilir (Martin ve ark. 2005, Brabant ve ark. 2011). Bu iki sitokin de kendi başına hipotansiyon, yüksek ateş, titreme, organ disfonksiyonları ve sepsis belirtileri gibi klinik tablolara sebep olabilirler (Dinarello ve ark., 1997b).

IL-1, bir laboratuvar fenomeni olan lokalize hemorajik Schwartzman reaksiyonu olarak bilinen olaydan ilk olarak sorumludur. Bu reaksiyon, aynı doku bölgesine 24 saat arayla iki defa bakteriyel LPS enjeksiyonu yapılırsa lokalize koagülasyon, hemoraji ve doku nekrozu şeklinde görülmektedir. İntravenöz yoldan verilen iki doz LPS' de yaygın intravasküler koagülasyon olayını indükleyebilir ve sistemik olarak Schwartzman reaksiyonuna neden olabilir. Bu durumda kılcal damarları tıkayan yaygın tromboz, koagülasyon faktörleri desteğinin tükenmesi, kanamalar, şok ve ölüm görülür. Tekrarlayan IL-1 enjeksiyonları da aynı şekilde lokal Schwartzman reaksiyonlarına yol açabilir. IL-1' in düşük dozları, TNF- $\alpha$  ile sinerjik davranarak septik şokun ölümcül sistemik etkilerini gösterebilir. TNF- $\alpha$  ve IL-1 akut faz yanıtın başlamasında önemli bir yer tutarlar. Burada hepatositler enfeksiyonlara karşı nonspesifik konakçı savunması açısından değer taşıyan bazı plazma proteinlerini çok miktarda üretirler. Hem IL-1 hem de TNF- $\alpha$  endotelial hücreleri aktive edebilir ve dolayısıyla inflamasyon bölgesine nötrofil hareketini hızlandırabilir. Endotelial büyüme faktörlerinin üretimini indüklerler ve anjiyogenik aktiviteye sahiptirler (Stites ve ark., 1997).

IL-1 ve TNF- $\alpha$ 'nın her ikisi de osteoblastlardaki alkalen fosfataz aktivitesini, ostoklastlar tarafından kemik rezorbsiyonunu, kondrositler tarafından kartilaj dokusunun turnoverını, fibroblastların proliferasyonunu ve sinoviyal sıvı hücrelerini stimüle eder. İnflamatuar eklem sıvısında seviyeleri yükselir ve artritik eklemlerin fibrozisine ve yoğunlaşmasına neden olur. TNF antagonistleri romatoid artrit belirti ve semptomlarını giderebilir (Durum ve ark., 1990; Tatakis, 1993).

IL-1, kemik iliğindeki hematopoietik progenitörlerin diferansiyasyonu ve proliferasyonunun stimülasyonunda CSF ile sinerjik etki içindedir. IL-1 ve TNF- $\alpha$  kemik iliğinden nötrofillerin üretimini ve salınımını artırır. IL-1 ve daha az kapsamlı olarak TNF- $\alpha$ , radyasyonun bir gün içinde olan kemik iliği üzerine süpresif etkilerinden koruyabilir (Fibbe ve ark., 1989; Dinarello, 1991).

IL-1' in apikal ve alveoler kemik rezorbsiyonunu arttırdığı bilinmektedir (Wang ve Stashenko, 1993; Weitzmann ve ark., 2000; Katagiri ve ark., 2002; Cheung ve ark., 2003; Dayan ve ark., 2004; Kwan Tat ve ark., 2004; Tanabe ve ark., 2005). Özellikle IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuar sitokinlerin üretimi kemik rezorbsiyonunu da içeren doku destrüksiyonuna sebep olmaktadır (Stashenko ve ark., 1991; Assuma ve ark., 1998). Bu yüzden, inflammatuar sitokinlerin aktivitesi alveoler kemiğin destrüksiyonunda potansiyel bir yol sunmaktadır (Hou ve ark., 2000).

### **2.2.2. TNF- $\alpha$**

TNF, bakteri ve diğer mikroorganizmaların yol açtığı enfeksiyonlarda ortaya çıkan akut inflammatör yanıt mediyatörüdür. Bu sitokinin adı tümör nekrozuna sebep olan serum faktörü olmasından ileri gelmektedir. Artık tümör kan damarlarının trombozu ve lokal inflamasyon sonucu oluştuğu bilinmektedir (Abbas ve ark., 2012).

TNF- $\alpha$  ve TNF- $\beta$  (LT- $\alpha$ , lenfotoksin- $\alpha$ ) isimli iki ayrı formu vardır (Stites ve ark., 1997; Tuğlu ve Kara 2003; Abbas ve ark., 2012). Biyolojik etkinlik yönünden aralarında fark yoktur (Tuğlu ve Kara, 2003).

Lokal nötrofil infiltrasyonu, Schwartman reaksiyonu sonucu tümör nekrozu, endojen pirojen etki, akut faz reaktanlarında artış, kaşeksi, nötrofili ve anjiyogenezis tetikleyicisi TNF- $\alpha$ 'nın işlevleri arasında sayılabilir (Tuğlu ve Kara, 2003).

TNF- $\alpha$ , IL-1 ile birlikte akut faz proteinlerinin artışı, ateş oluşumu ve iştah kaybından sorumludur (Drenth ve ark., 1995; Armstrong ve ark., 1996) IL-1 ve TNF- $\alpha$  birbirini regüle edebilir ve sinerjik etki oluşturarak az konsantrasyonlarda bile maksimum etki gösterirler (Stites ve ark., 1997). IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  birlikte etki ettiklerinde, TNF' nin etkisi 100 kat, IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'nin etkileri iki kat artış gösterir. Optimal sinerji durumunda dahi IL-1 $\beta$ ' in etkisi, TNF ve lenfotoksine göre 20 kat daha fazladır (Stashenko ve ark., 1987).

TNF- $\alpha$ 'nın normal konsantrasyonlarda doku yenilenmesi, inflamasyon, sitotoksik reaksiyonlar ve anti-tümoral immunité gibi fonksiyonları vardır. Diğer yandan TNF- $\alpha$ 'nın serumda yüksek seviyede olmasının akut şok gelişimi ve doku hasarı, katabolik hormon salınımı, gastrointestinal nekroz, akut renal tübüler nekroz, adrenal hemoraji ve ateş oluşumuna neden olduğu bilinmektedir. TNF- $\alpha$  kronik olarak düşük dozda salınırsa, kilo kaybı, anoreksiya, protein katabolizması, lipit tüketimi, hepatosplenomegali, subendokardiyal inflamasyon, insülin direnci ve akut faz proteini salınımına neden olmaktadır (Papadakis ve Targan, 2000).

Postmenopozal osteoporozda TNF- $\alpha$ 'nın osteoblast aktivitesini inhibe ettiği ve osteoklastojenezisi stimüle ettiği gösterilmiştir (Huang ve ark., 2005; Vural ve ark., 2006).

TNF- $\alpha$  immünoenflamatuar reaksiyonda düşük konsantrasyonlarda lokal etki gösteren güçlü otokrin ve parakrin düzenleyicidir. Çalışmalar TNF- $\alpha$ 'nın akut inflamasyonda ve antitümöral immunitéde en önemli sitokin olduğunu göstermektedir (Drenth ve ark., 1995; Armstrong ve ark., 1996; Dinarello, 2002; Gardner ve ark., 2003).

### **2.2.3. IFN- $\gamma$**

İnterferonlar, virüslü hücrelerin enfeksiyonunda üretilen proteinlerdir. Enfekte olmamış hücrelerde virüslerin yayılımını engellediği düşünülmektedir. Bu antiviral efektör moleküller, interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), interferon- $\beta$  (IFN- $\beta$ ) ve onlardan oldukça farklı olan interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )'dır. Bu sitokin viral enfeksiyonlarda doğrudan üretilmezler fakat daha

sonra üretilir ve intrasellüler patojenlerin kazanılmış immün yanıtında önemli rol oynarlar (Janeway ve ark., 2005).

IFN- $\gamma$ , tip II IFN ya da immün IFN olarak da bilinir. IFN- $\gamma$  en önemli immün regülatör sitokindir. T hücreleri ve NK hücreleri tarafından üretilirler. IL-2 ve IL-12 üretimini stimüle eder. IFN- $\gamma$  üretimi IL-4, IL-10, TGF- $\beta$ , glukokortikoidler, siklosporin A ve FK506 tarafından inhibe edilir (Stites ve ark., 1997).

IFN- $\gamma$  çeşitli immün hücreler üzerinde immünomodülatör etkileri olan pleiotropik sitokindir (Young ve Hardy, 1995; Billiau, 1996). Bu sitokin birçok gen ve proteini pozitif ya da negatif yönde kontrol edebilen biyolojik etkileri vardır. Lenfositler tarafından üretilen spesifik antiviral faktör olarak bilinir (Wheelock, 1965). IFN- $\gamma$ ' nın IFN- $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve IP10 gibi bazı sitokin ve kemokinlerin üretimini pozitif yönde regüle ettiği rapor edilmiştir (Luster ve ark., 1985; Collart ve ark., 1986; Gessani ve ark., 1989; Hamilton ve ark., 1989; Donnelly ve ark., 1990; Ucla ve ark., 1990).

T<sub>H</sub>1 asıl sitokini olan IFN- $\gamma$ ' nın ve indüklediği IL-12 ve IL-18' nin osteoklast inhibitörü olduğu belirtilmektedir. Bu üç sitokin direk ya da indirek olarak osteoklast diferansiyasyonunu ve kemik rezorpsiyonunu engellediği rapor edilmiştir (Udagawa ve ark., 1997; Horwood ve ark., 1998; Takayanagi ve ark., 2000; Horwood ve ark., 2001; Yamada ve ark., 2002).

T<sub>H</sub>1-tip regülatör sitokini olan IFN- $\gamma$ ' nın makrofajları aktive ederek IL-1 ve TNF- $\alpha$  salınımını artırırken T<sub>H</sub>2-tip medyatörlerinin (IL-4, IL-10, IL-13) bunu inhibe ettiği rapor edilmiştir (Sone ve ark., 1994).

T<sub>H</sub>2-tip sitokinlerin (IL-4, IL-10, IL-13) periapikal modellerde IL-1 salınımı ve kemik destrüksiyonunu inhibe ettiği belirtilmektedir (Sasaki ve ark., 2004).

IFN- $\gamma$ ' ya fazla maruz kalınması durumunda fare makrofajlarının mikroorganizma öldürücü aktivitesi artmaktadır ve makrofajları IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  gibi monokinleri salgılaması için uyarır. Aynı zamanda nötrofil, NK hücreleri ve vasküler endotel hücreleri aktive eder. TNF' nin sitotoksik etkilerini artırır. IFN- $\gamma$ ' nın varlığı, venüler endotelial

hücreleri nötrofiller için daha adeziv yapar ve endotelial venülleri diferansiye eder ki bu da dolaşımdaki lenfositleri çeker (Stites ve ark., 1997).

IFN- $\gamma$  etkilerinin sonucunda mikroorganizmaların hücre içine alınması ve alınan proteinlerin destrüksiyonu söz konusudur (Abbas ve ark., 2012).

IFN- $\gamma$  reseptörlerinde inaktive mutasyonlar miras kalan bireyler ve IFN- $\gamma$ , IFN- $\gamma$  reseptörü ve T<sub>H</sub>1 diferansiyasyonu için ya da V sinyali için gerekli moleküllerin eksik olduğu nakavt fareler, intrasellüler mikroorganizmaların sebep olduğu enfeksiyonlarda kolay etkilenirler (Parham, 2005; Abbas ve ark., 2012). IFN- $\gamma$ 'nın doğal immün yanıtta aktive makrofajları tetiklediği bilinmektedir ki bu enfeksiyöz patojenlerin eliminasyonunda majör rol oynar. IFN- $\gamma$  immün hücrelerin TNF gibi diğer inflamatuvar uyarılara karşı duyarlılığını artırır (Márquez-Velasco ve ark. 2011).

IFN- $\gamma$  makrofaj aktivasyonunda anahtar medyatördür ve IL-1 ve TNF salınımını upregüle eder (Sieling ve ark., 1994).

#### **2.2.4. Diş Hekimliğinde Diğer Sitokinler**

Sitokinler son yıllarda diş hekimliğinin kapsadığı periodontal hastalıklar, TME hastalıkları, endodontal hastalıklar ve oral ve maksillofasiyal hastalıkların patogeneğinde etkili olduğu düşünülmüş ve araştırma konusu olmuştur.

Olgun farelerin mandibüler eklem sıvılarında TGF- $\beta$ 1 ve IL-1 $\alpha$  etkinliği araştırılmıştır. IL-1 $\alpha$ 'nın alkalen fosfatazın etkisini 48 saat içinde artırdığı göstermişlerdir. TGF- $\beta$ 'nin ise kondiler kartilaj dokusunun metabolik aktivitesini indükleyebileceği söylemektedirler. Sonuç olarak TGF- $\beta$ 'nin dejenere osteoartrit kartilaj dokusunun proliferatif ve sentetik aktivitelerini stimüle ettiğini ve yaşlılarda osteoartrik TME lerin tedavisinde faydalanılabileceğini belirtmektedirler (Blumenfeld ve ark., 1997).

Ohno ve arkadaşlarının sığır kafalarının mandibüler fibrokartilajından aldığı örneklerde yaptığı çalışmada TGF- $\beta$ 'nin eklemdeki süperfisiyal bölge proteinlerinin regülasyonunu sağlayarak eklem yüzeyinin kayganlaştırılmasını sağlama ve makaslama

kuvvetleri ve sürtünme sonucu oluşan disfonksiyonlardan korunma ya da bu yüzden oluşan dejenerasyonları iyileştirme etkisi olduğunu belirmektedir (Ohno ve ark., 2006).

Artrosentez ve TME cerrahisi geçirmiş 34 hasta üzerinde yapılan çalışmada IL-6 konsantrasyonunun sinovitis olgularında yüksek bulunduğunu saptamıştır (Nishimura ve ark., 2002).

Nishimura ve ark. (2004)' nın 100 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada sinovyal sıvıdaki IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-8 düzeylerini karşılaştırmıştır. Sonuç olarak artrosentez sonrası sinovyal sıvıdaki IL-6 ve IL-1 $\beta$  varlığının başarısız tedavinin göstergesi olduğunu belirtmişlerdir (Nishimura ve ark., 2004).

TME problemi olan hastalarda yapılan bir araştırma sonucuna göre IL-8 ve TNF- $\alpha$  konsantrasyon farklarının artrosentez sonrası istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu bulunmuştur (Kanayama ve ark., 2002). Yazarların IL-6, IL-11 ve IL-17 zerine yaptėı bir diğer çalışması sonucunda IL-6 ve IL-11' in TME hastalıklarının patogenezinde rol oynadığı ve kondildeki osseöz değişiklikleri indükleyebildiği rapor edilmiştir. Kanayama ve arkadaşları IL-6 ve IL-11' in eklem iinin lavajı ile uzaklaştırılmasının TME tedavisinde klinik sorunların çözülmesine yardımcı olabileceğini belirtmiştir (Kanayama ve ark., 2004). Bir başka çalışmada ise kondildeki osseöz değişimlerde IL-6 ve IL-11' in sinovyal sıvıdaki konsantrasyonlarının arttığı belirtilmektedir (Kanayama ve ark., 2004).

Yine tavşanlarda yapılan bir çalışmada TME rahatsızlıklarında, TNF- $\alpha$ ' nın inflamasyonda anjiogenezis ve kartilaj dejenerasyonuyla yakın ilişkili olduğunu ancak akut dönemde asıl etkili olan sitokinin IL-8 olduğunu söylemektedirler (Sukedai ve ark., 2004).

Kronik inflamatuvar bağ dokusu rahatsızlığı teşhisi konan hastalarda yapılan araştırmada TNF- $\alpha$ ' nın lokal olarak üretiminin kronik bağ dokusu rahatsızlığı olan hastaların TME sinovyumunda görüldüğünü ve sinovyal sıvıda bulunan TNF- $\alpha$ ' nın ağrıyla ilişkili olduğunu belirtmektedir (Nordahl ve ark., 2000).

Tavşan TME' leri üzerinde yapılan bir araştırmada, eklem inflamasyon sürecinde kronik fazda IL-1 $\beta$  ve IL-1RA' nin sinovyal hücreler ve kondrositler tarafından üretildiğini belirtmektedir ( Habu ve ark., 2002).

Hirota ve arkadaşları da tavşanlarda yaptıkları araştırmaları sonucunda, TNF- $\alpha$ 'nın akut fazdan kronik faza kadar TME artritindeki kondrositlerin apoptozisini veya apoptotik nekrozunu kontrol ettiğini öne sürmektedirler (Hirota ve ark., 2006).

2011 yılında yapılan bir araştırmada yazarlar, MMP-1, -3, -13 ve IL-1 $\beta$ 'nin inflamasyonda PGE<sub>2</sub> ve COX-2'yi uyararak TME'deki artiküler kartilaj dokusunun katabolik proseslerinde kritik rol oynadığını ileri sürmektedir (Tanimoto ve ark., 2011).

Kurdowska ve ark. IL-8'in periodontitis oluşumunda önemli bir faktör olduğunu belirtmektedir (Kurdowska ve ark., 2003).

IL-4 ve IL-10'nun da periodontal hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu araştırmacılar tarafından söylenmektedir (Gorska ve ark., 2003). IL-10 periodontal hastalıkların patogeneğinde süpresif olarak anahtar rol oynayan sitokin olduğu tanımlanmıştır. IL-10 eksik olan farelerde yapılan araştırmada farelerin P. Gingivalis etkenli periodontitis oluşumuna duyarlı olduğu görölmüştür (Sasaki ve ark., 2004). Periodontoloji alanında yapılan başka bir araştırmada ilaç kullanımına bağlı gingival büyüme olgularında IL-1 $\alpha$ , IL-6 ve IL-8'nin önemli rol oynadığı belirtilmiştir (Ruhl ve ark., 2004). IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  periodontitis ve oral kanserler gibi oral kavitedeki inflamatuvar hastalıklarda gözlenmiştir (Rhodus ve ark., 2005a; 2005b; 2006; Brailo ve ark., 2006; Tobón-Arroyave ve ark., 2008; Zhang ve ark., 2008; Teles ve ark., 2009; Brailo ve ark., 2012). Araştırmacılar periodontal rahatsızlığı olan hastalardan alınan dişeti oluğu sıvısında IL-18 seviyesi yüksek bulunduğunu ve periodontal destruksiyon açısından önemli bir faktör olduğunu belirtmektedir (Pradeep ve ark., 2009).

Endodonti alanında da son yıllarda sitokinlerle ilgili araştırmalar göze çarpmaktadır. İnsan dişlerinin pulpalarını inceleyen araştırmacılar, IL-1 $\beta$  tarafından uyarılan uPA (ürokinaz plazminojen aktivatörü) sekresyonunun pulpa inflamasyonunun erken safhasında payı olabileceğini vurgulamaktadır (Kamio ve ark., 2007). Fareler üzerinde yapılan bir araştırmada, IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$ 'nın erken inflamasyon reaksiyonunda üretilerek dental pulpa stem hücreleri (DPSC)'nin mineralizasyonunu indüklediği bunun da doku iyileşmesi ve konak savunmasında önemli bir mekanizma olduğunu belirtilmiştir (Yang ve ark., 2012).



Endodontik tedavide kullanılan MTA' nın IL-1 $\beta$  ve IL-8 sekresyonunu artırabildiğini bu yüzden biyolojik avantajlarının yanı sıra MTA' nın bu özelliğinin de göz önünde bulundurulması gerektiği sonucu çıkmıştır (Cavalcanti ve ark., 2011).

Hastalardan alınan periapikal lezyonları inceleyen araştırmacılar, periapikal lezyonlardaki mononükleer hücrelerin IL-8' in önemli bir kaynağı olduğuna işaret etmekte ve bu sitokinin inflamasyon sürecinde periapikal dokudaki çeşitli hücreleri etkileyerek inflamasyonda önemli bir medyatör olabileceğini belirttiktedirler (Lukic ve ark., 2006).

Sitokinler oral ve maksillofasiyal cerrahinin de araştırma konusu olmuştur. Sitokinlerin oral cerrahi işlemlerinin doğurduğu stresle ilgisi araştırılmıştır. Operasyon sırasında ve daha sonrasında TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-8 miktarlarında anlamlı bir farklılaşma gözlenmemiş iken IL-6 önemli miktarda artmıştır. Araştırmacılar IL-6' nın cerrahi stres yoğunluğunu yansıttığını düşünmektedirler (Nakano ve ark., 2003). Başka bir çalışmada plazmadaki IL-6 seviyesinin yüksek olması oral ve maksillofasiyal cerrahi sonrası ateşe sebep olabileceğini göstermiştir (Miyawaki ve ark., 1998).

Distraksiyon osteogenezis (DO) uygulanan farelerde yapılan araştırmada, distraksiyon sırasında pirimitif mezenşimal hücrelerin olgun osteoblastlara dönüşmesinde IL-6' nın etkili olduğu belirtilmiştir (Cho ve ark., 2007). DO uygulanan koyun mandibularında BMP-2 ve BMP-4 incelenmiş ve DO sürecinde remodeling ve formasyonda önemli rolleri üstlendikleri görülmüştür (Farhadieh ve ark., 2004).

Dental implantlarla da ilgili sitokin araştırmaları literatürde karşımıza çıkmaktadır. Petkovic ve ark. (2010) gönüllü hastaları, klinik olarak sağlıklı, erken dönem mukozitis ve ilerlemiş mukozitis olarak gruplandırarak yapmış oldukları araştırmada, periimplant oluşu sıvısında (PICF) sitokin ve kemokin (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , MIP-1 $\alpha$  ve IL-8) değerlerine bakılmış. Kontrol grubundaki IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , MIP-1 $\alpha$  ve IL-8 değerleri mukozitisli diğer iki gruptan anlamlı derecede düşük bulunmuş. Bu sitokinlerin PICF daki ortalama değerleri erken dönem mukozitisli hastalardakine göre ileri derecede mukozitisli hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuş. Sonuç olarak araştırmacılar PICF daki IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , MIP-1 $\alpha$  ve IL-8 sitokinlerinin implant başarısızlığında rol oynayan prognostik markerlar olabileceğini belirttiktedir (Petkovic ve ark., 2010). Başka bir çalışmada IL-12 ve TNF- $\alpha$  seviyeleri

ilerlemiş periimplantitiste, başlangıç aşamasında olan periimplantitisten ve mukozitisten daha yüksek düzeyde görülürken, sağlıklı dokularda IL-4' ün yüksek olduğu belirtilmiştir (Duarte ve ark., 2009). Proinflamatuvar sitokinlerin spesifik patojenlerle ilişkisini inceleyen bir çalışmada dental implant çevresindeki sitokin seviyelerinin dişe göre daha yüksek olduğu ancak sitokin üretiminin bakteri oluşumuyla ilgili olmadığı belirtilmiştir (Nowzari ve ark., 2008).

Ortodonti alanında da sitokinlerle ilgili araştırmalar son zamanlarda hız kazanmıştır (Bletsa ve ark., 2006; Lee ve ark., 2009; Teixeira ve ark., 2010). Fareler üzerinde yapılan bir araştırmada IL-12' nin mekanik diş hareketinin inhibisyonunun yanında bu hareket sırasında kök rezorbsiyonuna neden olduğuna işaret etmektedir (Yoshimatsu ve ark., 2012). Yine fareler üzerinde yapılan bir araştırmada, TNF reseptör tip 1 aracılığıyla olan TNF sinyalinin mekanik hareketler sırasında osteoklast mekanizması üzerinde önemli rol üstlendiği belirtilmektedir (Andrade ve ark., 2007). Başka bir çalışmada ortodontik diş hareketi sırasında diş oluşu sırasında P maddesi ve IL-1 $\beta$ ' nin artış gösterdiği vurgulanmıştır (Yamaguchi ve ark., 2006).

Maksillofasiyal cerrahi alanında odontojen kistler ve tümörlerle ilgili sitokin çalışmaları da mevcuttur. Çene kistlerinin büyüme ve gelişmesinde, intrakistik basıncın ve kist çevresindeki kemik rezorbsiyonunun etkili olduğundan yola çıkan araştırmacılar bunun altında yatan etkinin prostoglandinler, proteinazlar ve sitokinler gibi lokal kemik rezorbe edici faktörler olduğunu düşünmüşlerdir. Oka ve ark. (2005)' nin çalışması OKK' in gelişmesinde rolü olan pozitif basıncın IL-1 $\alpha$ ' nin epitel hücre proliferasyonunu stimüle etmesinden dolayı olduğunu göstermiştir. Başka bir araştırmada çenedeki kistlerin çevresinde oluşan kemik formasyonunun intrakistik negatif basınç tarafından stimüle edilebileceği belirtilmiştir (Zhao ve ark., 2011).

Ninomiya ve ark. (2002) yaptıkları araştırmada marsüpyalizasyon sonucu kistin küçülmesinde IL-1 $\alpha$  üretiminin ve epitelyal hücre proliferasyonunun azalmasının da etkili olduğunu düşünmüşlerdir. Suyama ve ark (2008) marsüpyalizasyon sonrası OKK lerin epitelindeki IL-1 $\alpha$ , IL-1RI ve IL-1RA' nin seviyeleri değiştiği için, IL-1 $\alpha$ ' nin epitelyal hücreler üzerindeki etkilerinin azalabileceği belirtmektedirler. Suyama ve ark. (2009) bir sonraki araştırmasında marsüpyalizasyon öncesi ve sonrasında yaptıkları değerlendirmede, keratinosit gelişme faktörü (KGF) ve bunun reseptörünün (KGFR) OKK epitel hücrelerinde

kritik rol oynadığı ve OKK' teki fibroblastların KGF üretiminin IL-1 $\alpha$  tarafından regüle edildiği vurgulanmaktadır.

Odontojenik tümörlerde sitokin seviyelerini inceleyen araştırmacılar, özellikle intrakistik sıvılardaki osteolitik sitokinlerin ya da hücreler tarafından üretilen sitokin seviyelerinin ameloblastoma ve keratokistik odontojenik tümörün büyümesinde önemli rol oynadığını vurgulamaktadır. (Pripatnanont ve ark., 1998; Kubota ve ark., 2001; Ninomiya ve ark., 2002).

Kubota ve ark. (2001) ameloblastoma ve odontojenik keratokistte IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyelerini karşılaştırmış ve IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  düzeylerinin ameloblastomalarda kistlere göre daha düşük, IL-6 düzeyinin ise oldukça yüksek olduğunu bulmuşlardır. TNF- $\alpha$  düzeyinde ise anlamlı bir farklılık görememişlerdir. Sengüven ve Oygür (2011) ise ameloblastoma ve keratokistik odontojenik tümörü yüksek rekürrens oranları ve büyüme potansiyelleri açısından değerlendirmiş ve kemik remodelasyonunda etkili olan IL-1 $\alpha$  ve IL-6' nın bu tümörlerin agresif davranmasında önemli rol üstlendiğine işaret etmişlerdir (Sengüven ve Oygür, 2011).

Dentigeröz kistle ameloblastomayı karşılaştıran araştırmacılar CD10 ve osteopontinin bu lezyonlardaki etkisini incelemişlerdir. Yüksek CD10 ve osteopontin salınımının dentigeröz kistlerde neoplastik potansiyali, unikistik ve multikistik ameloblastomada lokal invaziv davranışı ve yüksek rekürrens oranını destekleyebileceği belirtilmiştir (Masloub ve ark., 2011).

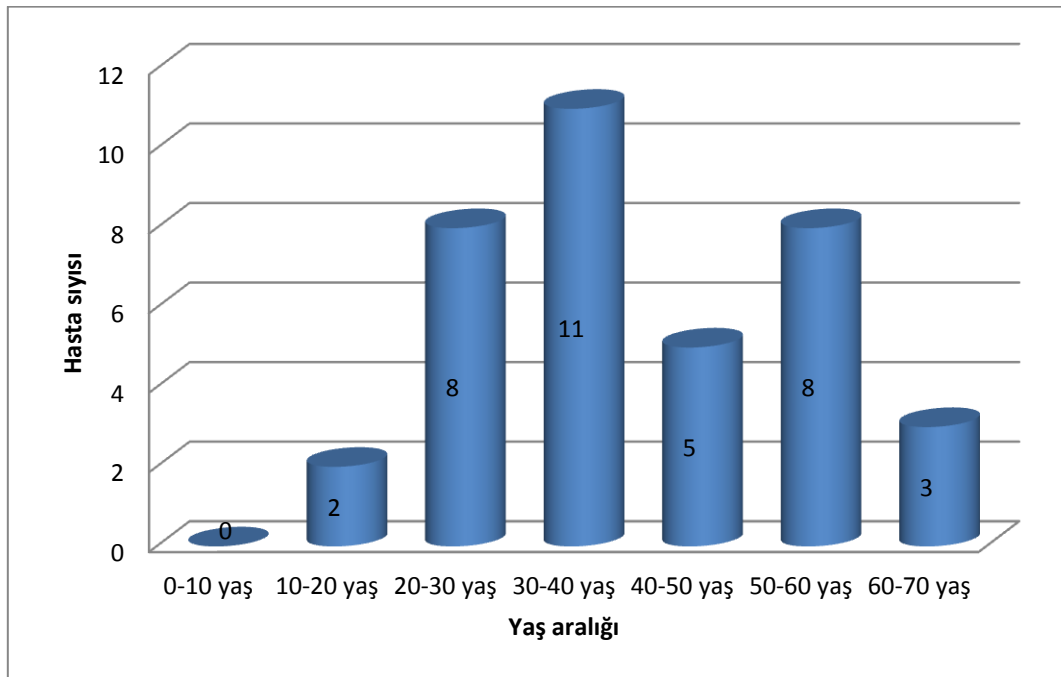
Kondroblastoma ve santral dev hücreli tümör lezyonlu hastalarda yapılan araştırmada IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$  ve özellikle IL-6' nın kondroblastomanın lokal inflamasyonunda önemli rolü olduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar uygulanabilecek anti-sitokin terapisinin kondroblastomalı hastalar için yeni bir cerrahisiz tedavi olabileceğini vurgulamaktadır (Uchikawa ve ark., 2009).

Kumamoto ve Ooya (2005) diş germleri ile benign ve malign ameloblastomalarda TNF- $\alpha$ ' nın odontojenik epitelde hücre diferansiyasyonuna neden olabileceğini belirtmişlerdir (Kumamoto ve Ooya, 2005).

### 3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma için Şubat 2010 ve Eylül 2011 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı' na başvuran 48 hastadan aspirasyon sıvısı toplandı. Bu numunelerin 14' ü radiküler kist, 10' u rezidüel kist, 12' si dentigeröz kist ve 12' si odontojenik keratokistti. Ancak numunelerin 8'i vizköz, 3'ü yetersiz miktarda olduğu için ölçüm yapılamadı ve çalışma dışında bırakıldı. Sonuç olarak 10 radiküler, 8 rezidüel, 10 dentigeröz, 9 odontojenik keratokist olmak üzere toplam 37 hasta çalışma kapsamına alındı.

Hastaların hiç birinde sistemik bir rahatsızlık yoktu. 16' sı erkek 21' i kadın olan hastaların yaş ortalaması  $39.97 \pm 13.05$ ' tir (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Hastaların yaş dağılımı

Klinik ve radyolojik olarak kist ön tanısı konulan lezyonlar histopatolojik olarak kist tanısı konulduktan sonra çalışmaya dahil edildi. Lezyonların 17' si maksillada 20' si mandibula bulunmaktaydı. Maksilladaki lezyonların 7' si radiküler, 4' ü rezidüel, 1' i dentigeröz, 5' i keratokist; mandibuladaki lezyonların 3' ü radiküler, 4' ü rezidüel, 9' u dentigeröz, 4' ü keratokistti (Tablo 3.1).

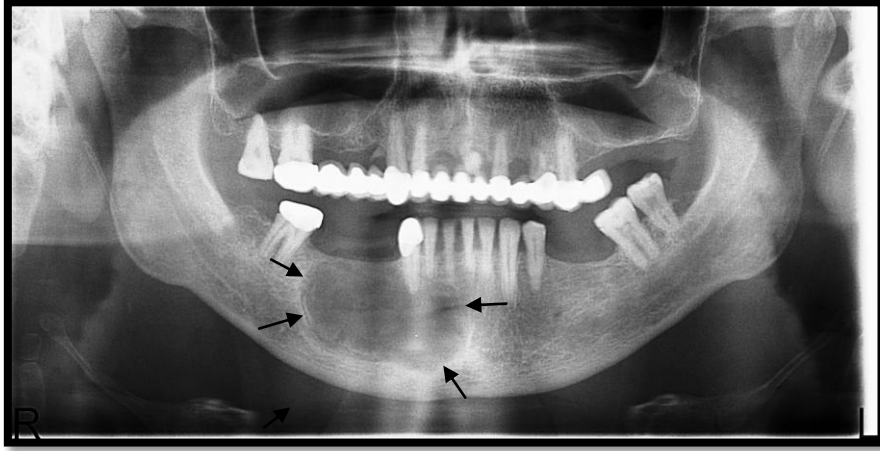
**Tablo 3.1.** Hasta bilgileri ve kistlerin dağılımı

Hasta no	Cinsiyet	Yaş	Lokalizasyon	Kist tipi	Kist çapı(cm)
1	E	27	Maksilla	Radiküler	3.0
2	K	28	Maksilla	Radiküler	2.0
3	K	29	Maksilla	Rezidüel	1.5
4	E	37	Mandibula	Radiküler	1.5
5	E	33	Maksilla	Keratokist	2.5
6	E	47	Maksilla	Rezidüel	2.0
7	E	45	Mandibula	Dentigeröz	4.0
8	E	19	Mandibula	Keratokist	4.5
9	K	23	Mandibula	Dentigeröz	3.0
10	K	38	Maksilla	Radiküler	2.0
11	K	28	Mandibula	Rezidüel	2.0
12	E	20	Mandibula	Radiküler	2.5
13	E	60	Maksilla	Rezidüel	3.0
14	K	42	Maksilla	Keratokist	5.0
15	E	34	Mandibula	Dentigeröz	3.5
16	K	45	Mandibula	Keratokist	2.5
17	E	31	Mandibula	Dentigeröz	2.0
18	E	37	Mandibula	Dentigeröz	3.0
19	E	52	Maksilla	Radiküler	4.0
20	K	62	Maksilla	Rezidüel	4.0
21	K	57	Mandibula	Rezidüel	4.0
22	K	31	Maksilla	Radiküler	3.5
23	K	36	Mandibula	Dentigeröz	2.0
24	K	22	Mandibula	Rezidüel	2.0
25	K	54	Mandibula	Radiküler	3.0
26	K	53	Maksilla	Keratokist	4.0
27	K	39	Maksilla	Keratokist	2.0
28	K	30	Maksilla	Radiküler	1.5

**Tablo 3.1. devam** Hasta bilgileri ve kistlerin dağılımı

Hasta no	Cinsiyet	Yaş	Lokalizasyon	Kist tipi	Kist çapı(cm)
29	K	34	Mandibula	Keratokist	1.5
30	K	51	Mandibula	Dentigeröz	3.0
31	K	61	Mandibula	Keratokist	3.0
32	E	61	Maksilla	Radiküler	2.0
33	E	57	Maksilla	Keratokist	2.5
34	K	21	Mandibula	Dentigeröz	2.5
35	E	37	Mandibula	Rezidüel	1.5
36	E	55	Mandibula	Dentigeröz	3.5
37	K	43	Maksilla	Dentigeröz	2.5

Kist ebatları belirlenirken panoramik radyografi kullanıldı. Çapı 3 cm ve daha üzeri olanlar “büyük kist”, 3 cm’ in altı “küçük kist” olarak kabul edildi (Şekil 3.2, 3.3, 3.4 ve 3.5).



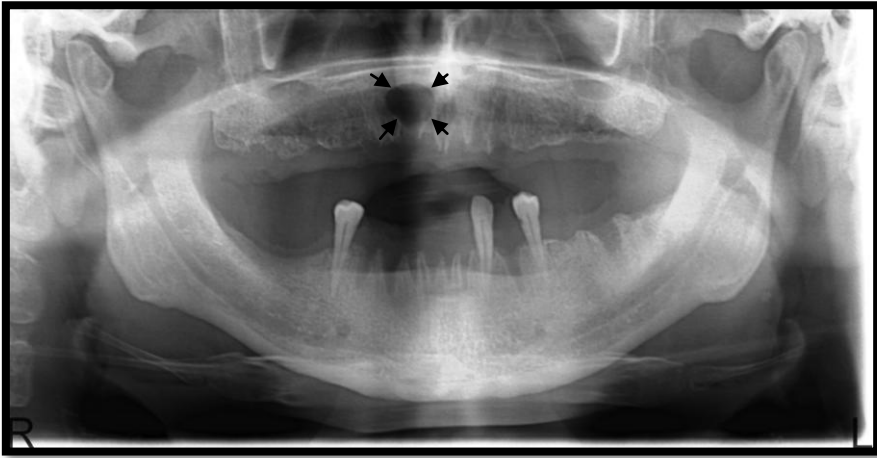
**Şekil 3.2** Büyük keratokist



Şekil 3.3 Küçük radiküler kist



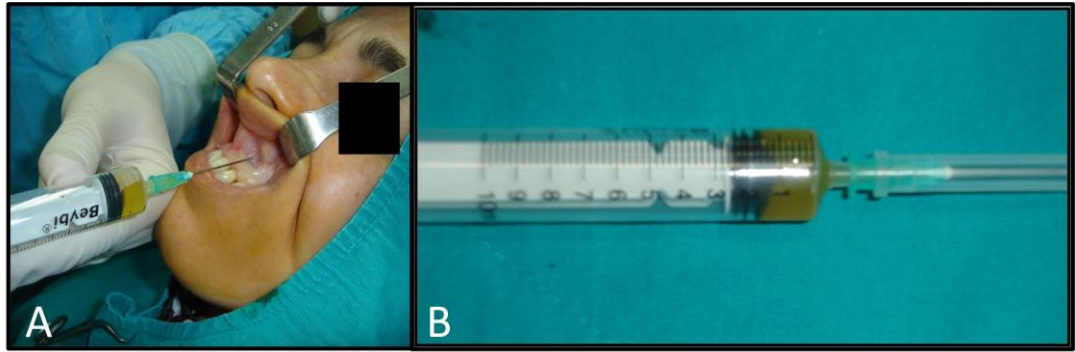
Şekil 3.4 Büyük dentigeröz kist



Şekil 3.5 Küçük rezidüel kist

### 3.1. Örneklerin Toplanması

Cerrahi işlemlerden önce lezyon içine 18 gojluk iğne ile girilip 1,5-2 cc' lik sıvı aspire edildi (Şekil 3.1.1). Daha sonra bu sıvılar ependorf tüplere aktarıldı. Bunu takiben tüp üzerine hasta bilgileri işlenerek -80°C' de saklandı. Kistlerin 34 tanesine enükleasyon, 3 tanesine marsüpyalizasyon tedavisi uygulandı. Tedavi planlaması yapılırken kist büyüklüğü, lokalizasyonu ve hasta kooperasyonu göz önünde bulunduruldu. Büyük radiküler ve keratokistlerde kiste komşu olan devital dişlere kök kanalı tedavisi yapıp apikal rezeksiyon işlemi uygulandı. Tedaviler lokal anestezi altında yapıldı. 1 hastanın koopere olamaması nedeniyle genel anestezi tercih edildi. Operasyon sonrası kist kaviterine herhangi bir uygulama yapılmadan primer olarak kapatıldı. Sadece bir vakaya defektin büyüklüğü göz önüne alınıp simfizden alınan otojen greft uygulanarak titanyum meshle desteklendi. Ameliyat sonrası tüm hastalara uygun antibiyotik, analjezik ve ağız gargarası reçete edildi.



Şekil 3.1.1.A) Kistik sıvı aspirasyonu B) Aspire edilmiş kist sıvısı

### 3.2. Kist Sıvılarının Sitokin Analizleri

Toplanan kist sıvılarında IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  analizleri Samsun Veteriner Kontrol Enstitüsü Viroloji Laboratuvarı' nda yapıldı. Analizler, araştırılacak sitokinlere özgü ELISA kitleri (Invitrogen Corporation 542 Flynn Road, Camarillo, CA 93012) kullanılarak gerçekleştirildi (Şekil 3.2.1.A).





Şekil 3.2.1.A) korumalı kutusunda ELISA kitlerinden bir örnek B) analiz için kullanılan ELISA yıkayıcı C) inkübatör cihazı D) plate içeriklerinin analizini yapan ELISA okuyucu

Platelerin yıkama işlemi Biotek ELx50 ELISA yıkayıcıda işlem gördü (Şekil 3.2.1.B). İnkübasyon için kullanılan cihaz “Heidolph Inkubator 1000” isimli “orbital shaker” dı (Şekil 3.2.1.C). Tüm kitlerde analizler öncesi reaktifler oda ısısına getirildi ve kitlerin prospektüsünde bildirilen çalışma dilüsyonlarıyla, standartların  $\frac{1}{2}$ ’ lik seri dilüsyonları hazırlandı. IL-1 $\beta$  kiti (tablo 3.2.1) için analizlerin yürütüleceği spesifik monoklonal antikorlarla kaplı plate yuvalarına standart, örnek veya kontrol çözeltileri 50  $\mu$ L ilave edilip, blank hariç tüm yuvalara 100  $\mu$ L biotin konjugat çözeltilisi eklenerek oda ısısında 2 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra plate içerikleri dökülüp plateler yıkama çözeltilisi ile dörder kez yıkandı ve spesifik bağlanma yapamayan biotin konjugatı ve örnekler atıldı. Blank hariç tüm yuvalara 100’er  $\mu$ L streptavidin HRP çalışma çözeltilisi eklenerek oda ısısında 30 dk inkübasyonla streptavidin-peroksidaz HRP-biotin bağlanması sağlandı. 30 dk sonunda plate içerikleri boşaltıldı ve bağlanamayan streptavidin-HRP’lerin atılabilmesi için plaklar dörder kez yıkama çözeltilisi ile yıkandı. Her yuvaya 100  $\mu$ L substrat çözeltilisi ilave edilip oda ısısında ve karanlıkta inkübasyona IL-1 $\beta$  için 25 dk bırakıldı. İnkübasyon sonunda enzim reaksiyonu 100 $\mu$ L stop solüsyonu ile durduruldu. Plate içindeki yuvaların absorbansları ELISA okuyucuda (Biotek-ELx 800) 450 nm’ de okundu (Şekil 3.2.1.D).

**Tablo 3.2.1** IL-1 $\beta$  kitinin içeriği

Reaktif	96' lık test kiti
Hu IL-1 $\beta$ Standart, rekombinant Hu IL-1 $\beta$ .	2 küçük şişe
Standart dilüe edici tampon madde. 8 mM sodyum azid içerir; her şişede 25mL.	1 şişe
Hu IL-1 $\beta$ antibody kaplı çukurlar, her plakta 96 çukur.	1 plak
Hu IL-1 $\beta$ Biotin konjugatı (biotinle işaretli anti IL-1 $\beta$ ). 8mM sodyum azid içerir; her şişe 11mL.	1 şişe
Streptavidin peroksidaz (HRP), (100x) konsantresi. %0.05 Proclin® 300 içerir, her şişede 0,125 mL.	1 şişe
Sreptavidin peroksidaz (HRP) sulandırıcısı. %0.05 Proclin® 300 içerir, her şişede 25 mL.	1 şişe
Yıkayıcı tampon konsantresi (25x); her şişede 100mL.	1 şişe
Stabilize kromojen, tetrametilbenzidin (TMB); her şişede 25 mL.	1 şişe
Stop solüsyonu; her şişe 25 mL.	1 şişe
Plak kapatıcıları, yapışkan stripler.	3

TNF- $\alpha$  kiti (tablo 3.2.2) için analizlerin yürütüleceği spesifik monoklonal antikorlarla kaplı plate yuvalarına blank hariç olmak üzere 50  $\mu$ L inkübasyon buffer ilave edildi. Yine blank hariç yuvalara 100  $\mu$ L standart, örnek veya kontrol çözeltilerinden eklenerek oda ısısında 2 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra plate içerikleri dökülüp plateler yıkama çözeltisi ile dörder kez yıkandı ve spesifik bağlanma yapamayan örnekler atıldı. Blank hariç tüm yuvalara 100'er  $\mu$ L biyotin konjugat eklenerek oda ısısında 60 dk inkübasyona bırakıldı. Yine 60 dk sonunda plate içerikleri boşaltıldı ve bağlanmamış olan biyotin konjugatların atılabilmesi için plateler dörder kez yıkama çözeltisi ile yıkandı. Blank hariç tüm yuvalara 100'er  $\mu$ L streptavidin- HRP çalışma çözeltisi eklenerek oda ısısında 30 dk inkübasyonla streptavidin-HRP-biotin bağlanması sağlandı. 30 dk sonunda plate içerikleri boşaltıldı ve bağlanamayan streptavidin-peroksidaz HRP' lerin atılabilmesi için plaklar dörder kez yıkama çözeltisi ile yıkandı. Her yuvaya 100  $\mu$ L substrat çözeltisi ilave edilip oda ısısında ve 30 dk karanlıkta inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda enzim reaksiyonu 100 $\mu$ L stop solüsyonu ile durduruldu. Plate içindeki yuvaların absorbansları ELISA okuyucuda (Biotek-ELx 800) 450 nm' de okundu.

**Tablo 3.2.2** TNF- $\alpha$  kitinin içeriği

Reaktif	96'lık test kiti
Hu TNF- $\alpha$ Standart, rekombinant Hu TNF- $\alpha$ .	2 küçük şişe
Standart dilüe edici tampon madde. 8 mM sodyum azid içerir; her şişede 25mL.	1 şişe
İnkübasyon tampon maddesi, 8mM sodyum azid içerir; her şişede 11 mL.	1 şişe
Hu TNF- $\alpha$ antibody kaplı çukurlar, her plakta 96 çukur.	1 plak
Hu TNF- $\alpha$ Biotin konjugatı, (biotinle işaretli anti-Hu TNF- $\alpha$ ). 8mM sodyum azid içerir; her şişe 11mL.	1 şişe
Streptavidin peroksidaz (HRP), (100x) konsantresi. 1.3 mM timol içerir; her şişede 0.125 mL.	1 şişe
Sreptavidin peroksidaz (HRP) sulandırıcısı. 1.3 mM timol ve %0.05 Proclin® 300 içerir; her şişede 25 mL.	1 şişe
Yıkayıcı tampon konsantresi (25x); her şişede 100mL.	1 şişe
Stabilize kromojen, tetrametilbenzidin (TMB); her şişede 25 mL.	1 şişe
Stop solüsyonu; her şişe 25 mL.	1 şişe
Plak kapatıcıları, yapışkan stripler.	3

IFN- $\gamma$  kiti (tablo 3.2.3) (Şekil 3.2.2) için analizlerin yürütüleceği spesifik monoklonal antikorlarla kaplı plate yuvalarına blank hariç olmak üzere 50  $\mu$ L inkübasyon buffer eklendi. Buna ilaveten plate yuvalarına standart, örnek veya kontrol çözeltileri 50  $\mu$ L ilave edilip, blank hariç tüm yuvalara 50  $\mu$ L biotin konjugat çözeltisi eklenerek oda ısısında 90 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra plate içerikleri dökülüp plateler yıkama çözeltisi ile dörder kez yıkandı ve spesifik bağlanma yapamayan biotin konjugatı ve örnekler atıldı. Blank hariç tüm yuvalara 100'er  $\mu$ L streptavidin HRP çalışma çözeltisi eklenerek oda ısısında 45 dk inkübasyonla streptavidin-HRP-biotin bağlanması sağlandı. 45 dk sonunda plate içerikleri boşaltıldı ve bağlanamayan streptavidin-HRP'lerin atılabilmesi için plaklar dörder kez yıkama çözeltisi ile yıkandı. Her yuvaya 100  $\mu$ L substrat çözeltisi ilave edilip oda ısısında ve karanlıkta inkübasyona IL-1 $\beta$  için 30 dk bırakıldı. İnkübasyon sonunda enzim reaksiyonu 100  $\mu$ L stop solüsyonu ile durduruldu. Plate içindeki yuvaların absorbanları ELISA okuyucuda (Biotek-ELx 800) 450 nm' de okundu.

**Tablo 3.2.3** IFN- $\gamma$  kitinin içeriği

Reaktif	96' lık test kiti
Hu IFN- $\gamma$ Standart, rekombinant Hu IFN- $\gamma$ . %0.1' lik sodyum azid içerir.	2 küçük şişe
Standart dilüe edici tampon madde. %0.1' sodyum azid içerir; her şişede 25mL.	1 şişe
Antibody kaplı çukurlar, 12 x 8 çukur stripler.	1 plak
İnkübasyon tampon maddesi, 8mM sodyum azid içerir; her şişede 12 mL.	1 şişe
Hu IFN- $\gamma$ Biotin konjugatı (biotinle işaretli anti IFN- $\gamma$ ). %0.1'ik sodyum azid içerir; her şişede 6 mL.	1 şişe
Streptavidin HRP (100x). 3.3 mM timol içerir; her şişede 0.125 mL.	1 şişe
Sreptavidin-HRP sulandırıcısı. 3.3 mM timol içerir; her şişede 25 mL.	1 şişe
Yıkayıcı tampon konsantresi (25x); her şişede 100mL.	1 şişe
Stabilize kromojen, tetrametilbenzidin (TMB); her şişede 25 mL.	1 şişe
Stop solüsyonu; her şişe 25 mL.	1 şişe
Plak kapatıcıları, yapışkan stripler.	3



**Şekil 3.2.2** IFN- $\gamma$  kiti içeriği

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 10 radiküler, 8 rezidüel, 10 dentigeröz, 9 keratokist olmak üzere 37 odontojen kist dahil edilmiştir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1 Kist tiplerinin dağılımı

Spektrofotometrede elde edilen absorbands değeri kitlerin kullanım prospektüsünde verilen değere göre Curve Expert bilgisayar programı kullanılarak pg/ml' ye çevrilmiştir. Bütün numuneler standart eğri içinde yer aldığından ölçülebildi. Sadece IFN- $\gamma$  standartlarının en yoğun olan en üst sırası spektrofotometrede okunamadı. Ancak bu aralıkta örneklerin absorbands değeri olmadığından göz ardı edilmesinde sakınca görülmedi.

Veriler değerlendirilirken aşağıdaki ilişkilere bakılmıştır:

- 1) Tipleri önemsenmeksizin kist ebatları ve içerdiği sitokin miktarları
- 2) Her kist tipindeki kist ebatları ile içerdiği sitokin miktarı
- 3) Kist ebatları ve içerdiği sitokin tipi
- 4) Her kist tipi ile içerdiği sitokin tiplerinin miktarı

İstatistiksel analizlerde Minitab (MINITAB Statistical Software, Release 13.20, Minitab Inc. State College, PA, USA) programı kullanılmıştır.

Çalışmada elde edilen veriler ilk önce normallik varsayımı açısından test edilmiştir. Shapiro-Wilk testi neticesinde ölçüm değerlerinin normal dağılış göstermediği belirlenmiştir ( $p=0,012$ ). Parametrik testlere ait gerekli varsayım sağlanmadığı için çalışmada 2 grup kıyaslamalarında Mann-Whitney U testi, üç ve daha fazla gruplar arasındaki farklılıkları ortaya koymak amacıyla Kruskal Wallis H testi ve Dunn çoklu karşılaştırma testi uygulanmıştır. Çalışmada kullanılan istatistiksel hesaplamaların tümü MINITAB istatistik paket programında yapılmıştır (Minitab 13.20 V, 2000).

Kist büyüklüğü ile sitokin miktarları arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için Kruskal Wallis testi kullanılmıştır (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1** Kist ebatları ve içerdiği sitokin miktarı

	Kist boyutu	N	Median	p-değeri
IL-1 $\beta$	Büyük kist	17	99,3	0,395
	Küçük kist	20	61,7	
	Total	37		
TNF- $\alpha$	Büyük kist	17	47,8	0,071
	Küçük kist	20	63,4	
	Total	37		
IFN- $\gamma$	Büyük kist	17	2,200	0,166
	Küçük kist	20	3,400	
	Total	37		

Yapılan çalışmada kistlerin tipleri önemsizdir sadece ebatları ile sitokin değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde TNF- $\alpha$  ( $p=0,395$ ) , IL-1 $\beta$  ( $p=0,071$ ), IFN- $\gamma$  ( $p=0,166$ ) değerleri açısından büyük kist ile küçük kist grupları arasında herhangi bir anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Kist tipindeki ebatlar ile sitokin değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde; radiküler, rezidüel, dentigeröz ve keratokistlerdeki değerler sırasıyla tablo 4.2, 4.3, 4.4 ve 4.5' de verilmiştir.

**Tablo 4.2** Rradiküler kistlerde ebatlara göre sitokin miktarı

	Kist boyutu	N	Median	p-değeri
IL-1 $\beta$	Büyük kist	4	184,10	0,033 *
	Küçük kist	6	50,75	
	Total	10		
TNF- $\alpha$	Büyük kist	4	186,55	0,088
	Küçük kist	6	62,30	
	Total			
IFN- $\gamma$	Büyük kist	4	4,45	0,592
	Küçük kist	6	4,85	
	Total	10		

\*P < 0,05

Radiküler kistlerde sadece IL-1 $\beta$  değeri ebatlara göre anlamlı farklılık göstermiştir. Buna göre büyük ebatlı radiküler kistlerde IL-1 $\beta$  düzeyinin fazla olduğu bulunmuştur. TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  değerine değişiklik gözlenmemiştir.

**Tablo 4.3** Rezidüel kistlerde ebatlara göre sitokin miktarı

	Kist boyutu	N	Median	p-değeri
IL-1 $\beta$	Büyük kist	3	56,90	0,773
	Küçük kist	5	51,65	
	Total	8		
TNF- $\alpha$	Büyük kist	3	63,60	0,564
	Küçük kist	5	39,65	
	Total	8		
IFN- $\gamma$	Büyük kist	3	1,70	0,564
	Küçük kist	5	6,00	
	Total	8		

Rezidüel kistlerde TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IFN- $\gamma$  düzeylerinin kist ebatlarıyla değişmediği gözlemlendi.

**Tablo 4.4** Dentigeröz kistlerde ebatlara göre sitokin miktarı

	Kist boyutu	N	Median	p-değeri
IL-1 $\beta$	Büyük kist	6	181,55	0,670
	Küçük kist	4	98,25	
	Total	10		
TNF- $\alpha$	Büyük kist	6	30,20	0,033*
	Küçük kist	4	91,20	
	Total	10		
IFN- $\gamma$	Büyük kist	6	1,40	0,286
	Küçük kist	4	3,00	
	Total	10		

\* P < 0,05

Dentigeröz kistlerde sadece TNF- $\alpha$  değeri ebatlarına göre anlamlı farklılık göstermiştir. Buna göre büyük ebatlı dentigeröz kistlerde TNF- $\alpha$  düzeyinin az olduğu belirlenmiştir.

**Tablo 4.5** Keratokistlerde ebatlara göre sitokin miktarı

	Kist boyutu	N	Median	p-değeri
IL-1 $\beta$	Büyük kist	4	112,20	0,462
	Küçük kist	5	73,70	
	Total	9		
TNF- $\alpha$	Büyük kist	4	19,60	0,221
	Küçük kist	5	38,70	
	Total	9		
IFN- $\gamma$	Büyük kist	4	3,25	1,000
	Küçük kist	5	3,20	
	Total	9		

Keratokistlerde IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , ve IFN- $\gamma$  düzeylerinin kist ebatlarıyla değişmediği gözlemlendi.



Kist ebatları ve içerdiği sitokin tipi arasındaki ilişkiyi belirlemek için her iki grupta da Kruskal Wallis testi ile Dunn çoklu karşılaştırma testi kullanıldı (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6** Kist ebatı sitokin tipi

Büyük kistler	Küçük kistler
IL-1 $\beta$ – TNF- $\alpha$	IL-1 $\beta$ – TNF- $\alpha$
IL-1 $\beta$ – IFN- $\gamma$ *	IL-1 $\beta$ – IFN- $\gamma$ *
TNF- $\alpha$ – IFN- $\gamma$ *	TNF- $\alpha$ – IFN- $\gamma$ *

\* P < 0.001

Yapılan karşılaştırmalar neticesinde IFN- $\gamma$  sitokin tipine ait ölçüm değerleri her iki grup karşılaştırmasında da diğer sitokin tiplerinden anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir (P<0,001). TNF- $\alpha$  ile IL-1 $\beta$  değerleri arasında büyük ve küçük kistlerde herhangi farklılık tespit edilememiştir.

Kist tipleri arasında sitokin miktarları açısından farklılıklar Kruskal Wallis testi ile incelenmiş olup, kist tipleri arasındaki farklılıkların anlamlı olması durumunda kist tipleri arasında farklılık ise Dunn test ile belirlenmiştir (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7** Kist tipi ve sitokin miktarları arasındaki ilişki

Sitokinler	Kist tipleri								p-değeri
	Radiküler		Rezidüel		Dentigeröz		Keratokist		
	n	Medyan (pg/ml)	n	Medyan (pg/ml)	n	Medyan (pg/ml)	n	Medyan (pg/ml)	
IL-1 $\beta$	10	85,20	8	56,90 a	10	162,45 a	9	101,80	0,221
TNF- $\alpha$	10	95,85b	8	53,25	10	48,10	9	32,20 b	0,091
IFN- $\gamma$	10	4,45 c	8	3,90	10	1,85 c	9	3,20	0,226

a) Rezidüel-dentigeröz kist arasındaki ilişki b)Radiküler-keratokist arasındaki ilişki c)Radiküler-dentigeröz kist arasındaki ilişki

Buna göre; radiküler kistlerdeki TNF- $\alpha$  düzeylerinin keratokistlere göre daha yüksek olduğu belirlendi (p=0,019). Dentigeröz kistlerdeki IL-1 $\beta$  düzeylerinin rezidüel kistlere oranla daha yüksek olduğu görüldü (p=0,049). Radiküler kist tipindeki IFN- $\gamma$  düzeylerinin dentigeröz kist tipine göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0,047).

## 5.TARTIŞMA

Odontojen kistlerin gelişimi hidrostatik ve ozmotik basınç teorileri ile tam olarak açıklanamamaktadır. Bu nedenle kist büyümesinin hücresele yönü ve kemik yıkımının biyokimyası göz ardı edilmektedir (Meghji ve ark., 1989). Bu konudaki yeni çalışmalar kist sıvılarının, hidrostatik etkilerinin tersine daha çok iltihabi eksüda olduğunu ve moleküler ağırlığı fazla olan protein içerdiğini göstermiştir. Kist sıvısının içinde bulunan diğer maddeler kolesterol, eritrosit yıkıntıları, iltihap hücreleri, epitel hücreleri ve fibrindir. Yeni görüşe göre, ozmotik gerilim ile elde edilen basınç, kist duvarının yarı geçirgen özelliği sonucu dışardan içeriye sıvı transferi olup birikmesi ile değil, kistin içeriğinden kaynaklanmaktadır (Türker ve Yücetaş, 2004).

Kemik, özelleşmiş bağ dokusudur ve osteoklast, osteoblast ve osteositlerin düzenli faaliyetlerine göre remodele olur. Kemik remodelasyonunda kemik apozisyonu ve rezorpsiyonu arasında iki farklı hücre tipinin dengesi söz konusudur. Bunlar osteoklastlar ile osteoblastlardır (Theoleyre ve ark., 2004). Osteoblastlar mezenşimal orjinlidir ve kemik apozisyonundan sorumludur. Geliştikçe kemik matriksinde hapsolür. Osteoklastlar ise kemik rezorpsiyonundan sorumlu tek hematopoetik orjinli çok çekirdekli hücrelerdir (Heymann ve Rousselle, 2000; Wong ve ark., 2003; Kwan Tat ve ark., 2004; Franchimont ve ark., 2005; Liu ve ark., 2006). Hematopoetik prekürsörlerden differansiye olurlar (Theoleyre ve ark., 2004).

Odontojen kistlerin patogenezi anlamak için fokal kemik matriksi yıkımı ve kemik minerallerinin yok olmasının altında yatan mekanizmanın anlaşılması gerekmektedir (Chinda 1991). Bu mekanizmanın temeli kemiğin osteoid ekstrasellüler matriksinin yıkılmasına dayanır. İntraosseöz uzantıların uç kısmındaki kapsülde bulunan osteoklast benzeri hücrelerin sitimülasyonu ile kist çevresinde kemik rezorpsiyonu görülür.(Formigli ve ark., 1995) Kemik rezorpsiyonu, osteoklast diferansiyasyonunu, aktivasyonunu ve matriksmetalloproteinaza bağlı matriks indirgenmesini de içeren bir dizi süreci takiben oluşur.

İnflamatuvar ve gelişimsel kistlerin patogenezi birbirinden farklıdır. İnflamatuvar kistler endodontal ve/veya paradontal inflamasyonla tetiklenen odontojenik epitel artıklarının proliferasyonundan oluşur. Çalışmamızda iltihabi kist grubunda radiküler kistler ve rezidüel kistler değerlendirilmiştir. Bilindiği gibi radiküler kistlerde kök kanalından periapikal bölgeye

sürekli bakteri ve toksinlerinin akışı söz konusudur. Bu durum periapikal inflamasyona neden olmaktadır. Bu oluşan immün yanıtın epitel hücre proliferasyonuna neden olduğuna inanılmaktadır (Gao ve ark., 1996). Rezidüel kistler ise diş çekiminden sonra tedavi edilmemiş apikal lezyonlar sonucu oluşurlar. Radiküler ve rezidüel kistler aynı histopatolojik özellikler göstermesine rağmen farklı biyokimyasal özelliklere sahip olabileceğini ve bu durumun büyümelerini etkileyebileceğini düşünerek sıvılarındaki sitokin düzeylerini inceledik.

Gelişimsel kistler embriyogenezis sırasında oluşan açıklanamayan bir nedenden odontojenik doku içinde kendi kendine gelişir. Çalışmamızda gelişimsel kistler grubunda OKK ve DK değerlendirilmiştir. OKK ve DK gelişimsel kistlerdir ve endotoksinlerle ilişkili değillerdir (Meghji ve ark., 1996). İnflamatuar stimulus olabilmesi için bu kistlerde travma veya iltihap oluşması gerekir (Shear, 2002). OKK 'ların büyümesinde keratin yığıntıları ön plana çıkar ve kist büyümesinde bir ozmotik basınçtan bahsedilemez. (Shear ve Speight, 2007; Regezi ve ark., 2008). DK' ların oluşumu ise mine epitel ile sürmemiş diş kronu arasında sıvı birikmesi ve dental folikül duvarındaki epitel adalarının kistik değişim göstermesi veya çoğalması ile meydana gelir.

Kistlerin morfolojilerindeki farklılıklar, agresiflik, relaps sıklığı ve osteolitik aktivite embriyolojik fazdaki etkilenme dönemine bağlıdır. Dolayısıyla epitel gelişimindeki anomalilerin daha fazla olması daha undiferansiye ve agresif bir kistin oluşmasına neden olmaktadır. Undiferansiye epitelden oluşan keratokist ile iyi diferansiye odontojenik epitelden oluşan dentigeröz kist arasındaki agresiflik farkının bu durumdan kaynaklanabileceği savunulmuştur (Stoelinga ve Bronkhorst, 1988). Gelişimsel kistlerin ekspansiyon mekanizmaları halen araştırılmakta olan bir konudur. Bilindiği gibi bu gruptaki OKK'ler diğer kistlerden farklı olarak anterior-posterior yönde genişleme gösterirler. Bu yöndeki gelişim mekanizmaları üzerine araştırmalar halen devam etmektedir. Bu grupta OKK'ları çalışmaya dahil etme sebebimizin başlıca nedeni de budur.

Son dekatta odontojen kistlerin gelişim mekanizması üzerine araştırmalar sitokinler üzerine yoğunluk kazanmaya başlamıştır. Odontojen kistlerin çeşitli sitokinleri sentezleyebildiği belirtilmiştir (Meghji ve ark., 1992; Bando ve ark., 1993; Meghji ve ark., 1996; Silva ve ark., 2004; Bletsa ve ark., 2006). Sitokinler lökositler ve bazı hücreler tarafından salınan proteinlerdir. Pek çok sitokinin kist duvarında ve sıvısında olduğu

bulunmuştur (Bando ve ark., 1993; Formigli ve ark., 1995; Meghji ve ark., 1996; Honma ve ark., 1998; Kubota ve ark., 2000). Bu sitokinlerin osteoklastları aktiveleştirip kemik rezorbsiyonuna neden olarak, sekresyonlarını artırarak, kollajenaz üretimini aktive ederek ve keratinosit proliferasyonunu stimüle ederek kistin ekspansiyonuna neden olduğu bilinmektedir (Formigli ve ark., 1995; Meghji ve ark., 1996; Kubota ve ark., 2000).

Pro-inflamatuar sitokinler hem normal kemik remodelasyonunda hem de osteoporozisin patogeneğinde rol oynamaktadır (Manolagas ve Jilka, 1995; Lorenzo, 2000).

Periapikal lezyonlar üzerine yapılan araştırmalarda da, kök apeksindeki alveoler kemik rezorbsiyonunda sitokinlerin rol oynadığı ve bunların IL-1, TNF, IL-6 ve IL-11 olduğu bildirilmiştir (Wang ve Stashenko, 1993). Yine periapikal lezyonların deneysel modellerinde IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IFN, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 'ya rastlanmıştır (Skaleric ve ark., 1997; Kabashima ve ark., 1998; 2002; Gervasio ve ark., 2002).

Odontojen kistlerde IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$ 'nın da bulunduğu çeşitli sitokinlerin, kemik remodeling sürecinde güçlü regülatörler olduğu anlaşılmıştır (Kawashima ve Stashenko, 1999).

Neredeyse tüm hücre tiplerinin IL-1' i hem ürettiği hem de cevap verdiği bilinmektedir (Takasis, 1993). T ve B hücreleri, makrofajlar, nötrofiller, fibroblastlar, düz kas hücreleri, hepatositler, endotelial ve epitelyal hücreler bunlar arasında yer alan başlıcalarıdır (Dinarello, 1997a). Biyolojik etkileri; lenfosit (T ve B hücreleri) ve makrofaj aktivasyonu, NK stimülasyonu, PG oluşumu, ateşin indüksiyonu, APP salınımı (hepatosit aktivasyonu), adrenokortikotropin ve kortikosteroid salınımı, bazı sitokinler için gen yapımı (IL-1, TNF ve IL-6), entotelial hücre aktivasyonu, tümör hücresi büyüme inhibisyonu, lipoprotein lipaz gen üretiminin baskılanması olarak sıralanabilir (Durum ve ark., 1990). IL-1 gen üretimi, protein sentezi ve ortama salınması birçok endojen ve eksojen stimuluslara bağlıdır. Bu sitimuluslar arasında ekstrasellüler matriks proteinleri, kollajen, trombin, diğer sitokinler, silika partikülleri, iradyasyon, kalsiyum iyonoforları ve bakteriyel ürünler sayılabilir (Dinarello, 1997a). Rasmussen ve ark. (2000) interlokin 1 $\beta$ 'nin periodontal infeksiyon alanlarında alveolar kemik yıkımından sorumlu en önemli sitokinlerden birisi olduğunu belirtmiştir (Rasmussen ve ark., 2000).

TNF- $\alpha$  endotoksin indükleyici faktör olarak tanımlanır ve farelerde tümörlerin nekrozuna yol açar (Carswell ve ark., 1975). Güçlü bir immün modülatör olarak TNF- $\alpha$  sistemik inflamasyonda akut-faz reaksiyonu stimüle eder. Aynı zamanda DC' lerin gelişimi ve onarımında önemli rol oynar (Pirtskhalaishvili ve ark., 2001; Chomarat ve ark., 2003). Bununla beraber TNF- $\alpha$  konak savunmasında mikobakteri ve diğer granülomatöz patojenlere karşı etkilidir (Baldwin ve ark., 2010). Ayrıca TNF- $\alpha$  kemik rezorbe edici faktör olarak tanımlanır, osteoklastik kemik rezorpsiyonunun in vitro (Thomson ve ark., 1987) ve in vivo sorumlusudur (König ve ark., 1988). TNF- $\alpha$ 'nın osteomiyelit ve apikal periodontitisteki hassas dokularda apoptozis ve nekrozu tetikleyerek osteoklastik aktivitenin artmasına neden olduğu ve kemik rezorpsiyonunu başlattığı bildirilmiştir (Silva ve ark 2004, Bletsa ve ark 2006). TNF- $\alpha$  kemik kaybına bağlı periodontitiste, ortopedik implant kaybında ve kronik inflamatuvar osteolizisin diğer formlarında görülmüştür (Bingham, 2002).

IL-1 $\beta$  kompleks inflamatuvar yanıtın diğer proinflamatuvar medyatörleri olan IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinleri tetikler (Osawa ve ark. 2011). Bu sitokinler lokal mikrobiyal hasarlarda iyileşmeyi, aktivasyonu, proliferasyonu ve immün hücrelerin differansiyasyonunu regüle eder (Del Buono ve ark., 2012; Danis ve ark., 1995; Knight ve ark., 1999).

IFN- $\gamma$ , IL-1 ve TNF- $\alpha$ 'nın salınımını artırarak kemik destrüksiyonuna neden olduğuna inanılmaktadır (Sieling ve ark., 1994; Kawashima ve Stashenko, 1999; Lukic, 2000). Çalışmamızda da birbirinin salınımlarını etkilediği düşünülen bu üç sitokinin kemik rezorpsiyonu üzerine etkileri incelenmiştir.

IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$ ' yı da içeren bir takım proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu doku ve alveoler kemiğin destrüksiyonuna neden olabilir. Bu primer medyatörler kemokin ve prostaglandinler gibi sekonder medyatörlerin üretimini indükler. Sonuç olarak inflamatuvar yanıtın amplifikasyonuna yönlendirilmesine olanak sağlar. Dolayısıyla bağ dokusu destrüksiyonu ve osteoklastik kemik rezorpsiyonu meydana gelir (Graves ve Cochran, 2003). Kemik rezorpsiyonunda asıl etkiyi gösteren hücrelerin osteoklastlar olduğu açıktır. Yine de IL-1 ile indüklenen kemik rezorpsiyonunda sinyalin osteoklastlara ulaşmasında mediatör olarak osteoblastlara gereksinim duyulmaktadır (Thomson, 1986; Tatakis, 1993).

Odontojen kistlerin gelişiminde kemik rezorpsiyonu önemli yer tutmaktadır. Ancak farklı kist tiplerinde bu rezorpsiyon hızlarının değişiklik gösterip göstermeyeceği merak

konusudur. Rezorpsiyon hızı kistlerin fark edilmeden büyük boyutlara ulaşmasına neden olur. Çalışmamızda bu nedenle dört farklı odontojen kist tipi ele alınmıştır. Kistlerin konsantrasyonlarında değerlendirilen sitokin oranlarındaki değişikliklerin rezorpsiyonu etkileyebileceği düşünülerek aynı anda kist ebatlarıyla da karşılaştırılmıştır.

Bando ve ark. (1993) radiküler kistlerde osteolitik proteinleri incelemişler ve kemik rezorpsiyonundan sorumlu ajanların hücrel kaynaklarının kist epiteli hücreleri ve kısmen de endotelial hücreler olduğunu belirtmişlerdir. Bu araştırmacılar epitel hücrelerinin bakteriyel ürünlere maruz kalınca sitokin ürettiğini ve osteolitik aktivite ile lokal kemik kaybı oluşturarak radiküler kistlerin büyümesinde rol oynadıklarını belirtmişlerdir.

Jurisc ve ark. (2007) TNF- $\alpha$  konsantrasyonlarının radiküler kistlerde odontojenik keratokistlerden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu görmüşlerdir. Çalışmamızda da TNF- $\alpha$  değeri radiküler kistlerde odontojenik keratokistlerden daha yüksek bulunmuştur. Sonuçlarımız Jurisc ve ark. (2007)' nın sonuçlarıyla örtüşmektedir.

Radiküler kistlerde pulpadan periapikal bölgeye sürekli olarak bakteriel endotoksinlerin iletimi kronik enflamasyonun devamlılığını sağladığından sitokinlerin konsantrasyonlarının bu durumdan etkilenmesi beklenir. Ataoğlu ve ark. (2002) pulpası enfekte olmuş dişlerde sitokin seviyeleri ile etkilenen dişin klinik semptomları arasındaki ilişkiyi değerlendirmiş ve periapikal lezyonlarda IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  seviyelerinin periapikal hastalığın durumunu yansıtmadığını belirtmişlerdir. Ayrıca yine bu çalışmaya göre kemik rezorpsiyonunda IL-1 $\beta$ ' yı, TNF- $\alpha$ ' dan daha önemli bulmuşlardır. Ataoğlu ve ark. (2000) başka bir çalışmada büyük periapikal lezyonlardaki IL-1 $\beta$  miktarlarının fazla olduğunu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da radiküler kist grubundaki IL-1 $\beta$  değerleri büyük kistlerde yüksek çıkmıştır. Bu yönüyle Ataoğlu ve ark. (2000)' nın çalışmalarıyla paralellik göstermektedir. Ancak çalışmamızda radiküler kistlerde TNF- $\alpha$  konsantrasyonları da önemli düzeyde bulunmuştur. Bu sonucumuz TNF- $\alpha$ ' nın diğer sitokinler içinde radiküler kistin etyopatolojisinde yakından ilişkili olduğunu bildiren çalışmalarla paralellik göstermektedir (Meghji ve ark., 1996; Kaneyama ve ark., 2005).

Jurisc ve ark. (2007)' nın çalışmasında ise kist ebatları ile TNF- $\alpha$  seviyeleri kıyaslandığında küçük radiküler kistlerde TNF- $\alpha$  seviyesinin anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Oysa çalışmamızda radiküler kistlerde TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  düzeyleri kist ebatlarıyla

doğru orantılı olarak artmıştır. Jurisic ve ark. (2007)' nin çalışmasında çapı 2 cm'den küçük olanlar küçük kist olarak kabul edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise çapı 3 cm'den küçük olanlar küçük kist olarak kabul edilmiştir. Dolayısıyla Jurisic ve ark. (2007)' nin büyük kist grubunda değerlendirdiği kistler bizim çalışmamızda küçük kist grubunun içerisinde yer almaktadır. Sonuçlardaki farklılığın bu durumdan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

OKK' ler keratinize epitelin bulunuşu nedeniyle daha agresif davranmakta ve nüks göstermektedir. Keratin yapımının aktive olması kist kavitesinin yarı katı materyalle dolmasına ve ozmotik gerilimin artmasına neden olmaktadır (Türker ve Yüçetaş, 2004). Suyama ve ark. (2009) OKK' teki fibroblastların keratinosit gelişme faktörü (KGF) üretiminin IL-1 $\alpha$  tarafından regüle edildiğini vurgulamaktadır. Çalışmalarında marsüpyalizasyon sonrasında IL-1 $\alpha$ ' nin üretiminin azaldığını bununda kistin küçülmesi üzerine indirek etki ettiğini bulmuşlardır. Çalışmamızda OKK' de IL1- $\beta$  konsantrasyonu istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kist ebatıyla doğru orantılı olarak artmıştır. Bu durum IL-1 $\alpha$  ile aynı aileden olan IL1- $\beta$ ' nin da keratin yapımını stimüle ettiğini düşündürmektedir. IL1- $\beta$  kist kavitesi içinde fazla biriktiğinde ozmotik basınç artmakta ve kistin büyümesine neden olmaktadır. Çalışmamızda OKK' lerde IL1- $\beta$  konsantrasyonları TNF- $\alpha$ ' dan oldukça yüksek bulunmuştur. Bu bulgu TNF- $\alpha$ ' nin akut inflamasyon döneminde daha çok salınması ile ilgili olabilir.

Jurisic ve ark. (2007) OKK' lerde TNF- $\alpha$  seviyelerinde kist ebatlarına göre değişiklik olmadığını savunmuşlardır. Oysa çalışmamızda OKK' lerde TNF- $\alpha$  konsantrasyonlarının kist ebatları ile ters orantı olduğunu göstermiştir. Periapikal inflamatuvar lezyonlar içindeki mast hücreleri T lenfositleri aktifleştirerek TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin açığa çıkmasını sağlayıp OK' lerin gelişiminde başlıca rol oynarlar (Walsh ve ark., 1995; Bahram ve ark., 2001). Patidar ve ark. (2012)' ı DK ve OKK' lerin subepitelial tabakasında düşük olmakla birlikte mast hücrelerinin bulunduğunu bildirmişlerdir (Patidar ve ark., 2012). Çalışmamızda küçük OKK' lerde akut bir inflamasyon olmamasına rağmen TNF- $\alpha$ ' nin yüksek bulunması henüz bozulmamış subepitelial tabakadaki mast hücrelerinin varlığı ile açıklanabilir. Oldukça ince bir epitele sahip olan OKK' lerin gelişim sırasında enfeksiyona maruz kalarak epitel tabakası hasar görmektedir. Dolayısıyla supepitelial tabaka da zarar görerek mast hücrelerinin yıkılmasını sağlayıp ilerlemiş OKK' lerde TNF- $\alpha$  sekresyonunun azalmasına neden olacaktır.



Radiküler ve dentigeröz kistler üzerinde yapılan araştırmalarda IL-1' in bu kistlerden salındığı, prostoglandin ve kollajenaz sentezini artırarak kist büyümesine etki ettiği savunulmuştur (Meghji ve ark., 1996; Wang ve Stashenko, 1993; Kawashima ve Stashenko, 1999) alışmamızda DK ebatları ile IL-1 $\beta$  konsantrasyonları arasında doğru orantı bulunmuştur. Büyük boyutlara ulaşmış DK' lerde IL-1 $\beta$  düzeyleri yüksek olacağından ortamda kollajenazlar daha fazla sentezlenecek dolayısıyla da kemik rezorpsiyonu daha fazla olacaktır.

TNF- $\alpha$  tümörlerde hemorajik nekrozun nedeni olarak tanımlanmıştır (Jurisic ve ark., 2004; 2006). DK' lerde de sürmekte olan dişin mine epitelinde nekroz meydana gelmektedir. Bu epiteldeki nekroz da TNF- $\alpha$  salınımını tetikleyebilir. Çalışmamızda DK ebatları ile TNF- $\alpha$  konsantrasyonları arasında ters orantı bulunmuştur. Yeni gelişmekte olan küçük DK' in mine epitelinde meydana gelen akut nekrozun, TNF- $\alpha$  salınımını artırdığı düşünölebilir. İlerleyen dönemlerde ise ortamda bir mine epiteli nekrozu kalmayacağından TNF- $\alpha$  konsantrasyonu da azalacaktır.

Literatürde rezidüel kistlerle sitokinler arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalara pek rastlanmamaktadır. Radiküler kistlerle rezidüel kistlerdeki sitokin konsantrasyonlarının karşılaştırıldığı bir araştırma da TNF- $\alpha$ ' nın radiküler kistlerde rezidüel kistlere oranla istatistiksel açıdan daha yüksek olduğu belirtilmektedir (Muğlalı ve ark., 2008). Bizim alışmamızda da radiküler kistlerde TNF- $\alpha$  seviyesi rezidüel kistlere oranla daha yüksek bulunmuştur. Rezidüel kisti tedavi edilmemiş bir radiküler kist olarak değerlendirdiğimizde; rezidüel kistte inflamasyon belirtilerinin azalmasına paralel olarak TNF- $\alpha$  seviyelerinin azalmasının olağan olduğu düşünölmüştür.

Işık ve ark. (2007) radiküler, dentigeröz ve keratokist gruplarında yaptıkları çalışmada kist tipleriyle ve kist ebatlarıyla IL-1 $\beta$  arasında anlamlı bir farklılık olmadığını belirtmişlerdir. Bizim alışmamızda ise IL-1 $\beta$  seviyeleri dentigeröz ve rezidüel kistler arasında istatistiksel olarak farklılık göstermiştir. Kist ebatlarına göre IL-1 $\beta$  seviyeleri değerlendirildiğinde ise bulgularımız Işık ve ark (2007)' nin araştırmasıyla örtüşmektedir. Bu veriler de göz önünde bulundurulduğunda kistleri ebat olarak kıyaslarken kistlerin genel olarak değil, her kist tipi için ayrı ayrı değerlendirilmesinin daha doğru sonuç vereceğini düşünmekteyiz.

IFN- $\gamma$  çeşitli immün hücreler üzerinde immünomodülatör etkileri olan pleiotropik sitokindir (Young ve Hardy, 1995; Billiau, 1996). Bu sitokin birçok gen ve proteini pozitif ya da negatif yönde kontrol edebilen biyolojik etkileri vardır. IFN- $\gamma$ 'nın doğal immün yanıtta aktive makrofajları tetiklediği bilinmektedir ki bu infeksiyöz patojenlerin eliminasyonunda majör rol oynar. IFN- $\gamma$  immün hücrelerin TNF gibi diğer inflamatuvar uyarılara karşı duyarlılığını artırır (Márquez-Velasco ve ark., 2011). Lenfositler tarafından üretilen spesifik antiviral faktör olarak bilinir (Wheelock, 1965). Bir çalışmada herpesvirüslerin endodontopatik bakterilerle birlikte periapikal hastalıkların etyopatogeneğinde major rol oynayabileceği bildirilmiştir (Sabeti ve Slots, 2004). Bazı araştırmacılar IFN- $\gamma$ 'nın osteoklastlar üzerine negatif etki göstererek kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiğini bildirmişlerdir (Watanabe ve ark., 1990; Tatakis, 1993). Son yıllarda yapılan invitro çalışmalarda IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  üçlüsünün hiperinflamasyonlarda ortamda yüksek miktarda bulunduğu belirtilmiştir (Raza ve ark., 2006; Bastarache ve ark., 2007; Wang ve ark., 2008; Farley ve ark., 2009; Fang ve ark., 2010). Her ne kadar kistlerin viral infeksiyonlarla bir bağlantısı olmadığı bilinse de IFN- $\gamma$ 'nın kemik remodeling sürecinde etkisi olabileceği düşünülerek çalışmamıza dahil edilmiştir. Bizim çalışmamızdaki IFN- $\gamma$ 'nın diğer iki sitokine göre oldukça düşük konsantrasyonlarda olduğu görülmüştür. Kistlerin gelişimi üzerine direk etkileri olmamakla birlikte IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ 'nın sürekli salınmasını sağlayarak indirek etki ettiğini söyleyebiliriz. Ortamda bulunmasını da daha önceden geçirilmiş bir viral infeksiyona bağlayabiliriz.

Ayrıca çalışmamızda büyük ve küçük radiküler kistlerde ilginç olarak IFN- $\gamma$  düzeyleri hemen hemen birbirine yakın bulunmuştur. Buna bağlı olarak daha çok viral enfeksiyonlarda aktif rol oynayan IFN- $\gamma$ 'nın, ortamdaki bakteriel endotoksinlerden etkilenmediğini düşünebiliriz.

IL-1'in güçlü proenflamatuvar ve katabolik fonksiyonları dikkat çekmektedir. IL-1 gibi endojen bir maddenin etkilerinin baskılanması belli seviyelerde yapılan müdahaleler ile sağlanabilir. Maddenin sentezi, salınımı, metabolik yıkımı, reseptörlere bağlanması ve ikincil medyatörlerin üretimi, uygun yollarla düzenlenebilecek adımlardır. Kortikosteroidler, prostaglandinler ve başka sitokinler ile IL-1 sentezi ve/veya salınımını durduracak ya da yavaşlatacak yöntemler bulunmaya çalışılmıştır. Bazı antiinflamatuvar bileşiklerin IL-1 sentezini engellediği gösterilmiştir (Bedrosian ve ark., 1991; Otterness 1991; Sipe ve ark., 1992). İyi bilinen bir nonsteroid antiinflamatuvar olan naproksenin de IL-1 üretimini inhibe

ettiği bildirilmiştir (Sipe ve ark., 1992). Çalışma sonuçlarımızdan hareket ederek IL-1 $\beta$ ' nın değerlerinin tüm kist ebatlarında kistin büyümesiyle doğru orantılı olarak arttığı görülmüştür. Bu sonucumuza göre kist tedavisi yapılırken naproksenle desteklenmesinin remodeling sürecini hızlandırabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızdaki sitokin değerleri genel olarak değerlendirildiğinde dört kist tipinde de IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  değerlerine rastlanmıştır. Bu değerler büyük kist ile küçük kist grupları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Ancak kist tipleri teker teker ele alındığında radiküler kist grubunda IL-1 $\beta$  değerlerinin, dentigeröz kist grubunda ise TNF- $\alpha$  değerlerinin anlamlı farklılık gösterdiği bulunmuştur. Buna bağlı olarak her zaman büyük kistlerde sitokin salınımının daha yüksek olacağı genellemesi yapılamaz.

İncelenen tüm kist tiplerinde IFN- $\gamma$  değerleri bariz olarak düşük bulunmuştur. IFN- $\gamma$ ' nın bir taraftan IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$ ' nın salınımını artırarak kemik rezorpsiyonunun devam etmesine neden olurken, diğer taraftan da remodeling sürecini başlattığı kanısına varılmıştır. IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  odontojen kistlerin oluşumunda önemli rolleri olan ve birbirlerini etkileyen sitokinlerdir. Sitokin konsantrasyonunun artmasıyla birlikte patolojik etkilerini azaltan düzenleyici bir sistem olabilir. Buradan hareketle sitokinlerin sentez ya da aktivitesini baskılayacak antisitokin tedavisinin ileride cerrahi uygulamalara gerek kalmadan odontojen kistlerin tedavisinde faydalı sonuçlar doğuracağı inancındayız.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın sınırlamaları dahilinde elde edilen sonuçlar ve yapılan öneriler şu şekildedir;

1. Odontojen kistlerin gelişiminde IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  önemli rol oynar.
2. Sitokin düzeyleri kistlere özel değildir. Bu nedenle odontojen kistlerin teşhisinde sitokin seviyeleri kıyaslanamaz.
3. Kist ebatlarıyla sitokin değerleri kıyaslanamaz.
4. Odontojen kistlerin tedavisinde, belirli antisitokin ajanların kullanılması daha konservatif tedavi yaklaşımlarının önünü açacaktır.
5. Odontojen kistlerin gelişiminin aydınlanması odontojen tümörlerin ve tümör benzeri lezyonların gelişiminin anlaşılmasına da yardımcı olacaktır.
6. Bu çalışmanın bu konuda yapılacak ileri araştırmalar için yol gösterici olacağına inanmaktayız.

## 7. KAYNAKLAR

- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 7th Ed., Philadelphia, Elsevier. 2012; 213-42.
- Andrade, I Jr, Silva TA, Silva GAB, Teixeira AL, Teixeira MM. The Role of Tumor Necrosis Factor Receptor Type 1 in Orthodontic Tooth Movement. J Dent Res. 2007; 86(11):1089-94.
- Armstrong L, Jordan N, Millar A. Interleukin 10 regulation of TNF-  $\alpha$  from human alveolar macrophages and peripheral blood monocytes. Thorax. 1996;51(2):143-9.
- Assuma, R., T. Oates, D. Cochran, S. Amar, and D. T. Graves. IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. J Immunol. 1998;160(1):403-9.
- Ataoglu H, Haliloğlu S, Arı H. Endodontik lezyonlu dişlerin periapikal eksudasında interlökin-1 $\beta$  ve tümör nekroz faktörü- $\alpha$  düzeyleri ve radyografik bulgularla ilişkisi. Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi. 2000;3:74-7.
- Ataoglu T, Ungör M, Serpek B, Haliloğlu S, Ataoglu H, Ari H. Interleukin-1beta and tumour necrosis factor-alpha levels in periapical exudates. Int Endod J. 2002;35(2):181-5.
- Aubauch GD, Marx SJ, Speigel AM. Parathyroid hormone, calcitonin, and the calciferols. In: Williams RH, editor. Text book of endocrinology. 6st Ed., Philadelphia; Saunders. 1981; 922-1031.
- Bahram D, Vaday GG, Salamon P, Drucker I, Herzkhoviz R, Mekori YA. Human mast cells release metalloprotenase-9 on contact with activated T cells: juxtracrine regulation by TNF- $\alpha$ . J Immunol. 2001;167(7):4008-16.
- Baldwin HM, Ito-Ihara T, Isaacs JD, Hilkens CM. Tumour necrosis factor alpha blockade impairs dendritic cell survival and function in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2010;69(6):1200-7.
- Bando Y, Henderson B, Meghji S, Poole S, Harris M. Immunocytochemical localization of inflammatory cytokines and vascular adhesion receptors in radicular cysts. J Oral Pathol Med. 1993;22(5):221-7.
- Bastarache JA, Wang L, Geiser T, Wang Z, Albertine KH, Matthay MA, Ware LB. The alveolar epithelium can initiate the extrinsic coagulation cascade through expression of tissue factor. Thorax. 2007; 62(7):608-16.
- Bedrosian I, Sofia RD, Wolff SM, Dinarello CA. Taurolidine, an analogue of the amino acid taurine, suppresses interleukin 1 and tumor necrosis factor synthesis in human peripheral blood mononuclear cells. Cytokine. 1991;3(6):568-75.
- Billiau A. Interferon-gamma: biology and role in pathogenesis. Adv Immunol. 1996;62:61-130.

- Bingham CO 3rd. The pathogenesis of rheumatoid arthritis: pivotal cytokines involved in bone degradation and inflammation. *J Rheumatol Suppl.* 2002;65:3–9.
- Bletsa A, Berggreen E, Brudvik P. Interleukin-1alpha and tumor necrosis factor-alpha expression during the early phases of orthodontic tooth movement in rats. *Eur J Oral Sci.* 2006;114(5):423-9.
- Blumenfeld I, Laufer D, Livne E. Effects of transforming growth factor-beta 1 and interleukin-1 alpha on matrix synthesis in osteoarthritic cartilage of the temporomandibular joint in aged mice. *Mech Ageing Dev.* 1997;95(1-2):101-11.
- Brabant D, Michael P, Bleiblo F, Saleh M, Narain R, Tai TC, Ramana CV, Parrillo JE, Kumar A, Kumar A. Septic sera induces apoptosis and DNA fragmentation factor 40 activation in fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011; 412(2):260-5.
- Brailo V, Vucićević-Boras V, Cekić-Arambasin A, Alajbeg IZ, Milenović A, Lukac J.. The significance of salivary interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha in patients with oral leukoplakia. *Oral Oncol.* 2006; 42(4): 370-3.
- Brailo V, Vucicevic-Boras V, Lukac J, Biocina-Lukenda D, Zilic-Alajbeg I, Milenovic A, Balija M. Salivary and serum interleukin 1 beta, interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha in patients with leukoplakia and oral cancer. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012; 17(1): 10-15.
- Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1975;72(9):3666-70.
- Cavalcanti BN, Rode Sde M, França CM, Marques MM.. Pulp capping materials exert an effect on the secretion of IL-1 $\beta$  and IL-8 by migrating human neutrophils. *Braz Oral Res.* 2011;25(1):13-18.
- Cawson RA, Odell EW. *Cowson's Essentials of Oral Pathology and Oral Medicine.* 8th Ed., Edinburg, Churchill Livingstone. 2008; 115-35.
- Cheung J, Mak YT, Papaioannou S, Evans BA, Fogelman I, Hampson G. Interleukin-6 (IL-6), IL-1, receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) and osteoprotegerin production by human osteoblastic cells: comparison of the effects of 17-beta oestradiol and raloxifene. *J Endocrinol* 2003;177(3):423–33.
- Chinda ML. Pathogenesis of odontogenic cysts: an update, *East Afr Med J.* 1991;68(4):276-82.
- Cho TJ, Kim JA, Chung CY, Yoo WJ, Gerstenfeld LC, Einhorn TA, Choi IH. Expression and Role of Interleukin-6 in Distraction Osteogenesis. *Calcif Tissue Int.* 2007;80:192-200.
- Chomarat P, Dantin C, Bennett L, Banchereau J, Palucka AK. TNF skews monocyte differentiation from macrophages to dendritic cells. *J Immunol.* 2003;171(5):2262-9.

- Collart MA, Belin D, Vassalli JD, de Kossodo S, Vassalli P. Gamma interferon enhances macrophage transcription of the tumor necrosis factor/cachetin, interleukin 1 and urokinase genes which are controlled by short-lived repressors. *J Exp Med.* 1986;164(6):2113-8.
- Contassot E, Beer H, French L. Interleukin 1, inflammasomes, autoinflammation and the skin. *Swiss Med Wkly.* 2012; 142-52.
- Danis VA, Millington M, Hyland VJ, Grennan D. Cytokine production by normal human monocytes: inter-subject variation and relationship to an IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) gene polymorphism. *Clin Exp Immunol.* 1995;99(2):303–10.
- Dayan S, Stashenko P, Niederman R, Kupper TS. Oral epithelial overexpression of IL-1alpha causes periodontal disease. *J Dent Res.* 2004;83(10):786-90.
- Decker JM. *Introduction to Immunology.* 3rd ed., Massachusetts, Blackwell Science Inc. 2000;89-99.
- Del Buono A, Denaro V, Maffulli N. Genetic susceptibility to aseptic loosening following total hip arthroplasty: a systematic review. *Br Med Bull.* 2012;101:39-55.
- Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Roitt IM. *Roitt's Essential Immunology.* 12th Edition, Chichester, Wiley Blackwell. 2011; 227-62.
- Dinarello CA. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood.* 1991;77(8):1627-52.
- Dinarello CA. Interleukin-1. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1997(a);8(4):253-65.
- Dinarello CA. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines as mediators in the pathogenesis of septic shock. *Chest.* 1997(b); 112:321-29.
- Dinarello CA. The IL- 1 family and inflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20:1-13.
- Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:519–50.
- Donnelly RP, Fenton MJ, Finbloom DS, Gerrard TL. Differential regulation of IL-1 production in human monocytes by IFN- $\gamma$  and IL-4. *J Immunol.* 1990;145(2):569-75.
- Drenth JP, Van Uum SH, Van Deuren M, Pesman GJ, Van der Ven-Jongekrijg J, Van der Meer JW. Endurance run increased circulating IL- 6 and IL- 1ra but downregulates ex vivo TNF- $\alpha$  and IL- 1 $\beta$  production. *J Appl Physiol.* 1995;79(5), 1497-503.
- Duarte PM, de Mendonça AC, Máximo MB, Santos VR, Bastos MF, Nociti Júnior FH. Differential cytokine expressions affect severity of peri-implant disease. *Clin Oral Implants Res.* 2009;20(5): 514–20.

- Durum SK, Oppenheim JJ, Neta R. Immunophysiologic role of interleukin-1. In: Oppenheim JJ, Shevacj EM, editors. Immunophysiology: the role of cells and cytokines in immunity and inflammation. 1st Ed., New York, Oxford University Press. 1990;210-225.
- Fang X, Neyrinck AP, Matthay MA, Lee JW. Allogeneic human mesenchymal stem cells restore epithelial protein permeability in cultured human alveolar type II cells by secretion of angiopoietin-1. *J Biol Chem.* 2010; 285(34):26211-22.
- Farhadieh RD, Gianoutsos MP, Yu Y, Walsh WR. The role of bone morphogenetic proteins BMP-2 and BMP-4 and their related postreceptor signaling system (Smads) in distraction osteogenesis of the mandible. *J Craniofac Surg.* 2004;15(5):714-8.
- Farley KS, Wang L, Mehta S. Septic pulmonary microvascular endothelial cell injury: Role of alveolar macrophage NADPH oxidase. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2009; 296(3):480-8.
- Feldmeyer L, Werner S, French LE, Beer HD. Interleukin-1, inflammasomes and the skin. *Eur J Cell Biol.* 2010;89(9):638-44.
- Fibbe WE, Schaafsma MR, Falkenburg JH, Willemze R. The biological activities of interleukin-1. *Blut.* 1989;59(2):147-56.
- Formigli L, Orlandini SZ, Tonelli P, Giannelli M, Martini M, Brandi ML, Bergamini M, Orlandini GE. Osteolytic processes in human radicular cysts: morphological and biochemical results. *J Oral Pathol Med.* 1995;24(5):216-20.
- Franchimont N, Wertz S, Malaise M. Interleukin-6: an osteotropic factor influencing bone formation? *Bone* 2005;37(5):601-6.
- Gao Z, Flaitz CM, Mackenzie IC. Expression of keratinocyte growth factor in periapical lesions. *J Dent Res.* 1996;75(9):1658-63.
- Gardner RV, Mckinnon E, Poretta C, Leiva L. Hemopoietic function after use of IL- 1 with chemotherapy or irradiation. *J Immunol.* 2003;171(3):1202-6.
- Gervasio AM, Silva DAO, Taketomi EA, Souza CJA, Sung SSJ, Loyola AM. Levels of GM-CSF, IL-3 and IL-6 in fluid and tissue from human radicular cysts. *J Dent Res.* 2002; 81(1):64-8.
- Gessani S, Belardelli F, Pecorelli A, Puddu P, Baglioni C. Bacterial lipopolysaccharide and gamma interferon induce transcription of beta interferon mRNA and interferon secretion in murine macrophages. *J Virol.* 1989;63(6):2785-9.
- Górska R, Gregorek H, Kowalski J, Laskus-Perendyk A, Syczewska M, Madaliński K. Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2003;30(12):1046-52.
- Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol.* 2003;74(3):391-401.



- Günhan Ö. Oral ve Maksillofasiyal Patoloji. 1. Baskı, Ankara, Atlas Kitapçılık. 2001; 33-58.
- Habu M, Tominaga K, Sukedai M, Alstergren P, Ohkawara S, Kopp S, Fukuda J. Immunohistochemical study of interleukin-1 $\beta$  and interleukin-1 receptor antagonist in an antigen-induced arthritis of the rabbit temporomandibular joint. *J Oral Pathol Med.* 2002;31(1): 45–54.
- Hamilton TA, Bredon N, Ohmori Y, Tannenbaum CS. IFN- $\gamma$  and IFN- $\beta$  independently stimulate the expression of lipopolysaccharide-inducible genes in murine peritoneal macrophages. *J Immunol.* 1989;142(7):2325-31.
- Heymann D, Rousselle AV. gp130 Cytokine family and bone cells. *Cytokine.* 2000;12(10):1455-68.
- Hirota Y, Habu M, Tominaga K, Sukedai M, Matsukawa A, Nishihara T, Fukuda J. Relationship between TNF- $\alpha$  and TUNEL-positive chondrocytes in antigen-induced arthritis of the rabbit temporomandibular joint. *J Oral Pathol Med.* 2006;35:91–8.
- Honma M, Hayakawa Y, Kosugi H, Koizumi F. Localization of mRNA for inflammatory cytokines in radicular cyst tissue by in situ hybridization, and induction of inflammatory cytokines by human gingival fibroblasts in response to radicular cyst contents. *J Oral Pathol Med.* 1998(8); 27:399–404.
- Horwood NJ, Udagawa N, Elliott J, Grail D, Okamura H, Kurimoto M, Dunn AR, Martin T, Gillespie MT. Interleukin 18 inhibits osteoclast formation via T cell production of granulocyte macrophage colony-stimulating factor. *J Clin. Invest.* 1998;101(3):595–603.
- Horwood NJ, Elliott J, Martin TJ, Gillespie MT. IL-12 alone and in synergy with IL-18 inhibits osteoclast formation in vitro. *J Immunol.* 2001;166(8):4915–21.
- Hou L, Sasaki H, Stashenko P. Toll-Like receptor 4-deficient Mice have reduced bone destruction following mixed anaerobic infection. *Infect Immun.* 2000;68(8):4681-7.
- Huang Y, Cao S, Nagamani M, Anderson KE, Grady JJ, Lu LJ. Decreased circulating levels of tumor necrosis factor-alpha in postmenopausal women during consumption of soy-containing isoflavones. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):3956-62.
- Ihan Hren N, Ihan A. T lymphocyte activation and cytokine expression in periapical granulomas and radicular cysts. *Arch Oral Biol.* 2009;54(2):156-61.
- Işık K, Ataoğlu H, Haliloğlu S. Odontojenik kist sıvılarında interleukin -1 $\beta$ , interleukin-6, interleukin 8 seviyeleri ve kistlerin özellikleri ile ilişkisi. *SÜ Dişhek Fak Derg.* 2007;16:1-4.
- Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. Immunobiology the immune system in health and disease. 6th Edition, New York, Garland Science. 2005; 12-96.

- Jurasic V, Bogdanovic G, Srdic T, Jakimov D, Mrdjanovic J, Baltic M, Baltic VV. Modulation of TNF- $\alpha$  activity in tumor PC cells using anti-CD45 and anti CD95 monoclonal antibodies. *Cancer Lett.* 2004;214(1):55–61.
- Jurasic V, Bogdanovic G, Kojic V, Jakimov D, Srdic T. Effect of TNF-alpha on Raji cells at different cellular levels estimated by various methods. *Ann Haematology.* 2006;85(2):86–94.
- Jurasic V, Colic S, Jurasic M. The inflammatory radicular cysts have higher concentration of tnf-alpha in comparison to odontogenic keratocysts (odontogenic tumour). *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2007;50(4):233-8.
- Kabashima H, Nagata K, Maeda K, Iijima T. Interferon-gamma-producing cells and inducible nitric oxide synthase-producing cells in periapical granulomas. *J Oral Pathol Med.* 1998;27(3):95-100.
- Kabashima H, Nagata K, Maeda K, Iijima T. Involvement of substance P, mast cells, TNF-alpha and ICAM-1 in the infiltration of inflammatory cells in human periapical granulomas. *J Oral Pathol Med.* 2002;31(3):175-80.
- Kamio N., Hashizume H., Nakao S., Matsushima K., Sugiya H. IL-1 $\beta$  stimulates urokinase-type plasminogen activator expression and secretion in human dental pulp cells. *Biomed Res.* 2007;28(6):315-322.
- Kaneyama K, Segami N, Nishimura M, Suzuki T, Sato J. Importance of proinflammatory cytokines in synovial fluid from 121 joints with temporomandibular disorders. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2002;40(5):418-23.
- Kaneyama K, Segami N, Sato J, Nishimura M, Yoshimura H. Interleukin-6 family of cytokines as biochemical markers of osseous changes in the temporomandibular joint disorder. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2004;42(3):246-50.
- Kaneyama K, Segami N, Sun W, Sato J, Fujimura K. Analysis of tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin -6, interleukin-1 $\beta$ , soluble tumor necrosis factor receptors I and II, interleukin-6 soluble receptor, interleukin-1 soluble receptor type II, interleukin-1 receptor agonist and protein in the synovial fluid of patients with temporomandibular joint disorders. *Oral Sur Oral Med Oral Pathol Oral Radiolo Endod.* 2005;99(3):276–84.
- Katagiri T, Takahashi N. Regulatory mechanisms of osteoblast and osteoclast differentiation. *Oral Dis.* 2002;8(3):147–59.
- Kawashima, N., Stashenko, P. Expression of bone-resorptive and regulatory cytokines in murine periapical inflammation. *Arch Oral Biol.* 1999;44(1), 55–66.
- Knight JC, Kwiatkowski D. Inherited variability of tumor necrosis factor production and susceptibility to infectious disease. *Proc Assoc Am Physicians.* 1999;111(4):290–8.
- Kolokythas A, Karas M, Sarna T, Flick W, Miloro M. Does cytokine profiling of aspirate from jaw cysts and tumors have a role in diagnosis? *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70(5):1070-80.

- König A, Mühlbauer RC, Fleisch H. Tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 stimulate bone resorption in vivo as measured by urinary [3H]tetracycline excretion from prelabeled mice. *J Bone Miner Res* 1988;3(6):621–7.
- Kubota Y, Ninomiya T, Oka S, Takenoshita Y, Shirasuna K. Interleukin-1alpha-dependent regulation of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) secretion and activation in the epithelial cells of odontogenic jaw cysts. *J Dent Res*. 2000; 79(6):1423–30.
- Kubota Y, Nitta S, Oka S, Nakagawa S, Ninomiya T, Shirasuna K. Discrimination of ameloblastomas from odontogenic keratocysts by cytokine levels and gelatinase species of the intracystic fluids. *J Oral Pathol Med*. 2001; 30(7): 421-7.
- Kumamoto H, Ooya K. Expression of tumor necrosis factor alpha, TNF-related apoptosis-inducing ligand, and their associated molecules in ameloblastomas. *J Oral Pathol Med*. 2005;34(5):287-94.
- Kurdowska AK, Noble JM, Adcock JE. Interleukin-8 and anti-interleukin-8 autoantibodies in gingival crevicular fluid from patients with periodontitis. *J Periodontal Res*. 2003;38(1),73-8.
- Kwan Tat S, Padrines M, Theoleyre S, Heymann D, Fortun Y. IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2004;15(1):49–60.
- Lee TY, Lee KJ, Baik HS. Expression of IL-1, MMP-9 and TIMP-1 on the pressure side of gingiva under orthodontic loading. *Angle Orthod*. 2009;79(4):733–9.
- Levinson W, Jawetz E. *Medical Microbiology & Immunology Examination & Board Review*. 4th Edition, London, Prentice Hall International Inc. 1996; 317-26.
- Liu XH, Kirschenbaum A, Yao S, Levine AC. The role of the interleukin-6/gp130 signaling pathway in bone metabolism. *Vitam Horm*. 2006;74:341-55.
- Lorenzo J. Interactions between immune and bone cells: new insights with many remaining questions. *J Clin Invest*. 2000;106(6):749-52.
- Lukic, A. Transforming growth factor- $\beta$  is a major down-regulatory cytokine in periapical lesions. *Balkan J. Stomatol*. 2000;4:157–60.
- Lukic A, Vojvodic D, Majstorovic I, Colic M. Production of interleukin-8 in vitro by mononuclear cells isolated from human periapical lesions. *Oral Microbiology Immunology* 2006;21(5):296–300.
- Luster AD, Unkeless JC, Ravetch JV.  $\gamma$ -interferon transcriptionally regulates an early-response gene containing homology to platelet proteins. *Nature*. 1985;315(6021):672-6.
- Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med*. 1995;332(5):305-11.
- Márquez-Velasco R, Martínez-Velázquez AX, Amezcua-Guerra LM, Flores-Guzmán F, Díaz-Quiñonez A, Massó F, Paniagua-Solís J, Bojalil R. Enhanced survival from CLP-

- induced sepsis following late administration of low doses of anti-IFN $\gamma$  F(ab')<sub>2</sub> antibody fragments. *Inflamm Res.* 2011;60(10):947-53.
- Martin TR, Hagimoto N, Nakamura M, Matute-Bello G. Apoptosis and epithelial injury in the lungs. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2(3):214-20.
- Masloub SM, Abdel-Azim AM, Elhamid ES. CD10 and osteopontin expression in dentigerous cyst and ameloblastoma. *Diagn Pathol.* 2011;6:44.
- Meghji S, Harvey W, Harris M. Interleukin 1-like activity in cystic lesions of the jaw. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1989;27(1):1-11.
- Meghji S, Henderson B, Bando Y, Harris M. Interleukin-1: the principal osteolytic cytokine produced by keratocysts. *Arch Oral Biol.* 1992;37(11):935-43.
- Meghji S, Qureshi W, Henderson B, Harris M. The role of endotoxin and cytokines in the pathogenesis of odontogenic cysts. *Arch Oral Biol.* 1996;41(6):523-31.
- Miyawaki T., Maeda S., Koyama Y., Fukuoka R., Shimada M. Elevation of plasma interleukin-6 level is involved in postoperative fever following major oral and maxillofacial surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;85(2):146-52
- Muglali M, Komerik N, Bulut E, Yarim GF, Celebi N, Sumer M. Cytokine and chemokine levels in radicular and residual cyst fluids. *J Oral Pathol Med.* 2008;37(3):185-9.
- Nakano M, Nagoh T, Fujii K, Oohashi M, Kaizu M, Morse Z, Nakamura N, Yamaguchi A, Mikami M, Saito K, Sano K, Kanri T. Usefulness of measuring plasma cytokines in oral and maxillofacial surger. *Odontology.* 2003;91(1):43-45.
- Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Oral and Maxillofacial Pathology.* 2nd Ed., Philadelphia; PA: WB Saunders CO. 2002; 590–610.
- Ninomiya T, Kubota Y, Koji T, Shirasuna K. Marsupialization inhibits interleukin-1 $\alpha$  expression and epithelial cell proliferation in odontogenic keratocysts. *J Oral Pathol Med.* 2002;31(9):526-33.
- Nishimura M, Segami N, Kaneyama K, Sato J, Fujimura K. Comparison of cytokine level in synovial fluid between successful and unsuccessful cases in arthrocentesis of the temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(3):284-7; discussion 287-8.
- Nishimura M, Segami N, Kaneyama K, Suzuki T, Miyamaru M. Proinflammatory cytokines and arthroscopic findings of patients with internal derangement and osteoarthritis of the temporomandibular joint. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2002;40(1):68-71.
- Nordahl S, Alstergren P, Kopp S. Tumor Necrosis Factor-Alpha in Synovial Fluid and Plasma From Patients With Chronic Connective Tissue Disease and Its Relation to Temporomandibular Joint Pain. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000;58(5):525-30.

- Nowzari H, Botero JE, DeGiacomo M, Villacres MC, Rich SK. Microbiology and Cytokine Levels Around Healthy Dental Implants and Teeth. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2008;10(3):166-73.
- Ohno S, Schmid T, Tanne Y, Kamiya T, Honda K, Ohno-Nakahara M, Swentko N, Desai TA, Tanne K, Knudson CB, Knudson W. Expression of superficial zone protein in mandibular condyle cartilage. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14(8):807-13.
- Oka S, Kubota Y, Yamashiro T, Ogata S, Ninomiya T, Ito S, Shirasuna K. Effects of positive pressure in odontogenic keratocysts. *J Dent Res.* 2005;84(10):913-8.
- Osawa R, Williams KL, Singh N. The inflammasome regulatory pathway and infections: role in pathophysiology and clinical implications. *J Infect.* 2011;62(2):119–29.
- Otterness IG, Bliven ML, Downs JT, Natoli EJ, Hanson DC. Inhibition of interleukin 1 synthesis by tenidap: a new drug for arthritis. *Cytokine.* 1991;3(4):277-83.
- Papadakis KA, Targan SR. The role of chemokines and chemokine receptors in mucosal inflammation. *Inflamm Bowel Dis.* 2000;6(4):303-13.
- Parham P. *The Immun System.* 2nd Edition, New York, Garland Science. 2005; 227-77.
- Patidar KA, Parwani RN, Wanjari SP, Patidar AP. Mast cells in human odontogenic cysts. *Biotechnic and Histochemistry.* 2012;87(6):397-402.
- Petković AB, Matić SM, Stamatović NV, Vojvodić DV, Todorović TM, Lazić ZR, Kozomara RJ. Kozomara. Proinflammatory cytokines (IL-1beta and TNF-alpha) and chemokines (IL-8 and MIP-1a) as markers of peri-implant tissue condition. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 39(5): 478–85.
- Pirtskhalaishvili G, Shurin GV, Esche C, Trump DL, Shurin MR. TNF- $\alpha$  protects dendritic cells from prostate cancer-induced apoptosis. *Prostate Cancer and Prostatic Dis.* 2001;4(4):221-7.
- Pradeep AR, Hadge P, Chowdhry S, Patel S, Happy D. Exploring the rple of Th1 cytokines: interleukin-17 and interleukin-18 in periodontal health and disease. *J Oral Sci.* 2009;51(2):261-6.
- Pripatnanont P, Song Y, Harris M, Meghji S. In situ hybridisation and immunocytochemical localisation of osteolytic cytokines and adhesion molecules in ameloblastomas. *J Oral Pathol Med.* 1998;27(10):496-500.
- Rasmussen L, Hänström L, Lerner UH. Characterization of bone resorbing activity in gingival crevicular fluid from patients with periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2000;27(1):41-52.
- Raza M, Ballering JG, Hayden JM, Robbins RA, Hoyt JC. Doxycycline decreases monocyte chemoattractant protein-1 in human lung epithelial cells. *Exp Lung Res.* 2006; 32(1-2):15-26.
- Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK. *Oral Pathology Clinical-Pathologic Correlations.* 4th Edition, Missouri, Saunders. 2003; 241-65.

- Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK. Oral pathology: clinical pathologic correlations. 5th Edition, Philadelphia, WB Saunders Co. 2008; 237-50.
- Reichart PA, Philipsen HP, Sciubba JJ. The new classification of Head and Neck Tumours (WHO)--any changes? Oral Oncol. 2006;42(8):757-8.
- Rhodus NL, Cheng B, Bowles W, Myers S, Miller L, Ondrey F. Proinflammatory cytokine levels in saliva before and after treatment of (erosive) oral lichen planus with dexamethasone. Oral Dis. 2006; 12(2):112-6.
- Rhodus NL, Cheng B, Myers S, Bowles W, Ho V, Ondrey F. A comparison of the pro-inflammatory, NF- $\kappa$ B-dependent cytokines: TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-6, and IL-8 in different oral fluids from oral lichen planus patients. Clin Immunol. 2005(a); 114(3): 278-83.
- Rhodus NL, Ho V, Miller CS, Myers S, Ondrey F. NF- $\kappa$ B dependent cytokine levels in saliva of patients with oral preneoplastic lesions and oral squamous cell carcinoma. Cancer Detect Prev. 2005(b):29(1):42-5.
- Roitt I, Brostoff J, Male D. Immunology. 4th Edition, London, Mosby. 1996; 8.8-8.16.
- Ruhl S, Hamberger S, Betz R, Sukkar T, Schmalz G, Seymour RA, Hiller KA, Thomason JM. Salivary proteins and cytokines in drug-induced gingival overgrowth. J Dent Res. 2004;83(4):322-6.
- Sabeti M, Slots J. Herpesviral-bacterial coinfection in periapical pathosis. J Endod. 2004;30:69-72.
- Sasaki H, Okamoto Y, Kawai T, Kent R, Taubman M, Stashenko P. The interleukin-10 knockout mouse is highly susceptible to Porphyromonas gingivalis-induced alveolar bone loss. J Periodontal Res. 2004;39(6):432-41.
- Sengüven B, Oygür T. Investigation of interleukin-1 alpha and interleukin-6 expression and interleukin-1 alpha gene polymorphism in keratocystic odontogenic tumors and ameloblastomas. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2011;16(4):467-72.
- Shear M. The aggressive nature of the odontogenic keratocyst: is it a benign cystic neoplasm? Part 2. Proliferation and genetic studies Oral Oncology. 2002; 38(4),323-31.
- Shear M, Speight PM. Cyst of the oral and maxillofacial regions. Blackwell Publishing. 2007; 59-76.
- Sieling PA, Wang XH, Gately MK, Oliveros JL, McHugh T, Barnes PF, Wolf SF, Golkar L, Yamamura M, Yogi Y. IL-12 regulates T helper type 1 cytokine responses in human infectious disease. J Immunol. 1994;153(8):3639-47.
- Silva T, Lara VS, Rosa AL, Cuhna FQ. Cytokine and chemokine response of bone cells after dentil challenge in vitro. Oral Dis. 2004;10(5):258-64.

- Sipe JD, Bartle LM, Loose LD. Modification of proinflammatory cytokine production by the antirheumatic agents tenidap and naproxen. A possible correlate with clinical acute phase response. *J Immunol.* 1992;148(2):480-4.
- Skaleric U, Kramar B, Petelin M, Palvica Z, Wahl SM. Changes in TGF- $\beta$ 1 levels in gingival crevicular fluid and serum associated periodontal inflammation in humans and dogs. *Eur J Oral Sci.* 1997;105(2):136-42.
- Sone, S., E. Orino, K. Mizuno, S. Yano, Y. Nishioka, T. Haku, A. Nii, T. Ogura. Production of IL-1 and its receptor antagonist is regulated differently by IFN- $\gamma$  and IL-4 in human monocytes and alveolar macrophages. *Eur Respir J.* 1994;7(4):657-63.
- Stashenko P, Dewhirst FE, Peros WJ, Kent RL, Ago JM. Synergistic interactions between interleukin 1, tumor necrosis factor, and lymphotoxin in bone resorption. *J Immunol.* 1987;138(5):1464-8.
- Stashenko P, Jandinski JJ, Fujiyoshi P, Rynar J, Socransky SS. Tissue levels of bone resorptive cytokines in periodontal disease. *J Periodontol.* 1991;62(8):504-9.
- Stashenko P, Teles R, D'Souza R. Periapical inflammatory responses and their modulation. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1998;9(4):498-521.
- Stashenko P, Wang CY, Tani-Ishii N, Yu SM. Pathogenesis of induced rat periapical lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994;78(4):494-502.
- Stites DP, Terr AI, Parslow TG. *Medical Immunology.* 9th Edition, London, Prentice Hall International Inc. 1997; 146-68.
- Stoelinga PJ, Bronkhorst FB. The incidence, multiple presentation and recurrence of aggressive cysts of the jaws. *J Craniomaxillofac Surg.* 1988;16:184-95.
- Sukedai M, Tominaga K, Habu M, Matsukawa A, Nishihara T, Fukuda J. Involvement of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-8 in antigen-induced arthritis of the rabbit temporomandibular joint. *J Oral Pathol Med.* 2004;33(2):102-10.
- Suyama Y, Kubota Y, Ninomiya T, Shirasuna K. Immunohistochemical analysis of interleukin-1 alpha, its type I receptor and antagonist in keratocystic odontogenic tumors. *J Oral Pathol Med.* 2008;37(9):560-4.
- Suyama Y, Kubota Y, Yamashiro T, Ninomiya T, Koji T, Shirasuna K. Expression of keratinocyte growth factor and its receptor in odontogenic keratocysts. *J Oral Pathol Med.* 2009;38(5):476-80.
- Takayanagi H, Ogasawara K, Hida S, Chiba T, Murata S, Sato K, Takaoka A, Yokochi T, Oda H, Tanaka K, Nakamura K, Taniguchi T. T-cell-mediated regulation of osteoclastogenesis by signalling cross-talk between RANKL and IFN- $\gamma$ . *Nature.* 2000;408(6812):600-5.
- Tanabe N, Maeno M, Suzuki N, Fujisaki K, Tanaka H, Ogiso B, Ito K. IL-1 alpha stimulates the formation of osteoclast-like cells by increasing M-CSF and PGE2 production and decreasing OPG production by osteoblasts. *Life Sci.* 2005;77(6):615-26.

- Tani-Ishii N, Wang CY, Stashenko P. Immunolocalization of bone resorptive cytokines in rat pulp and periapical lesions following surgical pulp exposure. *Oral Microbiol Immunol.* 1995;10(4):213–9.
- Tanimoto K, Iwabuchi Y, Tanne Y, Kamiya T, Inubushi T, Kunimatsu R, Mitsuyoshi T, Tanne K. Interleukin-1 beta affects cyclooxygenase-2 expression and cartilage metabolism in mandibular condyle. *Arch Oral Biol.* 2011;56(11):1412-8.
- Tatakis DN. Interleukin-1 and bone metabolism: a review. *J Periodontol.* 1993;64:416-31.
- Teixeira CC, Khoo E, Tran J, Chartres I, Liu Y, Thant LM, Khabensky I, Gart LP, Cisneros G, Alikhani M. Cytokine expression and accelerated tooth movement. *J Dent Res.* 2010;89(10):1135-41.
- Teles RP, Likhari V, Socransky SS, Haffajee AD. Salivary cytokine levels in subjects with chronic periodontitis and in periodontally healthy individuals: a cross-sectional study. *J Periodontol Res.* 2009; 44: 411-17.
- Theoleyre S, Wittrant Y, Tat SK, Fortun Y, Redini F, Heymann D. The molecular triad OPG/RANK/RANKL: involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodeling. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2004;15(6):457-75.
- Thomson BM, Saklatvala J, Chambers TJ. Osteoblasts mediate interleukin 1 stimulation of bone resorption by rat osteoclasts. *J Exp Med.* 1986;164(1):104-12.
- Thomson BM, Mundy GR, Chambers TJ. Tumor necrosis factors alpha and beta induce osteoblastic cells to stimulate osteoclastic bone resorption. *J Immunol* 1987;138(3):775–9.
- Tobón- Arroyave SI, Jaramillo- González PE, Isaza- Guzmán DM. Correlation between salivary IL-1beta levels and periodontal clinical status. *Arch Oral Biol.* 2008;53(4):346-52.
- Tuğlu C, Kara SH. Depresyon, sitokinler ve bağışıklık sistemi. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni.* 2003; 142-50.
- Türker M, Yüce S. Ağız, Dis Çene Hastalıkları ve Cerrahisi. 3. Baskı. Ankara, Özyurt Matbaacılık. 2004;293-308.
- Uchikawa C, Shinozaki T, Nakajima T, Takagishi K. Cytokine synthesis by chondroblastoma: relation to local inflammation. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2009;17(1):56-61.
- Ueda C, Roux-Lombard P, Fey S, Dayer JM, Mach B. Interferon gamma drastically modifies the regulation of interleukin 1 genes by endotoxin in U937 cells. *J Clin Invest.* 1990;85(1):185-91.
- Udagawa N, Horwood NJ, Elliott J, Mackay A, Owens J, Okamura H, Kurimoto M, Chambers TJ, Martin TJ, Gillespie MT. Interleukin-interferon-gamma-inducing factor) is produced by osteoblasts and acts via granulocyte/macrophage colony-



- stimulating factor and not via interferongamma to inhibit osteoclast formation. *J Exp Med.* 1997;185(6):1005-12.
- Vural P, Akgul C, Canbaz M. Effects of hormone replacement therapy on plasma pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines and some bone turnover markers in postmenopausal women. *Pharmacol Res.* 2006;54(4):298-302.
- Walsh LJ, Davis MF, Xu LJ, Savage NW. Relationship between mast cell degranulation and inflammation in the oral cavity. *J Oral Pathol Med.* 1995;24:266-272.
- Wang Q, Guo XL, Wells-Byrum D, Noel G, Pritts TA, Ogle CK. Cytokine-induced epithelial permeability changes are regulated by the activation of the p38 mitogen-activated protein kinase pathway in cultured Caco-2 cells. *Shock.* 2008; 29:531-7.
- Wang CY, Stashenko P. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of periapical bone destruction in a rat model system. *Oral Microbiol Immunol.* 1993;8(1):50-6.
- Watanabe K, Tanaka Y, Morimoto Y, Yahata K, Zeki K, Fujihira T, Yamashita U, Eto S. Interleukin-4 as a potent inhibitor of bone resorption. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990;172:1035-41.
- Weitzmann MN, Cenci S, Rifas L, Brown C, Pacifici R. Interleukin-7 stimulates osteoclast formation by up-regulating the T-cell production of soluble osteoclastogenic cytokines. *Blood.* 2000;96(5):1873-8.
- Wheelock EF. Interferon-like virus-inhibitor induced in human leukocytes by phytohemagglutinin. *Science.* 1965;149(3681):310-1.
- Wong PK, Campbell IK, Egan PJ, Ernst M, Wicks IP. The role of the interleukin-6 family of cytokines in inflammatory arthritis and bone turnover. 2003;48(5):1177-89.
- Yamada N, Niwa S, Tsujimura T, Iwasaki T, Sugihara A, Futani H, Hayashi S, Okamura H, Akedo H, Terada N.. Interleukin-18 and interleukin-12 synergistically inhibit osteoclastic bone-resorbing activity. *Bone* 2002;30(6):901-8.
- Yamaguchi M, Yoshii M, Kasai K. Relationship between substance P and interleukin-1beta in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement in adults. *Eur J Orthod.* 2006;28(3):241-6.
- Yang X, Zhang S, Pang X, Fan M. Pro-inflammatory cytokines induce odontogenic differentiation of dental pulp-derived stem cells. *J Cell Biochem.* 2012;113(2):669-77.
- Yoshimatsu M, Kitaura H, Fujimura Y, Kohara H, Morita Y, Eguchi T, Yoshida N. Inhibitory effects of IL-12 on experimental tooth movement and root resorption in mice. *Arch Oral Biol.* 2012;57(1):36-43.
- Young HA, Hardy KJ. Role of interferon-gamma in immune cell regulation. *J Leukoc Biol.* 1995;58(4):373-81.

Zhang Y, Lin M, Zhang S, Wang Z, Jiang L, Shen J, Bai J, Gao F, Zhou M, Chen Q. NF- kappaB- dependent cytokines in saliva and serum from patients with oral lichen planus: A study in an ethnic Chinese population. *Cytokine*. 2008;41(2):144-9.

Zhao Y, Han QB, Liu B. Intracystic negative pressure may promote bone formation around jaw cysts. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*. 2011;20(2):217-8.

## **HASTA BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

**ARAŞTIRMANIN ADI: (Odontojen kistlerin gelişiminde sitokinlerin rolü)**

### **Gönüllünün Baş Harfleri << >>**

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağını çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. Eğer bir başka çalışmada da yer alıyorsanız bu çalışmada yer alamazsınız.

### **BU ÇALIŞMAYA KATILMAK ZORUNDAMIYIM?**

Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirsiniz imzalamanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Katılmaya karar verirsiniz, çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Bu durum sizin aldığınız tedavinin standardını etkilemeyecektir. Eğer isterseniz, bu klinik çalışmaya katılımınızla ilgili olarak hekiminiz / aile doktorunuz bilgilendirilecektir. Ayrıca destekleyici firma çalışmayı sonlandırmaya karar verirse bu durumda da çalışmadan çıkartılacaksınız.

### **ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI:**

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, henüz tam anlaşılammış olan, kistlerin büyüme ve gelişimini etkileyen sebepleri araştırmaktır.

### **ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:**

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Doç. Dr. Mehtap MUĞLALI veya Dt. Ümit SELÇUK tarafından muayene edileceksiniz . Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında çalışmadan vazgeçme hakkına da sahipsiniz.

Çalışmaya dahil edilmeniz durumunda sizin için -zaten rutin olarak yapılan- ilgili kistin çıkarılması için iki ameliyat şeklinden biri uygulanacaktır. Hangi ameliyat şekli uygulanacağına kistinizin boyutlarını göz önüne alarak hekiminiz karar verecektir. Ameliyat şeklini seçme hakkınız yoktur.

1. Enükleasyon: Kistin tamamının tek seferde çıkartılması esasına dayanır. Genellikle küçük boyutlu kistlerde uygulanan yöntemdir.
2. Marsüpyalizasyon: Kistin üzerine ilk seansta pencere şeklinde bir delik açılarak içindeki sıvı boşaltılır. Kist küçülene kadar pencereden, kist her gün siz veya bir yakınınız tarafınızdan yıkanır. Küçülen kist daha sonra tamamen çıkarılır.

### **BENİM NE YAPMAM GEREKİYOR?**

Bu çalışmaya gönüllü olarak katılmanız durumunda da size rutin tedavi prosedürü uygulanacaktır. Bunun için size düşen ameliyat randevunuza zamanında ve tok karnına gelmektir.

### **ÇALIŞMAYA KATILMAMIN NE GİBİ OLASI YAN ETKİLERİ, RİSKLERİ VE RAHATSIZLIKLARI VARDIR?**

Size uygulanacak araştırmada rutin tedavi dışında herhangi bir işlem yapılmayacaktır. Oluşabilecek riskler çenelerde görülen kistlerin çok büyük olması sonucunda oluşabilecek geçici/kalıcı uyuşukluk ve çene kemiğinin incelmeye sonucunda oluşabilecek bir kırıktır. Bu her ameliyatta görülebilecek bir durumdur.

### **GEBELİK VE DOĞUM KONTROLÜ**

Araştırmada gebelere ve doğum kontrolü altında olan hastalar çalışmaya dahil edilmeyeceklerdir.

### **ÇALIŞMAYA KATILMANIN OLASI YARARLARI NELERDİR?**

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı kliniğinde gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmadaki veri sayısını artıracaktır. Elde edeceğimiz sonuçlarla kistler konusunda bilime katkınız olabilir. Bunun dışında size sunulacak ve sizden talep edilecek herhangi bir unsur bulunmamaktadır.

## **GÖNÜLLÜ KATILIM**

Bu araştırmaya katılma kararımı tamamen gönüllü olarak veriyorum. Bu çalışmaya katılmayı reddedebileceğim veya katıldıktan sonra istediğim zaman, bu tedavi kurumunda göreceğim bakım ve tedaviler etkilenmeksizin ve hiçbir sorumluluk almadan ayrılabileceğim bilincindeyim. Çalışmadan her hangi bir zamanda ayrılırsam, ayrılma nedenlerimi, ayrılışımın sonuçlarını ve izleyen dönemde alacağım tedavileri doktorumla tartışacağım.

## **ÇALIŞMAYA KATILMAMIN MALİYETİ NEDİR?**

Çalışma doktoru ziyaretleri ve çalışmayla ilgili olan tüm laboratuvar testleri çalışma destekleyici tarafından karşılanacak ve size veya bağlı bulunduğunuz özel sigorta veya resmi sosyal güvenlik kurumuna ödetilmeyecektir.

Herhangi bir yan etki veya fiziksel zarar gelişirse hemen çalışma doktorunuzu gereken tıbbi tedavinin uygulanabilmesi için bilgilendiriniz.

## **KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?**

Bu formu imzalayarak doktorunuzun ve onun kadrosunun çalışma için sizin kişisel bilgilerinizi ( “Çalışma Verileri”) toplamalarına ve kullanmalarına onay vermiş olacaksınız. Bu durum doğum tarihiniz, cinsiyetiniz, etnik kökeniniz ayrıca çalışma verilerinizin kullanımı ile ilgili verdiğiniz onayın herhangi bir belirlenmiş birim tarihi yoktur, ancak doktorunuzu haberdar ederek bu onayınızdan herhangi bir zamanda vazgeçebilirsiniz.

Çalışma destekleyicisi firma ile paylaşılan çalışma verileri size özel bir numara olan bir kod (“Kod”) numarası kullanımıyla korunacaktır. Sizin çalışma verilerinize ulaşmak için gerekli olan kod anahtarı çalışma doktorunuzun denetimindedir. Çalışma destekleyicisi firma düzenleyici otorite veya diğer denetim kurumları tarafından atanmış kişiler doktorunuz tarafından tutulan çalışma verilerinizi inceleyebilirler.

Doktorunuz çalışma verilerinizi çalışma için kullanacaktır. Çalışma destekleyicisi firma; çalışmanın yürütülmesi, teşhis ve tıbbi yardım gereçlerinin geliştirilmesi için çalışma verilerinizi kullanabilir. Doktorunuzun çalıştığı kurum ve çalışma destekleyicisi firmanın her ikisi de yürürlükte olan veri koruma kanunları ile uyumlu olarak çalışma verilerinizin yönetiminden sorumludurlar.

Çalışma destekleyicisi firma çalışma verilerinizi, sadece yukarıda belirtilen amaçlarda kullanacak olan kendi grubundaki diğer şirketler, hizmet alınan kurumlar, anlaşmalı firmalar ve diğer araştırma kuruluşları ile paylaşabilir. Çalışmanın sonuçları tıbbi yayınlarda yayınlanabilir, ancak sizin kimlik bilgileriniz bu yayınlarda açıklanmayacaktır.

Doktorunuz ya da çalışma destekleyicisi firmadan, toplanan çalışma verileriniz hakkında bilgi isteme hakkında sahibsiniz. Aynı zamanda bu verilerdeki herhangi bir hatanın düzeltilmesini isteme hakkında da sahibsiniz. Eğer bu konuda bir isteğiniz olursa lütfen gerekirse sizin çalışma destekleyicisi firma ile temasa geçmenize yardımcı olabilecek doktorunuzla görüşünüz.

Eğer onayınızda vazgeçerseniz, doktorunuz çalışma verilerinizi artık kullanamayacak ya da diğer kişilerle paylaşamayacaktır. Çalışma destekleyici firma onayınızdan vazgeçmeden önceki çalışma verilerinizi kullanmaya devam edebilir.

Bu formu imzalayarak, çalışma verilerinizin bu formda tanımlandığı şekilde kullanımına onay vermekteyim.

**ARAŞTIRMA SÜRESİNCE 24 SAAT ULAŞILABİLECEK KİŞİLER:**

Ad, Soyadı ve telefon numaraları  
Mehtap MUĞLALI: 0362 3121919-3004  
Ümit SELÇUK: 0555 4850073

**CALIŞMADAN AYRILMAMI GEREKTİRECEK DURUMLAR:** Varsa açıklayınız

**YENİ BİLGİLER ÇALIŞMADAKİ ROLÜMÜ NASIL ETKİLEYEBİLİR?**

Çalışma sürerken ortaya çıkmış olan bütün yeni bilgiler size derhal iletilecektir.

**Çalışmaya Katılma Onayı**

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum. Doktorum saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

EK-2

Hasta Kayıt ve Takip Formu

**Hasta no:**

**Adı/soyadı:**

**Doğum tarihi:**

**Dosya no:**

**Tel no:**

**Kist tipi:**

**Yapılan tedavi/tarihi/doktoru:**

---


T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIBBİ ARAŞTIRMA ETİK KOMİSYONU

Sayı: 631

09.02.2011

Sayın Doç.Dr. Mehtap MUĞLALI

Etik Komisyonumuza sunmuş olduğunuz **Odontojen kistlerin gelişiminde sitokinlerin rolü** Biyokimya çalışması+ Patoloji çalışması başlıklı Tıbbi Araştırma Etik Komisyonu 2010/201 Karar nolu Biyokimya çalışması nitelikli araştırma projeniz; amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları, OMÜ-TAEK yönergesine göre incelenmiş etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına; çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 30.12.2010 tarihli etik komisyonumuzda oy birliği ile karar verilmiştir

  
Prof.Dr.Abdülkerim BEDİR  
Tıbbi Araştırma Etik Komisyonu  
Başkanı



#### EK-4

İnsanda bulunan sitokinler, hücre kaynakları ve başlıca etkileri

Sitokin	Kaynağı	Efektör fonksiyonları
interlökinler		
IL-1 $\alpha$ , IL1 $\beta$	Mono, M $\phi$ , DC, NK, B, Endo	IL-2 dahil sitokinlerin üretimini artıran T aktivasyon stimülötörleridir ve reseptörleri; B proliferasyonunu ve matürasyonunu geliştirir; NK sitotoksitesisi; M $\phi$ tarafından IL-1,-6,-8, TNF, GM-CSF ve PGE <sub>2</sub> ' yi indükler; kemokinlerin indüklenmesi sonucu proinflamatuvar etki ve endotelte ICAM-1 ve VCAM-1; ateşin tetiklenmesi; APP, osteoklastlar tarafından kemik rezorpsiyonu
IL-2	T <sub>H1</sub>	Aktif T ve B hücrelerinin proliferasyonunu tetikler; NK sitotoksitesisini artırır ve monosit ve M $\phi$ tarafından bakteri ve tümör hücrelerinin öldürülmesi
IL-3	T, NK, MC	Hematopoietik prekürsörlerin büyümesi ve differansiyasyonu; MC gelişimi
IL-4	T <sub>H2</sub> , Tc2, NK, NKT, $\gamma\delta$ T, MC	T <sub>H2</sub> hücrelerini indükler; aktive edilmiş B, T, MC üretimini stimüle eder; B ve M $\phi$ üzerindeki sınıf II MHC ve B deki CD23 ü artırır; IL-12 üretimini azaltır ve dolayısıyla T <sub>H1</sub> differansiyasyonunu inhibe eder; M $\phi$ fagozitozunu artırır; IgG1 den IgE değişimini indükler
IL-5	T <sub>H2</sub> , MC	Eozinofillerin ve aktive B lerin proliferasyonunu indükler; IgA dönüşümünü indükler
IL-6	T <sub>H2</sub> , Mono, M $\phi$ , DC, BM stroması	Myeloid stem hücreleri ve B içindeki plazma hücrelerinin differansiyasyonu; APP yi indükler; T proliferasyonunu artırır
IL-7	BM ve timik stroma	Progenitör T ve B lerdeki lenfoid stem hücrelerinin differansiyasyonunu indükler; matür T yi aktive eder
IL-8	Mono, M $\phi$ , Endo	Kemotaksise ve nötrofil aktivasyonuna aracılık eder
IL-9	T <sub>H</sub>	Timosit proliferasyonunu indükler; MC gelişimini artırır; IL-4 ile sinerjik çalışarak IgG1 den IgE dönüşümünü sağlar
IL-10	T <sub>H</sub> (farelerdeki T <sub>H2</sub> ), Tc, B, Mono, M $\phi$	Farelerde IFN- $\gamma$ insanda IL-2 salınımını engeller; sınıf II MHC ve mono, M $\phi$ ve DC tarafından yapılan sitokin üretimini downregüle eder dolayısıyla T <sub>H1</sub> differansiyasyonunu inhibe eder

IL-11	BM stroması	Pro-B ve megakaryositlerin diferansiyasyonunu sağlar; APP yi indükler
IL-12	Mono, Mφ, DC, B	T <sub>H</sub> 1 diferansiyasyonu için kritik sitokindir; T <sub>H</sub> 1, CD8 <sup>+</sup> , γδ T ve NK den IFN-γ üretimini indükler; NK ve CD8 <sup>+</sup> sitotoksitesini artırır.
IL-13	T <sub>H</sub> 2, MC	Mφ tarafından yapılan aktivasyon ve sitokin salınımını inhibe eder; B proliferasyonunda co-aktive eder; B ve mono daki MHC sınıf II ve CD23 ü upregüle eder; IgG1 den IgE dönüşümünü sağlar; endo daki VCAM-1' i indükler
IL-15	T, NK, Mono, Mφ, DC, B	T-, NK, ve B lerin proliferasyonunu indükler ve NK ve CD8 <sup>+</sup> T hücrelerinin sitotoksitesisi; T hücreleri için kemotaktik; intestinal epitelyum büyümesini stimüle eder.
IL-16	T <sub>H</sub> , Tc	CD4 T, mono, eozino için kemoatraktan, MHC sınıf II' yi indükler
IL-17	T	Proinflamatuvar; TNF, IL-1β, -6, -8, G-CSF üretimini stimüle eder
IL-17A	T <sub>H</sub> 17, T- hücreleri NK, Nötrofiller	Proinflamatuvar, epitel, endotel ve fibroblastlardan TNF, IL-1β, -6, -8, G-CSF üretimini stimüle eder
IL-17F	T <sub>H</sub> 17, T- hücreleri NK, Nötrofiller	IL-17A' ya benzer etkiler
IL-18	Mφ, DC	T tarafından üretilen IFN-γ' yı indükler; NK sitotoksitesini artırır.
IL-19	Mono	T <sub>H</sub> 1 aktivitesinin modülasyonu
IL-20	Mono, keratinositler	Ciltteki inflamatuvar yanıtların regülasyonu
IL-21	T <sub>H</sub>	Hematopoiezis regülasyonu; NK diferansiyasyonu; B aktivasyonu; T ko-stimülasyonu
IL-22	T	T <sub>H</sub> 2 tarafından üretilen IL-4 üretimini inhibe eder
IL-23	DC	T <sub>H</sub> 1 den IFN-γ üretimi ve proliferasyonu, TH17 hücrelerinin hayatta kalmasını ve gelişmesini indükler. Makrofajlardan üretilen IL-1, IL-6, TNF gibi proinflamatuvar sitokinlerin indüksiyonu
IL-24	T <sub>H</sub> 2, Mono, Mφ	TNF, IL-1, IL-6, anti-tümör aktivitesinin indüksiyonu
IL-25	T <sub>H</sub> 1, Mφ, Mast	IL-4, IL-5, IL-13 ve Th2-ilişkili patolojilerin indüksiyonu
IL-26	T, NK	Epitelden üretilen IL-8 ve IL-10 nun üretiminde artış
IL-27	DC, Mono	TH1 yanıtının indüksiyonu, IFN-γ üretiminde artış
IL-28	Mono, DC	Tip I IFN benzer aktivitesi, viral replikasyonun inhibisyonu

IL-29	Mono, DC	Tip I IFN benzer aktivitesi, viral replikasyonun inhibisyonu
IL-30	APCler	IL-27 heterodimerinin P28 alt birimi. T hücrelerinin IL-12 yanıtını regüle eder. IFN- $\gamma$ indüksiyonunda IL-12 ile sinerjik çalışır.
IL-31	T	Ciltteki inflamatuvar yanıtları geliştirir.
IL-32	NK, T	İnflamasyonu destekler. T hücrelerinin apoptozisinde aktive edici-indükleyici rol oynar.
IL-33	Stroma, DC	T <sub>H</sub> 2 sitokinlerinin indüksiyonu, bazofil ve mast hücrelerinin kemotaksisine aracılık eder
IL-34	Stroma	Monosit proliferasyonunu ve makrofaj progenitörlerinin formasyonunu sitimüle eder.
IL-35	Treg hücreleri	T <sub>H</sub> 1, T <sub>H</sub> 2 ve T <sub>H</sub> 17 hücreleri üzerine immüno-supresif etkileri vardır. <u>Treg</u> lerin proliferasyonunu sitimüle eder.
Koloni sitimüle edici faktörler		
GM-CSF	T <sub>H</sub> , M $\phi$ , Fibro, MC, Endo	Mono-, nötro-, eozino- ve bazofillerin progenitörlerinin gelişmesini sitimüle eder; M $\phi$ ları aktive eder
G-CSF	Fibro, Endo	Nötrofil progenitörlerinin gelişmesini sitimüle eder
M-CSF	Fibro, Endo, Epitel	Monosit progenitörlerinin gelişmesini aktive eder
SLF	BM stroması	C-kit ligandlı stem hücrelerini sitimüle eder
Tümör nekroz faktörleri		
TNF (TNF- $\alpha$ )	T <sub>H</sub> , Mono, M $\phi$ , DC, MC, NK, B	Tümör sitotoksitesi; kaşeksi (ağırlık kaybı); sitokin salınımı indüksiyonu; endo daki E-seçili hücreleri indükler; M $\phi$ ları aktive eder; antiviral etki
Lenfotoksin (TNF- $\beta$ )	T <sub>H</sub> 1, Tc	Tümör sitotoksitesi; nötrofil ve M $\phi$ ların fagozitozunu artırır; lenfoit organ gelişimi; antiviral etki
İnterferonlar		
IFN- $\alpha$	Lökositler	Viral replikasyonu inhibe eder; MHC sınıf II yi artırır
IFN- $\beta$	Fibroblastlar	Viral replikasyonu inhibe eder; MHC sınıf II yi artırır
IFN- $\gamma$	T <sub>H</sub> 1, Tc1, NK	Viral replikasyonu inhibe eder; MHC sınıf I ve II yi artırır; M $\phi$ leri aktive eder; IgG2a dönüşümünü indükler; bazı IL-4 etkilerine antagonistik etki eder; T <sub>H</sub> 2 proliferasyonunu inhibe eder
Diğerleri		
TGF $\beta$	T <sub>H</sub> 3,B, M $\phi$ , MC	Proinflamatuvar olarak, mono ve M $\phi$ ların kemoatraktanıdır

		aynı zamanda antiinflamatuvar olarak lenfosit proliferasyonunu inhibe eder; IgA dönüşümünü indükler; doku onarımını destekler
LIF	Timik epitel, BM stroması	APP yi indükler
Eta-1	T	IL-12 üretimini stimüle eder ve IL-10 üretimini inhibe eder
Onkostatın M	T, Mφ	APP yi indükler

(Delves ve ark., 2011).

## ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Aydın'da doğdum. İlköğretimimi Ekrem Çifçi İlköğretim Okulu'nda, orta okul eğitimimi Gazipaşa İlköğretim Okulu'nda, lise öğrenimimi ise Aydın Adnan Menderes Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2002 yılında İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde lisans eğitimime başladım. 2007 yılında Diş Hekimliği Fakültesinden mezun oldum. 22.09.2008'de Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda doktora eğitimine başladım. Halen aynı anabilim dalında doktora eğitimine devam etmekteyim. Yabancı dilim İngilizce'dir.