



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

ÇENELERDE SIK GÖRÜLEN ODONTOJENİK KİST VE
TÜMÖRLERİN KLİNİK VE RADYOLOJİK BULGULARI İLE
Ki-67 ve p53 PROTEİN EKSPRESYON ORANLARI
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Burak BULMUŞ

DOKTORA TEZİ

ANKARA

2019



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

ÇENELERDE SIK GÖRÜLEN ODONTOJENİK KİST VE
TÜMÖRLERİN KLİNİK VE RADYOLOJİK BULGULARI İLE
Ki-67 ve p53 PROTEİN EKSPRESYON ORANLARI
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DOKTORA TEZİ

Burak BULMUŞ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Sıdıka Sinem Akdeniz

ANKARA, 2019



T.C
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı **Ağız Diş ve Çene Cerrahisi** Doktora Programı çerçevesinde **Burak Bulmuş** tarafından yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 17/10/2019

Tez Konusu : “ÇENELERDE SIK GÖRÜLEN ODONTOJENİK KİST VE TÜMÖRLERİN KLİNİK VE RADYOLOJİK BULGULARI İLE Ki-67 ve p53 PROTEİN EKSPRESYON ORANLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ”

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Sıdika Sinem Akdeniz

TEZ JÜRİSİ ÜYELERİ

Prof.Dr.Kenan ARAZ
Doç.Dr.Sıdika Sinem AKDENİZ
Prof.Dr.Alper AKTAŞ
Prof.Dr.Burak BAYRAM
Prof.Dr.Ayşegül TÜZÜNER

Başkent Üniversitesi
Başkent Üniversitesi
Hacettepe Üniversitesi
Başkent Üniversitesi
Ankara Üniversitesi

ONAY: Bu tez, Başkent Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulunun 28 / 10 / 2019 tarih ve 49-1 Karar Sayısı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Fatma Belgin ATAÇ
Enstitü Müdürü



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS / DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

Tarih 25.9.19.

Öğrencinin Adı, Soyadı : Burak Bulmuş

Öğrencinin Numarası : 21320163

Anabilim Dalı : Ağız Diş ve Çene Cerrahisi

Programı : Ağız Diş ve Çene Cerrahisi

Danışmanın Unvanı/Adı, Soyadı : Doç.Dr.Sıdika Sinem Akdeniz

Tez Başlığı : ÇENELERDE SIK GÖRÜLEN ODONTOJENİK KİST VE TÜMÖRLERİN KLİNİK VE RADYOLOJİK BULGULARI İLE Ki-67 ve p53 PROTEİN EKSPRESYON ORANLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yukarıda başlığı belirtilen Yüksek Lisans/Doktora tez çalışmamın; Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç Bölümünden oluşan, toplam 56... sayfalık kısmına ilişkin, 25.9.19. tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından TURMİTİN... adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 7.....'dır.

Uygulanan filtrelemeler:

1. Kaynakça hariç
2. Alıntılar hariç
3. Beş (5) kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

"Başkent Üniversitesi Enstitüleri Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Usul ve Esaslarını" inceledim ve bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranlarına tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Öğrenci İmzası: B. Bulmuş

Onay

25.9.19.

Öğrenci Danışmanı Unvan, Ad, Soyad,

Doç.Dr.Sıdika Sinem AKDENİZ

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini içtenlikle paylaşan ve desteğini hem akademik anlamda hem de manevi olarak hep hissettiğim değerli hocam ve danışmanım Doç. Dr. Sıdıka Sinem Akdeniz'e, pratik ve teorik anlamda bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum başta Prof. Dr. Kenan Araz olmak üzere Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.



ÖZET

Çenelerde Sık Görülen Odontojenik Kist ve Tümörlerin Klinik ve Radyolojik Bulguları İle Ki-67 ve p53 Protein Ekspresyon Oranları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Diş Çene Cerrahisi, Doktora Tezi, 2019.

Ağız diş ve çene cerrahisinde ana konulardan biri kistik lezyonların ayırıcı tanısıdır çünkü bazı odontojenik kistler (OK) agresif davranış ve nüks etme eğilimindedir. Ek olarak, en uygun cerrahi tedavi ve takibi belirlemek için kist ve çene tümörlerinin ayırıcı tanısını koymak önemlidir. Patolojinin tanısı klinik ve radyolojik özelliklere dayanmaktadır, ancak kesin tanı histopatolojiye dayanmaktadır. Mevcut retrospektif çalışma 2011-2016 arasında yapıldı ve değerlendirmeler histopatolojik raporlar ve panoramik filmler üzerinden ölçümlerle gerçekleştirildi. Çalışmaya Başkent Üniversitesi Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Kliniğinde tedavi edilen hastalardan 111 odontojenik kist ve tümör örneği alındı. Bu örnekler kist tipi, yaşı, cinsiyeti ve immünohistokimyasal boyama dağılımı için analiz edildi ve radyolojik bulgularla karşılaştırıldı. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, Ki-67 ve p53 gen ekspresyon değerlerinin odontojenik keratokist grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu. Odontojenik keratosistlerin radiküler kistlere ve dentigeröz kistlere göre daha yüksek malign transformasyon potansiyeli gösterdiği ortaya çıkmıştır. Ki-67 ve p53 gen ekspresyon oranları ile radyolojik ölçümler arasındaki ilişki kist-tümör gruplarına göre karşılaştırıldığında, sadece dentigeröz kist grubunda istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Panoramik filmlerde dentigeröz kistlerin boyutsal karşılaştırmalarından sonra, agresif potansiyelin ilgili kist grubundaki ekspresyon hızı ile radyolojik ölçüm arasındaki anlamlı ilişki nedeniyle artan çapla arttığı söylenebilir. Bu, etkilenen dişlerle ilişkili dentigeröz kistlerinin klinik uygulamada en kısa sürede ortadan kaldırılması gerektiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Çene kistleri, Dentigeröz kist, Odontojenik keratokist, Ameloblastoma, Ki-67, p53

ABSTRACT

Çenelerde Sık Görülen Odontojenik Kist ve Tümörlerin Klinik ve Radyolojik Bulguları İle Ki-67 ve p53 Protein Ekspresyon Oranları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. Başkent University Health Sciences Institute Doctorate Thesis in Oral And Maxillofacial Surgery, 2019.

One of the main issues in dental and oral maxillofacial surgery is the differential diagnosis of cystic lesions because few odontogenic cysts (OC) tend to aggressive behavior and relapse. In addition, it is important to make differential diagnosis of cysts and jaw tumors in order to determine the most appropriate surgical treatment and follow-up. The diagnosis of pathology is based on clinical and radiological features, but the definitive diagnosis is based on histopathology. The current retrospective study was conducted between 2011 and 2016 and evaluations were performed on histopathologic reports. 111 biopsy specimens of odontogenic cysts and tumors were retrieved from patients who were treated at the Maxillofacial Surgery Department of Başkent University were included into the study. These specimens were analyzed for the type of cyst, age, sex and immunohistochemical staining distribution and compared with radiologic findings. According to the results of this study, Ki-67 and p53 expression values were found to be significantly higher in the odontogenic keratocyst group than the other groups, and it was revealed that keratocysts showed higher malignant transformation potentials than radicular cysts and dentigerous cysts. When the relationship between Ki-67 and p53 expression rates and radiological measurements were compared according to cyst-tumor groups, there was a statistically significant relationship only in dentigerous cyst group. After the dimensional comparisons of dentigerous cysts in panoramic films, it can be said that the aggressive potential increases with increasing diameter due to the significant relationship between the expression rate in the relevant cyst group and radiological measurement. This suggests that dentigerous cysts associated with impacted teeth should be eliminated as soon as possible in clinical practice.

Key words: odontogenic cysts, dentigerous cysts, odontogenic keratocyst, ameloblastoma, Ki-67, p53

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
TEŞEKKÜR	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
RESİMLER	x
TABLolar	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Oral Kavitede En Sık Görülen Odontojenik Kistler.....	6
2.1.1 Radiküler Kist (Periapikal Kist).....	6
2.1.2. Dentigeröz Kist	6
2.2. Oral Kavitede En Sık Görülen Odontojenik Tümörler.....	9
2.2.1. Ameloblastoma	11
2.2.1.1. Solid veya Multikistik Ameloblastoma.....	12
2.3. Oral Kavitede Sık Görülen Kist ve Tümörlerin Neoplastik Karakterlerini Değerlendirme Belirteçleri	13
2.3.1 P53	13
2.3.2. Ki-67	14
2.4. Apoptoz.....	15
2.5. Hücre Siklusu.....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. Histopatolojik inceleme.....	17
3.2. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemleri	18
3.3. İmmünohistokimyasal değerlendirme	19
3.4. Radyolojik Değerlendirme.....	19
3.5. İstatistiksel Değerlendirme.....	20
4. BULGULAR	21

4.1. İmmunohistokimyasal Bulgular.....	21
4.1.1. Ki-67	21
4.1.2. P53	22
4.2. Radyolojik Bulgular	31
4.3. İstatistiksel Karşılaştırma Bulguları	31
4.3.1. Ki-67 Ekspresyon Oranları Karşılaştırması.....	31
4.3.2. P53 Gen Ekspresyon Oranlarının Karşılaştırılması.....	32
5. TARTIŞMA	34
SONUÇLAR	39
KAYNAKÇA	40



RESİMLER

Resim

- 4.1.** Ameloblastom foliküler tip; tümör adalarının periferinde hiperkromatik nükleuslu hücreler ve daha gevşek dizilim yapan stellat-retikülüm hücreleri, (H&E X400) 23
- 4.2.** Unikistik ameloblastom; döşeyici epitelde izlenen ters polarite, (H&E X400) 23
- 4.3.** Karakteristik dalgalı parakeratoz, palizatik dizim yapan hiperkromatik bazal hücreler içeren döşeyici kist epiteli; odontojenik keratokist (H&E X400) 24
- 4.4.** Duvarında fibröz doku bulunan 2-4 sıralı epitelle döşeli non- inflame dentigeröz kist, (H&E X200) 24
- 4.5.** Uzamış retelere sahip proliferen çok katlı epitelle döşeli radiküler kist. Epitel içinde ve kist duvarında yoğun inflamasyon mevcut, (H&E X100) 25
- 4.6.** Duvarında odontojenik epitel artıkları içeren dental follikül, (H&E X400) 25
- 4.7.** Ki-67 ile ameloblastomada genellikle tümör adalarının bazalinde daha fazla olmak üzere stellat retikülüm benzeri alanlarda daha az nükleer boyanma, (Ki-67 X200) 26
- 4.8.** Odontojenik keratokistlerde Ki-67 ile pozitif boyanma predominant olarak parabazal hücrelerde izleniyor. Bazal tabakada ise seyrek boyanma mevcut, (Ki-67 X400) 26
- 4.9.** Ki-67 ile dentigeröz kist döşeyici epitelde bazalde az sayıda kuvvetli boyanma gösteren hücre, (Ki-67 X200) 27
- 4.10.** Ki-67 ile radiküler kist proliferen epitelde bazalde daha fazla ve kuvvetli olmak üzere parabazal tabakada da boyanma izleniyor. Eşlik eden inflamatuvar hücrelerde yaygın nükleer boyanma dikkati çekiyor, (Ki-67 X100) 27
- 4.11.** Dental follikül odontojenik epitel artığında izlenen seyrek Ki-67 boyanması, (Ki-67 X400) 28

4.12. Unikistik ameloblastomda epitelde dağınık halde P53 ile nükleer boyanma, (P53 X200)	28
4.13. P53 ile odontojenik keratokist epitelinde epitelde bazal ve parabazal tabakada az sayıda hücrede kuvvetli boyanma, epitelde yaygın zayıf boyanma, (P53 X400)	29
4.14. Dentigeröz kist; bazal tabaka hücrelerinde seyrek kuvvetli, bazal parabazal de yaygın zayıf P53 boyanması, (P53 X400)	29
4.15. Radiküler kist prolifer epitelde dağınık halde bütün tabakalarda nükleer P53 boyanması, (P53 X200)	30
4.16. P53 ile dental folikül odontojenik epitel artığında seyrek boyanma, (P53 X200)	30

TABLÖLAR

Tablo

2.1. 2017 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından güncellenen odontojenik kistler sınıflandırılması (4. Güncelleme)	3
2.2. 2017 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından güncellenen odontojenik tümörler sınıflandırması	11
4.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların Kist-Tümör gruplarına göre dağılımı	21
4.2. Çalışma gruplarının kendi içerisindeki yaş ortalamaları	21
4.3. Çalışma gruplarının ortalama Ki-67 ve p53 gen ekspresyon oranları	22
4.4. Kist ve Tümörlerin dijital panoramik radyograflar üzerindeki ölçülen ortalama çap değerleri	31
4.5. Kist-Tümör Grupları arasında Ki-67 ekspresyon oranları değerleri açısından istatistiksel karşılaştırma	32
4.6. Kist-Tümör gruplarının Ki-67 ekspresyon oranları ile radyolojik ölçümler arasında ilişki durumu	32
4.7. Çalışma gruplarının p53 ekspresyon oranlarının istatistiksel karşılaştırma sonuçları	33
4.8. Kist-Tümör Gruplarında p53 gen ekspresyon oranları ile radyolojik Ölçümler Arasında istatistiksel İlişki Durumu	33

SİMGELER VE KISALTMALAR

°C	: Santigrat derece
DF	: Diş folikülü
DK	: Dentigeröz Kist
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EDTA	: Ethylenediaminetetraacetic acid
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
H&E	: Hematoksilen & Eozin
KCOT	: Keratokistik odontojenik tümörler
Mm	: Milimetre
MMP	: Matriks metalloproteinazlar
NBHS	: Nevoid bazal hücreli karsinom sendromu
OK	: Odontojenik kist
OKC	: Odontojenik keratokistler
PCNA	: Proliferating cell nuclear antigen (Prolifere hücre çekirdek antijeni)
µm	: Mikrometre

1. GİRİŞ

Çenelerde görülen ve dişleri ilgilendiren dokulardan köken alan kist ve tümörler “odontojenik kist ve tümörler” olarak adlandırılmaktadır.

Kist terimi, kese anlamına gelen Yunanca “Kystis” kelimesinden türemiştir. Kist, sıvı, yarı sıvı veya gazzeöz içerik birikmesi sonucu oluşan patolojik bir kavitedir. Sıklıkla bir epitel ile kaplıdır.(1) Tümörler ise solid yapıda kapsüllü veya kapsülsüz olabilmektedirler.

Odontojenik kist ve tümörlerin köken aldığı dokuların başında dental folikül gelmektedir. Dental folikül diş gelişimi sırasında dişlerin etrafında bulunan periodontal komponentlerin oluşumunda rol oynayan ektomezenşimal bir dokudur.(2) Gömülü dişleri çevreleyen dental folikül, çok çeşitli doku tiplerine farklılaşma potansiyeline sahiptir ve kist ve tümöre farklılaşma olasılığı mevcuttur. Dental folikül dışında, dental lamina, diş germinin kendisi ya da diş gelişimini tamamladıktan sonra kökün ve periodontal dokunun çevresinde kalan artık Malasses-Hertwing epitel kını gibi odontojenik dokular bu kist ve tümörlere dönüşebilmektedir. (3)

Odontojenik kistler arasından en sık görülenler radiküler kist, dentigeröz kist ve odontojenik keratokisttir. Odontojenik keratokist 2005 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından “keratokistik odontojenik tümör” adı ile kist sınıflamasından çıkarılmış ve kemik içi selim neoplazma olarak sınıflandırılmıştır. (3) Oniki yıllık takip döneminde göstermiş olduğu klinik davranış göz önünde bulundurularak 2017 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından yeniden odontojenik gelişimsel kistler grubuna alınmıştır.

Odontojenik tümörler arasından ise epitelyal tümörler grubuna dahil olan ameloblastoma en sık görülen tümör tipidir.(4) Ameloblastoma yüksek tekrarlama eğilimi olan ve yaygın doku yıkımı ile birlikte yüz deformitesine kadar neden olabilen, habis transformasyon potansiyeline sahip bir odontojenik tümördür. İnvaziv

büyüme potansiyeli nedeniyle intermediat tümör olarak da adlandırılmaktadır.(5) Bu tümörlerin lokal agresif eksizyonunu takiben 10 yıl klinik takip önerilmektedir.(6) Ameloblastomanın mukoepidermoid karsinom ya da skuamoz hücreli karsinoma dönüşme riski vardır. (7)

Literatürde, bu lezyonların histopatolojik özelliklerini değerlendirmek, malign transformasyon potansiyellerini yorumlamak için sıklıkla tanımlanan immünohistokimyasal belirteçler Ki-67 ve p53'tür. (7) P53 proteini, tümör baskılayıcı p53 geninin bir ürünüdür ve aktif olarak proliferen olan hücrelerde, özellikle de neoplazmalarda bulunur.(8) Ki-67 proteinin dokulardaki ekspresyonu, patolojide tümör hücrelerin büyüme fraksiyonunu ölçmek için hücre çoğalması belirleyicisi olarak kullanılır. (6)

Bu tez çalışmasının amacı; dental folikül dokusunun ve çenelerde sık görülen odontojenik kist ve tümörlerin radyolojik olarak büyüklüğü, lokalizasyonları ve ayrıca p53 ve Ki-67 ekspresyon oranları değerlendirilerek proliferasyon derecesi ve malign transformasyon potansiyellerini yorumlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Çenelerde görülen ve dişleri ilgilendiren dokulardan köken alan kist ve tümörler odontojenik kist ve odontojenik tümörler olarak adlandırılmaktadır. Epitel kalıntılardan köken alan kistik yapılar tüm vücutta görülebilmesine rağmen ağız içerisinde bu kistik yapıların görülmesi daha sıktır. Gömülü dişler, çürük dişler ve kök kalıntıları ile birlikte görülebilirler. Enflamasyon, yaş, mekanik travma, sistemik hastalık veya bölgesel damarlanmanın artması gibi faktörlerin epitel çoğalmasını uyarak kistik lezyonların oluşumunda rol alabileceği düşünülmektedir (8)

Odontojenik kistler gelişimsel (dentigeröz kist, odontojenik keratosist, ortokeratinize odontojenik kist, dişeti kistleri, lateral periodontal kist, glandüler odontojenik kist) ve inflamatuvar (radiküler kist, kollateral inflamatuvar kist) olmak üzere iki sınıfa ayrılmaktadır. (4,6) Bu iki farklı gruptaki kistlerin benzer bir histopatolojik özelliğe sahip olmalarına rağmen, farklı klinik davranışları vardır. (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. 2017 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından güncellenen odontojenik kistler sınıflandırılması (4. Güncelleme)

Odontojenik Kistler
<i>Gelişimsel Orjinli</i>
Dentigeröz kist
Odontojenik Keratokist
Lateral periodontal ve botiroid odontojenik kist
Gingival kist
Glandüler odontojenik kist
Kalsifiye odontojenik kist
Ortokeratinize odontojenik kist
<i>Enflamatuvar orjinli</i>
Radiküler kist
Kollateral inflammatuar kist

İmmünohistokimya, dokularda spesifik antijenlerin tespiti için monoklonal ve poliklonal antikorların kullanılması ile gerçekleştirilen önemli bir uygulamadır. Spesifik tümör antijenleri bazı kanserlerde yukarı yönde regüle edildiğinden, bu antijenlerin dokulardaki tespiti sayesinde belirli kanserlerin teşhisinde kullanılmaktadır. İmmünohistokimyanın özellikle onkolojik patolojide kullanım alanı varken, nöropatoloji ve hematopatolojide de teşhis için önemli rol oynamaktadır. Bu yöntemlerle tümörlerin analizi, klinik evreleme ve histolojik derecelendirme ile konvansiyonel prognostik değerlendirmeler için kullanılır(73).

İmmünohistokimya ayrıca, hastalık teşhisi, ilaç gelişimi ve biyolojik araştırma için kullanılır. Spesifik tümör belirteçlerini kullanarak, bir kanseri iyi huylu veya kötü huylu olarak teşhis etmek, bir tümörün evresini ve derecesini belirlemek ve birincil tümörün yerini bulmak, bir metastazın hücre tipini ve kökenini belirlemek gibi sebeplerle immünohistokimya kullanılabilir. Ayrıca, ilaçların aktivitesini veya ilaç seviyelerinin aşağı veya yukarı regülasyonu tespit edilerek ilaç etkinliğini test etmek ve geliştirmek için de kullanılır. (74)

Literatürde, sıklıkla bu lezyonların histopatolojik özelliklerini değerlendirmek ve klinik seyirlerini yorumlamak adına kullanılan immünohistokimyasal belirteçler Ki-67 ve p53'tür. Daha az çalışılan diğer belirteçler, çoğunlukla biyolojik davranışlarını anlamak için kullanılan MCM2, MCM3, PCNA ve BCL2'dir.(4,6) Mevcut çalışmaların sonuçları, çenelerde sık görülen odontojenik lezyonların kistik transformasyon kabiliyetlerini, malign transformasyon potansiyellerini, nüks oranı, yayılım, klinik seyir ve prognozlarını yorumlayarak doğru bir tedavi planlanması ve hasta takibi yapabilmek için histopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirmelerinin gerekli olduğunu göstermektedir. (9)

Diş folikülü (DF), diş gelişiminin yanı sıra, diş gelişimi sırasında periodontal bileşenlerin oluşumunda yer alan ektomezenşimal bir dokudur. Yapısı, proliferatif ve farklılaşma kapasitesini koruyabilen ve dişle ilişkili bir patoloji oluşturabilen ve epitelyal kalıntıları içerebilir. Çoğu zaman, bu patolojinin kistik özellikleri vardır, fakat bazı durumlarda tümöral süreçlere (ameloblastoma) dönüşebilir (2,9)

Diş folikülü, gömülü dişin kronu çevresinde radyopak sınırla çevrilmiş radyolusent alan olarak izlenir. Asemptomatik gömülü 20 yaş dişlerinin çekim kararlarının verilmesinde bu foliküle ait radyografik bulgular önem taşımaktadır. İntraoral konvansiyonel radyografide 2.5 mm kalınlığında olması bu konuda kritik bir değerdir ve panoramik radyografide magnifikasyon hatası da hesap edilerek 3 mm'den daha fazla genişlemiş görülen foliküller şüpheli olarak değerlendirilebilir.(3) Ancak bazı araştırmacılar, normal genişlikte olduğu düşünülen folikülde yapılan histolojik incelemelerde patolojik değişiklikler olabileceği gibi 2.5 mm'den daha fazla genişlemiş olgularda sağlıklı foliküllerin görülebileceğini de belirtilmiştir. Bu yüzden çıkartılan tüm foliküllerin patolojik inceleme altına alınması gerekliliğini savunan çalışmalar da mevcuttur. (8,10)

Yapılan histolojik incelemelerde, folikülde kistik değişiklik olup olmadığını belirlemek için kullanılan kriterler tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar folikül kesitlerinde yoğun bağ dokusu üzerinde indirgenmiş mine epitelini yerine devamlı çok katlı yassı epitel varlığının veya bağ dokusu içinde epitel adacıklarının varlığının kistik dönüşümü işaret ettiğini öne sürerken bazı araştırmacılar ise bu farklılığın kist tanısı konması için yeterli olamayacağını, 2,5mm'nin altında folikül genişliği olan vakalarda folikülde çok katlı yassı epitel izlenebileceği gibi folikül aralığı genişlemiş hiperplastik foliküllerin kesitlerinde de indirgenmiş mine epitelinin izlenebileceğini belirtmişlerdir.(2,9,10) Bu nedenle kist tanısı konabilmesi için patolojik bir kavitenin olması, sıvı veya yarı-katı içeriğinin olması ve kistik epitel varlığı gibi kriterlere sahip olması gerektiğini savunurlar. Gerçek bir kist, epitelin kapladığı ve patolojik bir boşluğu çevreleyen keseye benzer bir yapıdadır. Diş folikülü ve dentigeröz kist arasındaki ayrım için geniş kabul görmüş kriterler mevcut değildir, bu tartışmalara konu olmaya devam etmektedir. Bazı yazarlar, dentijenöz kist gelişiminin mine oluşumunun tamamlanması ile çakıştığını savunmaktadırlar.(11,12)

2.1. Oral Kavitede En Sık Görülen Odontojenik Kistler

2.1.1 Radiküler Kist (Periapikal Kist)

Periapikal (radiküler veya apikal periodontal) kistler, çenelerin en yaygın kistleridir. Bu enflamatuvar kistler epitelyal astarlarını periodontal ligament içindeki küçük odontojenik epitelyal kalıntıların (Malassez artıkları) çoğalmasından türetmektedir. (4)

Periapikal kist, bir dişin apikalinde bulunan kronik olarak iltihaplı periapikal granülomdan gelişir. Periapikal granülomlar, nekrotik pulpa dokusunun indirgenmiş ürünlerinin proliferasyonu ile organize olurlar. Malassez epitel kılıfında yerleşik rezidüel epitelyum artıklarının enflamasyon uyarısına tepki olarak proliferasyonu ile kistin epitel kılıfı oluşmaktadır. Diğer bir değişle periapikal kist oluşumu, enflamatuvar uyarı (nekrotik pulpa) çevre kemikten ayırmaya yardımcı olan epitelyal proliferasyonun bir sonucu olarak ortaya çıkar (4,6)

Kist lümeninde hücresel kalıntıların parçalanması, protein konsantrasyonunu yükseltir, ozmotik basıncı artırır ve bağ dokusu tarafından lümen içine epitelyal astar boyunca sıvı taşınmasına neden olur. Sıvı girişi kistin dışı doğru büyümesine yardımcı olur. Osteoklastik kemik rezorpsiyonu ile kist genişler. Prostaglandinler, interlekinler ve proteinazlar gibi diğer kemik rezorbe edici faktörler, lezyonun periferik bölümündeki enflamatuvar hücrelerden ve hücrelerden gelen ek kist genişlemesine izin verir (6)

Periapikal kistlerin ayrıca süt dişlerini içerdiği bilinmektedir. Bunlar en sık süt molar dişlerle ilişkilidir ve kökler arasında furkasyonda bulunan interradiküler boşluğu dolduran radyolusent bir bölge olarak görülür.(4)

2.1.2. Dentigeröz Kist

En yaygın görülen gelişimsel odontojenik çene kisti dentigeröz kistlerdir. Gelişim sırasında dişe ait yeterli yerin bulunmadığı durumlarda gömülü kalan diş

kronu ile folikül epiteli arasındaki sıvı birikiminin sonucu olarak ortaya çıkar ve yaptığı ekspansiyon ile önemli miktarda kemiği yok ederek büyük boyutlara ulaşabilir.(4,14)

Dentigeröz kistler çeneler içerisinde gömülü dişin kronunun oluşmaya başlamasından sonra diş folikülü etrafında bir boşluk oluşması ve oluşan mine epiteli artıklarının kistik değişime uğraması sonucu meydana gelirler.(15) En çok mandibular 3. molar bölgede ve erkeklerde meydana gelirler. Radiküler kistlerden sonra çenelerde en sık rastlanan odontojenik kistlerdir.(4,6)

Dentigeröz kistler (DK'ler), yaygın ya da etkilenmiş dişlerin kronlarıyla ilişkili en yaygın gelişimsel odontojenik kistlerdir. Kökenleri folikül ve diş kronu arasındaki azalmış mine epitelden kaynaklanır. Genellikle asemptomatik lezyonlar unikistik ameloblastoma, odontojenik adenomatoid tümör, skuamöz hücreli karsinom, mukoepidermoid karsinom gibi daha ciddi lezyonlara dönüşebilir. Histolojik olarak, kist sınırları, azalmış mine epitelyumu, odontojenik epitelyumun yuvaları olan veya olmayan ince fibrokonnektif dokudan oluşan kist duvarı, distrofik kalsifikasyonlar ve inflamatuvar hücreleri andırır (3,5,7,10)

Dentigeröz kistler çoğunlukla çenelerde tek taraflı olarak görülürler. Bilateral veya multiple dentigeröz kistler nadir gözlenirler ve çoğunlukla bazal cell nevus sendromu, kledio-kraniyal displazi, Maroteaux-Lamy sendromu, mukopolisakkaridoz gibi sendromlarla ilişkilidirler. Bu sendromların herhangi birisinin olmadığı mandibular 3.molarla ilişkili bilateral dentigeröz kistler nadir gözlenir.(16) Radyolojik olarak 2,5mm çapından daha geniş olan dental foliküllerin patolojik kabul edilmesi gerektiği ve dentigeröz kiste dönüşüm ihtimalinin çok yüksek olduğu savunulmaktadır.(2,9,10) Dentigeröz kistlerin—tekrarlama riski yüksektir. Enükleasyon ve ilgili dişin çıkarılması yoluyla tedavi edilir. Dentigeröz kistin prognozu iyidir ve nadir nüks gösterir. Kist enükle edildikten sonra postoperatif 5 yıl takip önerilmektedir.

Gömülü dişin sürmesindeki gecikme dentigeröz kist oluşumu için en yaygın nedendir.(15) Gömülü dişlerdeki folikül aralığı 5mm' den daha fazla olduğunda

dentigeröz kist şüphesi asla göz ardı edilmemelidir ve patolojik inceleme şart olmalıdır. Radyografik olarak dentigeröz kistler çoğunlukla gömülü dişi ve özellikle kronunu içine alan, uniloküler sklerotik marjinlerle iyi sınırlı radyolüsent bir lezyon olarak görüntü verir. Fakat bazen multiloküler ve kenarlar tarak şeklinde ve devamlılığı kaybolmuş radyografik görüntü de ortaya çıkabilir(17) Özellikle kist enfekte olmuş ise kist sınırları düzensiz hale gelebilir(15,17) Lezyon sınırları da bazen radyopak görüntü verebilir.(14) Radyografik görüntüde radiküler kist, odontojenik keratokist, ameloblastoma, odontojenik fibromiksom ve odontomaya benzer şekilde görüntü verebilmektedirler. Bu yüzden ayırıcı tanıda benzer lezyonlara dikkat edilmesi gerekir.(4,7,14,15)

Dentigeröz kistlerin ayırıcı tanısı radyografik ve histolojik bulgularla yapılabilmektedir.(1) Bazı araştırmacılar tarafından ayrı bir kist kategorisi olarak değerlendirilen inflamatuvar dentigeröz kistler süt dişlerinin radiküler kistlerine benzer bulgular verebileceği için ayırıcı tanıda bu konunun dikkate alınması gerektiği vurgulanmaktadır. Genel olarak ilgili süt dişlerinin çekilmesi ile kistik lezyonun gerilediği gözlenir. (5,7,18)

2.1.3.Odontojenik Keratokist

Odontojenik keratosist, spesifik histopatolojik özellikleri ve klinik davranışları nedeniyle üzerinde özel bir şekilde düşünmeyi gerektiren gelişimsel odontojenik bir kisttir. Odontojenik keratokistler (OKC'ler) veya eski adıyla keratokistik odontojenik tümörler (KKOT) agresif klinik davranış, önemli bir nüks oranı (%60'a varan) ve çoklu vakalarda nevoid bazal hücreli karsinom sendromu (NBHKS) ile bir ilişki göstermektedirler. Çenelerin herhangi bir yerinde bulunabilirler ve diğer kist tiplerini radyografik olarak taklit edebilirler. Ancak mikroskobik olarak, tutarlı ve eşsiz bir görünüme sahiptirler. (19)

Odontojenik keratokist, günümüzde yeniden kist sınıfına alınsa da agresif ve progresif bir büyüme potansiyeline sahip bir lezyon, diğer tüm odontojenik kistlerden daha yüksek nüks oranı ve spesifik bir histopatolojik görünüme sahiptir, bu nedenle

2005 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Sınıflamasında keratokistik odontojenik tümör olarak adlandırılmıştır. (18,20)

Odontojenik keratokistin dental laminanın artıklarından kaynaklandığı konusunda genel bir fikir birliği vardır. Bu kistin diğer odontojenik kistlerden farklı bir büyüme mekanizması vardır. Kist lümeni içinde artan ozmotik basıncın bir sonucu olarak dentigeröz ve radiküler kistlerin genişlemeye devam ettiği bilinmektedir. Ancak bu mekanizma, odontojenik keratokistler için doğru değildir.

Odontojenik keratokistlerin bildirilen sıklığı diğer odontojenik kist tiplerine göre daha fazla olmakla birlikte, geniş kist dizileri içeren birçok çalışma, odontojenik keratokistlerin tüm odontojenik kistlerin% 3 ile % 2'sini oluşturduğuna işaret etmektedir. (4,19)

Küçük odontojenik keratokistler genellikle asemptomatiktir ve sadece radyografik inceleme sırasında ortaya çıkar. Daha büyük odontojenik keratokistler ağrı, şişlik, parestezi veya drenaj gibi semptomlar verebilirler. Ancak bazı büyük kistler, herhangi bir semptom dahi göstermeyebilir (2,4,9)

Çeşitli immünohistokimyasal çalışmalar, odontojenik keratokistlerin histolojik özellikleri ve biyolojik potansiyeli arasındaki ilişkiyi aydınlatmak için p53, Ki-67, PCNA ve bax, bcl-2 gibi apoptoz belirteçleri gibi çeşitli proliferasyon belirteçleri kullanılarak gerçekleştirilmiş ve genel olarak, bu çalışmalar epitelyal hücre muayenesini içerdiği görülmüştür.(1,21) Bu kistlerin hepsi “squamos hücreli karsinom”, “mukoepidermoid karsinom” gibi odontojenik olmayan malignitelere ve “ameloblastoma”, “adenomatoid odontojenik tümör” gibi odontojenik tümörlöre, neoplastik dönüşüm için bir potansiyel içermektedir. (9)

2.2. Oral Kavitede En Sık Görülen Odontojenik Tümörler

Odontojenik tümörler, epitelyal ve/veya mezenşimal kalıntılarından köken alan lezyonlardır. Periferal ve/veya santral yerleşim gösterebilmektedirler. Dorland'ın Medikal Sözlüğü (22) tümörü tanımlarken, enflamasyonun en temel

belirtilerinden biri olan 1-Şişlik , 2. Neoplazm şeklinde, Stedman'ın Tıp Sözlüğü 1- Herhangi bir şişlik veya kabartı 2-Neoplazm şeklinde tanımlıyor.(23) İntraosseöz mukoeptidermoid karsinomların, odontojenik kistlerden mukus hücre proplazisi ile ortaya çıktığı da bilinmektedir. (24) Klinik olarak odontojenik tümörler tipik olarak asemptomatiktir, ancak çene kemiklerinin rezorpsiyonuna, istenmeyen diş hareketlerine ve kök rezorpsiyonuna neden olabilirler. Çeşitli odontojenik tümörlerin yaşı, yeri ve radyografik görünümü gibi tipik temel özelliklerin bilinmesi, klinik bir ayırıcı tanı geliştirilmesi konusunda oldukça değerli olabilir.



Tablo 2.2. 2017 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından güncellenen odontojenik tümörler sınıflandırması

Malign Odontojenik Tümörler
Ameloblastik karsinoma Primer intraosseöz karsinoma Sklerozе odontojenik karsinoma Berrak hücreli odontojenik karsinoma Hayalet hücreli odontojenik karsinoma Odontojenik karsinoma Odontojenik sarkoma
Benign Odontojenik Tümörler
Epitelyal Orjinli Ameloblastoma -Unikistik ameloblastoma -Periferal ameloblastoma -Malignant Ameloblastoma Skuamoz odontojenik tümör Kalsifiye epitelyal odontojenik tümör Adenomatoid odontojenik tümör
Mix (Epitelyal-Mezenkimal) Orjinli Ameloblastik fibroma Primordiyal odontojenik tümör Odontoma -Kompaund tip -Kompleks tip Dentinojenik hayalet hücreli tümör
Mezenkimal Orjinli Odontojenik fibrom Odontojenik miksom / Miksofibrom Sementoblastoma Sementoossifiye fibrom

2.2.1. Ameloblastoma

Ameloblastoma en sık görülen odontojenik tümördür. Ameloblastomalar, odontojenik epitelyal kaynaklı tümörlerdir. Ameloblastomalar, çoğu vakada iyi huylu bir yol izleyen, yavaş büyüyen lokal invaziv tümörlerdir. Prognozlarındaki farklılıklar nedeniyle ayrı düşünülmeyi hak eder. Bu neoplazm, mandibula veya

maksillada, diş oluşumunda rol oynayan epitelden kaynaklanır. Potansiyel epitelyal kaynaklar arasında mine organ epiteli, odontojenik artıklar (Malassez'in, Serresin artıkları), indirgenmiş mine epitelyum ve özellikle dentigeröz kistleri olmak üzere odontojenik kistlerin epitelden köken alabilirler. Bu epitelyal kalıntıların neoplastik transformasyonu için tetikleyici veya uyaran tamamen bilinmemektedir. (25)

Ameloblastomların, antiapoptotik proteinlerin (Bcl-2, Bcl-xL) ve arayüz proteinlerinin (fibroblast büyüme faktörü [FGF], matriks metalloproteinazlar [MMP]) overekspresyonunu içerir ve bu sayede büyüme ve invazyon gibi yeteneklere sahip olur. Bununla birlikte, ameloblastomalar, hücre döngüsü ile ilişkili protein Ki-67 ile boyanma gösterildiği gibi düşük bir proliferasyon oranına sahiptir. P53 genindeki mutasyonlar, ameloblastomun gelişiminde veya büyümesinde rol oynadığı düşünülmektedir. (7,9,25,26)

Üç farklı klinikopatografik şekilde ortaya çıkarlar. Bunlar:

1. Solid veya multikistik (tüm vakaların %86'sı)
2. Unikistik (tüm vakaların %13'ü)
3. Periferik (ekstraosseöz) (Tüm vakaların %1'i). (4)

2.2.1.1. Solid veya Multikistik Ameloblastoma

Konvansiyonel solid veya multikistik intraosseöz ameloblastoma geniş bir yaş aralığında görülebilmektedir. 10 yaşından küçük çocuklarda çok nadir görülür. Tümör, yaşamın 3. ve 7. dekadları arasında daha yüksek prevalans gösterir. Belirgin bir cinsiyet tercihi yoktur. Bazı çalışmalar siyahilerde daha yüksek bir sıklığı olduğunu göstermektedir; ancak genel olarak hiçbir ırksal önyargı gösterilmemiştir.(9,27) Mandibulada konvansiyonel ameloblastomaların yaklaşık % 85'ini molar ve ramus bölgesinde görülür. Genel olarak asmeptomatik olan bir ameloblastoma konvansiyonel filmlerle tesadüfen fark edilebileceği gibi, çenede ekspansiyon, dişlerde mobilite gibi semptomlar da duruma eşlik edebilir. Eğer tedavi

edilmezse lezyon çenelerde büyük defektlere yol açabilir. Ağrı ve parestezi büyük tümörlerde bile nadir görülür. (9,28–30)

2.3. Oral Kavitede Sık Görülen Kist ve Tümörlerin Neoplastik Karakterlerini Değerlendirme Belirteçleri

2.3.1 P53

P53 proteini, tümör baskılayıcı p53 geninin bir ürünüdür ve aktif olarak proliferen olan hücrelerde, özellikle de neoplazmalarda bulunur. P53 geni retinoblastoma geninden sonra keşfedilen ikinci tümör baskılayıcı gendir. p53, ilk olarak 1979 yılında tanımlanmıştır. Sağlıklı hücrelerde düşük seviyelerde bulunurken, transforme hücrelerde ekspresyonunun arttığının gösterilmesi, ilk başta hatalı şekilde onkogen olarak sınıflandırılmasına neden olmuştur. Daha sonra yapılan çalışmalarda ise sağlıklı p53 proteininin ekspresyonunun transformasyonu durdurduğu yani tümör baskılayıcı bir gen olduğu belirtilmiştir (1,2,31,32)

p53'ün tümör baskılayıcı özelliğinin yanı sıra bazı kanser tedavilerinin etki mekanizmasında da rol oynadığı düşünülmektedir. p53 proteininin kanser hücrelerinin radyoterapiye ve kemoterapiye yanıtında da rol oynadığı gösterilmiştir.(33,34) P53 geni, ağız kanserlerinin oluşumunda önemli bir role sahiptir, hücrelerde bulunmaması ya da fonksiyon görmemesi tümör oluşumlarına ve malign değişikliklere neden olabilmektedir. (35,36) Baş ve boyun kanserlerinde ağız içinde kanserle ilgisiz bölgelerde bile p53 mutasyonları tespit edilmiştir. Bu durum, aynı bölgede farklı primer tümör odaklarının ortaya çıkmasında p53 mutasyonlarının rolü olduğunu ve p53 geni mutasyonunun baş ve boyun kanserlerinin erken evrelerinde meydana geldiğini düşündürmüştür (37). Ağız kanserlerinde radyoterapiye duyarlılığı göstermesi açısından incelendiğinde, bazı araştırmacılar p53 mutasyonu ile radyasyon duyarlılığı arasında korelasyon bulmasına karşın, kimi araştırmacılar anlamlı bir ilişki bulamamışlardır (38,39)

2.3.2. Ki-67

Ki-67 ilk defa 1983 yılında Gerdes ve arkadaşları tarafından, Hodgkin lenfoma hücre kültüründen edinilen nükleer antijene karşı geliştirilen monoklonal bir antikör olarak tanımlanmıştır.(36,38) Ki-67 antikoru, özellikle çoğalan hücrelerin çekirdeklerindeki antijeni tanıyıp bölünme aktivitesini belirleyerek işlev görmektedir ancak Ki-67' nin yapısı, lokalizasyonu ve düzenlenmesi hakkında yeterli bilgiye sahip olunmakla beraber, bu proteinin fonksiyonu hakkında çok az şey bilinmektedir. (33).(40)

Fonksiyonları hakkında az şey bilinmesinin sebebi açıklanırken, fonksiyonları belirli olan proteinlerle benzerlik göstermemesi ve bu proteinlerle ilişkilendirme yapılamaması olarak öngörülmektedir. Bazı çalışmalarda, DNA sentezi ve hücre bölünmesi sırasında ribozomların sentezinde önemli rol oynadıkları bildirilmiştir. Ki-67 varlığı, tümörün büyüme fraksiyonunun bir göstergesidir ve tümörün proliferasyonu olduğuna işaret eder (11,12,41)

Ki-67 hücre siklusunun aktif fazları olan G1, S, G2 ve M evrelerinde bulunur, lakin G0 fazındaki hücrelerde bulunmaz (41) Ki-67 boyanması, G1 fazında nükleoplazmada sayılı odaklarda, S fazında sadece çekirdekçik içinde, G2 fazında ise ilave olarak nükleoplazmada görülmektedir. Sitoplazmik yapıları da Ki-67 pozitif izlendiği tek dönem M fazıdır ve M fazında ise en fazla profaz ve metafaz sırasında izlenir (42)

Ki-67 hem normal hem de neoplastik dokularda, çoğalan hücrelerin çekirdeklerinde bulunan antijeni tanıyarak hücre bölünme aktivitesini gösteren bir antikördür. Hücre proliferasyonunu belirlediği için mitotik indeks ve tümör gradelemesinde kullanılır (41,42)

Tümördeki Ki-67 pozitif hücre bölümü mitoz sayısına ve PCNA boyanmasına göre daha hassas bir ölçüm sağlar; çünkü yarı ömrü daha kısadır ve bu yöntemle yalnız mitoz fazındaki hücreler değil, aynı zamanda proliferatif fazdaki tüm hücreler belirlenebilmektedir.(1,43)

2.4. Apoptoz

Programlanmış hücre ölümü veya fizyolojik hücre ölümü olarak da bilinen Apoptoz, tüm çok hücreli organizmalarda homeostazın geliştirilmesinde ve bakımında önemli bir rol oynamaktadır. Hücreler, fizyolojik stresler veya patolojik uyarılarla karşılaştığında bu duruma adapte olabilir ve yeni bir denge oluşumu ile yasama yeteneğini korur.

Apoptozis, karakteristik tek iplikli DNA üretimi ile birlikte organelerin korunması, nükleer yoğunlaşma ve DNA parçalanması ile karakteristik hücre büzülmesini içeren fizyolojik hücre ölümüdür.(44,45) Apoptotik reaksiyonlar normal dokuların ve patogenezin organizasyonunda çeşitli roller oynar ve birkaç protein tarafından modüle edilir. p53 geni, bir tümör baskılayıcı gen olarak sınıflandırılır ve apoptozu tetiklemeye rol oynar. Bu genin mutasyonu çoğu zaman çeşitli kanserlerde hücre çoğalmasıyla ilişkili mutant p53 proteininin üretilmesine neden olur. (46,47)

Başlıca adaptif bu cevaplar arasında atrofi, hipertrofi, hiperplazi ve metaplazi gibi yanıtlar da bulunur. Eğer hücrenin adaptasyon yeteneği aşılsa hücre zedelenmesi gelişir. Programlanmış hücre ölümü, fizyolojik hücre ölümü ya da hücre intiharı olarak tanımlanabilmektedir. Dolayısıyla nekrozdan farklıdır.

Apoptozis hem fizyolojik hem de patolojik olarak meydana gelebilir. İnsanda saniyede yaklaşık bir milyon ömrünü tamamlamış hücre fizyolojik olarak ölür ve yerine mitoz ile yenileri gelir. Mitoz ile apoptozis dengesinin bozulması, hiperplazilere, neoplazilere ve genetik yatkınlığı bulunan hücrelerde malign lezyonlara kadar çeşitlenebilecek hastalıkların patogenezinde etkili olabilen bir faktördür. (48)

2.5. Hücre Siklusu

Hücre siklusu, çoğalmak (prolifere olmak) üzere uyarılmış bir hücrede gerçekleşen ve bir dizi geçici biyokimyasal aktivitelerin ve morfolojik değişikliklerin görüldüğü bir süreçtir. Vücutta bulunan az sayıdaki özelleşmiş hücre haricindeki

hücreler yaşamın evrelerinin hemen tümünde veya uyarı geldiğinde mitoz adı verilen bir mekanizma ile çoğalır. Mitoz, hücre siklusu aşamalarından yalnızca biridir.(42,49)

Hücre siklusu 5 temel aşamaya ayrılır:

I. G0 fazı: Hücrenin siklusundan çıkıp dinlenme aşamasına geçtiği fazdır. Çeşitli uyarıların etkisi ile bu hücreler yeniden hücre siklusuna girebilir. Kemik iliği ve yüzey boşluklarını döşeyen epitel hücreleri dışındaki hücrelerin çoğu bu aşamadır. (49,50)

II. G1 fazı: Hücrenin bölünmeye ya da G0 fazına geçerek dinlenmeye geçebildiği kritik bir aşamadır. G1 fazında hücreler kendi çevrelerini kontrol eder, sinyalleri alır ve büyümeyi indüklerler. Bu fazda DNA sentezi için hazırlık yapılır. RNA ve protein sentezi olur (49,51)

III. S fazı: Sentez fazıdır. DNA replikasyonu bu aşamada gerçekleşir.

IV. G2 fazı: Hücreye DNA replikasyonunu tamamlama şansı veren bekleme süresidir. Hücre ayrıca mitoz için gerekli olan proteinleri bu aşamada sentezler.

V. M fazı: Mitoz fazıdır. Profaz, metafaz, anafaz ve telofaz olmak üzere 4 aşamada gerçekleşir. (42,50,52)

Tez çalışmasında oral kavitede en sık gözlenen odontojenik patolojiler olan radiküler kist, dentigeröz kist, odontojenik keratokist ve ameloblastomanın p53 tümör süpresör gen oranı ve Ki-67 salınım oranları dental folikül ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Bu tez çalışmasının amacı p53 ve Ki-67 ajanlarının oranlarını karşılaştırarak lezyonların agresif potansiyelleri, neoplastik karakterleri ve malign transformasyon risklerini yorumlamaktır. Ayrıca dijital panoramik radyograflar üzerinde lezyonların boyutları milimetrik olarak ölçülerek boyut ve klinik karakterleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu Tarafından onaylanmış (proje no : D-KA18/03) ve Başkent Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

Yapılan tez çalışmasına 2011-2016 yılları arasında Başkent Üniversitesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda opere edilerek, Başkent Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda histopatolojik incelemeye gönderilen spesimenler arasından dental folikül, odontojenik kist ve odontojenik tümör tanısı alan, aynı zamanda arşivde saklanan preparatlar üzerinde immunohistokimyasal boyamanın kaliteli olarak yapılabileceği hastalar dahil edildi. Bu hastalar oral kavitede en sık rastlanan odontojenik kist ve tümörler olmak üzere radiküler kist, dental folikül, dentigeröz kist, odontojenik keratokist ve ameloblastoma başlıkları altında 5 gruba ayrılarak değerlendirildi.

3.1. Histopatolojik inceleme

Patoloji arşivinden bu hastalara ait %10'luk tamponlanmış formalin ile fikse olmuş ve 13 saatlik doku takibi sonrası parafine gömülmüş dokulardan hazırlanmış örneklerden 4 µm kesitler alınarak Hematoksilen & Eozin (H&E) boyaması yapıldı.

Tanımlar Dünya Sağlık Örgütü 2017 Baş ve Boyun kist ve tümörleri sınıflamasında bulunan odontojenik kist ve tümörlerin kriterlerine göre tekrar değerlendirildi. Buna göre ters polarite gösteren, palizatik dizilim yapan hiperkromatik nükleuslu kolumnar periferik hücreler ve santralde gevşek dizilim yapan angular hücrelerden oluşan stellat retikülüm benzeri alanlardan oluşan 6 ameloblastom vakası çalışmaya dahil edildi (Resim 4.1 ve 4.2). Dalgalı parakeratin tabakası, palizatlanmış hiperkromatik nükleuslu hücrelerden oluşan bazal tabaka içeren 5-8 hücre tabakasından oluşan döşeyici epitele sahip ve lümenal keratin içeren tipik histopatolojiye sahip 20 adet odontojenik keratokist çalışma için seçildi (Resim 4.3). Sürmemiş diş ilişkili, gevşek fibröz duvara sahip, genellikle 2-4 hücre tabakası ile

döşeli, bir kısmı inflame kist ile karakterize 29 adet dentigeröz kist çalışmaya dahil edildi (Resim 4.4). İnflamatuar kaynaklı radiküler kistlerin kesitlerinde ise duvarında inflamasyon, fibrozis veya granülasyon dokusu bulunan non keratinize çok katlı yassı epitel ile döşeli kistik yapılar izlendi. Döşeyici skuamöz epitel genellikle elonge retelere sahip karakteristik kemer benzeri yapılar oluşturan proliferatif görünümündedir ve eşlik eden köpüksü histiyositler, kolesterol kristalleri, yabancı cisim dev hücreleri ve inflammatuar hücrelerden oluşan inflammatuar infiltrat eşlik eder (Resim 4.5). Bu özelliklere sahip non-vital diş ile ilişkili 34 adet radiküler kist seçildi. Dental folliküllerin kesitlerinde ise duvarında odontojenik epitel artıkları izlenen 22 adet olgu çalışmaya dahil edildi (Resim 4.6). Her tanıyı histopatolojik olarak en iyi temsil eden birer örnek immünohistokimyasal çalışma için seçildi. İmmünohistokimyasal çalışma için seçilen parafin bloklardan biri P53 antikoru, diğeri Ki-67 antikoru için olmak üzere ikişer adet, adezivli lamlara (Dako) 3µm kalınlığında kesitler alındı.

3.2. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemleri

İmmünohistokimyasal boyama işlemi ‘DAKO Omnis’ cihazında EnVision Flex immünohistokimya boyama kitleri kullanılarak otomatik olarak yapıldı. Seçilen parafin bloklardan hazırlanan kesitler 60°C’lik etüvde 60 dakika bekletildi. Deparafinizasyon işlemi lamlara makinenin içinde 25°C’de 1 dakika “Clearify (Dako)” solüsyonu uygulanarak yapıldı. Ardından antijenlerin geri kazanılması için dokulara ‘antigen retrieval’ işlemi uygulandı.

P53 antikoru için dokular 97 °C’de 30 dakika EDTA tamponunda (EnVFlex HRS, High pH), Ki-67 Antikoru için 97 °C’de 30 dakika sitrat tamponunda (EnVFlex HRS, Low pH) kaynatıldı. Yıkama işleminin ardından; kullanıma hazır anti-human P53 antikoru (monoklonal mouse, clone DO-7, DAKO) ve anti-human Ki-67 antikoru (monoklonal mouse, clone MIB-1, DAKO) ile 20 dakika inkübasyon işlemi yapıldı. Daha sonra primer antikorla muamele edilmiş dokulara zemin boyanmasının engellenmesi amacıyla kite ait peroksidaz solüsyonu (EnV FLEX Peroxidase-Blocking Reagent, Dako) uygulandı ve 3 dakika inkübe edildi. Yıkama işleminin ardından EnV Flex/HRP solüsyonu damlatılarak 20 dakika inkübe edildi.

Kesitlere kromojen ve enzim substratı içeren çalışma solüsyonu (EnV Flex Substrate Working Solution, Dako) damlatılıp oda ısısında 5 dakika bekletildikten sonra distile su ile yıkandı. En son basamakta Mayers Hematoksilen ile 5 dakika zıt boyama işlemi yapılarak alkol, ksilen aşamalarından geçirilerek kapama işlemi gerçekleştirildi.

Pozitif kontrol amaçlı Ki-67 için lenf nodu, p53 için serviks skuamöz hücreli karsinomaya ait kesitlere immünohistokimyasal boyama yapıldı.

Kesitler Başkent Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda bir oral patolog tarafından konvansiyonel ışık mikroskopunda (Olympus, BX43) değerlendirildi.

3.3. İmmünohistokimyasal değerlendirme

Ki-67 ve p53 antikorları ile yapılan immünohistokimyasal boyamada yoğunluktan bağımsız olarak kahverengi nükleer boyanma pozitif kabul edildi. Kesitleri değerlendirilirken kistlerde döşeyici epitelde ekspresyonun en fazla olduğu alanlar x100 büyütme ile saptandı. Her vaka için bazal ve parabazal tabakada, 5 büyük büyütme alanında (x400) en az 500 hücre sayıldı. Her iki antikor için boyanma yüzdesi; kahverengi boyalı nükleusların sayısının toplam sayılan nükleus sayısına bölünmesiyle hesaplandı. Dental foliküllerin kesitlerinde ise bu yüzde hesaplanırken folikül duvarında izlenen bütün odontojenik epitel artıklarında sayım yapıldı. Ameloblastom vakalarında ise tümör adalarını oluşturan hücrelerde ve stellat retikülüm benzeri alanlardaki hücrelerde sayım yapıldı.

3.4. Radyolojik Değerlendirme

Patolojik incelemeleri yapılan vakaların operasyon öncesine ait panoramik filmleri üzerinden ilgili kist ve tümörlerin film üzerinde en geniş çaplarının ölçümleri yapıldı. Standardizasyonun sağlanabilmesi amacı ile ilgili bütün filmlerdeki patolojilerin ölçümleri aynı yazılım üzerinde aynı kişi tarafından yapıldı. Bunun için NIH ImageJ (National Institutes of Health, Bethesda, MD) yazılımı kullanıldı. Image-j yazılımı digital panoramik filmler üzerinde manuel olarak iki nokta

arasındaki mesafenin mm cinsinden ölçülmesi sağlanabilen bir yazılımdır. İlgili program ile kemik trabekülasyon derecelerinin ölçümlerinin yapıldığı çalışmalar da mevcuttur. (13) İlgili patolojilerin, dijital panoramik filmler üzerindeki radyolüsent alanlarının film üzerindeki en geniş olduğu iki nokta arasındaki değerlendirmeler kaydedildi.

Semptom vermese dahi bir çok kist ve tümörün ön tanısı, rutinde alınan panoramik filmler ile gerçekleştirildiği bilinmektedir. (17) Bu tez çalışmasında radyolojik ölçümlerin yapılmasındaki amaç panoramik film üzerinde görülen kist veya tümör kavitesindeki büyüklük ile immunohistokimyasal inceleme sonucunda belirlenen Ki-67 ve p53 değerleri arasında bir bağlantı olup olmadığını incelemektir.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programı ile analiz edilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken sayısal verilerin gruplar arasındaki anlamını karşılaştırmada normal dağılım varsayımı sağlanmadığı için Kruskal Wallis H Testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde normal dağılımlarda Pearson korelasyon testi, normal dağılmayanlarda Spearman korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar % 95’lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Radiküler kist, dentigeröz kist, odontojenik keratokist ve ameloblastomalara ait dijital panoramik filmler üzerinde ölçümlenen lezyon çapları, Ki-67 ve p53 ekspresyon değerleri ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Sadece dental foliküllere ait radyografik ölçümler yapılmadı. Ayrıca bu dental foliküllerin radyolojik ölçümleri yapılmadığı için de radyolojik ölçümler ve immunohistokimyasal incelemeler arasındaki istatistiksel değerlendirmeye dahil edilmedi.

4. BULGULAR

Çalışmaya eski patoloji preparatlarından kaliteli boyama yapılabilecek olanlar dahil edilmiştir. Bu kritere uygun 111 hasta preparatı olduğu bulunmuştur. 111 hastanın 34'ü radiküler kist, 29'u dentigeröz kist, 22'si dental folikül, 20'si odontojenik keratokist ve 6 'sı ameloblastoma olarak belirlendi. Hasta dağılımı Tablo 4.1'de yüzdeleriyle verilmiştir. Lezyon gruplarına göre hastaların minimum, maksimum ve ortalama yaşı Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların Kist-Tümör gruplarına göre dağılımı

	SAYI	%
Radiküler Kist	34	30,63
Dentigeröz Kist	29	26,13
Odontojenik Keratokist	20	18,02
Ameloblastoma	6	5,41
Dental Folikül	22	19,82
Toplam	111	100

Tablo 4.2. Çalışma gruplarının kendi içerisindeki yaş ortalamaları

	Ortanca Değer	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Radiküler Kist	40,5	13	82	40,94	2,78
Dentigeröz Kist	36	7	62	33,79	2,79
Odontojenik Keratokist	41	9	76	40,35	3,96
Ameloblastoma	36,5	11	63	36,83	8,25
Dental Folikül	20,5	8	58	23,95	2,79

4.1. İmmunohistokimyasal Bulgular

4.1.1. Ki-67

Ameloblastom kesitlerinde genellikle tümör adalarının periferinde bazal hücrelerde Ki-67 ile boyanma izlendi (Resim 4.7). Odontojenik keratokistlerde ise dökseyici epitelde bazal tabaka hücrelerinde daha az, parabazal hücrelerde ise daha

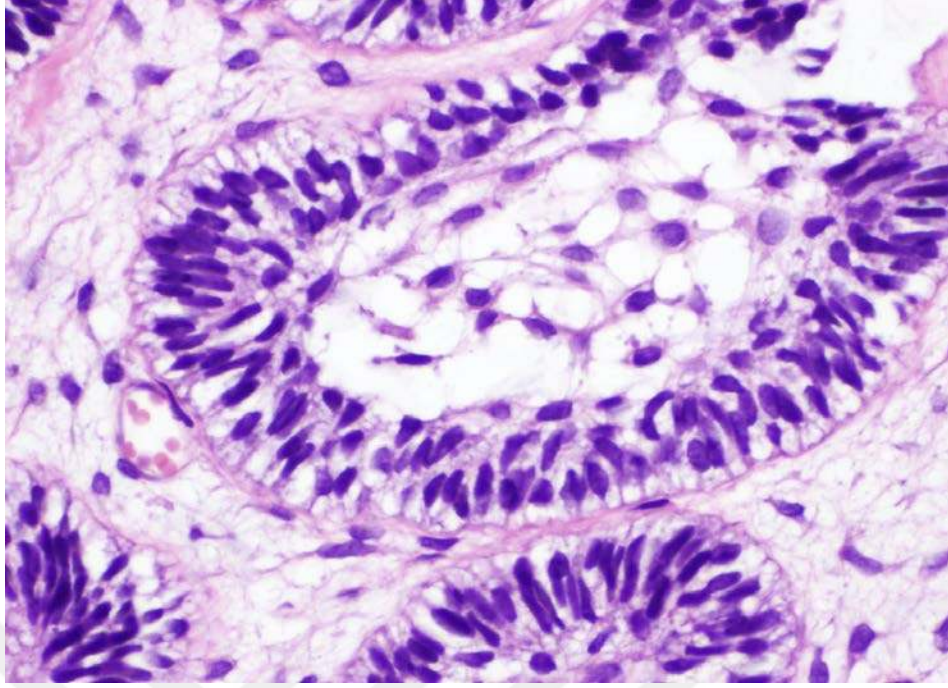
fazla boyanma saptandı (Resim 4.8). Dentigeröz kistlerde ise Ki-67 pozitif hücreler bazal tabakada seyrek izlendi (Resim 4.9). Radiküler kistleri döşeyen inflame ve hiperplastik epitelde ise bazalde daha kuvvetli ve yoğun olmak üzere ve bazal ve parabazal tabaka hücrelerinde boyanma izlendi (Resim 4.10). Dental folikülde epitel artıklarında seyrek boyanma izlendi (Resim 4.11).

4.1.2. P53

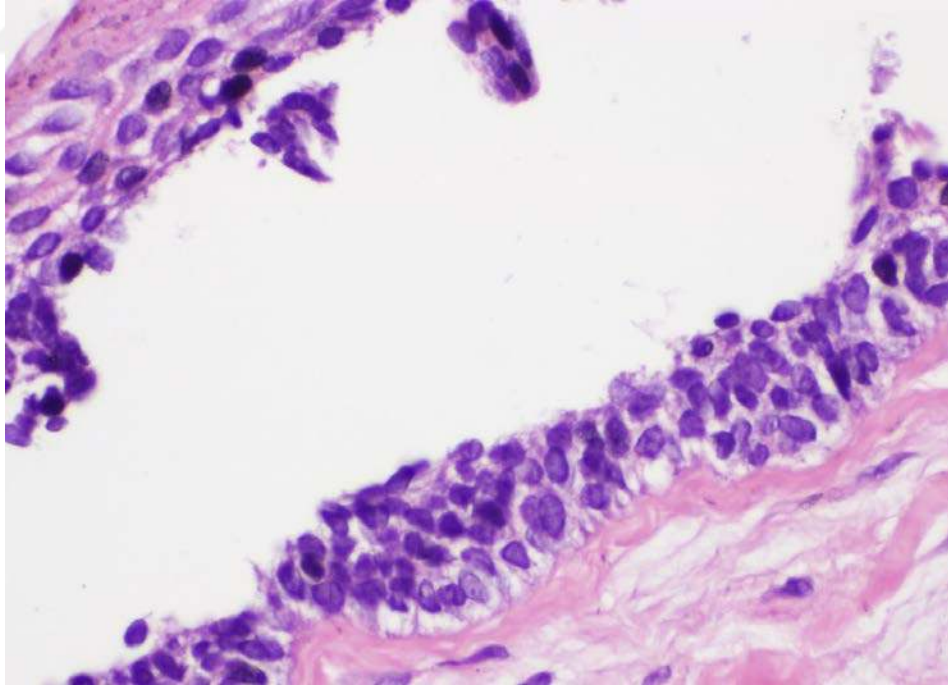
P53 ile ameloblastomlarda foliküllerin periferinde bazal hücrelerde daha kuvvetli boyanma izlenirken, stellat retikülüm benzeri alanlarda daha zayıf boyanma, unistik ameloblastomda ise epitelde dağınık halde boyanma izlendi (Resim 4.12). Odontojenik keratokistlerde döşeyici epitelde bazal ve parabazal tabakada az sayıda ve dağınık hücrede kuvvetli boyanma izlenirken, bütün epitelde yaygın olarak zayıf boyanma görüldü (Resim 4.13). Dentigeröz kistlerde bazal tabakada az sayıda dağınık halde kuvvetli boyanmış hücre izlenirken zayıf boyanmış hücreler genellikle bazal tabaka hücrelerinde ve daha az olarak da parabazal hücrelerde izlendi (Resim 4.14). Radiküler kistleri döşeyen epitelde ise bazal ve parabazal tabaka yoğun olmak üzere dağınık zayıf ve kuvvetli boyanma izlendi (Resim 4.15). Dental folikülde epitel artıklarında seyrek zayıf boyanma izlendi (Resim 4.16).

Tablo 4.3. Çalışma gruplarının ortalama Ki-67 ve p53 gen ekspresyon oranları

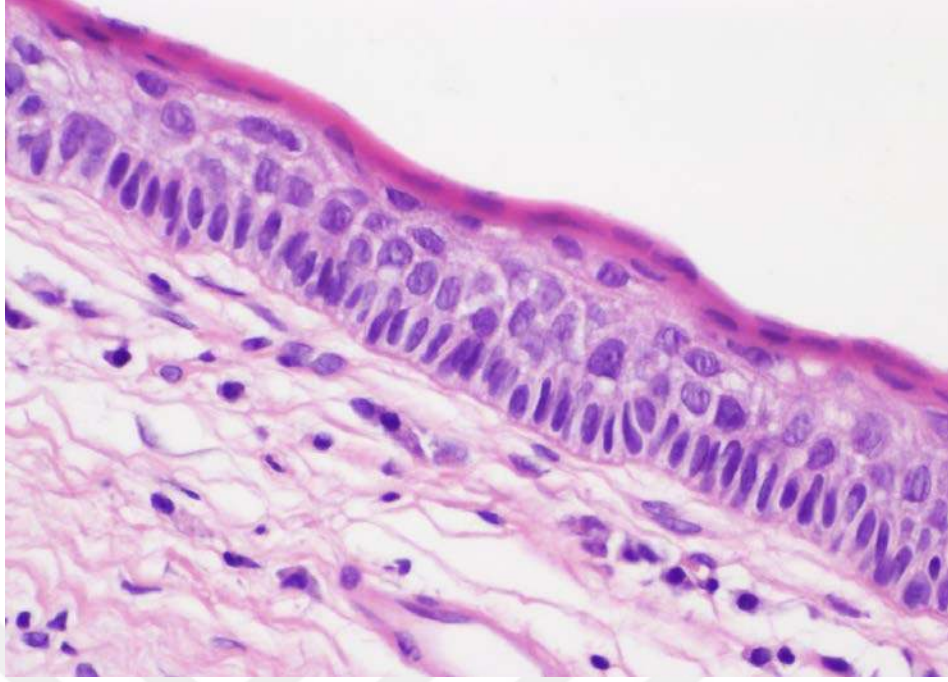
		Ortanca	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Radiküler Kist	Ki-67	15,9	4,80	34,2	15,08	1,29
	P53	21,7	3,6	37,4	22,44	1,54
Dentigeröz Kist	Ki-67	12,2	4,6	28,2	13,61	1,13
	P53	16,8	3,3	35,2	17,08	1,35
Odontojenik Keratokist	Ki-67	43	19	55,2	38,7	2,57
	P53	33,7	17,6	60,4	35,21	2,48
Ameloblastoma	Ki-67	16,7	11	28,8	17,66	2,4
	P53	21,5	11	34,2	21,8	3,97
Dental folikül	Ki-67	1,12	0	9,40	2,28	0,60
	P53	1,25	0	16,4	3,98	1,17



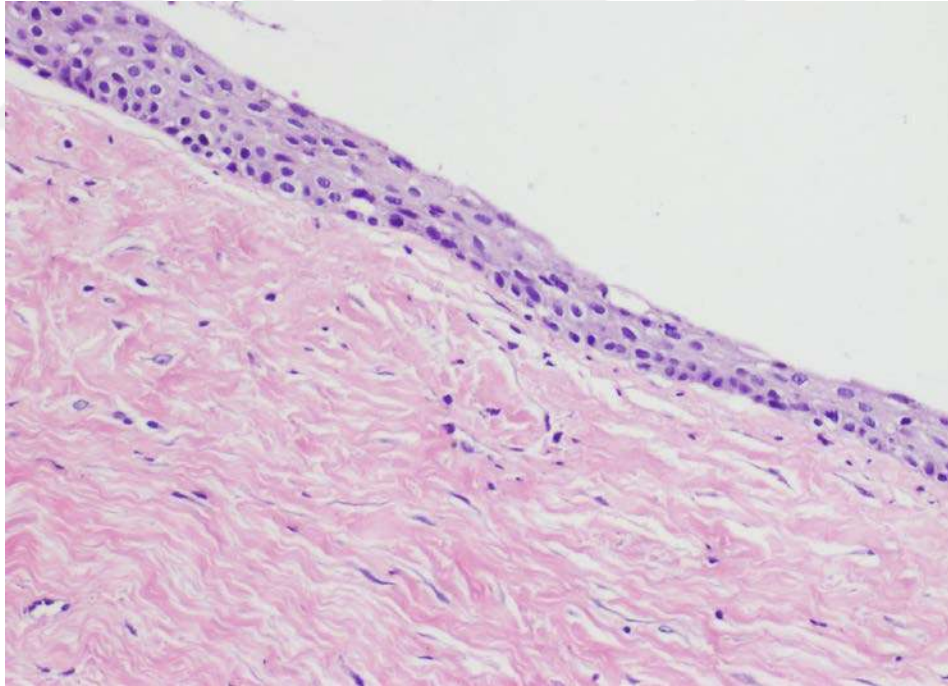
Resim 4.1. Ameloblastom foliküler tip; tümör adalarının periferinde hiperkromatik nükleuslu hücreler ve daha gevşek dizilim yapan stellat-retikülüm hücreleri, (H&E X400)



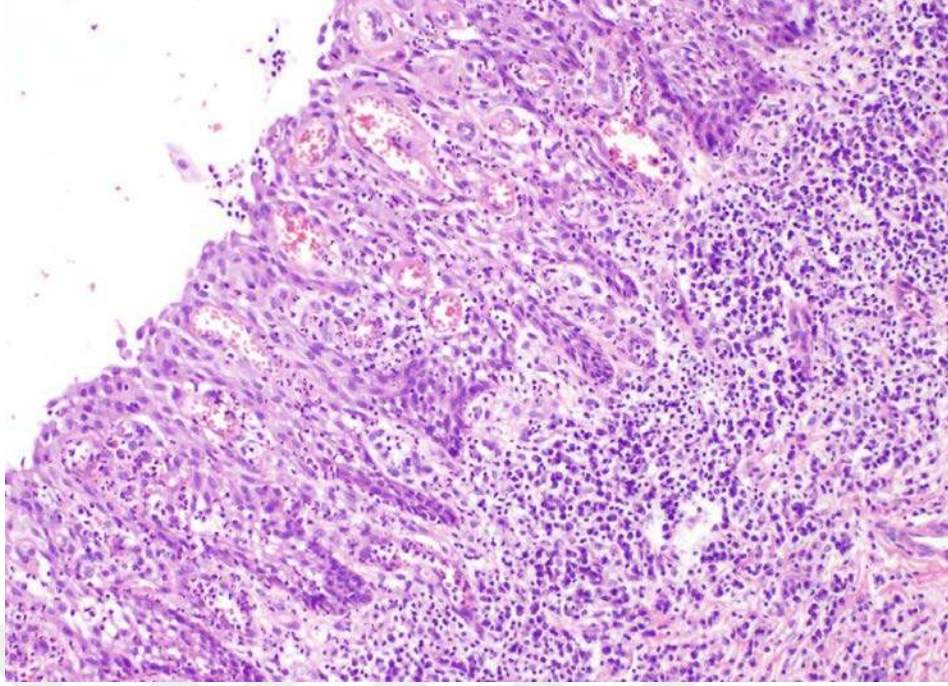
Resim 4.2. Unikistik ameloblastom; döşeyici epitelde izlenen ters polarite, (H&E X400)



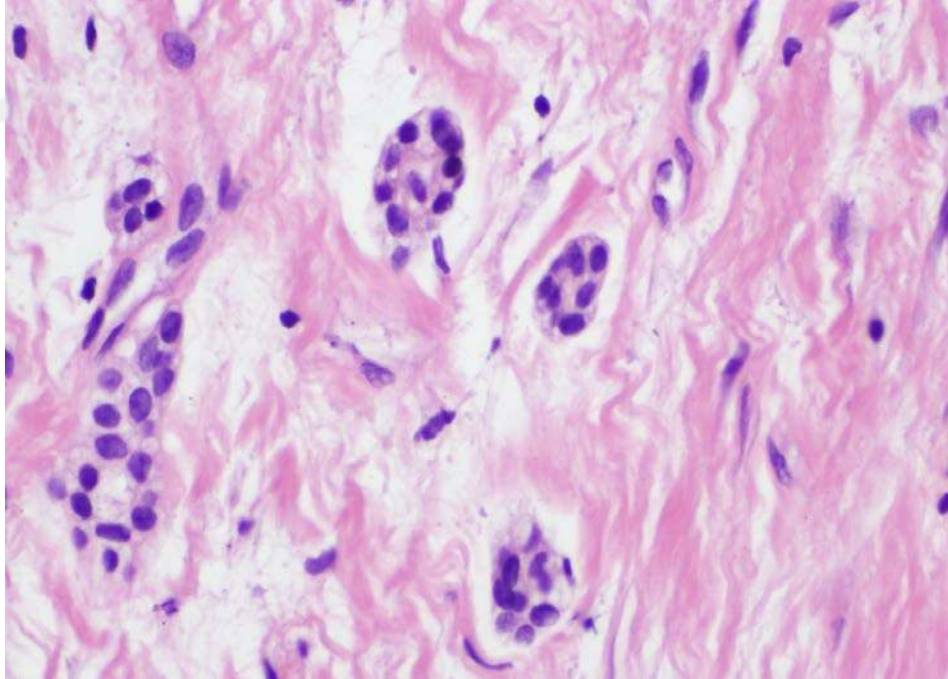
Resim 4.3. Karakteristik dalgalı parakeratoz, palizatik dizim yapan hiperkromatik bazal hücreler içeren döşeyici kist epiteli; odontojenik keratokist (H&E X400)



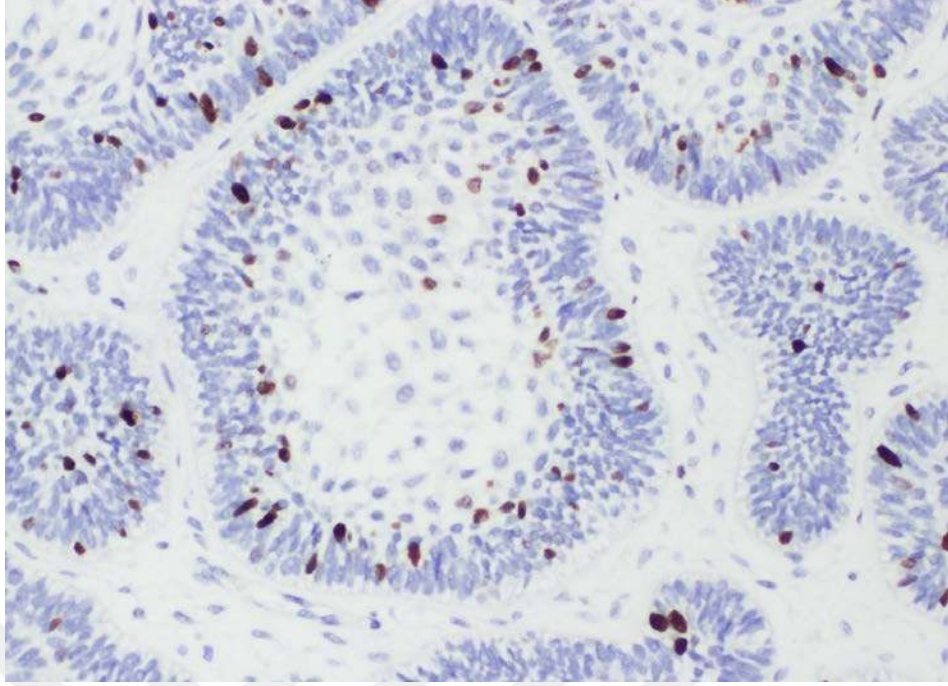
Resim 4.4. Duvarında fibröz doku bulunan 2-4 sıralı epitelle döşeli non- inflame dentigeröz kist, (H&E X200)



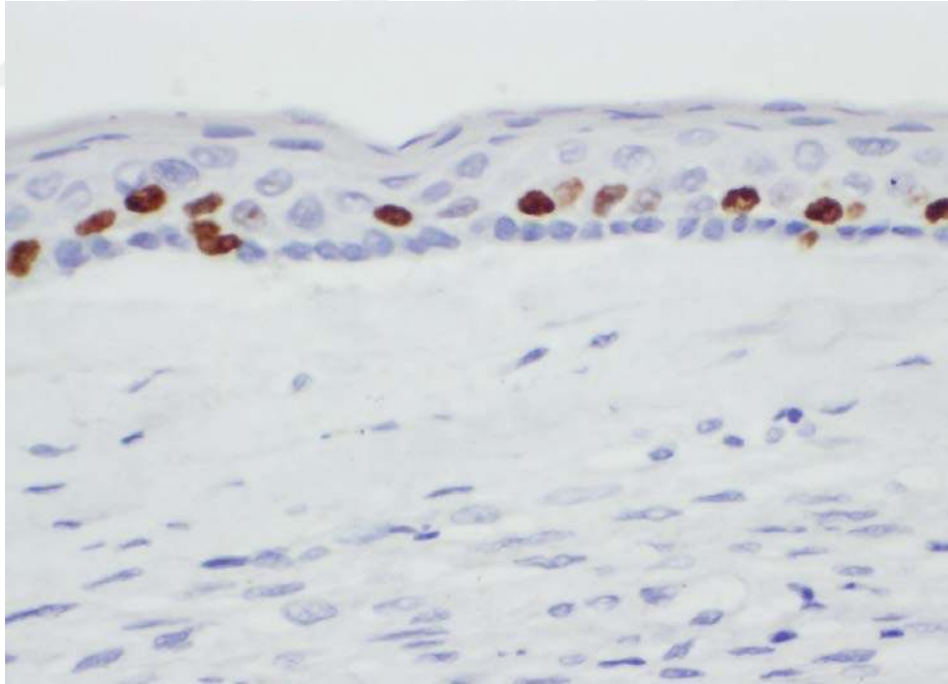
Resim 4.5. Uzamış retelere sahip proliferatif çok katlı epitelle döşeli radiküler kist. Epitel içinde ve kist duvarında yoğun inflamasyon mevcut, (H&E X100)



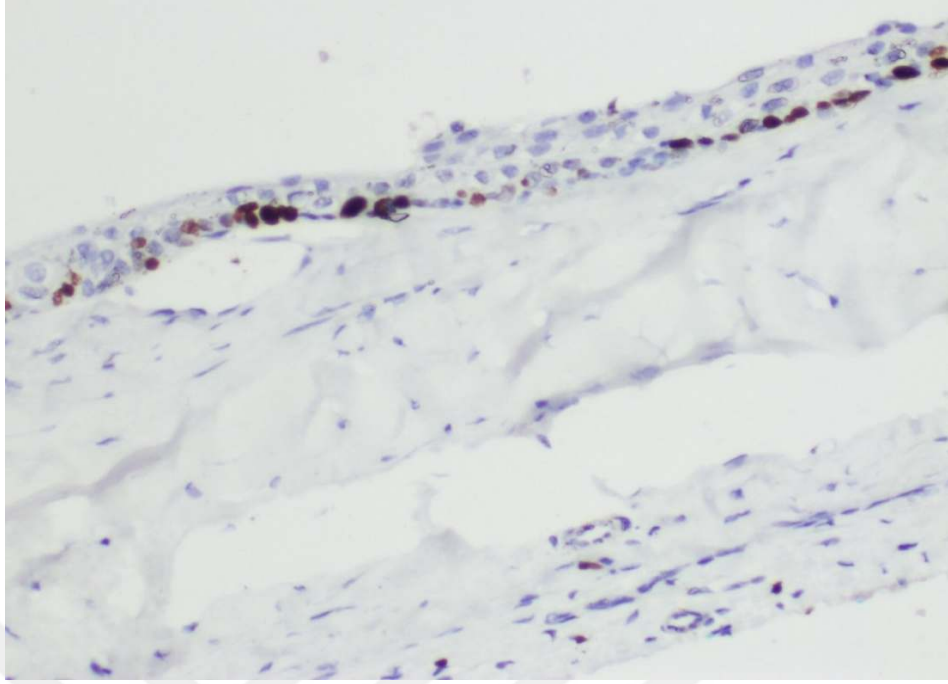
Resim 4.6. Duvarında odontojenik epitel artıkları içeren dental follikül, (H&E X400)



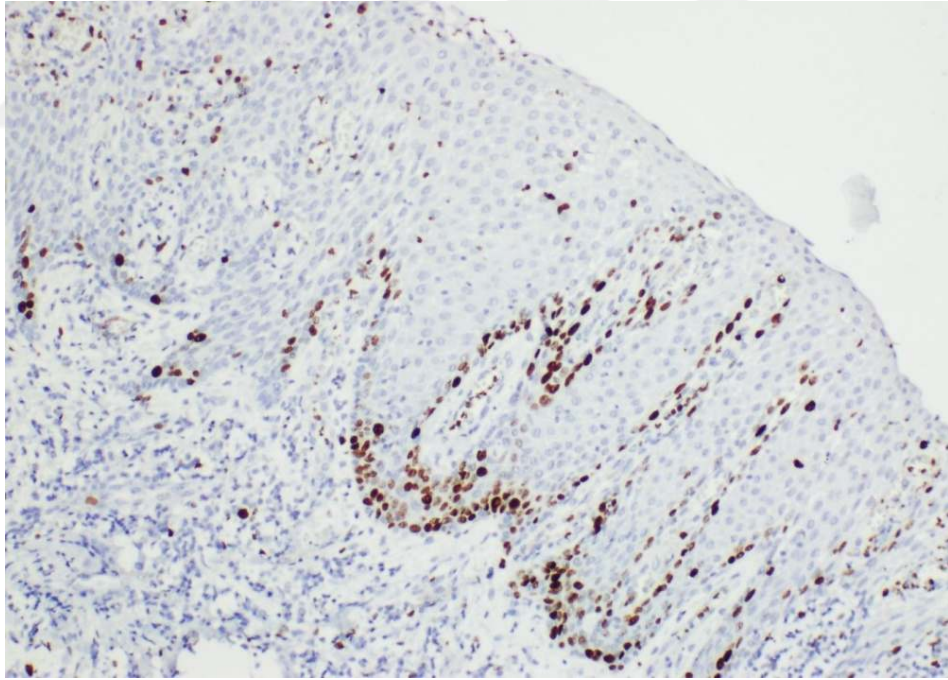
Resim 4.7. Ki-67 ile ameloblastomada genellikle tümör adalarının bazalinde daha fazla olmak üzere stellat retikülüm benzeri alanlarda daha az nükleer boyanma, (Ki-67 X200)



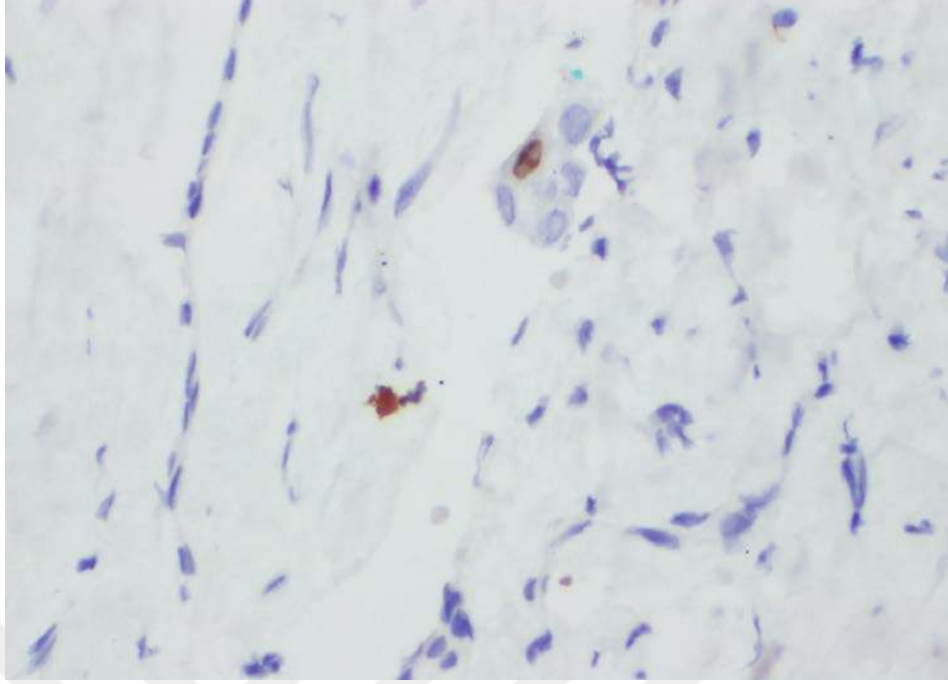
Resim 4.8. Odontojenik keratokistlerde Ki-67 ile pozitif boyanma predominant olarak parabazal hücrelerde izleniyor. Bazal tabakada ise seyrek boyanma mevcut, (Ki-67 X400)



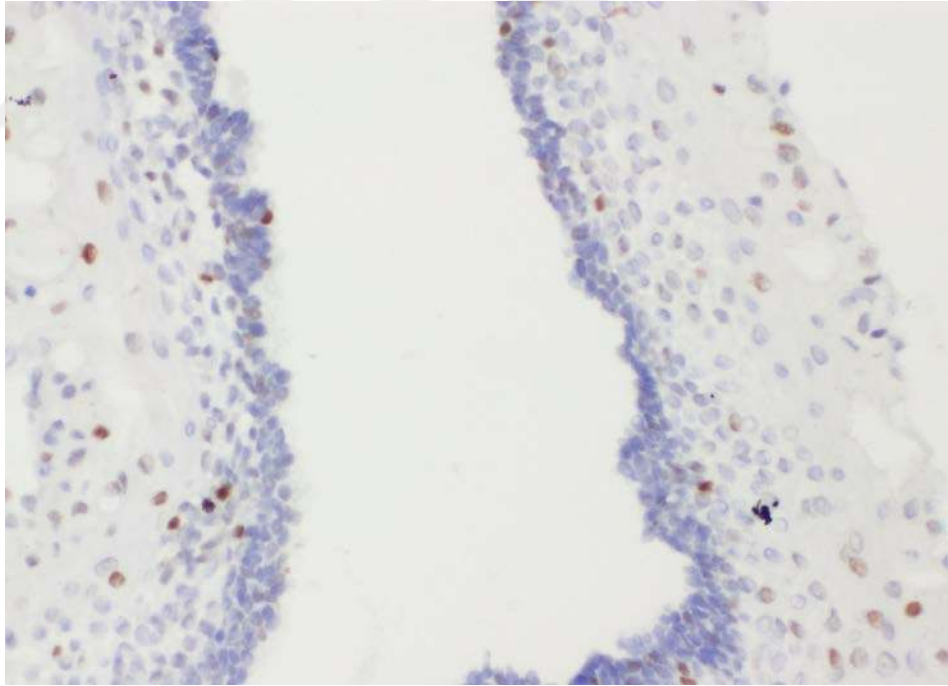
Resim 4.9. Ki-67 ile dentigeröz kist döşeyici epitelde bazalde az sayıda kuvvetli boyanma gösteren hücre, (Kİ-67 X200)



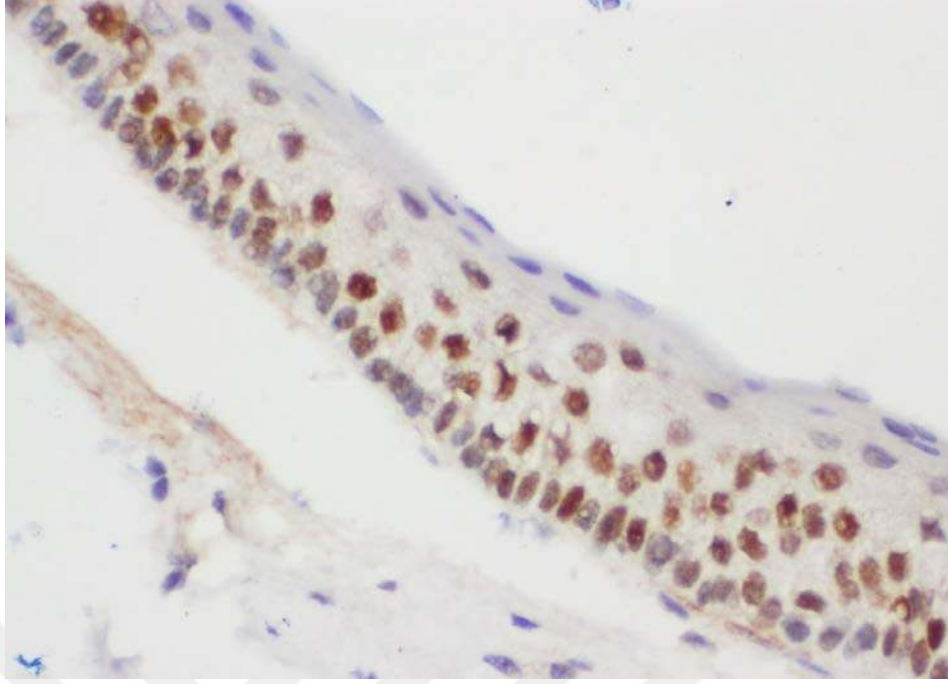
Resim 4.10. Ki-67 ile radiküler kist proliferatif epitelde bazalde daha fazla ve kuvvetli olmak üzere parabazal tabakada da boyanma izleniyor. Eşlik eden inflamatuvar hücrelerde yaygın nükleer boyanma dikkati çekiyor, (Kİ-67 X100)



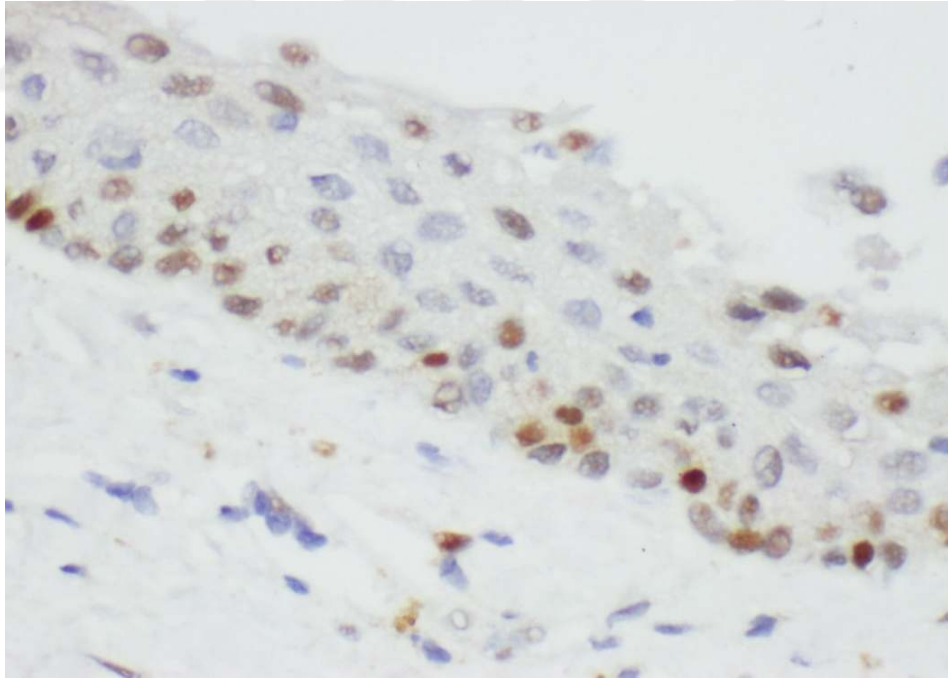
Resim 4.11. Dental folikül odontojenik epitel artığında izlenen seyrek Ki-67 boyanması, (KI-67 X400)



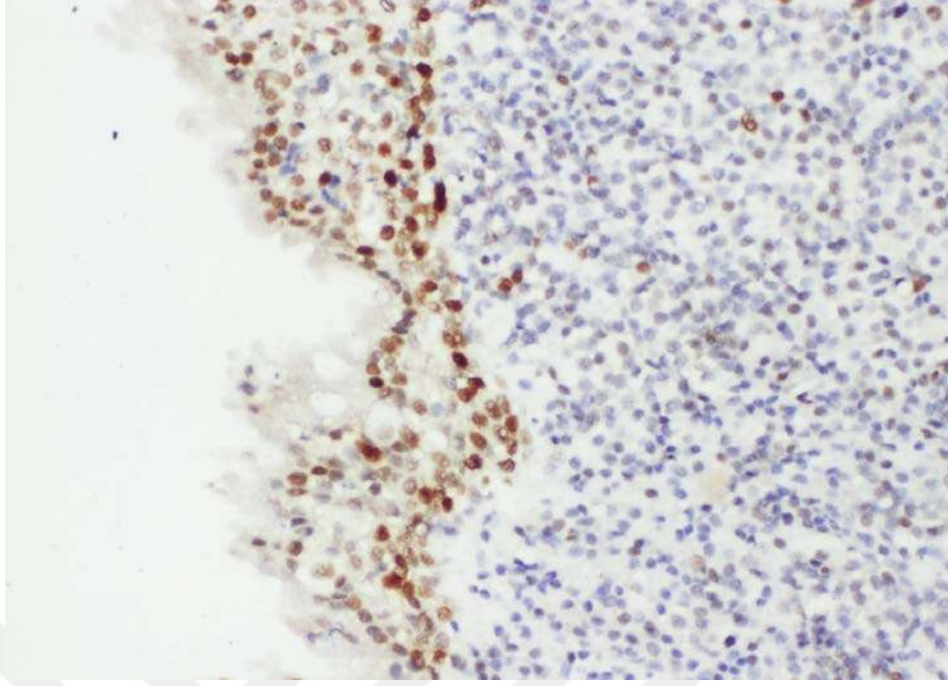
Resim 4.12. Unikistik ameloblastomda epitelde dağınık halde P53 ile nükleer boyanma, (P53 X200)



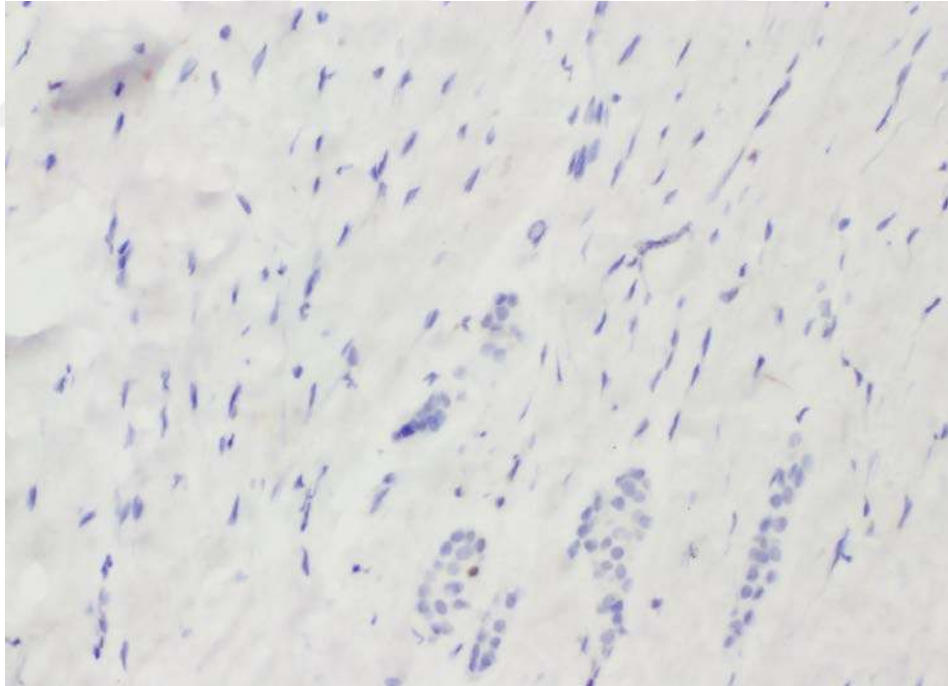
Resim 4.13. P53 ile odontojenik keratokist epitelinde epitelde bazal ve parabazal tabakada az sayıda hücrede kuvvetli boyanma, epitelde yaygın zayıf boyanma, (P53 X400)



Resim 4.14. Dentigeröz kist; bazal tabaka hücrelerinde seyrek kuvvetli, bazal parabazal de yaygın zayıf P53 boyanması, (P53 X400)



Resim 4.15. Radiküler kist proliferen epitelde dağınık halde bütün tabakalarda nükleer P53 boyanması, (P53 X200)



Resim 4.16. P53 ile dental folikül odontojenik epitel artığında seyrek boyanma, (P53 X200)

4.2. Radyolojik Bulgular

Dijital panoramik radyograflar üzerinde yapılan ölçümlerle belirlenen lezyon çaplarının ortalamaları Tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.4. Kist ve Tümörlerin dijital panoramik radyograflar üzerindeki ölçülen ortalama çap değerleri

	Ortalama	Standart Sapma
Radiküler Kist	2,22cm	± 0,12
Dentigeröz Kist	2,07cm	±0,12
Odontojenik Keratokist	4,17cm	± 0,26
Ameloblastoma	7,38cm	±0,90

4.3. İstatistiksel Karşılaştırma Bulguları

4.3.1. Ki-67 Ekspresyon Oranları Karşılaştırması

Ölçülen Ki-67 ekspresyon oranları için Kist-Tümör grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözükmemektedir ($p < 0,05$). Kist-Tümör grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözükmediğinden hangi gruplar arasında farklılık olduğuna bakıldığında; Ölçülen Ki-67 ekspresyon oranları açısından Dental Folikül ölçüm değerleri diğer kist-tümör gruplarında ölçülen değerlerden anlamlı olarak daha düşüktür. Odontojenik keratokist ölçülen Ki-67 ekspresyon değerleri ise radiküler kist ve dentigeröz kist grupları ölçüm değerlerine göre anlamlı olarak daha yüksektir (Tablo 4.5)

Tablo 4.5. Kist-Tümör Grupları arasında Ki-67 ekspresyon oranları değerleri açısından istatistiksel karşılaştırma

Ki-67					
	Ekspresyon Oranları			Kruskal Wallis	
	n	Median	InterQuartil	H Testi	p
Radiküler Kist	34	15,9	11,6	73,906	0,000
Dentigeröz Kist	29	12,2	7,9		
Odontojenik Keratokist	20	43	16,35		
Ameloblastoma	6	16,7	9,25		
Dental Folikül	22	1,12	3,4		

Kist-Tümör Gruplarına göre Ki-67 ekspresyon oranları ile radyolojik ölçüm değerleri arasındaki ilişkiye bakıldığında sadece Dentigeröz Kist grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Diğer kist-tümör gruplarında ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). Dentigeröz kistin lezyon çapı büyüdükçe Ki-67 ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir.

Tablo 4.6. Kist-Tümör gruplarının Ki-67 ekspresyon oranları ile radyolojik ölçümler arasında İlişki durumu

Ekspresyon Oranları	Radyolojik Ölçüm		
	Kist-Tümör Grupları	Spearman korelasyon	P değeri
	Radiküler Kist	-0,077	0,665
	Dentigeröz Kist	-0,391	0,036*
	Odontojenik Keratokist	-0,411	0,072
	Ameloblastoma	0,029	0,957

(*: $p<0,05$)

4.3.2. P53 Gen Ekspresyon Oranlarının Karşılaştırılması

Ölçülen p53 gen ekspresyon değerleri için Kist-Tümör grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözükmemektedir ($p<0,05$). Odontojenik keratokist grubunda ölçülen p53 ekspresyon değerleri radiküler kist ve dentigeröz kist grupları ölçüm değerlerine göre anlamlı olarak daha yüksektir. Dental folikülün

p53 gen ekspresyon değerleri diğer tüm kist-tümör gruplarında ölçülen p53 ekspresyon değerlerinden anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Odontojenik keratokist ve ameloblastoma arasında p53 değeri açısından fark bulunamamıştır.

Tablo 4.7. Çalışma gruplarının p53 ekspresyon oranlarının istatistiksel karşılaştırma sonuçları

	Ekspresyon Oranları			Kruskal Wallis	
	n	Median	InterQuartil	H Testi	p
Radiküler Kist	34	21,7	14,7	63,851	0,000
Dentigeröz Kist	29	16,8	7,9		
Odontojenik Keratokist	20	33,7	19,25		
Ameloblastoma	6	21,5	19,15		
Dental Folikül	22	1,25	6,75		

Çalışmaya dahil edilen Kist-Tümör Gruplarına göre p53 ekspresyon oranları ile radyolojik lezyon çapı ölçüm değerleri arasındaki ilişkiye bakıldığında ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.8. Kist-Tümör Gruplarında p53 gen ekspresyon oranları ile radyolojik Ölçümler Arasında istatistiksel İlişki Durumu

Ekspresyon Oranları	Radyolojik Ölçüm		
	Kist-Tümör Grupları	Spearman korelasyon	P değeri
	Radiküler Kist	-0,033	0,853
	Dentigeröz Kist	-0,283	0,137
	Odontojenik Keratokist	0,117	0,624
	Ameloblastoma	0,600	0,208

5. TARTIŞMA

Tez çalışmasında oral kavitede en sık rastlanan odontojenik patolojiler olan radiküler kist, dentigeröz kist, odontojenik keratokist, ameloblastoma ve genişlemiş dental folikülün klinik davranışlarını ve prognozunu yorumlamak için Ki-67 ve p53 gen ekspresyon düzeyleri ve ayrıca dijital panoramik filmlerdeki kitle büyüklükleri açısından değerlendirmeler yapılmıştır.

Genişlemiş dental folikül klinik pratikte hekimin tedavi planlanmasında kafa karıştırıcı olabilmektedir. Bir çok odontojenik patoloji dental folikülden köken alabildiği için lezyon çaplarındaki en ufak bir genişleme klinisyeni şüpheye düşürmektedir. Bu nedenle tez çalışmasında sık görülen odontojenik epitel kaynaklı patolojiler dental folikül ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızın sonuçları, incelenen lezyonlarda Ki-67 ve p53 gen ekspresyonunda anlamlı bir farklılık olduğunu göstermiştir. Odontojenik epitel kalıntılarının kistik veya tümöral transformasyonu olasılığı klinisyenler tarafından bilinse de bu lezyonların prognostik değerlendirmesi ve doğru tedavi planlanması hala tartışmalı olabilmektedir. Bu tartışmalı konuya ışık tutmak adına incelenen lezyonların gen ekspresyon oranları istatistiksel analiz ile karşılaştırılmıştır.

Literatüre göre, dental foliküldeki proliferatif aktiviteyi vurgulamak için kullanılan belirteçler arasında en yaygın kullanılan belirteç Ki-67'dir. (53) Bazı çalışmalar Ki-67 ekspresyon miktarlarının diş folikülündeki ölçümleri sonucu bu foliküllerde oluşacak olan morfolojik değişikliklerin önceden görme olasılığının düşük olduğunu göstermiştir.(54) Bununla birlikte yapılan diğer çalışmalarda, diş folikülünün büyüklüğü ile Ki-67 ekspresyonu arasında ilişki olup olmadığı değerlendirilmiş ve bir ilişki kurulamamıştır. (43,55) Bu da bizim çalışmamızdaki düşük ekspresyon değerleri bulunmasını desteklemektedir. Diş foliküllerinin epitel kalıntılarından hücrelerin proliferasyon kapasitesinin önemi tam olarak belgelenmemiş olsa da, kistik ve tümöral lezyonların gelişimi bu epitel kalıntıları ile yakından ilgilidir. Proliferatif potansiyel, hücre döngüsünün farklı aşamaları için

spesifik belirteçler kullanılarak immünohistokimyasal yöntemlerle değerlendirilebilir.

Radiküler kistler üzerinde yapılan bir araştırmada ortalama yaş 42 olarak bulunmuş ve ilgili veri çalışmamızdaki ortalama değerlerle uyumludur. (61) Dentigeröz kistler üzerinde yapılan başka bir çalışmada ortalama yaş olarak 35 olarak belirtilmiş. (62) Bununla birlikte bazı çalışmalar 2. ve 3. dekatlarda daha sık gözlemlendiğini rapor etmiş ve çalışmamız bu sonuçları desteklemektedir.(63,64) Woolgar ve arkadaşları 682 odontojenik keratosisti inceledi ve ortalama yaş 40.4 olarak bulunan ortalama değer çalışmamızdaki ortalama yaş değerleri ile büyük oranda yakınlık göstermektedir.(71) Reichart ve diğ. 3.677 ameloblastoma olgusu üzerinde yaptığı çalışmada yaş ortalaması 35.9 olarak bulunmuş ve bu değerler de çalışmamızdaki ortalama değerler ile örtüşmektedir.

Pek çok çalışmada özellikle odontojenik keratokist , radiküler kist ve dentigeröz kistin hücre döngüsü düzenleyici sistemler içerisindeki proliferatif değişiklikleri ve apoptotik proteinlerin mutasyonları araştırılmıştır. (21,56) Bu araştırmaların bir çoğu oral kavitede görülen bu kistlerin prognozunu yorumlamada Ki-67 ve p53 gen ekspresyon oranlarının önemli olduğunu vurgulamıştır. Yürütülen tez çalışmasında genişlemiş ve patolojik olarak incelenmesine ihtiyaç duyulmuş olan dental folikül grubunda hem Ki-67 hem de p53 gen ekspresyon oranları tüm diğer patolojilerden anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Kliniğe yönelik olarak bu sonuç foliküllerin prognozunda yüz güldürücü olarak yorumlanabilir.

Apoptotik sürecin düzenlenmesinde rol oynayan ana protein, p53'tür. Bazı yazarlar, dental folikülde bu markerin zayıf veya saptanamayan miktarlarda olduğunu bildirmektedir.(31,4) Çalışmamızda uyumlu şekilde dental foliküllerin p53 ekspresyon değerleri açısından diğer gruplara nazaran anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmüştür.

Bologna-Molina ve ark. 120 ameloblastoma numunesindeki Ki-67 ekspresyonu değerleri arasında bir fark bulunmadığını göstermiş. Ki-67 gen ekspresyonunun multi ve unikistik ameloblastomlarda benzer olduğu belirtilmiştir.

(26) Bir önceki araştırmanın aksine Meer ve arkadaşlarının yaptığı bir başka araştırmada, Ki-67 gen ekspresyon oranlarının farklı ameloblastom tiplerinde farklılık gösterdiği bulunmuştur. Enteresan bir şekilde unikistik ameloblastomada multikistik ameloblastom ile karşılaştırıldığında daha yüksek Ki-67 gen ekspresyon değeri bulunmuştur. (57) Yürütülen tez çalışmasına dahil edilen 6 ameloblastoma vakasının 1'i unikistik ve 5'i multikistik yapıdaydı. Çalışmaya dahil edilebilecek vakaların sayısının azlığı nedeniyle yürütülen tez çalışmasında unikistik ve multikistik yapıdaki ameloblastomlar kendi içinde Ki-67 ve p53 gen ekspresyon oranları açısından karşılaştırılamamıştır. Literatürdeki farklı sonuçlar bu konu ile ilgili daha geniş vaka sayılı güncel çalışma yapılması gerekliliğini göstermektedir.

Hoseini ve arkadaşları Ki-67 ekspresyonunun solid ameloblastomada adenomatoid odontojenik tümöre kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmiştir. (58) Yürütülen tez çalışmasında da hipotez olarak bir dönem epitelyal tümörler grubuna dahil edilerek ameloblastoma ile aynı gruba alınan odontojenik keratokistten daha yüksek gen ekspresyon değerlerinin ameloblastoma grubunda olması beklenmiştir. Ancak iki lezyon grubu arasında anlamlı bir istatistiksel farklılık bulunmamıştır. Ayrıca sayısal değer olarak keratokist grubunun daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Ancak ameloblastoma grubuna sadece 6 hasta dahil edilebilmiş olması bu beklenmeyen sonucun bir sebebi olabilir.

Rosenstein ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada lezyonların kemikte oluşturduğu destrüksiyonu, Ki-67 değeri ve nüksü değerlendirmiştir. (59) Dentigeröz kistlerin Ki-67 değerlerinin tüm tipteki ameloblastoma gruplarına göre daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. (59) Bizim çalışmamızda farklı olarak Ki-67 ortalama değeri dentigeröz kist grubunda 12 ameloblastoma grubunda 17 bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel farklılık bulunmamıştır.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre odontojenik keratokist grubunda Ki-67 ve p53 ekspresyon değerleri anlamlı olarak diğer gruplardan daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç odontojenik keratokistlerin tümöral aktivite ve malign transformasyon

gösterebilme potansiyellerinin radiküler kist ve dentigeröz kistlere nazaran daha yüksek olduğunu bir kez daha gözler önüne sermiştir. Odontojenik keratokistteki proliferatif hücrelerin daha fazla oluşu ilgili patolojinin epitel displazisine işaret eden önemli bir kanıt niteliğindedir. Odontojenik keratokistlerde görülen yüksek nüks ve agresif potansiyel bu verilerle görülebilmektedir. Her ne kadar 2017 sınıflamasında tekrar kist sınıflamasına dahil edilseler de, odontojenik keratokistler bir an önce tedavilerinin yapılması gerekliliği, postoperatif dönemde düzenli olarak kontrollerin sağlanmasını bu veriler ışığında rahatlıkla söyleyebilir.

Shear ve ark. (1)ve Li ve ark. (60), odontojenik keratokistlerin diğer oral kavitede görülen kistlere nazaran daha yüksek Ki-67 oranına sahip olmasının patogenezindeki rolüne işaret etmişlerdir. Ayrıca odontojenik keratokistin yüksek rekürrens oranında ana rolün yüksek Ki-67 ve p53 ekspresyon oranları ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca ekspresyonun çoğunlukla suprabasal katmanlarda olduğunu ve daha özel olarak Gorlin Goltz sendromu ile ilişkili olduğunu vurgulamışlar. Bizim çalışmamıza dahil edilen odontojenik keratokist vakalarının hiçbirisi Gorlin Goltz sendromu ile ilişkili değildir. Buna rağmen odontojenik keratokistin Ki-67 ve p53 ekspresyon oranları literatürdeki diğer çalışmaları destekleyecek şekilde diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Enfekte dentigeröz kistte proliferasyon belirteçlerinin ve antiapoptotik proteinlerin ekspresyonun arttığı yapılan farklı çalışmalarca gösterilmiştir. (43,56) Enflamasyonun varlığı ile birlikte artan Ki-67 ekspresyonunun, dentigeröz kist gelişimine yol açtığını ve inflamasyonun çözülmesinden sonra dentigeröz kistin agresif olmayan klinik davranışını yansıtan lümenindeki artan ozmotik basıncın nedeniyle büyümeye devam ettiği belirtilmiş. (56) Bizim çalışmamızda ise dentigeröz kistlerin lezyon çapı ile Ki-67 ekspresyon değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu sonuçlar da artmış Ki-67 değerlerinin kist çapında artışlara sebep olabileceğini gösteren bir durumdur.

Dentigeröz kistlerin panoramik filmlerde boyutsal karşılaştırmalarının yapılması sonrasında ilgili kist grubundaki ekspresyon oranı ile radyolojik ölçüm arasında anlamlı ilişki bulunmasından ötürü çapın artması ile agresif potansiyelin

arttığı bu verilerle söylenebilmektedir. Bu da klinik pratikte gömülü dişlerle ilişki gösteren dentigeröz kistlerin bir an önce elimine edilmesi gerekliliğini göstermektedir.

Radyografide diş çevreleyen diş foliküler kesesi, perikoroner radyoaktiflik olarak yorumlanır ve bu radyolüsensinin genişliği, normal ve anormal bir diş folikülü arasındaki farkı belirlemek için çok önemlidir. [67] Folikülün büyüklüğü radyografik olarak $<2,5$ mm altında olduğu durumlar normal kabul edilmektedir.(67, 68, 69) Ancak Sthepen ve ark. bir kistin radyografik olarak 2.5 mm'lik bir foliküler aralıkta dahi gelişebileceğini göstermiştir.(20)

Glosser ve Campbell'in yaptığı bir çalışmada radyografik olarak normal foliküler alana sahip 96 folikülün 31 folikülünde Ki-67 ekspresyon ölçümleri ile yaş arasında güçlü bir korelasyon olduğunu gösterilmiştir. Kist oluşumunu tanıdıklarını ve bu oluşumun yaşlı hastalarda daha da fazla olduğunu belirtmişlerdir. (70)

Adelsperger ve arkadaşları, radyografik patoloji kanıtı göstermeyen, etkilenen 100 adet üçüncü molar diş ile ilişkili dental folikülü inceledi. Bunların % 34'ünün skuamöz metaplazi göstermesi, kistik değişimin dentigeröz kistte bulunana eşdeğer olduğunu göstermektedir. (72) Bizim çalışmamızda çapı 2,5mm 'den büyük olan folikül grubunun Ki-67 ve p53 ekspresyon oranlarının diğer gruplara göre anlamlı derecede düşük bulunması malign transformasyon açısından diğer gruplara göre daha ılımlı prognozları olduğu sonucunu doğurmaktadır.

SONUÇLAR

1. Çalışmamızda gruplar yaş ortalamaları açısından değerlendirildiğinde, yaş ortalamaları radiküler kist grubu için 41; dentigeröz kist grubu için 34; odontojenik keratokist grubu için 40; ameloblastoma grubu için 37 ve dental folikül grubu için 24 olarak bulunmuştur. Grupların yaş ortalamaları arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

2. Gruplar tüm epiteldeki Ki-67 ortalamaları açısından değerlendirildiğinde, ortalamalar radiküler kist grubu için 16; dentigeröz kist grubu için 12; odontojenik keratokist grubu için 43; Ameloblastoma grubu için 17 ve dental folikül grubu için 1 olarak bulunmuştur. Grupların Ki-67 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir. Dental folikül grubunun Ki-67 ortalamaları tüm çalışma gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ; Odontojenik keratokist grubunda ölçülen Ki-67 ekspresyon değerleri ise Radiküler Kist ve Dentigeröz Kist grupları ölçüm değerlerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

3. Kist-Tümör gruplarına göre Ki-67 ekspresyon oranları ile radyolojik ölçüm değerleri arasındaki ilişkiye bakıldığında sadece dentigeröz kist grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Dentigeröz kistlerin Ki-67 oranları arttıkça lezyon çapları anlamlı olarak büyümektedir.

4. Gruplar epiteldeki p53 ortalamaları açısından değerlendirildiğinde, ortalamalar radiküler kist grubu için 22; dentigeröz kist grubu için 17; odontojenik keratokist grubu için 34; ameloblastoma grubu için 22 ve dental folikül grubu için 1 olarak bulunmuştur. Grupların p53 ekspresyon ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir. Dental folikül p53 ekspresyon değerleri diğer tüm kist-tümör gruplarında ölçülen p53 ekspresyon değerlerinden anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Odontojenik keratokist grubunda ölçülen p53 ekspresyon değerleri ise radiküler kist ve dentigeröz kist gruplarındaki p53 ekspresyon değerlerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

KAYNAKÇA

1. Shear M. The aggressive nature of the odontogenic keratocyst: Is it a benign cystic neoplasm? Part 2. Proliferation and genetic studies. *Oral Oncology*. 2002.
2. Agaram NP, Collins BM, Barnes L, Lomago D, Aldeeb D, Swalsky P, et al. Molecular Analysis to Demonstrate That Odontogenic Keratocysts Are Neoplastic. *Arch Pathol Lab Med*. 2004.
3. Godoy GP, da Silveira ÉJD, Lins RDAU, de Souza LB, de Almeida Freitas R, Queiroz LMG. Immunohistochemical profile of integrins in enlarged dental follicles and dentigerous cysts. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2007.
4. Neville BW, Damm DD, Allen CM BJ. Oral and Maxillofacial Pathology. 3rd ed. In: *Oral and Maxillofacial Pathology* 3rd ed. 2009.
5. Saravana GHL, Subhashraj K. Cystic changes in dental follicle associated with radiographically normal impacted mandibular third molar. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2008.
6. REGEZI, Joseph, SCIUBBA, James, JORDAN, Richard R de JE 2012. p. 318-320. *Pathology: clinical pathologic correlations: Elsevier Health Sciences*. 2012.
7. Curran AE, Damm DD, Drummond JF. Pathologically significant pericoronal lesions in adults: Histopathologic evaluation. *J Oral Maxillofac Surg*. 2002.
8. LEITNER C, HOFFMANN J, KRÖBER S, REINERT S. Low-grade malignant fibrosarcoma of the dental follicle of an unerupted third molar without clinical evidence of any follicular lesion. *J Cranio-Maxillofac Surg*. 2007.
9. Bilodeau EA, Collins BM. Odontogenic Cysts and Neoplasms. *Surgical Pathology Clinics*. 2017.
10. Farah CS, Savage NW. Pericoronal radiolucencies and the significance of early detection. *Aust Dent J*. 2002.
11. Harnet J-C, Kahn J-L, Maniere-Ezvan A, Marcellin L, Lombardi T. Histological analysis of dental follicles after unerupted mandibular third molar extraction [Analyse histologique des follicules dentaires après germectomies des troisièmes molaires mandibulaires]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2011.
12. Jeyaraj P. The dilemma of extensive unilocular radiolucent lesions of the jaws - value of immunohistochemistry as a diagnostic marker and prognostic Indicator. *Ann Diagn Pathol*. 2019.
13. Flake NM, Gibbs JL, Diogenes A, Hargreaves KM, Khan AA. A standardized novel method to measure radiographic root changes after endodontic therapy in immature teeth. *J Endod*. 2014.
14. Wang CC, Kok SH, Hou LT, Yang PJ, Lee JJ, Cheng SJ, et al. Ectopic mandibular third molar in the ramus region: report of a case and literature review. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2008.
15. McCrea S. Adjacent dentigerous cysts with the ectopic displacement of a third mandibular molar and supernumerary (forth) molar: a rare occurrence. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2009.

16. Ishihara Y, Kamioka H, Takano-Yamamoto T, Yamashiro T. Patient with nonsyndromic bilateral and multiple impacted teeth and dentigerous cysts. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2012.
17. Vieira Cury SE, Pires Neves Cury MD, Neves Cury SE, Corrêa Pontes FS, Rebelo Pontes HA, Rodini C, et al. Bilateral dentigerous cyst in a nonsyndromic patient: case Report and literature review. *Journal of Dentistry for Children*. 2009.
18. Mervyn Shear PMS. *Cysts of the Oral and Maxillofacial Regions* Fourth edition. October. 2007.
19. Miller N. *Oral pathology: clinical pathologic correlations*, 6th edition. *Br Dent J*. 2012.
20. Wright JM, Vered M. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Odontogenic and Maxillofacial Bone Tumors. *Head Neck Pathol*. 2017.
21. Gadbail AR, Patil R, Chaudhary M. Co-expression of Ki-67 and p53 protein in ameloblastoma and keratocystic odontogenic tumor. *Acta Odontol Scand*. 2012.
22. *Dorlands Illustrated Medical Dictionary*. 32rd ed. Saunders: Elsevier. 2012., 1985.
23. Nichols JJ. *Stedman's Medical Dictionary*. 27th ed. Optom Vis Sci. 2000.
24. Waldron CA, Koh ML. Central mucoepidermoid carcinoma of the jaws: Report of four cases with analysis of the literature and discussion of the relationship to mucoepidermoid, sialodontogenic, and glandular odontogenic cysts. *J Oral Maxillofac Surg*. 1990.
25. Piattelli A, Iezzi G, Fioroni M, Santinelli A, Rubini C. Ki-67 expression in dentigerous cysts, unicystic ameloblastomas, and ameloblastomas arising from dental cysts. *J Endod*. 2002.
26. Bologna-Molina R, Mosqueda-Taylor A, Lopez-Corella E, Almeida OP, Carrasco-Daza D, Garcia-Vazquez F, et al. Syndecan-1 (CD138) and Ki-67 expression in different subtypes of ameloblastomas. *Oral Oncol*. 2008.
27. Masthan KMK, Anitha N, Krupaa J, Manikkam S. Ameloblastoma. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. 2015.
28. Pogrel MA, Montes DM. Is there a role for enucleation in the management of ameloblastoma? *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009.
29. Jhamb T, Kramer JM. Molecular concepts in the pathogenesis of ameloblastoma: Implications for therapeutics. *Experimental and Molecular Pathology*. 2014.
30. Chae MP, Smoll NR, Hunter-Smith DJ, Rozen WM. Establishing the natural history and growth rate of ameloblastoma with implications for management: Systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015.
31. Matsumoto MA, Filho HN, Jorge FM, Salvadori DMF, Marques MEA, Ribeiro DA. Expression of cell cycle regulatory proteins in epithelial components of dental follicles. *J Mol Histol*. 2006.
32. Bunz F, Hwang PM, Torrance C, Waldman T, Zhang Y, Dillehay L, et al. Disruption of p53 in human cancer cells alters the responses to therapeutic agents. *J Clin Invest*. 1999.

33. Pirollo KF, Hao Z, Rait A, Jang Y-J, Fee Jr WE, Ryan P et al. p53 mediated sensitization of squamous cell carcinoma of the head and neck to radiotherapy. 14. 1997.
34. Cooper GM. *Oncogenes*: Jones & Bartlett Learning. 1995.
35. Weinberg RA. Tumor suppressor genes. *Science* (80-). 1991.254(5035):1138–46.
36. Knudson AG. Antioncogenes and human cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1993.
37. Cox DP. P53 expression and mutation analysis of odontogenic cysts with and without dysplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012.
38. Pekkola-Heino K, Servomaa K, Kiuru A, Grenman R. Increased radiosensitivity is associated with p53 mutations in cell lines derived from oral cavity carcinoma. *Acta Otolaryngol*. 1996.
39. Koelbl O, Rosenwald A, Haberl M, Müller J, Reuther J, Flentje M. p53 and Ki-67 as predictive markers for radiosensitivity in squamous cell carcinoma of the oral cavity? An immunohistochemical and clinicopathologic study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001.
40. Jaafari-Ashkavandi Z, Mehranmehr F, Roosta E. MCM3 and Ki67 proliferation markers in odontogenic cysts and ameloblastoma. *J Oral Biol Craniofacial Res*. 2019.
41. Huisman MA, De Heer E, Grote JJ. Cholesteatoma epithelium is characterized by increased expression of Ki-67, p53 and p21, with minimal apoptosis. *Acta Otolaryngol*. 2003.
42. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: From the known and the unknown. *Journal of Cellular Physiology*. 2000.
43. Nafarzadeh S, Seyedmajidi M, Jafari S, Bijani A, Rostami-Sarokolaei A. A comparative study of PCNA and Ki-67 expression in dental follicle, dentigerous cyst, unicystic ameloblastoma and ameloblastoma. *Int J Mol Cell Med*. 2013.
44. Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*. 1972.
45. Frankfurt OS, Robb JA, Sugarbaker E V., Villa L. Monoclonal antibody to single-stranded DNA is a specific and sensitive cellular marker of apoptosis. *Exp Cell Res*. 1996.
46. Ogden GR, Chisholm DM, Kiddie RA, Lane DP. p53 protein in odontogenic cysts: Increased expression in some odontogenic keratocysts. *J Clin Pathol*. 1992.
47. Levine AJ. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell*. 1997.
48. Topham CH, Taylor SS. Mitosis and apoptosis: How is the balance set? *Current Opinion in Cell Biology*. 2013.
49. Schatten H. Mitosis. In: *Brenner's Encyclopedia of Genetics: Second Edition*. 2013.
50. Murray AW. Recycling the Cell Cycle: Cyclins Revisited. *Cell*. 2004.
51. Evan GI, Vousden KH. Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. *Nature*. 2001.
52. Williams GH, Stoeber K. The cell cycle and cancer. *Journal of Pathology*. 2012.

53. Villalba L, Stolbizer F, Blasco F, Mauriño NR, Piloni MJ, Keszler A. Pericoronal follicles of asymptomatic impacted teeth: A radiographic, histomorphologic, and immunohistochemical study. *Int J Dent*. 2012.
54. Kucukkolbasi H, Esen A, Erinanc OH. Immunohistochemical analysis of Ki-67 in dental follicle of asymptomatic impacted third molars. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2014.
55. Bologna-Molina R, Mosqueda-Taylor A, Molina-Frechero N, Mori-Estevez AD, Sánchez-Acuña G. Comparison of the value of PCNA and Ki-67 as markers of cell proliferation in ameloblastic tumors. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013.
56. Sreedhar G, Raju M, Metta K, Manjunath S, Shetty S, Agarwal R. Immunohistochemical analysis of factors related to apoptosis and cellular proliferation in relation to inflammation in dentigerous and odontogenic keratocyst. *J Nat Sci Biol Med*. 2014.
57. Meer S, Galpin JS, Altini M, Coleman H, Ali H. Proliferating cell nuclear antigen and Ki67 immunoreactivity in ameloblastomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003.
58. Hoseini A, Khabazian A, Razavi S, Tabatabaie S, Hoseini E. A comparative immunohistochemical study of Ki-67 and Bcl-2 expression in solid ameloblastoma and adenomatoid odontogenic tumor. *Dent Res J (Isfahan)*. 2012.
59. Rosenstein T, Pogrel MA, Smith RA, Regezi JA. Cystic ameloblastoma - Behavior and treatment of 21 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2001.
60. Li T -J, Browne RM, Matthews JB. Epithelial cell proliferation in odontogenic keratocysts: a comparative immunocytochemical study of Ki67 in simple, recurrent and basal cell naevus syndrome (BCNS)-associated lesions. *J Oral Pathol Med*. 1995.
61. Tsesis I, Rosen E, Dubinsky L, Buchner A, Vered M. Metaplastic changes in the epithelium of radicular cysts: A series of 711 cases. *J Clin Exp Dent*. 2016;
62. Meleti M, van der Waal I. Clinicopathological evaluation of 164 dental follicles and dentigerous cysts with emphasis on the presence of odontogenic epithelium in the connective tissue. The hypothesis of “focal ameloblastoma.” *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*. 2013.
63. Ochsenius G, Escobar E, Godoy L, Peñafiel C. Odontogenic Cysts: Analysis of 2.944 cases in Chile. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007;
64. Tortorici S, Amodio E, Massenti MF, Buzzanca ML, Burruano F, Vitale F. Prevalence and distribution of odontogenic cysts in Sicily: 1986-2005. *J Oral Sci*. 2008;
65. de Oliveira MG, da Silva Lauxen I, Chaves ACM, Rados PV, Filho MSA. Odontogenic Epithelium: Immunolabeling of Ki-67, EGFR and Survivin in Pericoronal Follicles, Dentigerous Cysts and Keratocystic Odontogenic Tumors. *Head Neck Pathol*. 2011;
66. Harnet J-C, Kahn J-L, Maniere-Ezvan A, Marcellin L, Lombardi T. Histological analysis of dental follicles after unerupted mandibular third molar extraction [Analyse histologique des follicules dentaires après germectomies des troisièmes molaires mandibulaires]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2011;
67. Saravana GHL, Subhashraj K. Cystic changes in dental follicle associated with radiographically normal impacted mandibular third molar. *Br J Oral Maxillofac*

- Surg. 2008;
68. Wali GG, Sridhar V, Shyla HN. A Study on Dentigerous Cystic Changes with Radiographically Normal Impacted Mandibular Third Molars. *J Maxillofac Oral Surg.* 2012;
 69. Stephens RG, Kogon SL, Reid JA. The unerupted or impacted third molar--a critical appraisal of its pathologic potential. *Journal (Canadian Dental Association).* 1989.
 70. Glosser JW, Campbell JH. Pathologic change in soft tissues associated with radiographically "normal" third molar impactions. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1999;
 71. Woolgar JA, Rippin JW, Browne RM. The odontogenic keratocyst and its occurrence in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol.* 1987;
 72. Adelsperger J, Campbell JH, Coates DB, Summerlin DJ, Tomich CE. Early soft tissue pathosis associated with impacted third molars without pericoronal radiolucency. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;
 73. Kaliyappan K, Palanisamy M, Duraiyan J, Govindarajan R. Applications of immunohistochemistry. *J Pharm Bioallied Sci.* 2012;
 74. Harsh Mohan. *Essential pathology for dental students.* New Delhi: Jaypee brother's medical publishers; 2005. 14 p