

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**ODONTOJENİK KERATOKİST VE DENTİJERÖZ KİST
OLGULARINDAKİ P16 VE CAPRIN-1
EKSPRESYONLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Nelli YILDIRIMYAN

DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Mehmet Ali ALTAY

2020 – ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

ODONTOJENİK KERATOKİST VE DENTİJERÖZ KİST
OLGULARINDAKİ P16 VE CAPRIN-1
EKSPRESYONLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Nelli YILDIRIMYAN

DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Mehmet Ali ALTAY

Bu tez T.C. Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TDH-2019-4239 proje numarası ile desteklenmiştir.

2020 – ANTALYA

ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

Nelli YILDIRIMYAN

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, desteğini her zaman yanımda hissettiğim değerli hocam Doç. Dr. Mehmet Ali Altay başta olmak üzere, bana emeği geçen Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Göksel Şimşek Kaya, Doç. Dr. Alper Sindel, Doç. Dr. Cennet Neslihan Eroğlu ve Dr. Öğr. Gör. Öznur Özalp'a, bu tez çalışmasının konusunu belirlememde bana fikir veren Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Neslihan Yaprak'a, sadece immunhistokimya çalışmalarım aşamasında değil, ihtiyaç duyduğum her anda hem zamanını hem de bilgisini benden esirgemeyen Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. İrem Hicran Özbudak'a ve hayatım boyunca beni her yönden destekleyen aileme teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Amaç: Bu tez çalışmasının amacı dentijeröz kist ve odontojenik keratokistlerin, CAPRIN-1 ve p16 antikorları ile immünohistokimyasal boyanma özellikleri yönünden karşılaştırılması ve moleküler seviyede odontojenik keratokistlerin davranışları hakkında yeni bir görüş edinilmesidir.

Yöntem: 2014 – 2019 yılları arasında opere edilen ve dentijeröz kist veya odontojenik keratokist teşhisi alan kırkar olgu randomize olarak seçilerek CAPRIN-1 ve p16 antikorlarının saptanması için immünohistokimyasal boyama yöntemi ile incelenmiştir. Nükleer ve/veya sitoplazmik boyanma “pozitif” olarak değerlendirilmiştir. Pozitif olgularda boyanan hücre sayısına göre yüzde olarak ifade edilen hücre boyanma oranı ve hücre boyanma yoğunluğu belirlenerek her örnek için boyanma yoğunluğu dağılımı (BYD) skoru hesaplanmıştır. Boyanma izlenmeyen olgular, söz konusu antikorlar açısından “negatif” kabul edilmiştir ve BYD skoru sıfır olarak belirlenmiştir. BYD skorlarına göre olguların ekspresyon düzeyi negatif, hafif, orta veya yüksek olarak derecelendirilmiştir.

Bulgular: Seksen örnek içerisinde 16 preparat bozuk epitel bütünlüğü veya immünohistokimyasal değerlendirmeyi olumsuz etkileyebilecek seviyede enflamasyon sebepleriyle çalışmadan çıkartılmıştır. Dentijeröz kist grubunda 14 negatif ve 17 pozitif, odontojenik keratokist grubunda 15 negatif ve 18 pozitif p16 ekspresyonu görülmüştür. Grupların kendi içlerinde negatif ve pozitif olgu sayıları arasındaki farkı anlamlı bulunmamıştır. Dentijeröz kist için BYD skor aralığı ve ortalaması 0-120 ve 16.9 (± 30.9), odontojenik keratokist için 0-180 ve 14.8 (± 33.6) olarak ölçülmüştür. İki grubun BYD skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Dentijeröz kist grubunda 10 negatif ve 21 pozitif, odontojenik keratokist grubunda üç negatif ve 30 pozitif CAPRIN-1 ekspresyonu görülmüştür. Grupların kendi içlerinde negatif ve pozitif olgu sayıları arasındaki fark sadece odontojenik keratokist grubunda anlamlı bulunmuştur ($p= 0.000$). Dentijeröz kist için BYD skor aralığı ve ortalaması 0-160 ve 31.1 (± 35.7), odontojenik keratokist için 0-160 ve 57.3 (± 42.3) olarak ölçülmüştür. Odontojenik keratokist grubunda CAPRIN-1 ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p= 0.043$).

Sonuç: CAPRIN-1, odontojenik keratokistlerdeki artmış mitotik aktivite, yüksek nüks riski veya uydu kisti varlığı gibi karakteristik özelliklerin moleküler temelleri hakkında aydınlatıcı olabilir .

Anahtar Kelimeler: odontojenik keratokist, dentijeröz kist, rekürrens, p16, CAPRIN-1



ABSTRACT

Objective: The aim of the work described in this thesis is to compare dentigerous cysts and odontogenic keratocysts for CAPRIN-1 and p16 antibodies via immunohistochemical staining and to obtain a new perspective about the specific behavioral characteristics of odontogenic keratocysts at the molecular level.

Method: Forty dentigerous cyst and forty odontogenic keratocyst cases, operated between 2014 and 2019, were randomly selected and examined using immunohistochemical staining for the detection of CAPRIN-1 and p16 antibodies. Nuclear and/or cytoplasmic staining was evaluated as "positive". In positive cases, the cell staining rate (expressed as a percentage) and the cell staining intensity were determined and a staining intensity distribution (SID) score was calculated for each sample. Cases were considered "negative" if they showed no staining for CAPRIN-1 or p16 antibodies and they were given a SID score of zero. According to the SID scores, the expression levels were rated as negative, mild, moderate or high.

Results: Of the 80 samples, 16 were excluded from the study for reasons of impaired epithelial integrity or inflammation that could adversely affect the immunohistochemical evaluation. Fourteen negative, 17 positive p16 expression and 15 negative, 18 positive p16 expression were observed in dentigerous cyst and odontogenic keratocyst groups, respectively. The difference between the negative and positive cases within groups was not significant. SID score range and mean were 0-120 and 16.9 ($\pm$ 30.9) for dentigerous cysts and 0-180 and 14.8 ($\pm$ 33.6) for odontogenic keratocysts. The difference between the SID scores was not statistically significant between groups. Ten negative, 21 positive and three negative, 30 positive CAPRIN-1 expression were observed in dentigerous cyst and odontogenic keratocyst groups, respectively. The difference between the negative and positive cases within groups was significant only in the odontogenic keratocyst group ($p = 0.000$). The SID score range and mean were 0-160 and 31.1 ($\pm$ 35.7) for dentigerous cysts and 0-160 and 57.3 ($\pm$ 42.3) for odontogenic keratocysts. CAPRIN-1 expression was significantly higher in the odontogenic keratocyst group ($p = 0.043$).

Conclusion: The molecular basis of characteristic features such as increased mitotic activity, high recurrence rates or presence of satellite cysts in odontogenic keratocysts may be attributed to the expression of CAPRIN-1.

Key words: odontogenic keratocyst, dentigerous cyst, recurrence, p16, CAPRIN-1



İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER ve KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER	viii
TABLolar	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Çene Kemiklerinin Kistleri	3
2.1.1. Gelişimsel Odontojenik Kistler	3
2.1.1.1. Dentijeröz Kist (Foliküler Kist)	4
2.1.1.2. Odontojenik Keratokist	5
2.1.1.3. Lateral Periyodontal ve Botryoid Odontojenik Kistler	9
2.1.1.4. Gingival Kist (Alveolar Kist, Bohn Nodülleri)	10
2.1.1.5. Glandüler Odontojenik Kist (Siyaloodontojenik Kist)	11
2.1.1.6. Kalsifiye Odontojenik Kist (Gorlin Kisti)	13
2.1.1.7. Ortokeratinize Odontojenik Kist	14
2.1.2. Enflamatuvar Odontojenik Kistler	16
2.1.2.1. Radiküler Kist	16
2.1.2.2. Kollateral Enflamatuvar Kist	17
2.1.3. Odontojenik Olmayan Gelişimsel Kistler	18
2.1.3.1. Nazopalatinal Kanal Kisti (İnsiziv Kanal Kisti)	18
2.1.4. Kemik Kistleri	19
2.1.4.1. Anevrizmal Kemik Kisti	19
2.1.4.2. Basit Kemik Kisti	21
2.2. İmmünohistokimyasal Çalışmalar	22
2.2.1. Siklin Bağımlı Kinaz İnhibitörü 2A (p16)	23
2.2.2. Sitoplazmik Aktivasyon/Proliferasyon İlişkili Protein-1 (CAPRIN-1)	24

3. GEREÇ ve YÖNTEM	27
3.1. Örneklerin Seçilmesi	27
3.2. Histopatolojik İncelemeler ve İmmünohistokimyasal Boyama Metodu	27
3.3. Mikroskopik Değerlendirme Kriterleri	31
3.4. İstatistiksel Analizler	32
4. BULGULAR	33
4.1. Demografik Veriler	33
4.2. Lokasyon Verileri	34
4.3. İmmünohistokimyasal Veriler	35
4.3.1. p16 Verileri	35
4.3.2. CAPRIN-1 Verileri	40
5. TARTIŞMA	45
SONUÇ VE ÖNERİLER	56
KAYNAKLAR	
ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER ve KISALTMALAR

IL-1a: İnterlökin 1a

IL-3: İnterlökin 3

BYD: Boyanma yoğunluğu dağılımı

CDK: Siklin bağımlı kinaz

CSF-1: Koloni stimüle edici faktör-1

HPV: İnsan papilloma virüsü (Human papilloma virus)

pRb: Retinoblastoma proteini

RBP: RNA bağlayıcı protein

RNA: Ribonükleik asit

WHO: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

G3BP-1: Ras-GTPase-activating protein Src homology-3 domain-binding protein

MAML2: Mastermind-like Transcriptional Coactivator 2

PCNA: Proliferasyon gösteren hücre nükleer antijeni (Proliferating cell nuclear antigen)

PTCH: İnsan patched geni

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

CAPRIN-1: Sitoplazmik aktivasyon/proliferasyon ilişkili protein-1(Cytoplasmic activation/proliferation associated protein-1)

ŞEKİLLER

Şekil 3.1. HPV pozitif skuamöz hücreli karsinom, p16 kontrolü (x20)	28
Şekil 3.2. Meme kanseri dokusu, CAPRIN-1 kontrolü (x20)	28
Şekil 3.3. Prostat kanseri dokusu, CAPRIN-1 kontrolü (x20)	29
Şekil 4.1. Dentijeröz kist epitelinde x10 büyütmede negatif p16 ekspresyonu	36
Şekil 4.2. Dentijeröz kist epitelinde x20 büyütmede hafif düzeyde p16 ekspresyonu	36
Şekil 4.3. Dentijeröz kist epitelinde x20 büyütmede orta düzeyde p16 ekspresyonu	37
Şekil 4.4. Odontojenik keratokist epitelinde x20 büyütmede negatif p16 ekspresyonu	38
Şekil 4.5. Odontojenik keratokist epitelinde x20 büyütmede hafif düzeyde p16 ekspresyonu	38
Şekil 4.6. Odontojenik keratokist epitelinde x20 büyütmede orta düzeyde p16 ekspresyonu	39
Şekil 4.7. Dentijeröz kist epitelinde x10 büyütmede negatif CAPRIN-1 ekspresyonu	40
Şekil 4.8. Dentijeröz kist epitelinde x20 büyütmede hafif düzeyde CAPRIN-1 ekspresyonu	41
Şekil 4.9. Dentijeröz kist epitelinde x20 büyütmede orta düzeyde CAPRIN-1 ekspresyonu	41
Şekil 4.10. Odontojenik keratokist epitelinde x10 büyütmede negatif CAPRIN-1 ekspresyonu	42
Şekil 4.11. Odontojenik keratokist epitelinde x20 büyütmede hafif düzeyde CAPRIN-1 ekspresyonu	43
Şekil 4.12. Odontojenik keratokist epitelinde x20 büyütmede orta düzeyde CAPRIN-1 ekspresyonu	43

TABLÖLAR

Tablo 2.1: Odontojenik Kistler Sınıflaması (WHO, 2017)	4
Tablo 4.1: Yaş ve cinsiyet dağılımı	33
Tablo 4.2: Lezyonların lokasyon açısından detaylı dağılımı	34
Tablo 4.3: p16 ile boyanma yönünden patolojik tanıların değerlendirilmesi	39
Tablo 4.4: p16 ekspresyon düzeyi yönünden patolojik tanıların değerlendirilmesi	40
Tablo 4.5: CAPRIN-1 ile boyanma yönünden patolojik tanıların değerlendirilmesi	44
Tablo 4.6: CAPRIN-1 ekspresyon düzeyi yönünden patolojik tanıların değerlendirilmesi	44

1. GİRİŞ

Kistler, epitelle döşeli ve bağ dokusu kapsülü ile çevrili patolojik oluşumlardır ve içlerinde sıvı veya yarı sıvı kıvamda materyal bulunur. Dental yapılarla ilişkili kistler odontojenik kistler, dental yapılarla ilişkili olmayanlar ise non-odontojenik veya odontojen olmayan kistler olarak adlandırılır ^(1, 2).

Odontojenik kistler sınıflaması 2017 yılında güncellenmiş ve Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO) Baş ve Boyun Tümörleri Sınıflaması'nın dördüncü basımında gelişimsel ve enflamatuvar kökenli olmak üzere iki ana alt gruba ayrılmıştır ⁽³⁾.

Dentijeröz kistler, ağız içerisine sürmemiş ya da kısmen sürmüş dişlerin kuron kısmını çevreleyen gelişimsel odontojenik kistlerdir ⁽³⁾. Tüm odontojenik kistlerin %20'si ve çenelerin ikinci en sık gözlenen kisti olarak rapor edilirler ⁽⁴⁾.

Çenelerin bir diğer gelişimsel kisti olan odontojenik keratokistler, tüm odontojenik kistlerin %10-20'lik kısmını oluşturur ve çenelerin üçüncü en sık görülen kistleridir ⁽⁵⁾. Diğer odontojenik kistlerden farklı olarak belirgin mitotik aktivite artışı ve hücresel proliferasyon gösterirler. Sadece enükleasyonla tedavi edilen odontojenik keratokistlerde yaklaşık dört vakanın birinde nüks izlenmektedir. Carnoy çözeltisi uygulanan vakalarda veya rezeksiyonla tedavi edilen hastalarda da, daha düşük oranlarda bile olsa, nüks izlenebildiği rapor edilmiştir ⁽⁶⁾.

p16, hücre döngüsünün kontrol mekanizmasında yer alan önemli genlerden biridir. Belirli siklin protein kinazları inaktive ederek hücre döngüsünün hızını düşürmekle görevlidir ⁽⁷⁾. p16, hücre döngüsünün G1-S interfazında kontrolsüz çoğalmayı önler. Bu nedenle p16 geninde bir kayıp meydana gelmesi tümör ilerlemesi yönünden kritik öneme sahiptir ⁽⁸⁾.

RNA-bağlayıcı bir protein olarak değerlendirilen sitoplazmik aktivasyon/proliferasyon ilişkili protein-1 (Cytoplasmic activation/ proliferation-associated protein-1, CAPRIN-1), RNA'ların denetimsel süreçlerinde rol alarak hücresel homeostaziye sağlamakla

görevlidir ⁽⁹⁾. CAPRIN-1, hücrenin G1 fazından S fazına geçişini hızlandırıp hücre büyümesini teşvik eder. CAPRIN-1 ekspresyonu olmayan hücrelerde, hücre döngüsünün G1 evresinden S evresine geçişinde gecikmeler gözlenir ⁽¹⁰⁾. Bu nedenle CAPRIN-1'in tümör büyümesi ve invazyonunda rolü olduğu ve tümörögenezele ilgili süreçleri hızlandığı savunulmaktadır ⁽¹¹⁾. CAPRIN-1'in baskılanması ile hücrelerdeki proliferasyon hızının düştüğü ve hücre döngüsünün G1 fazının uzadığı rapor edilmiştir ⁽¹²⁾.

Bu tez çalışması p16 ve CAPRIN-1 ekspresyonunu hem odontojenik keratokist hem de dentijeröz kistlerde inceleyen ve ekspresyon düzeylerini hem patolojik tanıların kendi içerisinde hem de birbirleri arasında kıyaslayan ilk çalışma olma özelliğindedir. Elde edilen sonuçların; yüksek nüks potansiyeli ve agresif bir karakteri olan odontojenik keratokistlerin, bu özellikleri hakkında bir açıklama sunması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çene Kemiklerinin Kistleri

Kistler, bağ dokusu kapsülü ile çevrili olan ve epitelle döşeli patolojik oluşumlar olup içlerinde sıvı ve yarı sıvı kıvamda materyal ile doludurlar. Dental yapılarla ilgisi bulunan kistlere odontojenik, olmayanlara ise non-odontojenik veya odontojen olmayan kistler adı verilir. Vücudun diğer bölgelerine kıyasla, epitel kalıntılarına en fazla çenelerde rastlandığından, bu alanlarda kistik oluşumlarla daha sık karşılaşmaktadır. Enflamasyon, yaş, mekanik travma, sistemik hastalık veya bölgesel damarlanmanın artması gibi faktörlerin epitel proliferasyonunu uyararak kistik lezyonların oluşumunda rol alabileceği düşünülmektedir ^(1, 2).

Kist oluşumu ve gelişimi ile ilgili değişik teoriler bulunmakta olup temelde üç ana faktör üzerinde durulmaktadır:

1. Epitel ve bağ dokusu kapsülü proliferasyonu: Pulpa yoluyla gelen enfeksiyonun neden olduğu irritasyon ile Malassez epitel artıkları çoğalmakta ve sonucunda odontojenik kistler meydana gelmektedir. Bu süreçte Malassez epitel artıkları dışında; diş germi, diş kuronunun mine epiteli, dental lamina artıkları ve ağız epitelinin bazal tabakası da kist gelişiminde rol oynayabilmektedir ^(1, 2, 13).
2. Kist sıvılarının hidrostatik etkisi: Bölge anatomisinin elverdiği ölçüde, kistin içindeki basıncın artmasına bağlı olarak, kistlerin büyüdüğü ve geliştiği belirtilmektedir ^(1, 2, 13).
3. Kemik rezorpsiyonu faktörü: Kistlerin büyümesinde, kemiği rezorbe eden prostoglandin E2 ve E3 gibi maddelerin kistler tarafından salgılanması etkilidir ^(1, 2, 13).

2.1.1. Gelişimsel Odontojenik Kistler

Embriyolojik füzyon sırasında ortaya çıkan epitel enklüzyonları nedeniyle gelişen bir kaç kist haricinde çenelerde görülen kistler odontojenik epitelden kaynaklanır. Odontojenik kistler 2017 yılında güncellenerek yayınlanan WHO Baş ve Boyun Tümörleri Sınıflaması'nın dördüncü basımına göre gelişimsel ve enflamatuvar kökenli

olmak üzere iki ana alt grupta incelenmektedir (Tablo 2.1). Gelişimsel kistlerin kaynağı tam olarak bilinmemekle beraber enflamatuvar kistlerin etyolojisinde yangısal süreçler etkilidir ⁽¹⁻³⁾.

Tablo 2.1: Odontojenik Kistler Sınıflaması (WHO, 2017)

Odontojenik Kistler	
Gelişimsel Köken	Enflamatuvar Köken
Dentijeröz kist	Radiküler kist
Odontojenik keratokist	Kollateral enflamatuvar kist
Lateral periyodontal ve botryoid odontojenik kist	
Gingival kist	
Glandüler odontojenik kist	
Kalsifiye odontojenik kist	
Ortokeratinize odontojenik kist	

2.1.1.1. Dentijeröz Kist (Foliküler Kist)

Ağız içerisine sürmemiş ya da kısmen sürmüş dişlerin kuron kısmını çevreleyen kistlere dentijeröz kist adı verilmektedir. Dentijeröz kistlerin oluşumunda diş kuronunun oluşumunu takiben, mine epiteli ve diş kuronu arasında sıvı birikimi olması ve dental folikül duvarındaki epitel adacıklarının proliferasyonu rol almaktadır ⁽¹⁴⁾.

Çenelerin ikinci en sık gözlenen kisti olan dentijeröz kistler, tüm odontojenik kistlerin %20'sini oluştururlar ⁽⁴⁾. Etkiledikleri yaş aralığı oldukça geniş olup, en sık yaşamın ikinci ve dördüncü dekatlarında izlenirler. Erkek ve kadınlarda görülme sıklıkları 3:2 oranında olup, erkeklerde daha sıktır ⁽⁵⁾. Dentijeröz kistlerin %75'i sürmemiş mandibular üçüncü molar dişlerle ilişkilidir. Bunların ardından azalan sıklıkta; maksiller kanin, maksiller üçüncü molar ve mandibular ikinci premolar dişler ile ilişkilendirilirler ⁽¹⁵⁾. Klinik olarak genellikle asemptomatik lezyonlar olup sıklıkla

radyografik inceleme sırasında fark edilirler. Enfekte olmaları durumunda ağrı ve şişlik gibi semptomlar gözlenebilmektedir ⁽³⁾.

Histolojik olarak gevşek fibröz dokudan oluşan kist duvarı bazen kısmen miksoid bir görüntüye, üzerini döşeyen epitel ise iki-dört hücre tabakasından oluşan bir kalınlığa sahip olabilir. Mukus hücreleri ve silya gibi metaplastik değişiklikler izlenebilmektedir. Genellikle enfekte olan dentijeröz kistlerde, epitelyal hiperplazi izlenebileceği gibi kolesterol kristalleri de histopatolojik olarak gözlenebilecek diğer bulgular arasındadır ^(16, 17).

Dentijeröz kistler radyografik olarak, gömülü bir dişin kuronu etrafında iyi sınırlı, yuvarlak ve uniloküler radyolusent alan şeklinde görülür. Bazen kist çevresinde radyoopak bir çizgi izlenebilir. Dentijeröz kistlerin tedavisinde enükleasyon, marsüpyalizasyon ya da dekompresyon yöntemleri kullanılmaktadır ^(1, 2).

Eski odontojenik kistler sınıflamasında ayrı bir patolojik oluşum olarak bildirilen erüpsiyon kisti veya erüpsiyon hematomu ise, güncel sınıflamada ayrı bir olgu olmaktan çıkartılmış ve dentijeröz kistin yumuşak dokudaki bir varyantı olarak dentijeröz kist sınıflamasına dahil edilmiştir ⁽³⁾. Bunlar, sürmekte olan dişin kuronunu çevreleyen dental folikülün, alveol kemiğini saran yumuşak doku içine ilerlemesiyle meydana gelirler. Görülme sıklığı %2'den azdır ve çocuklarda izlenir ⁽⁵⁾. En sık keser dişler ve maksiller daimi birinci molar dişlerle ilişkili olup ⁽¹⁸⁾, klinik olarak sürmekte olan diş üzerindeki yumuşak dokuda, yumuşak ve düzgün yüzeyli şişlikler olarak izlenirler. Travmaya maruz kalan lezyonlarda kanamaya bağlı olarak hematoma benzer görüntüler de izlenebilir. Diş sürmesine engel olan ve cerrahi müdahale gerektiren erüpsiyon kistlerinde, kiste bir pencere açılarak dişin sürmesine yardımcı olunur ^(1, 2).

2.1.1.2. Odontojenik Keratokist

Odontojenik keratokist terimi ilk kez 1950 yılında, genel olarak keratin formasyonu izlenen bütün odontojenik kistleri tanımlamak amacıyla kullanılmış olsa da, günümüzdeki anlamıyla ilk tanımlayan 1956'da Philipsen olmuştur ^(19, 20). 1992'de, eş anlamlı olarak kullanılan primordiyal kist terimi ile beraber, WHO sınıflamasına dahil

edilmiştir ⁽²¹⁾. 2005 yılında bu özgün lezyon, keratokistik odontojenik tümör olarak yeniden adlandırılmış ve bir neoplazm olarak değerlendirilmiştir. Bunun gerekçeleri; yüksek nüks oranı, agresif klinik seyir, nevoid bazal hücreli karsinoma sendromu ile ilişkisi ve insan patched (PTCH) tümör baskılayıcı geninde izlenen mutasyon olarak sıralanmıştır ⁽²²⁾.

2017’de keratokistik odontojenik tümör tümör kategorisinden çıkartılarak, odontojenik keratokist adıyla yeniden bir kist olarak sınıflandırılmıştır; çünkü PTCH gen mutasyonunun dentijeröz kistler gibi neoplastik olmayan lezyonlarda da görülebileceğine yönelik çok sayıda kanıt sunulmuştur ⁽²³⁾. Ayrıca odontojenik keratokistlerin, marsüpyalizasyon tedavisi sonrasında tamamen tedavi edilebilmesinin de neoplastik süreçlerle bağdaşmadığı belirtilmiştir ⁽²⁴⁻²⁶⁾.

2017’deki sınıflamaya “primordiyal kist” ifadesi dahil edilmemiş olsa da, “keratokistik odontojenik tümör” tabiri odontojenik keratokist ile eş anlamlı bir terim olarak ifade edilmeye devam etmiştir ⁽³⁾.

Odontojenik keratokistler dental lamina artıklarından meydana gelen gelişimsel kistler arasındadır. PTCH gen mutasyonu veya inaktivasyonu ile ilişkilendirilen odontojenik keratokistlerde bu durumun, kist epitelinde anormal hücre proliferasyonu ile sonuçlanabileceği bildirilmiştir ^(19, 27).

Odontojenik keratokistler çenelerin en sık görülen üçüncü kisti olup, odontojenik kistlerin %10-20’lik kısmını oluştururlar ^(4, 5). Etkiledikleri yaş aralığı oldukça geniş olmasına rağmen en sık iki ve üçüncü dekatlarda ve ardından 50-70 yaşlarındaki bireylerde izlenirler ⁽⁵⁾. Erkeklerde kısmen daha sık görülürler ⁽¹⁹⁾. Odontojenik keratokistlerin yaklaşık %5’i nevoid bazal hücreli karsinoma sendromu (Gorlin-Goltz sendromu) ile ilişkili olup, daha genç bireylerde ve çoklu olarak gözlenirler ^(3, 28).

Odontojenik keratokistler, vakaların %80’inde mandibulada görülmekte ve burada da vakaların yarısına yakını posterior korpus ve ramusu etkilemektedir ^(19, 27). Maksilla posteriorda izlenen odontojenik keratokistler sıklıkla Gorlin-Goltz sendromu ile ilişkili bulunmuştur ⁽³⁾.

Histolojik olarak ince, düzenli parakeratinize beş-sekiz tabaka kalınlığında, rete ridge'leri içermeyen epitelle döşeli olup; kistin dış duvarını fibröz doku oluşturmaktadır. Bazal tabaka belirgindir ve çoğu zaman palizatlanma izlenir. Buradaki hücre çekirdekleri sıklıkta hiperkromatik özelliktedir ve fokal bölgelerde ters-nükleer kutupluluk (reverse nuclear polarity) gözlenebilir. Keratinizasyon gösteren diğer kistlerle odontojenik keratokistler arasında ayırıcı tanı yapılabilmesi yönünden bu histolojik özellikler önem arz etmektedir. Mitotik özellikler, yangısız kistik dokularda, yangılı olanlara göre daha sık görülmektedir. Yangılı dokularda izlenen histolojik bulgular spesifik olmayan çok katlı yassı epitel ve kısmen hiperplazidir ⁽³⁾.

Odontojenik keratokist epitelinde mitotik aktivite artışı belirgindir ve diğer odontojenik kistlere göre hücrelerinde daha yüksek oranda proliferasyon gözlenmektedir. Odontojenik kistlerin büyüme mekanizmaları arasında belirtilen teorilerden olan ozmotik basınç artışı teorisi, dentijeröz kistler için kabul ediliyor olsa da, bu teorinin odontojenik keratokistlerde geçerli olduğu düşünülmemektedir. Odontojenik keratokistlerdeki büyüme mekanizması hakkında pek çok görüş savunulmasına rağmen, bu konu hala tartışmalıdır ve kesinlik kazanmamıştır. ^(1, 28-30).

Odontojenik keratokistler genellikle rutin radyolojik tetkiklerde fark edilen, sıklıkla ağrı yapmayan radyolusent lezyonlar şeklinde izlenmektedir. Geniş lezyonlar maksiller veya mandibular dişlerde yer değişiklikleri, maksilladaki lezyonlar ise orbita deplasmanı yapabilmektedir. Maksiller lezyonlar, mandibuladaki lezyonlara kıyasla daha sık enfekte olurlar ⁽³⁾. Radyolojik olarak sınırları belirgin radyolusent lezyonlar olarak izlenen odontojenik keratokistler, uniloküler veya multiloküler olabilmektedir. Mandibular posterior bölgedeki lezyonlar sıklıkla üçüncü molar diş kordonunu çevreleyerek, dentijeröz kiste benzer bir görüntü verebilmektedir ⁽³⁾. Odontojenik keratokistlerin %25-40'ında lezyonla ilişkili gömülü diş izlenmektedir ^(1, 30, 31).

Odontojenik keratokistler postero-anterior yönde gelişim gösteren patolojik olgulardır ⁽³⁾. Bu nedenle, kortekste ekspansiyon yapmaz veya minimal ekspansiyon gösterirler ⁽²⁹⁾. Bu durum radyolojik olarak geniş bir alanı etkilemiş olarak izlenen lezyonların klinik muayenede, kıyasla daha ufak bir şişlik veya kortikal ekspansiyon bulgusu göstermesi

anlamına gelmektedir ⁽³⁾. Odontojenik keratokistler, hastaların %10'unda çoklu lezyonlar halinde görülür ve bu vakaların yarısı da nevoid bazal hücreli karsinoma sendromuna sahiptir ^(3, 19).

Odontojenik keratokistlerde, kisti döşeyen fibröz duvar içerisinde küçük uydu kistleri veya solid adacıklar izlenebilmektedir. Bu özellikler daha sık olarak nevoid bazal hücreli karsinoma sendromu ile ilişkilendirilmiştir ⁽³⁾.

Odontojenik keratokistlerin bir tür solid varyantı olarak değerlendirilen, kollajenden zengin yoğun bir stroma içerisinde çoklu küçük kistlerden ve epitel adalarından oluşan lezyonların; yassı hücreli karsinom veya akantomatoz ameloblastom ile ayırıcı tanıları yapmak için dikkatli bir inceleme gereklidir. Odontojenik keratokistlerin bu varyantının gerçek doğası ve konvansiyonel odontojenik keratokistlerle ilişkisi henüz kesin değildir ve bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır ⁽³²⁾.

Odontojenik keratokistlerde en belirgin genetik değişiklik PTCH geninde görülmektedir ^(27, 33). Nevoid bazal hücreli karsinoma sendromu ve bazal karsinomalarda da PTCH geninde mutasyonlar ve inaktivasyon saptanmıştır. Hem sendromik hem de sporadik odontojenik keratokistlerin yaklaşık %80'inde bu tip değişimler izlenmektedir ^(27, 34). PTCH geniyle ilişkili değişiklikler sadece odontojenik keratokistlerde değil, dentijeröz kist gibi diğer bazı gelişimsel kistlerde de izlenmiş olmasına rağmen, bu konudaki bilgiler henüz kesin olarak sunulmadığından bu bilgilerin teyit edilmesi gerekmektedir ^(23, 35).

Odontojenik keratokistlerin ayırıcı tanısında; radiküler kist, dentijeröz kist, ameloblastoma, odontojenik mikroma, adenomatoid odontojenik tümör, ameloblastik fibroma, santral dev hücreli granülom, odontojenik olmayan tümörler, travmatik kemik kisti veya anevrizmal kemik kisti göz önünde bulundurulmalıdır ^(1, 2).

Odontojenik keratokistlerde tedavi sıklıkla enükleasyon ile yapılmaktadır. Daha geniş lezyonlarda cerrahi rezeksiyon gerekebilmektedir. Kist epitelinin ince ve dağılgan olması ve primer lezyonun yanında uydu kistlerin varlığı, kistin tamamının tek parça halinde çıkartılmasını zorlaştırabilmektedir ^(1, 31). Johnson ve arkadaşlarının sistematik

derlemesinde, sadece enükleasyonla tedavi edilen odontojenik keratokistlerde %25 oranında nüks görülmüşken, enükleasyon sonrasında Carnoy çözeltisi uygulanan vakalarda bu oranın %8 olduğu rapor edilmiştir ⁽⁶⁾. Rezeksiyon sonrası nüks ise vakaların %2'sinden azında görülmüştür. Nüksler, uydu kistlerinin tamamen uzaklaştırılamaması ile ilişkilendirilmektedir. Geniş lezyonlarda, marsüpyalizasyonu takiben enükleasyon uygulanabilmektedir ⁽²⁵⁾. Wushou ve arkadaşlarının meta- analizine göre bu yaklaşım ile daha düşük oranda nüks görülmektedir ⁽³⁶⁾. Sporadik ve sendromik odontojenik keratokistlerin klinik davranışları arasında farklılık olduğuna dair bilimsel kanıt yoktur ve tedavi yaklaşımları da aynıdır ⁽²⁹⁾.

2.1.1.3. Lateral Periyodontal ve Botryoid Odontojenik Kistler

Lateral periyodontal kist, keratinize olmayan epitelle döşeli gelişimsel odontojenik kistlerdendir. Sürmüş diş kökleri arasında veya bu köklerin lateral yüzeylerinde meydana gelen lateral periyodontal kistlerin multikistik varyantı ise botryoid odontojenik kist adını almaktadır ⁽³⁷⁾.

Hem lateral periyodontal hem de botryoid odontojenik kistler oldukça nadir olup, odontojenik kistlerin yüzde birinden de az sıklıkta izlenmektedirler ^(5, 19). Etkiledikleri yaş aralığı oldukça geniş olup, hayatın altı ve yedinci dekatlarında daha sık karşılaşılmaktadır ⁽³⁸⁾. Bu lezyonlara erkeklerde, kadınlara kıyasla daha fazla rastlanmaktadır ⁽¹⁹⁾.

Etyolojik kökeni tartışmalı olan lateral periyodontal ve botryoid kistlerin sıklıkla odontojenik epitel artıklarından ve bazı görüşlerce de dental lamina, indirgenmiş mine epiteli veya Malassez epitel artıklarından meydana geldiği düşünülmektedir ⁽³⁾.

Lezyonlar sıklıkla alt çenede kanin ve premolar bölgesinde lokalizedir. Maksillada görülen olgular ise vakaların %20'sinden azını oluşturmaktadır. İlişkili oldukları diş veya dişler vitaldir ⁽¹⁹⁾.

Bu kistler, rutin radyolojik incelemeler sırasında fark edilmektedir ve genellikle asemptomatiktir. Nadiren kemikte ekspansiyon yapmaktadırlar. Ekspansif olgular sıklıkla dişetin bukkal yüzeyinde bir şişlik olarak klinik bulgu vermektedir.

Radyolojik olarak lateral periyodontal kistler düzgün sınırlı, uniloküler radyolusent lezyonlar olarak izlenirken, botryoid odontojenik kistler multiloküler özellikler göstermektedir. Lezyonlar sıklıkla 1 cm'den küçük çapta ve yuvarlak veya oval formda izlenirler ^(1, 39, 40).

Histolojik olarak lateral periyodontal kistlerde, fokal plak benzeri epitel kalınlaşmaları gösteren ince, keratinize olmayan tek veya çift katlı epitel izlenmektedir. Hücrelerde, glikojen birikimine bağlı olarak sitoplazma şeffaftır. Epitel tabakanın, bağ doku duvarından ayrılmış olması sık görülen bir histolojik bulgudur. Fibröz duvarda yangı genellikle görülmez. Botryoid odontojenik kistlerde de bu histolojik bulgulara ek olarak çoklu kistik boşluklar bulunmaktadır ^(3, 38).

Lateral periyodontal kistlerin tedavisi enükleasyondur. Komşu dişlerde vitalite kaybı yapmadığından, ilişkili olduğu dişlerin çekimi gerekli değildir. Basit, uniloküler kistlerde nüks nadir olsa da, multikistik özellikteki botryoid kistlerin yaklaşık %20'sinde nüks rapor edilmiştir ^(38, 39).

2.1.1.4. Gingival Kist (Alveolar Kist, Bohn Nodülleri)

Alveolar mukoza üzerinde konumlanan odontojenik bir kist olan gingival kistler, hem yetişkinler hem de yenidoğanlarda görülebilen lezyonlardandır. Yenidoğanlarda "Bohn nodülleri" olarak da isimlendirilmektedirler.

Gingival kistler, yetişkinlerde görülen odontojenik kistlerin %0.5'inden azını oluşturmaktadır. 40-60 yaş aralığında ve kadınlarda daha sık görülürler ^(5, 41). Yetişkin ve üç aydan büyük bebeklerin aksine, yenidoğanlarda daha sık izlenen gingival kistler, bu gruptakilerin %90'ından fazlasını etkileyebilir. Etyolojisi belirsiz olan gingival kistlerin, diş eti veya alveolar yumuşak dokulardaki dental lamina artıklarından (Serres artıkları) meydana geldiği düşünülmektedir ⁽³⁾.

Yetişkinlerde meydana geldiğinde, gingival kistlerin %75'e yakını mandibular kanin-premolar bölgesinde izlenir ^(19, 41). Maksiller gingivadaki lezyonlar ise daha çok keserler, kanin ve premolar bölgeleri etkiler ⁽³⁾.

Gingival kistler klinik olarak sıklıkla 2 mm'den küçüktür. Genellikle çoklu izlenen lezyonlar ağrısız olup yapışık diş etindeki yuvarlak, kubbe şekilli nodüller olarak bulgu verirler. Radyografik bulgu vermeyen gingival kistler, ancak üzerine yerleştikleri kemik korteksinde erozyon yaratmaları halinde radyografik olarak izlenebilirler ⁽³⁾.

Gingival kistler, normal ağız epitelinin hemen altında yer alırlar ve tipik olarak yangısal bir bulgu vermezler. Kistik epitel; ince, tek veya çift katlı, kübikten yassıya dek değişebilen özelliklerde olup, epitelde rete ridge'ler izlenmez. Epitelde, odaksal olarak lümen ya da bağ dokusu duvarına doğru uzanan plaklar şeklinde kalınlaşmalar görülebilir. Saydam hücreler (clear cells) çoğu vakada mevcuttur. Bazen kisti döşeyen epitel hücreleri, daha kalın ve çok tabakalı bir görüntü sergileyebilmektedir. Yenidoğanlarda gingival kistler nadiren histolojik olarak incelenir ve ince keratinize epitelle döşeli mikroskopik bulgular gösterirler ⁽¹⁹⁾.

Yetişkinlerde izlenen gingival kistlerde tedavi cerrahi eksizyon olup, bu seçenek tek başına küratiftir. Nüks rapor edilmemiştir. Yenidoğanlarda ise gingival kistler sıklıkla spontan rezolüsyon gösterirler, bu nedenle bu hasta grubunda herhangi bir tedaviye ihtiyaç duyulmaz ⁽³⁾.

2.1.1.5. Glandüler Odontojenik Kist (Siyaloodontojenik Kist)

Glandüler odontojenik kistler; kist epitelinde tükürük bezi veya bez benzeri (glandüler) farklılaşmalar izlenen gelişimsel odontojenik kistlerdendir. Oldukça seyrek görülen bu lezyonlar, odontojenik kistlerin %0.5'inden daha azını oluştururlar ⁽⁵⁾. Belirgin bir cinsiyet eğilimi göstermeyen glandüler odontojenik kistler geniş bir yaş aralığını etkilemesine rağmen, en sık 40-70 yaş arasındaki bireylerde izlenirler. Etyolojisi belirsiz olan bu kistlerin dental lamina artıklarından köken aldığı düşünülmektedir ⁽³⁾. Vakaların %75'inde lezyonlar alt çeneyi etkilerken, maksillayı etkileyen kistler daha çok anterior bölgede izlenirler ⁽⁴²⁾. Lezyonların orta hattı aşabildiği rapor edilmiştir ⁽⁴³⁾.

Glandüler odontojenik kistlerin en sık klinik bulgusu ağrısız şişliktir. Radyografik olarak sınırları belirgin ve düzgün, uniloküler veya multiloküler radyolusent lezyonlar şeklinde izlenirler. Çok sayıda diş kökü ile ilişkili olan bu olgular, dişlerde yer

değişikliği veya kök rezorpsiyonu da yapabilmektedir. Gömülü bir diş ile nadiren ilişkilidirler ⁽⁴³⁾.

Bir kistik lezyonun glandüler odontojenik kist tanısını alabilmesi için histolojik incelemede aşağıda sıralanan 10 kriterin en az yedisini karşılıyor olması gerekmektedir ^(42, 44).

1. Kisti döşeyen, değişken kalınlıklarda epitel: Bu kalınlık, iki-üç tabakalı yassı veya kübik hücrelerden meydana gelebileceği gibi; daha kalın, çok katlı yassı epitelden de oluşabilir.
2. Lümeni döşeyen tabakada, odaksal olarak izlenen kabara çivisi hücreleri (hobnail cells) olarak adlandırılan kübik veya alçak silindirik hücreler.
3. İntra-epitelyal mikrokistler
4. Lümeni döşeyen hücrelerde apokrin metaplazi
5. Bazal ve parabazal tabakalarda saydam hücreler (clear cells)
6. “Tufting” olarak adlandırılan, lümen içine doğru papiller çıkıntılar
7. Muköz hücreler
8. Epitelyal küreler
9. Siller
10. Çoklu kistik bölmeler

Glandüler odontojenik kistler, santral mukoepidermoid karsinoma ile benzer bazı özellikler paylaşmaktadır. Bu nedenle insizyonel biyopsilerde incelemelerin azami dikkat ile yapılması esastır. Glandüler odontojenik kistlerin, Mastermind-like Transcriptional Coactivator 2 (MAML2) gen rearanjmanları yönünden negatif olması, bu lezyonların mukoepidermoid karsinomalardan farklı olgular olduklarını doğruluyor

olsa da; bu genetik bulgu mukoepidermoid karsinomanın, önceden var olan bir glandüler odontojenik kistten gelişebileceği ihtimalini ortadan kaldırmaz ^(3, 45).

Glandüler odontojenik kistlerde tedavi enükleasyondur ancak %30-50 arasında nüks izlenebilmektedir ⁽⁴⁶⁾. Nüksler geç dönemlerde de meydana gelebilir. Fowler ve arkadaşları, analiz ettikleri 46 vakanın sonuçlarını yayınladıkları makalede, ilk nüksün 8 yıl gibi oldukça ileri sürelerde de izlenebileceğini bildirmişlerdir ⁽⁴²⁾. Bu nedenle özellikle geniş ve multiloküler glandüler odontojenik kistlerin tedavisinde, rezeksiyonu savunan araştırmacılar da çoğunluktadır ⁽⁴⁶⁾.

2.1.1.6. Kalsifiye Odontojenik Kist (Gorlin Kisti)

Kalsifiye odontojenik kistler; ameloblastoma benzeri epitel ile döşeli, odaksal gölge hücreleri (ghost cells) birikimleri gösteren gelişimsel odontojenik kistlerdendir. Kalsifiye gölge hücreli odontojenik kist veya Gorlin kisti olarak da isimlendirilirler ⁽³⁾.

Gölge hücreli lezyonlar, WHO'nun 1992'deki Baş ve Boyun Tümörleri Sınıflaması'nda odontojenik kist ve tümörler için de belirlenmiş olup, "Kalsifiye Odontojenik Kistler", "gölge hücreli lezyonlar" grubunun neoplastik olmayan kistik varyantı, "Dentinojenik Gölge Hücreli Tümör" ise solid neoplastik varyantı şeklinde sınıflandırılmıştı ⁽²¹⁾. 2005 yılındaki güncellemede, her iki olgunun da aslında neoplastik olduğu kabul edilmiş ve "Kalsifiye Odontojenik Kistler", "Benign Odontojenik Tümörler" kategorisine dahil edilerek "Kalsifiye Kistik Odontojenik Tümör" olarak yeniden adlandırılmıştır. 2017 yılında yapılan güncellemede ise Gorlin Kisti olarak bilinen "Kalsifiye Kistik Odontojenik Tümör" benign tümörler kategorisinden alınarak tekrar "Gelişimsel Odontojenik Kistler" kategorisine dahil edilmiştir ^(3, 22). Bu duruma, kalsifiye odontojenik kistlerin klinikopatolojik özellikleri göz önünde bulundurularak karar verilmiştir ⁽³⁾.

Çenelerin gölge hücreli tümöral lezyonlarından olan benign yapıdaki dentinojenik gölge hücreli tümör ve malign karakterli gölge hücreli odontojenik karsinomanın aksine, çenelerin gölge hücreli kistik lezyonu olarak değerlendirilen Gorlin kistinin, dental laminadan köken aldığı düşünülmektedir ^(19, 47-50).

Gorlin kistleri, tüm odontojenik kistlerin %1'ini oluşturmaktadır. Geniş bir yaş aralığını etkilemesine rağmen en sık 30'lu yaşlarda izlenmektedir. Belirgin bir cinsiyet ayrımı ise gözlenmez ⁽⁵¹⁾. Hem maksilla hem de mandibulada görülebilen lezyonlar genellikle anterior yerleşimlidirler. Odontoma ile ilişkili lezyonlar ise maksilla anterior bölgede daha sık izlenir ⁽⁵¹⁾. Ekstraosseoz lezyonlar, vakaların %10'u kadarını oluşturur ⁽⁴⁷⁾.

Klinik olarak ağrısız şişlik olarak bulgu veren Gorlin kistleri, genellikle radyografik incelemelerde fark edilen ve radyografik olarak düzgün sınırlı, uniloküler ve radyolusent görüntü veren lezyonlardır. Sıklıkla dişlerde yer değişikliği ve kök rezorpsiyonuna da sebep olurlar ⁽³⁾. Vakaların yarıya yakınında kalsifiye dokular veya odontomalar da izlenmektedir ^(3, 51). Ekstraosseoz lezyonlar ise, klinik olarak bazen ağrı veya hassasiyet yapan gingival şişlikler şeklinde bulgu verir ⁽³⁾.

Histolojik incelemelerde değişken kalınlıklarda epitel ile döşeli olan lezyonun en önemli tanısal özelliği, palizatlanma gösteren silindirik hücrelerden oluşan belirgin bir tabakaya, bunun üzerini kalınca örten, mine organının iç ve dış mine epiteli arasında konumlanan hücrelerine benzer hücrelere ve odaksal, kalsifikasyon gösterebilen gölge hücresi birikimlerine sahip olmasıdır ⁽³⁾. Çoğu lezyonda lümen içine doğru ameloblastoma benzeri epitelyal proliferasyonlar veya gölge hücreli çıkıntılar, fibröz kapsülde ise küçük uydu kistleri, epitel adaları veya gölge hücreleri izlenebilir ⁽⁴⁷⁾. Histolojik olarak ameloblastik fibroma ya da adenomatoid odontojenik tümöre benzer bulgular da gözlenebilir ⁽⁵¹⁾.

Tedavisi enükleasyon olan Gorlin kistlerinde nüks nadiren izlenmektedir. Rapor edilen nüks olguları, vakaların %5'inden azını oluşturmaktadır ⁽³⁾.

2.1.1.7. Ortokeratinize Odontojenik Kist

2017'de baş ve boyun patolojilerinin sınıflandırılmasında yönelik yapılan güncelleme öncesinde, odontojenik keratokistlerin histolojik olarak ortokeratinizasyon gösteren bir varyantı olarak kabul edilen ortokeratinize odontojenik kistler, son güncelleme ile tamamen ayrı bir olgu statüsüne getirilmiştir. Histopatolojik incelemelerde tamamen

veya baskın olarak ortokeratinize çok katlı yassı epitel ile döşeli kistler ortokeratinize odontojenik kist olarak adlandırılmaya başlanmıştır ^(3, 52).

Terminolojideki değişiklik nedeniyle gerçek prevalansı belirsiz olan bu kistler, keratinizasyon gösteren odontojenik kistlerin dahil edildiği çoğu vaka serisinde yaklaşık olarak vakaların %10'unu oluşturmaktadır ⁽³⁾. Tüm odontojenik kistler arasında da yaklaşık %1'lik bir orana sahiptirler. Geniş bir yaş aralığını etkileyen ancak üç ve dördüncü dekatlarda görülme sıklığı artan ortokeratinize odontojenik kistlerin, çoğu çalışmada erkeklerde daha sık izlendiği belirtilmiştir ⁽⁵³⁾. Bu kistlerin etyopatogenezi belirsizdir ve büyük olasılıkla dental lamina artıklarından köken aldığı düşünülmektedir ⁽⁵⁴⁾.

Vakaların %90'a yakını alt çenede izlenir ve tüm lezyonların %75'i posterior bölgede konumlanır. Çoklu ve bilateral lezyonlar da rapor edilmiştir ⁽³⁾. Klinik olarak ağrısız şişlikler şeklinde bulgu veren ve genellikle başka nedenlerle alınan radyografilerde fark edilen lezyonlardır ⁽⁵³⁾. Radyolojik olarak sınırları belirgin ve düzenli, uniloküler görüntü verirler. Bazen radyografik olarak multilokülasyon izlenebilir ⁽⁵³⁾. Vakaların yarıya yakını gömülü bir diş ile ilişkilidir ve bu sebeple, dentijeröz kistler ile ortokeratinize odontojenik kistler radyografik olarak karıştırılabilmektedir ⁽³⁾. Ender olarak rapor edilen çoklu kistlerin, nevoid bazal hücreli karsinoma sendromu ile ilişkili olduğuna yönelik herhangi bir kanıt yoktur ⁽⁵⁵⁾.

Histopatolojik incelemelerde, yangısal bulgu vermeyen fibröz duvarı döşeyen, düzenli ve beş – sekiz tabakadan oluşan, rete ridge göstermeyen epitel izlenmektedir. Odontojenik keratokistlerin aksine, keratin yüzeyi dalgalı değildir. Bazal hücreler düz veya kübiktir. Bu tabakada palizatlanma veya bu tabakanın hücrelerinde hiperkromatik nükleus yapısı izlenmemektedir. Odaksal olarak keratinizasyon göstermeyen veya parakeratinizasyon gösteren alanlar bulunabilir ancak bunlar çok düşük oranlarda izlenmektedir ve çoğu kez enflamasyon ile ilişkilendirilmektedir ⁽³⁾.

Ortokeratotik odontojenik kistlerde tedavi enükleasyondur. Nüks oranı düşük olup %2'den az olarak rapor edilmiştir ⁽⁵³⁾.

2.1.2. Enflamatuvar Odontojenik Kistler

2.1.2.1. Radiküler Kist

Enflamatuvar dental kist, periapikal kist veya apikal periyodontal kist isimleri ile de anılan radiküler kistler, devital diş kökenli enflamasyon sonucu gelişen odontojenik kistler arasındadır. WHO'nun güncel Baş ve Boyun Tümörleri Sınıflaması'na göre, rezidüel kistler de bu kategoriye dahil edilmiştir ve ilgili dişin çekiminden sonra çenede bırakılan radiküler kistler olarak tanımlanmışlardır ⁽³⁾.

Çenelerin en sık karşılaşılan kisti olan ve tüm odontojenik kistlerin %55'ini oluşturan radiküler kistler geniş bir yaş aralığını etkiler ancak en sık görüldükleri yaşlar 40 ve 50'li yaşlardır. Erkeklerde az bir fark ile daha çok görüldüğü rapor edilmiştir ⁽⁵⁾.

Vakaların çoğu maksillada ve yaklaşık yarısı anterior bölgede rapor edilmiştir ⁽⁵⁾. Radiküler kistler hemen hem zaman diş apeksi hizasında yer almaktadır, ancak lateral radiküler kist olgularında lezyonlar lateral kök kanalı ile ilişkili olabilmektedir ⁽³⁾.

Kist epitelini döşeyen hücreler; periyodontal ligamentteki Hertwig epitelyal kök kını artıklarının (Malassez epitel artıkları), genellikle diş çürükleri nedeniyle ilerleyen pulpal nekrozun yarattığı enflamasyona bağlı proliferasyon sonucu türerler. Gelişen kist kavitesi, hidrostatik basınç ile büyür ve kemik rezorpsiyonuna yol açar ⁽³⁾.

Çoğu radiküler kist asemptomatiktir ve çürük ya da devital dişlerin radyografik değerlendirilmesi amacıyla çekilen radyografilerde rastlantısal bulgu olarak fark edilir. Kök apeksinde yer alan, yuvarlak veya oval, uniloküler, sınırları belirgin radyolusent lezyonlar olan radiküler kistler, sıklıkla 1-2 cm çapında izlenirler. Rezidüel kistler ise, daha önce diş çekimi yapılmış sahalarda, benzer radyografik özellikler gösterirler. Radiküler kistlerin her zaman devital bir diş ile ilişkili olması tanısal açıdan önemli bir kriterdir ⁽³⁾.

Histopatolojik incelemelerde, yangısal özellikler gösteren fibröz veya granülasyon dokudan oluşan duvar ve bunu döşeyen keratinize olmayan çok katlı yassı epitel izlenir ⁽³⁾. Olgun radiküler kistler ve rezidüel kistler daha az sıklıkla enflame olur ve daha ince

ve düzgün bir epitele sahiptir. Enflamatuvar içerik karışık olup genellikle köpüksü histiyositler veya kolesterol kristalleri ile birlikte lüminal nodüller oluşturmuş dev hücreler görülebilir. Radiküler kistlere özgü olmasa da, karakteristik olan hyalin veya Rushton cisimcikleri de sıklıkla izlenebilmektedir ⁽⁵⁶⁾. Bunlar dışında, goblet hücreli muköz metaplazi, silya veya küçük keratinizasyon alanları da görülebilir ⁽³⁾.

Klinik ve radyolojik özelliklerine bağlı olarak tedavilerine karar verilen periapikal lezyonlar; genellikle ilgili dişin çekimi ya da kistik kavitenin enükleasyonunu takiben dişin apikal rezeksiyonu gibi cerrahi yollar ya da cerrahi bir tedavi içermeyecek şekilde sadece kanal tedavisi ile tedavi edilebilmektedir. Rezidüel kist olarak bırakılan lezyonlar dışında, radiküler kistlerin nüks etmesi nadirdir ⁽⁵⁷⁾.

2.1.2.2. Kollateral Enflamatuvar Kist

Periyodontal dokulardaki yangı sonucu gelişen ve kısmen ya da yeni sürmüş dişlerin bukkal yüzeylerinde daha sık olarak izlenen odontojenik kistlere kollateral enflamatuvar kist adı verilir. Alt çenedeki üçüncü molar dişlerde izlenen paradental kistler ve yine alt çenedeki birinci ya da ikinci molar dişlerle ilişkilendirilen mandibular bukkal bifurkasyon kistleri olmak üzere iki grupta sınıflandırılırlar ⁽³⁾.

Odontojenik kistlerin %5'ini oluşturan kollateral enflamatuvar kistler, erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir ⁽⁵⁾. Kesin etyopatogenezi belirsiz olan kollateral enflamatuvar kistler perikoronitis gibi enflamatuvar süreçlerle ilişkilendirilmişlerdir. İlgili dişin bukkal yüzeyinde, minenin servikal yönde büyümesi veya besin birikimi olması, kist oluşum sürecini alevlendirebilir ⁽³⁾. Yakın dönem çalışmalar bu kistlerin mine epiteli artıkları, bağlantı epiteli ya da sulkuler epitelden köken almış olabileceğine işaret etmektedir ⁽⁵⁸⁾.

Kollateral enflamatuvar kistlerin yaklaşık %60'ı üçüncü mandibular molar dişlerle ilişkili paradental kistler, geri kalanı ise mandibular bukkal bifurkasyon kistidir. Bilateral vakalar da nadir değildir ^(19, 59). Maksillada çok ender olarak görülen bu kistler burada sıklıkla sürmekte olan kanin dişlerle ilişkilendirilmişlerdir ⁽³⁾.

Paradental kistler, uzun süreli perikoronitis öyküsüne ek olarak ağrı, şişlik ve trismus bulgularıyla seyreden bir kliniğe sahiptir. İlgili dişler vitaldir. Radyografik olarak köklerin bukkal yüzeyine süperpoze olmuş, sınırları düzgün ve belirgin lezyonlar olarak izlenirler. Periyodontal ligament ve lamina dura normal izlenir ⁽³⁾. Paradental kistler; meziyoangüler gömülülüklerde dişin meziyal, distoangüler gömülülüklerde distal, vertikal gömülülüklerde ise bukkal yüzeyinde oluşma eğilimindedir ⁽⁶⁰⁾.

Mandibular bukkal bifurkasyon kistleri; ağrısız şişlikler olarak tariflenen, ancak enfekte olmaları durumunda ağrı ve süpürasyon gibi semptomlara yol açabilen lezyonlardır. İlgili olduğu dişte sıklıkla derin periyodontal cepler ve bukkal yöne doğru bir eğim mevcuttur ⁽³⁾. Radyografik incelemede düzgün sınırlı radyolusent görüntü veren ve alt çenenin alt sınırına dek uzanım gösterebilen lezyonlardır ⁽⁵⁹⁾.

Radiküler kistten ayırt edilemeyen histopatolojik özelliklere sahiptir. Kolesterol yarıkları, köpüksü makrofajlar ve hemosiderin birikimleri izlenebilmektedir ⁽³⁾.

Kollateral enflamatuvar kistler enükleasyon ile tedavi edilirler. İlişkili bulundukları üçüncü molar dişlerin sıklıkla çekimi yapılsa da, mandibular bukkal bifurkasyon kistlerinin etkilemiş olduğu birinci ya da ikinci molar dişler genellikle korunur ⁽³⁾.

2.1.3. Odontojenik Olmayan Gelişimsel Kistler

2.1.3.1. Nazopalatinal Kanal Kisti (İnsiziv Kanal Kisti)

Anterior maksillada orta hatta lokalize olan, gelişimsel, odontojenik olmayan bir kist olan nazopalatinal kanal kisti; tüm çene kistlerinin %5'ini ve tüm odontojenik olmayan kistik lezyonların da %80'e yakınına oluşturmaktadır ⁽⁶¹⁾. En sık etkilediği yaş aralığı 30-60 yaşlardır ve erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre üç kat daha fazladır ⁽¹⁹⁾. Bu kistin, insiziv kanal içerisinde seyreden nazopalatinal kanalın epitelyal artıklarından köken aldığı düşünülmektedir ⁽³⁾.

Hemen her zaman sert damağın anterior kısmında orta hatta meydana gelirler. Lezyonların büyük bir kısmı oral kaviteye doğru büyüme gösterir ve keser dişlerin posterior kısmında sapsız bir şişlik olarak belirir ⁽³⁾. Lezyonların insiziv kanal içerisinde

daha derinde lokalize olduğu bazı durumlarda bu şişlik labial alveolar mukozada veya burun tabanında bir kabartı şeklinde de bulgu verebilir. ^(19, 62). Nazopalatinal kanal kistlerinin travmatize edilerek enfekte olması da mümkündür. Radyolojik tetkikler tanıya varmak için neredeyse her zaman yeterlidir. Düzgün ve belirgin sınırlı, çoğu vakada karakteristik kalp şeklinde radyolusent görüntü veren ve sert damakta orta hatta ön keser dişlerin kökleri arasında konumlanan lezyon, bu dişlerde yer değişikliği yapabilse de diş vitalitelerini etkilemez ⁽³⁾.

İnsiziv kanalın normal genişliği 6 mm'ye dek ulaşabilmektedir. Bu nedenle, bu konumda izlenen 6 mm veya daha küçük çaptaki radyolusent sahaların, ilgili dişlerin de vital olması durumunda normal anatomik limitler arasında değerlendirilmesi ve sadece radyografik olarak takiplerinin yapılması önerilmektedir ⁽¹⁹⁾.

Nazopalatinal kanal kistlerin %90'ından çoğunda çok katlı yassı epitel ve odaksal olarak kübik, silindirik veya silli epitel hücrelerine rastlanmaktadır. Vakaların yaklaşık yarısı solunum epiteli içermekte ancak sadece %10'dan daha az vakada tüm kist yüzeyi solunum epiteli ile kaplı gözükmektedir. Bazen kist duvarında belirgin nörovasküler demet, küçük muköz bezler ya da kıkırdak hücreleri de izlenebilir ^(3, 19).

Nazopalatinal kanal kistleri enükleasyon ile tedavi edilir ve genellikle nüks göstermezler ⁽³⁾.

2.1.4. Kemik Kistleri

2.1.4.1. Anevrizmal Kemik Kisti

Unikistik ya da multikistik osteolitik, ekspansiyon yapan neoplaziler olarak kabul edilen anevrizmal kemik kistleri, osteoklast tipi dev hücrelere sahip fibröz septalarla ayrılan ve kan ile dolu boşluklardır.

Anevrizmal kemik kistleri nadirdir ve yıllık görülme sıklığı bir milyonda 0.15 olarak belirlenmiştir ⁽³⁾. Anevrizmal kemik kistleri alt ve üst çene kemikleri dışında vücudun diğer kemiklerini de etkileyebilmektedir. Vakaların %1.5'i çene kemiklerinde görülmektedir ve etkilenenlerin %80'den fazlası yaşamın ilk ya da ikinci dekatlarındaki

genç bireylerdir. Anevrizmal kemik kistleri belli bir cinsiyet yatkınlığı göstermese de, çeneleri etkileyen vakalar erkeklerde daha çok izlenmektedir. Çeneleri etkileyen vakaların %60'ı mandibulada ve çoğunlukla posterior bölgede görülmektedir ⁽⁶³⁾.

Anevrizmal kemik kistleri klinik olarak belirgin, ağrılı şişlik olarak bulgu verirler. İlişkili gözüken dişler vitaldir ancak kist nedeniyle dişlerde mobilite ya da yer değişiklikleri veya diş köklerinde rezorpsiyon meydana gelebilmektedir. Maksiller lezyonlar; sinüsler, burun ve orbitaya doğru ilerleyebilir ve orbitaya dek ulaşan anevrizmal kistler ekzoftalmiye yol açabilir ⁽³⁾. Radyografik olarak düzenli sınırlara sahip, uniloküler ya da multiloküler radyolusent sahalar şeklinde izlenirler. Kemik kortekste perforasyon meydana getiren kistler, komşu yumuşak dokuya da uzanım gösterebilir. Lezyon içerisinde kompartmanizasyon yaratan kemik septalar bilgisayarlı tomografi yardımıyla görüntülenebilir. Anevrizmal kemik kisti için özgün olmasa da karakteristik olan sıvı içeriği ve sıvı seviyeleri bilgisayarlı tomografi ya da manyetik rezonans görüntüleme ile incelenebilir ⁽³⁾.

Değişen kalınlıklarda fibröz septalara sahip, çok odalı hemorajik kistler, solid alanlar da içerebilir. Bu solid odaklar, primer lezyonun solid kısmı ya da anevrizmal kemik kisti benzeri ikincil değişimlere uğramış bir tümörün kısımları olabilir. Tüm lezyonun solid olması oldukça nadir rastlanan bir durumdur ⁽³⁾.

Anevrizmal kemik kistleri, kan içeren ya da boş sinüzoidal alanlara sahip, makrofaj ya da fibroblastlarla döşeli, çok çekirdekli osteoklast benzeri dev hücrelere sahip fibröz septaları olan histolojik özelliklere sahiptirler. Solid varyantında, mitotik olarak aktif selüler alanlar izlenmektedir ve bu tipteki kistik boşluklar fazlaca dikkat çekicidir. Sekonder anevrizmal kemik kistleri (anevrizmal kemik kisti benzeri alanlara sahip lezyonlar) diğer pek çok kemik patolojileriyle beraber görülebilmektedir. Bunlar arasında osteoblastoma, fibröz displazi ya da ossifiye fibromalar sayılabilir ⁽³⁾.

Leithner ve arkadaşları anevrizmal kemik kistlerinde ailesel tutulum görüldüğünü belirtilmiş olsa da, raporladıkları olgularda tutulum çenelerde ya da kafa kemiklerinde lokalize değildir ⁽⁶⁴⁾.

Anevrizmal kemik kistleri küretaj ile tedavi edilir ancak büyük ve fazlaca yıkım gösteren olgularda en-blok rezeksiyon gerekebilir. Nüks oranı yaklaşık %10 olarak rapor edilmiştir ⁽³⁾.

2.1.4.2. Basit Kemik Kisti

Epitelden yoksun intraosseöz kaviteler olarak tanımlanan basit kemik kistleri; boş ya da seröz veya kanlı (sanguinöz) sıvı ile dolu oluşumlardır ⁽³⁾.

Travmatik, soliter ya da hemorajik kemik kisti isimleriyle de eş anlamda kullanılan basit kemik kistlerinin genellikle genç hastalarda görüldüğü ve iki cinsiyeti de benzer oranlarda etkilediği bilinmektedir ⁽⁶⁵⁾.

Yaygın olarak florid osseöz displazi görülen topluluklarda, basit kemik kisti vakalarının üçte biri bu patolojiyle de ilişkili görülmektedir. Her iki patolojinin beraber izlendiği olgular kadınlarda daha sıktır ve etkiledikleri yaş ortalaması daha yüksektir ⁽⁶⁶⁾.

Etyolojisi hakkında kesin bir veri yoktur. Adının aksine, bu kistlerin oluşumunda travmanın bir rolü olduğu düşünülmemektedir. Genel popülasyonla kıyaslandığında travma öyküsü olan hastalarda basit kemik kisti görülme sıklıkları benzerdir ⁽⁶⁷⁾.

Basit kemik kistleri sıklıkla soliterdir ve tipik olarak uzun kemiklerin metafiz bölgelerini etkilerler. Baş ve boyun bölgesinde genellikle mandibulada görülürler. Mandibula korpusunda, alt çenenin geri kalanına kıyasla daha fazla izlenirler ⁽⁶⁵⁾. Vakaların sadece %13'ünde çoklu lezyonlar rapor edilmiştir ⁽⁶⁷⁾.

Rutin radyolojik incelemeler sırasında rastlantısal olarak fark edilen basit kemik kistleri sıklıkla asemptomatik olup, çok nadiren patolojik kırıklara yol açarlar. Radyolojik olarak sınırları düzgün ve belirgin radyolusent lezyonlar olarak izlenirler. Dişlerle ilişkili alanlarda meydana gelen basit kemik kistleri, dişlerde yer değişimi ya da diş köklerinde rezorpsiyon meydana getirmezler. Geniş olgular radyografilerde multiloküler görüntü verebilir ^(3, 65). Vakaların yaklaşık %18'inde kemikte ekspansiyon, %12'sinde lamina dura kaybı ve %3'ünde periyodontal boşlukta daralma gibi bulgular da

görülebilmektedir. Osseöz displazi ile beraber seyreden olgularda, kortikal tabakanın ekspansiyonu ya da lamina dura kaybı gibi bulgularla daha sık karşılaşılmaktadır ⁽⁶⁶⁾.

Cerrahi eksplorasyonu takiben kistik kavitenin boşluğu ya da seröz veya kanlı sıvı ile dolu olduğu fark edilir. Posterior mandibulayı tutan vakalarda, inferior alveolar sinirin kavite boşluğu içerisinde seyrettiği sıklıkla gözlenir ⁽⁶⁸⁾.

“Basit kemik kisti” olarak adlandırılmasına rağmen histopatolojik incelemelerde asla epitel doku örneklerine rastlanmaz. Sıklıkla bağ dokunun döşediği kavite, bazen miksomatöz değişiklikler ve immatür dantel-benzeri (lace-like) osteoid veya kollajen birikimleri de içerebilir ⁽³⁾.

Cerrahi eksplorasyon ve küretaj ile kistik kavite içerisinde kanamanın stimüle edilmesi osteogenezi kolaylaştırmakta ve yeterli bir tedavi sağlamaktadır. Spontan iyileşmeler de rapor edilmiştir. Basit kemik kistlerinin yaklaşık %25’i nüks etmektedir ve çoklu lezyonlarda bu oran daha yüksektir ⁽⁶⁵⁾. Tedaviyi takiben ilk sene içerisinde, kemik oluşumu yeterli miktarda izlenemeyebileceği için hastaların düzenli takipte kalmaları önemlidir. Hipovasküler mineralize kitlelerin sekestrasyonunu indükleme riski nedeniyle, olgun florid osseöz displazi ile birlikte izlenen vakalarda küretaj önerilmemektedir ⁽³⁾.

2.2. İmmünohistokimyasal Çalışmalar

Albert Coons ve arkadaşlarının enfekte dokularda floresceine’e bağlı antikorlarla bakteriyel antijenleri tanımlanması ile ilk olarak 1941 yılında tıp literatürüne giriş yapan diyagnostik immünohistokimya; “özel bir boyama yöntemi” olmanın ötesinde, keside özgü bir test yöntemidir ve bazı özgül proteinlerin ya da şekerlerin belirlenmesini sağlamaktadır ^(69, 70). Bir başka deyişle, dokularda ya da hücrelerde bulunan belirli antijenik alanları ortaya çıkartabilmek için dokuya uygulanan, esas antikorun antijene bağlanması ve bu bağlantının ışık mikroskobu altında incelenmesi prensibine dayanan yöntemleri tanımlamaktadır ⁽⁷¹⁾.

2.2.1. Siklin Bağımlı Kinaz İnhibitörü 2A (p16)

Dokuzuncu kromozomun p21 lokusu (9p21), siklin bağımlı kinaz 2A (CDKN2A) ve 2B'yi (CDKN2B) içermektedir. CDKN2A, p14^{ARF} ve p16^{INK4a}'yı kodlarken; CDKN2B p15^{INK4b} genini kodlamaktadır. Bu sebeple 9p21 gen kümesi hücrel proliferasyonun düzenlenmesinde fonksiyonel öneme sahiptir. Ayrıca tümör baskılayıcı aktivitelerle ilişkilendirilmiş olan bu bölge, karsinojenik süreçlerde seçici inaktivasyon yönünden hedef bir bölge konumundadır ⁽⁷²⁾.

Hücre döngüsünün kontrol mekanizmasında yer alan proteinlerin en önemlileri G1 fazında siklin bağımlı kinaz (CDK) aktivitelerinin kontrolünü sağlayan genleri kapsamaktadır ve p16 bu genlerin başında gelmektedir ⁽⁷⁾. INK4a proteini olarak da bilinen p16, belirli siklin protein kinazların inaktive edilmesi ile hücre döngüsü hızını düşürmekle görevlidir.

Siklin bağımlı kinaz inhibitörü olarak 1993'teki keşfinden bugüne p16, bir tümör baskılayıcı gen olarak önem kazanmıştır ve özellikle CDK1, CDK4 ve CDK6'nın inaktivasyonunda görevlidir ^(8, 73).

CDK'ler, hücre döngüsünü kontrol eden retinoblastoma proteinini (pRb) fosforile ederler. p16, CDK4 ve CDK6'ya bağlanarak siklin D / CDK kompleksinin oluşumunu engellemektedir ve G1-S interfazında retinoblastoma proteini aracılığıyla hücre siklusunda kontrolsüz çoğalmanın önlenmesinde görev almaktadır ^(8, 74). p16 geninde bir inaktivasyon olması halinde, hücreler S fazında ilerlemektedir. Çeşitli sebeplerle p16 geninde meydana gelen kayıplar; kanser hücre hatlarında, akut lenfoblastik lösemi, melanoma, pankreas, yemek borusu, akciğer, mesane, serviks ve baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomalarında da izlenmektedir. Tüm bu nedenlere bağlı olarak, p16'nın yokluğu tümör progresyonu yönünden sıklıkla kritik öneme sahip bir değişken olarak nitelendirilmektedir ⁽⁸⁾.

2.2.2. Sitoplazmik Aktivasyon/Proliferasyon İlişkili Protein-1 (CAPRIN-1)

Sitoplazmik aktivasyon/proliferasyon ilişkili protein-1 (Cytoplasmic activation/proliferation-associated protein-1, CAPRIN-1), tüm omurgalılarda gözlenen bir protein ailesinin üyesi olan, 709 amino asitlik bir fosfoproteindir ^(10, 12, 75).

CAPRIN-1'in timus ve dalakta yüksek düzeylerde, yavaş bölünen böbrek, karaciğer ve kaslarda daha düşük seviyelerde olduğu bulunmuştur ^(9, 10). CAPRIN-1 protein düzeyleri, dinlenme halindeki dalakta T ve B lenfositleri bölünmek için stimüle olduğunda artış göstermektedir. Benzer şekilde, bölünmeleri için interlökin-3 (IL-3) ve koloni stimüle edici faktör-1 (CSF-1) gibi hematopoetik büyüme faktörleri ile stimüle edilen kemik iliği hücrelerinde de CAPRIN-1 seviyelerinin arttığı görülmüştür ⁽¹⁰⁾.

Özellikle B lenfositlerde CAPRIN-1'in hücre proliferasyonunda kritik bir rolü olduğu gösterilmiştir. B lenfositlerde olduğu gibi; timosit, T lenfoblast ve hematopoetik progenitör hücrelerdeki proliferasyon düzeyi de, artmış CAPRIN-1 düzeyleri ile korelasyon göstermektedir. Tüm bunlar, hücre proliferasyonunda CAPRIN-1'in oldukça etkin olabileceğini, böylece tüm bağışıklık sisteminin gelişimi ve fonksiyonu için de kritik önem arz edebileceğine işaret etmektedir ⁽¹⁰⁾.

CAPRIN-1, ribonükleik asit bağlayıcı (RNA-binding) proteinlerden biri olarak kabul edilir. ⁽⁷⁶⁾. RNA-bağlayıcı proteinler (RBP) direkt olarak RNA ile etkileşebilen veya RNA ile direkt temasa geçmeden de ribonükleoprotein komplekslerin bir parçası olabilen yapılar olarak tanımlanmışlardır ⁽⁹⁾. RBP'lerin RNA'lar ile geçici veya stabil etkileşimleri RNA'ların denetimsel süreçleri için kritik önemdedir. RBP'ler transkripsiyon sonrası gen regülasyonunda önemli rollere sahiptirler. Bu sayede hücresel metabolizmanın sürdürülmesi, maturasyonun düzenlenmesi, tüm RNA gruplarının taşınması, stabilitesi ve yıkılması ile genom bütünlüğünün korunmasına katkıda bulunur ve çeşitli hücresel streslere cevap verirler. Sonuçta, hücresel homeostaziyi sağlamakla görevlidirler. RBP'lerin bu çoklu görevleri nedeniyle, RBP disfonksiyonları çeşitli patolojik değişimlerin başlaması ile ilişkilendirilmiştir ⁽⁹⁾.

CAPRIN-1, hücre proliferasyonunda görevli temel RBP'lerden biri olarak hücre döngüsü ile yakından ilişkilendirilmiştir. CAPRIN-1'de meydana gelen değişiklikler onkogenez ile de ilişkilendirilmiş olup, bu durum çeşitli deneysel kanser çalışmalarında da gösterilmiştir. CAPRIN-1 hücrenin sağkalımını ve büyümesini; hücre büyümesi, farklılaşması ve migrasyonunda görevli çeşitli mRNA'lara seçici olarak bağlanmak yoluyla etkileyebilmektedir ⁽⁹⁾.

CAPRIN-1 seçici olarak c-Myc ve siklin D2 mRNA'lara bağlanarak, hücrenin G1 fazından S fazına geçişini hızlandırmakta, hücre yaşayabilirliğini arttırmakta ve hücre büyümesini teşvik etmektedir. CAPRIN-1 ekspresyonu olmayan hücrelerde, hücre döngüsünün G1 evresinden S evresine geçişinde gecikmeler gözlenmektedir ⁽¹⁰⁾. Bu nedenle CAPRIN-1'in tümörögenizde önemli bir rolünün olabileceği düşünülmektedir ⁽⁹⁾. Özellikle fazla ekspresyonu durumunda CAPRIN-1'in tümör büyümesi ve invazyonunda etkili olabileceği düşünülmektedir ⁽¹¹⁾. Çoğu in-vitro olsa da, CAPRIN-1'in insanlarda gözlenen malignensilerdeki rolüne dair çalışmalar literatürde mevcuttur. Hücre döngüsünün kontrolünde görevli genlerin post-transkripsiyonel regülasyonu üzerinde etkin role sahip olduğu savunulmaktadır ^(9, 10). CAPRIN-1'in tümörögenizle ilgili süreçleri hızlandığı ve yokluğunun kanser hücrelerinin proliferasyonunda defektlere yol açtığına dair çalışmalar bulunmaktadır ^(12, 77, 78).

Çeşitli araştırmalarda CAPRIN-1'in bağlandığı proteinlerden birinin Ras-GTPase-activating protein Src homology-3 domain-binding protein (G3BP-1) olduğu belirlenmiştir ⁽⁷⁹⁻⁸¹⁾. G3BP-1, CAPRIN-1'le güçlü bir etkileşim halinde olan ve kanser olgularında düzeyleri artan bir proteindir. Bu durum, G3BP-1'in bölünmekte olan hücrelerde artmış ekspresyonunu ve hücre bölünmesindeki rolünü açıklamaktadır ^(82, 83). G3BP-1 ile kompleks oluşturan CAPRIN-1'in bölünmekte olan hücrelerdeki RNA metabolizması ve translasyon evrelerini regüle ettiği düşünülmektedir ⁽¹⁰⁾.

G1'den S fazına doğru normal bir ilerleme için CAPRIN-1'in gerekli olduğu, dinlenme durumundaki hücrelerin hücre döngüsü başladıktan sonra, CAPRIN-1 düzeylerinin artıp, döngüdeki hücrelerin bölünmesi ve farklılaşmasından sonra da bu düzeylerin azaldığı

bildirilmiştir ^(10, 77). CAPRIN-1'in baskılanması ile hücrelerdeki proliferasyon hızının düştüğü ve hücre döngüsünün G1 fazının uzadığı raporlanmıştır ⁽¹²⁾.

Tüm bu bilgiler doğrultusunda bu tez çalışmasında, dentijeröz kist ve odontojenik keratokistlerin, CAPRIN-1 ve p16 antikorları ile immünohistokimyasal boyanma özellikleri yönünden karşılaştırılması ve moleküler seviyede odontojenik keratokistlerin davranışları hakkında yeni bir görüş edinilmesi amaçlanmıştır.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu tez çalışması TDH-2019-4239 proje kodu ile, Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından desteklenmiş ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay almıştır (Etik Kurul Karar Numarası: 2018-746).

Bu çalışmada odontojenik keratokist ve dentijeröz kist teşhisi konulmuş ve arşivlenmiş örneklerde p16 ve CAPRIN-1 ekspresyonları immünohistokimyasal analizlerle değerlendirilmiştir.

3.1. Örneklerin Seçilmesi

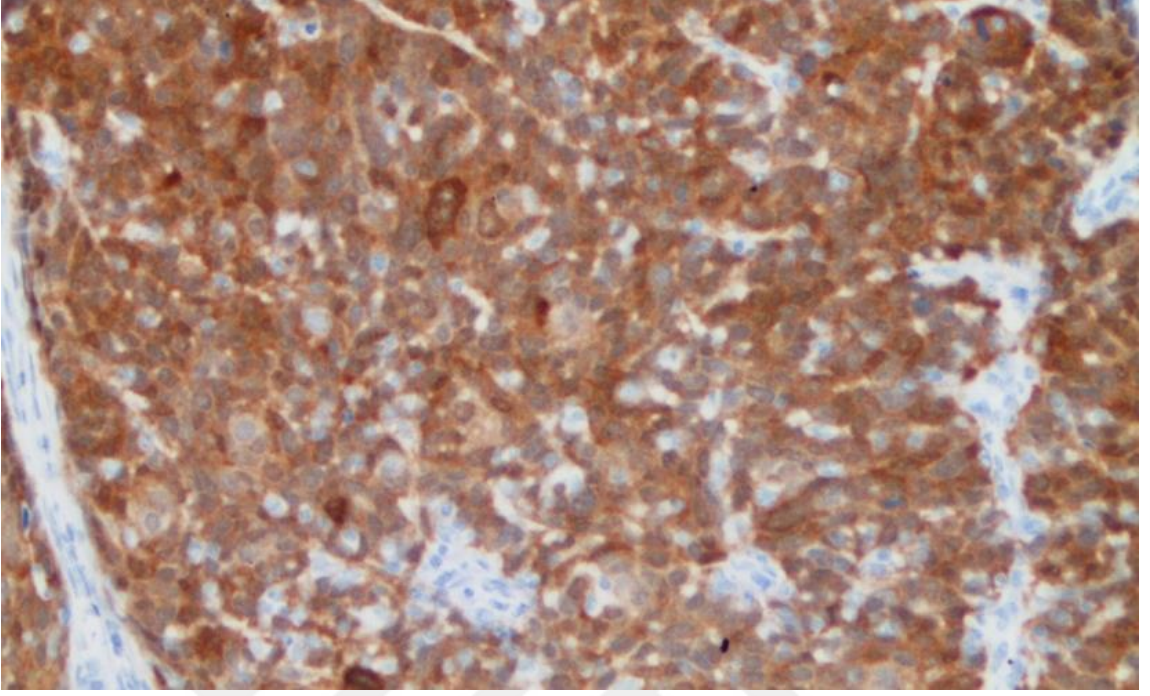
Çalışma kapsamında, Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 2014 – 2019 yılları arasında opere edilerek, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda dentijeröz kist veya odontojenik keratokist teşhisi alan kırkar olgu randomize olarak seçilmiştir. İmmünohistokimyasal analiz için arşivlenmiş örneklerin parafine gömülü doku blokları kullanılmıştır.

Patolojik tanılar, WHO'nun 2017 yılında güncellediği Baş ve Boyun Tümörleri Sınıflaması'nın dördüncü baskısına göre yapılmış, güncel baskıya göre yapılmayan sınıflamalar analizler sırasında bu açıdan yeniden değerlendirilmiştir ⁽³⁾.

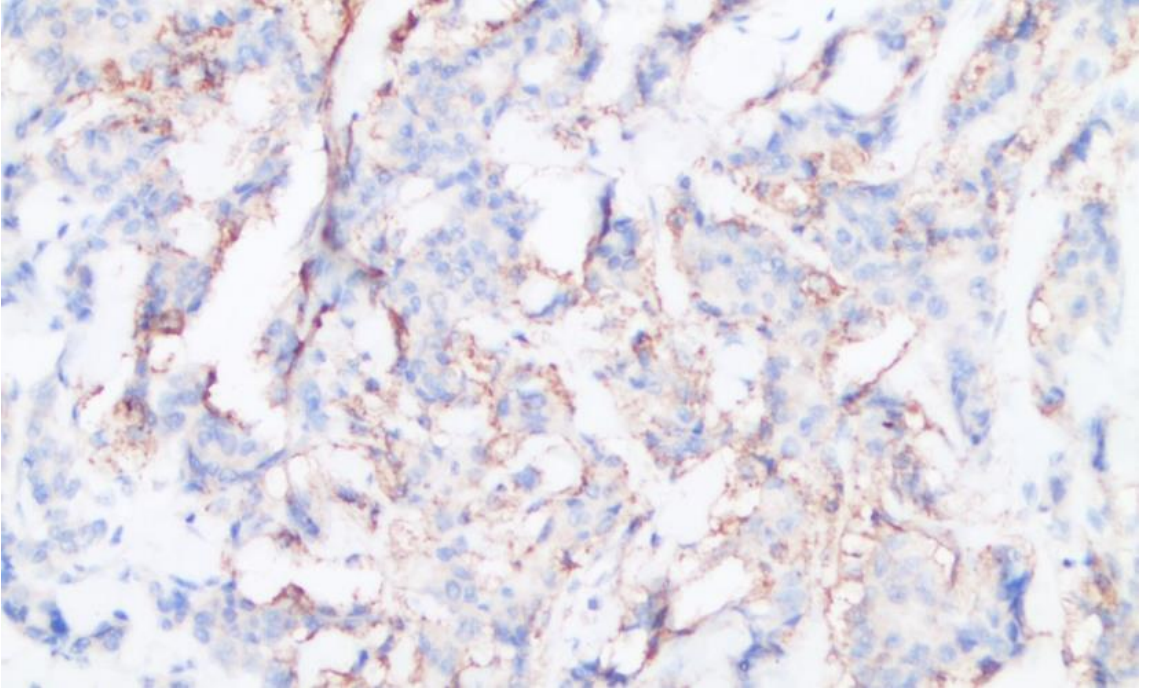
Hastane kayıtları ve radyografilerden elde edilen bilgilerle yaş, cinsiyet, patolojinin konumu gibi bilgiler elde edilmiştir.

3.2. Histopatolojik İncelemeler ve İmmünohistokimyasal Boyama Metodu

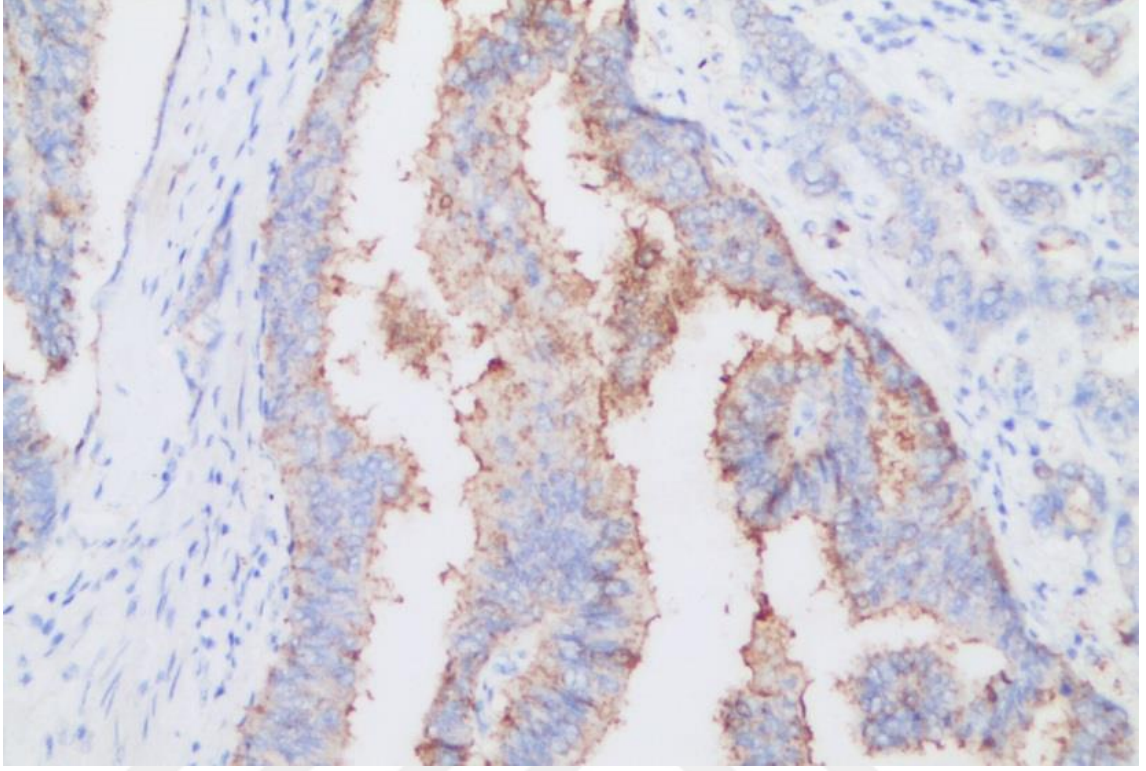
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na gönderilen ve parafin bloklar halinde arşivlenen doku örneklerinden üç adet lam örneği alınmıştır. Bunlardan biri kontrol amaçlı hematoksilen eosin boyama, diğer ikisi ise CAPRIN-1 ve p16 antikollarının saptanması amaçlarıyla elde edilmiştir. İmmünohistokimyasal boyamaların kontrolü CAPRIN-1 için meme ve prostat kanseri dokuları ile; p16 için insan papilloma virüsü (human papilloma virus, HPV) pozitif skuamöz hücreli karsinom ile yapılmıştır (Şekil 3.1 – 3.3).



Şekil 3.1. HPV pozitif skuamöz hücreli karsinom, p16 kontrolü (x20)



Şekil 3.2. Meme kanseri dokusu, CAPRIN-1 kontrolü (x20)



Şekil 3.3. Prostat kanseri dokusu, CAPRIN-1 kontrolü (x20)

Parafine gömülü dentijeröz kist ve odontojenik keratokist dokularının immünohistokimyasal boyanmasında Dako Omnis (Agilent Technologies Company, Santa Clara, CA, USA) cihazı kullanılarak aşağıdaki protokol uygulanmıştır:

1. Parafine gömülü dokulardan mikrotom yardımı ile beş mikron kalınlığında kesitler elde edilmiş ve deparafinize edilmiştir.
2. Hedef alımını sağlamak için antijen maskesinin kaldırılması amacıyla, tüm kesitler 97° derecede 30 dakika boyunca EnV FLEX TRS (yüksek pH; Agilent Technologies Company, Santa Clara, CA, USA) ile yıkanmış, ardından deiyonize su ile soğutulmuştur.
3. Tampon solüsyonda iki saat 40 dakika boyunca iki kez yıkama yapılmıştır.
4. Aynı dokunun farklı kesitlerine birincil antikor reaktifi (Anti-CAPRIN1 polyclonal antibody; Applied Biological Materials Inc., Richmond, British Columbia, V6V 2J5, Canada veya SensiStain™ Anti-p16^{INK4A} monoclonal antibody concentrate

antibody; Applied Biological Materials Inc., Richmond, British Columbia, V6V 2J5, Canada) uygulanmıştır. CAPRIN-1 antikoru 1/25'lik, p16 antikoru ise 1/200'lük konsantrasyonda uygulanarak 20 dakika inkübe edilmiştir.

5. Kesitler iki dakika boyunca 10 kere tampon solüsyon ile yıkanmıştır.

6. Dokuların endojen enzim blokajını sağlamak için, dokular EnV FLEX peroxidase blocking reagent (Agilent Technologies Company, Santa Clara, CA, USA) ile 3 dakika boyunca inkübe edilmiştir.

7. Kesitler iki dakika boyunca 10 kere tampon solüsyon ile yıkanmıştır.

8. EnV FLEX/HRP (Agilent Technologies Company, Santa Clara, CA, USA) reaktifinde 20 dakika boyunca bekletilmiştir.

9. Kesitler iki dakika boyunca 10 kere tampon solüsyon ile yıkanmıştır. Bu prosedür iki kez tekrarlanmıştır.

10. Ardından 31 saniye boyunca deiyonize suda yıkama yapılmış ve tekrar iki dakika boyunca 10 kere tampon solüsyon ile yıkanmıştır.

11. Dokular, substrat kromojeni reaktifi olarak EnV FLEX Substrate Working Solution (Agilent Technologies Company, Santa Clara, CA, USA) kullanılarak beş dakika inkübe edilmiştir.

12. Kesitler iki dakika boyunca 10 kere tampon solüsyon ile, 31 saniye boyunca deiyonize su ile ardından tekrar iki dakika boyunca 10 kere tampon solüsyon ile yıkanmıştır.

13. Karşıt boyama için hematoksilen kullanılmış ve üç dakika inkübe edildikten sonra deiyonize su ile 10 kere iki dakika boyunca, tampon solüsyon ile 10 kere iki dakika boyunca yıkanmış ve kesitler kapatılmıştır.

3.3. Mikroskopik Değerlendirme Kriterleri

Değerlendirmeler ışık mikroskobu altında yapılmıştır. Doku örneklerindeki epitelde p16 ve CAPRIN-1 için nükleer ve/veya sitoplazmik boyanma “pozitif” olarak değerlendirilmiştir. Pozitif olgularda öncelikle boyanan hücre sayısına göre yüzde olarak ifade edilen hücre boyanma oranı belirlenmiştir. Ardından bu hücrelerin boyanma yoğunluğu aşağıdaki şekilde derecelendirilmiştir:

- (+1): Hafif boyanma
- (+2): Orta derece boyanma
- (+3): Yoğun boyanma

Her doku örneği için belirlenen boyanma oranı ile boyanma yoğunluğu değeri çarpılarak boyanma yoğunluğu dağılımı (BYD) skoru hesaplanmıştır. Boyanma izlenmeyen olgular, söz konusu antikorlar açısından “negatif” kabul edilmiştir ve BYD skoru sıfır olarak belirlenmiştir ⁽⁸⁴⁾.

Dokuların antikor ekspresyon düzeyi BYD skorlarına göre aşağıdaki gibi derecelendirilmiştir:

1. Negatif: Ekspresyon olmaması, BYD skoru 0
2. Hafif : BYD skoru 1-100
3. Orta : BYD skoru 101-200
4. Yüksek: BYD skoru 201-300

3.4. İstatistiksel Analizler

Çalışmada istatistiksel analizi yapılan verilerin dağılım normalitesi Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Buna göre; verilerin normal dağılım göstermesi durumunda uygun parametrik testler, aksi durumda ise non-parametrik testler kullanılarak analiz yapılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler ise sayı veya yüzde olarak belirtilmiştir. Grup içi değerlendirmelerde cinsiyet ve lokasyon için “one sample binomial”, detaylı lokasyon için “one sample chi-square” ve yaş için “one sample Kolmogorov-Smirnov” testleri kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren sürekli

değişkenlerin (yaş) gruplar arası değerlendirmesinde “independent samples t-test” kullanılmıştır. Gruplar ile kategorik değişkenlerin (cinsiyet, lokasyon, detaylı lokasyon, ekspresyon düzeyi) arasındaki nitel verilerin ilişkisini belirlemek için “ki-kare testi” kullanılmıştır. Gruplar arasında BYD skoru yönünden yapılan kıyaslamalarda, veriler normal dağılım göstermediği için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alınmış ve hesaplamalar için IBM SPSS versiyon 22 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) istatistik paket programı kullanılmıştır.



4. BULGULAR

Randomize olarak seçilen 40 dentijeröz kist ve 40 odontojenik keratokist grubunda, sırasıyla dokuz ve yedi örnek olmak üzere, toplamda 16 preparat bozuk epitel bütünlüğü (beş örnek) ve immünohistokimyasal değerlendirmeyi olumsuz etkileyebilecek seviyede enflamasyon (11 örnek) nedenleriyle çalışmadan çıkartılmıştır. Sonuçta dentijeröz kist tanısı alan 31 ve odontojenik keratokist tanısı alan 33 hastanın doku örnekleri incelemeye alınmıştır.

4.1. Demografik Veriler

Çalışmaya dahil edilen dentijeröz kist grubundaki hastaların altısını kadınlar 25'ini erkekler oluşturmuştur. Odontojenik keratokist grubu ise dokuz kadın ve 24 erkek hastayı içermiştir. Erkeklerde, kadınlara kıyasla, hem dentijeröz kist hem de odontojenik keratokist görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla bulunmuştur (Dentijeröz kist, $p=0.001$; Odontojenik keratokist, $p=0.015$). Ancak, dentijeröz kist ve odontojenik keratokist grupları arasında cinsiyet dağılımı yönünden değerlendirme yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0.455$).

Dentijeröz kist ve odontojenik keratokist gruplarını oluşturan hastaların yaş aralıkları sırasıyla 10-76 ve 15-70 olarak belirlenmiştir. Yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı detaylı olarak Tablo 4.1'de gösterilmiştir. Gruplar arasında yaş yönünden yapılan değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0.049$).

Tablo 4.1: Yaş ve cinsiyet dağılımı

		Dentijeröz Kist	Odontojenik Keratokist
Yaş Ortalaması ($\pm$ Standart Sapma)		44.97 (± 14.40)	37.15 (± 16.64)
Cinsiyet	Kadın	6	9
	Erkek	25	24

4.2. Lokasyon Verileri

Çalışmaya dahil edilen patolojiler, bulundukları lokasyon açısından aşağıdaki gibi altı bölgede değerlendirilmiş ve bu sonuçlar Tablo 4.2’te detaylıca belirtilmiştir:

- 1. Bölge (maksilla sağ posterior): Maksiller sağ tüber bölgesinden sağ kanin dişin distaline dek olan saha
- 2. Bölge (maksilla anterior): Maksiller kanin dişlerin çift taraflı olarak distal bölgeleri arasını kapsayan saha
- 3. Bölge (maksilla sol posterior): Maksiller sol kanin dişin distalinden sol tüber bölgesine dek olan saha
- 4. Bölge (mandibula sol posterior): Mandibula sol kondiler ve koronoid çıkıntılar, ramus ve angulus bölgesini de içerecek şekilde sol mandibular kanin dişin distaline dek uzanan saha
- 5. Bölge (mandibula anterior): Mandibular kanin dişlerin çift taraflı olarak distal bölgeleri arasını kapsayan saha
- 6. Bölge (mandibula sağ posterior): Mandibula sağ kanin dişin distalinden, sağ kondiler ve koronoid çıkıntılar, ramus ve angulus bölgesini de içeren saha

Tablo 4.2: Lezyonların lokasyon açısından detaylı dağılımı

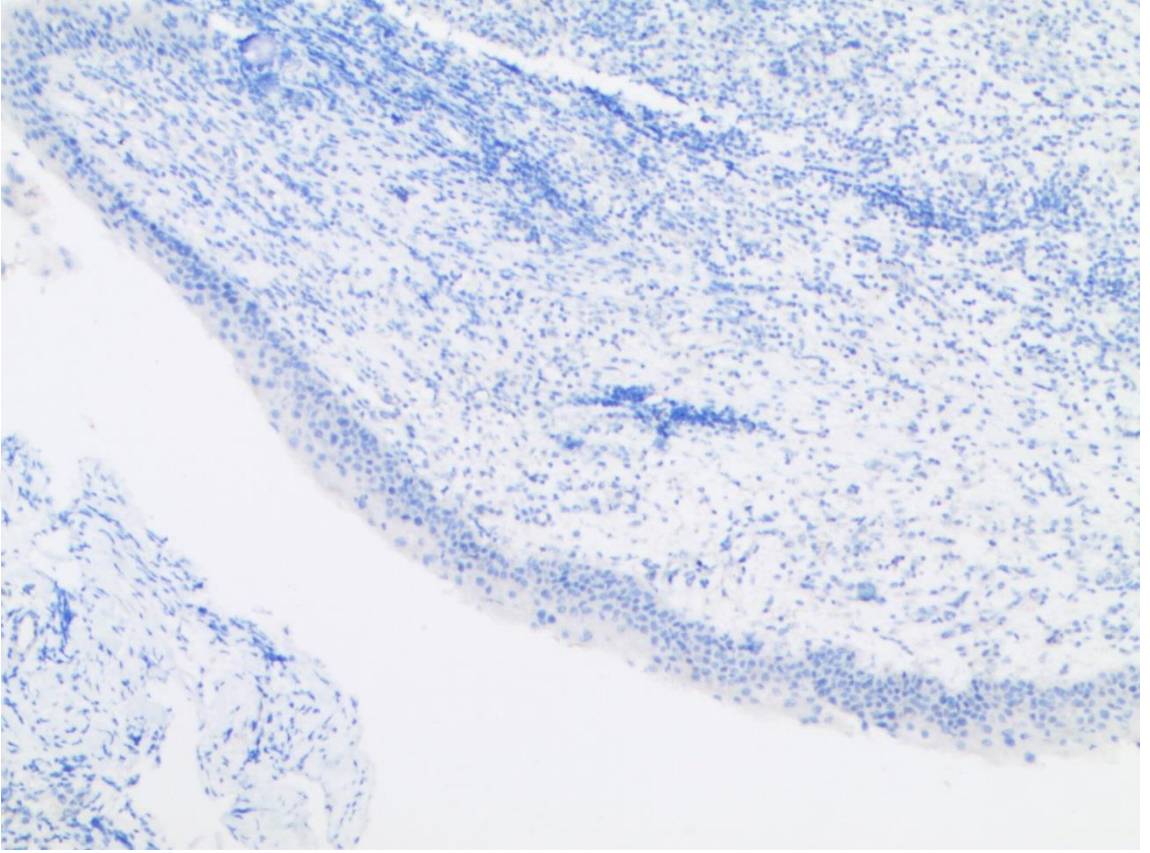
Patolojik Tanı Lokasyon	Dentijeröz Kist	Odontojenik Keratokist
1. Bölge	1	2
2. Bölge	1	3
3. Bölge	0	3
4. Bölge	10	6
5. Bölge	1	4
6. Bölge	18	15

Dentijeröz kist vakalarının ikisinin maksillada ve 29'unun mandibulada yerleştiği izlenmiştir. Odontojenik kistlerde de benzer şekilde daha fazla vaka (n=25) mandibulada tanımlanmıştır. Sekiz odontojenik keratokist ise maksillada izlenmiştir. Hem dentijeröz kist hem de odontojenik keratokist vakalarının mandibulada daha sık izlendiği görülmüştür (Dentijeröz kist, $p=0.005$; Odontojenik keratokist, $p=0.005$). Çenelerin kendi içerisinde toplamda altı segmentte değerlendirildiği sonuçlara göre, hem dentijeröz kistler hem de odontojenik keratokistler mandibula sağ posterior sahada (6. Bölge) daha sıklıkla gözlenmiştir (Dentijeröz kist, $p=0.000$; Odontojenik keratokist, $p=0.001$). Gruplar arası kıyaslamalarda ise dentijeröz kist ve odontojenik keratokist arasında çeneler ve çenelerdeki detaylı lokasyonları yönünden anlamlı farklılık bulunmamıştır (Maksilla-mandibula lokasyon, $p=0.052$; Detaylı lokasyon, $p=0.255$).

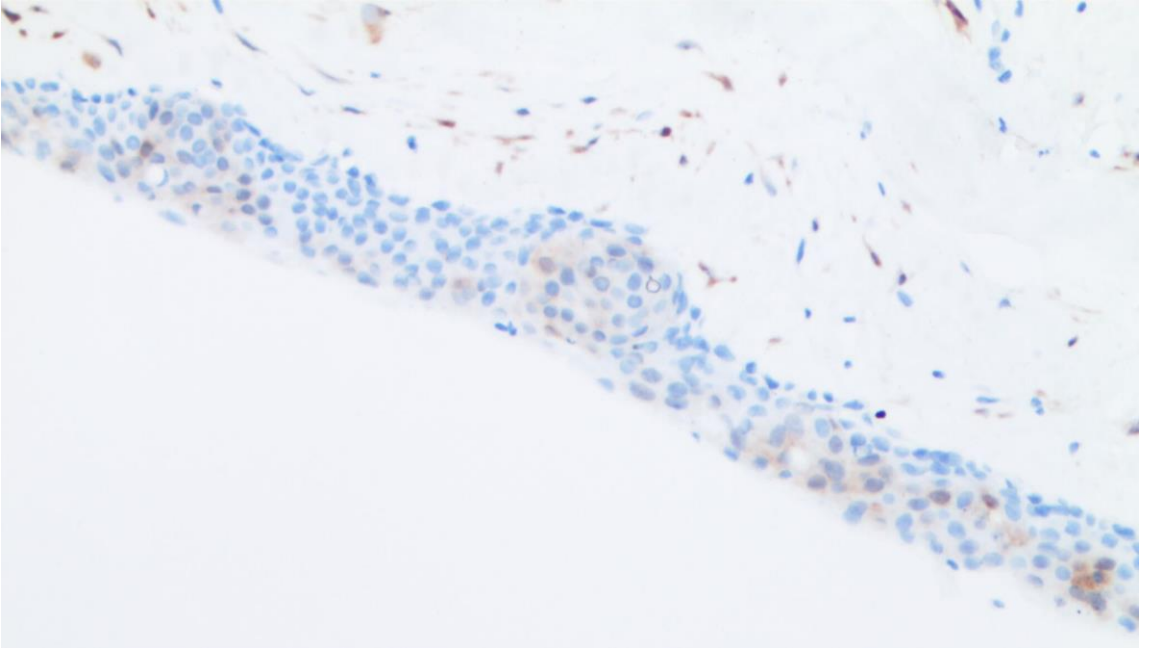
4.3. İmmünohistokimyasal Veriler

4.3.1. p16 Verileri

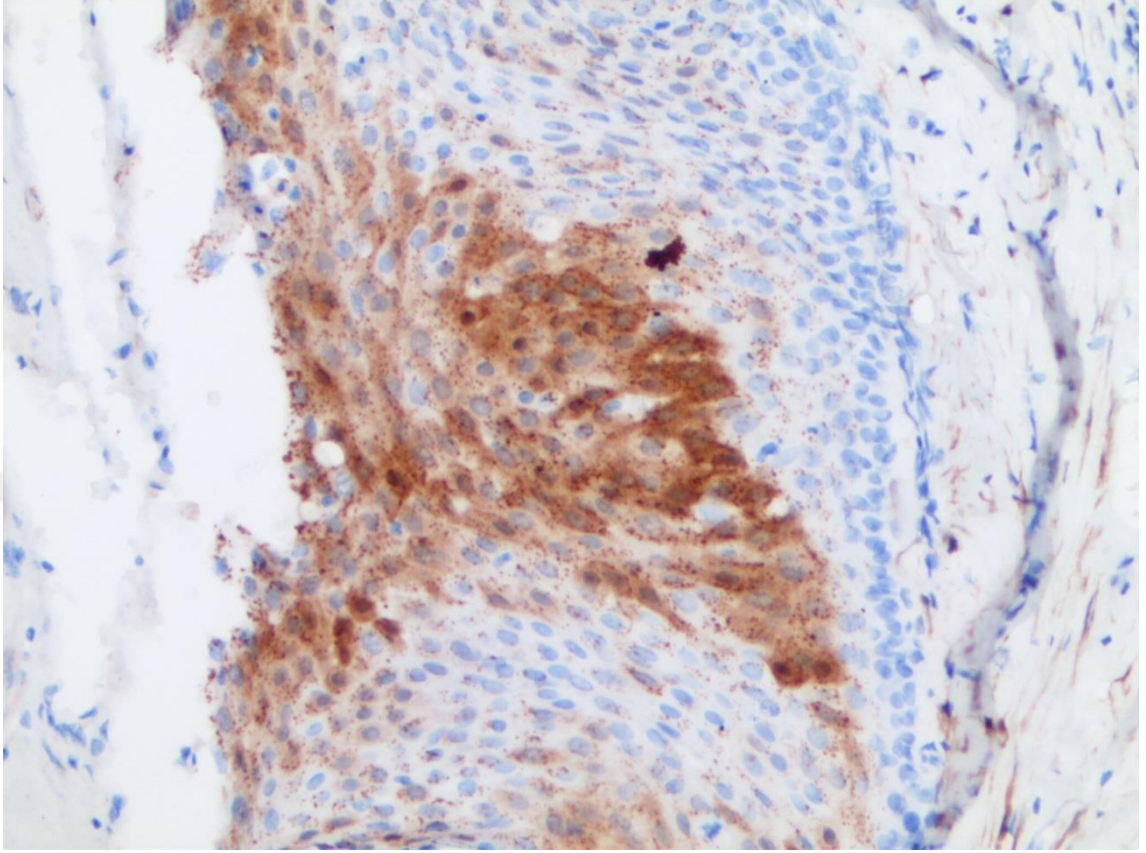
Değerlendirme kriterlerine göre dentijeröz kist grubundaki 31 örneğin 14'ü p16 ekspresyonu yönünden negatif, 17'si pozitif görülmüştür (Şekil 4.1 – 4.3). Dentijeröz kist grubu, kendi içerisinde p16 ile boyanma açısından değerlendirildiğinde; negatif ve pozitif olgu sayıları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p= 0.719$). Olguların BYD skorları 0-120 arasında değişiklik göstermiştir. BYD skoru ortalaması $16.9 (\pm 30.9)$ olarak ölçülmüştür. Pozitif olguların p16 ekspresyonu 15 olguda hafif, iki olguda ise orta düzeyde gözlenmiştir.



Şekil 4.1. Dentijeröz kist epitelinde x10 büyütmede negatif p16 ekspresyonu

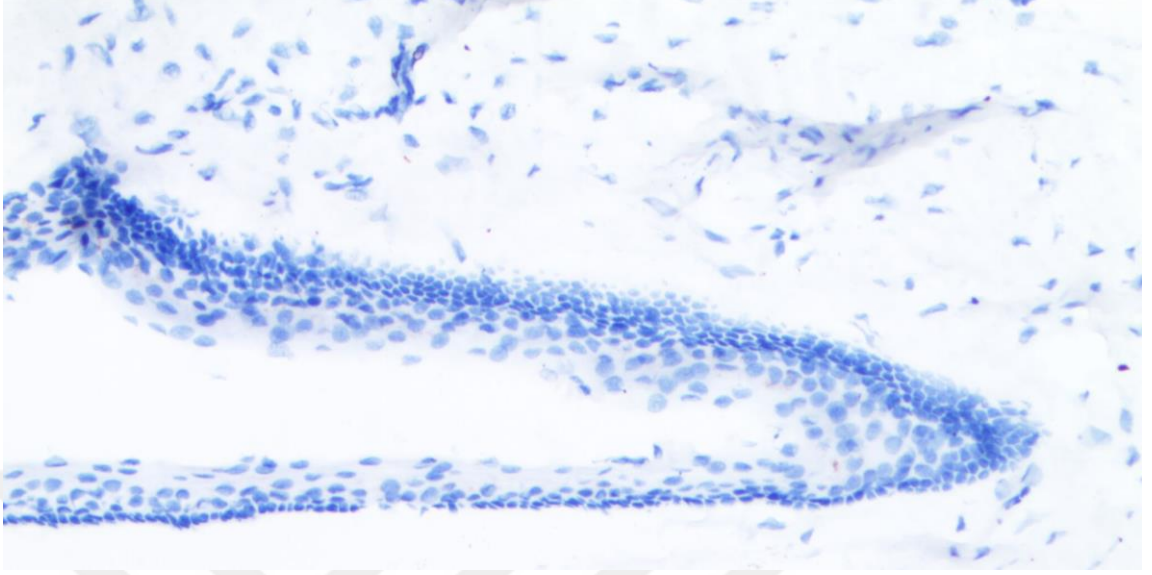


Şekil 4.2. Dentijeröz kist epitelinde x20 büyütmede hafif düzeyde p16 ekspresyonu

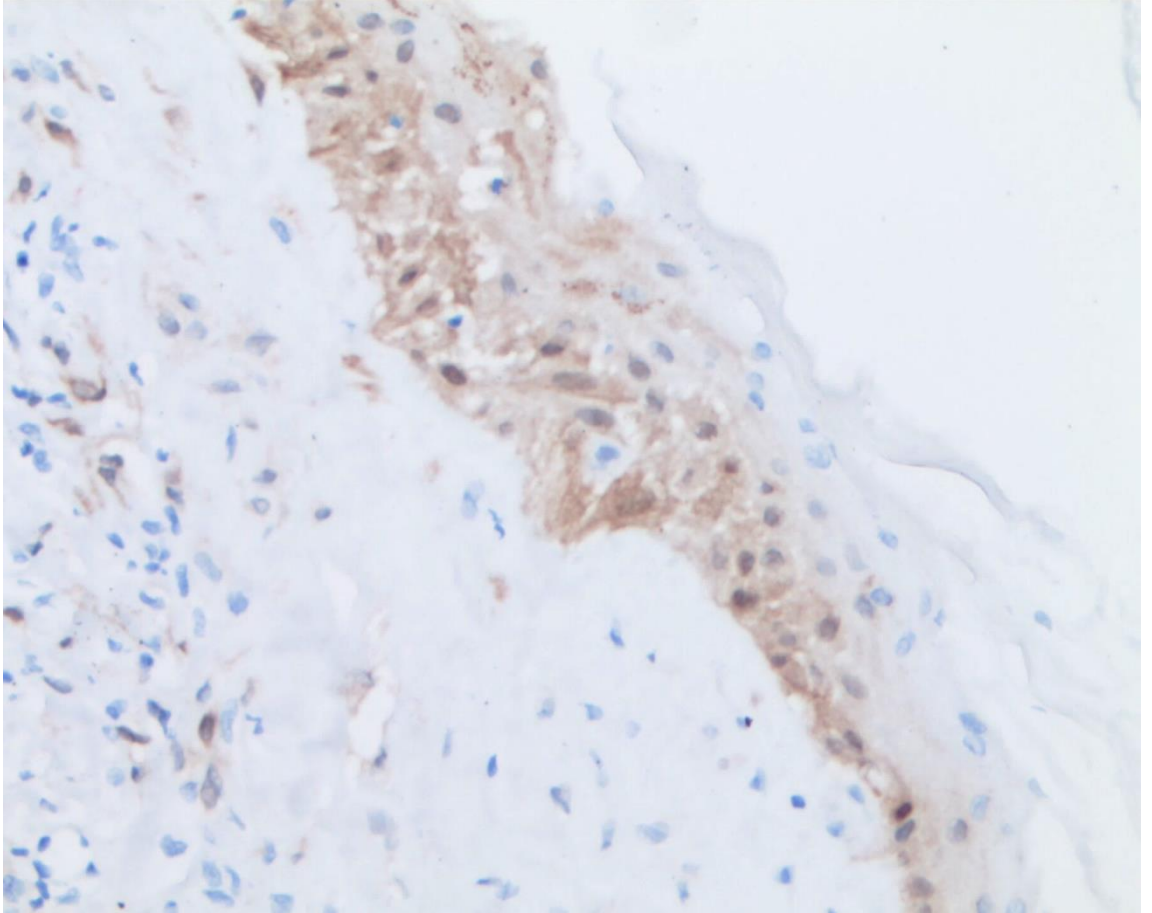


Şekil 4.3. Dentijeröz kist epitelinde x20 büyütmede orta düzeyde p16 ekspresyonu

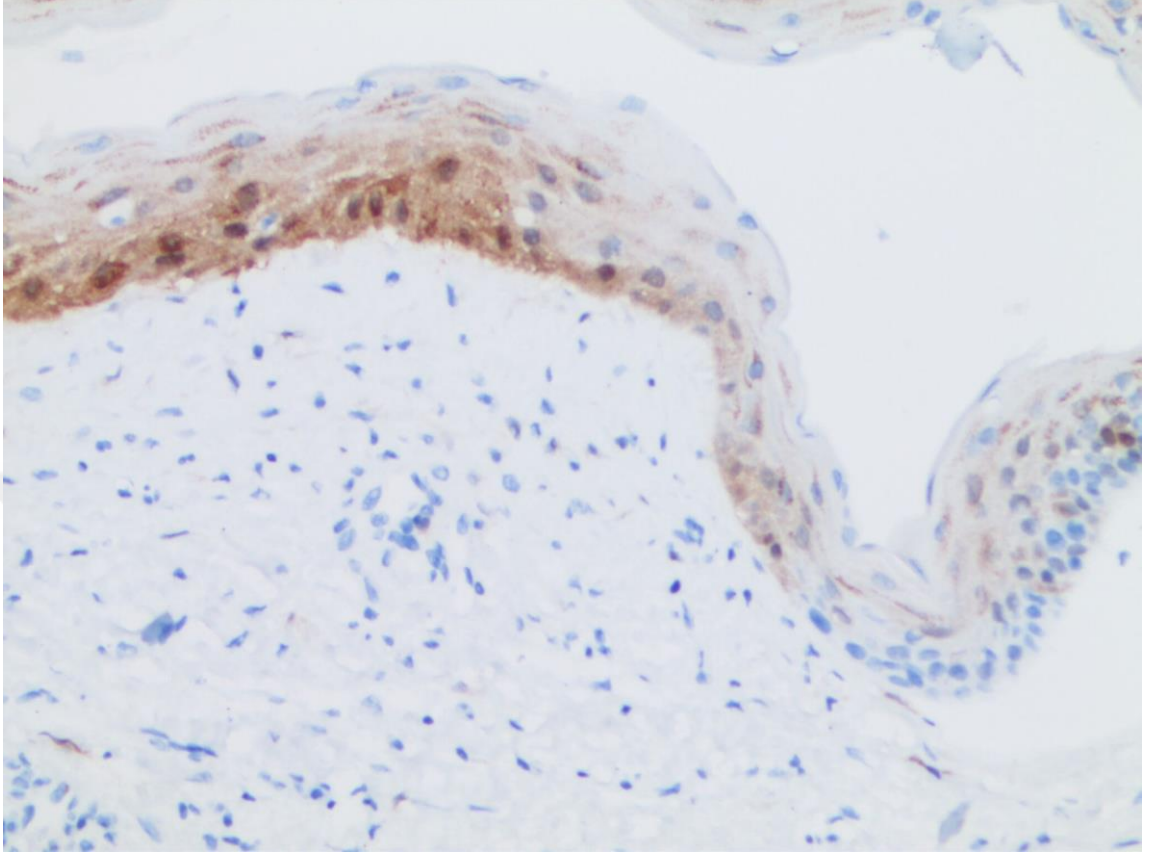
Odontojenik keratokist grubundaki 33 örneğin 15'i p16 ekspresyonu yönünden negatif, 18'i ise pozitif görülmüştür (Şekil 4.4 – 4.6). Bu grup da kendi içersinde p16 ile boyanma açısından değerlendirildiğinde; negatif ve pozitif olgu sayıları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p= 0.728$). Olguların BYD skorları 0-180 arasında değişiklik göstermiştir. BYD skoru ortalaması $14.8 (\pm 33.6)$ olarak ölçülmüştür Pozitif olguların p16 ekspresyonu 17 olguda hafif, bir olguda ise orta düzeyde gözlenmiştir. (Tablo 4.3, 4.4).



Şekil 4.4. Odontojenik keratokist epitelinde x20 büyütmede negatif p16 ekspresyonu



Şekil 4.5. Odontojenik keratokist epitelinde x20 büyütmede hafif düzeyde p16 ekspresyonu



Şekil 4.6. Odontojenik keratokist epitelinde x20 büyütmede orta düzeyde p16 ekspresyonu

Odontojenik keratokist ve dentijeröz kist dokularının BYD skorları karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p= 0.876$). Benzer şekilde ekspresyon düzeyleri yönünden gruplandırılarak yapılan analizde de, gruplar arasında istatistiksel yönden anlamlı bir sonuç bulunmamıştır ($p=0.806$).

Tablo 4.3: p16 ile boyanma yönünden patolojik tanıların değerlendirilmesi

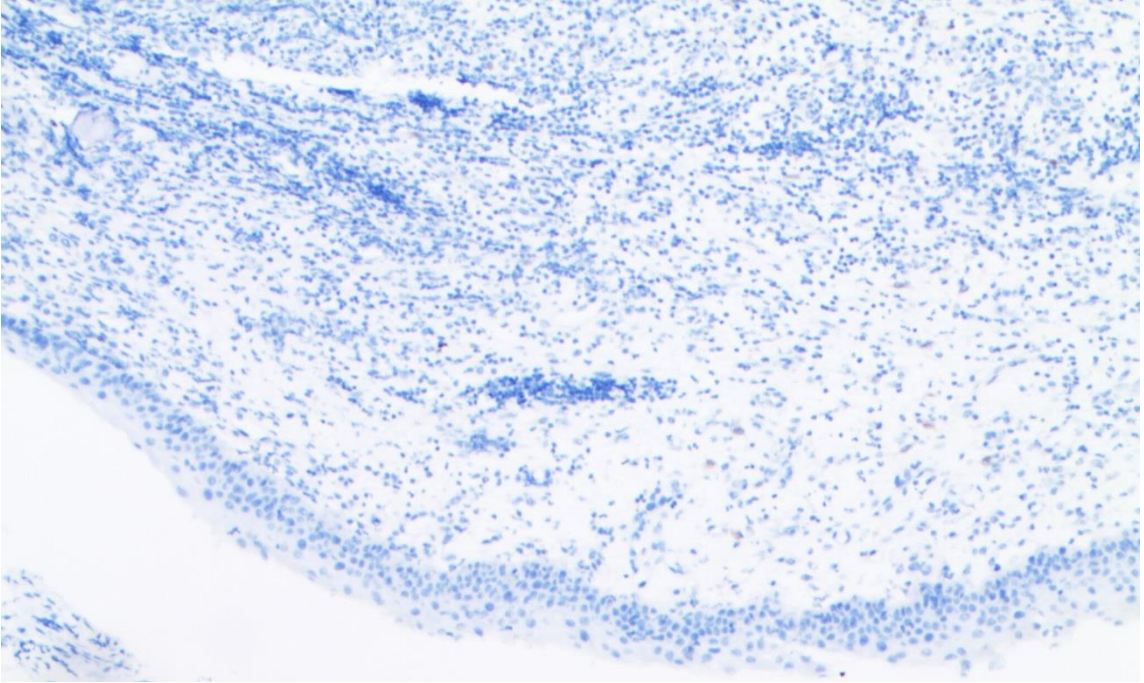
Patolojik Tanı Değerlendirme	Dentijeröz Kist	Odontojenik Keratokist
Negatif	14	15
Pozitif	17	18

Tablo 4.4: p16 ekspresyon düzeyi yönünden patolojik tanıların değerlendirilmesi

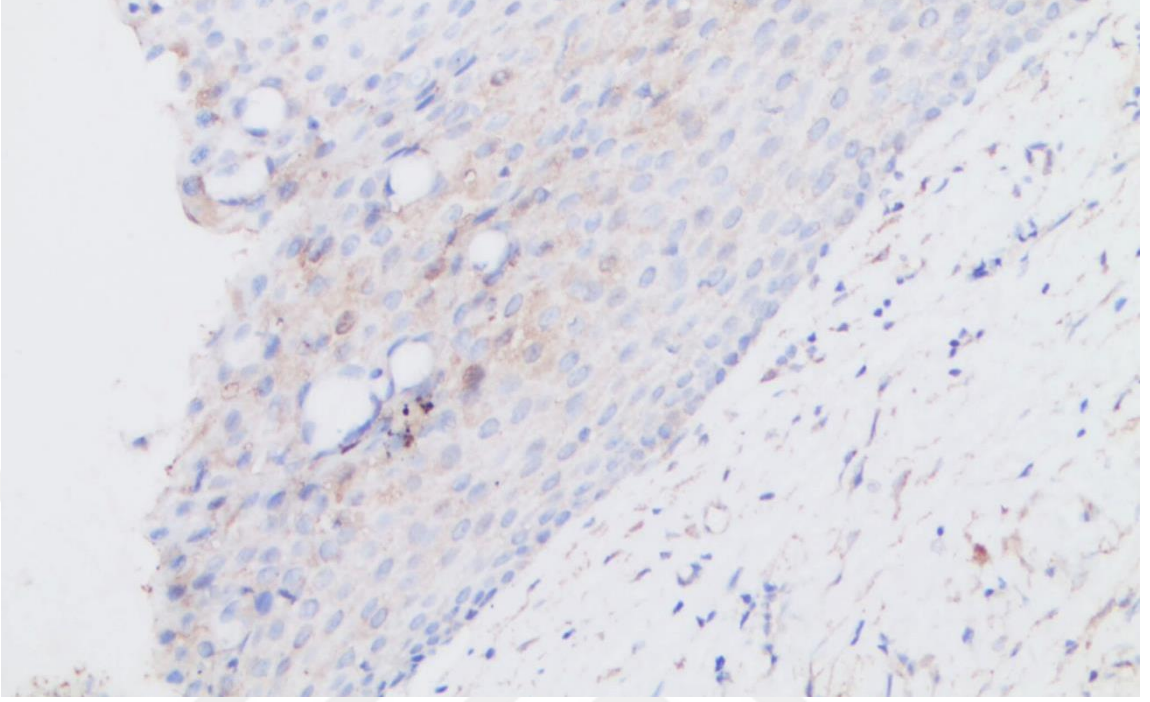
	Dentijeröz Kist	Odontojenik Keratokist
Negatif	14	15
Hafif	15	17
Orta	2	1

4.3.2. CAPRIN-1 Verileri

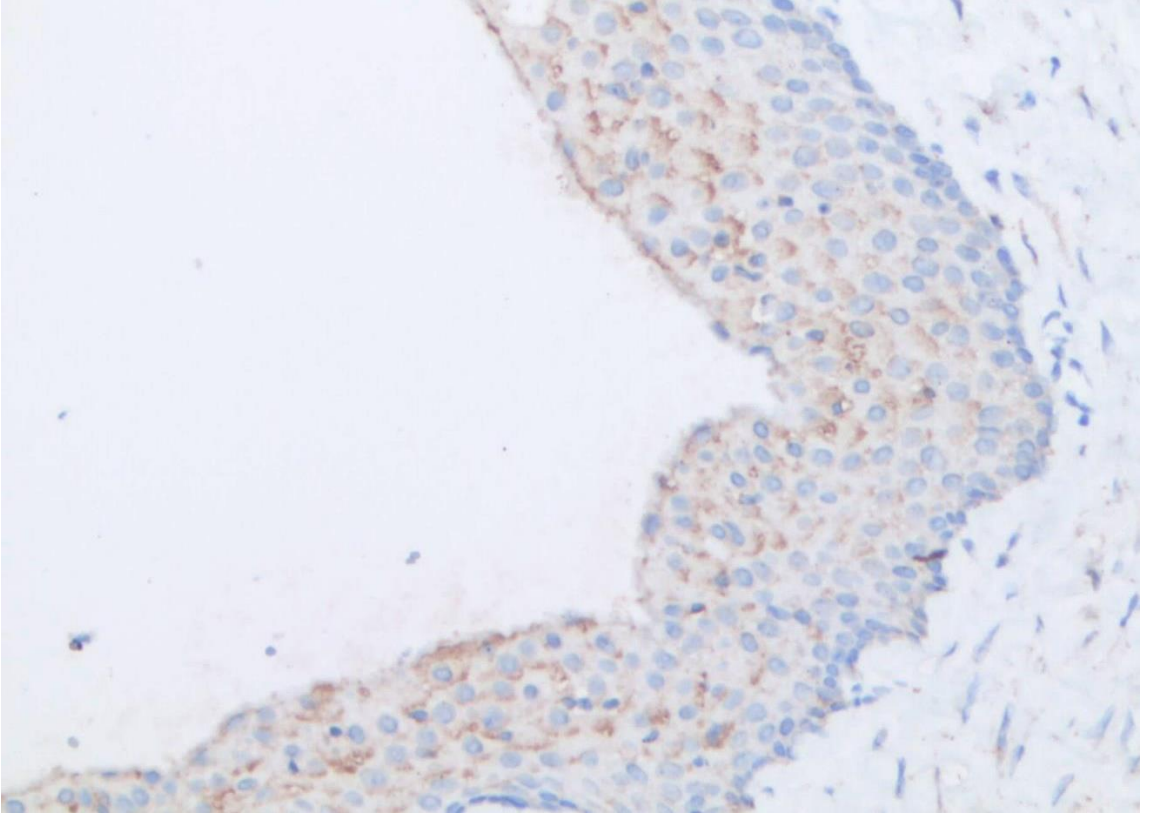
Değerlendirme kriterlerine göre dentijeröz kist grubundaki 31 örneğin 10'u CAPRIN-1 ekspresyonu yönünden negatif, 21'i pozitif görülmüştür (Şekil 4.7 – 4.9). Dentijeröz kist grubu, kendi içerisinde CAPRIN-1 ile boyanma açısından değerlendirildiğinde; negatif ve pozitif olgu sayıları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p= 0.72$). Olguların BYD skorları 0-160 arasında değişiklik göstermiştir. BYD skoru ortalaması $31.1 (\pm 35.7)$ olarak ölçülmüştür. Pozitif olguların CAPRIN-1 ekspresyonu 20 olguda hafif, bir olguda ise orta düzeyde gözlenmiştir.



Şekil 4.7. Dentijeröz kist epitelinde x10 büyütmede negatif CAPRIN-1 ekspresyonu

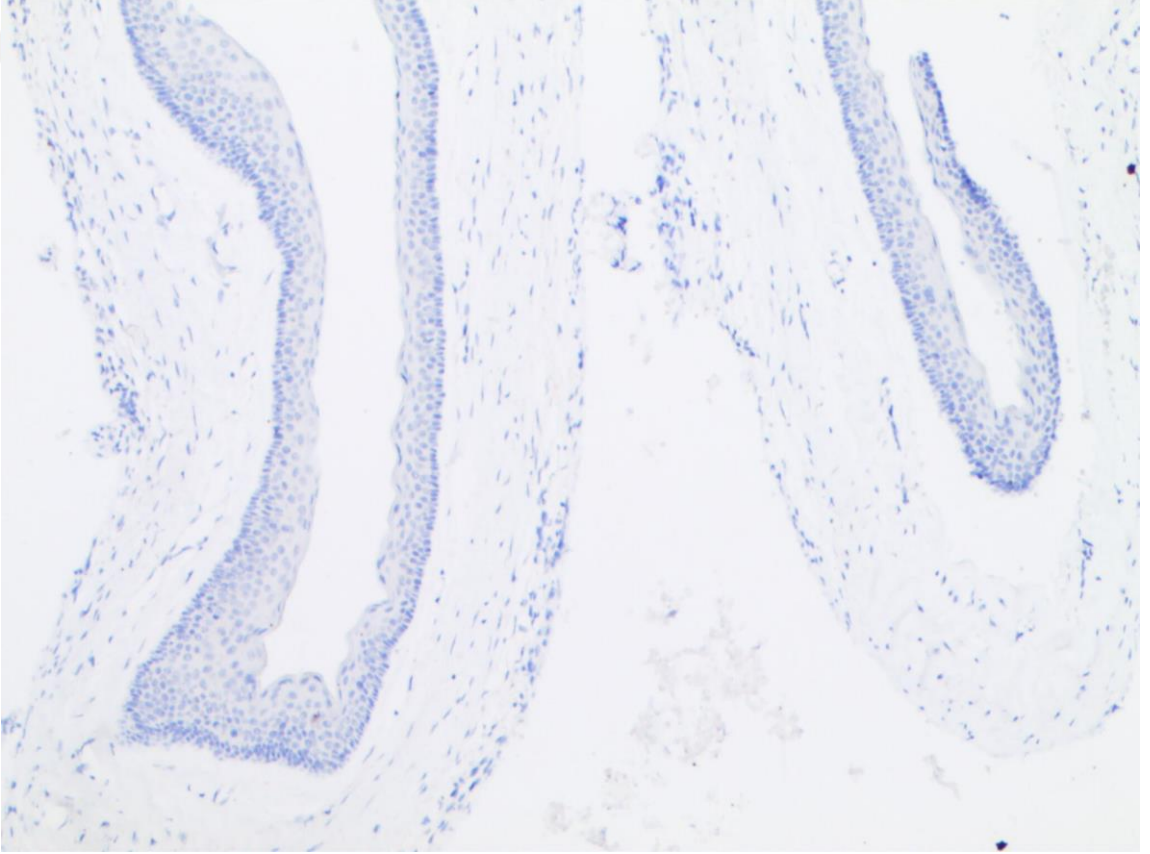


Şekil 4.8. Dentijeröz kist epitelinde x20 büyütmede hafif düzeyde CAPRIN-1 ekspresyonu

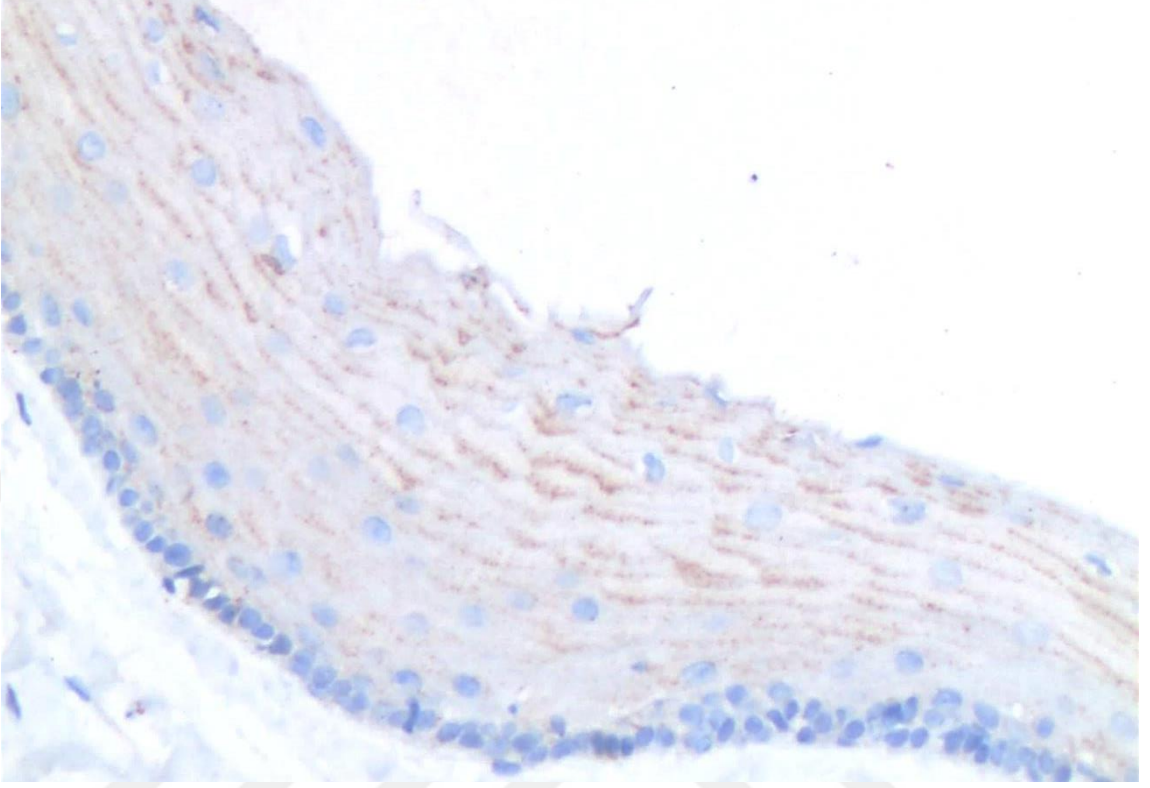


Şekil 4.9. Dentijeröz kist epitelinde x20 büyütmede orta düzeyde CAPRIN-1 ekspresyonu

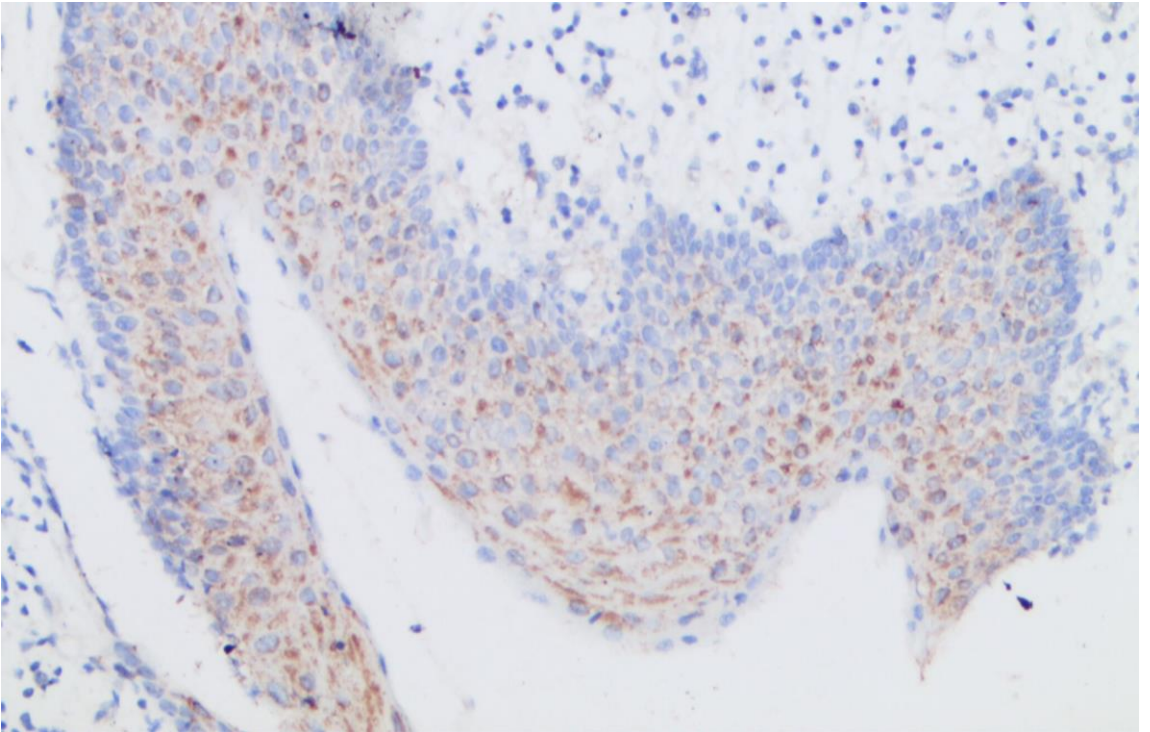
Odontojenik keratokist grubundaki 33 örneğin üçü CAPRIN-1 ekspresyonu yönünden negatif, 30'u ise pozitif görülmüştür (Şekil 4.10 – 4.12). Dentijeröz kistlerden farklı olarak bu grup kendi içerisinde CAPRIN-1 ile boyanma açısından değerlendirildiğinde; negatif ve pozitif olgu sayıları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p= 0.000$). Olguların BYD skorları 0-160 arasında değişiklik göstermiştir. BYD skoru ortalaması 57.3 (± 42.3) olarak ölçülmüştür. Pozitif olguların CAPRIN-1 ekspresyonu 26 olguda hafif, dört olguda ise orta düzeyde gözlenmiştir (Tablo 4.5, 4.6).



Şekil 4.10. Odontojenik keratokist epitelinde x10 büyütmede negatif CAPRIN-1 ekspresyonu



Şekil 4.11. Odontojenik keratokist epitelinde x20 büyütmede hafif düzeyde CAPRIN-1 ekspresyonu



Şekil 4.12. Odontojenik keratokist epitelinde x20 büyütmede orta düzeyde CAPRIN-1 ekspresyonu

Odontojenik keratokist ve dentijeröz kist grupları CAPRIN-1 ekspresyonları yönünden karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.04$). Benzer şekilde ekspresyon düzeyleri yönünden gruplandırılarak yapılan analizde, gruplar arasında istatistiksel yönden anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.043$).

Tablo 4.5: CAPRIN-1 ile boyanma yönünden patolojik tanıların değerlendirilmesi

Patolojik Tanı Değerlendirme	Dentijeröz Kist	Odontojenik Keratokist
Negatif	10	3
Pozitif	21	30

Tablo 4.6: CAPRIN-1 ekspresyon düzeyi yönünden patolojik tanıların değerlendirilmesi

	Dentijeröz Kist	Odontojenik Keratokist
Negatif	10	3
Hafif	20	26
Orta	1	4

5. TARTIŞMA

Çene kemiği içindeki odontojenik epitel artıklarından kaynaklanan odontojenik kistler maksillofasiyal bölgenin sık görülen patolojik oluşumlarından. Enflamasyon veya bazı büyüme faktörleri epitelyal hiperplaziyi uyarıp, epitel artıklarının hiperplazisi sonucunda dokunun mevcut kan akımının yetersiz kalmasına bağlı merkezi bir nekroz meydana getirmektedir. Ozmotik gradyan ise zaman içerisinde çevre dokudan sıvı (plazma) çekerek kistik genişlemeyi arttırmaktadır ⁽⁸⁵⁾. Kemikte veya periyodontal ligamentte bulunan odontojenik epitel, güncel WHO sınıflamasında da gruplandırıldığı üzere enflamatuvar veya gelişimsel odontojenik kistlere yol açmaktadır ^(3, 85).

Tüm odontojenik kistler içerisinde en sık izlenen patolojiler radiküler kistlerdir ve bunu sırasıyla dentijeröz kist ve odontojenik keratokist takip etmektedir ^(4, 85, 86). Sadece gelişimsel odontojenik kistler değerlendirildiğinde ise en sık rapor edilen olguların dentijeröz kistler olduğu görülmektedir ^(4, 85, 87, 88).

Dentijeröz kistler gömülü veya yarı gömülü dişlerin kuronları ile ilişkili lezyonlardır ve dişle bağlantıları mine sement sınırındadır. Enfekte veya enflame olmadıkça sıklıkla asemptomatik seyreder ve genellikle rutin radyolojik tetkikler sırasında fark edilirler. Lezyonların boyutu santimetrelerle ölçülecek düzeyde büyüyebilir ve dişlerde yer değişikliklerine yol açabilir. Radyolojik olarak genellikle düzgün sınırlı ve uniloküler radyolusent izlenseler de bu özellikler dentijeröz kiste özgü değildir ⁽⁸⁵⁾.

İlk olarak Philipsen tarafından 1956'da tanımlanan odontojenik keratokistler, tüm çene kistlerinin yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır ^(20, 89). Dentijeröz kistler gibi sıklıkla rutin radyolojik tetkikler sırasında tesadüfi bir bulgu olarak fark edilirler. Periapikal ya da perikoronar bölgede veya kök lateralinde izlenebilirler ⁽⁸⁹⁾. Genellikle kemiğin intramedüller boşluğu boyunca yayılım gösterdikleri için kemikte yarattıkları ekspansiyon minimaldir ⁽⁹⁰⁾. Nadiren komşu dişlerin kök rezorpsiyonuna neden olurlar. Radyografik olarak düzgün sınırlı, uniloküler veya multiloküler radyolusent sahalar olarak bulgu verirler ⁽⁸⁹⁾.

Odontojenik keratokistler farklı dönemlerde kist veya tümör olarak ayrı sınıflamalarda değerlendirilmiştir. 1992’de WHO sınıflamasına odontojenik kist olarak dahil edilen bu lezyonlar, 2005 yılında keratokistik odontojenik tümör adıyla bir neoplazm olarak değerlendirilmiştir ^(21, 22). 2017’de bu kategoriden çıkartılan ve yeniden odontojenik keratokistler adıyla odontojenik kistler sınıfına dahil edilen bu lezyonlara ait belirli özelliklerin, neoplastik süreçlerle bağdaşmaması gerekçe gösterilmiştir ^(3, 24-26). Bu tez çalışmasında da güncel WHO sınıflamasına (2017) uyan odontojenik keratokistler değerlendirmeye alınmıştır. Geçmişte histolojik alt sınıf olarak belirtilen ancak güncel sınıflamada ayrı bir patolojik tanı olarak değerlendirilen ortokeratotik odontojenik kistler değerlendirmeye alınmamıştır çünkü bu çalışmadaki temel amaç, hem güncel WHO sınıflamasına uygun bir incelemenin yapılması hem de ortokeratotik lezyonlardan farklı olarak parakeratotik özellik gösteren keratokistlere özgü bazı davranışsal farklılıkların moleküler temellerini aydınlayabilecek bir katkıda bulunmaktır.

Bu tez çalışmasında hem dentijeröz kist hem de odontojenik keratokist gruplarının cinsiyet dağılımları incelenmiş ve gruplar içerisinde cinsiyet dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir. Her iki grupta da erkeklerin daha fazla etkilendiği görülmüştür. Odontojenik kistlerin incelendiği Meksika, İngiltere, Fransa, İtalya ve güneydoğu Brezilya’daki demografik çalışmalarda da benzer şekilde %52.5’ten %65’e dek değişen oranlarda, erkeklerde odontojenik kistlerin daha yaygın olduğunu belirtilmiştir. ^(5, 13, 91-94) Buna karşın Brezilya’nın kuzeydoğusundaki bir merkez ise 38 yıl içinde incelenen 1019 odontojenik kistte vakaların ağırlıklı olarak (n=570, %55.9) kadınlardan oluştuğunu rapor etmiştir. Ancak bunun bölge nüfusunun cinsiyet dağılımıyla ilişkili olabileceği önerilmiştir ⁽⁹⁴⁾. İstanbul’daki 5003 odontojenik kisti inceleyen bir çalışmada da hem dentijeröz kistlerin hem de odontojenik keratokistlerin erkeklerde 1.53 kat daha fazla görüldüğü ifade edilmiştir ⁽⁹⁵⁾. Bu tez çalışmasında ise dentijeröz kistler erkeklerde 4.2, odontojenik keratokistler ise 2.7 kat daha sık izlenmiştir. Oranların bu çalışmada daha yüksek tespitinin sebebinin sınırlı örnek sayısına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bu tez çalışmasında ayrıca iki kist grubu arasında da cinsiyet dağılımı yönünden değerlendirme yapılmış ancak anlamlı bir fark izlenmemiştir.

Bu çalışmaya dahil edilen dentijeröz kist ve odontojenik keratokist gruplarının yaş ortalamaları arasında farklılık gözlenmiştir ($p=0.049$). Buna göre odontojenik keratokist grubunun yaş ortalaması dentijeröz kist grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Literatürde dentijeröz kistlerin genellikle 10-30 yaş arasında, odontojenik keratokistlerin ise 10-40 yaş arasında daha sık izlendiği belirtilmiştir ⁽¹⁾. Tekkeşin ve arkadaşları, 40 yılı kapsayan retrospektif çalışmalarında, 5088 odontojenik ve odontojen olmayan kist olgusunu değerlendirerek dentijeröz kist tanısı konulan 529 hastada ortalama yaşı 32.8, odontojenik keratokist tanısı alan 1048 hastada ise 40.5 olarak rapor etmişlerdir ⁽⁹⁵⁾. Bu tez çalışmasında dentijeröz kist grubunun yaş ortalaması 44.97 (± 14.40) iken odontojenik keratokist grubunda 37.15 (± 16.64) olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda dentijeröz kist grubunda bulunan örneklerin yaş ortalaması kaynaklarda belirtilen yaş aralığından daha yüksek, odontojenik keratokist grubundaki örneklerin yaş ortalaması ise diğer kaynaklara kıyasla daha düşüktür. Bu sonucun çalışmamızda incelenen hasta sayısının az olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda elde edilen verilere paralel şekilde, 2013 yılında yapılan bir sistematik derlemede ise odontojenik keratokist vakalarının büyük çoğunluğunun hayatın üçüncü dekatında görüldüğü rapor edilmiştir ⁽⁹⁶⁾.

Tüm odontojenik kistler değerlendirildiğinde, mandibulanın maksillaya kıyasla daha fazla etkilendiği görülmektedir ⁽⁹⁴⁾. Afrika'dan rapor edilen vakalarda bu durumun aksi olduğu gözlenirse de bu durumun, olgu sayısının dünya geneline kıyasla bu coğrafyada daha limitli olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür ⁽⁹⁶⁾. Dentijeröz kistlerde posterior mandibula ve ardından anterior maksiller bölgeler, bu lezyonların en sık görüldüğü sahalardır ⁽⁹⁴⁾. Bu şaşırtıcı bir durum değildir çünkü bahsedilen konumlar genellikle gömülü kalan mandibular üçüncü molar ve maksiller kanin dişlerin lokasyonunu işaret etmektedir ⁽⁵⁾. Bu tez çalışmasında da dentijeröz kistler daha fazla oranda posterior mandibulada görülmüştür. Sınırlı sayıdaki maksiller vakalardan ($n=2$) yalnızca biri maksilla anterior bölgede izlenmiştir. Posterior mandibular saha odontojenik keratokistlerin de en yaygın görüldüğü bölgedir ^(5, 14, 94). Bilodeau ve arkadaşları da odontojenik keratokistlerin ağırlıklı olarak mandibulada ve ramus-angulus bölgesinde görüldüğünü bildirmişlerdir ⁽⁸⁵⁾. 2019 yılında yayımlanan bir başka sistematik derlemede de bu yorumu destekleyecek şekilde, odontojenik keratokistlerin

en sık posterior mandibulada izlendiği sonucuna varılmıştır ⁽⁸⁷⁾. Literatürdeki verilerle uyumlu şekilde, bu çalışmaya dahil edilen kist grupları lokasyon açısından karşılaştırıldığında, her iki grubun da daha sıklıkla mandibulada yerleştiği görülmüştür ($p=0.005$). Detaylı konumsal analizlerde ise her iki grubun da mandibula sağ posterior bölgeyi daha fazla etkilediği görülmüştür. Maksilla ve mandibula hem birbirlerine göre, hem de kendi içlerinde üçer segmentte incelenerek kıyaslandığında, bu iki parametrenin odontojenik keratokist ve dentijeröz kist grupları arasında anlamlı farklılık göstermediği görülmüştür.

Odontojenik keratokistler, neoplastik kökenlerine yönelik kanıtların yetersiz kanıt olması gerekçesiyle, 2017 yılında tekrar odontojenik kistler sınıflamasına dahil edilmiş olsalar da; uydu kistlerinin varlığı ve yüksek nüks oranı gibi odontojenik keratokistlere özgü özellikleri değişmemiştir ^(3, 88). Yer aldığı kategorinin değişmesine rağmen odontojenik keratokistlerin bu davranışlarının altında yatan moleküler veya hücresel mekanizma tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır ^(1, 2). Son yıllarda patolojik dokuların gelişim sebepleri ve gösterdikleri özgün özelliklerin açıklığa kavuşturulması için yapılan araştırmalar artmaya başlamıştır. Literatürde özellikle tümör baskılayıcı genler, doku onkogenleri veya enflamatuvar mediyatörler üzerinde yapılan çokça çalışma mevcuttur ^(73, 97, 98). Son zamanlarda, odontojenik keratokist epitelindeki bir takım protein ekspresyonlarının diğer odontojenik kistlere göre farklı olduğu ve bu durumun odontojenik keratokistlerin hücre döngüsü üzerinde anormal bir kontrolü olabileceği literatürde yer bulmuştur ^(28, 99). Bu tez çalışmasında odontojenik keratokistlerin, dentijeröz kistlerle, CAPRIN-1 ve p16 antikorları ile immünohistokimyasal boyanma özellikleri yönünden karşılaştırmalı olarak araştırılması ile, moleküler seviyede odontojenik keratokistlerin davranışları hakkında yeni bir bakış açısı kazanılması amaçlanmaktadır .

Literatürde p16 ve CAPRIN-1'i bu çalışmaya dahil edilen patolojilerde karşılaştırmalı olarak inceleyen herhangi bir çalışma olmadığı gibi, yalnızca CAPRIN-1 ekspresyonunu odontojenik patolojilerde araştıran bir çalışma da yoktur. Bu sebeple, bu çalışmanın bulgularının yorumlanmasında, literatürde aynı antikorlar kullanılarak yapılan diğer klinik çalışmalardan elde edilen verilerden yararlanılmıştır.

p16, 9. kromozomun p21 lokusunda kodlanan inhibitör bir proteindir. Pre-neoplastik hücrelerin çoğalmasının önlenmesi, embriyogenez ve yara iyileşmesi sırasında dokuların yeniden şekillenmesinde faydalı rollere sahiptir ⁽¹⁰⁰⁾. p16'ya bağlı inhibitör etkiler olmadan hücre döngüsü kontrol edilememektedir ve bunun sonucunda kontrolsüz hücresel çoğalma izlenmektedir. Bu özelliğinden dolayı p16 önemli bir tümör baskılayıcı gen olarak kabul edilmektedir ve en yaygın tümör baskılayıcı genler arasında p53'ü takiben ikinci sıradadır ⁽¹⁰¹⁾. p16'nın aşırı ekspresyonu çeşitli çalışmalarda potansiyel bir proliferatif belirteç ve bazı neoplazmlarda prognostik bir faktör olarak değerlendirilmiştir ⁽¹⁰¹⁻¹⁰³⁾. p16, hasar görmüş hücrelerin G1'den S'ye hücre döngüsü ilerlemesini durdurarak çoğalmasını engelleyen koruyucu bir mekanizma olarak düşünülmektedir ⁽¹⁰¹⁾.

p16; yetişkin meme duktusu, proliferatif endometriyum, tükrük bezi, özofajeal skuamöz epitel, antral gastrik bezler, tonsiller kripta epiteli ve bazı endokrin bezler gibi normal dokularda da tespit edilmiştir ⁽¹⁰¹⁾. Patolojik özellik göstermeyen dokularda da p16 ekspresyonunun izlenmesinin p16'nın tanısal bir belirteç olarak kullanılmasını engelleyebileceğine yönelik görüşler mevcuttur ⁽¹⁰³⁾. Buna karşın, pankreatik adenokarsinom, özofagus karsinomu, baş ve boyun yassı epitel hücreli karsinomu, küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, glioma, ürotelyal karsinoma, mezotelyoma, melanoma, sarkoma, prostat adenokarsinoması, renal hücreli karsinoma, T hücreli akut lenfoblastik lösemisi ve yumurtalık adenokarsinomasında p16'nın delesyon veya nokta mutasyonları ile inaktif konuma geldiği gösterilmiştir ⁽¹⁰¹⁾.

Odontojenik patolojilerde p16'ya yönelik analizler, özellikle odontojenik epitelyal tümörlerde bu proteinin disregülasyonunun görülebileceğini göstermiştir ⁽¹⁰⁴⁾. Odontojenik patolojilerden kalsifiye kistik odontojenik tümör, odontojenik fibrom, ameloblastoma, dentijeröz kist, radiküler kist ve odontojenik keratokistlerde pozitif p16 ekspresyonu izlenmiştir ^(73, 101, 102, 105, 106). Ancak literatürde çeşitli çalışmalar agresif odontojenik kistler ve tümörlerdeki p16 ekspresyonunu, dental folikül veya dental pulpadaki ekspresyonla benzer seviyelerde bulmuşlardır ^(104, 107, 108). Moreira ve arkadaşları, dental folikül ile normal oral mukoza, odontojenik keratokist, adenomatoid odontojenik tümör, ameloblastoma ve kalsifiye kistik odontojenik tümördeki p16

ekspresyonlarını kıyaslamış ve tüm çalışma gruplarında ekspresyon seviyelerinin benzer olduğunu rapor etmişlerdir ^(104, 108). Razavi ve arkadaşları da, 25 odontojenik keratokist ile 25 unikistik ameloblastoma doku örneğini karşılaştırılmış ve iki grup arasında p16 ekspresyonu yönünden anlamlı bir fark bulmamışlardır ⁽¹⁰⁵⁾.

Belirtilen yazarların çalışmalarına paralel şekilde, bu tez çalışmasından elde edilen verilerde de odontojenik keratokist ile dentijeröz kistlerin hem negatif veya pozitif boyanma özelliklerine göre kendi içerisinde, hem de bu açıdan birbirleriyle kıyaslandığında anlamlı farklılık göstermediği sonucuna varılmıştır. Ancak bu veriler, p16 ekspresyonunun düşük nüks riski olan odontojenik lezyonlarda az, yüksek nüks riski olanlarda ise fazla olduğunu ifade eden Hakeem ve arkadaşlarının görüşleriyle örtüşmemektedir ⁽¹⁰¹⁾.

Sadece odontojenik keratokistleri değerlendirdikleri çalışmalarında Kimi ve arkadaşları, 43 vakanın 23'ünde p16 ekspresyonunun pozitif, 20'sinde ise negatif olduğunu rapor etmişlerdir ⁽⁷³⁾. Bu bulgulara benzer şekilde, bu tez çalışmasında da odontojenik keratokist vakalarının büyük çoğunluğu (n= 18) p16 ekspresyonu yönünden pozitif bulunsa da, negatif vakalarla (n=15) aralarındaki farkın istatistiksel açıdan önemli olmadığı görülmüştür.

Artese ve arkadaşları, çalışmalarına dahil ettikleri tüm dentijeröz kist vakalarında p16'nın yüksek pozitif ekspresyon gösterdiğini raporlamışlardır. Çalışmanın odontojenik keratokist grubunda ise dentijeröz kist grubunun aksine ya negatif ekspresyon ya da düşük pozitif ekspresyon görülmüştür. Odontojenik keratokist vakalarının dentijeröz kistlere kıyasla anlamlı düzeyde daha az p16 ekspresyonu gösterdikleri sonucuna varılmıştır ⁽¹⁰⁶⁾. Mevcut çalışmanın verilerinde ise Artese ve arkadaşlarının bulgularının aksine gruplar arasında p16 ekspresyon düzeyleri yönünden anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu çelişkili sonuçlar göz önüne alındığında, örnek sayısı açısından daha fazla sayıda ve daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılması ve bulguların kesinliğinin buna göre teyit edilmesi gerekmektedir.

Tüm omurgalılarda gözlenen CAPRIN-1, aktivasyon ve proliferasyon ile ilişkilendirilen bir fosfoproteindir ⁽¹²⁾. Timus, dalak, böbrek ve karaciğer gibi insan vücudunun çeşitli

organlarında, değişen oranlarda bulunduğu belirtilmiştir ^(9, 10). CAPRIN-1'e yönelik araştırmalar, hücre proliferasyonunda CAPRIN-1'in kritik önemde olabileceğini gösterdiği gibi lenfosit, timosit ve hematopoetik progenitor hücrelerdeki rolü nedeniyle bağışıklık sisteminin gelişimi ve fonksiyonu için de önem arz edebileceği düşünülmektedir ⁽¹⁰⁾.

CAPRIN-1, RNA bağlayıcı bir proteindir ve bu sayede, hücre döngüsü gibi, RNA gruplarıyla ilişkili çoğu fonksiyonda temel rol almaktadır ⁽⁹⁾. Bunun yanı sıra hücre metabolizmasının sürdürülmesi, olgunlaşma sürecinin düzenlenmesi ve çeşitli hücre streslere cevap verilmesinde görevlidirler ^(9, 76). Hücre döngüsündeki etkin rolleri nedeniyle CAPRIN-1'de meydana gelen bazı disfonksiyonlar onkogenez ve tümörögenez ile ilişkilendirilmiştir ⁽⁹⁾.

Hücre döngüsünün G1 fazından S fazına doğru normal bir ilerleme için gereken proteinlerden biri CAPRIN-1'dir. Dinlenme durumundaki hücrelerde, hücre döngüsü başladıktan sonra CAPRIN-1 seviyesinin öncelikle yükseldiği, hücre bölünüp, farklılaştıktan sonra ise bu seviyenin giderek azaldığı bildirilmiştir ^(10, 77). Buna paralel şekilde, CAPRIN-1'in baskılandığı hücrelerde proliferasyon hızı düşmekte ve hücre döngüsünün G1 fazı uzamaktadır ⁽¹²⁾. Kanser hücrelerinde de CAPRIN-1'in yokluğunun, bu hücrelerinin proliferasyonunda defektlere yol açtığı raporlanmıştır ⁽⁷⁸⁾.

Literatürde CAPRIN-1 ile yapılan çalışmalar oldukça limitli olup, odontojenik dokulardaki ekspresyonu üzerinde şu ana kadar yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. CAPRIN-1'in özellikle bazı insan meme kanseri türlerinde ve insan servikal kanser HeLa hücrelerinde, hücre proliferasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir ^(77, 109). Bunların yanı sıra insan osteosarkoma, melanoma, pankreas kanseri ve lösemi hücreleri ile tasarlanan ksenograft model çalışmalarında, bu malignensilerin CAPRIN-1 ile ilişkili olduğu deneysel olarak kanıtlanmıştır ^(9, 11, 15, 110).

Bin Wang ve arkadaşlarının tasarladıkları hayvan çalışmasında B lenfosit serisi DT40 hücreleri kullanılmış ve bu hücrelerde dış müdahale ile geliştirilen CAPRIN-1 yokluğunun, hücre proliferasyonunda defekte yol açabileceğini gösterilmiştir. Değerlendirilen hücrelerde, hücre döngüsünün G1 fazında uzama, proliferasyonda

yavaşlama ve klonlama etkinliğinde düşüş izlenmiştir ⁽¹⁰⁾. CAPRIN-1'den yoksun hücrelerde proliferasyonun da yavaş olması, bu fonksiyonu kontrol eden çoklu sinyal yollarından olan Ras, c-Myc, PI3K, ve Rb gibi yolların RNA ve protein sentezlerinin düzenlenmesinde CAPRIN-1'in sorumlu olması ile ilişkilendirilmiştir ⁽¹⁰⁾. Buna paralel şekilde bu tez çalışmasında, dentijeröz kistlere kıyasla, kist epitel hücrelerinde belirgin mitotik aktivite artışı ve yüksek oranda proliferasyonun izlendiği odontojenik keratokistlerde CAPRIN-1 ekspresyonlarının da anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Bir başka hayvan çalışmasında ise Sabile ve arkadaşları, CAPRIN-1'in ektopik ekspresyonunun, fare osteosarkom hücrelerinde primer tümör büyümesini arttırdığını, akciğer metastatik yükünü belirgin düzeyde yükselttiğini ve hayvanların hayatta kalma oranını anlamlı oranda azalttığını rapor etmişlerdir. Bu bulgular ışığında CAPRIN-1'in osteosarkom metastazında, tümör hücrelerinin hücre döngüsünü hızlandıran bir fonksiyon görebileceği yorumu yapılmıştır ⁽¹¹⁾. İnsan meme kanseri hücreleri ile yapılan bir çalışmada da CAPRIN-1'in proliferasyon ve invazyonu teşvik ettiğini saptanmıştır ⁽¹²⁾.

Tan ve arkadaşlarının karaciğer rezeksiyonu yapılan hastalardan elde ettikleri hepatoselüler karsinoma dokuları ile yaptıkları çalışmada, CAPRIN-1'in peritümöral dokulara kıyasla kanser hücrelerinde daha yüksek ekspresyon gösterdiği ve bu durumun hastalarda daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu belirtilmiştir ⁽⁷⁸⁾.

Bu referans çalışmalar ile bu tez çalışmasının bulguları karşılaştırıldığında, bazı farklar olmakla birlikte sonuçların uyumlu olduğu görülmüştür. CAPRIN-1'in yüksek ekspresyonunun, ilgili çalışmalarda da vurgulanan, proliferasyon üzerindeki rolünün, odontojenik keratokistlerin lokal agresif özelliklerine de katkı yapabileceği düşünülmüştür. Odontojenik keratokist grubunun dentijeröz kist grubuna göre hem anlamlı düzeyde daha yüksek oranda CAPRIN-1 pozitif boyanma özelliği göstermesi hem de BYD skoru ortalamalarının daha yüksek olması sonucuna dayanarak CAPRIN-1'in sadece malign tümörlerde değil, aynı zamanda yüksek proliferatif özelliğe sahip olduğu bilinen benign lezyonlarda da artabileceğini gösterilmiştir.

Bu verilerin aksine, insan gastrik kanser dokusu ile yapılan bir çalışma ise, bu tip kanser hücrelerinde CAPRIN-1'in az ifade edildiğini göstermiştir. Ancak yazarlar gastrik kanser hücrelerindeki bu durumun CAPRIN-1'in; hücrenin büyümesi, farklılaşması ve migrasyonunda görevli çeşitli mRNA'lara seçici olarak bağlanmasıyla ilişkilendirerek, CAPRIN-1'i hedeflediği düşünülen miRNA-181a'nın gastrik kanser hücrelerindeki yüksek ekspresyonuna bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir ^(9, 76). Hedef genlerin stabilitesi ve translasyonunun kontrolünde rol alan mikroRNA'ların (miRNA), insan vücudundaki neredeyse tüm biyolojik süreçlere dahil olduğu bilinmektedir ⁽¹¹¹⁾. Tümör hücrelerinde miRNA'lar; proliferasyon, apoptoz, migrasyon ve metastaz da dahil olmak üzere karsinogenezin herhangi bir basamağını etkileyebilmektedir. Günümüze dek 1800'den fazla miRNA tanımlanmıştır ⁽⁷⁶⁾.

Odontojenik keratokistlerde moleküler düzeyde gözlenen değişikliklerin, bu lezyonların tanısında yardımcı olması veya potansiyel terapötik hedefler olarak araştırılması amacıyla pek çok immünohistokimyasal analiz yapılmıştır ^(112, 113).

Doku gelişimi için kritik olan sonik Hedgehog sinyal proteinleri odontojenik keratokistlerde tanımlanmıştır ⁽¹¹⁴⁾. Özellikle proliferasyon ve apoptoz ile ilişki belirteçlerden; proliferasyon gösteren hücre nükleer antijeni (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) ve Ki-67'nin ekspresyonları literatürde yoğun bir şekilde ele alınmış ve her iki belirtecin de odontojenik keratokistlerde pozitif ekspresyonu saptanmıştır ^(112, 115). Bu iki belirteç de aktif olarak çoğalan hücrelerde ifade edilmektedir ⁽¹¹²⁾.

Hücre proliferasyon belirteçlerinden Ki-67 ve tümör baskılayıcı protein p53'ün diğer odontojenik kist ve tümörlere kıyasla odontojenik keratokistlerde daha sık ve yoğun gözlendiği rapor edilmiştir ⁽¹¹⁴⁾. Bu sebeple Gadbail ve arkadaşları., Ki-67 ve p53 ekspresyonunun odontojenik keratokistlerde agresif davranışın prognostik bir göstergesi olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir ⁽¹¹⁶⁾. Ki-67'nin yüksek ekspresyonu ve p53 ekspresyonunun, nüks vakalarında daha da sık ifade edildiği belirtilmiştir ⁽¹¹⁴⁾.

Bunun yanı sıra odontojenik keratokistlerde, ortokeratotik odontojenik kistlerden farklı olarak, bcl-2 pozitifliği ve hem ortokeratotik odontojenik kist hem de dentijeröz

kistlerden farklı olarak CK17 pozitifliği görüldüğü bildirilmiştir ⁽¹¹³⁾. Anti-apoptotik bir protein olan bcl-2 tümör büyümesi bağlamında önemli fonksiyona sahiptir ⁽¹¹²⁾.

Vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) de odontojenik keratokistlerde dentijeröz kistlere kıyasla daha belirgin olduğu gösterilmiştir ⁽¹¹⁴⁾. Anjiyogenezi değerlendirmek için kullanılan CD34'ün dentijeröz kistlere kıyasla odontojenik keratokistlerde anlamlı derecede daha yüksek olduğu da rapor edilmiştir ⁽¹¹⁷⁾. Lenfatik bir endotelyal belirteç olan podoplanin'in de ortokeratinize odontojenik kistlerden farklı olarak odontojenik keratokistlerde yüksek oranda ifade edildiği saptanmıştır. Bu durumun da proliferatif aktivite ve nüks oranları ile ilişkili olduğu düşünülmüştür ⁽¹¹⁴⁾.

Kemik rezorpsiyonunda fonksiyon gösteren sitokinlerden interlökin 1a (IL-1a) ve IL-6'nın ekspresyonlarının da odontojenik keratokistlerin agresif davranışında rol oynayabileceği öne sürülmüştür ⁽¹¹⁴⁾.

PCNA, Ki-67, p53, bcl-2, VEGF, podoplanin, IL-1a ve IL-6 gibi CAPRIN-1'in de odontojenik keratokistlerde hem diyagnostik hem de prognostik bir faktör olarak kullanabilirliğini tespit edebilmek için hem daha fazla örnek ile yapılacak çalışmalar hem de nüks izlenen ve izlenmemiş vakaların kıyaslandığı analizler veya sendrom ilişkili olguların ya da ortokeratotik odontojenik kistlerin kıyaslandığı çalışma grupları ile düzenlenecek araştırmalar planlanmalıdır.

Odontojenik keratokistlerin biyolojisinin daha iyi anlaşılması ile; özellikle büyük, tekrarlayan veya çoklu lezyonları olan hastalar için daha az agresif tedavilerin geliştirilmesi mümkün olabilir. Güncel literatürde bazı moleküler tabanlı tedaviler test edilerek, umut verici sonuçları rapor edilmiştir. 2011 yılında Goldberg ve arkadaşları, sonik Hedgehog sinyal yolağı inhibitörü ile tedavi edilen 55 yaşındaki bir erkekte sendromik üç odontojenik keratokistin neredeyse tamamen rezolüsyona uğradığını bildirmiştir ⁽¹¹⁸⁾. Sendromik olmayan bir hastadan elde edilen odontojenik keratokist dokusu ile düzenlenen bir hücre kültürü çalışmasında ise yine aynı yolağa etki eden siklopamin uygulanmış ve doza bağımlı olarak hücre büyümesinin durduğu gösterilmiştir ⁽¹¹⁹⁾. RNA bağlayıcı bir protein olan CAPRIN-1'in de bu özelliği

kullanılarak hedefe yönelik terapötik ilaçların geliştirilmesi üzerine çalışmalar yapılabilir.

Çoğu in vitro olsa da, CAPRIN-1'in insanlarda gözlenen malignensilerdeki rolü hakkında çalışmalar, hücre döngüsünün kontrolünde görevli genlerin post-transkripsiyonel gen regülasyonu üzerinde CAPRIN-1'in etkin bir role sahip olduğunu göstermektedir ^(10, 120). Bu çalışmadaki verilere göre; odontojenik keratokistlerin, dentijeröz kistlere göre anlamlı derecede yüksek CAPRIN-1 ekspresyonu göstermesi, odontojenik keratokistlerin daha agresif büyümelerinin ve nüks eğilimlerinin fazla olmasının moleküler temelinde CAPRIN-1'in etkisi olabileceğine işaret etmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışması odontojenik keratokist ve dentijeröz kistte p16 ve CAPRIN-1 ekspresyonunu analiz eden ve iki grup arasında karşılaştıran ilk çalışmadır.

BYD skorları ile değerlendirilen p16 ekspresyonu odontojenik keratokist ve dentijeröz kist gruplarında anlamlı farklılık göstermemiştir. Hücre döngüsünde ve proliferatif süreçlerde p16'nın önemli görevleri olsa da, odontojenik keratokistlerin daha agresif özelliklerinin moleküler temelini oluşturan bir belirteç olamayacağı düşünülmüştür.

Bunun aksine, yine BYD skorları ile değerlendirilen CAPRIN-1 ekspresyonları iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermiş ve odontojenik keratokist grubunda daha yüksek bulunmuştur. Bu sayede, RNA bağlayıcı mekanizmalar üzerinden fonksiyon gösteren ve hücre metabolizma, olgunlaşma ve proliferasyon süreçlerinde rol oynayan CAPRIN-1'in, odontojenik keratokistlerdeki artmış mitotik aktivite, yüksek nüks riski veya uydu kisti varlığı gibi karakteristik özelliklerinin moleküler temelleri hakkında aydınlatıcı olabileceğine kanaat edilmiştir.

CAPRIN-1'in de odontojenik keratokistlerde hem diyagnostik hem de prognostik bir belirteç olarak kullanabilirliği daha fazla örnek ile yapılacak çalışmalarla, daha doğru şekilde kanıtlanabilir. Ayrıca nüks izlenen ve izlenmemiş vakaların kıyaslandığı analizler, sendrom ilişkili olguların ya da ortokeratotik odontojenik kistlerin primer odontojenik keratokist olguları ile karşılaştırıldığı çalışma grupları ile düzenlenecek araştırmalar da planlanmalıdır. Bir terapötik bir hedef olarak CAPRIN-1'in klinik uygulamalarda kullanılabilirliğini saptamak ve bu tip ilaçların geliştirilmesine katkıda bulunabilmek için de çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and Maxillofacial Pathology. 2nd ed. Pennsylvania: WB Saunders Company; 2002.
2. Regezi JA, Sciubba J, Jordan RC. Cysts of the jaws and neck. In: Rudolph P, Alvis K, editors. Oral pathology: clinical pathologic correlations. 4th ed. Missouri: Elsevier Health Sciences; 2003. p. 241-58.
3. El-Naggar AK, Chan J, Grandis J, Takata T, Slootweg P. WHO classification of head and neck tumours. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer Press; 2017.
4. Johnson NR, Gannon OM, Savage NW, Batstone MD. Frequency of odontogenic cysts and tumors: a systematic review. J Investig Clin Dent. 2014;5(1):9-14.
5. Jones A, Craig G, Franklin C. Range and demographics of odontogenic cysts diagnosed in a UK population over a 30 - year period. J Oral Pathol Med. 2006;35(8):500-7.
6. Johnson NR, Batstone MD, Savage NW. Management and recurrence of keratocystic odontogenic tumor: a systematic review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2013;116(4):e271-e6.
7. Glenn McCluggage W. Immunohistochemistry as a diagnostic aid in cervical pathology. Pathol. 2007;39(1):97-111.
8. Silva S, Nonogaki S, Soares F, Kowalski L. p16 (INK4a) has clinicopathological and prognostic impact on oropharynx and larynx squamous cell carcinoma. Braz J Med Biol Res. 2012;45(12):1327-33.
9. Yang ZS, Qing H, Gui H, Luo J, Dai LJ, Wang B. Role of caprin-1 in carcinogenesis. Oncol Lett. 2019;18(1):15-21.
10. Wang B, David MD, Schrader JW. Absence of caprin-1 results in defects in cellular proliferation. J Immunol. 2005;175(7):4274-82.
11. Sabile AA, Arlt MJ, Muff R, Husmann K, Hess D, Bertz J, Langsam B, Aemisegger C, Ziegler U, Born W, Fuchs B. Caprin-1, a novel Cyr61-interacting protein,

promotes osteosarcoma tumor growth and lung metastasis in mice. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(8):1173-82.

12. Gong B, Hu H, Chen J, Cao S, Yu J, Xue J, Chen F, Cai Y, He H, Zhang L. Caprin-1 is a novel microRNA-223 target for regulating the proliferation and invasion of human breast cancer cells. *Biomed Pharmacother*. 2013;67(7):629-36.
13. Mosqueda-Taylor A, Irigoyen-Camacho M, Diaz-Franco M, Torres-Tejero M. Odontogenic cysts. Analysis of 856 cases. *Med Oral*. 2002;7(2):89-96.
14. Grossmann SM, Machado VC, Xavier GM, Moura MD, Gomez RS, Aguiar MCF, Mesquita RA. Demographic profile of odontogenic and selected nonodontogenic cysts in a Brazilian population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;104(6):e35-e41.
15. Zhang L, Yang R, Zhang L, Li W, MacDonald-Jankowski D, Poh C. Dentigerous cyst: a retrospective clinicopathological analysis of 2082 dentigerous cysts in British Columbia, Canada. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010;39(9):878-82.
16. Lin HP, Wang YP, Chen HM, Cheng SJ, Sun A, Chiang CP. A clinicopathological study of 338 dentigerous cysts. *J Oral Pathol Med*. 2013;42(6):462-7.
17. Takeda Y, Oikawa Y, Furuya I, Satoh M, Yamamoto H. Mucous and ciliated cell metaplasia in epithelial linings of odontogenic inflammatory and developmental cysts. *J Oral Sci*. 2005;47(2):77-81.
18. Bodner L, Goldstein J, Sarnat H. Eruption cysts: a clinical report of 24 new cases. *J Clin Pediatr Dent*. 2005;28(2):183-6.
19. Shear M, Speight PM. Cysts of the oral and maxillofacial regions. Oxford: Blackwell Munksgaard; 2007.
20. Philipsen H. Om Keratocysten (kole steatoma) 1 kaebern. *Tandlaegebladet*. 1956;60:963-80.
21. Kramer I, Pindborg J, Shear M. International classification of tumours: histological typing of odontogenic tumours. 2nd ed. Berlin: Springer; 1992.
22. Barnes L, Eveson JW, Sidransky D, Reichart P. Pathology and genetics of head and neck tumours. 3rd ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer Press; 2005.

23. Pavelić B, Levanat S, Crnić I, Kobler P, Anić I, Manojlović S, Šutalo J. PTCH gene altered in dentigerous cysts. *J Oral Pathol Med*. 2001;30(9):569-76.
24. Wakolbinger R, Beck-Mannagetta J. Long-term results after treatment of extensive odontogenic cysts of the jaws: a review. *Clin Oral Investig*. 2016;20(1):15-22.
25. Pogrel MA, Jordan R. Marsupialization as a definitive treatment for the odontogenic keratocyst. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62(6):651-5.
26. Martin L, Speight PM. Mini-Symposium: Pathology of the jaws, odontogenic cysts. *Diagn Histopathol* 2015;21(9):359-69.
27. Li T. The odontogenic keratocyst: a cyst, or a cystic neoplasm? *J Dent Res*. 2011;90(2):133-42.
28. Agaram NP, Collins BM, Barnes L, Lomago D, Aldeeb D, Swalsky P, Finkelstein S, Hunt JL. Molecular analysis to demonstrate that odontogenic keratocysts are neoplastic. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128(3):313-7.
29. Figueroa A, Correnti M, Avila M, Andea A, DeVilliers P, Rivera H. Keratocystic odontogenic tumor associated with nevoid basal cell carcinoma syndrome: similar behavior to sporadic type? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;142(2):179-83.
30. Myoung H, Hong S-P, Hong S-D, Lee J-I, Lim C-Y, Choung P-H, Lee J-H, Choi J-Y, Seo B-M, Kim M-J. Odontogenic keratocyst: review of 256 cases for recurrence and clinicopathologic parameters. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001;91(3):328-33.
31. Chirapathomsakul D, Sastravaha P, Jansisyanont P. A review of odontogenic keratocysts and the behavior of recurrences. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101(1):5-9.
32. Vered M, Buchner A, Dayan D, Shteif M, Laurian A. Solid variant of odontogenic keratocyst. *J Oral Pathol Med* 2004;33(2):125-8.
33. Gomes CC, Diniz MG, Gomez RS. Review of the molecular pathogenesis of the odontogenic keratocyst. *Oral Oncol*. 2009;45(12):1011-4.
34. Qu J, Yu F, Hong Y, Guo Y, Sun L, Li X, Zhang J, Zhang H, Shi R, Chen F. Underestimated PTCH1 mutation rate in sporadic keratocystic odontogenic tumors. *Oral Oncol*. 2015;51(1):40-5.

35. Levanat S, Pavelić B, Crnić I, Orešković S, Manojlović S. Involvement of PTCH gene in various noninflammatory cysts. *J Mol Med (Berl)*. 2000;78(3):140-6.
36. Wushou A, Zhao Y-J, Shao Z-M. Marsupialization is the optimal treatment approach for keratocystic odontogenic tumour. *J Craniomaxillofac Surg*. 2014;42(7):1540-4.
37. Weathers DR, Waldron CA. Unusual multilocular cysts of the jaws (botryoid odontogenic cysts). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1973;36(2):235-41.
38. Ramer M, Valauri D. Multicystic lateral periodontal cyst and botryoid odontogenic cyst. *NY State Dent J* 2005;71(4):47.
39. de Andrade Santos PP, Freitas VS, de Almeida Freitas R, Pinto LP, de Souza LB. Botryoid odontogenic cyst: A clinicopathologic study of 10 cases. *Ann Diagn Pathol*. 2011;15(4):221-4.
40. Kerezoudis N, Donta - Bakoyianni C, Siskos G. The lateral periodontal cyst: aetiology, clinical significance and diagnosis. *Dent Traumatol*. 2000;16(4):144-50.
41. Wagner VP, Martins MD, Curra M, Martins MA, Munerato MC. Gingival Cysts of Adults Retrospective Analysis from two Centers in South Brazil and a Review of the Literature. *J Int Acad Periodontol* 2015;2014(16/0):1-6.
42. Fowler CB, Brannon RB, Kessler HP, Castle JT, Kahn MA. Glandular odontogenic cyst: analysis of 46 cases with special emphasis on microscopic criteria for diagnosis. *Head Neck Pathol*. 2011;5(4):364-75.
43. Kaplan I, Anavi Y, Hirshberg A. Glandular odontogenic cyst: a challenge in diagnosis and treatment. *Oral Dis*. 2008;14(7):575-81.
44. Kaplan I, Anavi Y, Manor R, Sulkes J, Calderon S. The use of molecular markers as an aid in the diagnosis of glandular odontogenic cyst. *Oral Oncol*. 2005;41(9):895-902.
45. Bishop JA, Yonescu R, Batista D, Warnock GR, Westra WH. Glandular odontogenic cysts (GOCs) lack MAML2 rearrangements: a finding to discredit the putative nature of GOC as a precursor to central mucoepidermoid carcinoma. *Head Neck Pathol*. 2014;8(3):287-90.
46. Kaplan I, Gal G, Anavi Y, Manor R, Calderon S. Glandular odontogenic cyst: treatment and recurrence. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005;63(4):435-41.

47. Hong SP, Ellis GL, Hartman KS. Calcifying odontogenic cyst: a review of ninety-two cases with reevaluation of their nature as cysts or neoplasms, the nature of ghost cells, and subclassification. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991;72(1):56-64.
48. Li T, Yu S. Clinicopathologic spectrum of the so-called calcifying odontogenic cysts: a study of 21 intraosseous cases with reconsideration of the terminology and classification. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(3):372-84.
49. Reichart P, Philipsen H. Calcifying ghost cell odontogenic cysts/tumors (odontogenic ghost cell lesions). *Odontogenic Tumors and Allied Lesions.* London: Quintessence Publishing Co.; 2004. p. 155-70.
50. Toida M. So - called calcifying odontogenic cyst: review and discussion on the terminology and classification. *J Oral Pathol Med.* 1998;27(2):49-52.
51. Ledesma - Montes C, Gorlin RJ, Shear M, Prætorius F, Mosqueda - Taylor A, Altini M, Unni K, Paes de Almeida O, Carlos - Bregni R, Romero de León E. International collaborative study on ghost cell odontogenic tumours: calcifying cystic odontogenic tumour, dentinogenic ghost cell tumour and ghost cell odontogenic carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 2008;37(5):302-8.
52. Soluk-Tekkeşin M, Wright JM. The World Health Organization classification of odontogenic lesions: a summary of the changes of the 2017 (4th) edition. *Türk Patoloji Derg.* 2018;34(1):1-18.
53. Dong Q, Pan S, Sun L-S, Li T-J. Orthokeratinized odontogenic cyst: a clinicopathologic study of 61 cases. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(2):271-5.
54. Li T, Kitano M, Chen X, Itoh T, Kawashima K, Sugihara K, Nozoe E, Mimura T. Orthokeratinized odontogenic cyst: a clinicopathological and immunocytochemical study of 15 cases. *Histopathol.* 1998;32(3):242-51.
55. Cheng Y-SL, Liang H, Wright J, Teenier T. Multiple orthokeratinized odontogenic cysts: a case report. *Head Neck Pathol.* 2015;9(1):153-7.
56. Babburi S, Rudraraju AR, Aparna V, Sowjanya P. Rushton bodies: an update. *J Clin Diagn Res* 2015;9(2):ZE01.
57. Ng Y, Mann V, Rahbaran S, Lewsey J, Gulabivala K. Outcome of primary root canal treatment: systematic review of the literature—part 1. Effects of study characteristics on probability of success. *Int Endod J.* 2007;40(12):921-39.

58. Maruyama S, Yamazaki M, Abé T, Babkair H, Cheng J, Saku T. Paradental cyst is an inclusion cyst of the junctional/sulcular epithelium of the gingiva: histopathologic and immunohistochemical confirmation for its pathogenesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015;120(2):227-37.
59. Philipsen H, Reichart P, Ogawa I, Suei Y, Takata T. The inflammatory paradental cyst: a critical review of 342 cases from a literature survey, including 17 new cases from the author's files. *J Oral Pathol Med*. 2004;33(3):147-55.
60. Colgan C, Henry J, Napier S, Cowan C. Paradental cysts: a role for food impaction in the pathogenesis? A review of cases from Northern Ireland. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2002;40(2):163-8.
61. Jones A, Franklin C. An analysis of oral and maxillofacial pathology found in adults over a 30 - year period. *J Oral Pathol Med*. 2006;35(7):392-401.
62. Cecchetti F, Ottria L, Bartuli F, Bramanti N, Arcuri C. Prevalence, distribution, and differential diagnosis of nasopalatine duct cysts. *Oral Imp (Rome)*. 2012;5(2-3):47.
63. Motamedi MHK, Behroozian A, Azizi T, Nazhvani AD, Motahary P, Lotfi A. Assessment of 120 maxillofacial aneurysmal bone cysts: a nationwide quest to understand this enigma. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(8):1523-30.
64. Leithner A, Machacek F, Haas OA, Lang S, Ritschl P, Radl R, Windhager R. Aneurysmal bone cyst: a hereditary disease? *J Pediatr Orthop*. 2004;13(3):214-7.
65. Horne RP, Meara DJ, Granite EL. Idiopathic bone cavities of the mandible: an update on recurrence rates and case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014;117(2):e71-e3.
66. Chadwick J, Alsufyani N, Lam E. Clinical and radiographic features of solitary and cemento-osseous dysplasia-associated simple bone cysts. *Dentomaxillofac Radiol*. 2011;40(4):230-5.
67. Suei Y, Taguchi A, Tanimoto K. Simple bone cyst of the jaws: evaluation of treatment outcome by review of 132 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65(5):918-23.
68. Sabino-Bezerra JR, Santos-Silva AR, Jorge Jr J, Gouvêa AF, Lopes MA. Atypical presentations of simple bone cysts of the mandible: a case series and review of literature. *J Craniomaxillofac Surg*. 2013;41(5):391-6.

69. Arthur G. Albert Coons: harnessing the power of the antibody. *Lancet Respir Med.* 2016;4(3):181-2.
70. Gown AM. Diagnostic immunohistochemistry: What can go wrong and how to prevent it. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140(9):893-8.
71. Yaziji H, Barry T. Diagnostic immunohistochemistry: what can go wrong? *Adv Anat Pathol.* 2006;13(5):238-46.
72. Laytragoon-Lewin N, Chen F, Castro J, Elmberger G, Rutqvist LE, Lewin F, Turesson I, Lundgren J. DNA content and methylation of p16, DAPK and RASSF1A gene in tumour and distant, normal mucosal tissue of head and neck squamous cell carcinoma patients. *Anticancer Res.* 2010;30(11):4643-8.
73. Kimi K, Kumamoto H, Ooya K, Motegi K. Immunohistochemical analysis of cell - cycle - and apoptosis - related factors in lining epithelium of odontogenic keratocysts. *J Oral Pathol Med* 2001;30(7):434-42.
74. Poznic M. Retinoblastoma protein: a central processing unit. *J Biosci.* 2009;34(2):305-12.
75. Stukenberg PT, Lustig KD, McGarry TJ, King RW, Kuang J, Kirschner MW. Systematic identification of mitotic phosphoproteins. *Curr Biol.* 1997;7(5):338-48.
76. Lu Q, Chen Y, Sun D, Wang S, Ding K, Liu M, Zhang Y, Miao Y, Liu H, Zhou F. MicroRNA-181a Functions as an Oncogene in Gastric Cancer by Targeting Caprin-1. *Front Pharmacol.* 2018;9:1565.
77. Grill B, Wilson GM, Zhang K-X, Wang B, Doyonnas R, Quadroni M, Schrader JW. Activation/division of lymphocytes results in increased levels of cytoplasmic activation/proliferation-associated protein-1: prototype of a new family of proteins. *J Immunol.* 2004;172(4):2389-400.
78. Tan N, Dai L, Liu X, Pan G, Chen H, Huang J, Xu Q. Upregulation of caprin1 expression is associated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Pathol Res Pract.* 2017;213(12):1563-7.
79. Parker F, Maurier F, Delumeau I, Duchesne M, Faucher D, Debussche L, Dugue A, Schweighoffer F, Tocque B. A Ras-GTPase-activating protein SH3-domain-binding protein. *Mol Cell Bio.* 1996;16(6):2561-9.

80. Irvine K, Stirling R, Hume D, Kennedy D. Rasputin, more promiscuous than ever: a review of G3BP. *Int J Dev Biol.* 2004;48(10):1065-77.
81. Kennedy D, Wood S, Ramsdale T, Tam P, Steiner K, Mattick J. Identification of a mouse orthologue of the human ras-GAP-SH3-domain binding protein and structural confirmation that these proteins contain an RNA recognition motif. *Biomed Pept Proteins Nucleic Acids* 1996;2(3):93-9.
82. Guitard E, Parker F, Millon R, Abecassis J, Tocqué B. G3BP is overexpressed in human tumors and promotes S phase entry. *Cancer Lett.* 2001;162(2):213-21.
83. French J, Stirling R, Walsh M, Kennedy HD. The expression of Ras-GTPase activating protein SH3 domain-binding proteins, G3BPs, in human breast cancers. *Histochem J.* 2002;34(5):223-31.
84. Flórez-Moreno GA, Henao-Ruiz M, Santa-Sáenz DM, Castañeda-Peláez DA, Tobón-Arroyave SI. Cytomorphometric and immunohistochemical comparison between central and peripheral giant cell lesions of the jaws. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol, Endodontol.* 2008;105(5):625-32.
85. Bilodeau EA, Collins BM. Odontogenic cysts and neoplasms. *Surg Pathol Clin.* 2017;10(1):177-222.
86. Buchbender M, Neukam FW, Lutz R, Schmitt CM. Treatment of enucleated odontogenic jaw cysts: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;125(5):399-406.
87. Rajendra AS. Odontogenic Cysts. *Dent Clin N Am.* 2020;64(1):105-19.
88. Kammer PV, Mello FW, Rivero ERC. Comparative analysis between developmental and inflammatory odontogenic cysts: retrospective study and literature review. *Oral Maxillofac Surg.* 2020;24(1):73-84.
89. Borghesi A, Nardi C, Giannitto C, Tironi A, Maroldi R, Di Bartolomeo F, Preda L. Odontogenic keratocyst: imaging features of a benign lesion with an aggressive behaviour. *Insights Imaging.* 2018;9(5):883-97.
90. Scarfe WC, Toghiani S, Azevedo B. Imaging of benign odontogenic lesions. *Radiol Clin.* 2018;56(1):45-62.

91. Ledesma-Montes C, Hernández-Guerrero JC, Garcés-Ortíz M. Clinico-pathologic study of odontogenic cysts in a Mexican sample population. *Arch Med Res.* 2000;31(4):373-6.
92. Meningaud J-P, Oprean N, Pitak-Arnnop P, Bertrand J-C. Odontogenic cysts: a clinical study of 695 cases. *J Oral Sci.* 2006;48(2):59-62.
93. 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;50(1):15-8.
94. Gordón-Núñez M, Nonaka C, Torres T, Emiliano G. Odontogenic cysts: demographic profile in a Brazilian population over a 38-year period. *Med Oral.* 2010;15(4):e583-90.
95. Tekkeşin MS, Olgaç V, Aksakallı N, Alatlı C. Odontogenic and nonodontogenic cysts in Istanbul: analysis of 5088 cases. *Head Neck.* 2012;34(6):852-5.
96. Sansare K, Raghav M, Mupparapu M, Mundada N, Karjodkar FR, Bansal S, Desai R. Keratocystic odontogenic tumor: systematic review with analysis of 72 additional cases from Mumbai, India. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;115(1):128-39.
97. Kichi E, Enokiya Y, Muramatsu T, Hashimoto S, Inoue T, Abiko Y, Shimono M. Cell proliferation, apoptosis and apoptosis - related factors in odontogenic keratocysts and in dentigerous cysts. *J Oral Pathol Med.* 2005;34(5):280-6.
98. Lombardi T, Odell E, Morgan P. p53 immunohistochemistry of odontogenic keratocysts in relation to recurrence, basal-cell budding and basal-cell naevus syndrome. *Arch Oral Biol.* 1995;40(12):1081-4.
99. Henley J, Summerlin DJ, Tomich C, Zhang S, Cheng L. Molecular evidence supporting the neoplastic nature of odontogenic keratocyst: a laser capture microdissection study of 15 cases. *Histopathol.* 2005;47(6):582-6.
100. Baker DJ, Childs BG, Durik M, Wijers ME, Sieben CJ, Zhong J, Saltness RA, Jeganathan KB, Verzosa GC, Pezeshki A. Naturally occurring p16 Ink4a-positive cells shorten healthy lifespan. *Nature.* 2016;530(7589):184-9.

101. Hakeem A, Fitzpatrick SG, Gonsalves CA, Isom J, Islam MN, Bhattacharyya I, Cohen DM, Drew PA. p16INK4a as a proliferation marker unrelated to HPV expression in odontogenic cysts and tumors. *J Oral Pathol Med*. 2020;49(1):72-81.
102. Artese L, Piattelli A, Rubini C, Goteri G, Perrotti V, Iezzi G, Piccirilli M, Carinci F. p16 expression in odontogenic tumors. *Tumori J*. 2008;94(5):718-23.
103. Prigge ES, Toth C, Dyckhoff G, Wagner S, Müller F, Wittekindt C, Freier K, Plinkert P, Hoffmann J, Vinokurova S. p16INK4a/Ki - 67 co - expression specifically identifies transformed cells in the head and neck region. *Int J Cancer*. 2015;136(7):1589-99.
104. Moreira PR, Guimarães MM, Gomes CC, Diniz MG, Brito JAR, de Castro WH, Gomez RS. Methylation frequencies of cell-cycle associated genes in epithelial odontogenic tumours. *Arch Oral Biol*. 2009;54(10):893-7.
105. Razavi SM, Poursadeghi H, Aminzadeh A. Immunohistochemical comparison of cyclin D1 and P16 in odontogenic keratocyst and unicystic ameloblastoma. *Dent Res J*. 2013;10(2):180.
106. Artese L, Iezzi G, Piattelli A, Rubini C, Goteri G, Pernotti V, Piccirilli M, Carinci F. p16 expression in odontogenic cysts. *Dent Res J*. 2009;5(2).
107. Kumamoto H, Kimi K, Ooya K. Detection of cell cycle - related factors in ameloblastomas. *J Oral Pathol Med*. 2001;30(5):309-15.
108. Moreira PR, Guimaraes MM, Guimaraes ALS, Diniz MG, Gomes CC, Brito JAR, Gomez RS. Methylation of P16, P21, P27, RB1 and P53 genes in odontogenic keratocysts. *Journal of oral pathology & medicine*. 2009;38(1):99-103.
109. Kaddar T, Rouault JP, Chien WW, Chebel A, Gadoux M, Salles G, Ffrench M, Magaud JP. Two new miR - 16 targets: caprin - 1 and HMGA1, proteins implicated in cell proliferation. *Biol Cell*. 2009;101(9):511-24.
110. Gupta N, Badeaux M, Liu Y, Naxerova K, Sgroi D, Munn LL, Jain RK, Garkavtsev I. Stress granule-associated protein G3BP2 regulates breast tumor initiation. *Proc Natl Acad Sci*. 2017;114(5):1033-8.
111. Xia W, Chen Q, Wang J, Mao Q, Dong G, Shi R, Zheng Y, Xu L, Jiang F. DNA methylation mediated silencing of microRNA-145 is a potential prognostic marker in patients with lung adenocarcinoma. *Sci Rep*. 2015;5:16901.

112. Gomes CC, Guimarães LM, Diniz MG, Gomez RS. Molecular alterations in odontogenic keratocysts as potential therapeutic targets. *J Oral Pathol Med.* 2017;46(10):877-82.
113. Cserni D, Zombori T, Stájer A, Rimovszki A, Cserni G, Baráth Z. Immunohistochemical Characterization of Reactive Epithelial Changes in Odontogenic Keratocysts. *Pathol Oncol Res.* 2019:1-8.
114. Finkelstein MW, Hellstein JW, Lake KS, Vincent SD. Keratocystic odontogenic tumor: a retrospective analysis of genetic, immunohistochemical and therapeutic features. Proposal of a multicenter clinical survey tool. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;116(1):75-83.
115. Lo Muzio L, Staibano S, Pannone G, Bucci P, Nocini P, Bucci E, De Rosa G. Expression of cell cycle and apoptosis-related proteins in sporadic odontogenic keratocysts and odontogenic keratocysts associated with the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *J Dent Res.* 1999;78(7):1345-53.
116. Gadabail AR, Patil R, Chaudhary M. Co-expression of Ki-67 and p53 protein in ameloblastoma and keratocystic odontogenic tumor. *Acta Odontol Scand.* 2012;70(6):529-35.
117. Alaeddini M, Salah S, Dehghan F, Eshghyar N, Etemad - Moghadam S. Comparison of angiogenesis in keratocystic odontogenic tumours, dentigerous cysts and ameloblastomas. *Oral Dis.* 2009;15(6):422-7.
118. Goldberg LH, Landau JM, Moody MN, Kazakevich N, Holzer AM, Myers A. Resolution of odontogenic keratocysts of the jaw in basal cell nevus syndrome with GDC-0449. *Arch Dermatol.* 2011;147(7):839-41.
119. Ren C, Amm HM, DeVilliers P, Wu Y, Deatherage JR, Liu Z, MacDougall M. Targeting the sonic hedgehog pathway in keratocystic odontogenic tumor. *J Biol Chem.* 2012;287(32):27117-25.
120. Solomon S, Xu Y, Wang B, David M, Schubert P, Kennedy D, Schrader JW. Distinct structural features of Caprin-1 mediate its interaction with G3BP-1 and its induction of phosphorylation of eIF2 α , entry to cytoplasmic stress granules, and selective interaction with a subset of mRNAs. *Mol Cell Biol.* 2007.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	NELLİ	Uyruğu	TC
Soyadı	YILDIRIMYAN	Tel no	+905357486808
Doğum tarihi	23.12.1991	e-posta	nyildirimyan@gmail.com

Eğitim Bilgileri

Mezun olduğu kurum		Mezuniyet yılı
Lise	ÜSKÜDAR AMERİKAN LİSESİ	2010
Lisans/Yüksek Lisans	MARMARA ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ	2015

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)

Yabancı Dilleri	Sınav türü	Puanı
ERMENİCE		
İNGİLİZCE	TOEFL iBT	102

Proje Deneyimi

Proje Adı	Destekleyen kurum	Süre (Yıl-Yıl)
Odontojenik Keratokist ve Dentijeröz Kist Olgularındaki Human Papilloma Virüs Prevalanslarının Karşılaştırılması	Akdeniz Üniversitesi	Devam ediyor.

Burslar-Ödüller: -

Yayınlar:

- Altay Mehmet Ali, Sindel Alper, Tezerişener Hüseyin Alican, Yıldırım Nelli, Özarslan Mehmet Mustafa (2019). Esthetic Evaluation of Implant-Supported Single Crowns: A Comparison of Objective and Patient-Reported Outcomes. International Journal of Implant Dentistry, 5(1), 2.

2. Yıldırım Nelli, Özalp Öznur, Şatır Samed, Altay Mehmet Ali, Sindel Alper (2019). Recurrent Aphthous Stomatitis as a Result of Zinc Deficiency. *Oral Health Preventive Dentistry*, 17(5), 465-468.
3. Özalp Öznur, Yıldırım Nelli, Sindel Alper, Altay Mehmet Ali, Kişnişçi Reha Şükrü (2019). Evaluation of the Short-Term Efficacy of Transdermal Ozone Therapy in Turkish Patients with Internal Derangement of the Temporomandibular Joint. *Pesquisa Brasileira Em Odontopediatria E Clínica Integrada*, 19(1), 1-10.
4. Altay Mehmet Ali, Sindel Alper, Özalp Öznur, Yıldırım Nelli, Kocabalkan Burak (2019). Proton Pump Inhibitor Intake Negatively Affects the Osseointegration of Dental Implants: A Retrospective Study. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 45(3), 135.
5. Altay Mehmet Ali, Özarslan Mehmet Mustafa, Yıldırım Nelli, Sindel Alper (2018). What is the Impact of Implant-Supported Mandibular Overdentures on Oral Health-Related Quality of Life? A Retrospective Study. *Clinical and Experimental Health Sciences*.
6. Altay Mehmet Ali, Radu Alexandra, Pack Sean E., Yıldırım Nelli, Floreshidalgo Andres, Baur Dale A., Queresby Faisal A. (2018). Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: An Institution's Experience. *CRANIO-The Journal of Craniomandibular Practice*, 1-9.
7. Altay Mehmet Ali, Sindel Alper, Özalp Öznur, Yıldırım Nelli, Kader Dinçer, Bilge Uğur, Baur Dale A. (2018). Does the Intake of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Negatively Affect Dental Implant Osseointegration? A Retrospective Study. *Journal of Oral Implantology*, 44(4), 260-265.
8. Altay Mehmet Ali, Queresby Faisal A, Nijhawan Sumit K, Teppa Jose F, Horan Michael P, Yıldırım Nelli, Baur Dale A. (2018). Comparative Assessment of 3D Reconstruction Technique and Cavalieri's Principle in Predicting the Mandibular Bone Defect Volumes. *European Oral Research*, 52(2), 105-110.
9. Sindel Alper, Kuştarıcı Alper, Hatipoğlu Mükerrrem, Yıldırım Nelli (2018). Positioning of Impacted Canine Teeth by Auto-Transplantation after Unsuccessful Orthodontic Traction: Case Report. *Akdeniz Medical Journal*, 2, 187-192.

10. Altay Mehmet Ali, Sindel Alper, Yıldırım Nelli, Özarslan Mehmet Mustafa (2017). Novel Technique for Reconstruction of the Severely Resorbed Posterior Maxillae. *Implant Dentistry*, 26(6), 1-4.
11. Daloğlu Mustafa, Yıldırım Nelli, Altay Mehmet Ali (2017). Evaluation and Treatment of Frey Syndrome. *Journal of Otolaryngology-ENT Research*, 8(6), 1-3.
12. Yıldırım Nelli, Daloğlu Mustafa, Sindel Alper, Altay Mehmet Ali (2017). From Diagnosis to Treatment: Eagle Syndrome. *Journal of Otolaryngology-ENT Research*, 8(3), 1-3.
13. Sindel Alper, Altay Mehmet Ali, Yıldırım Nelli, Özalp Öznur (2017). Does Third Molar Surgery Alter Cardiac Parameters? A Retrospective Study. *Pesquisa Brasileira Em Odontopediatria E Clínica Integrada*, 17(1), 1-10.
14. Altay Mehmet Ali, Tozoğlu Sinan, Yıldırım Nelli, Özarslan Mehmet Mustafa (2017). Is History of Periodontitis a Risk Factor for Peri-Implant Disease? A Pilot Study. *The International Journal of Oral Maxillofacial Implants*, 33(1), 152-160.

Bildiriler – Sözlü Sunum:

1. Yıldırım Nelli, Özalp Öznur, Şimşek Kaya Göksel, Sindel Alper, Altay Mehmet Ali (2019). Minimally Invasive Management of Intraoral Vascular Malformations: Report of a Case and Literature Review. *ACBID 13th International Congress with EACMFS Endorsement*.
2. Öztürk Canan, Yıldırım Nelli, Eroğlu Cennet Neslihan (2019). Kondrosarkomada Tedavi Yönetimi ve Olgu Sunumu. *Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgery 26th International Scientific Congress*.
3. Yıldırım Nelli, Demiray Mehmet, Cipoğlu Selen Elif, Şimşek Kaya Göksel, Sindel Alper, Altay Mehmet Ali (2019). Anti-Hipertansif İlaçlar ve Osseointegrasyon - İmplant Sağkalımı ve Başarısı Üzerine Retrospektif Bir Çalışma. *Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgery 26th International Scientific Congress*.
4. Yıldırım Nelli, Kocabalkan Burak, Öztürk Canan, Şimşek Kaya Göksel, Sindel Alper, Altay Mehmet Ali (2018). Cerrahi Tedaviye Destek Olarak Uygulanan

PRF'nin İleri Evre MRONJ Tedavisindeki Rolü. Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgery 25th International Scientific Congress.

5. Yıldırım Nelli, Özalp Öznur, Hüseyin Amil, Arıcı Cumhur, Altay Mehmet Ali, Sindel Alper (2018). Brown Tumor Associated with Parathyroid Carcinoma: A Rare Case Report. IAOMS-ACBID Joint Congress in Conjunction with ACBID 12th Congress.
6. Tezerişener Hüseyin Alican, Özalp Öznur, Kocabalkan Burak, Yıldırım Nelli, Şimşek Kaya Göksel, Sindel Alper, Altay Mehmet Ali (2018). Proton Pompa İnhibitörleri ve Osseointegrasyon – Erken Dönem İmplant Kaybı Üzerine Retrospektif Bir Çalışma. Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgery 25th International Scientific Congress.
7. Kocabalkan Burak, Tezerişener Hüseyin Alican, Yıldırım Nelli, Şimşek Kaya Göksel, Sindel Alper, Altay Mehmet Ali (2018). Management of Odontogenic Keratocysts in Gorlin-Goltz Syndrome - An Update Review of Treatment Options. IAOMS-ACBID Joint Congress in Conjunction with ACBID 12th Congress.
8. Sindel Alper, Altay Mehmet Ali, Yıldırım Nelli, Özalp Öznur (2017). Does Third Molar Surgery Alter Cardiac Parameters? A Retrospective Study. ACBID 2017 11th International Congress.

Bildiriler – Poster Sunumu:

1. Yıldırım Nelli, Eroğlu Cennet Neslihan (2019). Retained Surgical Suture Needle After Lip Surgery: A Case Report. Türk Dişhekimleri Birliği 25. Uluslararası Dişhekimliği Kongresi.
2. Yavuz Esra, Günen Yılmaz Sevcihan, Yılmaz Selmi, Yıldırım Nelli (2019). Fibrous Dysplasia: A Case Report. Türk Dişhekimleri Birliği 25. Uluslararası Dişhekimliği Kongresi.
3. Özel Şelale, Tercanlı Alkış Hümeysra, Altay Mehmet Ali, Yıldırım Nelli (2019). Boyunda Skuamöz Hücreli Karsinoma: Olgu Sunumu. 3. Uluslararası Oral Diagnoz ve Maksillofasiyal Radyoloji Kongresi.
4. Yıldırım Nelli, Özalp Öznur, Şimşek Kaya Göksel, Sindel Alper, Altay Mehmet Ali (2018). Pediyatrik Kondil Kırığına Konservatif Bir Yaklaşım: Vaka Raporu.

Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgery 25th International Scientific Congress.

5. Özalp Öznur, Yıldırım Nelli, Altay Mehmet Ali, Sindel Alper (2018). Excision of the Inferior Alveolar Nerve Neuroma with Simultaneous Nerve Anastomosis: A Case Report. IAOMS-ACBID Joint Congress in Conjunction with ACBID 12th Congress.
6. Özalp Öznur, Yıldırım Nelli, Kocabalkan Burak, Şimşek Kaya Göksel, Sindel Alper, Altay Mehmet Ali (2017). Decompression Followed by Enucleation as the Definitive Treatment Modality of Extensive Cystic Jaw Lesions: Report of a Case. ACBID 2017 11th International Congress.
7. Sindel Alper, Altay Mehmet Ali, Yıldırım Nelli, Tezerişener Hüseyin Alican, Oygür Ahmet Nezihi (2017). Brown Tumor of the Jaw as a Result of Tertiary Hyperparathyroidism in a Chronic Renal Disease Patient. ACBID 2017 11th International Congress.