

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ, DİŞ, ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
ANA BİLİM DALI

**ODONTOJENİK KİSTLERDE
İNDÜKLENEBİLEN NİTRİK OKSİT SENTEZ ENZİMİ VE
ISI ŞOK PROTEİNLERİ (HSP27 VE HSP60)
SEVİYELERİNİN İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

Dt. Senem DENİZCİ

Tez Danışmanı
Prof.Dr. Dilek UĞAR ÇANKAL

ANKARA
Aralık 2008

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ, DİŞ, ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
ANA BİLİM DALI

**ODONTOJENİK KİSTLERDE
İNDÜKLENEBİLEN NİTRİK OKSİT SENTEZ ENZİMİ VE
ISI ŞOK PROTEİNLERİ (HSP27 VE HSP60)
SEVİYELERİNİN İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

Dt. Senem DENİZCİ

Tez Danışmanı
Prof.Dr. Dilek UĞAR ÇANKAL

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2006-03-05 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
Aralık 2008

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü**

**Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Ana Bilim Dalı Doktora Programı
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.**

Tez Savunma Tarihi : 22/12/2008

İmza
Ünvanı Adı ve Soyadı
Gazi Üniversitesi
Prof. Dr Ertan Delilbaşı
Jüri Başkanı

İmza
Ünvanı Adı ve Soyadı
Prof. Dr. Ümit K. Aktaş
Ankara Üniversitesi

İmza
Ünvanı Adı ve Soyadı
Prof. Dr. İnci R. Karaca
Gazi Üniversitesi

İmza
Ünvanı Adı ve Soyadı
Prof. Dr. Dilek A. Çankal
Gazi Üniversitesi

İmza
Ünvanı Adı ve Soyadı
Yrd. Doç. Dr. Benay Yıldırım
Gazi Üniversitesi

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	I
İçindekiler	II
Şekiller	IV
Resimler	V
Grafikler	VII
Tablolar	VIII
Semboller, Kısaltmalar	IX

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Odontojenik Kistler	4
2.1.1. Radiküler Kist	8
2.1.2. Dentigeröz Kist	11
2.1.3. Odontojenik Keratokist	14
2.2. Nitrik Oksit	18
2.3. Isı Şok Proteinleri	26
2.3.1. Isı Şok Proteinlerinin Görevleri	29
2.3.2. Isı Şok Proteini 27 (HSP27)	32
2.3.3. Isı Şok Proteini 60 (HSP60)	35
2.4. Kistler, Nitrik Oksit ve Isı Şok Proteinleri	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. Cerrahi Uygulama	44
3.2. Histopatolojik İnceleme	48
3.2.1. İmmünohistokimyasal Yöntem	49
3.2.2. İmmünohistokimyasal Değerlendirme	51
3.3. İstatistiksel Yöntem	52
4. BULGULAR	54
4.1. Klinik Takip Bulguları	54
4.2. Demografik Bulgular	56

4.3. Histopatolojik Bulgular	58
4.4. İstatistiksel Bulgular	61
4.4.1. Enflamasyonun Değerlendirilmesi	63
4.4.2. iNOS Değerlendirilmesi	64
4.4.3. HSP27 Değerlendirilmesi	70
4.4.4. HSP60 Değerlendirilmesi	73
5. TARTIŞMA	84
6. SONUÇLAR	101
7. ÖZET	103
8. SUMMARY	105
9. KAYNAKLAR	107
10. EKLER	121
11. ÖZGEÇMİŞ	122

Şekiller

Şekil 1	Radiküler kistlerde kemik rezorbsiyonu.	10
Şekil 2	Dentigeröz kistler ve odontojenik keratokistlerde kemik rezorbsiyonu.	17
Şekil 3	NO sentezi.	21
Şekil 4	NO inhibitörleri kullanılarak periapikal lezyonun tedavi edilebileceği hipotezi.	39

Resimler

Resim 1	Non-keratinize hiperplastik çok katlı yassı epitel ile dōşeli radiküler kistin baē dokusunda yoğun enflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmektedir.	11
Resim 2	3-4 sıralı odontojenik epitel dōşeyiciliēi gösteren dentigeröz kist baē dokusunda enflamasyon olmaması durumu izlenmektedir.	13
Resim 3	Odontojenik keratokistte, yüzeyinde parakeratinizasyon bulunan, 6-8 sıralı, ince, rete içermeyen yassı epitelin bazal tabaka hücrelerinde çit tarzında dizilim izlenmektedir.	18
Resim 4	Mandibulada lokalize odontojenik keratokistin panoramik radyografi görüntüsü.	43
Resim 5	Maksillada lokalize dentigeröz kistin bilgisayarlı tomografi görüntüsü.	44
Resim 6	Maksillada lokalize radiküler kistin üç boyutlu bilgisayarlı tomografi görüntüsü.	44
Resim 7	Radiküler kistin operasyon sırasındaki görüntüsü	46
Resim 8	Enükleasyon sonrası radiküler kist kavitesinin görüntüsü.	46
Resim 9(a)	Dentigeröz kist vakasının teşhis panoramik radyografisi.	47
Resim 9(b)	Dentigeröz kist vakasının operasyonunu takiben 6. ay kontrol panoramik radyografisi.	47
Resim 10	İndirgenmiş odontojenik epitel ile dōşeli fibromiksoid baē dokusundan oluşan dental folikül izlenmektedir.	48
Resim 11	Radiküler kist enflamatuvar hücrelerinde yaygın ve yoğun iNOS pozitifliēi izlenmektedir.	66
Resim 12	Dental folikülde baē dokuda enflamatuvar hücreler ve iNOS ekspresyonunun olmaması durumu	66

izlenmektedir.

- Resim 13** Dentigeröz kist epitelinde yoğun HSP27 pozitifliği 72
gösteren hücreleri izlenmektedir.
- Resim 14** Odontojenik keratokist epitelinin 2/3 üst kısımda 72
HSP27 pozitifliği gösteren hücreler izlenmektedir.
- Resim 15** Dental folikül epitelinin bazal tabakasında ve dental 72
epitel artıklarında HSP27 pozitifliği gösteren hücreler
izlenmektedir.
- Resim 16** Radiküler kist epitelinde yaygın ve yoğun HSP27 73
pozitifliği gösteren hücreler izlenmektedir.
- Resim 17** Odontojenik keratokistte HSP60 negatifliği 75
izlenmektedir.
- Resim 18** Radiküler kistte yaygın ve yoğun HSP60 pozitifliği 75
gösteren enflamatuvar hücreler izlenmektedir.
- Resim 19** Radiküler kist epitelinin bazal tabakasında HSP60 78
pozitifliği gösteren hücreler izlenmektedir.
- Resim 20** Odontojenik keratokistte HSP60 negatifliği gösteren 80
endotel hücreleri izlenmektedir.
- Resim 21** Radiküler kist bağ dokusunda HSP60 pozitifliği 80
gösteren endotel hücreleri izlenmektedir.

Grafikler

Grafik 1	Kist grupları ve kontrol grubunun enflamasyon yoğunluklarının değerlendirilmesi.	64
Grafik 2	Kist grupları ve kontrol grubunun iNOS ekspresyon yoğunluklarının değerlendirilmesi.	65
Grafik 3	Kist grupları ve kontrol grubunun iNOS ekspresyon yoğunluklarının yüzde bakımından değerlendirilmesi.	67
Grafik 4	Radiküler kistlerde enflamasyon yoğunluğu ve iNOS ekspresyon değerlerinin karşılaştırılması.	68
Grafik 5	Dentigeröz kistlerde enflamasyon yoğunluğu ve iNOS ekspresyon değerlerinin karşılaştırılması.	69
Grafik 6	Odontojenik keratokistlerde enflamasyon yoğunluğu ve iNOS ekspresyon değerlerinin karşılaştırılması.	70
Grafik 7	Kist grupları ve kontrol grubunun HSP27 ekspresyon yoğunluklarının değerlendirilmesi.	71
Grafik 8	Kist grupları ve kontrol grubunun enflamatuvar hücrelerinde HSP60 ekspresyon yoğunluklarının değerlendirilmesi.	74
Grafik 9	Kist grupları ve kontrol grubunun enflamatuvar hücrelerinde HSP60 pozitifliğinin yüzde bakımından değerlendirilmesi.	76
Grafik 10	Kist grupları ve kontrol grubunun epitel hücrelerinde HSP60 ekspresyon yoğunluklarının değerlendirilmesi.	77
Grafik 11	Kist grupları ve kontrol grubunun endotel hücrelerinde HSP60 ekspresyon yoğunluklarının değerlendirilmesi.	79
Grafik 12	Radiküler kistlerde iNOS, HSP27 ve HSP60 ekspresyon değerlerinin karşılaştırılması.	81
Grafik 13	Dentigeröz kistlerde iNOS, HSP27 ve HSP60 ekspresyon değerlerinin karşılaştırılması.	82
Grafik 14	Odontojenik keratokistlerde iNOS, HSP27 ve HSP60 ekspresyon değerlerinin karşılaştırılması.	83

Tablolar

Tablo 1	Çenelerde görülen kistlerin sınıflandırması.	4
Tablo 2	Çenelerde oluşan kistlerin epitelyal kökenleri.	5
Tablo 3	NO sentezleyen enzimler.	20
Tablo 4	NO değişimiyle ilişkili hastalık ve medikal durumlar.	22
Tablo 5	HSP sentezine neden olan faktörler.	27
Tablo 6	HSP'nin hücre içi lokalizasyonları ve fonksiyonları.	28
Tablo 7	Radiküler kist vakalarına ait demografik bilgiler.	56
Tablo 8	Dentigeröz kist vakalarına ait demografik bilgiler.	57
Tablo 9	Odontojenik keratokist vakalarına ait demografik bilgiler.	58
Tablo 10	Tüm vakalara ait histopatolojik bulgular.	59
Tablo 11	Vakaların yaşlara göre dağılımı.	61
Tablo 12	Vakaların cinsiyetlere göre dağılımı.	62
Tablo 13	Lezyonların çenelerdeki lokalizasyonlarına göre dağılımı.	62
Tablo 14	Enflamasyonun değerlendirilmesi.	63
Tablo 15	iNOS ekspresyon yoğunluğunun değerlendirilmesi.	65
Tablo 16	Enflamatuvar hücrelerde iNOS pozitifliğinin yüzde bakımından değerlendirilmesi.	67
Tablo 17	HSP27 ekspresyon yoğunluğunun değerlendirilmesi.	71
Tablo 18	Enflamatuvar hücrelerde HSP60 ekspresyon yoğunluğunun değerlendirilmesi.	74
Tablo 19	Enflamatuvar hücrelerde HSP60 pozitifliğinin yüzde olarak değerlendirilmesi.	76
Tablo 20	Epitel hücrelerinde HSP60 ekspresyon yoğunluğunun değerlendirilmesi.	77
Tablo 21	Endotel hücrelerinde HSP60 ekspresyon yoğunluğunun değerlendirilmesi.	79

Semboller, Kısaltmalar

ABC	Avidin-Biyotin Kompleks		
AEC	Aminoetil Karbazol		
α	Alfa		
ATP	Adenozin Trifosfat		
Bcl-2	Anti-Apoptotik Protein		
β	Beta		
CaM	Kalmodüline		
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü, <i>World Health Organization</i>		
EDRF	Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör <i>Endothelial Derived Relaxing Factor</i>		
FAD	Flavin Adenin Dinükleotid		
FMN	Flavin Adenin Mononükleotid		
Grp	Glukoz Düzenleyici Protein <i>Glucose Regulated Protein</i>		
γ	Gamma		
H&E	Hemotoksilen ve Eozin		
HSF	Isı Şok Faktörü <i>Heat Shock Factor</i>		
H ₂ O ₂	Hidrojen Peroksit		
IL	İnterlökin		
KGF	Keratinosit Büyüme Faktörü <i>Keratinocyte Growth Factor</i>		
kDa	Kilodalton		
M	Mol		
MDF	Makrofaj Farklılaştırıcı Faktör <i>Macrophage Differentiation Factor</i>		
MMP	Matriks Metalloproteinaz		

mRNA	Ribonükleik Asit (Messenger)			
�m	Mikrometre			
mt-HSP	Mitokondriyal Isı �ok Proteinleri			
NADP	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat			
PBS	Fosfatla Tamponlanmı� Serum			
PG	Prostoglandin			
st-HSP	Sitozolik Isı �ok Proteinleri			
TCP	T Kompleks Polipeptit			
THB	Tetrahidrobiopterin			
TGF	Transforme Edici	Büyüme	Faktörü	
	<i>Transforming Growth Factor</i>			

1. GİRİŞ

Kistler, epitel dōşeli baē dokusu kapsūlū ile çevrili, iēinde sıvı, yarı sıvı ya da gaz materyal bulunan patolojik boşluklardır. Orijin aldıkları epitele göre “odontojenik kist” veya “nonodontojenik kist” olarak sınıflandırılmaktadırlar. Odontojenik kistler, etyolojilerine göre gelişimsel veya enflamatuvar olarak ayrılırlar.¹⁻³ Çenelerde epitel artıklarının vücudun diēer bölgelerine göre fazla olması nedeniyle kistler en çok bu bölgelerde görülür. Dental lamina artıklarından odontojenik keratokist, mine epitel artıklarından dentigeröz kist, Malassez epitel artıklarından ise radiküler kist meydana gelmektedir. Kistlerin orijin aldıkları dokular bilinmesine raēmen, kist epitelinin proliferasyonu ve kistin ekspansiyon mekanizması henüz netlik kazanmamıştır.²⁻⁴

Nitrik oksit (NO), neredeyse bütün organ sistemlerinde mevcut olan, hem fizyolojik hem de patolojik olaylarda rol oynayan, çok kısa ömürlü bir bileşiktir.^{5,6} NO, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi ile L-argininden sentez edilir.⁷ Bu enzimlerden, immünolojik uyarılarla indüklenebilen ve hemen hemen bütün çekirdekli hücrelerde bulunan iNOS tarafından patolojik olaylarda rol oynamak üzere, bol miktarda oluşturulur.⁵⁻⁷

NO ve NO sentez eden enzimler, organizmada birçok aktivitede rol almaları nedeniyle, fizyopatolojisi araştırılan, her patolojik durumda üzerinde durulan araştırma konularıdır. Yapılan çalışmalarda periodontal hastalıklarda, oral kanser ve displazide NO'nun rolü açıkça anlaşılmış olmasına raēmen, NO'nun kist oluşumunda kemik yıkımına sebep olup olmadığı tam olarak aydınlatılamamıştır.⁶ NO'nun bu yıkım esnasında üretimi, yıkımdaki rolü ve yıkımı kontrol etme mekanizmasının anlaşılması, tedavi stratejisi geliştirebilmek

açısından önemlidir.^{6,7}

Isı şok proteinleri (*heat shock proteins*-HSP) tüm prokaryot ve ökaryot hücrelerde sentezlenen ve evrim boyunca en iyi korunmuş olan proteinlerdir. HSP'nin normal fizyolojik şartlarda hücresel dengenin devamının sağlanmasında, stres altında ise hücre hasarının engellenmesinde önemli rolleri vardır. Ortamda toksinlerin, oksidanların, ağır metallerin, enfeksiyonların bulunması veya ortam ısısının yükselmesi gibi bir çok stresli durumda HSP salınımı artar ve bu tür durumlarda HSP, hücrelerin korunmasında büyük rol oynar.⁸⁻¹¹ HSP'nin periapikal doku yıkımı, kronik enflamasyon ve hatta lezyonun ekspansiyonu ile ilişkili olabileceği vurgulanmaktadır. Yapılan kısıtlı sayıda çalışmada, HSP'nin epitel proliferasyonunda ve hücre migrasyonunda da rol oynadığı belirtilmektedir.^{9,10} Bu nedenlerle HSP, tıbbın enfeksiyon hastalıkları, immünoloji, onkoloji ve otoimmünite alanlarında dikkat çekici bir araştırma konusudur.

Kistlerin oluşum mekanizması açıklanmaya çalışılmış olsa da epitel proliferasyonu ve kist ekspansiyonu henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Sitokinlerle ilgili yapılan çalışmaların çoğu epitelyal proliferasyon mekanizmasını açıklamaya çalışmaktadır, fakat periapikal lezyonlardaki stresli şartlar altında, epitel hücrelerinin yaşamlarını nasıl sürdürdükleri hakkında herhangi bir açıklama bulunmamaktadır. Çalışmalar, stres durumunun ortadan kaldırılması ile HSP salınımının azalabileceğine, dolayısıyla epitel hücrelerinin ölümüne ve iyileşme prosesinin işleyişine imkan tanınabileceğine işaret etmektedir.¹⁰

Bu çalışmanın amacı, klinik ve patolojik olarak sıkça karşılaşılan dentigeröz kist, radiküler kist ve odontojenik keratokist

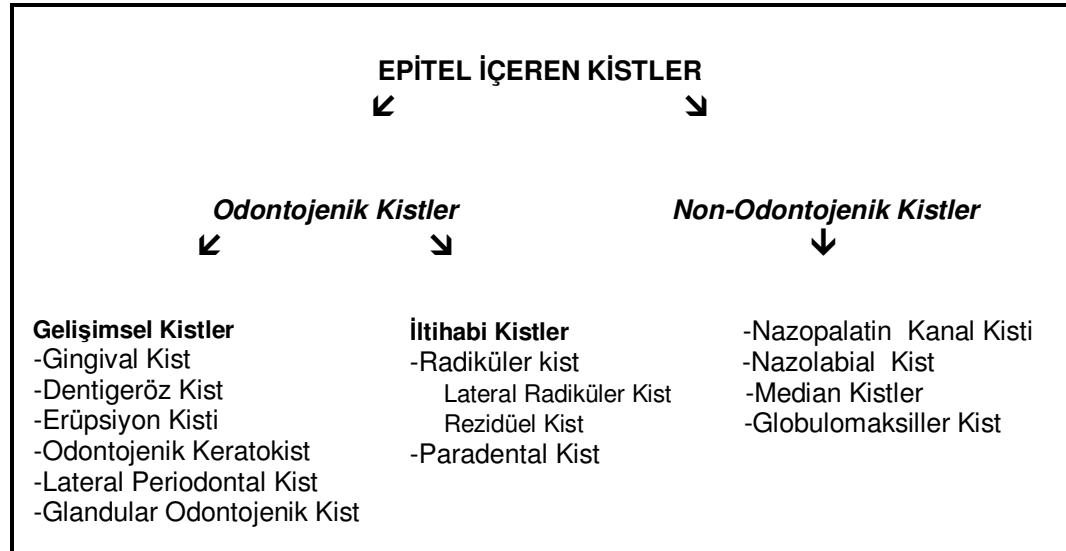
epitelinde iNOS, HSP27 ve HSP60 seviyelerinin incelenmesidir. Böylece, NO ile bazı ısı şok proteinlerinin, sağlıklı ağız dokularındaki varlığı, normal ve patolojik durumlardaki miktarları tespit edilerek, NO ve bu proteinlerin kist patogenezindeki rolü araştırılacaktır. Sonuç olarak patogenezin anlaşılması ile kist oluşumuyla ilgili bilgilere katkıda bulunulması ve kist tedavisinde yeni seçeneklerin oluşturulması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Odontojenik Kistler

Kist, içi sıvı veya yarı sıvı materyalle (hava, hücrel ürünler) dolu, çevresi epitelle çevrili patolojik boşluk olarak tanımlanır.¹⁻³ Çene kemikleri, vücutta epitelin en fazla bulunduğu bölge olduğundan, kistler en sık burada gözlenmektedir.²⁻⁴ Maksilla, mandibula ve perioral bölgenin kistleri; insidansları, histogenezleri, davranışları ve tedavileri açısından birbirlerinden farklılıklar gösterirler.^{1,12,13} Bugüne kadar kistin lokalizasyonu, dişlerle olan ilişkisi, döşeyici epitelin kökeni ve kistin yapısal karakteri gibi özellikler göz önünde bulundurularak çeşitli sınıflandırmalar yapılmıştır.^{2,3,14,15} 1992 yılında DSÖ tarafından bildirilen^{1,16} kist sınıflandırması, bazı yazarlar tarafından yeniden düzenlense de bugün için geçerliliğini korumaktadır. Sınıflandırma Tablo 1’de görülmektedir.

Tablo 1: Çenelerde görülen kistlerin sınıflandırması.¹



Odontojenik kistler, kemik dokuda en fazla destrüksiyona neden olan lezyonlar olmalarına rağmen, kistlerin gelişimiyle ilgili henüz

aydınlatılamayan noktalar bulunmaktadır.⁴ Diş oluşumunda rol alan epitel dokudan üç farklı artık doku kalır ve bu artık dokular odontojenik kist gelişmesinden sorumlu tutulmaktadır.¹³ Bunlardan ilki, dental laminadan arta kalan Serre epitel artıklarıdır. Dişetinde ve kemik içerisinde küçük adalar ve kümeler halinde yer alan, kübik epitel yapılı bu artıklar; odontojenik keratokist, glandular odontojenik kist, periodontal kist ve gingival kistlerin oluşumunda rol alır.^{4,17} İkinci artık doku, mine organından köken alan, sürmemiş dişin kronunu örten ve diş sürerken üzerindeki oral epitel ile birleşinceye kadar kronla sıkı bir ilişki içinde olan mine epitel artıklarıdır ve dentigeröz kist gelişiminde rol alır. Üçüncü artık doku ise periodontal ligament içinde Hertwig kök kılıfından arta kalan Malassez epitel artıklarıdır ve radiküler kistlerin gelişiminde rol alır (Tablo 2).^{1,2,18}

Tablo 2: Çenelerde oluşan kistlerin epitel kökenleri.¹

Epitel Artığının Tipi	Epitel Doku Artıkları	Epitel Artıklarının Kökeni	Oluşan Kiste Örnek
Odontojenik artıklar	Malassez epitel artıkları	Hertwig kök kılıfı	Radiküler (periapikal) kist
	Mine epitel artıkları	<i>Enamel</i> organ	Dentigeröz (foliküler) kist
	Dental lamina artıkları (Serre epitel artıkları)	Mukoza ve <i>enamel</i> organ arasındaki bağlantı	Odontojenik keratokist Lateral periodontal kist Yeni doğanın gingival kisti Erişkinlerin gingival kisti Glandular odontojenik kist
Nonodontojenik artıklar	Nazopalatin kanal artıkları	Nazopalatin kanalı oluşturan yapının bir bölümü	Nazopalatin kanal kisti (insisiv kanal kisti)

Kistler genellikle asemptomatikler, yavaş büyürler ve büyük hacimlere ulaşabilirler. Bulundukları bölgedeki dişlerde rezorbsiyon, yer değişikliği, erüpsiyonda gecikme ile kendilerini belli edebilirler. Genellikle

vestibül kemikte ekspansiyona neden olan kistler, nadiren patolojik fraktürlere veya enfekte olduklarında sellülit ve osteomiyelite neden olabilirler. Büyük hacimlere ulaşan kistlerde, komşu sinirlere baskı sonucu hissizlik oluşabilir.^{1,2,13}

Odontojenik kistler, radyolojik muayenede tipik olarak etrafı genellikle radyopak sınırlı radyolüsent görüntü verirler. Kist etrafındaki radyopak çizgi yavaş büyümekte olan ve çevresinde reaksiyonel kemik yığılımı olan kistlerde vardır. Yeni oluşan ve hızlı büyüyen kistlerde radyopak sınır izlenmeyebilir. Uniloküler ve multiloküler görüntü verebilen kistler, büyük hacimlere ulaştıklarında, radyografide inferior alveolar sinirde, maksiller sinüste ve burun tabanında yer değişikliği gösterebilirler. Kistlerin radyolojik olarak değerlendirmesi, periapikal, oklüzal, panoramik, anteroposterior ve lateral filmler ile en az iki yönden görüntü alınarak yapılmalıdır. Büyük hacimli kistlerde anatomik komşulukların daha iyi değerlendirilebilmesi için bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme tekniklerinden sıklıkla yararlanılmaktadır.²

Kist şüphesi olan lezyonlara yaklaşımda fiziksel ve radyolojik muayeneyi takiben aspirasyon; büyük hacimli kistlerde biyopsi basamakları izlenmelidir. Aspire edilen materyal hekime lezyonun kist olup olmadığı konusunda fikir verir. Kist sıvısı saydam, saman sarısı renginde, parlak kolesterin kristalleri (özellikle odontojenik keratokistte) içeren bir sıvıdır.^{1,2,18} Kist sıvısı berrak ise dentigeröz kist düşünülür ve eksizyonel biyopsi yapılabilir; aspirasyon sıvısı opak ve peynirimsi ise keratokist olma olasılığı yüksektir ve insizyonel biyopsi yapılır.^{2,3,18}

Kistlerin tedavisi dekompresyon, marsüpyalizasyon veya enükleasyon tekniklerinden biriyle veya tekniklerin beraber kullanılmasıyla

yapılır.^{19,20,21}

Dekompresyon, patolojik fraktür gibi komplikasyon riski olan vakalarda, kemik rejenerasyonunu başlatıp, kist boyutlarını küçültmek amacıyla, kistin küçük bir insizyonla açıldıktan sonra içeriğinin aspire edilmesi, irriye edilmesi ve diren yerleştirilmesi işlemidir. Minimal invaziv bir işlem olması, tedaviye hemen başlanabilmesi, kistin boyutlarını küçülterek komplikasyonları azaltması gibi avantajları olmakla birlikte, dikkatli bakım yapmayı gerektirdiği ve tam olarak histopatolojik inceleme yapılamaması riski taşıdığı için tercih edilen bir yöntem değildir.^{2,22}

Marsüpyalizasyon, kist kapsülünün bütünüyle çıkartılmayıp, kistin duvarına cerrahi olarak bir pencere açılması ve bu açıklığın kavite küçülüp opere edilebilecek boyuta gelene kadar obtüratör veya protezlerle korunduğu cerrahi yöntemdir.^{2,20-22} Büyük boyutlu kistlerde anatomik yapılara yakınlık nedeniyle oluşabilecek komplikasyonları engellemesi açısından avantajlı olan bu yöntemde, oluşturulan pencerenin açık tutulması ve boşluğun temiz kalmasının sağlanması uzun süren zahmetli bir süreçtir.^{2,20,21}

Enükleasyon, kistlerin tedavisinde en sık kullanılan, kist epitelinin tamamen çıkartılması yöntemidir.¹⁹⁻²² Teorik olarak kist epitelinin tek parça halinde kaviteden çıkartılması hedeflense de, epitelin fragil olduğu durumlarda veya diş köklerinin arasından çıkarılması mümkün olmadığında, epitel parçalanabilir. Nüksü önlemek için parçalanmış tüm epitel artıklarının kaviteden uzaklaştırılması gerekir.²⁰⁻²³ Enükleasyon yöntemi, tek aşamalı olması ve tümüyle çıkartılan kist epitelinde histopatolojik incelemenin daha güvenli yapılabilmesi gibi avantajları taşır. Fakat, kavitede oluşan pıhtının enfekte olması, epitel artıkları kaldığında

kistin nüks edebilmesi, büyük kistlerde cerrahi sırasında komşu anatomik yapılara zarar verilebilmesi ve spontan kemik fraktürlerinin oluşabilmesi gibi dezavantajları da bulunmaktadır.^{2,22}

Burada, sınıflandırmada yer alan kistlerden sadece bu çalışmaya dahil edilen, radiküler kistler, dentigeröz kistler ve odontojenik keratokistler kısaca anlatılacaktır.

2.1.1. Radiküler Kist

Radiküler kistler, çene kemiklerinde en sık görülen kistlerdir. 30 ve 60 yaş arasında görülme sıklığı artan radiküler kistler, teorik olarak dişlerin erüpsiyonunu izleyen her yaşta görülebilmektedir. Çoğunlukla maksilla anterior bölgede gözlenirler, bu lokalizasyonu maksilla posterior, mandibula posterior ve mandibula anterior bölge izlemektedir. Erkeklerde kadınlara oranla daha fazla rastlanmaktadır.^{1-3,18,24}

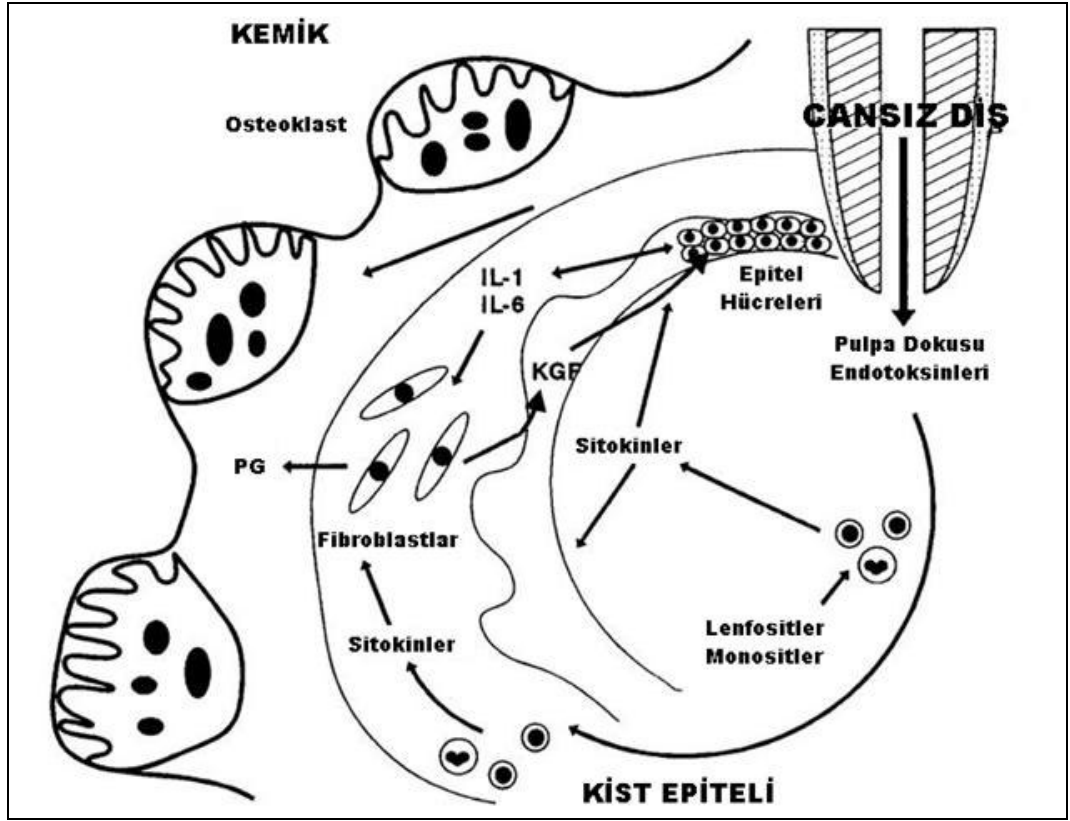
Radiküler kistler, genellikle asemptomatikler ve rutin muayene sırasında teşhis edilirler. Kemik rezorbsiyonuna neden olmakla birlikte genellikle ekspansiyona neden olmazlar. Ayırıcı tanısında vital olmayan dişin varlığı önem taşımaktadır.^{1,3,18}

Radyografik olarak, kaynak olan dişin kök ucuyla ilişkili, etrafı radyopak sınırla çevrili, oval veya yuvarlak şekilli radyolüsensi şeklinde gözlenirler. Uzun süreli kistlerde, kaynak olan diş ve kiste komşu dişlerin kök uçlarında rezorbsiyon gözlenebilir.^{1,18,24}

Radiküler kistlerin tedavisi, dişin ve lezyonun durumuna göre; 2mm'den küçük kistlerde sadece endodontik tedavi; endodontik

tedavi ile birlikte apikal rezeksiyon veya dişin çekimi ve lezyonun küretajı yöntemleriyle yapılmaktadır.^{1,2,22}

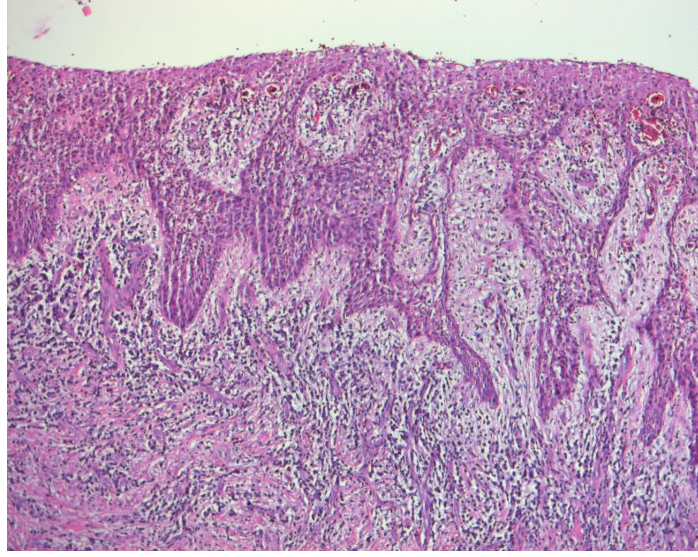
Kistler içinde patogenezi en iyi tanımlanmış kist olan radiküler kist, pulpa enfeksiyonunu ve nekrozunu takiben oluşan periapikal enflamasyon ve sonrasında oluşan kist formasyonu ile meydana gelir.⁴ Başlangıç aşamasında pulpa enfeksiyonu ve enflamasyonu kök ucu periodontal bağ dokusuna ulaşınca, burada iltihabi granülasyon dokusunun, yani periapikal granülomun oluşumuna neden olur. Periapikal granülomun çevresinde bulunan sitokinlerden zengin doku, Malessez epitel artıklarını proliferasyon için uyarır. Epitel proliferasyonunun sonucu olarak kist oluşur ve tüm yönlere doğru gelişmeye başlar. Kist kendisini çevreleyen kemik dokuyu, osteoklastların fonksiyonu aracılığıyla rezorbe ederek genişler. Yapılan çalışmalar, kist bağ dokusundaki enflamatuvar hücrelerden osteoklastları stimüle eden PG (özellikle PGE₂), IL ve immünglobülinlerin salgılandığını göstermektedir.^{3,4,25-27} Kist içerisinde, dejenere olmuş epitel ve bağ dokusu elemanlarından ve iltihap hücrelerinden arta kalan maddeler, serum proteinleri, su, elektrolitler ve kolesterol kristalleri vardır. Bol protein içeren kist sıvısının ozmotik basıncı yüksektir ve bu nedenle doku sıvısını çeker. Sonuç olarak, bölge anatomisinin izin verdiği ölçüde kist büyür (Şekil 1).^{1,3,17,24}



Şekil 1: Radiküler kistlerde kemik rezorpsiyonu.⁴

Radiküler kistler, histolojik olarak tamamı ya da bir kısmı nonkeratinize çok katlı yassı epitel ile döşeli kist duvarında, yoğun enflamatuvar infiltrasyon ile karakterizedir (Resim1). Kist duvarının kalınlığı; kistin yaşı, gelişim evresi ya da enflamasyon yoğunluğuna göre değişir. %2 oranında keratin formasyonu izlenir. Keratin yapısı genellikle ortokeratin yapıda olsa da nadiren parakeratin yapısı da bulunur, fakat parakeratin yapısı gözlenen kist, morfolojik olarak odontojenik keratokistten tamamen farklıdır.^{1,3,24}

Enflamatuvar infiltrat, proliferen epitel hücrelerinde baskın olarak polimorfonükleer lökosit iken, komşu kist duvarında kronik enflamatuvar hücreler ile karakterizedir. Kist genişledikçe duvar daha az enflame ve daha fazla fibrotik yapı kazanır.^{1,3,24}



Resim 1: Non-keratinize hiperplastik çok katlı yassı epitel ile döşeli radiküler kistin bağ dokusunda yoğun enflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmektedir. (H&Ex100)

Radiküler kistlerin yaklaşık %10'unda, epitelde gözlenen Rushton hyalin cisimcikleri fibröz kapsülde çok seyrek bulunur. Kistin bağ doku duvarında eritrositlerin yıkımı sonucu kolestrol kleftleri, eski kanama odaklarının göstergesi olan hemosiderin pigmenti ve yeni kanama odakları bulunur.^{1,3,24}

2.1.2. Dentigeröz Kist (Foliküler Kist)

Dentigeröz kistler, dişlerin oluşumu sırasında geriye kalan mine epitel artıklarının proliferasyonu ile oluşmaktadırlar.^{1,2,18,28-30} İlk kez 1853 yılında Paget tarafından “dentigeröz kist” terimi kullanılmıştır ve uzun süre bu terim tüm dental orijinli kistlerin ortak adı olmuştur.³¹

Dentigeröz kistler, tüm odontojenik kistler arasında radiküler kistlerden sonra ikinci sıklıkta, yaklaşık olarak %22,3- 24 oranında gözlenirken gelişimsel kistler arasında en sık görülen kistlerdir.^{1,3,28-31} Hemen her zaman gömülü bir dişin kronu ile ilişkili olan dentigeröz kistler, en sık mandibular 3. molar ve maksiller kanin dişlerin kronlarıyla birlikte

görülürler. 2. ve 3. dekat en sık görüldükleri yaş aralıklarıdır. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık gözlenirler.²⁸⁻³¹

Küçük boyutlu dentigeröz kistler genellikle semptom vermezler; rutin radyografik muayene sırasında veya arktaki diş eksiklikleri nedeniyle teşhis edilirler.^{1-3,28-30} Radyolojik olarak gömülü diş kronu ile ilişkili ve kronu sarar tarzda, normal foliküler genişlik olan 3-4 mm'yi aşan, iyi sınırlı, sklerotik marjini olan, radyolüsent, uniloküler görüntü verirler. Büyük boyutlara ulaştıklarında ekspansiyon, asemptomatik fasiyal şişlik, nervus alveolaris posterior parestezisi, patolojik fraktür, dişlerde yer değişikliği ve komşu dişlerde kök rezorbsiyonuna neden olabilirler. Ayrıca nadir olmakla birlikte kist epitelinden ameloblastoma, epidermoid karsinoma ve skuamoz hücreli karsinoma geliştiği bilinmektedir.^{1-3,18,28-31}

Tek odaklı dentigeröz kistler, en sık görülen gelişimsel kistlerken, çok odaklı dentigeröz kistler çok nadir görülür ve tipik olarak kleidokraniyal dizostozis ve Maroteaux-Lamy sendromu (mukopolisakkaridoz-tip 6) gibi gelişimsel sendromlarla ilişkilidir.^{32,33}

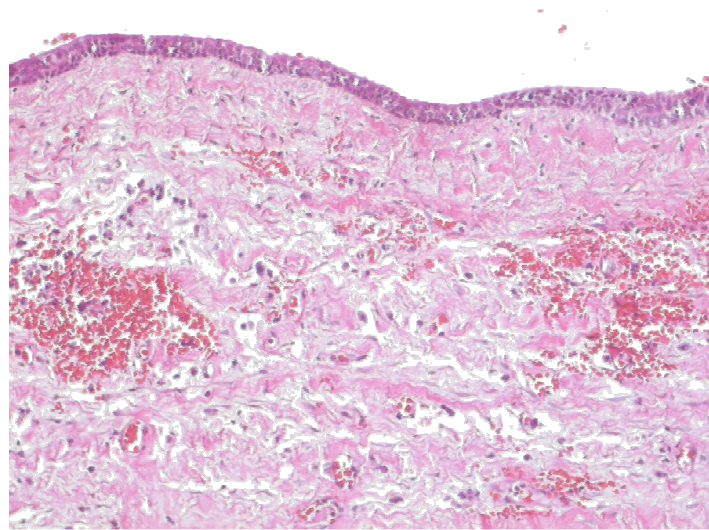
Dentigeröz kistlerin tedavisi kist kavitesinin boyutları, önemli anatomik yapılarla olan ilişkisi ve hastanın yaşı göz önünde bulundurularak, dekompresyon, marsüpyalizasyon veya enükleasyon tekniklerinden biriyle veya bu tekniklerin beraber kullanılmasıyla yapılır.^{1,2,19}

Dentigeröz kistin gelişim mekanizması halen tam olarak aydınlatılamasa da, dişin kronu ile onu çevreleyen folikül epiteli arasında doku sıvısının toplanması ile ozmotik basınç oluşması sonucu kemik yıkımının gerçekleştiği düşünülmektedir.²⁻⁴ Kistlerin bağ doku duvarında ve epitelinde bulunan büyüme faktörleri ve sitokinler gibi kemik rezorbsiyonunu stimüle eden faktörlerin uyarılmasına neyin neden olduğu

netlik kazanmamıştır (Şekil 2). Sonuç olarak, dentigeröz kistin patogeneğinde, erüpsiyon eylemi gösteren dişin folikülündeki venöz kan akımının engellenmesi ile dişle folikül arasında doku sıvısının toplanmasının rolü olduğu görüşü mevcuttur.^{3,4,34}

Dental folikülden köken alan, 3-4 sıralı yassı ve kübik hücre ile döşeli, genç fibroblast ve asit mukopolisakkaritten zengin ince fibröz duvar, dentigeröz kistlerin tipik histolojik özelliğidir (Resim 2). Karakteristik olarak epitel keratinizasyon göstermez. Kistin fibröz duvarında enflamatuvar infiltrat yer alabilir. Yoğun şekilde enflamasyondan dolayı epitel devamlılığı kesilebilir veya radiküler kiste benzer prolifer bir görünüm kazanabilir. Epitelde bazen mukus veya silyalı epitel metaplazisi görülebilir.^{1,3,24,35}

Dentigeröz kistlerde enflamasyona cevap olarak veya nadiren enflamasyonun olmadığı alanlarda, epitelde tomurcuklanmalar izlenir. Ayrıca kist duvarında restler, adalar ve odontojenik epitel artıkları sıklıkla bulunur.^{1,3,24,35}



Resim 2: 3-4 sıralı odontojenik epitel döşeyiciliği gösteren dentigeröz kist bağ dokusunda enflamasyon olmaması durumu izlenmektedir. (H&Ex100)

2.1.3. Odontojenik Keratokist (Keratokistik Odontojenik Tümör)

Çenelerin odontojenik kökenli kistlerinden olan odontojenik keratokist, ilk kez 1945 yılında, mine oluşumu ile ilişkili olarak geliştiği düşünülerek, Robinson tarafından “primordial kist” olarak tanımlanmıştır. Günümüzde kullanılmayan bu terim, bu kistler için keratinizasyonun farklı olduğunu belirten Philipsen tarafından, 1956 yılında “odontojenik keratokist” olarak kullanılmıştır.^{31,36} 1963 yılında ise Pindborg, Philipsen ve Henriksen tarafından lezyonun histopatolojik özellikleri tarif edilmiştir.^{1,31,37} 1992 yılında odontojenik kistler sınıflamasında yer alan parakeratinizasyon gösteren odontojenik keratokist, DSÖ’nün 2005 sınıflamasında³⁸ benign odontojenik tümörler arasında “keratokistik odontojenik tümör” adıyla yer almaktadır. Terminolojideki bu değişikliğin sebebi, parakeratinizasyon gösteren odontojenik keratokistin benign kistik bir lezyondan çok neoplazi benzeri biyolojik davranış gösteriyor olmasıdır. Terminolojideki bu değişiklik, yoğun tartışmalara neden olsa da, odontojenik keratokistin tedavisinde herhangi bir değişikliğe sebep olmamıştır.^{38,39}

Tüm odontojenik kistlerin %5-15’ini oluşturan odontojenik keratokistler, her yaşta görülebilirler, fakat en sık 2. ve 3. dekatta gözlenirler. Erkeklerde kadınlara oranla daha çok görülen keratokist, %75 oranında mandibulada lokalize olur. Mandibulada 3. molar diş ve ramus bölgesi, maksillada ise 3. molar diş bölgesi en çok etkilenen alanlardır.^{1,3,36,37,40}

Odontojenik keratokist, klinik olarak diğer kistlerden çok farklı değildir; semptom vermeden geniş boyutlara ulaşabilir, fakat büyüme, keratokistlerde dentigeröz kistlerden farklı olarak kemiğin medullasını takip eder tarzdadır. Bu nedenle genellikle ekspansiyona neden olmazlar. Radyolojik olarak, radyolüsent görüntü etrafında, yavaş gelişmeye bağlı

olarak, belirgin radyoopak sınırlı olarak izlenirler. Tek odaklı olabildikleri gibi geniş kistlerde trabeküler yapıdan kaynaklanan çok odaklı görüntü oluşabilir.^{1,3,37}

Kist epiteli ortokeratinizasyon (stratum korneum tabakasındaki hücrelerin tamamen çekirdeklerini kaybetmiş olması) ve parakeratinizasyon (stratum korneum tabakasında çekirdekli hücrelerin bulunması) gösterebilir. Parakeratinizasyon gösteren tip keratokistte nüks oranı daha yüksektir. Kistin içeriği diğer kistlerden biraz farklı olarak peynirimsi kıvamda olabilir.^{1,3,36,41}

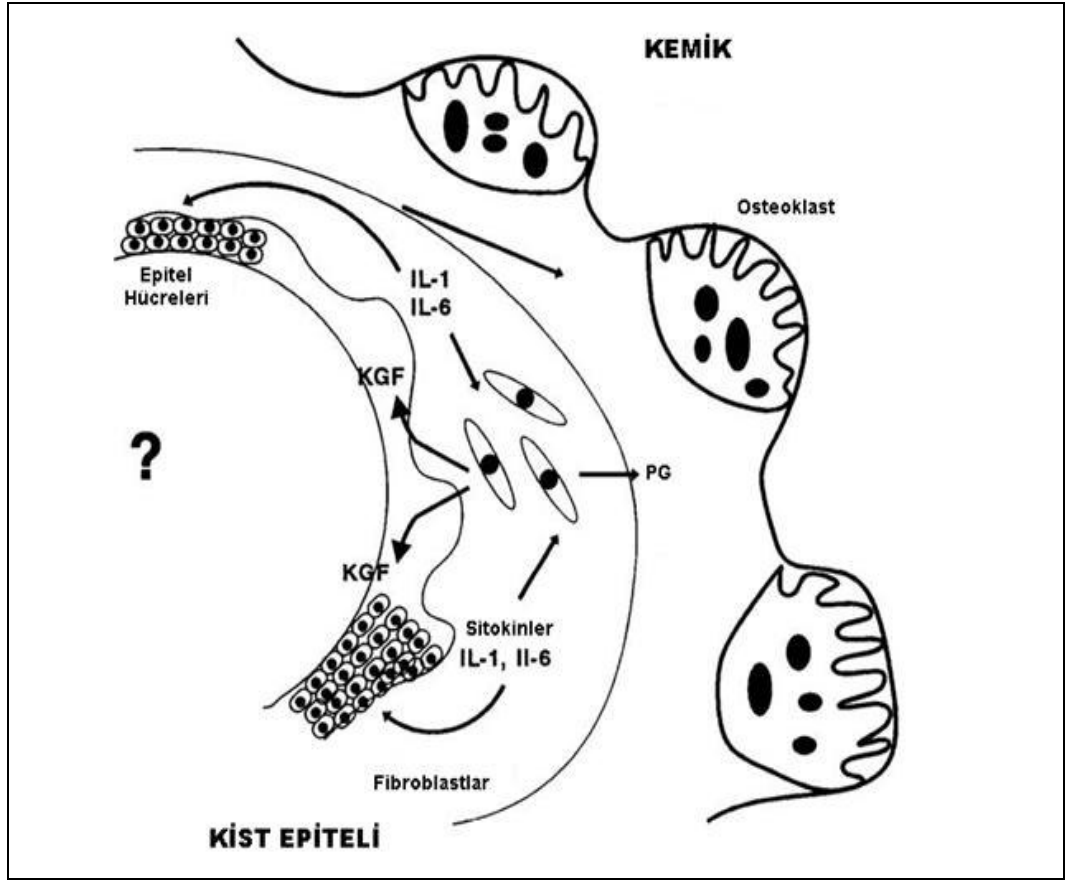
Odontojenik keratokist, histopatolojik karakteri, agresif davranış gösterme özelliği ve yüksek nüks oranıyla diğer kistlerden ayrılır. Tek odaklı keratokistlerin nüks oranı %10-30 arasında değişirken, çok odaklı keratokistlerde bu oranın daha fazla olduğu belirtilmiştir.¹⁸ Yapılan çalışmalarda keratokistlerin yüksek nüks oranı; kemiğin medullasını takip eder tarzda parmaksı çıkıntılarla büyümesi, uydu kistler bulundurması, zayıf ve frajil kapsülü olması, kortikal kemiği perfore edebildiği alanlarda yumuşak dokuya invaze olması gibi cerrahi işlemi zorlaştıran fiziksel davranış özelliklerinin yanı sıra, mitotik aktivitesinin yüksek olmasına, parakeratinizasyon gösterebilme özelliğine, bazı tümör özelliği kazandıran proteinleri bulunduruyor olmasına ve bazılarının sendromla ilişkili olmasına bağlanmaktadır.^{18,37,42,43}

Vakaların yaklaşık %5-7'sinde izlenen multipl kistler, nevoid bazal hücreli karsinoma veya Gorlin-Goltz sendromu ile ilişkili olabilir.^{18,23,35,44,45}

Odontojenik keratokistlerin tedavisi, temel olarak, marsüpyalizasyon ve enükleasyondur. Büyük boyutlara ulaşmış ve yumuşak dokuya invaze olmuş kistlerde rezeksiyon yapılmasını öneren

yayınlar bulunmaktadır.²¹ İnce duvarlı olduklarından ve büyük boyutlara erişebildiklerinden, parçalanmadan, bir bütün halinde çıkartılmaları zordur. Kalan artık kist dokusu nedeniyle oluşabilecek nüksü engellemek için cerrahi müdahale sonrası kist kavitesinin freze edilmesi, kemik duvarların Carnoy solusyonu ile yıkanması ve kriyocerrahi uygulanması gibi yöntemler önerilmektedir.^{23,46} Tedavide bu yöntemlerin uygulanması ile nüks oranında belirgin azalmanın olduğu gözlenmektedir. Keratokistler hangi tedavi uygulanırsa uygulansın yakın takip gerektirirler, çünkü uzun süre sonra oluşan nüks vakaları bildirilmektedir.^{20,23,46} Literatürde ameloblastomaya ve skuamoz hücreli karsinomaya dönüşüm gösteren vakalar rapor edilmiştir.^{47,48}

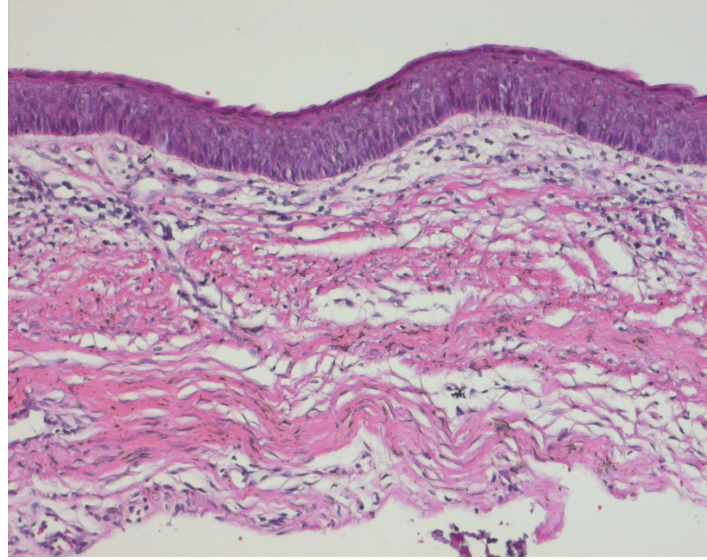
Odontojenik keratokistlerin dental lamina artıklarından köken aldıkları bilinmektedir, fakat hangi mekanizma ile oluştukları henüz netlik kazanmamıştır (Şekil 2).⁴ Odontojenik kist epitelinin mitotik aktivitesi diğer odontojenik kistlerden yüksek olmakla birlikte, keratokistlerde Bcl-2, MMP 2 ve 9, TGF, IL-1 α ve IL-6'nın artmış ekspresyonları saptanmıştır.^{1,4} Ayrıca diğer odontojenik kistlerde olmamasına rağmen, odontojenik keratokistlerde ve ameloblastomada p53 ve p63 proteini bulunduğu belirtilmiştir.⁴⁹



Şekil 2: Dentigeröz kistler ve odontojenik keratokistlerde kemik rezorpsiyonu.⁴

Odontojenik keratokistler, histolojik olarak retepeg içermeyen, 6-8 sıralı, keratinize, çok katlı yassı skuamöz epitel ile karakterizedir. %80-90 kadar vakada epitel, yüzeyinde nükleus kırıntıları bulunduran parakeratotik yapıdadır. Geri kalan oranda epitel, ortokeratotik yapı veya her iki keratin yapısı özelliğini birlikte gösterir. Parakeratotik tabaka gösteren epitel yüzeyi, dalgalı yapıdadır. Epitelin bazal tabaka hücreleri prizmatik ve /veya kübik olup, çit tarzında dizilim gösterirler (Resim 3). Yoğun bazofilik olan bu hücrelerin nükleusları bazal membrandan uzakta yerleşmişlerdir. Bu özellikleri, odontojenik keratokistleri, diğer keratinize kistlerden ayıran en önemli özellikleridir. Mitotik figürler bazal tabakada ve daha sıklıkla suprabazal tabakada izlenir. Bir çok kist kavitesi, dökülmüş keratin içeriği ile doludur.

Odontojenik keratokistin fibröz duvarı genellikle ince yapıda olup, mukopolisakkaritten zengin, mezenşimal bağ dokusuna benzeyen bir stromaya sahiptir.^{1,4,14,24,41}



Resim 3: Odontojenik keratokistte, yüzeyinde parakeratinizasyon bulunan, 6-8 sıralı, ince, rete içermeyen yassı epitelin bazal tabaka hücrelerinde, çit tarzında dizilim izlenmektedir. (H&Ex200)

Kist kapsülünde satellit - uydu kistler, epitel artıkları veya prolifer dental lamina görülebilir. Satellit- uydu kistler daima keratin ile doludur. Döşeyici epitel bazen bağ dokusuna doğru tomurcuklanma yapar. Uydu kist veya tomurcuklanmaların sendromik vakalarda daha sık izlendiği düşünülmektedir. Enflamatuvar hücreler sık izlenmez, lenfosit ve monositlerden oluşan hafif düzeyde infiltrasyon bulunabilir.^{1,4,14,24,41}

2.2. Nitrik Oksit

1980 yılında Furchgott ve Zawadzki⁵⁰ adlı araştırmacılar endotelden salınan ve düz kas endotel hücrelerinde gevşemeye neden olan molekülü keşfetmişler ve EDRF olarak tanımlamışlardır. 1987 yılında ise Moncada ve arkadaşları⁵¹ aynı etkileri NO'nun da yarattığını, EDRF'nin

NO ile aynı molekül olduğunu öne sürmüşlerdir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar sonucu EDRF ve NO'nun aynı bileşik olduğu kabul edilmiştir. 1992 yılında "yılın molekülü" olarak seçilen nitrik oksit, 1998 yılında araştırmacı Robert Francis Furchgott, Louis Ignarro ve Ferid Murad'a nobel ödülü kazandırmıştır.^{5,7,52} Bunun ardından birçok araştırmacı NO'nun sistemdeki rolü, seviyeleri, ölçme yöntemleri, fizyolojisi ve patofizyolojisi ile ilgili araştırmalar yayınlamıştır. Çalışmalar özellikle kalp, karaciğer, beyin ve akciğer dokularında yoğunlaşmaktadır.

NO, suda ve yağda çözünebilen, solüsyon içinde yarılanma ömrü 30 saniye olan, nitrit ve nitrata okside olabilen, renksiz, stabil, inorganik bir gaz olup, neredeyse bütün organ sistemlerinde bulunan, hem fizyolojik hem de patolojik olaylarda rol oynayan, çok kısa ömürlü bir bileşiktir.^{7,53-55}

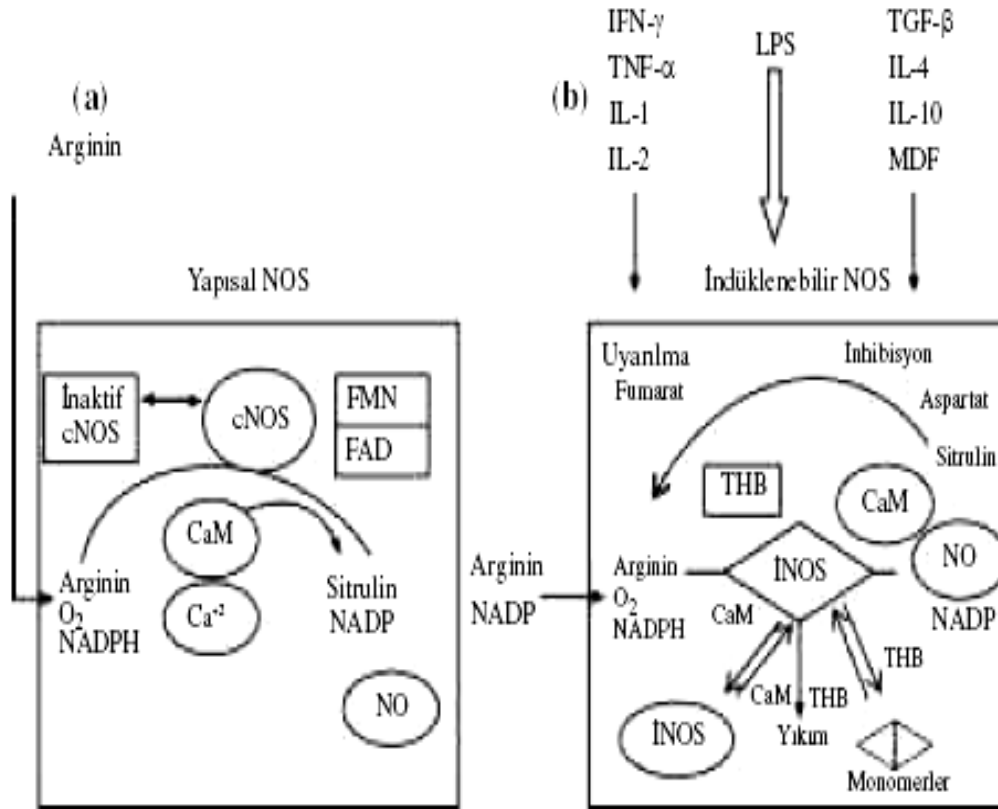
NO, L-arginin'den NOS ile L-sitrulin sentez edilmesi sırasında açığa çıkar.⁷ NOS enzimi nöronal (n), yapısal (e) ve indüklenebilir (i) NOS olarak üç gruba ayrılır. Enzimler farklı genler tarafından üretilir. NO, fizyolojik olaylarda kullanılmak üzere sinir, akciğer, pankreas dokusunda bulunan nNOS ve endotel hücrelerinde bulunan eNOS tarafından az miktarda; patolojik olaylarda rol oynamak üzere immünolojik uyarılarla indüklenebilir ve hemen hemen bütün çekirdekli hücrelerde bulunan iNOS tarafından bol miktarda oluşturulur.^{5,6,55,57-59}

(Tablo 3)

Tablo 3: NO sentezleyen enzimler .⁶⁰

NOS izoformları	Salınımı	Kaynak	Regülasyon	NO miktarı	Kromozom
Tip1-nNOS	Sürekli	Sinir hücreleri	Kalsiyum bağımlı	Düşük	12
Tip2- iNOS	İndüklenme	Makrofaj, damar endotel ve düz kası, immün hücreler, hepatosit, hava yolu epiteli	Sitokin, endotoksin ve oksidanlar tarafından indüklenme	Yüksek	17
Tip3-eNOS	Sürekli	Vasküler endotel hücreler, plateletler, mast hücreleri, nötrofiller	Kalsiyum bağımlı	Düşük	7

NO sentezi, NOS tarafından, NADP, FAD, FMN ve THB kofaktörleri ile gerçekleştirilir (Şekil 3(a)).^{58,61-63} eNOS ve nNOS, humoral, kimyasal ve mekanik olarak uyarılır ve kalsiyum ile CaM bağımlıdır. iNOS ise hücre kalsiyumundan bağımsız olarak, sitokin, endotoksin gibi faktörlerin indüklemesiyle sentezlenir. iNOS sentezi endotoksin, IFN- γ , IL-1, IL-2 ve TNF- α ile uyarılırken; glukokortikoidler, TGF- β , MDF, IL-4, IL-6, IL-8 ve IL-10 ile inhibe edilir (Şekil 3(b)).^{5,6,51,54,58,61-64}



Şekil 3: NO sentezi.⁵⁴

Bunun yanında iNOS ekspresyonu kanser tedavisinde kullanılan bazı bileşikler (*cisplatin* ve *taxol*) tarafından uyarılırken, siklosporin ve takralimus gibi bazı immünsüpresif ilaçlar tarafından inhibe edilir.⁶⁰

NO, oldukça etkili bir serbest radikaldir ve konsantrasyonuna bağımlı olarak protein, enzim ve DNA'da değişikliklere neden olur.^{5,51,60} Düşük konsantrasyonlarda nörotransmisyon, kan basıncının kontrolü, öğrenme ve hafıza gibi fizyolojik olaylarda görev yapan NO, yüksek konsantrasyonlarda hücrelerin korunmasında rol oynar. Bu nedenle septik şoktan depresyona kadar uzanan çeşitli medikal durumlarda varlığını gösterir (Tablo 4).^{5,7,51,60,65}

Tablo 4: NO değişimiyle ilişkili medikal durumlar.^{5,60}

.Hipertansiyon ve Hipotansiyon .Trombo-Embolik Hastalık .Septik şok .Bronkospazm .Akut Respiratuvar Distres Sendromu .Pulmoner Hipertansiyon .Renal Yetmezlik .İmmün Yetmezlik .HIV ile ilişkili Ensefelopati .İmpotans .Depresyon .Malignansi
--

Bileşiğin bilinen biyolojik fonksiyonu iki katagoriye ayrılır. Birincisi, damar düz kasında endotel kaynaklı gevşetici faktör olarak rol oynar, platelet agregasyonunu ve adezyonunu engeller ve nöronal iletimde görevlidir.^{7,66} İkincisi, aktive makrofajlardan yüksek oranda sentez edilerek, bakteri, virüs ve tümör hücrelerini yok edebilme yeteneğine sahip sitotoksik molekül olarak fonksiyon görür.^{53,66} NO, hücresel proteinlere, DNA ve lipidlere zarar verebilir ve bu durum hücre ölümü, doku yaralanması ve organ yetmezliğine neden olabilir.^{66,67} Bunların yanında NO mast hücreleri ile oluşan enflamasyonu engeller. iNOS iltihap bölgelerinde lökosit birikimini engelleyerek endojen antienflamatuvar etki gösterir.^{56,64} NO, süperoksit anyonları ile etkileşime girer ve enflamasyonda doku hasarında rolü olan peroksinitrit anyonları meydana gelir. Klasik bilgiler doğrultusunda, konağın defansı sırasında NO üretimi artar, ve yüksek NO konsantrasyonlarında bakteri, virüs, protozoa ve tümör hücrelerinin proliferasyonu azalır. NO, bu hücreler üzerinde sitotoksik etkiye sahiptir.^{56,59,64,68} iNOS'un inaktivasyonu ile mikroorganizmaların proliferasyonu hızlanmaktadır.^{51,56} NO'nun hem hücreler arası sinyal iletiminde görev yapması hem de sitotoksik bir ajan olması eNOS ve iNOS tarafından farklı yollarla salınması ile ilişkilidir.⁵⁸ NO bu sitostatik ve sitotoksik etkisini mikroorganizmaların yanı sıra konak

hücre üzerinde de gösterebilir. Bazı çalışmalar, NO sentez inhibitörlerinin hücreleri çeşitli tip yaralanmalardan koruduğunu belirtmektedir. Bu durum NO'nun bir taraftan vazodilatör ve koruyucu etkisi olmasına, diğer taraftan sitotoksik etkisi olmasına bağlanmaktadır.^{6,58,65}

Dokularda NO miktarını tespit edebilmek oldukça zordur. Çünkü NO çok kısa ömürlü bir gazdır ve oksidasyonla hemen nitrit ve nitrate dönüşme eğilimindedir. NO sentez eden enzimler ise NO'dan daha stabil bileşiklerdir ve ortamda NOS varlığı sonucu NO üretilir. iNOS, diğer iki NO sentez eden enzime oranla, enflamasyon alanlarında daha yoğun bulunur, dolayısı ile çalışmalarda iNOS'un tespiti, kolay ve güvenilir olması açısından tercih edilir.⁵³

Yıllar önce yapılan çalışmalarda, bakteriyel ürünlerin nonspesifik bir yolla kansere karşı direnci arttırdığı gösterilmiş ve bu durum makrofajların aktifleşmesine bağlanmıştır. Son çalışmalar bu nonspesifik immünitenin NOS etkinliğine bağlı olarak geliştiğini göstermektedir.⁵⁸ NO, enflamatuvar olaylar sırasında, bazı proenflamatuvar maddelerin salınımını uyarır ve siklooksijenaz 1 ve siklooksijenaz 2 yollarının etkinliğini artırır. Kronik ve akut tüm enflamatuvar olaylarda rol alan NO'nun kan damarları, makrofaj ve nötrofil kaynaklı olduğu düşünülmektedir.^{55,58}

NO nedeniyle oluşan DNA hasarı, apoptotik veya nekrotik hücre ölümüne kadar uzanabilmektedir.⁶⁷ Çeşitli sitokinler ve bakteriyel lipopolisakkaritler, enflamasyon alanında iNOS salınımını indükler. Yapılan çalışmalar, iNOS aktivasyonunun romatoid artrit ve periodontal hastalıklar gibi enflamatuvar hastalıkların patofizyolojik karakteriyle yakın ilişkili olduğunu göstermektedir.^{53,67} NO ve NO sentezleyen enzimler, enflamatuvar bir hastalık olan Behçet hastalığının patogenezinde de sıklıkla araştırma konusu olmuştur. Hastalıkta sirkülasyonda bulunan

sitokinlerin artışı, enflamatuvar hücre migrasyonu ve ardından karakteristik lezyon oluşumu gözlenmektedir. Sitokinlerin artışı aynı zamanda NO sentezini stimüle eder. NO'nun dokularda vazodilatasyon ve hemostaz sağlama etkisinden yola çıkılarak, hastalığın aktif periyodundaki damarsal problemlerde rolü olduğu düşünülmektedir.⁶⁹

NO, çeşitli organ ve dokularda olduğu gibi tükürük bezinde de sekresyonu kontrol etme fonksiyonuna sahiptir.⁵⁷ Ohashi ve arkadaşları⁶⁶ yaptıkları çalışmada oral liken planus ve rekürrent aftöz ülser hastalarının tükürük örneklerinde NO'nun sağlıklı dokuya göre anlamlı oranda yüksek olduğunu bildirmişler ve sonuç olarak tükürükteki NO seviyesinin sağlıklı doku fizyolojisini nasıl etkilediği tam olarak bilinmese de, tükürükte yükselen NO seviyesinin eroziv ve ülseratif lezyonların patogeneğinde rol oynayabileceğini belirtmişlerdir. NO'nun otoimmün bir hastalık olan Sjögren sendromunda oluşan asiner hücre atrofisi ve enflamatuvar hasarda da rolü olduğu düşünülmektedir.⁷⁰

Enflame periodontal dokularda da artmış iNOS aktivitesi ile NO sentezi olduğu rapor edilmiştir. Tükürük ve periodontal dokudaki NO'nun oral kavitenin patojen bakteriye karşı doğal savunma mekanizmasında rol oynamasına rağmen, aşırı miktardaki NO, periodontitiste doku destrüksiyonuna neden olabilir.⁵⁷ Matejka ve arkadaşları⁶⁸, periodontitisi olan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada iNOS ekspresyonunu sağlıklı dokuya oranla anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Önemli proenflamatuvar mediyatör olan NO'nun gingival enflamasyonla seyreden osteolitik proseste rolü olduğu düşünülmektedir. Aynı çalışmada enflamasyonda mediyatör olarak görev alan prostaglandinler ile NO seviyesi arasında belirgin bir paralellik olduğu bildirilmiştir. Çankal ve Özmeriç⁵⁷, NO'nun fazla salınımının periodontal dokularda doku yıkımına yardımcı olabileceğini vurgulamışlardır.

Elehi ve arkadaşları⁷¹, oral kandida lezyonları oluşturdıkları fare modellerinde yaptıkları çalışmada tükürüğün içerdiği NO'nun *Candida albicans*'ın kolonizasyonunda rol oynadığını ifade etmişlerdir.

NO'nun displazi ve karsinogenezisteki rolü de çok sayıda çalışma ile araştırılmıştır. Brennan ve arkadaşları⁷², tümör biyolojisinde NO'nun konsantrasyona bağlı olarak kompleks bir etki oluşturduğunu, bu etkinin tümörün inhibisyonundan provakasyonuna kadar geniş bir spektrum gösterdiğini ifade etmişlerdir. Yaptıkları immünohistokimyasal incelemede, iNOS seviyesi yüksek olan vakalarda, lenf nodu metastazının anlamlı derecede arttığını bildirmişlerdir. NO'nun apoptozis üzerine etkisinin, bileşiğin konsantrasyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Fakat NO'nun, hangi konsantrasyonda premalign lezyonun malign transformasyonunda rol oynayabileceği veya apoptozisi engelleyip tümör gelişimine neden olabileceği bilinmemektedir.⁶²

Brennan ve arkadaşları⁷³, yaptıkları diğer bir çalışmada tüm oral displazi vakalarında iNOS tespit etmişler, tümörün agresifliği ile iNOS aktivasyonunun paralel hareket ettiğini ve tümöre komşu sağlıklı epitelyal dokularda iNOS aktivasyonunun gözükmediğini belirtmişlerdir. Oral epitelyal displazi vakalarında yaptıkları başka bir çalışmada, NO aktivasyonu artışıyla tümör süprese edici p-53 geni arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir.⁷⁴ Yapılan çalışmalarda, NO konsantrasyonu; malign dokularda, sağlıklı dokulara ve premalign lezyonlara oranla oldukça yüksek bulunmuştur.^{62,63,75} Bu durum bileşiğin bazı tümörlerin angiogenezi ve invazyonunda rolü olabileceğini düşündürmektedir.⁷⁵

NOS izoformlarının ekspresyonu benign ve malign tükürük bezi tümörlerinde de artış göstermektedir.⁵⁷ Yapılan çalışmalarda Warthin tümörünün epitelinde ve pleomorfik adenomada iNOS ekspresyonunun

oldukça yüksek olduğu rapor edilmiştir.⁷⁶⁻⁷⁸

Organizmada birçok aktivitede rol alması nedeniyle NO ve NO sentez eden enzimler, fizyopatolojisi araştırılan her patolojik durumda üzerinde durulan araştırma konularıdır. Çok kısa ömrü nedeniyle NO, sentezlendiği dokulardan çok uzağa difüze olamaz. Bu durum, NO'nun lokal olarak lezyon içinde sentezlendiğini düşündürmektedir. Brennan ve arkadaşları⁶⁰, 2003 yılında yayınladıkları "Oral hastalıklarda NO'nun rolü" başlıklı makalelerinde periodontal hastalıklarda, oral kanser ve displazide NO'nun rolünün açıkça anlaşıldığını fakat odontojenik kistlerde farklı patolojik gruplar arasında NO'nun rolü üzerinde henüz bir çalışma yapılmış olmadığını belirtmişlerdir. Bu nedenle NO'nun kist oluşumunda kemik yıkımına sebep olup olmadığının tam olarak aydınlatılamadığını vurgulamışlardır.

2.3. Isı Şok Proteinleri

Isı şok proteinleri, ilk kez 1962 yılında Ritossa ve arkadaşları tarafından, ısı artışının, meyve sineği, *Drosophila melanogaster*'in tükürük bezi kromozomlarında şişmeye neden olması sonucu tespit edilmiş; 1974 yılında da Tissieres ve arkadaşları tarafından "ısı şoku ile artan gen ürünü" olarak adlandırılmışlardır.^{8,11} Keşfedildiklerinde sadece ısı artışı ile sentezlendiği düşünülen proteinlere "ısı şok proteinleri = *heat shock proteins* = HSP" adı verilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda HSP'nin, ısı artışı dışında anoksi, oksitleyici ajanlar, enfeksiyonlar, ağır metaller, alkol ve iskemik reperfüzyon yaralanmaları gibi çeşitli stres faktörlerine karşı da cevap olarak arttığının tespit edilmesi, "stres proteinleri" olarak da adlandırılmalarına neden olmuştur (Tablo 5).^{9,10,79,80}

Tablo 5: HSP sentezine neden olan faktörler.⁸⁰

Çevresel stress koşulları	Patofizyolojik stres koşulları	Normal koşullar
*Isı *Ağır metaller *Organikler *Oksidanlar *UV ışınları *Alkol, etanol	*Mikrobiyal enfeksiyonlar *Doku travmaları *Genetik lezyonlar	*Hücre döngüsü *Embriyonik gelişim *Hücre farklılaşması *Hormonal stimülasyon

HSP, fonksiyonları ve moleköl ağırlıklarına göre sınıflandırılmış ve adlandırılmışlardır. Bu sınıflandırmaya göre HSP; küçük HSP ailesi, HSP40, 60, 70, 90 ve 110 olarak ayrılmaktadır (Tablo 6).^{8,9,80}

Tablo 6: HSP'nin hücre içi lokalizasyonları ve fonksiyonları.⁸⁰

HSP ailesi ve üyeleri	Hücre içi lokalizasyonları	Hücre içi fonksiyonları
Küçük HSP ailesi $\alpha\beta$ - kristalin HSP27 HSP32	Sitoplazma Sitoplazma/nükleus Sitoplazma	Sitoiskeletsel stabilizasyonun ve aktin dinamiğinin sağlanması
HSP40 HSP40 HSP47	Sitoplazma/nükleus Endoplazmik retikulum	HSP 70 aktivitesinin düzenlenmesi, kollojenin işlenmesi ve/veya sekresyonu.
HSP60 HSP60 TCP-1	Mitokondri Sitoplazma	Proteinlerin düzgün katlanması.
HSP70 HSP70 Grp 78 mt HSP70-Grp 75	Sitoplazma/nükleus Endoplazmik retikulum Mitokondri	Katlanamamış proteinlerin agregasyonunun engellemesi, ATP'nin bağlanması, HSF1 aktivitesinin azaltılması.
HSP90 HSP90 HSP100/Grp94/Grp96	Sitoplazma Endoplazmik retikulum	Protein aktivitesinin düzenlenmesi, stressiz koşullarda HSF1salınımının kontrol edilmesi.
HSP110 HSP110 HSP105	Sitoplazma/nükleol Sitoplazma	Termal tolerans sağlanması, proteinlerin yeniden katlanması.

HSP, tüm prokaryot ve ökaryot hücrelerde sentezlenen ve evrim boyunca en iyi korunmuş olan proteinlerdir.^{8,9,80} HSP'nin normal fizyolojik şartlarda hücresel dengenin devamının sağlanmasında, stres altında ise hücre hasarının engellenmesinde önemli rolleri vardır^{8,10,67}. Son çalışmalar, HSP'nin normal ve patolojik hücresel olaylarda önemli roller edindiklerini göstermektedir. Bu nedenle enfeksiyon hastalıkları, immünoloji, onkoloji ve otoimmünite gibi tıp alanlarında dikkat çekici araştırma konusu olmaktadır.¹⁰

HSP, hücre içinde mitokondri, nükleus, endoplazmik

retikulum ile sitoplazmada bulunur ve normal gelişimini sürdüren hücredeki total proteinin %5-10'unu oluşturur.^{9,80} Genellikle intrasellüler ortamda bulunan HSP, nekrotik olan hücre ölümlerinde, preinflamatuvar cevap sırasında ve fizyolojik olmayan doku yaralanmalarında ekstrasellüler ortamda da artış gösterir.^{8,9,81} HSP'nin intrasellüler konsantrasyonu; doğal proteinlerin katlanamaması, yanlış katlanması veya agregasyonu ve yeni sentez edilen doğal olmayan proteinlerin varlığında 2/3 oranında artış göstermektedir. Bu nedenle ekstrasellüler ortamda HSP artışı, enfeksiyonun veya hastalığın eliminasyonunda yardımcı olabilecek cevabın geliştirilmesinde, immün sisteme tehlike sinyali göndermenin önemli bir yoludur ve immün sistemi hasta hücrelerin yok edilmesi için harekete geçirir.^{9,11,81,82}

2.3.1. Isı Şok Proteinlerinin Görevleri

Isı şok proteinleri, hücre içinde öncelikle, şaperonluk olarak adlandırılan, hücre içi polipeptitlerin taşınması, katlanması, bağlanması ve yıkılması ile oligomerik proteinlerin toplanma, birleşme ve ayrılmasında görev alırlar.^{8,9} Bazı moleküler şaperonlar, katlanmamış proteinlere tutunarak, bu proteinlerin bozulmasını engelleyip protein kümeleşmeleri oluşturmalarını engellerler (örneğin: HSP70, HSP40). Bazı moleküler şaperonlar ise bozulmuş protein yapılarını yakalayıp, bu proteinlerin kimyasal enerji yardımıyla parçalanmalarını sağlarlar (örneğin: HSP60); yani şaperon olarak HSP, hücre proteinlerinin doğru şekilde, doğru yerde doğru zamanda bulunmasını sağlar.^{67,81}

Stres proteinlerinin fizyolojik fonksiyonları, hücre strese maruz kaldığında daha önemli hale gelir. Yüksek HSP seviyeleri sadece stresin başlangıç dönemlerinde görülür. Hücre ilk şoktan sonra yüksek ısıya maruz kalmaya devam etse bile, HSP seviyeleri düşmeye başlar ve

normal seviyelerine iner. Sonuç olarak HSP, hücrenin stres altındaki koşullara adaptasyon sağlamasına katkıda bulunur. Artmış HSP seviyeleri mRNA sentezine, stabilitesine ve bu durumun devamına yani hücrenin devamlılığına imkan sağlar. Fagositler de, kendi ürettikleri zararlı maddelerden korunmak için HSP'nin sentezinden faydalanırlar ve bu şekilde devamlılıklarını sağlarlar.^{79,83} Patojen organizmalar konakçı vücut ısı ile karşılaştıklarında da ani ısı değişikliğine maruz kalmış olurlar. Bu durum patojen organizmanın da HSP seviyelerinin artmasına neden olur ve bu sayede patojen organizma yeni konakçı ortamına adaptasyon sağlamış olur.⁸³ Yapılan çalışmalarda yüksek dozda stres proteinleri üreten mutantların, ısı ve oksidan ajanlara dirençli olduğu, buna karşılık stres proteinlerine ait genlerinde bozukluklar olan mutantların aktif makrofajların etkisine hassasiyet gösterdikleri tespit edilmiştir.^{79,83}

HSP, antijen sunumu, otoimmün hastalıklar ve tümör immünitesinde de yer alırlar.⁸ HSP, özellikle HSP60 ve HSP70 ailesinde yer alan proteinler, immünodominant moleküllerdir. Patojenik mikroorganizmaya karşı immün cevabın oluşturulmasında önemli olup, antikor üretimi ve T hücre aktivasyonunda yüksek immünojenik kabiliyete sahiptirler^{8,11}. Bu özellik tüm HSP'de bulunduğundan gerektiği durumlarda hem patojen mikroorganizmada hem de konakçı memeli hücresinde kendini gösterir. Burada dikkat çekilmesi gereken nokta ise bakteriyel ve memeli HSP aminoasit dizilimi arasında yaklaşık %50-60 oranında benzerlik bulunmasıdır.^{9,11,80} Bakteriyel HSP, insanda otoimmün T hücrelerini aktive eder, fakat bu benzerlik nedeniyle bakteriyel HSP'ye karşı gelişen reaksiyonlar, insan HSP homologlarına yönelebilir. Yapılan çalışmalarda da otoimmün hastalıklarda HSP artışı gösterilmektedir.^{9,11} Patojenlerin oluşturduğu stres proteinleri ile konağın ürettiği stres proteinleri arasındaki moleküler benzerlik nedeniyle, konakçı, patojen proteinlerin yabancı olduğunu fark etmeyebilir veya bir patojene ait stres proteinine devamlı olarak maruz kalıp hücrenin kendi savunma

mekanizmasını kırarak otoimmün hastalıklara neden olabilir. Bu şekilde, konakçının kendi stres proteinlerine ve çapraz reaksiyon veren diğer yapılarına karşı otoimmün cevaplar ortaya çıkabilir.⁷⁹ *Escherichia coli* (*E.coli*) ve bazı bakterilerin HSP65 proteinleri insaninkine benzer aminoasit dizilim motifine sahiptirler. Moleküler benzerliğin B hücre toleransının kırılmasında rolü olabileceği ileri sürülmektedir. Erken romatoid artritli hastaların periferik veya sinoviyal sıvı lenfositleri HSP60 peptidine artmış proliferatif yanıt gösterirler ve HSP60 proteinleri hastalığın başlamasına katkıda bulunabilirler.⁸⁴

Helicobacter pylori, HSP60 antijenine sahiptir. Behçet hastalığında *Helicobacter pylori*'nin gastrointestinal kanalda ülserlere neden olmasından yola çıkılarak, *Helicobacter pylori*'nin HSP60'ına karşı geliştirilen immün cevabın, Behçet hastalığının etyolojisinde rolü olabileceği düşünülmektedir.⁸⁵

Patojen mikroorganizmalarca yapılan HSP, çeşitli enfeksiyonların ortak aktivitesini oluşturarak immün cevap için ortak bir hedef teşkil edebilir. Böylece bir patojen tarafından üretilen stres proteinine karşı gelişen immünite, ilgisiz bir başka patojene karşı koruyuculuk sağlayabilir. Bu durum, bazı patojenler tarafından oluşturulan enfeksiyonlarda, enfekte kişilerin neden sadece bir kısmında hastalığın kliniğinin benzerlik gösterdiğini açıklayabilir. Bu nedenle bakteriyel stres proteinleri sınırlı derecede olmakla birlikte, geniş bir dizi patojene karşı etkin olabilecek aşılarda oluşturulmasında önemli olabilirler.⁸⁶

HSP tüm hücrelerde bulundukları gibi kanser hücrelerinde de bulunurlar ve tümöre karşı immün cevap geliştirilmesi ve kanser kemoterapisine karşı direnç oluşturulması ile ilişkilidirler. HSP düzeyinin artışı, hücreleri apoptozise karşı daha dirençli hale getirir. Kanser hücrelerinde bu durum hem hücrenin kendini korumasına, hem de

kullanılan ilaçlara karşı bir takım direnç mekanizmasının gelişmesine neden olur. Fakat bu proteinlerin güçlü immünojenik proteinler olması nedeniyle immün cevabın uyarılmasında da rol oynadıkları bilinmektedir. Makrofajların ve sitotoksik T lenfositlerin (CD8) yardımı ile tümöre karşı immün sistemin devreye girmesinde rol oynarlar.^{87,89} Yapılan bir çok çalışmada, kanser dokuları arasında HSP ekspresyonunun farklılık gösterdiği ve bu durumun prognozla ilgili ipucu olabileceği üzerinde durulmaktadır.⁸⁸⁻⁹³

Morimoto ve Morley⁹⁴, biyokimyasal çevresi ve gen dizisi insaninkine çok benzer olan saydam solucanlarla yaptıkları çalışmalarında, ısı şok faktörü fazla iletildiğinde, solucanların yaşam sürelerinin uzadığını, iletim engelliğinde ise bu sürenin kısaldığını rapor etmişlerdir. Bu bulgular ışığında, HSF ve HSP'nin organizmanın korunması ve yaşam süresi üzerinde olumlu etkileri olduğu sonucuna ulaşmışlardır.

Bir başka araştırma konusu, ısı şok proteinlerinin otoimmün hastalıklar, kanser ve enfeksiyon hastalıkları gibi durumlarda artan veya azalan ekspresyon düzeyinin hastalıkların prognozunda kullanılabilirliğidir. Yüksek HSP düzeyinin, hastalıklara karşı hücre savunma mekanizmalarının uyarılması, gen tedavisi ve şaperon düzenlenmesi gibi yeni tedavi yaklaşımlarında kullanılabileceği düşünülmektedir.⁷⁹

2.3.2. Isı Şok Proteini 27 (HSP27)

HSP27 (27-kDa HSP), küçük HSP ailesinin bir üyesidir¹⁰. Hem sitoplazma hem de nükleusda yer alır. Bu protein, termotoleransın yanı sıra epitel hücrelerinin diferansiyasyonunun düzenlenmesinde, yara iyileşmesi sırasında keratinositlerin migrasyonunda, apoptozisin engellenmesinde ve hücrelerin enflamatuvar mediyatörlerin

sitotoksitesinden korunmasında rol oynamaktadır.^{10,95} Ayrıca limitli de olsa ısı denatürasyonu karşısında enzimleri koruma yeteneğine sahiptir.⁹⁶ HSP27, kaspaz aktivasyonunu engelleyerek, sinyal yolunda düzenleme yaparak veya hücreleri korumada şaperonluk yaparak apoptozisi engeller.⁹⁷

HSP27'nin periapikal enflamatuvar lezyonlarda ve liken planusta epitel hücrelerinden lokal olarak salındığı gösterilmiştir.^{67,98,99} İyileşmekte olan yara dokusu, özofajit ve bazı deri lezyonlarında da HSP27 ekspresyonu artış göstermektedir. Bu durumda HSP27'nin yüksek ekspresyonunun enflamatuvar stresli durumlara karşı koruyucu fonksiyon gösterebileceğini işaret etmektedir.^{10,88,98,99}

Yapılan çalışmalar, hava yolu epitel hücrelerinde HSP27'nin alerjik enflamatuvar değişikliklere cevap olarak arttığını göstermiştir.¹⁰⁰

HSP27, sitotoksik strese karşı koruyucu etki gösterir. İn vitro çalışmalarda HSP27'nin fazla veya az salınımının malign transformasyonla ilişkisi gösterilmiştir.⁸⁸ Klinikopatolojik ve immünohistokimyasal çalışmalar da tümör hücrelerinde bulunan HSP27'nin, tümörün progresyonu ve klinik seyri ile ilişkisi olduğu görüşünü desteklemektedir.⁸⁸⁻⁹³

Ito ve arkadaşları⁹¹, dilin skuamoz hücreli karsinoması üzerinde yaptıkları bir immünohistokimyasal çalışmada, HSP27 varlığı ile yaşamsal periyot, tümörün safhası, lenf nodu metastazı veya histolojik derecesi arasında paralellik bulunmadığını rapor etmişlerdir. Gondaur – Edwards ve arkadaşları¹⁰¹ da servikal lenf nodu metastazı ve hastanın yaşam süresi açısından HSP27'nin prognostik değer taşımadığını belirtmişlerdir. Bununla birlikte, Mese ve arkadaşları¹⁰² oral skuamoz hücreli karsinoma üzerinde yaptıkları çalışmada hastanın yaşam süresi ile

HSP27 ekspresyon düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulunduğunu, bunun aksine lenf nodu metastazı ve histolojik derecesi arasında herhangi bir korelasyon bulunmadığını bildirmişlerdir. Yapılan bir çalışmada, Barret metaplazisi ve özefagus adenokarsinoması bulunan hastaların doku örneklerinde HSP27'nin sağlıklı mukozadaki HSP27 seviyesinden belirgin oranda düşük olmasına rağmen, özefagusun skuamoz hücreli karsinomasında yüksek olduğu bildirilmiştir.⁸⁹ Kawanishi ve arkadaşları¹⁰³ ise bu bulguların aksine özefagusun skuamoz hücreli karsinomasında HSP27'nin azalan ekspresyonunu rapor etmişlerdir.

Bazı çalışmalar, skuamoz hücreli karsinomanın sıklıkla premalign bir lezyondan geliştiğini işaret etmektedir.^{88,93,102} Premalign lezyonların transformasyonu beklenmeden eksizyonu önerilebilir, fakat geniş çaplı lezyonlarda bu durum cerrah için zorluk teşkil etmektedir. Bu nedenle lezyonun *marker*larının araştırılması, yüksek risk oranının tespit edilebilmesi için önem taşımaktadır.⁸⁸ Son çalışmalar HSP27'nin epidermal diferansiyasyonda rol oynadığını ve bu proteinin döşeyici epitelde bulunmayışının epidermal malignansiye işaret edebileceğini göstermektedir.^{88,93,102}

HSP27'nin ekspresyonu potansiyel malign veya preneoplastik lezyonların malign transformasyonu ile ilişkilidir, fakat bu ekspresyon düzeyi hücre tipleri ve dokular arasında farklılık göstermektedir.^{93,99} Leonardi ve arkadaşları⁸⁸ HSP27 ekspresyonunun normal ve enflame oral mukoza epitelinde artış gösterdiğini fakat oral displazide bu ekspresyonun çok düşük düzeylerde tespit edildiğini bildirmişlerdir. Oral skuamoz hücreli karsinomada ise HSP27 ekspresyonunun zayıf diferansiye alanlarda düşük, iyi diferansiye alanlarda yüksek düzeyde bulunduğunu bildirmişlerdir. Displazide HSP27'nin düşük ekspresyonu, bu dokuları mutojenik etkilere karşı daha hassas hale getiriyor olabilir ve bu durum epitelyal displazinin skuamoz

hücreli karsinomaya transformasyonu riskini yükseltebilir.⁸⁸ Bu nedenle özefagusun stratiye skuamoz epitelinde olduğu gibi oral mukozada da HSP27'nin bolca bulunması, oral mukozayı çeşitli zararlı ajanlara karşı koruyan hücresel mekanizma olabilir.⁸⁹ Sonuç olarak bu proteinin ekspresyon düzeyi malign transformasyon için erken uyaran olabilir.⁸⁸ Yüksek HSP27 düzeyinin, meme kanseri ve over kanserlerinde kötü prognozla ve kemoterapi rezistansı ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar vardır.^{102,104}

Özet olarak, HSP27 üzerinde yapılan tüm bu çalışmalar, proteinin ekspresyonu ile oral mukozanın histolojik ve patolojik bulguları arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Fakat bunun hangi hücrelerde, nasıl fonksiyon gördüğü henüz tam olarak açıklanamamıştır.

2.3.3. Isı Şok Proteini 60 (HSP60)

HSP60 (60-kDa HSP) ailesi (şaperonin), çoğunluğunu oluşturan mt-HSP60 ve %15-20 oranında bulunan st-HSP60'dan oluşmaktadır.^{8,105} mt-HSP60 monomer, heptamer ve tetradezomerlerin dinamik eşitlenmesinde varlığını gösterir. st-HSP60 aktin ve tibülin gibi sitoiskeletsel proteinlerin katlanmalarında rol alır.⁸ HSP60, vasküler endotelial hücrelerden adezyon molekülü *E-selection*, ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonunu; vasküler endotelial hücrelerden, kas hücrelerinden ve makrofajlardan da IL-6 salınımını indükler.⁹ Enflamatuvar olaylarda var olduğu bilinen bir proteindir. Liken planus ve kronik pankreatit gibi kronik olaylarda varlığı gösterilmiş olan HSP60'ın bir başka çalışmada da periapikal epitel hücrelerinden, enflamatuvar durum boyunca, enflamasyona karşı koruyucu olarak salındığı gösterilmiştir.^{98,105} Çalışmalar kısıtlı olmakla birlikte, HSP60'ın periapikal enflamatuvar lezyonlarda epitelyal proliferasyon ve hücre migrasyonu ile ilişkili

olabileceğini düşündürmektedir.^{10,67}

Behçet hastalığının etyolojisi ile ilgili son araştırmalar HSP60 ailesine bağlı ısı şok proteinleri üzerinde yoğunlaşmıştır. Yapılan çalışmalarda HSP'nin T hücre epitopu gibi fonksiyon göstererek ratlarda üveite neden olabileceği gösterilmiştir.¹⁰⁶

HSP60'ın romatoid artrit ve juvenil kronik artriatis hastalarının sinoviyal dokularında eksprese olduğu gösterilmiştir.^{8,11} Kronik ve dejeneratif özelliği bulunan tip 1 diabetes mellitus ve romatoid artritte, immün sistem hücreleri HSP60'ı tanır ve bu protein T ve B hücreli otoimmünite gelişmesinde rol oynar.⁸²

HSP60'ın multipl sklerozda da rolü olduğu bildirilmektedir. Kronik multipl sklerozda HSP60 ekspresyonu ve buna bağlı olarak serebrospinal sıvıda hüморal cevap oluştuğu gösterilmiştir.¹¹

İnsan HSP60'ının mikobakteriyel HSP60 ile %73'ten fazla aminoasit benzerliği vardır. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (*A.actinomycetemcomitans*) ve *E.Coli*den salınan HSP60'ın kemik rezorbsiyonunun potansiyel stimülatörü olduğu bilinmektedir.^{107,108} Aynı zamanda oral patojen olduğu bilinen *A. actinomycetemcomitans*'tan salınan HSP60'ın epitel proliferasyonunu arttırdığı da gösterilmiştir¹⁰⁷. Birçok çalışma HSP60'ın monosit, makrofaj, dendritik hücrelerin birbirlerini etkilemesinde proenflamatuvar özelliğini göstermektedir. HSP60, makrofajlardan IL-6 ile TNF- α ve NO salınımını indükler.¹⁰⁹

HSP60 ekspresyonunun over kanseri olan hastaların iyi prognozu ile; düşük HSP ekspresyonunun ise tümörün agresivitesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur.⁹⁰

Lebret ve arkadaşları⁸⁷, yaptıkları çalışmada, HSP60'ın azalan ekspresyonunun mesane kanserinin kötü prognozuyla ilişkisi olduğunu rapor etmişlerdir. Bu durum HSP60'ın immün cevapta potansiyel rolü olduğunu işaret etmektedir. HSP60 yoluyla immün cevabın uyarılması, HSP'nin immün tedavide kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Borsani ve arkadaşları¹¹⁰ yaptıkları çalışmada, periimplantitiste artmış HSP60 ve 65 düzeyini göstermişler ve sonuç olarak HSP'nin daha önce vasküler ve enflamatuvar durumlarda belirtildiği gibi, periimplantitisin prognozunda da biyolojik *marker* olabileceğini rapor etmişlerdir.

Özet olarak, yapılan çalışmalarda, enfeksiyon hastalıkları, otoimmün hastalıklar ve çeşitli kanser türlerinde HSP60 'ın varlığı gösterilmiştir ve bu hastalıkların teşhis ve prognozunda, HSP60 seviyesinin *marker* olarak kullanımı araştırılmaktadır.

2.4. Kistler, Nitrik Oksit ve Isı Şok Proteinleri

Enflamatuvar radiküler kistin patogenezi sırasıyla, pulpal nekroz, periapikal enflamasyon, kistin oluşması ve gelişmesi olarak bilinmektedir. Radiküler kist oluşumunu nekrotik pulpada bulunan yüksek konsantrasyondaki bakteriyel endotoksinler stimüle eder. Endotoksinler, çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olup, epitelyal hücreler için mitojen rol üstlenirler ve enflamatuvar hücreler ile çevreleyen konnektif dokudan sitokin üretimini stimüle ederler. Kistin büyümesi fibröz kapsül ve epitelin birbirlerini etkilemesiyle de ilişkilidir. Bu etkileşimle kollojenaz aktivite oluşur. Kistte bulunan fibroblastlar önemli derecede kollojenaz meydana getirirler ve sonuçta rezorbsiyonda rolü olan IL-1 ve IL-6 sentezlenir. Benzer şekilde granülomlarda TNF- α , IL-1 β ve PGE₂ salınır. Tüm kist sıvılarında bulunan IL-1 ve IL-6 sitokinleri, epitelyal hücre proliferasyonunu

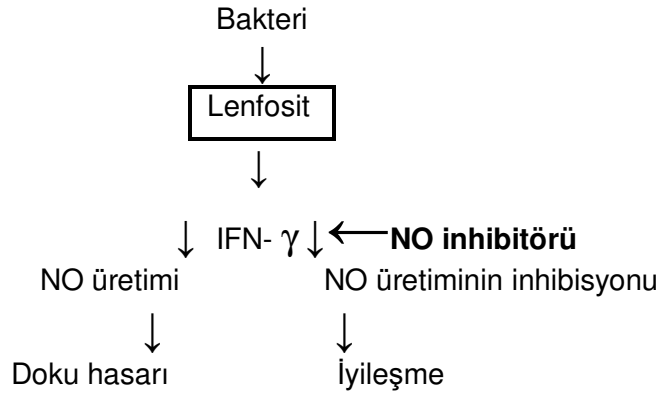
stimüle ederler.⁴

Endotoksinler, radiküler kist sıvısında yüksekken, keratokist ve dentigeröz kist sıvısında çok az bulunmaktadır. Tüm kistler PG, lökotrien ve IL-1, IL-6 sentez etme kabiliyetine sahiptir.⁴ Meghji ve arkadaşları⁴ yaptıkları çalışmada, enflamatuvar sitokinlerden IL-1, IL-6 ve TNF'nin epitelyal hücre proliferasyonunu stimüle ettiğini göstermişler ve radiküler kistin patogenezini de bu temele dayandırarak açıklamışlardır. Fakat keratokist ve dentigeröz kistler için stimüle edici ajanın ne olduğu bilinmemektedir. Keratokistin yüksek nüks oranının ve neoplastik değişim potansiyelinin nedeni de henüz bu sebeple açıklığa kavuşmamıştır. Farndon ve arkadaşları¹¹¹ yaptıkları çalışmada, hücre büyümesini kontrol eden 9. kromozomdaki tümör süpresör geninin yokluğu ile çenelerde multipl keratokistlerin görüldüğü Gorlin Goltz sendromu arasındaki ilişkiyi vurgulamışlardır. Dentigeröz kistlerin oluşumu ise gömülü dişin erüpsiyon prosesinin bozulması ile ilişkilendirilmiştir.⁴

Malassez epitel artıkları proliferatif olmamakla birlikte yapılan bazı çalışmalar enflamatuvar periapikal lezyonlarda proliferatif epitelin varlığını göstermektedir. Periapikal lezyonlarda epitelin proliferatif olmasının nedenleri tam olarak açıklığa kavuşmamıştır; sadece farklı tip immün sistem hücrelerinin lokal infiltrasyonuna bağlanmaktadır. Periapikal lezyonlarda çeşitli sitokin ve adezyon molekülleri üzerinde yapılan çalışmalar, epitel proliferasyon mekanizmasına ışık tutmaktadır, diğer yandan stres altındaki periapikal lezyonlarda epitelyal hücrelerin hayatta kalıyor olması netlik kazanmamıştır.¹⁰

Enfeksiyonun düzenlenmesinde rolü olduğu bilinen NO, periapikal lezyonlarda da yapılan az sayıda araştırma ile tespit edilmeye çalışılmıştır. Sitokinler ve bakteriyel lipopolisakkaritler ile sentezi uyarılan iNOS'un bu lezyonlarda yüksek oranda tespit edilmesi, kronik

enflamasyonun düzenlenmesinde iNOS'un rolü olabileceğini göstermektedir⁵³. IL-1 β ve TNF- α osteoklast aktive edici faktörlerdir ve aynı zamanda iNOS sentezini de uyarırlar. Bu sitokinlerin periapikal lezyonlarda kemik rezorbsiyonundan sorumlu tutuluyor olması, aynı rezorbsiyonda iNOS'un da rolü olabileceğini düşündürmektedir. Takeichi ve arkadaşları⁵³ radiküler kistlerde iNOS varlığını araştırmışlar ve IFN- γ üretimi ile ilişkisini incelemişlerdir. Çalışmada, sitokinlerin, iNOS'un sentezi ve aktivasyonunun kontrolünde önem taşıdığı vurgulanmıştır. Aynı çalışmada NO inhibitörleri kullanılarak periapikal lezyonların farmakolojik olarak tedavi edilebileceği hipotezi öne sürülmüştür. Hipotezde, lenfositlerden IFN- γ ve NO üretimi basamağında inhibitör kullanımının iyileşme sağlama olasılığı belirtilmiştir (Şekil 4).⁵³



Şekil 4: NO inhibitörleri kullanılarak periapikal lezyonun tedavi edilebileceği hipotezi.⁵³

NO'nun kemik yıkımı esnasında üretimi, yıkımdaki rolü ve yıkımı kontrol etme mekanizmasının anlaşılmasının, tedavi stratejisi geliştirebilmek açısından önemli olduğu belirtilmektedir.¹⁰ Suzuki ve arkadaşları⁶⁷, periapikal lezyonlardan aldıkları pulpa örneklerinde IL-8 ve NO seviyelerini araştırdıkları çalışmalarında, klinik semptomlar ile NO seviyesinin ilişkilendirilemediğini vurgulamışlardır.

HSP27'nin keratinositlerin farklılaşması, enflamatuvar mediyatörlerin sitotoksitesine karşı korunma ve apoptozisin engellenmesinde rol oynaması, periapikal lezyonun davranışını etkiler¹⁰. Leonardi ve arkadaşları¹⁰, yaptıkları bir çalışmada, HSP27'nin periapikal lezyonun epitel hücrelerinde immünoreaktif rol oynadığını göstermişlerdir. Fakat lokal enflamatuvar infiltratif ajanların bulunması, lezyonun doğal seyrinde HSP ile farklı ilişkileri olduğunu düşündürmektedir.

Epitel hücre artıklarının HSP27 ekspresyonu, hücre migrasyonu için düzenleyici fonksiyon ve periapikal enfeksiyonun strese maruz kalmasında da koruyucu fonksiyon görme ihtimalini güçlendirmektedir. Bundan başka epitel adaları, trabekülleri ve kist epitel duvarının bazı alanlarında HSP27'nin fazla salınımı gözlenmiştir. Bu durum lokal infiltratif ajanların bulunmasıyla ilişkili gözükmektedir. Bu bölgelerde HSP27'nin fazla salınımı enflamasyonu bulunan epitel hücreleri üzerinde bu molekülün tanımlanmış olan çoklu koruyucu etkisi ile ilişkilidir. HSP27'nin epitel hücrelerinden yoğun salınımı sitotoksik ajanlara rezistansı artırır ve nekrotik hücre ölümüne hassasiyeti azaltır. Bu fazla salınım epitelin kendi kendini nekrotik ve programlanmış hücre ölümünden (apoptozis) korumasına izin veriyor olabilir. Stresli durumların ortadan kaldırılması (endodontik tedavi gibi), HSP27 salınımını azaltabilir, bunun sonucu olarak epitelyal hücre ölümü gerçekleşip, iyileşmeye imkan tanınır.¹⁰

HSP60 salınımı da HSP27 ve iNOS gibi sitokinlerin salınımı ile ilişkilidir. Vasküler endotelyal hücrelerden, kas hücrelerinden ve makrofaj gibi enflamasyonda görev alan hücrelerden IL salınımını indükler.⁹ Enflamatuvar olaylarda var olduğu bilinen HSP60'ın periapikal epitel hücrelerinden enflamatuvar durum boyunca, enflamasyona karşı koruyucu olarak salındığı gösterilmiştir. Çalışmalar kısıtlı olmakla birlikte, HSP60'ın periapikal enflamatuvar lezyonlarda, epitelyal proliferasyon ve

hücre migrasyonu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

iNOS seviyesinin stres, enflamasyon ve enfeksiyona bağlı olarak arttığının gözlenmesi, benzer patolojik olaylarda HSP ve iNOS seviyelerinin paralellik gösterebileceğini düşündürmektedir.⁶⁵ Suzuki ve arkadaşları⁶⁷, periapikal enflamatuvar lezyonlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, iNOS'un tespitinin, dolayısıyla NO'nun üretilmiş olmasının ve HSP27 ile HSP60 varlığının, periapikal doku yıkımından, potansiyel kronik enflamasyondan ve belki de lezyonun ekspansiyonundan sorumlu tutulabileceğini düşündüklerini vurgulamışlardır.

Yapılan birçok çalışmada, HSP'nin azalan veya artan ekspresyonunun diagnozla ve prognozla bir şekilde ilişkili olabileceği vurgulanmaktadır.¹⁰⁷⁻¹¹⁰ Daha çok kanserli dokularda bu rolü gösterilmiş olan HSP, oral mukozal lezyonlar ve radiküler kistler üzerinde yapılan sınırlı çalışmada araştırılmıştır. Bugüne kadar radiküler kistler üzerinde benzer çalışmalar yapılarak NO seviyeleri ile HSP27 ve HSP60'ın varlığı araştırılmış olmakla birlikte farklı odontojenik kistlerde iNOS ve ısı şok proteinlerinin varlığının araştırıldığı herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada enflamatuvar ve gelişimsel kistler ile, kistler sınıfından tümör sınıfına alınan keratokistik odontojenik tümör arasındaki HSP ve iNOS seviyeleri ve doku artıklarından hangi indükleyici mekanizmayla geliştiği henüz bilinmeyen gelişimsel kistler ve keratokistik odontojenik tümörün gelişim mekanizması ve prognozunda HSP ve NO'nun sinyal proteini rolü araştırılacaktır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

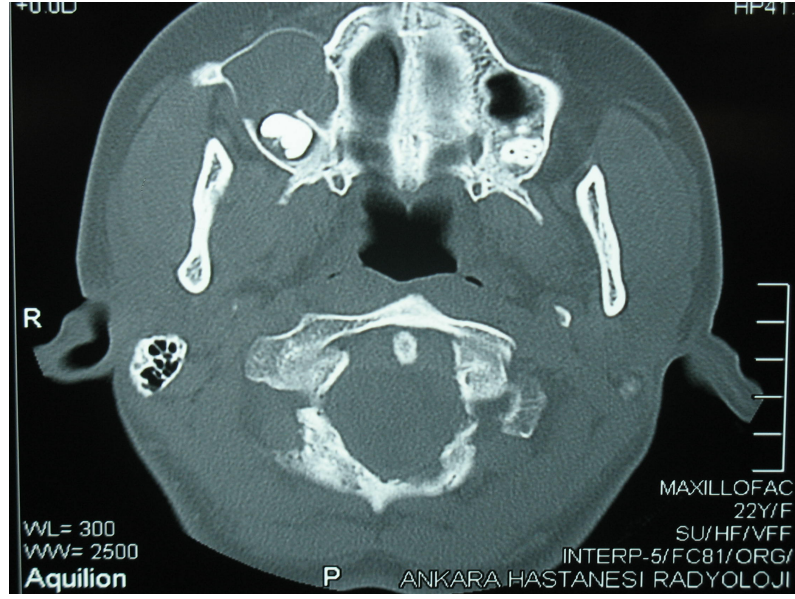
Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Ana Bilim Dalı ve Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Oral Patoloji Bilim Dalı'nda yürütülen bu çalışmaya, 2006-2008 yılları arasında Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Ana Bilim Dalı Kliniği'ne tedavi için başvuran ve odontojenik kist tanısı ile operasyona alınan, histopatolojik olarak odontojenik kist tanısı konulan hastalar dahil edildi. Kontrol grubu ise gömülü 20 yaş dişlerinin operasyonu için kliniğe başvuran hastalardan oluşturuldu. Hasta grubunda yaşları 8 ila 68 arasında değişen, 28 kadın, 40 erkek olmak üzere toplam 58 kişi yer alırken, kontrol grubu 5'i kadın, 13'ü erkek, toplam 18 kişiden oluşturuldu. Hasta grubunda patolojik olarak kist epiteli incelenerek, 13'üne odontojenik keratokist, 19'una dentigeröz kist, 26'sına radiküler kist tanısı kondu. Kontrol grubunda ise enfekte olmayan gömülü diş çekimlerinde, dişin etrafındaki dental folikül dokusu incelendi. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı (19.12.2005/ sayı:345) alınarak gerçekleştirilen çalışmada, tüm hastalar, ön tanı, biyopsi işlemleri, yapılacak cerrahi işlemler, cerrahi işlemler sırasında ve sonrasında oluşabilecek bütün komplikasyonlar ve takip süresi hakkında detaylı olarak bilgilendirilerek, kendilerine hasta izin formları onaylatıldı.

Bu çalışmaya, herhangi bir sistemik rahatsızlığı olan ve/veya sürekli ilaç kullanan hastalar ile son 1 ay içinde herhangi bir nedenle ilaç kullanan hastalar dahil edilmedi. Çalışmaya, panoramik radyografilerinde (Resim 4) ya da gerekli olduğu durumlarda alınan bilgisayarlı tomografi (Resim 5, 6) incelemelerinde, mandibula veya maksillada lokalize, en küçüğü 2 cm çapında, radyolüsent lezyonu tespit edilmiş olan hastalardan aspirasyon biyopsisi alınarak kist ön tanısı konulanlar dahil edildi, fakat ameliyat sonrası patolojik tanıları farklı çıkan hastalar çalışmadan

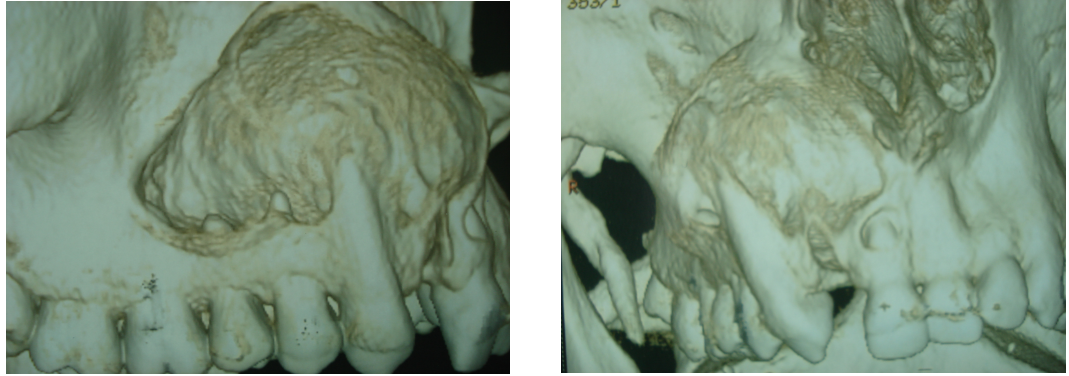
çıkartıldı. Çalışma toplam 76 hasta üzerinde yürütüldü. Operasyonlar öncesinde çalışmacılar tarafından hazırlanan hasta bilgi formları hasta ve hekim tarafından dolduruldu. Takip tarihlerinde iyileşme ile ilgili bilgiler de bu formlara kaydedildi.



Resim 4: Mandibulada lokalize odontojenik keratokistin panoramik radyografi görüntüsü.



Resim 5: Maksillada lokalize dentigeröz kistin bilgisayarlı tomografi görüntüsü.



Resim 6: Maksillada lokalize radiküler kistin üç boyutlu bilgisayarlı tomografi görüntüsü.

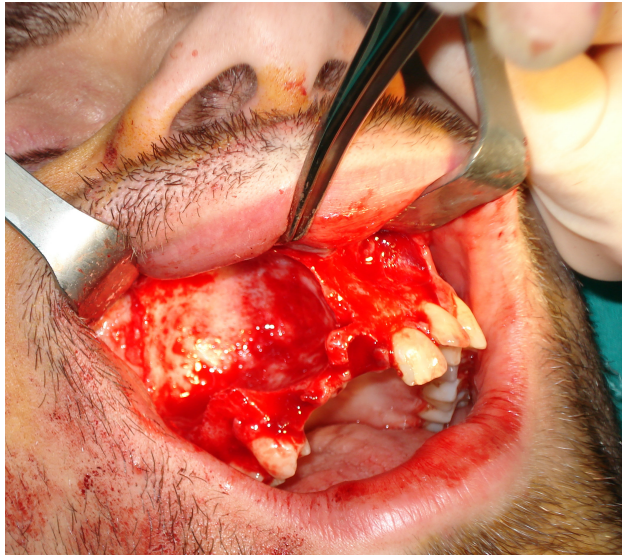
3.1. Cerrahi Uygulama

Kistlerin büyüklükleri, lokalizasyonları ve anatomik komşulukları değerlendirilerek, 53 kist enükleasyon yöntemi ile; 1'i radiküler kist, 3'ü dentigeröz kist, 1'i odontojenik keratokist olan 5 kist ise

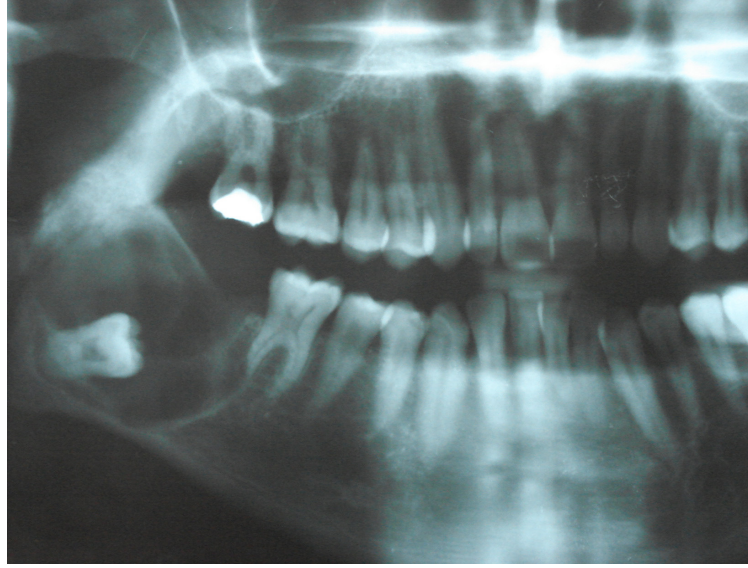
marsüpyalizasyon ve enükleasyon yöntemlerinin birlikte kullanılması ile tedavi edildi. Marsüpyalizasyon yöntemi ile tedavi edilen kistlerde, histopatolojik inceleme için ilk operasyonda alınan doku örnekleri kullanıldı. Operasyonlar aynı cerrah tarafından, lokal anestezi altında (2 cc Ultracain DS Fort- Türk-Hoechst Sanayi ve Ticaret A.Ş.) gerçekleştirildi. Anesteziyi takiben uygun boyutta mukoperiostal flep kaldırıldıktan sonra, steril serum fizyolojik irigasyonu altında, düşük devirli tur kullanılarak lezyona ulaşıldı (Resim 7). Çevre kemik doku mümkün olduğunca korunarak, kistin tek parça halinde çıkartılmasına özen gösterildi. Kist kavitesi dikkatle kürete edilerek kemik duvarlar freze edildi (Resim 8). Operasyon sırasında lezyonla ilişkili dişlerin apikal rezeksiyonu veya çekimi gerçekleştirildi. Gerekli görülen durumlarda kist kavitesine antibakteriyal etkili pomatlı (furacin) tampon yerleştirilip, 48 saat sonunda kaviteden alınarak, yara bölgesi spontan iyileşmeye bırakıldı ve cerrahi bölge 3-0 ipek süturlarla primer olarak kapatıldı. Cerrahi sonrası antibiyotik (Amoksisilin 500 mg tablet, 3x1 en az 5 gün), analjezik (Naproksen sodyum tablet, 550 mg, 2x1, 5 gün) ve antiseptik gargara (%0.2 Klorheksidin glukonat gargara, 3x1, 7-10 gün) kullanımı önerildi ve süturlar postoperatif 7-10. günlerde alındı. Kistlerin enükleasyonları sonrasında postoperatif 1.ay, 3. ay, 6. ay ve 12. ayda klinik ve radyolojik muayene ile takipleri yapıldı (Resim 9 (a),(b)). Hastaların yaşları, cinsiyetleri ile kistlerin histopatolojik tanıları ve kistlerin lokalizasyonları, bulgular bölümünde Tablo 7, Tablo 8 ve Tablo 9'da gösterilmektedir.



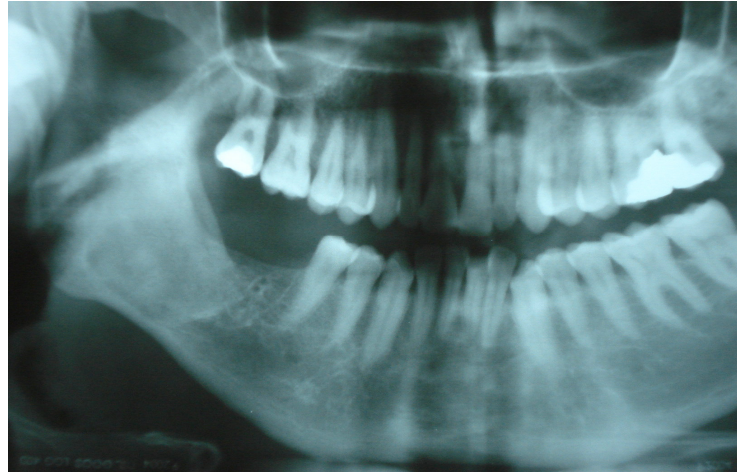
Resim 7: Radiküler kistin operasyon sırasındaki görüntüsü.



Resim 8: Enükleasyon sonrası radiküler kist kavitesinin görüntüsü.



Resim 9 (a): Dentigeröz kist vakasının teşhis panoromik radyografisi.

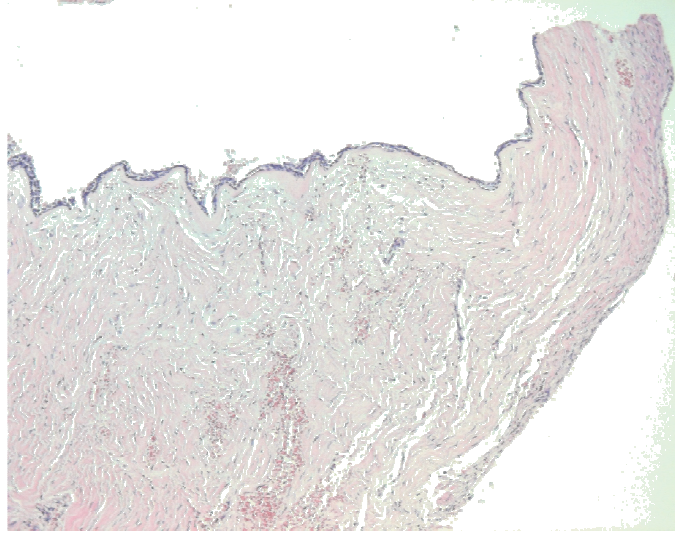


Resim 9(b): Resim 9(a) daki dentigeröz kist vakasının operasyonu takiben 6. ay kontrol panoromik radyografisi.

Kontrol grubunda yer alacak hastaların gömülü 20 yaş operasyonları da aynı cerrah tarafından yapıldı. Operasyon standart cerrahi teknikler kullanılarak, flebin kaldırılması, uygun miktarda kemiğin uzaklaştırılması, dişin çıkartılması ve flebin kapatılması ile tamamlandı.

Operasyonlar sonrası alınan kist dokuları ve folikül dokuları % 10 tamponlanmış formol içeren biyopsi kapları içine konarak Gazi

Üniversitesi Oral Patoloji Bilim Dalı'na gönderildi. Örnekler histopatolojik olarak değerlendirilerek, odontojenik kistler ile enfekte olmayan folikül dokuları (Resim 10) çalışmaya dahil edilmek üzere ayrıldı.



Resim 10: İndirgenmiş odontojenik epitel ile döşeli fibromiksoid bağ dokusundan oluşan dental folikül izlenmektedir. (H&E X40)

3.2. Histopatolojik İnceleme

Alınan biyopsi örneklerinden hazırlanan formalin fikse parafin bloklardan alınan 4-5 mikronluk kesitler H&E ile boyanarak histopatolojik olarak, Nikon Eclipse E600 marka ışık mikroskopunda incelendi.

Bu değerlendirmelerin sonucunda 26 örneğe radiküler kist, 19 örneğe dentigeröz kist ve 13 örneğe ise odontojenik keratokist tanısı kondu. Bunların dışında kontrol grubu için gönderilen örneklerden 18'inin dental epitel ve/veya dental epitel artığı içerdiği doğrulanarak çalışmaya dahil edildi. H&E boyamaları yapıldıktan sonra ışık mikroskopunda değerlendirilen kesitler, enflamasyonun yoğunluğuna göre aşağıdaki

şekilde derecelendirildi:

- O: yok
- 1: minimal
- 2: hafif
- 3: orta
- 4: diffüz

Histopatolojik inceleme sonucunda uygun bulunan örnekler, iNOS, HSP60 ve HSP27 antikorum ile immunohistokimyasal olarak boyandı.

3.2.1. İmmunohistokimyasal Yöntem

- Örnekler, iNOS, HSP27 ve HSP60 antikorumları için ABC metodu ile immünohistokimyasal olarak boyandı.
- Adheziv lamlara (Surgipath, X-tra Adhesive Microslides, Illinois, USA) 4µm kalınlığında alınan kesitler etüv içerisinde 56⁰C'de 12 saat bekletildi.
- Kesitler 30 dakika ksilende kurutularak, onbeşer dakika süreyle, sırasıyla %100 (absolut), % 96, % 90 ve % 80'lik etil alkolde bekletilerek dehidratasyon işlemleri gerçekleştirildi.
- Kesitler su ile yıkanarak distile suya alındı.
- Endojen peroksidaz aktivitesini bloke etmek için metanol içinde hazırlanmış % 3'lük H₂O₂ 10 dakika süreyle uygulandı.
- Kesitler PBS (pH:7,60) ile püskürtme yöntemi kullanılarak yıkandı.
- Formalin fiksasyonu ve parafin bloklama nedeniyle dokuda maskelenmiş olan antijenik yapıları açığa çıkarmak amacıyla her iki antikorum da uygulanacağı kesitler antijen retrieval solüsyonu (0,01M sodyum sitrat buffer, pH:6,00) içerisinde ilk on dakika orta, son beş dakika yüksek derecede olmak üzere 15 dakika mikrodalga fırında işleminden geçirildi.

- Takiben kesitler oda ısısında 30 dakika bekletildi ve distile su ve arkasından PBS ile üç kez yıkandı.
- Tüm antikorlar için Zymed Histostain Plus Broad Spectrum kiti (Lot 1385070, Zymed laboratories Inc., Carlsbad, CA, USA) kullanıldı.
- Kesitler 5-10 dakika süreyle non-immün bloklama serumunda bekletildi.
- Daha sonra iNOS (polyclonal antibody RB -1605-P1; Neo Marker, Fremont, CA, USA), HSP27 (monoclonal antibody clone G3.1, MS-101-R7, Neo Marker, Fremont, CA, USA) ve HSP 60 (monoclonal antibody clone LK1, 101-R7, Neo Marker, Fremont, CA, USA) primer antikorlarıyla +4°C'de 18-20 saat süreyle muamele edildi.
- Oda ısısına erişen kesitler, PBS ile 5 dakika püskürtme yöntemi ile yıkanıp kurulandıktan sonra 20-30 dakika biyotine bağlanmış bağlayıcı (sekonder) antikor uygulandı.
- Kesitler yeniden PBS ile yıkanıp kurulandıktan sonra streptavidin ile konjüge alkalen fosfataz uygulanarak 20-30 dakika bekletildi.
- Takiben kesitler PBS ile yıkandı ve kurulandı.
- Renk vererek görüntülemeyi sağlamak amacıyla yaklaşık 10-15 dakika süre ile AEC kromojen çözeltisi ile (Zymed Laboratories, San. Francisco, Calif, USA, Lot: 00-0027) inkübe edildi.
- Kesitler üç kez distile sudan geçirildi.
- Zemin boyaması için Mayer's hematoksilende 30 saniye bekletildi.
- Kesitler önce çeşme suyunda ardından distile suda yıkandı.
- Ardından su bazlı kapatıcı (Large volume vision mount, Lot:UG14124, labvision Fremont, CA, USA) kullanılarak lamla kapatıldı.
- Pozitif kontrol olarak iNOS antikoruna için non-spesifik kronik enflamatuvar proses, HSP27 ve 60 antikorları için meme kanseri dokuları kullanıldı. Primer antikor uygulaması aşamasında PBS içerisinde bekletilen dokular negatif kontrol olarak kabul edildi.

3.2.2. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

Enflamatuvar hücrelerdeki stoplazmik boyanmalar iNOS ekspresyonu için pozitif olarak kabul edildi. Pozitif olarak kabul edilen her örnek iNOS ekspresyon yoğunluğu ve iNOS ekspresyonu gösteren hücrelerin yüzdesine göre derecelendirildi. Ayrıca pozitiflik gösteren epitel ve bağ dokusundaki diğer hücreler kaydedildi.

iNOS ekspresyon yoğunluğu:

- O: yok
- 1: zayıf
- 2: kuvvetli

Enflamatuvar hücrelerde
iNOS pozitifliği (%):

- O: yok
- 1: <%20
- 2: %20-50
- 3: >%50

HSP27 ekspresyonu epitel içerisinde gözlenmiş olup stoplazmik ve nükleer boyanan hücreler pozitif kabul edildi. Örnekler epiteldeki boyanma yoğunluğuna göre değerlendirildi ve bu yoğunluğa göre epiteldeki boyanma lokalizasyonu belirtildi.

HSP27 ekspresyon yoğunluğu:

- O: yok
- 1: zayıf
- 2: kuvvetli

HSP60 ekspresyonları için, hücrelerin stoplazmik boyanmaları pozitif kabul edildi. Değerlendirme, enflamatuvar hücrelerde, yoğunluk ve yüzdesi bakımından; epitelde ise lokalizasyonu ve yoğunluğu bakımından yapıldı. Bunların dışında bağ dokusunda görülen diğer

hücreler de kaydedildi.

HSP60 ekspresyon yoğunluğu:

Enflamatavur hücrelerdeki
HSP60 pozitifliği (%):

O: yok
1: zayıf
2: kuvvetli

O: yok
1: <%20
2: %20-50
3: >%50

HSP60'ın epiteldeki ekspresyon yoğunluğu:

O: yok
1: zayıf
2: kuvvetli

HSP60'ın endotelde gözlenme yoğunluğu:

--= yok
+= zayıf
++= kuvvetli

iNOS, HSP60 ve HSP27 antikorları ile immunohistokimyasal olarak boyanan örneklerin değerlendirmeleri, yukarıdaki derecelendirmelere uygun olarak, aynı ışık mikroskobu kullanılarak yapıldı.

3.3. İstatistiksel Yöntem

Tanımlayıcı istatistikler, vaka verilerini tanı grubuna göre özetlemek için kullanılmıştır. Devamlı değişkenler; ortalama, standart sapma, minimum, maksimum değerleri kullanılarak, kategorik değişkenler

için ise oran ve yüzde değerleri kullanılarak özetlenmiştir. Normal dağılan ikiden fazla grulu sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi, normal dağılmayan değişkenlerde Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. İki grup arasındaki karşılaştırmalar ise, normal dağılan değişkenler için Student t testi, normal olmayan dağılım gösteren değişkenler için Mann Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. Kategorik değişkenler çapraz tablo istatistikleri (ki kare testi, fisher testi) kullanılarak analiz edilmiştir. Çapraz tablo istatistiklerinde; analizde kullanılacak testin hipotezi sağlanmadığında, gerekli dönüşümler (grup birleştirmesi) yapılarak veriler tekrar analiz edilmiştir. Genel anlamlılık düzeyi (P) 0.05 olarak belirlenmiştir. Analizlerin yapılmasında SPSS 12.0 (SPSS Inc, Chicago USA) programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Takip Bulguları

Kist grubunu oluşturan hastardan 53'ü enükleasyon, 5'i ise marsüpyalizasyon ve enükleasyon yöntemlerinin birlikte kullanılması ile tedavi edildi.

Marsüpyalizasyon yöntemi ile tedavi edilen hastaların kontrollerinde, kistin boyut olarak küçülmesinin takibi yapıldı. Bu süre içerisinde önemli anatomik bölgelerden uzaklaşan kist kavitelerinde enükleasyon yöntemi kullanılarak hastaların operasyonları yapıldı. 1'i radiküler kist, 3'ü dentigeröz kist, 1'i odontojenik keratokist olan vakalardan, radiküler kist vakası 7. ay; dentigeröz kist vakalarından 2'si 6. ay, diğeri 11.ay; odontojenik keratokist vakası ise 1. yılda enükleasyon yöntemi ile opere edilerek, diğeri 53 hasta ile birlikte rutin takibe alındı.

Çalışmanın yürütüldüğü süre boyunca tüm hastalar,1.hafta, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 1.yılda kontrol edildi ve takip sonuçları hasta formlarına işlendi.

1. hafta kontrollerinde hastaların sutureları alındı ve herhangi bir komplikasyon gelişip gelişmediği kontrol edildi. Yapılan muayenede 3 hastada sutureların açıldığı gözlemlendi ve yara bölgesi 2 hastada tekrar suture edildi, 1 hastada ise sekonder iyileşmeye bırakıldı. Lezyonları mandibulada lokalize olan 2 hastada geçici parestezi olduğu gözlemlendi. Diğer kist grubu hastalarda operasyon sonrası normal sayılabilecek hafif dereceli ödem tespit edildi.

1. ay kontrolünde hastalar, enfeksiyon, nüks ve devam eden komplikasyonlar açısından değerlendirildi. Bu durumlardan herhangi

birinin gelişmediği ve 1. haftada tespit edilen parestezinin tamamen ortadan kalktığı gözlemlendi.

3. ay ve 6. ay kontrollerinde hastalar nüks ve iyileşme potansiyeli bakımından klinik ve radyografik olarak değerlendirildi. Hastalardan hiçbirinde nüksü düşündürecek bir bulguya rastlanmadı. Yara iyileşmesi kontrolünde, 3 hastada iyileşme sonrası 1'i maksillada, 2'si mandibulada olmak üzere defekt oluştuğu gözlemlendi ve bu hastalar rekonstrüksiyon için tekrar opere edildi.

1. yıl kontrolünde sadece lezyonu maksilla posteriorda olan 1 odontojenik keratokist vakasında nüks gözlemlendi ve hasta tekrar opere edilip, rutin kontrollerle takibe alındı.

4.2. Demografik Bulgular

Çalışmada yer alan odontojenik kistlerin histopatolojik incelemesi sonucunda; 26'sına radiküler kist, 19'una dentigeröz kist, 13'üne odontojenik keratokist tanısı konuldu.

Radiküler kist vakalarının yaşları 11 ila 63 arasında değişirken, ortalama yaş aralığı 37 olarak tespit edildi. 9'u kadın, 17'si erkek olan 26 radiküler kist vakasında lezyonların 16'sının maksillada, 10'unun mandibulada lokalize olduğu görüldü. Radiküler kistlere ait demografik bilgiler Tablo 7'de gösterilmektedir.

Tablo 7: Radiküler kist vakalarına ait demografik bilgiler.

Vaka	Yaş	Cinsiyet	Maksilla	Mandibula
1	27	K		√
2	31	K	√	
3	45	E	√	
4	58	E	√	
5	25	K	√	
6	11	E		√
7	41	K		√
8	63	E	√	
9	35	K		√
10	23	E	√	
11	23	K		√
12	52	E	√	
13	48	E		√
14	42	E		√
15	34	E	√	
16	50	E	√	
17	31	E		√
18	36	K		√
19	48	E		√
20	28	K	√	
21	40	K	√	
22	19	E	√	
23	23	E	√	
24	29	E	√	
25	35	E	√	
26	43	E	√	

K: Kadın, E:Erkek

Çalışmada yer alan 19 dentigeröz kist vakasının yaşları 8 ila 68 arasında değişmektedir ve yaş ortalamaları 38'dir. 3'ü kadın, 16'sı erkek hastadan oluşan grupta, kistlerin 4'ünün maksillada, 15'inin ise mandibulada lokalize olduğu tespit edildi. Dentigeröz kistlere ait demografik bilgiler Tablo 8'de gösterilmektedir.

Tablo 8: Dentigeröz kist vakalarına ait demografik bilgiler.

Vaka	Yaş	Cinsiyet	Maksilla	Mandibula
1	53	E	√	
2	32	E		√
3	68	E		√
4	39	E	√	
5	32	K		√
6	9	E		√
7	32	E		√
8	62	E		√
9	32	E		√
10	8	E	√	
11	51	E		√
12	16	E		√
13	39	E		√
14	42	E	√	
15	36	K		√
16	27	E		√
17	44	E		√
18	37	K		√
19	50	E		√

K: Kadın, E:Erkek

Odontojenik keratokist vakalarının görüldüğü yaş aralığı 17 ila 65 iken yaş ortalaması 41'dir. 6'sı kadın, 7'si erkek hastadan oluşan 13 odontojenik keratokist vakasında lezyonların 5'inin maksillada, 8'inin mandibulada lokalize olduğu görüldü. Odontojenik keratokistlere ait demografik bilgiler Tablo 9'da gösterilmektedir.

Tablo 9: Odontojenik keratokist vakalarına ait demografik bilgiler.

Vaka	Yaş	Cinsiyet	Maksilla	Mandibula
1	17	K		√
2	65	K		√
3	41	E		√
4	55	K	√	
5	47	E		√
6	22	K	√	
7	31	E	√	
8	40	E		√
9	52	K	√	
10	20	K	√	
11	47	E		√
12	53	E		√
13	42	E		√

K: Kadın, E:Erkek

Çalışmaya dahil edilen toplam 76 vaka yukarıda yer alan tanı yaş, cinsiyet ve kist lokalizasyonları açısından istatistiksel olarak değerlendirildi. Bu değerlendirmenin sonuçları "İstatistiksel bulgular" kısmında yer almaktadır.

4.3. Histopatolojik Bulgular

Çalışmada yer alan 58'i kist, 18'i dental folikül vakası olan 76 hastadan alınan örneklerin histopatolojik değerlendirmesi, yukarıda belirtildiği şekilde skorlanarak yapıldı. Bu değerlendirmeler sonucu elde edilen tüm histopatolojik bulgular Tablo 10'da gösterilmektedir.

Tablo 10: Tüm vakalara ait histopatolojik bulgular.

Vaka	Tanı	Enflamasyon Yoğunluğu	iNOS Ekspresyon Yoğunluğu	Enflamatuvar Hücrelerde iNOS (%)	HSP27 Ekspresyon Yoğunluğu	HSP27 Ekspresyon Lokalizasyonu	Enflamatuvar Hücrelerde HSP60 Yoğunluğu	Epitelde HSP60 Yoğunluğu	Enflamatuvar Hücrelerde HSP60 (%)	Endotelde HSP60 Yoğunluğu
1	RK	4	1	2	2	üst 2/3	2	Yok	2	+
2	RK	4	1	2	1	orta1/3	2	0	2	--
3	RK	3	2	3	3	tüm kat	1	1	1	--
4	RK	2	1	3	3	htüm kat	0	0	0	--
5	RK	4	0	0	-	tüm kat	2	2	-	--
6	RK	4	1	3	-	tüm kat	2	1	2	+
7	RK	4	1	2	1	htüm kat	2	0	1	+
8	RK	4	1	1	2	tüm kat	0	0	0	--
9	RK	4	2	2	2	sprb,yzy	1	0	1	--
10	RK	0	0	0	3	tüm kat	1	1	1	+
11	RK	4	2	3	-	tüm kat	3	2	-	--
12	RK	4	1	2	1	orta1/3	-	-	-	--
13	RK	4	1	1	1	yzy	1	0	1	--
14	RK	3	1	1	1	orta1/3	2	2	2	++
15	RK	4	1	1	1	orta 1/3	1	1 bz1	2	+
16	RK	4	2	3	3	orta 1/3	2	2 bz1	2	+
17	RK	2	1	2	2	tüm kat	1	0	3	--
18	RK	2	2	2	3	tüm kat	2	1spnz	1	+
19	RK	4	1	2	3	tüm kat	0	0	0	--
20	RK	3	2	2	2	tüm kat	0	0	0	--
21	RK	4	2	4	3	tüm kat	1	1 bz1	2	+
22	RK	3	1	1	3	üst ½	0	0	0	--
23	RK	4	2	2	3	htüm kat	1	0	2	--
24	RK	4	1	2	1	sprb	2	0	3	+
25	RK	3	2	3	2	od ep	2	1 bz1	2	--
26	RK	4	2	3	3	od ep	1	0	2	+
27	DK	3	2	2	2	sprb	1	2	1	+
28	DK	3	0	0	1	sprb	0	0	0	--
29	DK	3	1	1	3	htüm kat	1	1bz1	1	+
30	DK	2	1	1	1	sprb	1	1	1	--
31	DK	4	1	3	3	tüm kat	1	0	2	+
32	DK	2	2	1	3	tüm kat	1	0	1	--
33	DK	4	1	2	1	bz1	2	0	2	+
34	DK	2	1	1	2	yzy	0	0	0	--
35	DK	3	1	2	3	od ep	1	0	1	--
36	DK	4	1	3	3	htüm kat	1	0	1	--
37	DK	3	2	2	2	tüm kat	1	1	3	+
38	DK	0	0	0	3	htüm kat	-	-	-	--
39	DK	2	1	1	1	htüm kat	2	1 bz1	1	++
40	DK	3	1	2	2	tüm kat	0	0	0	--

41	DK	1	2	2	3	htüm kat	0	1	0	--
42	DK	3	1	1	1	sprb,yzy	1	1 bzI	1	+
43	DK	1	0	0	1	kübik ep	2	1	1	+
44	DK	1	2	2	3	tüm kat	0	0	0	--
45	DK	2	1	1		tüm kat	0	0	+	--
46	OKK	3	1	2	2	üst1/3	0	0	0	--
47	OKK	3	1	2	2	sprb 1/3	0	0	0	--
48	OKK	2	1	3	1	sprb 2/3	2	0	1	--
49	OKK	3	1	1	1	sprb tüm	0	0	0	--
50	OKK	3	2	2	3	sprb tüm	0	0	0	--
51	OKK	3	1	1	2	üst 2/3	0	1 sprb	0	--
52	OKK	4	2	2	3	sprb 2/3	0	0	0	--
53	OKK	2	0	0	2	üst 1/3	2	0	3	++
54	OKK	4	1	2	2	sprb 2/3	0	0	0	--
55	OKK	1	1	1	3	sprb2/3	1	1 bzI	1	+
56	OKK	3	0	0	1	sprb1/3	0	0	0	--
57	OKK	3	2	2	3	sprb 2/3	1	1	1	--
58	OKK	3	2	2	2	sprb 1/3	0	0	0	--
59	DF	1	0	0	-	tüm kat	0	-	0	--
60	DF	0	0	0	-	tüm kat	2	1	2	+
61	DF	0	0	0	-	fbl	0	0	0	--
62	DF	2	1	1	1	orta 1/3	0	1	0	--
63	DF	2	0	0	1	alt ½	1	1sprb	1	--
64	DF	1	0	0	-	fbl	2	2	3	+
65	DF	1	0	0	3	tüm kat	0	0	0	--
66	DF	1	0	0	1	tüm kat	1	0	1	--
67	DF	0	0	0	3	sprb	0	0	0	+
68	DF	0	0	0	1	orta 1/3	2	1 bzI	2	+
69	DF	3	2	2	3	tüm kat	0	0	0	--
70	DF	2	1	3	3	od ep art	1	1	3	+
71	DF	4	1	1	2	od ep art	0	0	0	--
72	DF	2	1	1	1	od ep art	0	0	0	--
73	DF	0	0	0	1	od ep art	2	1 bzI	2	+
74	DF	1	0	0	1	sprb 2/3	1	0	1	--
75	DF	0	0	0	1	od ep art	1	1 bzI	1	--
76	DF	0	0	0	1	sprb	1	0	1	--

RK: Radiküler kist, DK: Dentigeröz kist, OKK: Odontojenik keratokist, DF:Dental folikül
tüm kat: epitelin tüm katları, htüm kat: hiperplastik epitelin tüm katları, bzI: bazal,
sprb: suprabazal, od ep: odontojenik epitel, od ep art: odontojenik epitel artıkları,
fbl: fibroblastlar, yzy: yüzeysel, spnz: sipinoz

4.4. İstatistiksel Bulgular

Değerlendirme sonucunda 58 kist vakasından; %44,82'sine (26 vaka) radiküler kist, %32,75'ine (19 vaka) dentigeröz kist, %22,41 'ine (13 vaka) odontojenik keratokist tanısı kondu. Üçü kist ve biri kontrol grubu olmak üzere, dört grup arasında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($P<0.001$). Yapılan alt analizde; tüm kist gruplarının yaş ortalamalarının dental folikül grubunun yaş ortalamalarından yüksek olduğu tespit edildi. (Sırasıyla; $P<0.001$, $P=0.001$, $P=0.002$) (Tablo 11).

Tablo 11: Vakaların yaşlara göre dağılımı.

	Vaka Sayısı	Ortalama	Orta Değer	Yaş Aralığı	P
RK	26	37	35	11-63	<0.001
DK	19	38	37	8-68	0.001
OKK	13	41	42	17-65	0.002
DF	18	23	22	11-42	—
Toplam	76	34	32	8-68	<0.001

RK: Radiküler kist, DK: Dentigeröz kist, OKK: Odontojenik keratokist, DF:Dental folikül

Yapılan değerlendirmede çalışmaya toplam 18'i kist, 5'i dental folikül vakası olmak üzere, 23 kadın; 40'ı kist, 13'ü dental folikül vakası olmak üzere, 53 erkek hastanın katıldığı tespit edildi. Yapılan istatistiksel değerlendirmede, gruplar arasında cinsiyet açısından fark bulunamadı ($P=0.292$) (Tablo 12).

Tablo 12: Vakaların cinsiyetlere göre dağılımı.

	Kadın		Erkek		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
RK	9	39,1	17	32,1	26	34,2
DK	3	13,0	16	30,2	19	25,0
OKK	6	26,1	7	13,2	13	17,1
DF	5	21,7	13	24,5	18	23,7
Toplam	23	100,0	53	100,0	76	100,0

RK: Radiküler kist, DK: Dentigeröz kist, OKK:Odontojenik keratokist, DF:Dental folikül

Kist ve kontrol grupları, lezyonların hangi çenede lokalize olduğuna göre değerlendirildi. Tüm lezyonlardan; 25'i kist, 5'i dental folikül olmak üzere 30'unun maksillada, 33'ü kist, 13'ü dental folikül olmak üzere 46'sının mandibulada lokalize olduğu tespit edildi. Kist grupları ve kontrol grubu arasında lezyonların yerleşimi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($P=0.029$). Yapılan alt analizde; radiküler kist grubunda maksiller yerleşimin kist ve kontrol gruplarına göre anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü ($P=0.005$) (Tablo 13).

Tablo 13: Lezyonların çenelerdeki lokalizasyonlarına göre dağılımları.

	Maksilla		Mandibula		Toplam		P
	n	%	n	%	n	%	
RK	16	53,3	10	21,7	26	34,2	0.005
DK	4	13,3	15	32,6	19	25,0	0.058
OKK	5	16,7	8	17,4	13	17,1	0.935
DF	5	16,7	13	28,3	18	23,7	0.245
Toplam	30	100,0	46	100,0	76	100,0	0.029

RK: Radiküler kist, DK: Dentigeröz kist, OKK: Odontojenik keratokist, DF:Dental folikül

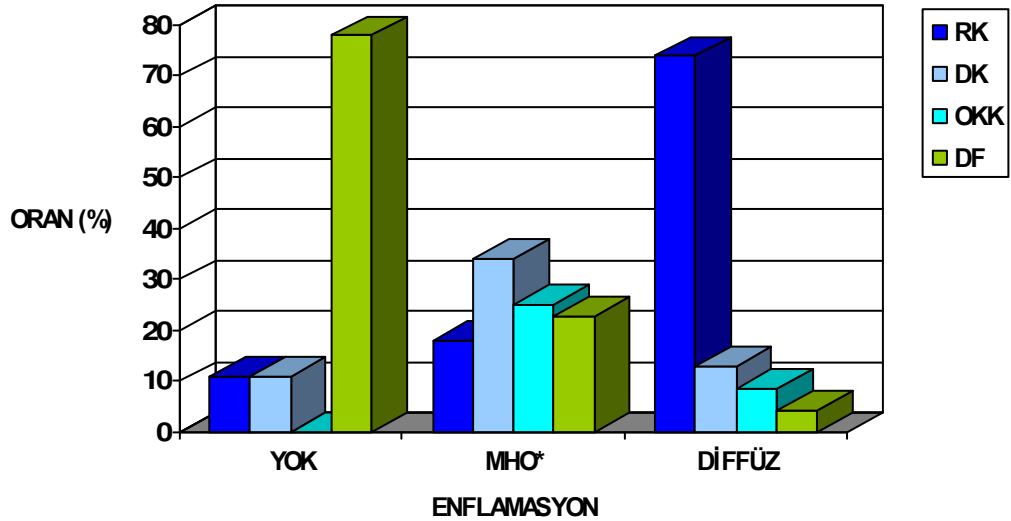
4.4.1. Enflamasyonun Değerlendirilmesi: Çalışmada tüm örnekler iNOS, HSP27 ve HSP60 ile boyanmadan önce enflamasyon yoğunluğuna göre derecelendirildi. Derecelendirmede kullanılan; yok, minimal, hafif, orta, diffüz skorlaması, analizde kullanılacak testin hipotezi sağlanamadığından, minimal, hafif, orta skorları birleştirilerek, istatistiksel olarak tekrar analiz edildi, kist ve kontrol grupları arasında enflamasyon yoğunluğu açısından fark tespit edildi ($P<0.001$). Yapılan alt analizde; radiküler kist grubunda diffüz boyanmanın sık olduğu ($P<0.001$), (Resim 1); dental folikül grubunda da enflamasyonun olmaması durumunun sık bulunduğu gözlemlendi ($P<0.001$), (Resim 10), (Tablo 14). Dentigeröz kist örneğinde enflamasyonun olmaması durumu Resim 2’de gösterilmektedir. Kist grupları ve kontrol grubunun enflamasyon yoğunlukları Grafik 1’de gösterilmektedir.

Tablo 14: Enflamasyonun değerlendirilmesi (Birleştirilmiş tablo).

	Yok		MHO*		Diffüz		Toplam		P
	n	%	n	%	n	%	n	%	Ki kare test
RK	1	11,1	8	18,2	17	73,9	26	34,2	<0.001
DK	1	11,1	15	34,1	3	13,0	19	25,0	0.099
OKK	0	0,0	11	25,0	2	8,7	13	17,1	0.085
DF	7	77,8	10	22,7	1	4,3	18	23,7	<0.001
Toplam	9	100,0	44	100,0	23	100,0	76	100,0	<0.001

MHO*: minimal + hafif +orta

RK: Radiküler kist, DK: Dentigeröz kist, OKK: Odontojenik keratokist, DF: Dental folikül



MHO*: minimal + hafif +orta

RK: Radiküler kist, DK: Dentigeröz kist, OKK: Odontojenik keratokist, DF: Dental folikül

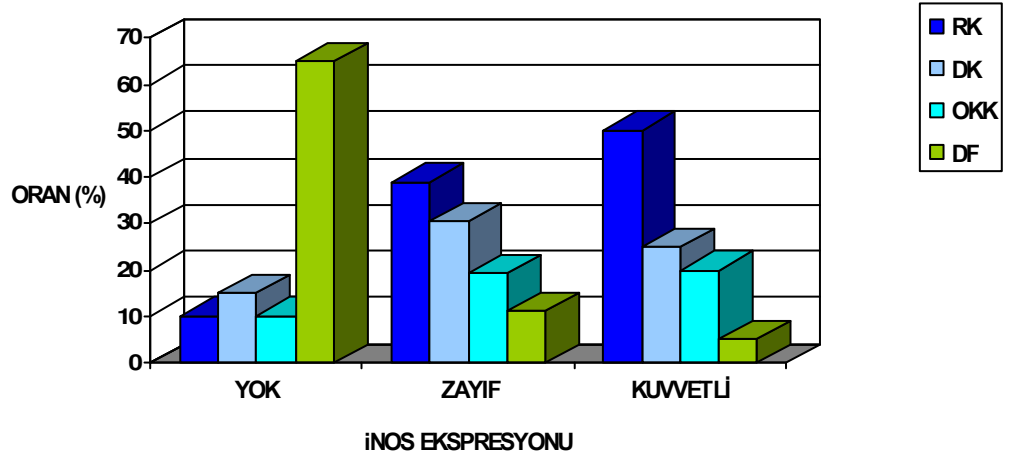
Grafik 1: Kist grupları ve kontrol grubunun enflamasyon yoğunluklarının değerlendirilmesi.

4.4.2. iNOS Değerlendirilmesi: iNOS ekspresyonu için enflamatuvar hücrelerdeki stoplazmik boyanmalar pozitif olarak kabul edilirken, her örnek iNOS ekspresyon yoğunluğu ve iNOS ekspresyonu gösteren hücrelerin yüzdesine göre derecelendirildi. Yapılan analizde dört grup arasında iNOS ekspresyon yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($P < 0.001$). Yapılan alt analizde; radiküler kistlerde kuvvetli ekspresyonun sık olduğu ($P = 0.021$), (Resim 11); dental folikül grubunda ise ekspresyonun olmaması durumunun (Resim 12) daha sık olduğu ($P < 0.001$) gözlemlendi (Tablo 15). Kist grupları ve kontrol grubunun iNOS ekspresyon yoğunluğu Grafik 2’de gösterilmektedir.

Tablo 15: iNOS ekspresyon yoğunluğunun değerlendirilmesi.

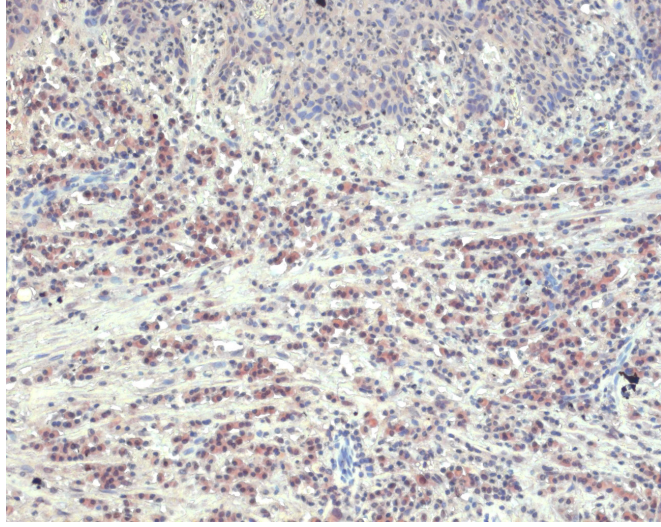
	Yok		Zayıf		Kuvvetli		Toplam		P
	n	%	n	%	n	%	n	%	
RK	2	10,0	14	38,9	10	50,0	26	34,2	0.021
DK	3	15,0	11	30,6	5	25,0	19	25,0	0.436
OKK	2	10,0	7	19,4	4	20,0	13	17,1	0.616
DF	13	65,0	4	11,1	1	5,0	18	23,7	<0.001
Toplam	20	100,0	36	100,0	20	100,0	76	100,0	<0.001

RK: Radiküler kist, DK: Dentigeröz kist, OKK: Odontojenik keratokist, DF:Dental folikül

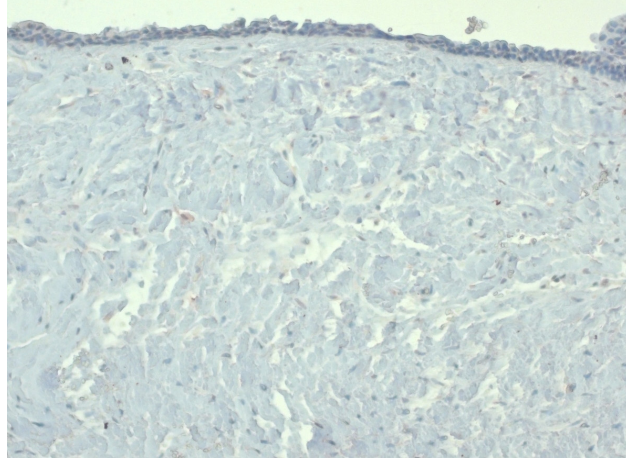


RK: Radiküler kist, DK: Dentigeröz kist, OKK: Odontojenik keratokist, DF:Dental folikül

Grafik 2: Kist grupları ve kontrol grubunun iNOS ekspresyon yoğunluklarının değerlendirilmesi.



Resim 11: Radiküler kist enflamatuvar hücrelerinde, kahverengi boyanan alanlarda, yaygın ve yoğun iNOS pozitifliği izlenmektedir. (ABCx200)



Resim 12: Dental folikülde, bağ dokuda, enflamatuvar hücreler ve iNOS ekspresyonunun olmaması durumu izlenmektedir. (ABCx200)

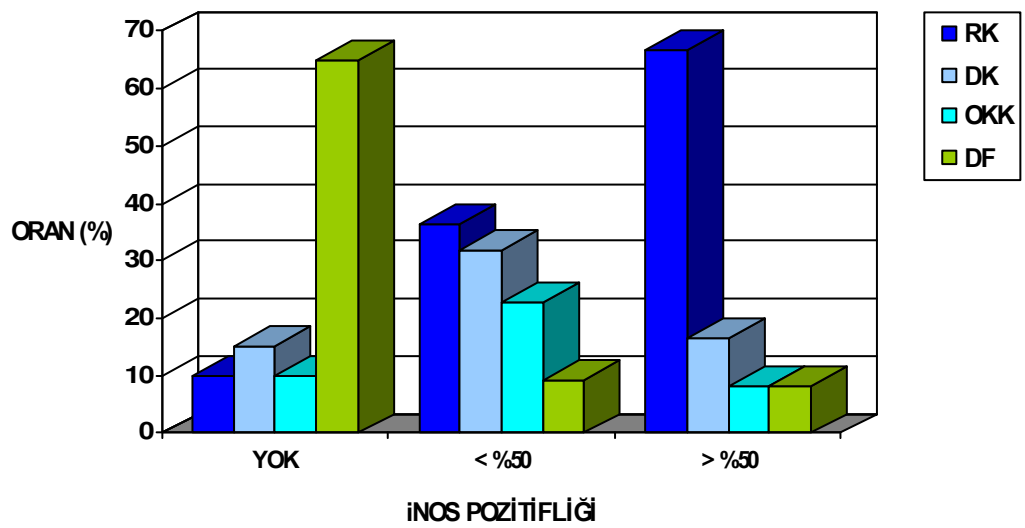
Enflamatuvar hücrelerdeki iNOS pozitifliğinin tespiti için, veriler testin hipotezini sağlamadığından, sonuçlar 1 ve 2 yüzde grupları birleştirilerek ile analiz edildi. Yapılan analizdekist ve kontrol grupları arasında enflamatuvar hücrelerdeki iNOS pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($P<0.001$). Yapılan alt analizde; radiküler kist grubunda üç yüzde grubunun sık olduğu ($P=0.004$), (Resim11) bunun

yanısıra dental folikül grubunda da iNOS negatifliğinin daha sık olduğu ($P<0.001$), (Resim 12) gözlemlendi (Tablo 16). Enflamatuvar hücrelerde iNOS pozitifliğinin yüzde olarak değerlendirilmesi Grafik 3’de gösterilmiştir.

Tablo 16: Enflamatuvar hücrelerde iNOS pozitifliğinin yüzde bakımından değerlendirilmesi (Birleştirilmiş tablo).

	0		1-2		3		Toplam		P
	n	%	n	%	n	%	n	%	
RK	2	10,0	16	36,4	8	66,7	26	34,2	0.004
DK	3	15,0	14	31,8	2	16,7	19	25,0	0.272
OKK	2	10,0	10	22,7	1	8,3	13	17,1	0.310
DF	13	65,0	4	9,1	1	8,3	18	23,7	<0.001
Toplam	20	100,0	44	100,0	12	100,0	76	100,0	<0.001

RK: Radiküler kist, DK: Dentigeröz kist, OKK:Odontojenik keratokist, DF:Dental folikül

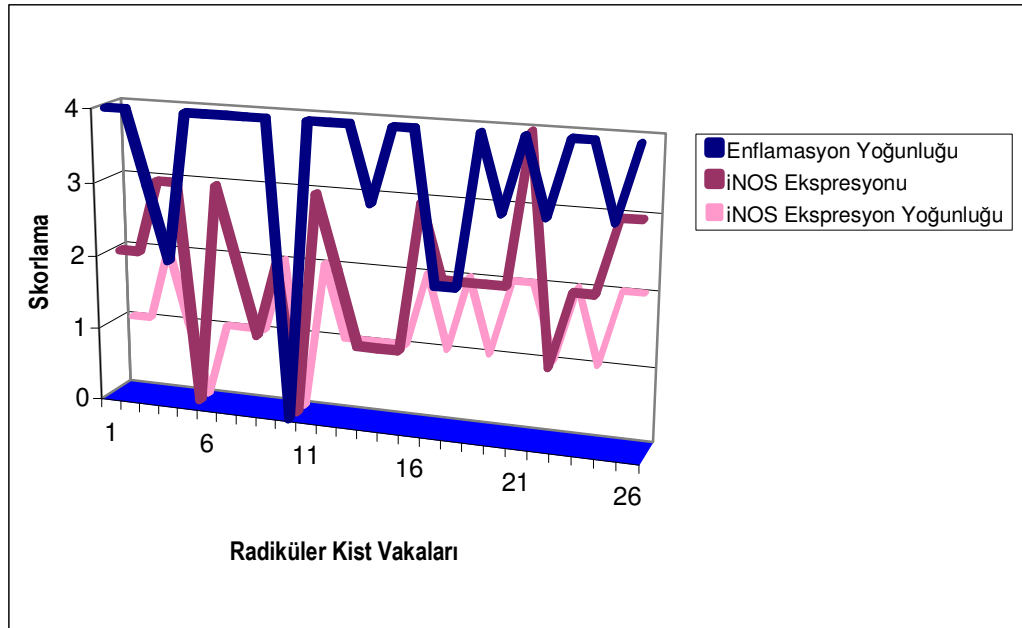


RK: Radiküler kist, DK: Dentigeröz kist, OKK: Odontojenik keratokist, DF: Dental folikül

Grafik 3: Kist grupları ve kontrol grubunun iNOS ekspresyon yoğunluklarının yüzde bakımından değerlendirilmesi.

Çalışmada, istatistiksel verilere dayanarak hazırlanan grafikler, enflamasyon yoğunluğuna göre, enflamatuvar hücrelerde iNOS yoğunluğunun ve yüzde olarak enflamatuvar hücrelerde iNOS pozitifliğinin değişimine dikkat çekmektedir (Grafik 4,5,6).

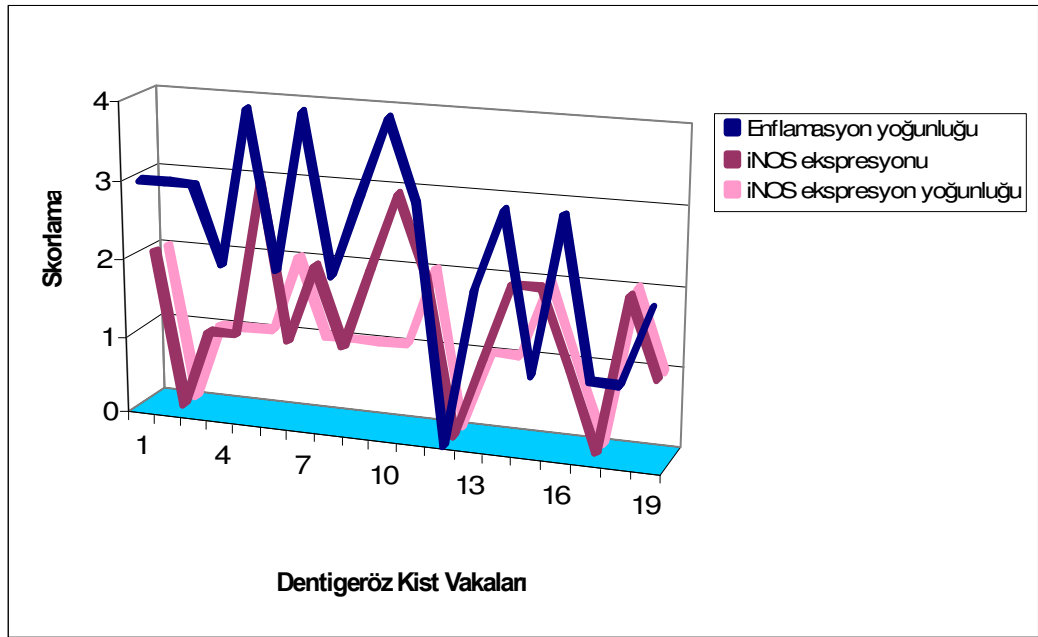
Radiküler kistlerde yapılan değerlendirmede, hem enflamasyon yoğunluğunun, hem de iNOS'un enflamatuvar hücrelerde yoğunluğunun ve yüzde olarak pozitifliğinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. Bu veriler doğrultusunda hazırlanan grafikte bu üç değer birbirleri ile olan paralellikleri gösterilmektedir (Grafik 4).



Grafik 4: Radiküler kistlerde enflamasyon yoğunluğu ve iNOS ekspresyon değerlerinin karşılaştırılması.

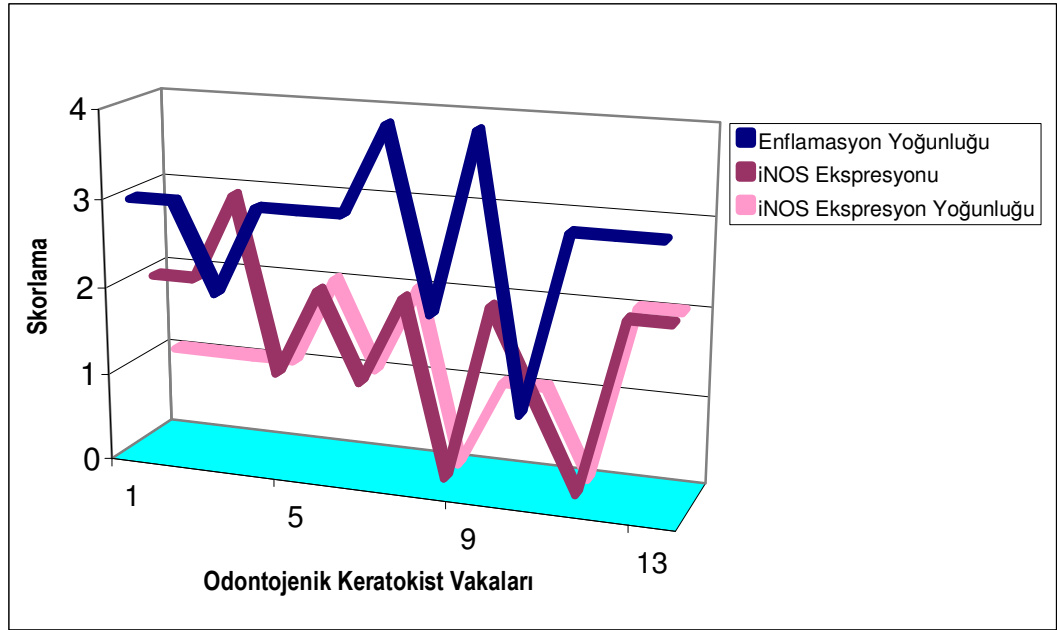
Dentigeröz kistlerde yapılan istatistiksel değerlendirmede, diğer kist grupları ve kontrol grubuna göre enflamasyon yoğunluğu ve

iNOS yoğunluğu ile yüzde olarak iNOS pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Fakat yapılan grafik çalışmasında değerlerin sadece dentigeröz kist dikkate alındığında gösterdiği paralellik dikkat çekici bulundu (Grafik 5).



Grafik 5: Dentigeröz kistlerde enflamasyon yoğunluğu ve iNOS ekspresyon değerlerinin karşılaştırılması.

Odontojenik keratokistlerde yapılan istatistiksel değerlendirmede, enflamasyon yoğunluğu, iNOS yoğunluğu ve yüzde olarak iNOS pozitifliği arasında diğer kist grupları ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Odontojenik keratokist verilerine dayanarak yapılan grafik çalışmasında değerlerin birkaç vaka dışında paralellik gösterdiği tespit edildi (Grafik 6).



Grafik 6: Odontojenik keratokistlerde enflamasyon yoğunluğu ve iNOS ekspresyon değerlerinin karşılaştırılması.

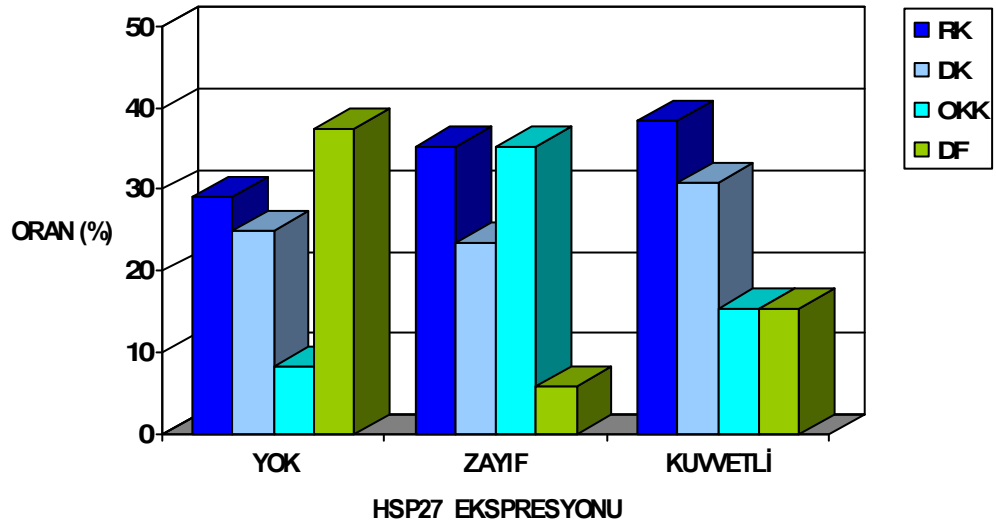
Enflamasyon ve iNOS ekspresyonu değerlendirmelerinin sonucunda hem kist gruplarında hem de kontrol grubunda değerlerin birbirleri ile paralellik gösterdiği tespit edildi.

4.4.3. HSP27 Değerlendirilmesi: Epitel içerisinde gözlenen HSP27 ekspresyonunun değerlendirilmesinde, stoplazmik ve nükleer boyanan hücreler pozitif olarak kabul edildi. Değerlendirmede epiteldeki boyanma yoğunluğu ve bu yoğunluğa göre epitelde boyanma lokalizasyonu belirtildi (Resim 13,14,15). İstatistiksel analiz, boyanma yoğunluğu skorlarına göre yapıldı ve dört grup arasında HSP27 açısından fark bulunamadı ($P=0.119$) (Tablo 17). Fakat radiküler kistlerde HSP27 ekspresyonu, diğer kist grupları ve kontrol grubuna göre değersel olarak yüksek bulundu (Resim16). Kist grupları ve kontrol grubunda HSP27 ekspresyon yoğunluğu Grafik 7’de gösterilmektedir.

Tablo 17: HSP27 ekspresyon yoğunluğunun değerlendirilmesi.

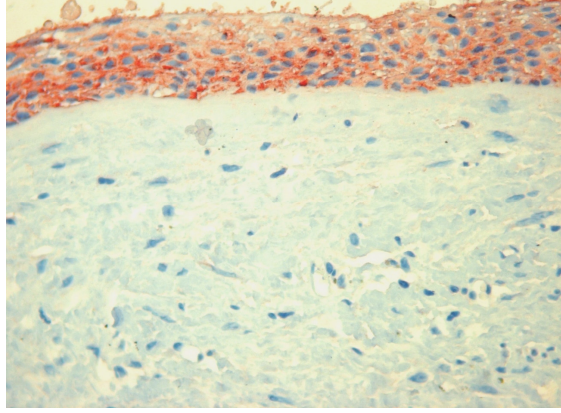
	Yok		Zayıf		Kuvvetli		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
RK	7	29,2	6	35,3	10	38,5	23	34,3
DK	6	25,0	4	23,5	8	30,8	18	26,9
OKK	2	8,3	6	35,3	4	15,4	12	17,9
DF	9	37,5	1	5,9	4	15,4	14	20,9
Toplam	24	100,0	17	100,0	26	100,0	67	100,0

RK: Radiküler kist, DK: Dentigeröz kist, OKK: Odontojenik keratokist, DF: Dental folikül

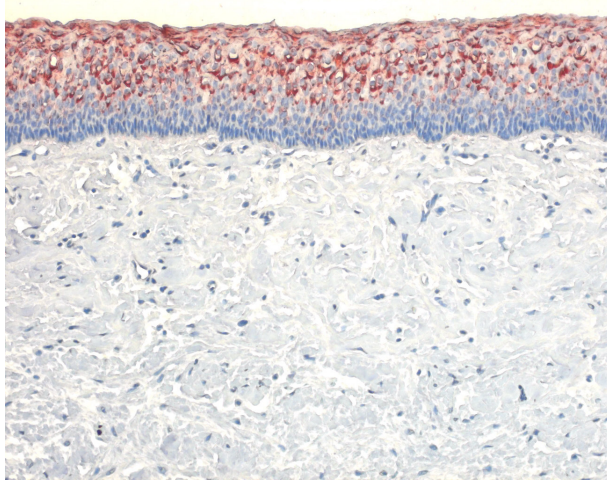


RK: Radiküler kist, DK: Dentigeröz kist, OKK: Odontojenik keratokist, DF: Dental folikül

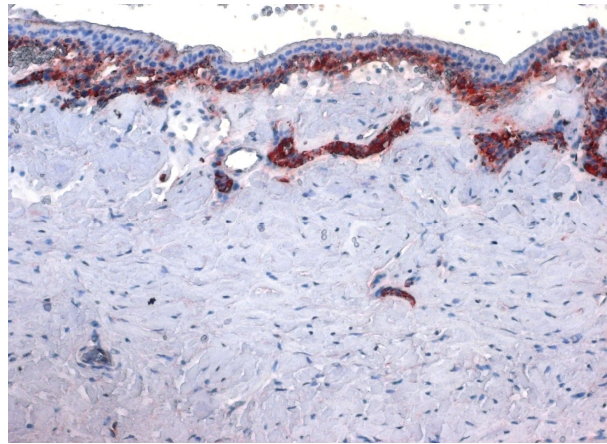
Grafik 7: Kist grupları ve kontrol grubunda HSP27 ekspresyon yoğunluklarının değerlendirilmesi.



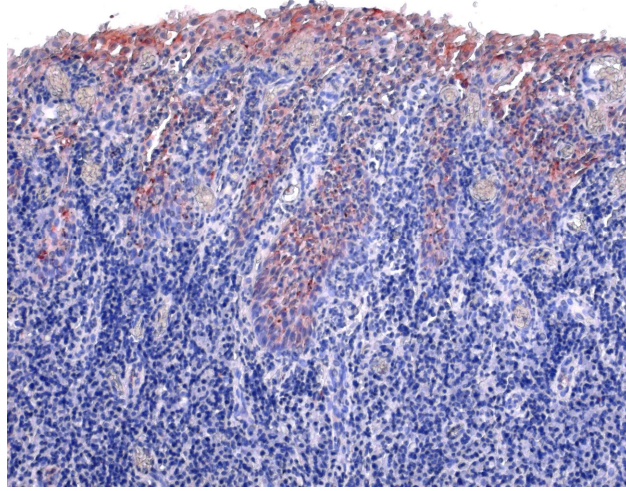
Resim 13: Dentigeröz kist epitelinde, yoğun HSP27 pozitifliği gösteren, kahverengi boyanan hücreler izlenmektedir. (ABCx200)



Resim 14: Odontojenik keratokist epitelinin 2/3 üst kısımda, HSP27 pozitifliği gösteren, kahverengi boyanan hücreler izlenmektedir. (ABCx200)



Resim 15: Dental folikül epitelinin bazal tabakasında ve dental epitel artıklarında HSP27 pozitifliği gösteren, kahverengi boyanan hücreler izlenmektedir. (ABCx200)



Resim 16: Radiküler kist epitelinde, yaygın ve yoğun HSP27 pozitifliği gösteren, kahverengi boyanan hücreler izlenmektedir. (ABCx100)

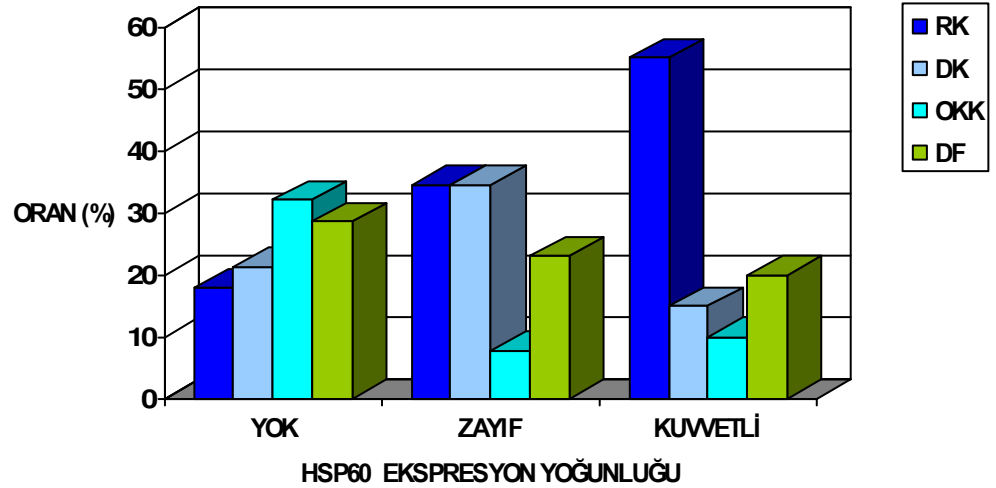
4.4.4. HSP60 Değerlendirilmesi: HSP60 ekspresyonunun değerlendirilmesinde stoplazmik boyanma pozitif kabul edildi. Değerlendirme enflamatuvar hücrelerde, yoğunluk ve yüzdesi bakımından; epitelde ise lokalizasyonu ve yoğunluğu bakımından yapılırken, bağ dokusunda boyanan endotel hücreleri de kaydedildi.

Enflamatuvar hücrelerdeki HSP60 ekspresyon yoğunluğu değerlendirmesi sonucunda, dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($P=0.050$). Yapılan alt analizde; odontojenik keratokist grubunda enflamatuvar hücrelerde HSP60 ekspresyon yoğunluğu negatifliğinin sık olduğu ($P=0.036$), (Resim 17); radiküler kistlerde ise kuvvetli ekspresyonun sık olduğu ($P=0.027$), (Resim 18) gözlemlendi (Tablo 18). Kist grupları ve kontrol grubunun enflamatuvar hücrelerinde HSP60 ekspresyon yoğunluğu Grafik 8’de gösterilmektedir.

Tablo 18: Enflamatuvar hücrelerde HSP60 ekspresyon yoğunluğunun değerlendirilmesi.

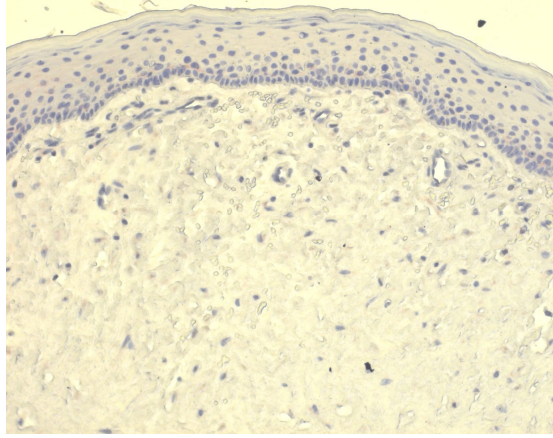
	Yok		Zayıf		Kuvvetli		Toplam		P
	n	%	n	%	n	%	n	%	
RK	5	17,9	9	34,6	11	55,0	25	33,8	0.027
DK	6	21,4	9	34,6	3	15,0	18	24,3	0.277
OKK	9	32,1	2	7,7	2	10,0	13	17,6	0.036
DF	8	28,6	6	23,1	4	20,0	18	24,3	0,779
Toplam	28	100,0	26	100,0	20	100,0	74	100,0	0.050

RK: Radiküler kist, DK: Dentigeröz kist, OKK: Odontojenik keratokist, DF:Dental folikül

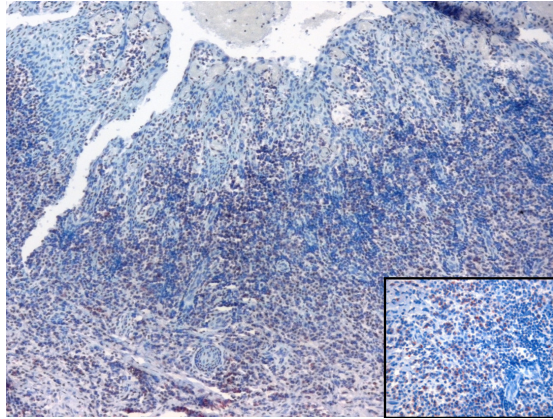


RK: Radiküler kist, DK: Dentigeröz kist, OKK: Odontojenik keratokist, DF: Dental folikül

Grafik 8: Kist grupları ve kontrol grubunun enflamatuvar hücrelerinde HSP60 ekspresyon yoğunluklarının değerlendirilmesi.



Resim17: Odontojenik keratokistte HSP60 negatifliği izlenmektedir. (ABCx100)



Resim 18:Radiküler kistte yaygın ve yoğun HSP60 pozitifliği gösteren enflamatuvar hücreler izlenmektedir. (ABCx40), inset (ABCx400)

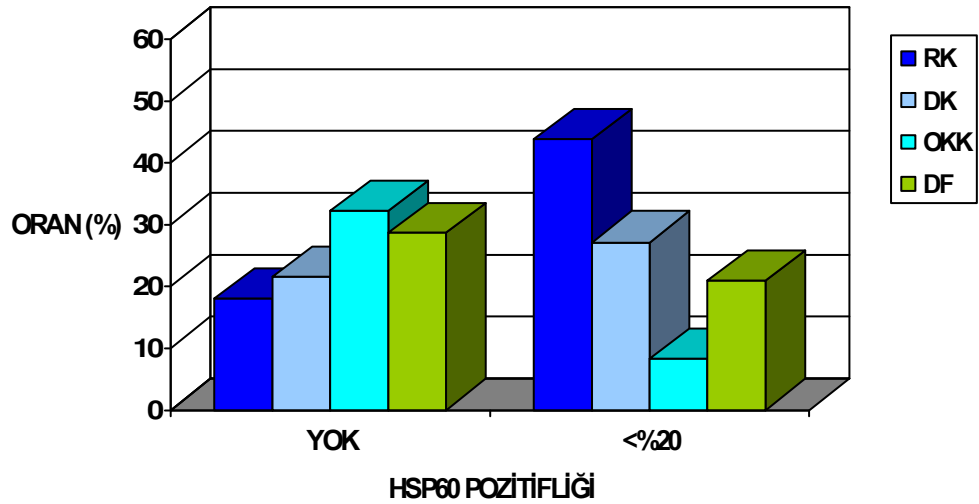
Enflamatuvar hücrelerdeki HSP60 pozitifliği yüzde bakımından değerlendirildiğinde, veriler testin hipotezini sağlamadığından, sonuçlar 1,2 ve 3 yüzde grupları birleştirilerek tekrar analiz edildi. Değerlendirmede kist ve kontrol grupları arasında, HSP60 pozitifliği yüzde bakımından istatistiksel olarak farklı bulundu ($P=0.019$). Yapılan alt analizde; bu değer bakımından odontojenik keratokist grubunda negatiflik olması durumunun (yok) daha sık ($P=0.008$), radiküler kist grubunda ise pozitiflik (var) olması durumunun daha sık olduğu gözlemlendi ($P=0.022$) (Tablo 19). Kist grupları ve kontrol grubunun enflamatuvar hücrelerdeki

HSP60 pozitifliğinin yüzde bakımından değerlendirilmesi Grafik 9'da gösterilmektedir.

Tablo 19: Enflamatuvar hücrelerde HSP60 pozitifliğinin yüzde bakımından değerlendirilmesi.

	0 (yok)		1-2-3 (var)		Toplam		P
	n	%	n	%	n	%	
RK	5	17,9	21	43,8	26	34,2	0.022
DK	6	21,4	13	27,1	19	25,0	0.583
OKK	9	32,1	4	8,3	13	17,1	0.008
DF	8	28,6	10	20,8	18	23,7	0,444
Toplam	28	100,0	48	100,0	76	100,0	0.019

RK: Radiküler kist, DK: Dentigeröz kist, OKK: Odontojenik keratokist, DF: Dental folikül



RK: Radiküler kist, DK: Dentigeröz kist, OKK: Odontojenik keratokist, DF: Dental folikül

Grafik 9: Kist grupları ve kontrol grubunun enflamatuvar hücrelerinde HSP60 pozitifliğinin yüzde bakımından değerlendirilmesi.

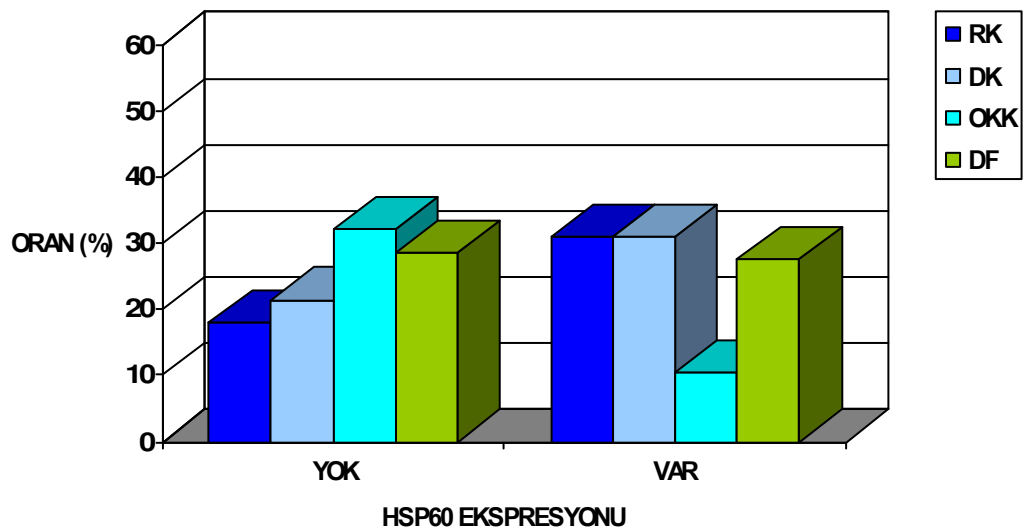
HSP60'ın epiteldeki ekspresyon yoğunluğu yok, zayıf ve kuvvetli olarak değerlendirildi, fakat yapılan ön analizde veriler testin

hipotezini sağlamadığından, zayıf ve kuvvetli derecelendirmeleri birleştirilerek analizler tekrar edildi. Yapılan değerlendirmede kist ve kontrol grupları arasında HSP60'ın epiteldeki ekspresyon yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($P=0.455$), (Resim19), (Tablo 20). Kist grupları ve kontrol grubunun epitelinde HSP60 ekspresyon yoğunluğu Grafik 10'da gösterilmektedir.

Tablo 20: Epitel hücrelerinde HSP60 ekspresyon yoğunluğunun değerlendirilmesi (Birleştirilmiş tablo).

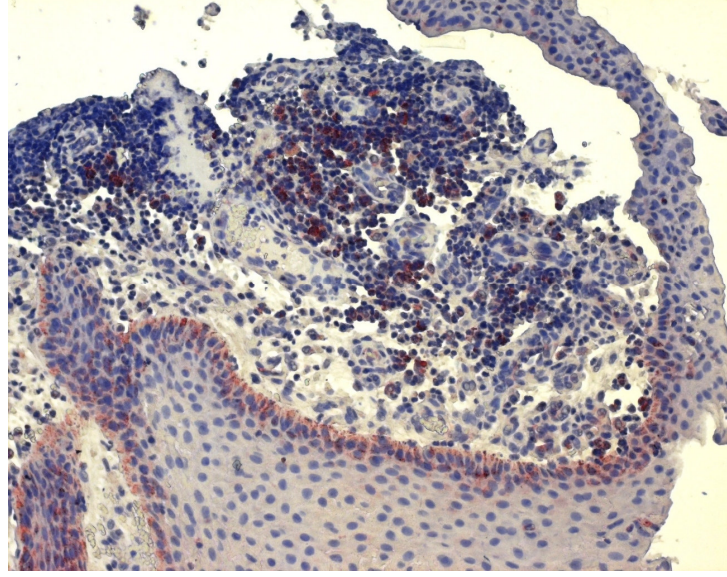
	Yok		Var		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
RK	5	17,9	9	31,0	3	42,9
DK	6	21,4	9	31,0	1	14,3
OKK	9	32,1	3	10,3	1	14,3
DF	8	28,6	8	27,6	2	28,6
Toplam	28	100,0	29	100,0	7	100,0

RK: Radiküler kist, DK: Dentigeröz kist, OKK: Odontojenik keratokist, DF: Dental folikül



RK: Radiküler kist, DK: Dentigeröz kist, OKK: Odontojenik keratokist, DF: Dental folikül

Grafik 10: Kist grupları ve kontrol grubunun epitel hücrelerinde HSP60 ekspresyon yoğunluklarının değerlendirilmesi.



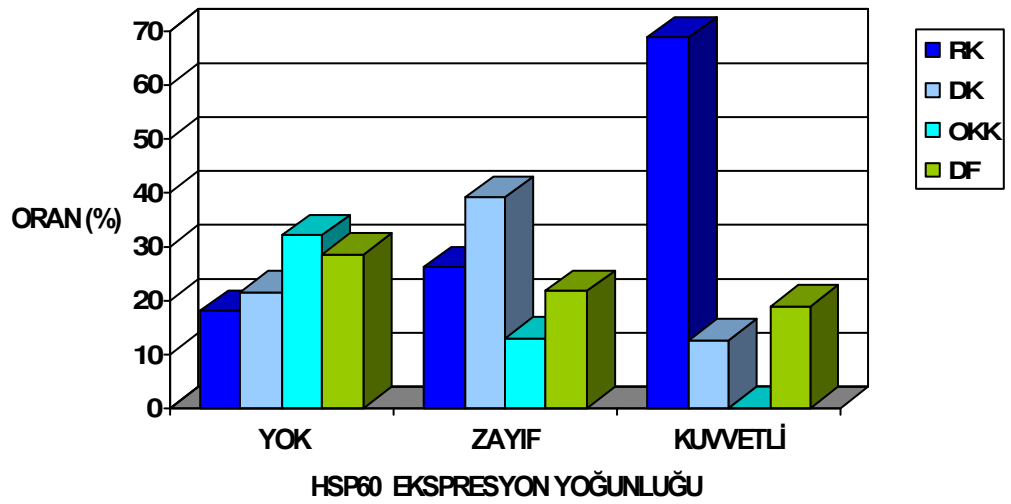
Resim 19: Radiküler kist epitelinin bazal tabakasında HSP60 pozitifliği gösteren, kahverengi boyanan hücreler izlenmektedir. (ABC x200)

Yapılan histopatolojik değerlendirmede, örneklerden bazılarında endotel hücrelerinde HSP60 bakımından, belirgin, yoğun boyanma tespit edildi. İstatistiksel analiz sonucunda dört grup arasında endotelde HSP60 yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($P=0.006$). Yapılan alt analizde; odontojenik keratokist grubunda HSP60 endotel negatifliğinin sık olduğu ($P=0.021$), (Resim 20) ve radiküler kist grubunda ise kuvvetli ekspresyonun sık olduğu ($P=0.002$), (Resim 21) gözlemlendi (Tablo 21). Kist grupları ve kontrol grubunun endotelinde HSP60 ekspresyon yoğunluğu Grafik 11’de gösterilmektedir.

Tablo 21: Endotel hücrelerinde HSP60 yoğunluğunun değerlendirilmesi.

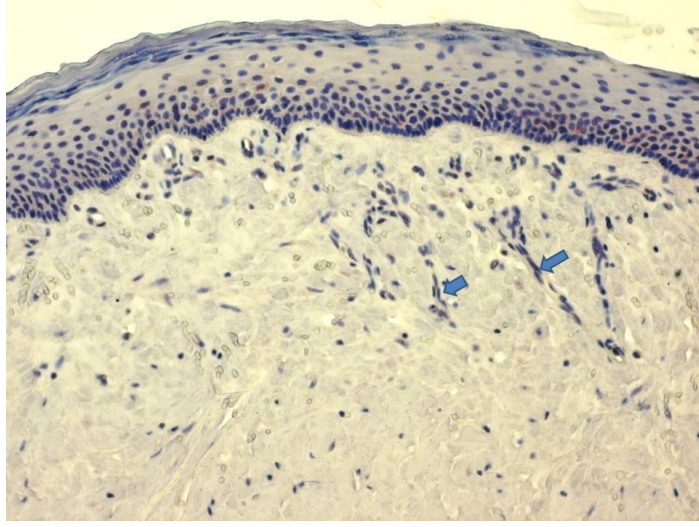
	Yok		Zayıf		Kuvvetli		Toplam		P
	n	%	n	%	n	%	n	%	
RK	5	17,9	6	26,1	11	68,8	22	32,8	0.002
DK	6	21,4	9	39,1	2	12,5	17	25,4	0.140
OKK	9	32,1	3	13,0	0	0,0	12	17,9	0.021
DF	8	28,6	5	21,7	3	18,8	16	23,9	0,730
Toplam	28	100,0	23	100,0	16	100,0	67	100,0	0.006

RK: Radiküler kist, DK: Dentigeröz kist, OKK: Odontojenik keratokist, DF: Dental folikül

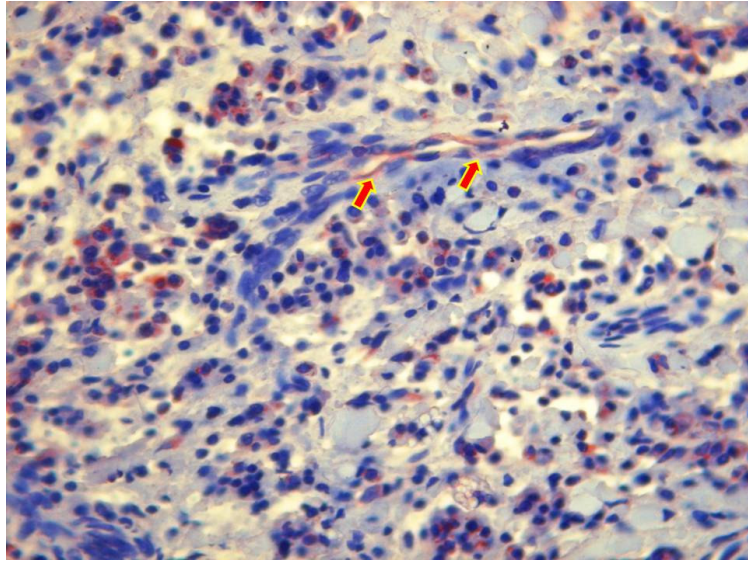


RK: Radiküler kist, DK: Dentigeröz kist, OKK: Odontojenik keratokist, DF: Dental folikül

Grafik 11: Kist grupları ve kontrol grubunun endotel hücrelerinde HSP60 ekspresyon yoğunluklarının değerlendirilmesi.

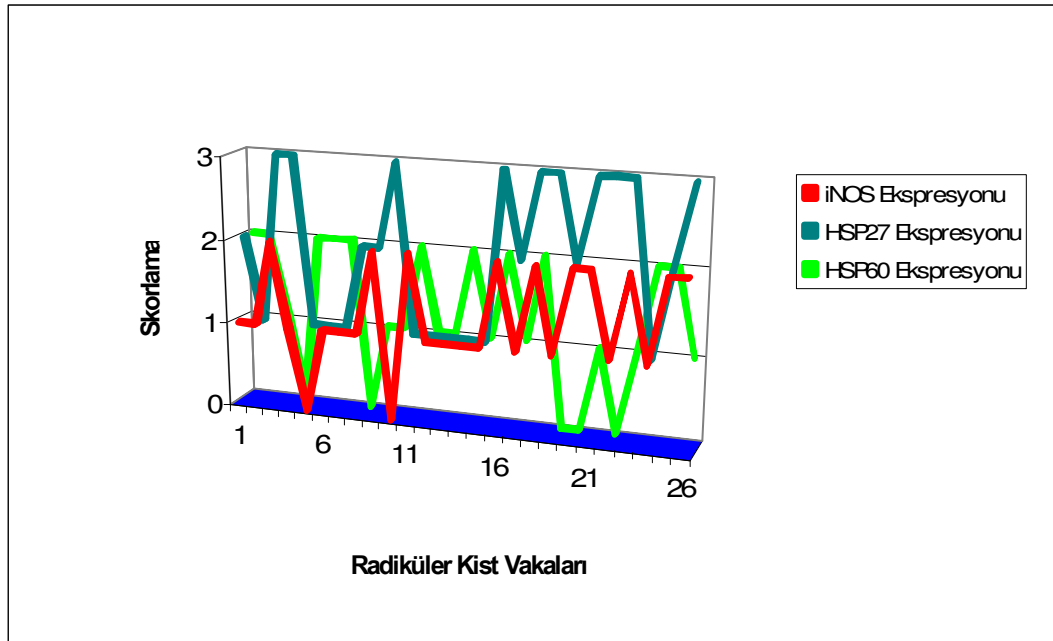


Resim 20: Odontojenik keratokistte HSP60 negatifliği gösteren endotel hücreleri (ok) izlenmektedir. (ABCx200)



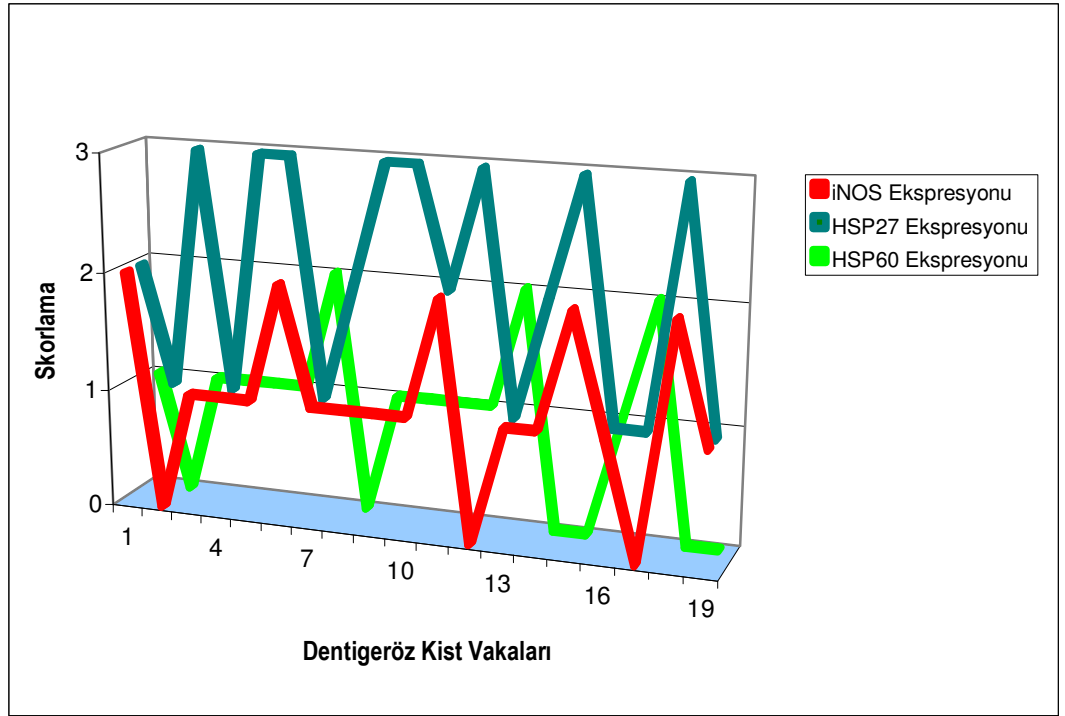
Resim 21: Radiküler kist bağ dokusunda HSP60 pozitifliği gösteren endotel hücreleri (ok) izlenmektedir. (ABCx400)

iNOS, HSP27 ve HSP60 ekspresyon yoğunlukları ve bu yoğunlukların paralelliği tüm kist grupları için grafiklerle değerlendirildi. Radiküler kistlerin istatistiksel değerlendirmesinde iNOS ve HSP60 ekspresyon değerleri diğer kist grupları ve kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı çıkarken, HSP27 için istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi. Fakat HSP27'nin radiküler kistlerde göreceli olarak yoğun ekspresyonu olduğu gözlemlendi. Bu veriler ışığında, vaka bazında yapılan grafik çalışması da, istatistiksel paralelliği göstermektedir (Grafik12).



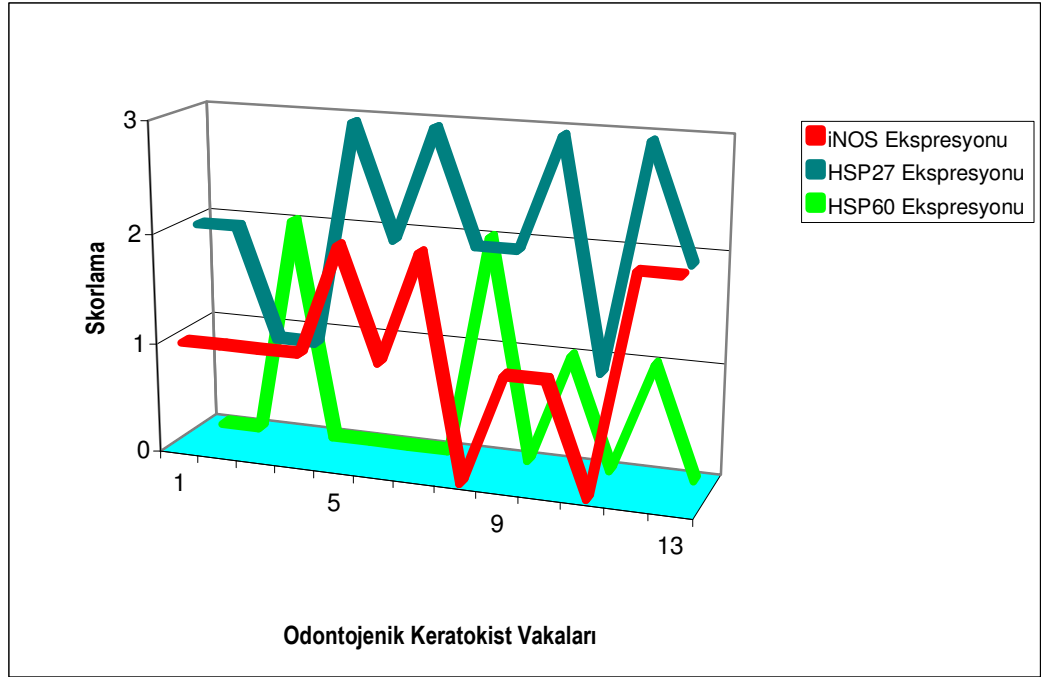
Grafik 12: Radiküler kistlerde iNOS, HSP27 ve HSP60 ekspresyon değerlerinin karşılaştırılması.

Dentigeröz kistlerin istatistiksel değerlendirmesinde iNOS, HSP27 ve HSP60 ekspresyon değerleri açısından anlamlı fark tespit edilemedi. Vaka bazında yapılan grafik çalışmasında bu üç değerin birbirleri ile olan paralel yoğunlukları gözlenmektedir (Grafik 13).



Grafik 13: Dentigeröz kistlerde iNOS, HSP27 ve HSP60 ekspresyon değerlerinin karşılaştırılması.

Odontojenik keratokistlerin istatistiksel değerlendirmesinde iNOS ve HSP27 ekspresyon değerleri açısından anlamlı fark tespit edilmezken, HSP60 ekspresyon yoğunluğu negatifliğinin bu grup kistlerde sık olduğu tespit edilmiştir. Vaka bazında yapılan grafik çalışmasında iNOS ve HSP27'nin bazı vakalarda paralellik gösterdiği fakat HSP60'ın farklı ekspresyon değerlerine sahip olduğu gözlenmektedir (Grafik 14).



Grafik 14: Odontojenik keratokistlerde iNOS, HSP27 ve HSP60 ekspresyon değerlerinin karşılaştırılması.

5. TARTIŞMA

Odontojenik kistler, çene kemiklerinde en fazla destrüksiyona neden olan lezyonlardır.⁴ Bu çalışmaya popülasyonda en sık gözlenen; iltihabi kistlerden, radiküler kist; gelişimsel kistlerden, dentigeröz kist ve odontojenik keratokistler dahil edilmiştir.

Patogenezi en iyi tanımlanmış olan, enflamatuvar karakterli radiküler kistler, tüm kistler arasında en sık görülen grubu oluşturmaktadır. Ochsenius ve arkadaşları¹³, 2944 odontojenik kist vakasını içeren bir çalışmada radiküler kist oranını %50,7 olarak tespit etmişlerdir. Yapılan benzer çalışmalarda radiküler kist oranı, Daley ve arkadaşları¹¹² tarafından %50,7, Mosqueda ve arkadaşları¹¹³ tarafından %52, Shear³ tarafından %52,3 olarak rapor edilmiştir.

Gelişimsel kistler arasında en sık görülen kistler olan dentigeröz kistler, tüm odontojenik kistler arasında radiküler kistlerden sonra ikinci sıklıkta, yaklaşık olarak %22,3 -24 oranında gözlenir.³¹ Yapılan farklı çalışmalarda, dentigeröz kistlerin görülme oranı, Ochsenius ve arkadaşları¹³ tarafından %18,5, Shear³ tarafından %16,6, Daley ve arkadaşları¹¹² tarafından %24,1, Masqueda ve arkadaşları¹¹³ tarafından ise %33 olarak rapor edilmiştir.

Tüm odontojenik kistlerin %5-15'ini oluşturan odontojenik keratokistlerin görülme oranı, Ochsenius ve arkadaşlarının¹³ yaptıkları çalışmada %14,4 olarak rapor edilmiştir. Yapılan benzer çalışmalarda, Mosqueda ve arkadaşları¹¹³ bu oranı %21,5, Daley ve arkadaşları¹¹² ise %4,8 olarak bildirmişlerdir.

Ledesma-Montes¹¹⁴ ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 304 kist hastasında %38,8 oranında radiküler kist, %35,5 oranında

dentigeröz kist, %18,8 oranında ise keratokist tespit ettiklerini belirtmişlerdir. 2004 yılında Bataineh ve arkadaşları¹¹⁵ yaptıkları çalışmada, değerlendirilen 654 kist vakasının, %41,7'sinin radiküler kist, %24,8'inin dentigeröz kist, %6'sının ise keratokist olduğunu belirtmişlerdir. Tortorici ve arkadaşları¹¹⁶, 1273 odontojenik kist vakasını değerlendirdikleri çalışmada, 1107 vakaya radiküler kist (%84,5), 149 vakaya dentigeröz kist (%11,4), 17 vakaya ise odontojenik keratokist (%1,3) tanısı konulduğunu rapor etmişlerdir.

Bu çalışmada 58 odontojenik kist vakasının 26'sına radiküler kist, 19'una dentigeröz kist, 13'üne ise odontojenik keratokist tanısı konulmuştur. Bu sonuç, görülme sıklığı bakımından, literatürde verilen oranlarla uyumlu bulunmuştur¹¹⁴⁻¹¹⁶.

Çene kemiklerinin her yaşta görülebilen lezyonları olan odontojenik kistlerin, köken aldıkları dokulara göre görüldükleri yaş aralıkları da değişmektedir. Radiküler kistler, teorik olarak dişlerin erüpsiyonunu izleyen her yaşta görülebilsede, en sık 3. ve 6. dekatlar arasında görülmektedir¹. Radiküler kistlerin diş çürüğü ve nekrotik pulpayla ilişkili olması, toplumlarda diş çürüğü oranının hangi yaşlarda sıklık gösterdiği ile ilişkilidir.¹¹⁴ Ledesma-Montes ve arkadaşları¹¹⁴ yaptıkları çalışmada radiküler kistlerin görüldüğü yaş aralığını 10 ila 49 arasında belirtmişler ve bu durumu çalışma yaptıkları toplulukta, erken yaşlarda yüksek diş çürüğü görülme oranı ile ilişkilendirmişlerdir.

Dentigeröz kistler daima gömülü bir dişle birlikte görülürler. Bu nedenle maksiller kanin ve mandibular 3. molar dişlerin gelişim dönemi olan 2. ve 3. dekatta sık gözlenirler.^{1,3,28-31} Ledesma-Montes ve arkadaşları¹¹⁴ dentigeröz kistlerin görülme yaşını 1. ve 2. dekat, Bataineh ve arkadaşları¹¹⁵ ise 1. ve 3. dekat olarak tespit etmişlerdir.

Henüz oluşum nedeni tam olarak aydınlatılamayan odontojenik keratokistler ise en sık 2. ve 3. dekatta gözlenirler.⁴⁰ Odontojenik keratokistlerin yaş aralığını Letesma-Montes ve arkadaşları¹¹⁴ 2. ve 4. dekat, Bataineh ve arkadaşları¹¹⁵ ise 3. dekat olarak bildirmişlerdir.

Tortorici ve arkadaşları¹¹⁶, yaptıkları bir çalışmada, ortalama yaş oranını radiküler kistler için 35,6, dentigeröz kistler için 31, odontojenik keratokistler içinse 39,1 olarak bildirmişlerdir.

Bu çalışmada ise ortalama yaş; 11 ila 63 yaş arasında gözlenen radiküler kistler için 37, 8 ila 68 yaş arasında gözlenen dentigeröz kistler için 38, 17 ila 65 yaş arasında gözlenen odontojenik keratokistler içinse 41 olarak tespit edildi. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde, bu çalışmaya dahil edilen tüm kistler için 3. ve 4. dekatın, kistlerin en sık görüldüğü yaş aralığı olduğu sonucuna varılmıştır.

Radiküler, dentigeröz ve keratokistler ile ilgili yapılan birçok çalışmada, kistlerin, erkeklerde kadınlardan daha sık görüldüğü belirtilmiştir.¹¹³⁻¹¹⁵ Farklı olarak, Ochsenius ve arkadaşları¹³, yaptıkları çalışmada, radiküler kistlerin görülme sıklığını, erkeklerde %48,2, kadınlarda %51,8 olarak tespit etmişlerdir. Benzer şekilde Ledesma-Montes ve arkadaşları¹¹⁴, kadınlarda radiküler kist görülme oranının (%51,6) erkeklerden (%46,6) yüksek olduğunu belirtmişlerdir ve bu sonuçların kadınların diş hekimine gitme sıklığı ile orantılı olduğunu vurgulamışlardır. Tortorici ve arkadaşlarının¹¹⁶ yaptıkları çalışmada ise erkek vakaların kadın vakalara oranı; radiküler kistlerde, 1,15; dentigeröz kistlerde, 1,57, keratokistlerde ise 1,12 olarak belirtilmiştir.

Bu çalışmada değerlendirilen 58 vakanın 18'i kadın, 40'ı erkektir. Radiküler kist tanısı konan vakalardan 9'u kadın, 17'si erkek; dentigeröz kist tanısı konan vakalardan 3'ü kadın, 16'sı erkek ve keratokist

tanısı konan vakalardan 6'sı kadın, 7'si erkektir. Oransal olarak örtüşmese de cinsiyetlerde görülme sıklığı bakımından, çalışmanın sonuçları benzer çalışmalarla uyumludur.¹¹⁴⁻¹¹⁶

Radiküler kistler, maksillada, özellikle de maksilla anterior bölgede mandibulaya oranla daha sık gözlenmektedir. Dentigeröz kistler ve odontojenik keratokistler ise sıklıkla gömülü mandibular 3. molar dişlerle ilişkili olduklarından, mandibulada maksillaya oranla daha sık görülmektedirler.^{1,3,117} Bataineh ve arkadaşları¹¹⁵ yaptıkları çalışmada radiküler kistlerin %14,1 oranında en sık maksilla anterior bölgede, dentigeröz kistlerin %9,8 oranında en sık mandibular molar bölgede, odontojenik keratokistlerin ise %4 oranında mandibular molar ve ramus bölgesinde görüldüğünü belirtmişlerdir. Tortorici ve arkadaşlarının¹¹⁶ çalışmasında değerlendirilen 1273 odontojenik kist vakasında; radiküler kistlerden 589'unun maksillada, 518'inin mandibulada; dentigeröz kistlerden 61'inin maksillada, 88'inin mandibulada; odontojenik keratokistlerden ise sadece 1'inin maksillada, 16'sının ise mandibulada lokalize olduğu bildirilmiştir.

Bu çalışmaya dahil edilen 26 radiküler kistin 16'sı maksillada, 10'u mandibulada; 19 dentigeröz kistin 4'ü maksillada, 15'i mandibulada, 13 odontojenik keratokistin 5'i maksillada 8'i mandibulada yer almaktadır ve lezyonların çenelerdeki lokalizasyonu ile ilişkili bu sonuçlar diğer literatür sonuçlarını desteklemektedir.¹¹⁴⁻¹¹⁶

Kistlerin oluşum mekanizmaları ile ilgili yapılan çalışmalarda, periapikal granülomlarda varolan endotoksinlerin enflamasyon miktarı ile korelasyon gösterdiği bildirilmektedir.¹¹⁸ Fakat olgun radiküler kistlerde endotoksin içeriği miktar olarak ölçülemediğinden, kistlerin endotoksinle ilişkisi üzerine kurulan hipotezler de tam olarak ispatlanamamıştır. Keratokist ve dentigeröz kistler ise enfekte diştten bağımsız

oluştuklarından, bu kistlerin formasyonunda endotoksinlerin rolü daha azdır¹¹⁹. Tüm kistlerde ilerleyen kemik destrüksiyonu, hücre büyümesine ve bu hücrelerin kemik rezorbe edebilme yeteneklerine bağlıdır.⁴ Ekspansiyonun biyomekanik teorisi hidrostatik basınç ile açıklanırken, biyokimyasal teoride kist genişlemesi, hücresel safhaya, sentezlenen prostoglandinlere ve IL-1 gibi sitokinlere dayandırılmaktadır¹¹⁹. Endotoksinler radiküler kistler için stimüle edici ajan durumundayken, keratokist ve dentigeröz kist için stimülasyonu neyin başlattığı henüz net değildir. Yapılan çalışmalarda, bu kistlerin epitel hücrelerinde, IL-1, IL-6 ve TNF'nin lokalize olduğu ve bu hücrelerin proliferasyonunu uyardığı belirtilmektedir.^{119,120} Meghji ve arkadaşları¹¹⁹ yaptıkları çalışmanın sonucunda radiküler, dentigeröz ve keratokistlerin farklı stimüle edici ajanlara sahip olduklarını ve bu farklı ajanlara karşı ortak cevap verebilme yeteneğinde olduklarını belirtmişlerdir.

Çeşitli enflamatuvar mediyatörler de periapikal lezyonların patogenezi ile yakından ilişkilidirler. Sinyal iletiminde görevli olan NO da, aynı zamanda birçok fizyolojik ve patolojik olayda önemli rol oynayan bir mediyatördür. iNOS, oral dokular da dahil olmak üzere birçok dokuda gözlenen enflamatuvar durumda, NO sentez eden enzimdir.^{60,67}

Wang ve arkadaşları¹²¹, periapikal lezyonlarda NO'nun varlığını araştırdıkları çalışmalarında NO'nun enflamasyon alanında oluştuğunu belirtmişler ve burada lokalize olan molekülün uzak dokulara difüze olmadığı sonucuna vardıklarını rapor etmişlerdir.

Di Nardo ve arkadaşları¹²² yaptıkları çalışmada sağlıklı pulpa dokusu ile enflame pulpa dokusunda iNOS ekspresyonunu araştırmışlar ve sağlıklı pulpa dokusunda, iNOS ekspresyonunun olmadığını, enflame pulpa dokusunda ise enflamasyon yoğunluğuyla orantılı olarak iNOS ekspresyonunun arttığını rapor etmişlerdir.

Hirose ve arkadaşları¹²³ periodontitis vakaları üzerinde yaptıkları çalışmada, iNOS ve enflamasyonda yer alan sitokinlerin ilişkisini araştırmışlar ve çalışmanın sonucunda, periodontitis vakalarında artmış sitokin ekspresyonlarının, artmış iNOS ekspresyonu ile paralellik gösterdiğini ve bu durumun, patogeneizde iNOS'un rolü olabileceğini düşündüğünü belirtmişlerdir. Xie ve arkadaşları¹²⁴ tarafından yapılan çalışmada ise enflamasyon ile iNOS arasındaki ilişki, enflamasyonda rol alan enzimler ile iNOS arasındaki etkileşimle ilişkilendirilmiştir. Çalışmacılar, sonuç olarak IFN- α IL-1 β ve TNF- α gibi sitokinlerin iNOS ekspresyonunu indüklediğini belirtmişlerdir.¹²⁴ Bu durum osteoklastik aktivite de gösteren bu sitokinlerin, NO ile birlikte lezyonun gelişmesinde rol oynadıklarını düşündürmektedir. Enflamasyondaki sitokinlerle iNOS arasındaki bu yakınlık, Takeichi ve arkadaşları⁵³ tarafından da, iNOS üreten hücreler ile IFN- α üreten hücrelerin kist epitelinde birbirlerine yakın lokalize olduklarının, bazı hücrelerin iNOS ve IFN- α 'yı birlikte sentez edebildiklerinin gösterilmesiyle belirtilmiştir.

Daghigh ve arkadaşları¹²⁵, periodontitis vakaları üzerinde yaptıkları çalışmada, enflamasyonu olan dokuda iNOS ekspresyonunun da artış gösterdiğini belirterek, bu artışın TNF- α , IL -1 β ve IFN- γ 'nın artışı ile paralellik gösterdiğini vurgulamışlardır. Çalışmacılar sonuç olarak, gingival fibroblastlarda gözlenen bu NO artışının, periodontal hastalıkların patogenezinde NO'nun rolünü işaret ettiğini ve bu tür enflamatuvar hastalıkların kontrolünde NO inhibisyonunun yeni bir tedavi seçeneği olabileceğini belirtmişlerdir.¹²⁵

Periapikal granülomlar üzerinde Kabashima ve arkadaşlarının¹²⁶ yaptıkları çalışmanın sonucunda, çalışmacılar, IFN- γ ve iNOS pozitif hücrelerin, lokal enflamasyonun gelişmesinde birlikte rol

oynadıkları belirtmişlerdir.

Birçok çalışmada iNOS'un enflamatuvar hastalıklardaki rolü araştırılmış olsa da, radiküler kistlerde enflamasyon yoğunluğu ile iNOS arasındaki ilişki, yapılan sınırlı çalışmada araştırılmıştır. Çalışmacılar enflamasyonun yoğunluğu ile iNOS arasındaki korelasyonun periapikal kistlerin moleküler temelini anlaşılmaya yardımcı olabileceğini belirtmektedirler.^{127,128}

Matsumoto ve arkadaşları¹²⁸, yaptıkları çalışmada, periapikal kistlerde iNOS ekspresyonu ile enflamasyon yoğunluğunun korelasyonunu araştırmışlardır. Çalışmacılar, 30 periapikal kist üzerinde yürüttükleri çalışma sonucunda, enflamasyonun yoğunluğu ile iNOS ekspresyonu arasında pozitif korelasyon olduğunu, enflamasyonun yoğun olduğu örneklerde, iNOS ekspresyonunun da yüksek seviyelerde bulunduğunu belirtmişlerdir. Bu sonuçlar doğrultusunda, periapikal kistlerin patogeneğinde iNOS ekspresyonunun önemli rolü olduğunu vurgulamışlardır.

Takeichi ve arkadaşları⁵³ radiküler kistler üzerinde yaptıkları çalışmada, epitel hücrelerinde yoğun olmak üzere, kist endoteli ve fibroblastlarında da iNOS ekspresyonunun gözlemlendiğini belirtmişlerdir.

Suzuki ve arkadaşları⁶⁷ yaptıkları çalışma sonucunda periapikal lezyonların makrofaj ve lenfositlerinde iNOS ekspresyonu olduğunu ve bunun sonucunda ortamda NO üretiminin periapikal doku destrüksiyonuna aracılık ederken kronik enflamasyona ve lezyonun destrüksiyonuna da neden olabileceğini belirtmişlerdir.

Bu çalışmada, tüm kist örneklerinde enflamasyonun var olduğu, fakat yoğun enflamasyonun radiküler kistlerde anlamlı derecede

yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu sonuca paralel olarak, iNOS ekspresyonu ve enflamatuvar hücrelerde iNOS yoğunluğu, radiküler kistlerde, hem dental folikül kontrol grubuna oranla, hem de diğer kist gruplarına oranla istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Enflamasyonun diğer tüm gruplardan anlamlı derecede az olduğu kontrol grubunda ise, iNOS ekspresyonunun ve enflamatuvar hücrelerde iNOS yoğunluğunun olmaması durumunun kist gruplarına göre anlamlı derecede sık olduğu gözlenmiştir. Tüm kist örneklerinde, enflamasyon yoğunluğu ile iNOS ekspresyonu ve iNOS ekspresyon yoğunluğu arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Enflamasyon yoğunluğu ile iNOS ekspresyonu arasında paralellik olduğunu ifade eden bu sonuçların, benzer çalışmaların sonuçları ile uyumlu olduğu gözlenmiştir.^{67,103,122,128} Radiküler, dentigeröz ve odontojenik keratokist gruplarının tümünde elde edilen bu sonuçların seviye bakımından benzerlik gösterdiği gözlenmektedir. Dolayısıyla radiküler kistlerde olduğu gibi diğer kist gruplarında da, enflamatuvar karakterin iNOS ekspresyonunu indükleyerek, sitokinler yardımı ile lezyonların destrüksiyonuna yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

HSP, tüm prokaryot ve ökaryot hücrelerde sentezlenen, normal fizyolojik şartlarda hücresel dengenin devamının sağlanmasında, stres altında ise hücre hasarının engellenmesinde önemli rol oynayan protein grubudur.^{67,83} Enflamasyon varlığında da, hücresel bir cevap olarak HSP sentezi hızla artar. Stres altında hücreyi koruduğu bilinen HSP'lerin, diğer canlı türleri ile gösterdikleri moleküler benzerlikler nedeniyle, hedef antijen rolü oynayabilecekleri düşünülmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda, bazı kanser türlerinde artmış HSP seviyelerinin gösterilmesi, bu proteinlerin henüz açıklanmamış farklı rolleri olduğunu işaret etmektedir.^{67,83,88}

Organizmada farklı roller oynaması ve bazı hastalıkların açıklanamayan patogenezinin ışık tutabileceğinin düşünülmesi nedeniyle

araştırmacıların ilgisini çeken HSP, birçok kanserli doku ve otoimmün hastalıkta araştırılmış olmakla birlikte, bugüne kadar odontojenik kistlerle HSP ilişkisini araştıran, karşılaştırmalı bir çalışma bulunmamaktadır.

Konnektif dokudaki pH ve karbondioksit gibi lokal değişikliklerin, kistlerin epitel duvarını meydana getiren epitel artıklarındaki farklılaşmayı aktive ediyor olabileceği bilinmektedir. Bunun yanı sıra, bu aktivasyonda immün sistem hücrelerinin ve enflamatuvar mediyatörlerin de rolü olduğu düşünülmektedir. Hücre ölümüyle de ilişkili olan sitokinlerin, epitel proliferasyonunda neden stresli durumlara karşı salındığı açıklık kazanmamıştır.^{10,88} Bu durumda, stresle ilişkili olan proteinlerin de sitokinlerle birlikte çalıştığı düşünülmekte ve bu proteinlerin epitel proliferasyonundaki rolleri araştırılmaktadır.⁸⁸

Leonardi ve arkadaşları⁸⁸ yaptıkları çalışmada oral mukozanın çeşitli lezyonlarında HSP27 ekspresyon seviyesini araştırmışlardır. HSP27 ekspresyonunun normal ve enflame oral mukoza epitelinde artış gösterdiğini, fakat oral displazide bu ekspresyonun çok düşük düzeylerde olduğunu bildirmişlerdir. Sonuç olarak çalışmacılar, displazide HSP27 ekspresyonunun düşük seviyede olmasının, dokuları mutojenik etkilere karşı hassas hale getiriyor olabileceğini, oral mukozada HSP27'nin fazla bulunmasının ise oral mukozanın koruyucu hücresel mekanizma gösteriyor olması ile ilişkili olabileceğini belirterek, bu proteinin ekspresyon düzeyinin malign transformasyon için erken uyarı olabileceğini vurgulamışlardır.⁸⁸

Leonardi ve arkadaşları¹⁰ 2001 yılında yaptıkları çalışmada periapikal lezyonların epitel hücrelerinde HSP27 immünreaktivitesi olduğunu göstermişlerdir. Keratinositlerde yoğun ekspresyonu olan HSP27'nin, radiküler kistlerin düşük proliferatif özellikte sayılabilecek suprabazal epitel hücrelerinden de yoğun şekilde eksprese olduğu

belirtilmiştir.^{10,101,129} Bunun yanında tüm epitelyal hücre artıkları, adaları, uzantıları, trabekülleri ve tüm epitel hücre sınırlarının, HSP27 için güçlü immünreaktif olduğu bulunmuştur.¹⁰ Çalışmada, epitelde, keratin ekspresyonu olan alanlardan daha yoğun HSP27 ekspresyonu gözlenmesi, kist duvarında keratin ekspresyonunun strafiye epitelden farklı olmasına ve epitel hücrelerinin aktive ve hareketli olma durumlarına bağlanmıştır. Ayrıca HSP27'nin hücre migrasyonunu kontrol etme fonksiyonu ve koruyucu fonksiyonu nedeniyle periapikal lezyonun oluşturduğu strese karşı salındığı belirtilmiştir.

HSP27'nin epitelin bazı kısımlarında yüksek ekspresyonu, bu bölgelerde lokal enflamatuvar infiltratların bulunmasıyla direkt ilişkili gözükmemektedir. Bu direkt ilişki, enflamasyonun olmadığı yakın alanların aksine, enflamatuvar infiltratların bulunduğu alanda yoğun boyanma olması ile de netlik kazanmaktadır.^{10,101,129} HSP27'nin enflamasyonun varolduğu bölgelerde yüksek ekspresyonu, molekülün iyi tanımlanmış çoklu koruma etkisi ile açıklanmaktadır. Epitel hücrelerindeki bu yüksek ekspresyon, hücrelerin sitotoksik ajanlara karşı rezistansını artırır ve nekrotik hücre ölümüne hassasiyetlerini azaltır.^{130,131} Sonuç olarak, enflamatuvar ajanlarla HSP27 salınımı indüklenir ve hücre kendini nekrotik hücre ölümü yani apoptozisten korur. Stresli durumların ortadan kaldırılması veya azaltılması (endodontik tedavi vs.) lezyonda HSP27 salınımını azaltır, bu durumda epitelyal hücre ölümünü ve iyileşme prosesinin başlamasını kolaylaştırır.^{10,132}

Suzuki ve arkadaşları⁶⁷ yaptıkları çalışmada malessez epitel artıklarında ve periapikal lezyonların epitel hücrelerinde, enflamatuvar hücrelerinde ve endotelinde, HSP27 aktivitesi olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmada radiküler kistler ve malassez epitel artıklarında HSP27 ekspresyonu olması ve gruplar arasında istatistiksel bir fark

bulunamaması, epitel hücrelerinin kendilerini enflamasyona karşı korumalarıyla ilişkilendirilmiştir.

Bu çalışmada tüm örneklerin epiteldeki boyanma yoğunlukları ve boyanma lokalizasyonları değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucunda yapılan analizlerde, radiküler kistlerde kuvvetli boyanma fazla bulunurken, boyanma olmaması durumu, dental folikül grubunda fazla gözlenmiştir. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde ise bu göreceli yoğunluğun anlamlı bir fark oluşturmadığı belirlenmiştir. HSP27'nin lokalizasyon değerlendirmesi sonucunda tüm epitel katları, suprabazal tüm katlar ve hiperplastik tüm katlar ile odontojenik epitel artıklarında da boyanma olduğu gözlenmiştir. Kist gruplarında ayrı ayrı enflamasyon yoğunluğu ile HSP27 ekspresyonu arasındaki korelasyonlarının değerlendirilmesinde ise birkaç örnek dışında enflamasyonun yoğun olduğu alanlarda HSP27 ekspresyonunda artış olduğu tespit edilmiştir. Tüm bu değerlendirmeler, daha önce HSP27 ekspresyonu seviyesi ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları ile benzer bulunmuştur.^{10,67,101} Örneklerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi sonucunda anlamlı bir fark bulunamaması, radiküler kistler dışında diğer kistlerin de enflamatuvar karakter taşıdığı şeklinde yorumlanabilir.

Bu çalışmada, kist gruplarının HSP27 ekspresyonunun, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklı bulunmaması Suzuki ve arkadaşlarının⁶⁷ çalışmasını desteklemektedir. Enflamasyonda hücreleri koruyucu rol üstlendiği bilinen HSP27'nin gruplar arasında çok farklı düzeylerde çıkmaması, henüz düşük düzeyde stres altında olan hücrelerin kendilerini enflamasyona karşı korumaları ile ilişkilendirilebilir.

Ayrıca enflamasyonun daha net değerlendirilebilmesi için, enflamasyonun tamamen var olmadığı örnek sayısına ihtiyaç vardır, bu da çok daha kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğunu göstermektedir.

Dental folikül, gömülü dişin etrafını kaplayan yoğun ektomezanşimal yapıdır ve diş erüpsiyonunun oryantasyonundan sorumludur. Dental folikülün epitel duvarı, mine organının indirgenmiş epitelinden oluşur. Bu epitel odontojenik kist ve tümörler gibi odontojenik bazı lezyonların gelişmesinde rol oynar.¹³³⁻¹³⁵ Bu gelişim mekanizması özellikle dentigeröz kistler ve gömülü dişlerle ilişkili keratokistlerde bazı moleküler çalışmalar yapılarak araştırılmaktadır. Dental folikülden kist gelişim mekanizmasında üzerinde durulan fizyolojik olaylardan biri apoptozisdir. Apoptozis, embriyogenezis, hemostazis ve çeşitli patolojik olaylarda rol oynayan, programlanmış veya fizyolojik hücre ölümüdür. Apoptotik reaksiyonlar, Fas, TNF- α ve kaspaz gibi birçok protein tarafından yönlendirilir. Edamatsu ve arkadaşları¹³⁵ yaptıkları çalışmada, dental folikül ve dentigeröz kistleri apoptoziste rol oynayan proteinlerin varlığı açısından karşılaştırmışlardır. Çalışmacılar, sonuç olarak, apoptozis ile ilişkili bu proteinler ve proliferasyon *marker*larının, dental folikül ve dentigeröz kistler arasında farklı bulunduğunu bildirmişlerdir. Apoptozis ve hücre proliferasyonunun dentigeröz kistlerin patogenezinde rol oynadığını vurgulayan çalışmacılar, apoptozisi inhibe eden faktörlerin, dentigeröz kistlerin patogenetik faktörü olarak fonksiyon görebileceğini belirtmişlerdir.¹³²

HSP27'nin bilinen özelliklerinden biri de apoptozisi engelliyor olmasıdır. Bu protein kaspaz aktivasyonunu engelleyerek, sinyal iletiminde değişikliklere neden olarak ve hücreleri koruma fonksiyonunun bir getirisi olarak apoptozisi engeller.⁹⁷ Leonardi ve arkadaşları¹⁰ yaptıkları çalışma sonucunda apoptozisi engelleyen bu proteinin azaltılması ile hücrelerin doğal süreçlerine devam edip, iyileşme prosesinin aktive olabileceğini belirtmişlerdir.

Bu çalışmada, HSP27 ekspresyonunun, kist gruplarında

kontrol grubundan yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuç diğer çalışmalarda belirtilen sonuçlarla paralellik göstermektedir.^{10,93,99}

Bu çalışmanın sonuçları dental folikül ve dentigeröz kist açısından değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak iki grup arasında fark bulunmasa da ekspresyon oranlarının birbirinden farklı olduğu tespit edilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda belirtildiği gibi HSP27 ekspresyonunun yoğun olduğu vakalarda, apoptozisin engellenmesi nedeni ile dental folikülden kist gelişimi hızlanıyor olabilir.^{97,135} Bu nedenle, HSP27'nin yoğun ekspresyonu kist transformasyonu için *marker* olarak kullanılabilir. Bu sonuçların daha net anlaşılabilmesi ve kullanılabilmesi için çok daha geniş vaka gruplu, spesifik çalışmalara ihtiyaç vardır.

HSP60, yapılan çalışmalarla gün geçtikçe açıklığa kavuşan, enflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda rolü olduğu düşünülen önemli bir moleküldür.¹³⁶ Çalışmalar bu proteinlerin enflamasyona cevap olarak artarken, hastalık patogenezinde de rol oynadıklarını işaret etmektedir.^{136,137}

Ueki ve arkadaşları¹³⁶ periodontitis vakaları üzerinde yaptıkları çalışmada, konağa ait HSP60 ile bu hastalıkta etken olduğu bilinen *Porphyromonas gingivalis*'e ait HSP60'ı hastalıktaki seviyeleri açısından değerlendirmişlerdir. Bakteri endotoksinlerinden etkilenen periodontal hücrelerin HSP60 ekspresyonunda artış gözlemlendiğini, bu artışa paralel olarak enflamatuvar sitokinlerin ortamda arttığını ve bu durumun doku harabiyetine neden olduğunu belirterek, periodontitiste HSP60'ın doku harabiyeti ile ilişkisini açıklamaya çalışmışlardır. Çalışma sonucunda konağa ait HSP60 ile *Porphyromonas gingivalis*'e ait HSP60 arasında moleküler olarak yakın benzerlik olduğunu ve otojen HSP60'ın periodontitisin immün mekanizmasında rol oynadığını düşündüklerini

belirtmişlerdir.¹³⁶ Tabeta ve arkadaşları¹³⁸ ise yaptıkları çalışmada, bu sonuçlara benzer sonuçlar elde ettiklerini belirterek, HSP60'ın hem hastalığın kronik seyri ile hem de doku destrüksiyonu ile ilişkili olabileceğini vurgulamışlardır.

Bayramgürler ve arkadaşları¹³⁷ yaptıkları çalışmada oral liken planusun patogeneğinde HSP60 ve HSP70 'in rolü olabileceğini veya bu proteinlerin liken planusta artan enflamasyona cevap olarak artmış olabileceğini rapor etmişlerdir.

Bramanti ve arkadaşları¹³⁹, oral liken planus ve sağlıklı oral mukozada HSP27, HSP60, HSP70 ve HSP90 ekspresyonlarını karşılaştırmışlardır. Diğer çalışmalardan farklı olarak çalışmacılar, sağlıklı oral mukozada zaten eksprese edilen bu proteinlerin seviye olarak oral liken planusta eksprese edilenlerden çok farklı olmadığını belirterek, oral liken planusun patogeneğinde HSP'nin rolü olmadığını düşündüklerini belirtmişlerdir.

Suzuki ve arkadaşlarının⁶⁷ yaptıkları çalışmada malassez epitel artıklarında HSP60 ekspresyonu negatifken, radiküler kistlerde HSP60'ın kuvvetli ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. Periapikal epitel hücrelerinde HSP60 ekspresyonunun, enflamatuvar proses ile ilişkili olabileceğini vurgulayan çalışmacılar, enflamasyondan korunmak için ekspresyonu artan HSP60'ın, lezyon epitelinde proliferasyon ve migrasyona neden olabileceğini belirtmişlerdir.

Bu çalışmada, HSP60 yoğunluğu, enflamatuvar hücrelerde, epitelde ve endotel hücrelerinde değerlendirilmiştir. Değerlendirmede radiküler kistlerde enflamatuvar hücrelerin hem boyanma yoğunluğu, hem de pozitiflik yüzdesi bakımından diğer kist grupları ve kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu tespit edilmiştir.

Değerlendirmede diğer sonuçlardan farklı olarak odontojenik keratokist grubunun enflamatuvar hücre değerlendirmesinde HSP60 negatifliğinin sık olduğu gözlenmiştir. Radiküler kistlerde HSP60 yoğunluğunun anlamlı derecede yüksek oluşu, enflamatuvar durumla ilişkili olarak HSP60'ın artış gösteriyor olması ile ilişkilendirilebilir. Suzuki ve arkadaşlarının⁶⁷ çalışmasında da belirtildiği gibi, bu çalışmanın sonucunda da hücrelerin kendilerini bu enflamatuvar durumdan korumak için HSP60 ekspresyonunu artırmış oldukları sonucuna varılabilir. Odontojenik keratokistlerde ise HSP60 ekspresyonunun anlamlı derecede düşük seviyede olması hücrelerin kendilerini korumada zayıf kaldıklarını düşündürmektedir. Daha önce kanser vakalarında yapılan çalışmalarda HSP60'ın düşük seviyede ekspresyonu tümörün agresif oluşu ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir.^{50,87} Odontojenik keratokistlerin agresif olmaları, nüks etme özellikleri ve nadir de olsa karsinomaya dönüşebilme riski gibi özellikleri, hücrelerin korunmalarının zayıf olması ile ilişkilendirilebilir. Çünkü bu ve benzeri çalışma sonuçları, HSP60'ın hücreler üzerinde belirgin koruyucu fonksiyonu olduğunu göstermektedir.^{87,90}

Daha önce yapılan birçok çalışmada HSP60'ın epitel üzerinde yoğunluğu değerlendirilmiştir^{67,87,110,140}. Bu çalışmada örnekler değerlendirilirken bazılarında endoteldeki belirgin boyanma dikkat çekici olduğundan istatistiksel olarak da analiz edilmiştir. Sonuç olarak, kist epitelindeki HSP60 ekspresyon düzeyine benzer şekilde, radiküler kistlerin endotelinde de yüksek boyanma tespit edilirken, odontojenik keratokistlerin endotelinde ise HSP60 negatifliğinin istatistiksel açıdan anlamlı fark gösterdiği tespit edilmiştir. Bazı otoimmün hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilgili yapılan çalışmalarda belirtildiği gibi enflamasyonun damar endotelini etkilemesi sonucu, yoğun HSP60 ekspresyonu olması, beklenen bir sonuçtur.^{141,143} Radiküler kistlerin endotelinde bulunan hücreler, enflamasyona karşı artmış HSP60

ekspresyonu ile korunma sağlamaya çalışırken, odontojenik keratokistlerde azalmış bir korunmanın sonucu olarak ekspresyonun azalması veya zaten az olan ekspresyon nedeniyle azalan bir korunma olduğu düşünülebilir. Ayrıca radiküler kistlere oranla enflamasyonu çok düşük seviyede olan odontojenik keratokistlerde HSP60'ın düşük ekspresyonu kistin gelişimsel olması ile de ilişkilendirilebilir.

Bu çalışmanın sonuçlarına bağlı olarak, bazı hastalıkların tanı ve prognozunda kullanılabileceği belirtilen HSP60 ekspresyonunun, odontojenik kistlerde de özellikle epiteldeki yoğunlukları ile değerlendirilerek *marker* olarak kullanılabileceği düşünülebilir.^{87,90} Kist endotelinde HSP60 yoğunluğu ise vasküler hastalıkların prognozunda olduğu gibi belirleyici olmasa da, bu çalışmada epiteldekine paralel sonuçlar elde edilmiştir. Ancak az sayıda pozitif örnekle değerlendirme yapıldığından, endotelde HSP60 varlığının *marker* olarak kullanılabileceğini belirtmek mümkün değildir.

Odontojenik kist gruplarında iNOS, HSP27 ve HSP60 ekspresyonlarının değerlendirildiği bu çalışmanın sonucunda, kontrol grubunda ve kist gruplarında farklı seviyelerde iNOS, HSP27 ve HSP60 ekspresyonu olduğu tespit edilmiştir. Daha önce yapılan sınırlı sayıda çalışmada, sadece radiküler kistler, iNOS ve HSP ekspresyonu açısından değerlendirilmiştir.^{3,10} Dentigeröz kistler ile odontojenik keratokistlerin de incelendiği bu çalışmada, iNOS ve HSP'nin sağlıklı dokular da dahil olmak üzere tüm dokularda ekspresyonu olduğu gözlenmiştir ve bu durum temelde bileşiklerin birçok hücresel fonksiyonda rol oynaması ile açıklanabilir. Kist grupları ve kontrol grubu arasında farklı seviyelerde ekspresyonun tespit edilmesi ise enflamasyon yoğunluğu ile ilişkilendirilebilir. Enflamasyonun yoğun olduğu alanlarda artan iNOS ekspresyonu, lezyonların kemik destrüksiyonunda iNOS'un sitokinleri aktive ederek rol aldığını düşündürmektedir. Hücrelerin kendilerini koruma

amacıyla eksprese ettikleri HSP, aynı zamanda hastalıklı hücrenin de dirençli olmasını sağlarken; ekspresyonunun azalması durumunda, hücrenin savunmasız kalmasına neden oluyor olabilir.

Sonuç olarak, enflamatuvar proseslerde ekspresyon seviyeleri değişen, hücrelerin korunma, apoptozis ve sinyal iletimi gibi birçok yaşamsal fonsiyonunda görev alan iNOS, HSP27 ve HSP60, kist epitelinin aktivasyonu ve proliferasyonunda da rol oynuyor olabilir. Bu bileşiklerin kist epiteli üzerinde nasıl bir değişikliğe neden oldukları ve bu değişikliğin nasıl engellenebileceği konusunun açıklığa kavuşması için daha ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğu görülmektedir.

6. SONUÇLAR

Odontojenik kistlerden, radiküler kistler, dentigeröz kistler ve odontojenik keratokistlerde iNOS, HSP27 ve HSP60 ekspresyon seviyelerini incelemek ve bu bileşiklerin seviyelerinin kist patogeneze etkisini değerlendirmek amacıyla, 26 radiküler kist, 19 dentigeröz kist, 13 odontojenik keratokist epiteli ve 18 enfekte olmayan dental folikülün incelendiği bu çalışmada;

- Kist ve dental folikül örneklerinin tümünde, farklı seviyelerde de olsa iNOS, HSP27 ve HSP60 ekspresyonu olduğu,
- Enflamasyon düzeyinin, iNOS, HSP27 ve HSP60 ekspresyonu için belirleyici olduğu,
- Enflamatuvar karakter taşıyan radiküler kistlerde enflamasyona paralel olarak iNOS, HSP27 ve HSP60 ekspresyonunun artış gösterdiği,
- Gelişimsel olduğu bilinen dentigeröz kistler ve odontojenik keratokistlerde iNOS, HSP27 ve HSP60 ekspresyonlarının radiküler kistlere göre daha az artış gösterdiği,
- Radiküler kistlerde artan iNOS ekspresyonunun, sitokinlerle birlikte osteoklastik aktiviteye neden olarak, lezyonun destrüksiyonunda rolü olabileceği,
- Enflamasyona paralel artış gösteren iNOS, dolayısı ile NO ekspresyonunun inhibe edilmesi ile radiküler kistlerin tedavisinde yeni bir seçenek oluşturulabileceği,

- Enflamasyonun yoğun olduğu örneklerde, HSP27 ve HSP60'ın ekspresyonlarının artıyor olmasının, bu moleküllerin hücreler üzerindeki koruma etkileri ile ilişkili olabileceği,

- Hücreleri enflamasyondan korumak amacıyla artan, aynı zamanda apoptozisten de koruyan HSP27 ekspresyonunun, enflamasyonun veya benzeri stresli durumun ortadan kalkması ile azalacağı ve bu yolla lezyonun tedavisinde yeni bir seçenek oluşturabileceği,

- HSP27 ekspresyonunun yoğun olduğu vakalarda, apoptozisin engellenmesi nedeniyle kist gelişiminin hızlanıyor olabileceği,

- Odontojenik keratokistlerde azalmış HSP60 ekspresyonu nedeniyle, hücrelerin kendilerini korumada zayıf kalmaları ve dolayısı ile bu durumun lezyonun kötü prognozu ile ilişkili olabileceği,

- Hücrelerin korunma, apoptozis ve sinyal iletimi gibi birçok yaşamsal fonksiyonunda görev alan NO, HSP27 ve HSP60'ın, kist epitelinin aktivasyonu ve proliferasyonunda da rol oynuyor olabileceği ve dolayısıyla bu lezyonlarda NO ile HSP27 ve HSP60 ekspresyon seviyeleri hedef alınarak, yeni tedavi yöntemlerinin oluşturulabileceği sonuçlarına varılmıştır.

Bu sonuçlar doğrultusunda, kistlerin tanı, gelişim ve prognozunda nasıl rol oynadıklarını araştırmak amacıyla, iNOS, HSP27 ve HSP60 ekspresyonlarının, farklı kist gruplarının dahil edildiği, klinik verilerle desteklenen, uzun süre takipli, daha kapsamlı ileri çalışmalarda değerlendirilmesine ihtiyaç olduğu görülmektedir.

7. ÖZET

Odontojenik Kistlerde İndüklenebilen Nitrik Oksit Sentez Enzimi ve Isı Şok Proteinleri (HSP27 ve HSP60) Seviyelerinin İncelenmesi

Odontojenik kistler muhtemelen iskeletin en çok lokal destrüksiyonuna neden olan lezyonlarıdır. Odontojenik kistlerin döşeyici epitelinin aktivasyonu ve proliferasyonundan sorumlu olan mekanizma hala netlik kazanmamıştır.

Birçok hücre tarafından üretilen iNOS, patolojik olaylardaki çeşitli immünolojik uyarılar tarafından indüklenir.

HSP27 ve HSP60 epitelyal hücre farklılaşmasının düzenlenmesinde rol oynar ve hücreleri enflamatuvar mediyatörlerin sitotoksitesine karşı korur.

Bu çalışmada, iNOS, HSP27 ve HSP60 ekspresyon seviyeleri immünohistokimyasal yöntemler kullanılarak (Ultravision Polyvalent HRP-AEC Kit, iNOS Ab-1, HSP27 Ab-1 ve HSP60 Ab-1 kullanılarak) 26 radiküler kist, 19 dentigeröz kist ve 13 odontojenik keratokist ile kontrol grubu olarak 18 gömülü 3. molar dişin dental folikülünden alınan örnekler üzerinde araştırılmıştır.

Radiküler kistlerin epitelinde iNOS ve HSP60 ekspresyonu, diğer kist grupları ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. HSP27'nin epiteldeki ekspresyonu kist grupları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Odontojenik keratokistlerde ise HSP60'ın epiteldeki ekspresyonu, diğer kist grupları ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak

anlamalı derecede düşük bulunmuştur.

Sonuç olarak, bu çalışma iNOS, HSP27 ve HSP60 ekspresyonunun enflamatuvar olaylarda yer aldığını ve kistlerin döşeyici epitelinin aktivasyon ve proliferasyonunda rol oynayabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: indüklenebilir nitrik oksit sentez enzimi, ısı şok proteinleri, odontojenik kistler.

8. SUMMARY

Expressions of Inducible Nitric Oxide Synthase and Heat Shock Proteins (HSP27 and HSP60) in Human Odontogenic Cysts.

Odontogenic cysts are probably the most common locally destructive lesions of the skeleton. The mechanisms which are responsible for activation and proliferation of lining epithelium in odontogenic cysts remain unclear.

iNOS is produced by many cell types induced by a variety of immunological stimuli in pathological processes.

HSP27 and HSP60 play a role in the regulation of epithelial cell differentiation and protect cells against the cytotoxicity of inflammatory mediators.

The aim of this study was to investigate the presence of iNOS, HSP27 and HSP60 in normal tissues and odontogenic cysts and their role in pathogenesis of diseases.

Expression levels of the iNOS, HSP27 and HSP60 were studied using immunohistochemistry (using Ultravision Polyvalent HRP-AEC Kit, iNOS Ab-1, HSP27 Ab-1 ve HSP60 Ab-1) on tissue sections from 26 radicular cysts, 19 dentigerous cysts and 13 odontogenic keratocysts; noninfected dental follicle specimens from 18 impacted third molars were used as controls in this study.

The epithelial expression of iNOS and HSP60 in radicular cysts was significantly greater than the other cyst groups and control group. There was no significant difference in the epithelial expression of

HSP27 between cyst groups and control group. The epithelial expression of HSP60 in odontogenic keratocysts were significantly lower than the other cyst groups and control group.

In conclusion, this study has shown that the expression of iNOS, HSP27 and HSP60 are involved in inflammatory process, and might play a role in the activation and proliferation of lining epithelium of cysts.

Keywords: inducible nitric oxide synthase, heat shock proteins, odontogenic cysts.

9. KAYNAKLAR

1. Regezi JA SJ, Jordan RCK. Oral Pathology: Clinicopathologic Correlations. 4th ed. St. Louis, Missouri: Saunders; 2003.
2. Milaro M, Ghali G.E, Larsen P.E, Waitep.D, editors. Peterson's Principles Of Oral And Maxillofacial Surgery. 2nd ed. London:BC Decker; 2004.
3. Shear M. Cysts of the Oral Regions. 3rd ed. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd; 1992.
4. Meghji S, Qureshi W, Henderson B, Harris M. The role of endotoxin and cytokines in the pathogenesis of odontogenic cysts. Arch Oral Biol 1996; 41:523-31.
5. Marletta M.A. Nitric Oxide Synthase Structure and Mechanism. J Biol Chem 1993; 269:12231-4.
6. Kendall H.K., Marshall R.I., Bartold P.M. Nitric okside and tissue destruction. Oral Dis 2001; 7(1):2-10.
7. Gibaldi M. What is nitric oxide and why are so many people studying it? J Clin Pharmacol 1993; 33(6): 488-96.
8. Tsan MF, Gao B. Heat shock protein and innate immunity. Cell Mol Immunol 2004; 1(4): 274-9.
9. Pockley AG. Heat shock proteins as regulators of the immune response. Lancet 2003; 362(9382): 469-76.
10. Leonardi R, Villari L, Caltabiano M, Travali S. Heat shock protein 27 expression in the epithelium of periapical lesions. J Endod 2001; 27(2): 89-92.
11. Pockley AG. Heat shock proteins in health and disease: therapeutic targets or therapeutic agents? Expert Rev Mol Med 2001; 3(23):1-21.
12. Koseoglu BG, Atalay B, Erdem MA. Odontogenic cysts: a clinical study of 90 cases. J Oral Sci 2004;46: 253 -7.
13. Ochsenius G, Escobar E, Godoy L, Penafiel C. Odontogenic cysts:

analysis of 2,944 cases in Chile. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2007;12: 85-91

14. Günhan Ö. Oral ve Maksillofasiyal Patoloji. 2. Basım. Ankara: Atlas Yayıncılık; 2001.

15. Philipsen HP, Reichart PA. Revision of the 1992-edition of the WHO histological typing of odontogenic tumours. A suggestion. J Oral Pathol Med 2002; 31:253-8.

16. Kramer IR, Pindborg JJ, Shear M. The WHO Histological Typing of Odontogenic Tumours. A commentary on the Second Edition. Cancer 1992; 70:2988-94.

17. Barış E. Odontojenik epitelyal lezyonlarda epitelyo-mezenşimal ilişkinin immünohistokimyasal ve ultrastürüktürel olarak değerlendirilmesi. Doktora. Ankara: Gazi Üniversitesi; 2007.

18. Regezi JA. Odontogenic cysts, odontogenic tumors, fibroosseous, and giant cell lesions of the jaws. Mod Pathol 2002; 15:331-41.

19. Forbes CD, Jakson WF. Color Atlas And Text of Clinical Medicine. 3rd ed. St. Louis: Mosby; 2003:336.

20. Pogrel MA. Decompression and marsupialization as a treatment for the odontogenic keratocyst. Oral Maxillofac Surg Clin North Am 2003;15 (3):415-27.

21. Ghali GE, Connor MS. Surgical management of the odontogenic keratocyst. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2003;15(3):383-92

22. Enislidis G., Fock N., Sulzbacher I., Ewers R. Conservative Treatment of Large Cystic Lesions of the Mandible: A Prospective Study of the Effect of Decompression. Br J Oral Maxillofac Surg 2004;42: 546-550.

23. Bell RB, Dierks Treatment options for the recurrent odontogenic keratocyst. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2003;15(3):429-46.

24. Ten-Cate R. Oral Histology, Development, Structure and Function. 5 th ed. St.Louis: Mosby; 1998.

25. Matejka M, Ulrich W, Porteder H, Sinzinger H, Peskar BA. Immunohistochemical detection of 6-oxo-PGF1 alpha and PGE2 in

radicular cysts. J Maxillofac Surg 1986; 14:108-12.

26. Formigli L, Orlandini SZ, Tonelli P, Giannelli M, Martini M, Brandi ML, et al. Osteolytic processes in human radicular cysts: morphological and biochemical results. J Oral Pathol Med 1995; 24:216-20.

27. Bando Y, Henderson B, Meghji S, Poole S, Harris M. Immunocytochemical localization of inflammatory cytokines and vascular adhesion receptors in radicular cysts. J Oral Pathol Med 1993; 22:221-7.

28. Shah N, Thuau H, Beale I. Spontaneous regression of bilateral dentigerous cysts associated with impacted mandibular third molars. Br Dent J 2002;26;192:75-6.

29. Meningaud JP, Oprean N, Pitak-Arnnop P, Bertrand JC. Odontogenic cysts: a clinical study of 695 cases. J Oral Sci 2006;48:59-62.

30. Avery JK, Steele, P.F. Essentials of Oral Histology and Embryology, A Clinical Approach. 3rd ed. St. Louis: Mosby; 1992.

31. Pogrel MA. The history of the odontogenic keratocyst. Oral Maxillofac Surg Clin North Am 2003;15(3): 311-5.

32. Varinauskas V, Gervickas A, Kavoliuniene O. Analysis of odontogenic cysts of the jaws. Medicina (Kaunas) 2006;42: 201-7.

33. Roberts MW, Barton NW, Constantopoulos G, Butler DP, Donahue AH. Occurrence of multiple dentigerous cysts in a patient with the Maroteaux-Lamy syndrome (Mucopolysaccharidosis, type VI). Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1984;58:169-75

34. Li T, Browne RM, Matthews JB. Immunocytochemical expression of growth factors by odontogenic jaw cysts. Mol Pathol 1997; 50:21-7.

35. Odell EW MP. Biopsy Pathology of the Oral Tissues. 1st ed. London: Chapman&Hall; 1998.

36. Stoelinga PJ. Excision of the overlying, attached mucosa, in conjunction with cyst enucleation and treatment of the bony defect with carnoy solution. Oral Maxillofac Surg Clin North Am 2003;15(3):407-14.

37. Pogrel MA, Schmidt BL. The odontogenic keratocyst. Oral

Maxillofac Surg Clin North Am 2003;15(3):xi.

38. Leon Barnes, John W. Eveson, Peter Reichart, David Sidransky. World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. Lyon: IARC Press; 2005.

39. Reichart PA, Philipsen HP, Sciubba JJ. The new classification of Head and Neck Tumours (WHO)--any changes? Oral Oncol 2006; 42:757-8.

40. Shear M. Odontogenic Keratocysts: Clinical Features. Oral Maxillofac Surg Clin North Am 2003;15(3): 335-45.

41. Jordan R.C.K. Histology and Ultrastructural Features of The Odontogenic Cysts. Oral Maxillofac Surg Clin North Am 2003;15: 325-33.

42. Shafer W.G. HMK, Levy B.M. A textbook of Oral Parhology. 4 ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1983.

43. Myoung H, Hong SP, Hong SD, Lee JI, Lim CY, Choung PH, et all. Odontogenic keratocyst: Review of 256 cases for recurrence and clinicopathologic parameters.Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2001 Mar; 91(3):328-33.

44. Yucetas S, Cetiner S, Oygur T. Suspected familial odontogenic keratocysts related to Gorlin Goltz syndrome. Saudi Med J 2006; 27:250-3.

45. Todd R, August M. Molecular approaches to the diagnosis of sporadic and nevoid basal cell carcinoma syndrome-associated odontogenic keratocysts. Oral Maxillofac Surg Clin North Am 2003;15(3):447-61.

46. Stoelinga PJ.Excision of the overlying, attached mucosa, in conjunction with cyst enucleation and treatment of the bony defect with carnoy solution. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2003; 15(3):407-14.

47. Koutlas IG, Allen CM, Warnock GR, Manivel JC.Sclerosing odontogenic carcinoma: a previously unreported variant of a locally aggressive odontogenic neoplasm without apparent metastatic potential.Am J Surg Pathol 2008; 32(11):1613-9.

48. Mateus GC, Lanza GH, de Moura PH, Marigo Hde A, Horta MC. Cell proliferation and apoptosis in keratocystic odontogenic tumors. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008; 13(11):E697-702.
49. Lo Muzio L, Santarelli A, Caltabiano R, Rubini C, Pieramici T, Fior A, et al. p63 expression in odontogenic cysts. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005; 34(6):668-73.
50. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288(5789): 373-6.
51. Erbaş D. Nitric Oxide in health, *Turk J Med Sci* 1997; 27:501-507.
52. Koppenol WH, Traynham JG. Say NO to nitric oxide: nomenclature for nitrogen and oxygen-containing compounds. *Methods Enzymol* 1996; 268: 3-7.
53. Takeichi O, Hayashi M, Tsurumachi T, Tomita T, Ogihara H, Ogiso B, et al. Inducible nitric oxide synthase activity by interferon-gamma-producing cells in human radicular cysts. *Int Endod J*. 1999 Mar;32(2):124-30.
54. Kuyumcu A, Polat Düzgün A, Özmen M. M, Besler H. T., Travma ve enfeksiyonda nitrik oksidin rolü. *Ulus Travma Derg* 2004;10(3):149-159.
55. Moncada S. The 1991 Ulf von Euler Lecture. The L-arginine: nitric oxide pathway. *Acta Physiol Scand* 1992; 145(3): 201-27.
56. Şahin D, Özel Özbay N. kitap adı 2. Baskı. Ankara. Tusem Tıbbi Yayıncılık; 2007.
57. Ugar-Cankal D, Ozmeric N. A multifaceted molecule, nitric oxide in oral and periodontal diseases. *Clin Chim Acta* 2006; 366: 90-100.
58. Brennan PA, Umar T, Palacios-Callender M, Spedding AV, Mellor TK, Buckley J, et al. A study to assess inducible nitric oxide synthase expression in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2000; 29(6): 249-54
59. Güray A., Samancı N., Ovalı F., Dağoğlu T. Nitrik Oksit: Fizyolojisi ve Klinik Önemi. *Klin Tıp Bilimleri* 1997; 17:115-119.
60. Brennan, P.A., Thomas, G.J., Langdon, J.D. The role of nitric oxide

in oral diseases. Arch Oral Biol 2003; 48: 93-100.

61. Chen YK, Hsuen SS, Lin LM. Expression of inducible nitric oxide synthase in human oral premalignant epithelial lesions. Arch Oral Biol 2002; 47(5): 387-92.

62. Chen Y.K., Hsuen S.S., Lin L.M. Increased expression of inducible nitric oxide synthase for human oral submucous fibrosis, verrucous hyperplasia, and verrucous carcinoma. Int. J. Oral Maxillofac. Surg 2002; 31: 419–422.

63. Chen W.L., Feng H.J., Li J.S., Li H.G. Expression and pathological relevance of inducible nitric oxide synthase in osteosarcoma of the jaws. Int. J. Oral Maxillofac. Surg 2007; 36: 541–544.

64. Schneider A.S, Szanto P.A. Patoloji. Kontaş O, Alper M (Çev). 2. Basım, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2001.

65. McCann SM, Licinio J, Wong ML, Yu WH, Karanth S, Rettorri V. The nitric oxide hypothesis of aging. Exp Gerontol 1998; 33(7-8): 813-26.

66. Ohashi M., Iwase, M., Nagumo, M. Elevated production of salivary nitric oxide in oral mucosal diseases. J Oral Pathol Med 1999; 28(8): 355-9.

67. Suzuki T., Kumamoto H., Ooya K., Motegi K. Expression of inducible nitric oxide synthase and heat shock proteins in periapical inflammatory lesions. J Oral Pathol Med 2002; 31(8): 488-93.

68. Matejka M., Partyka L., Ulm C., Solar P., Sinzinger H. Nitric oxide synthesis is increased in periodontal disease. J Periodontal Res 1998; 33(8): 517-8.

69. Sancak B, Onder M, Oztas MO, Bukan N, Gürer MA. Nitric oxide levels in Behçet's disease. J Eur Acad Dermatol Venereol 2003; 17(1): 7-9.

70. Konttinen YT, Platts LA, Tuominen S, Eklund KK, Santavirta N, Törnwall J, Sorsa T, Hukkanen M, Polak JM. Role of nitric oxide in Sjogren's syndrome. Arthritis Rheum 1997; 40: 875– 83.

71. Elahi S., Pang G., Ashman R.B., Clancy R. Nitric oxide-enhanced resistance to oral candidiasis. Immunology 2001; 104(4): 447-54.

- 72.** Brennan, P.A., Callender, M.P., Zaki, G.A., Spedding A.V., Langdon J.D. Tyrell nitric oxide synthase expression correlates with lymph node status in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol* 2001; 30: 129-134.
- 73.** Brennan, P.A., Callender, M.P., Sinclair, D., Spedding A.V., Zaki, G.A. Does expression of inducible nitric oxide synthase correlate with severity of oral epithelial dysplasia?. *J. Cranio Maxillofac. Surg* 2000; 28: 44-48.
- 74.** Brennan, P.A., Conroy, B., Spedding. AV. Expression of Inducible Nitric Oxide Synthase and p53 in Oral Epithelial Dysplasia, *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod* 2000; 90: 624-629.
- 75.** Connelly ST, Macabeo-Ong M, Dekker N, Jordan RC, Schmidt BL. Increased nitric oxide levels and iNOS over-expression in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2005; 41(3): 261-7.
- 76.** Brennan PA, Umar T, Smith GI, McCauley P, Peters WJ, Langdon JD. Expression of type 2 nitric oxide synthase and p53 in Warthin's tumour of the parotid. *J Oral Pathol Med* 2002; 31(8): 458-62.
- 77.** Brennan PA. The actions and interactions of nitric oxide in solid tumours. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 434–7.
- 78.** Brennan PA, Umar T, Buckley J, Zaki GA, Langdon JD, Spedding A, et al. Expression of nitric oxide synthase in pleomorphic adenomas of the parotid. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000; 38: 338-42.
- 79.** Baykal Y, Gök F, Kocabalkan F. Isı Şok Proteinleri Ve Hastalıklardaki Rolü. *T Klin J Med Sci* 2000;20:187-195.
- 80.** Schlesinger J.M. Heat Shock Proteins. *J Biol Chem* 1990; 265: 12111-12114.
- 81.** Heat Shock Proteins-Structure and Overview (online). 2008 (cited 2008 May 27). Available from: URL: <http://www.cs.stedwards.edu/chem/Chemistry/CHEM43/CHEM43/HSP/STRUCTURE.HTML>
- 82.** Heat Shock Proteins: Basics (online). 2008 (cited 2008 May 27).

Availabe from: URL: <http://www.hspvaccines.com/products/tech/hsp/>

- 83.** Zügel U, Kaufmann SH. Role of heat shock proteins in protection from and pathogenesis of infectious diseases. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12(1):19-39.
- 84.** Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; 358: 903-11.
- 85.** Kiremitci Ü, Akbaş N, Alyanak A, Erdemir A. T. Behçet Hastalarında *Helicobacter pylori* Seroprevelansı. *Dermatose* 2005; 4(3): 144-147.
- 86.** Silva CL. The potential use of heat-shock proteins to vaccinate against mycobacterial infections. *Microbes Infect* 1999; 1(6):429-35.
- 87.** Lebret T, Watson RW, Molinié V, O'Neill A, Gabriel C, Fitzpatrick JM, Botto H. Heat shock proteins HSP27, HSP60, HSP70, and HSP90: expression in bladder carcinoma. *Cancer* 2003; 98(5):970-7.
- 88.** Leonardi R., Pannone G, Magro G, Kudo Y, Takata T, Muzio L.L. Differential expression of heat shock protein 27 in normal oral mucosa, oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma. *Oncology Reports* 2002; 9: 261-266.
- 89.** Soldes OS, Kuick RD, Thompson IA 2nd, Hughes SJ, Orringer MB, Iannettoni MD, et al. Differential expression of Hsp27 in normal oesophagus, Barrett's metaplasia and oesophageal adenocarcinomas. *Br J Cancer* 1999; 79(3-4): 595-603.
- 90.** Schneider J, Jiménez E, Marenbach K, Romero H, Marx D, Meden H. Immunohistochemical detection of HSP60-expression in human ovarian cancer. Correlation with survival in a series of 247 patients. *Anticancer Res* 1999; 19: 2141-6.
- 91.** Ito T, Kawabe R, Kurasono Y, Hara M, Kitamura H, Fujita K, Kanisawa M. Expression of heat shock proteins in squamous cell carcinoma of the tongue: an immunohistochemical study. *J Oral Pathol Med* 1998; 27(1):18-22.
- 92.** Suzuki H, Sugimura H, Hashimoto K. Overexpression of heat shock protein 27 is associated with good prognosis in the patient with oral

squamous cell carcinoma. *Bri J Oral Maxillofac Surg* 2007;45 :123–129.

93. Ciocca DR, Calderwood SK. Heat shock proteins in cancer: diagnostic, prognostic, predictive, and treatment implications. *Cell Stress Chaperones* 2005; 10(2): 86-103.

94. James F, Morimoto R. I, Morimoto M. Regulation of Longevity in *Caenorhabditis elegans* by Heat Shock Factor and Molecular Chaperones *Molecular Biology of the Cell* Vol 2004;15: 657–664.

95. Takahashi-Horiuchi Y, Sugiyama K, Sakashita H, Amano O. Expression of heat shock protein 27 with the transition from proliferation to differentiation of acinar precursor cell in regenerating submandibular gland of rats. *Tohoku J Exp Med* 2008; 214(3): 221-30.

96. Liberek K, Lewandowska A, Zietkiewicz S. Chaperones in control of protein disaggregation. *EMBO J* 2008;27(2):328-35.

97. Garrido C, Brunet M, Didelot C, Zermati Y, Schmitt E, Kroemer G. Heat shock proteins 27 and 70: anti-apoptotic proteins with tumorigenic properties. *Cell Cycle* 2006;5(22): 2592-601.

98. Tavassol F, Starke OF, Völker B, Kokemüller H, Eckardt A. Heat-shock protein expression and topical treatment with tacrolimus in oral lichen planus: an immunohistochemical study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2008;37(1): 66-9.

99. Sugerman PB, Savage NW, Xu LJ, Walsh LJ, Seymour GJ. Heat shock protein expression in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 1995;24(1):1-8.

100. Njemini R, Bautmans I, Lambert M, Demanet C, Mets T. Heat shock proteins and chemokine/cytokine secretion profile in ageing and inflammation. *Mech Ageing Dev* 2007;128(7-8):450-4.

101. Gandour-Edwards R, McClaren M, Isseroff RR. Immunolocalization of low-molecular-weight stress protein HSP 27 in normal skin and common cutaneous lesions. *Am J Dermatopathol* 1994;16: 504-9.

102. Mese H, Sasaki A, Nakayama S, Yoshioka, Yoshihama Y, Kishimoto K, et al. Prognostic significance of heat shock protein 27

(HSP27) in patients with oral squamous cell carcinoma. *Oncology Reports* 9: 341-344, 2002

103. Kawanishi K, Shiozaki H, Doki Y, Sakita I, Inoue M, Yano M, et al. Prognostic significance of heat shock proteins 27 and 70 in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1999; 85(8):1649-57.

104. Langdon SP, Rabiasz GJ, Hirst GL, King RJ, Hawkins RA, Smyth JF, Miller WR. Expression of the heat shock protein HSP27 in human ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 1995;1(12):1603-9.

105. Gupta S, Knowlton AA. Cytosolic heat shock protein 60, hypoxia, and apoptosis. *Circulation* 2002; 106(21):2727-33.

106. Danış R, Bayan K, Yılmaz Ş, Altıntaş A, Keklikçi S. U Behçet Hastalığı ve Helikobakter Piloni. *Dicle Tıp Derg* 2004; 31:1-3.

107. Kirby AC, Meghji S, Nair SP, White P, Reddi K, Nishihara T, Nakashima K, Willis AC, Sim R, Wilson M, et al. The potent bone-resorbing mediator of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* is homologous to the molecular chaperone GroEL. *J Clin Invest* 1995; 96(3):1185-94.

108. Reddi K, Meghji S, Nair SP, Arnett TR, Miller AD, Preuss M, Wilson M, Henderson B, Hill P. The *Escherichia coli* chaperonin 60 (groEL) is a potent stimulator of osteoclast formation. *J Bone Miner Res* 1998;13(8):1260-6.

109. Pockley AG, Muthana M, Calderwood SK. The dual immunoregulatory roles of stress proteins. *Trends Biochem Sci* 2008;33(2):71-9.

110. Borsani E, Salgarello S, Stacchiotti A, Mensi M, Boninsegna R, Ricci F, et al. Altered immunolocalization of heat-shock proteins in human peri-implant gingiva. *Acta Histochem* 2007; 109(3):221-7.

111. Farndon PA, Del Mastro RG, Evans DG, Kilpatrick MW. Location of gene for Gorlin syndrome. *Lancet* 1992; 339(8793):581-2.

112. Daley TD, Wysocki GP, Pringle GA. Relative incidence of odontogenic tumours and oral and jaw cysts in a Canadian population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;77: 276-280

- 113.** Mosqueda-Taylor A, Irigoyen-Camacho ME, Diaz-Franco MA, Torres-Tejero MA. Odontogenic cysts, analysis of 856 cases. *Med Oral* 2002;7: 89-96
- 114.** 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.
- 115.** Bataineh AB, Rawashdeh MA, Al Qudah MA. The prevalence of inflammatory and developmental odontogenic cysts in a Jordanian population: a clinicopathologic study. *Quintessence Int* 2004; 35(10): 815-9.
- 116.** 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.
- 117.** Shear M. Developmental odontogenic cysts. An update. *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 1-11
- 118.** Schonfeld SE, Greening AB, Glick DH, Frank AL, Simon JH, Herles SM. Endotoxic activity in periapical lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982; 53(1): 82-7.
- 119.** Meghji S, Henderson B, Bando Y, Harris M. Interleukin-1: the principal osteolytic cytokine produced by keratocysts. *Arch Oral Biol* 1992; 37(11): 935-43.
- 120.** Bando Y, Henderson B, Meghji S, Poole S, Harris M. Immunocytochemical localization of inflammatory cytokines and vascular adhesion receptors in radicular cysts. *J Oral Pathol Med* 1993; 22(5): 221-7.
- 121.** Wang CY, Stashenko P. Characterization of bone-resorbing activity in human periapical lesions. *J Endod* 1993; 19(3): 107-11.
- 122.** Di Nardo Di Maio F, Lohinai Z, D'Arcangelo C, De Fazio PE, Speranza L, De Lutiis MA, et al. Nitric oxide synthase in healthy and inflamed human dental pulp. *J Dent Res* 2004; 83(4): 312-6.
- 123.** Hirose M, Ishihara K, Saito A, Nakagawa T, Yamada S, Okuda K.

Expression of cytokines and inducible nitric oxide synthase in inflamed gingival tissue. *J Periodontol* 2001; 72(5): 590-7.

124. Xie QW, Cho HJ, Calaycay J, Mumford RA, Swiderek KM, Lee TD, Ding A, Troso T, Nathan C. Cloning and characterization of inducible nitric oxide synthase from mouse macrophages. *Science* 1992; 256(5054): 225-8.

125. Daghigh F, Borghaei RC, Thornton RD, Bee JH. Human gingival fibroblasts produce nitric oxide in response to proinflammatory cytokines. *J Periodontol* 2002; 73(4): 392-400.

126. Kabashima H, Nagata K, Maeda K, Iijima T. Interferon-gamma-producing cells and inducible nitric oxide synthase-producing cells in periapical granulomas. *J Oral Pathol Med* 1998; 27(3): 95-100.

127. Kröncke KD, Fehsel K, Suschek C, Kolb-Bachofen V. Inducible nitric oxide synthase-derived nitric oxide in gene regulation, cell death and cell survival. *Int Immunopharmacol* 2001; 1(8): 1407-20.

128. Matsumoto M.A., Riberiro D.A. Inducible nitric oxide expression correlates with level of inflammation in periapical cysts. *Eur J Dent* 2007; 1:212-215

129. Jantschitsch C, Kindas-Mügge I, Metze D, Amann G, Micksche M, Trautinger F. Expression of the small heat shock protein HSP 27 in developing human skin. *Br J Dermatol* 1998; 139(2): 247-53.

130. Polla BS, Cossarizza A. Stress proteins in inflammation. *EXS* 1996; 77:375-91.

131. Samali A, Cotter TG. Heat shock proteins increase resistance to apoptosis. *Exp Cell Res* 1996; 223(1): 163-70.

132. Lin LM, Huang GT, Rosenberg PA. Proliferation of epithelial cell rests, formation of apical cysts, and regression of apical cysts after periapical wound healing. *J Endod* 2007; 33(8): 908-16.

133. DeHart GW, Healy KE, Jones JC. The role of alpha3beta1 integrin in determining the supramolecular organization of laminin-5 in the extracellular matrix of keratinocytes. *Exp Cell Res* 2003 1; 283(1): 67-79.

- 134.** Godoy GP, da Silveira EJ, Lins RD, de Souza LB, de Almeida Freitas R, Queiroz LM. Immunohistochemical profile of integrins in enlarged dental follicles and dentigerous cysts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 104(6): 29-34.
- 135.** Edamatsu M, Kumamoto H, Ooya K, Echigo S. Apoptosis-related factors in the epithelial components of dental follicles and dentigerous cysts associated with impacted third molars of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 99(1): 17-23.
- 136.** Ueki K, Tabeta K, Yoshie H, Yamazaki K. Self-heat shock protein 60 induces tumour necrosis factor- α in monocyte-derived macrophage: possible role in chronic inflammatory periodontal disease. *Clin Exp Immunol* 2002; 127(1): 72-7.
- 137.** Bayramgürler D, Ozkara SK, Apaydin R, Erçin C, Bilen N. Heat shock proteins 60 and 70 expression of cutaneous lichen planus: comparison with normal skin and psoriasis vulgaris. *J Cutan Pathol* 2004; 31(9): 586-94.
- 138.** Tabeta K, Yamazaki K, Hotokezaka H, Yoshie H, Hara K. Elevated humoral immune response to heat shock protein 60 (hsp60) family in periodontitis patients. *Clin Exp Immunol* 2000; 120(2): 285-93.
- 139.** Bramanti TE, Dekker NP, Lozada-Nur F, Sauk JJ, Regezi JA. Heat shock (stress) proteins and gamma delta T lymphocytes in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 80(6): 698-704.
- 140.** Alard JE, Dueymes M, Youinou P, Jamin C. HSP60 and anti-HSP60 antibodies in vasculitis: they are two of a kind. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 35(1-2): 66-71.
- 141.** Lunardi C, Dolcino M, Peterlana D, Bason C, Navone R, Tamassia N, et al. Endothelial cells' activation and apoptosis induced by a subset of antibodies against human cytomegalovirus: relevance to the pathogenesis of atherosclerosis. *PLoS ONE* 2007; 2(5): 473.
- 142.** Cabała A, Chomyszyn-Gajewska M, Drozd W. The impact of

periodontal infection on systemic inflammatory process and atherosclerosis Przegl Lek 2006; 63(8): 681-4.

143. Kumamoto H, Suzuki T, Ooya K. Immunohistochemical analysis of inducible nitric oxide synthase and heat shock proteins in ameloblastomas. J Oral Pathol Med 2002;31(10): 605-11.

10. TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca her konuda yanımda olan, benimle deneyim ve bilgilerini paylaşan doktora danışmanım Sayın Prof. Dr. Dilek UĞAR ÇANKAL'a, bu çalışmanın histopatolojik incelemelerini özveri ile yürüten başta Sayın Yrd. Doç. Benay YILDIRIM olmak üzere Dt. Defne AKPINAR ve tüm Patoloji Bilim Dalı öğretim üyeleri ve asistanlarına, benden yardımlarını esirgemeyen sevgili arkadaşım Dt. Burcu SENGÜVEN'e, bu çalışmayı oluştururken bana destek olan Sayın Doç. Dr. Barış ŞİMŞEK ve Dr. Şebnem ŞİMŞEK'e, tüm doktora sürem boyunca bilgi ve becerilerini benimle esirgmeden paylaşan Dr. Süleyman BOZKAYA, Dr. Mustafa Sancar ATAÇ ve Dr. Volkan AKAR'a , beraber çalıştığım tüm bölüm arkadaşlarıma, her konuda sabrı, desteği ve sevgisi ile yanımda olan meslektaşım, yol arkadaşım Dr. Mehmet Kağan DEĞERLİYURT'a, sonsuz emek ve sevgisiyle beni bugünlere getiren, gücü, desteği ve sevgisi ile hep yanımda olduğunu bildiğim annem Levent DENİZCİ'ye ve en iyi dostum, canım kardeşim Dr. Ezgi DENİZCİ'ye, son olarak keşke bugünlerimi görebilseydi dediğim, sevgili babam Ali DENİZCİ'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Senem DENİZCİ

Doğum Tarihi : 07.10.1978

Doğum Yeri : Zonguldak

Eğitimi: Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi A.D (2003-2008)
Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi (1997-2002)
Çankaya Lisesi Süper Lise Eğitim Programı (1992-1996)
Bahçelievler Ortaokulu (1989-1992)
Gazi İlkokulu (1984-1989)

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Türk Oral Ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği

Yabancı Dili: İngilizce.

Yayınları, Bildirileri ve Yer Aldığı Projeler

Yayınlar:

1. UĞAR ÇANKAL, D., DENİZCİ S., HOCAOĞLU T. Prevalence study of tongue lesions among Turkish schoolchildren. Saudi Med J 2005; Vol. 26 (12): 1962-1967
2. ÇETİNER S., KAHRAMAN S., ZOR F., DENİZCİ S., YÜCETAŞ Ş. Terapi lazerin ciddi trismusun tedavisindeki rolü (Olgu Sunumları). GÜ Diş Hek Fak Derg 2006;23(2):121-124.
3. DENİZCİ S, UĞAR ÇANKAL D. Epstein-Barr Virüsün Oral Hastalıklarla İlişkisi ve Dişhekimliği Açısından Önemi. EÜ Dişhek Fak Derg 2006; 27: 145-153

Bildiriler:

1. UĞAR ÇANKAL D.A., HOCAOĞLU T.P., DENİZCİ S. Türkiye’de Okul Çağındaki Çocuklar Arasında Dil Lezyonlarının Prevalansı. Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 12. Uluslararası Bilimsel Kongresi, Askeri Müze, 10-13 Ekim 2004, İstanbul, Türkiye.
2. ÇETİNER, S., KAHRAMAN,S., ZOR,F., DENİZCİ S., YÜCETAŞ,Ş. Düşük doz terapi lazeri ciddi trismusun tedavisindeki rolü (Olgu Sunumları). Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 13. Uluslararası Bilimsel Kongresi, 29 Mayıs- 2 Haziran, Antalya, Türkiye.
3. DENİZCİ S., AKAR V., ÇANKAL D., TOKMAN B., AKPINAR D. 9 Yaşında Çocuk Hastada Nadir Görülen Bilateral Dentigeröz Kist: Vaka Raporu. Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 14. Uluslararası Kongresi, 31 Mayıs - 4 Haziran 2007, Antalya, Türkiye.
4. DENİZCİ S., DEĞERLİYURT K., ARIK A.M.,ÇANKAL D.,TOKMAN B., DEMİR C. Nasopalatin Kanal Kistleri: 4 Vaka Raporu. Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 14. Uluslararası Kongresi, 31 Mayıs - 4 Haziran 2007, Antalya, Türkiye.
5. TEKEL N., DENİZCİ S., BOZKAYA S., ŞİMŞEK B. Periradiküler Cerrahinin Klinik Başarısı Üzerinde Değişik Faktörlerin Klinik ve Radyografik Değerlendirmesi:Ön Rapor. Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 14. Uluslararası Kongresi, 31 Mayıs - 4 Haziran 2007, Antalya, Türkiye.
6. DEĞERLİYURT MK, DENİZCİ S, ŞİMŞEK B. Piezocerrahi yöntemiyle mandibular ramus blok grefti elde edilmesi- Vaka raporu.

Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 15. Uluslararası Kongresi. 29 Ekim -2 Kasım 2008, Antalya.

7. DEĞERLİYURT MK, AKAR V, DENİZCİ S, YÜCEL E. Inferior sinirin korunması için piezoelektrik kemik kapak tekniği. Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 15. Uluslararası Kongresi. 29 Ekim -2 Kasım 2008, Antalya.
8. DEĞERLİYURT MK, ARIK AM, DENİZCİ S, ŞİMŞEK B. Piezocerrahi yöntemiyle mental sinirin yeniden konumlandırılması Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 15. Uluslararası Kongresi. 29 Ekim -2 Kasım 2008, Antalya.

Projeler:

1. Odontojenik Kistlerde İndüklenebilen Nitrik Oksit Sentez Enzimi ve Isı Şok Proteinleri (HSP27 ve HSP60) Seviyesinin İncelenmesi, Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi, Araştırmacı, 2006.