

## Bölüm 7

# ODONTOJENİK KİSTLER VE TÜMÖRLERİN NEOPLASTİK KARAKTERLERİNİ DEĞERLENDİRME BELİRTEÇLERİ

Serkan YILDIZ<sup>1</sup>  
Serbülent YİĞİT<sup>2</sup>  
Recai ACI<sup>3</sup>

## ODONTOJENİK KİSTLER VE TÜMÖRLER

### Genel Bilgiler

Odontojenik kistler, oral ve maksillofasiyal dokuları etkileyen benzersiz bir hastalıktır. Diş oluşturma aparatının epitel ile ilişkili enflamatuvar veya gelişimsel patojenik nedenlerin bir sonucu olarak ortaya çıkarlar. En sık görülen 4 odontojenik kist; periapikal kistler (PK), dentigeröz kistler, rezidüel kistler ve odontojenik keratokistlerdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde bir diş hekimliği fakültesi patoloji servisinden alınan oral biyopsiler üzerinde yapılan bir çalışmada, kistik lezyonların prevalansının %10,7 olduğu belirtilmiştir.(1) Kanada'da yapılan demografik bir çalışmada, PC'lerin en yaygın odontojenik kistler olduğu (%65,15), bunu dentigeröz kist (%24,08) ve OKC'nin (%4,88) izlediği belirtilmiştir.(2) Birleşik Krallık'ta yapılan bir çalışmada, oral patoloji servisi tarafından alınan örneklerin %12,8'ine odontojenik kist tanısı konulduğu bildirilmiştir(3). Brezilya'da yapılan bir çalışmada odon-

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi İstanbul Aydın Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi. serkanyildiz@aydin.edu.tr

<sup>2</sup> Doç. Dr., Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD,

<sup>3</sup> Dr., Samsun Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya AD, recaiaci35@gmail.com

tojenik kist sıklığı %13,9 olarak bildirilmiştir ve en yaygın olanı PC'lerdir (4).

Çene kistleri 1,6:1 oranıyla erkeklerde kadınlardan daha yaygındır. Vakaların çoğu yaşamın dördüncü ila altıncı on yılında bildirilmiştir. Odontojenik kistlere en çok maksiller anterior bölgede rastlanır, bunu mandibular molar bölge takip eder. Periapikal/radiküler kistler , dentigeröz kistler, rezidüel kistler ve OKC'ler en sık bildirilen odontojenik kistlerdir (5). Bu kistlerin benzer klinik ve radyolojik görünümleri nedeniyle klinik yanlış tanılar mümkündür. Ancak, klinik ve radyolojik bulguların dikkatli bir şekilde anlaşılması ve yorumlanması çene kistlerinin tanınmasına yardımcı olur ve oral ve maksillofasiyal patoloji servisleri aracılığıyla doğru tanılar elde edilebilir.

Şekil 1. Odontojenik Kistler Sınıflaması (WHO, 2017) (6)

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

## ORAL KAVİTEDE SIK GÖRÜLEN KİSTLER VE GENEL ÖZELLİKLERİ

### Periapikal Kist (Radiküler Kist)

Periapikal Kist (Radiküler Kist) PC'ler çenenin en yaygın kistidir ve enflamatuvar süreçlerden kaynaklanır. Tüm PC'ler hayati olma-

yan dişlerle ilişkilidir ve dişlerin apekslerinde tanımlanır. Çürük süreci ya da travma, periapikal bölgede kalan epitel kalıntılarını tetikler ve kalıntıları uyarıp çoğaltarak kist oluşumuna yol açar. Bu kistler radyolojik incelemelerle iyi bir şekilde tanımlanır. Vakaların çoğu ya kök kanalı tedavisi ve periapikal cerrahi ile ya da diş çekimi ile tedavi edilir(7).

### **Kalıntı Kist**

Kalıntı Kist, Ekzodonti tamamlandıktan sonra çene kemiğinde kalan kist rezidüel kist olarak adlandırılır. Ek olarak, yetersiz küretaj ile yapılan ekstraksiyon da çenede kalıcı kiste yol açarak rezidüel kist oluşumuna neden olabilir. Kist büyüyüp basınç etkilerine neden olmadıkça asemptomatik kalabilir. Radyolojik olarak rezidüel kist, önceki ekstraksiyon bölgesinde iyi tanımlanmış, uniloküler radyolusensi gösterir. İnce bir radyopak sınır radyolusent alanı çevreleyebilir. Kistler zamanla dejenere olabilir ve kistik kavite (yani radyolusent alan) içinde radyopak kitlelere (distrofik kalsifikasyon) yol açabilir. Semptomatik vakalar ve daha büyük rezidüel kistler cerrahi yaklaşımla yönetilmelidir(8).

### **Paradental Kist**

Paradental kist, enflamasyondan kaynaklanan bir başka kist türüdür. Bu kist genellikle periodontal cepleri olan sürmüş dişlerle ilişkilidir. Cebin dişeti sulkusundan kaynaklanan enflamasyon kistik süreci tetikleyebilir. Sürmüş dişin lateralinde radyolojik olarak radyolusent bir alan gözlenir ve çoğu vakada periodontal ligament boşluğu genişlemez (9). Paradental kist ile ilişkili dişler canlıdır ve termal/pulp testine normal tepki verirler. Paradental kistlere genellikle yirmilik azı dişlerinde rastlanır. Paradental kistler nadiren tekrarlar. Yirmi yaş azı dişleriyle ilişkili paradental kistler çekilebilir; ancak iyi huylu görünen paradental kistler diş çekilmeden kistik enükleasyon ile tedavi edilebilir

## **Erüpsiyon Kisti**

Erüpsiyon kistleri genellikle süt kesici dişlerde veya daimî mandibular birinci molar bölgede görülür. Erüpsiyon kistleri foliküler yapıda sıvı toplanması nedeniyle oluşur. Sürmekte olan bir dişin boşluğundadır ve mavi ile morumsu kahverengi görünür (10). Bu kist normal olarak dentigeröz kistin yumuşak doku kistik varyantı olarak kabul edilir. Tedavi gerekmez çünkü bu kistler yırtılır ve kendiliğinden dejenere olur. Dikkatli bir şekilde beklemek bir seçenektir. Kistler yırtılmadığında kistik çatının basit cerrahi eksizyonu yapılmalıdır.

## **Dentigeröz Kist**

Dentigeröz kist, çenenin en sık görülen ikinci kistidir ve gelişimsel bir kökene sahiptir. Dentigeröz kistin neredeyse tamamı sürmemiş bir dişin tepesini çevreler ve radyolüsent alan dişe sementoenamel birleşim noktasında (CEJ) bağlanır (11). Kist, sürmemiş dişin tepesi ile foliküler epitel (azalmış mine epiteli) arasında sıvı birikmesi nedeniyle oluşur. Bu kistler, sürmemiş dişlerin kronlarıyla ilişkili iyi tanımlanmış uniloküler radyolüsent alanlardır. Dentigeröz kistin tedavisi, ilişkili sürmemiş dişin çıkarılması ile birlikte kistin enükleasyonu ile yapılır. Eğer ilişkili dişin sürme yolu uygunsa, diş çenede bırakılabilir.

## **Odontojenik Keratokist (OKC)**

OKC, mandibula veya maksilladaki dental lamina kalıntılarından kaynaklanır. Posterior mandibula en sık tutulum bölgesidir. OKC'ler karakterize olmasına rağmen sıvı ile dolu kavite, yüksek rekürrens oranı, agresif klinik davranış ve diğer biyokimyasal protein içeriği nedeniyle OKC'ler kistik neoplazm olarak kabul edilir ve keratokistik odontojenik tümörler olarak adlandırılır. Çoklu OKC'lerin çoklu bazal hücreli karsinomlarla birlikteliği Nevroid Bazal Hücreli Karsinom (NBCC) olarak adlandırılır. OKH'lerin

bukkolingual olarak genişleme eğilimi daha azdır, ancak antero-posterior olarak yayılma eğilimi vardır ve çene kemiğinin orta hattını geçme eğilimi vardır (12). OKK'ler genellikle multiloküler radyolüsensiler olarak tanınır; ancak uniloküler radyolüsensiler de görülebilir. OKC'ler periferik osseöz küretaj veya ostektomi ile cerrahi eksizyon ile tedavi edilir.

### **Lateral Periodontal Kist**

LPC, dental lamina restlerinden türeyen gelişimsel odontojenik bir kisttir. LPC adı, kistin lateral periodontal bir lokalizasyonda meydana geldiğini ima eder. Bu kist gelişimseldir ve bu nedenle inflamatuvar bir köken dışlanmalıdır. Nadir görülen ancak iyi tanınan bir gelişimsel kist türüdür. Bu kistin tartışılması lateral PC ve OKC'nin kollateral tipinin ekarte edilmesi için önemlidir. Bu kist mandibular premolar bölgede görülme eğilimindedir. Kist genellikle kök sapması olan veya olmayan vital mandibular premolar dişlerin kökleri arasında iyi tanımlanmış uniloküler radyolüsensiler olarak tanımlanır. Lateral PC'yi ekarte etmek için pulpanın canlılığı test edilmelidir. LPC'ler kist enükleasyonu yoluyla konservatif cerrahi yaklaşımla tedavi edilir (13).

### **Glandüler Odontojenik Kist**

Glandüler odontojenik kist (GOC), gelişimsel odontojenik kistin nadir görülen bir türüdür. Bu kistler agresif olma potansiyeline sahiptir. GOC en sık mandibular anterior bölgede görülür ve orta hattı geçme eğilimi vardır. En sık orta yaşlı yetişkinlerde görülür ve gençlerde nadirdir. GOC radyografik incelemede kolayca tanımlanır. Bu kistin agresif doğası nedeniyle, tedavisinde enükleasyon veya küretaj gibi cerrahi tedaviler kullanılır. Lezyon mandibular anterior dişlerin periapikal bölgesinde bulunabilir ve PC'ye benzer. Sonuç olarak, yanlış teşhisten kaçınmak için genel diş hekimlerinin bu durum hakkında bilgi sahibi olması kritik önem taşımaktadır (14).

## **Kalsifiye Odontojenik Kist**

Kalsifiye odontojenik kist (KOK), gelişimsel kökenli nadir görülen bir odontojenik tümördür. KOK değişken klinik davranış gösterir ve rekürrens gösterir. KOK ikili davranışı (yani kist ve tümör) yansıtır ve bu nedenle raporlar bu lezyonu kistik neoplazm olarak adlandırmıştır: kalsifiye kistik odontojenik tümör. KOK öngörülemez bir klinik davranış sergiler; bu nedenle bu durum basit küretajdan daha kapsamlı bir cerrahi yaklaşımla yönetilir. Lezyon rutin radyografik incelemede (örn. periapikal radyografi) tespit edilebilir, bu nedenle genel diş hekimlerinin bu durumun farkında olması önemlidir (15).

**İmmünohistokimya**, monoklonal ve poliklonal antikorları kullanarak dokulardaki spesifik antijenleri tespit eden önemli bir uygulamadır. Belirli tümör antijenleri, bazı kanserlerde aşırı eksprese edildiğinden, bu antijenlerin dokularda saptanması, belirli kanserlerin teşhisinde kullanılır. İmmünohistokimya özellikle onkolojik patolojide faydalı olmakla birlikte nöropatoloji ve hematopatolojide de önemlidir. Bu yöntemler, tümör analizi, klinik evreleme, histolojik derecelendirme ve geleneksel prognostik değerlendirmeler için kullanılır(16).

## **ODONTOJENİK KİST VE TÜMÖRLERİN NEOPLASTİK KARAKTERLERİNİ DEĞERLENDİRME BELİRTEÇLERİ**

### **P53 proteini**

Tümör baskılayıcı gen p53 tarafından üretilen p53 proteini, aktif olarak çoğalan hücrelerde, özellikle de neoplazmlarda bulunur. Retinoblastoma geninden sonra, p53 geninin bir tümör baskılayıcı gen olduğu 1979 yılında keşfedilmiştir. Bir onkogen olarak ilk sınıflandırılması, sağlıklı hücrelerde düşük seviyelerde bulunurken, dönüştürülmüş hücrelerde ifadesinin arttığına keşfine dayanıyordu. Daha sonraki araştırmalar, sağlıklı p53 protein ekspresyo-

nunun transformasyonu engellediği sonucuna vararak bunun bir tümör baskılayıcı gen olduğunu göstermiştir. p53, apoptotik sürecin düzenlenmesinde rol oynayan birincil proteindir. Bazı yazarlar dental folikülde bu işaretleyicinin düşük seviyelerde olduğunu ya da hiç olmadığını bildirmektedir (17).

p53'ün tümör baskılayıcı özelliklerinin yanı sıra bazı kanser tedavilerinin etki mekanizmasında da rol oynadığı düşünülmektedir. P53 proteini ayrıca kanser hücrelerinin radyoterapi ve kemoterapiye verdiği yanıtla da ilişkilendirilmiştir. p53 geni ağız kanserlerinin gelişiminde önemli bir rol oynar ve hücrelerde yokluğu veya işlev bozukluğu tümör oluşumuna ve kötü huylu değişikliklere neden olabilir. P53 genindeki mutasyonlar, baş ve boyun kanserlerinin yanı sıra ağzın ilgisiz bölgelerinde de keşfedilmiştir. Bu durum, p53 mutasyonlarının aynı bölgede birden fazla primer tümör odağının ortaya çıkmasına katkıda bulunduğunu ve p53 gen mutasyonunun baş ve boyun kanserinin ilerlemesinde erken dönemde meydana geldiğini göstermektedir (18).

### **Ki-67**

Ki-67 1983 yılında Gerdes ve arkadaşları tarafından Hodgkin lenfoma hücre kültüründen elde edilen nükleer antijene karşı monoklonal bir antikoru olarak keşfedilmiştir. Ki-67 antikoru, çoğalan hücre çekirdeğindeki antijeni tanıyarak hücre bölünme aktivitesini tespit eder. Ki-67'nin yapısı, lokalizasyonu ve düzenlenmesi hakkında yeterince şey bilinmesine rağmen, işlevi hakkında çok az şey bilinmektedir (19).

Literatüre göre Ki-67, dental foliküldeki proliferatif aktiviteyi vurgulamak için kullanılanlar arasında en yaygın olarak kullanılan belirteçtir. Bazı çalışmalar, dental foliküllerdeki Ki-67 ekspresyon seviyelerinin bu foliküllerdeki morfolojik değişiklikleri öngörme olasılığının düşük olduğunu bulmuştur. Ancak diğer çalışmalarda diş folikülü boyutu ile Ki-67 ekspresyonu arasında

bir bağlantı olup olmadığı araştırılmış ve herhangi bir bağlantı bulunamamıştır (20).

Ki-67 hücre döngüsünün aktif evreleri olan G1, S, G2 ve M'de bulunur, ancak G0 evresindeki hücrelerde bulunmaz. G1 sırasında, Ki-67 boyanması nükleoplazmada birkaç odakta, S fazı sırasında sadece nükleolusta ve G2 sırasında da nükleoplazmada görülür. Ki-67 boyanması M fazı sırasında sadece sitoplazmik yapılarda görülür ve profaz ve metafaz sırasında en bol miktarda bulunur. Odontojenik keratokistler, radiküler kistler ve dentigeröz kistlerde hücre döngüsü düzenleyici sistemlerdeki proliferatif değişiklikler ve apoptotik proteinlerin mutasyonları üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların büyük çoğunluğu oral kavitede bulunan bu kistlerin prognozunu öngörmede Ki-67 ve p53 gen ekspresyon oranlarının önemini vurgulamıştır (21).

## **P16**

**p16**, p21 lokusunda 9. kromozomda kodlanan inhibitör bir proteindir. Pre-neoplastik hücre proliferasyonunun yanı sıra embriyogenez ve yara iyileşmesi sırasında doku yeniden şekillenmesinin önlenmesine yardımcı olur. Hücre döngüsü, p16'ya bağlı inhibitör etkiler olmadan kontrol edilemez, bu da kontrolsüz hücresel proliferasyona neden olur. Bu özelliğinden dolayı p16, önemli bir tümör baskılayıcı gen olarak kabul edilir ve en yaygın tümör baskılayıcı genler arasında yalnızca p53'ten sonra ikinci sırada yer alır. p16 aşırı ekspresyonu, çeşitli kanserlerde potansiyel bir proliferatif belirteç ve prognostik faktör olarak incelenmiştir. p16'nın, G1'den S'ye hücre döngüsü ilerlemesini durduran ve hasarlı hücrelerin çoğalmasını önleyen koruyucu bir mekanizma olduğu düşünülmektedir(22).

Odontojenik patolojilerde p16'nın incelenmesi, bu proteinin düzensizliğinin özellikle odontojenik epitelyal tümörlerde yaygın olduğunu ortaya koymuştur. Odontojenik patolojiler arasında kalifiye kistik odontojenik tümörler, odontojenik fibromlar, amelob-



lastomlar, dentigeröz kistler, radiküler kistler ve odontojenik keratokistlerde pozitif p16 ekspresyonu bulunmuştur. Bununla birlikte, literatürdeki birçok çalışma agresif odontojenik kist ve tümörlerde dental foliküller veya diş pulpasında bulunanlarla karşılaştırılabilir seviyelerde p16 ekspresyonu bulmuştur (23).

Odontojenik patolojilerde p16 analizleri, bu proteinin özellikle odontojenik epitelyal tümörlerde disregüle olduğunu ortaya koymuştur (24). Kimi ve ark. sadece odontojenik keratokistlerden oluşan çalışmalarında 43 vakanın 23'ünde p16 ekspresyonunun pozitif, 20'sinde ise negatif olduğunu bildirmişlerdir (25). Artese ve arkadaşlarına göre, p16 çalışılan dentigeröz kistlerin hepsinde yüksek oranda eksprese edilmiştir (26).

### **CAPRIN-1**

**CAPRIN-1**, aktivasyon ve proliferasyonda yer alan tüm omurgalılarda bulunan bir fosfoproteindir. Timus, dalak, böbrek ve karaciğer dahil olmak üzere insan vücudunun çeşitli organlarında değişen miktarlarda bulunmuştur. CAPRIN-1 araştırması, lenfositler, timositler ve hematopoiyetik progenitör hücrelerdeki rolü nedeniyle, CAPRIN-1'in hücre proliferasyonu için kritik olabileceğini ve bağışıklık sisteminin gelişimi ve işlevi için önemli olabileceğini ortaya koymuştur(27).

CAPRIN-1, hücre döngüsü de dahil olmak üzere birçok RNA ile ilgili fonksiyonda önemli bir rol oynayan bir RNA bağlayıcı proteindir. Ayrıca hücre metabolizmasında, olgunlaşma düzenlenmesinde ve çeşitli hücre streslere yanıt vermede yer alırlar. Bazı CAPRIN-1 işlev bozuklukları, hücre döngüsündeki aktif rolleri nedeniyle onkogeneze ve tümörjenez ile ilişkilendirilmiştir(28).

### **Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)**

Vasküler endotelial büyüme **faktörü (VEGF)**, vasküler anjiyogenez ve geçirgenliği artırmaya yardımcı olan, endotelial hücrelerin

göçünü ve çoğalmasını uyararak çok işlevli bir sitokin olarak farklı durumlarda ifade edilir. Patolojik ve fizyolojik anjiyogenezin ana düzenleyicisi olarak çalışan bu sitokini farklı hücre türleri üretir. VEGF ifade eden tümörler metastaz yapabilir ve gelişebilir. VEGF ailesi VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD ve plasenta büyüme faktörünü (PGF) içerir (29). İnsanlarda 6. kromozoma (6p12-p21) eşlenen VEGF geni (OMIM: 192240), 7 intron ile ayrılmış 8 ekzon içerir ve bir protein ailesi üretmek için alternatif olarak eklenir. VEGF'nin promotörü ve 5' çevrilmemiş bölgesi oldukça polimorfiktir. Bu bölgede, tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) alternatif olarak transkripsiyonu başlatır ve VEGF ekspresyonunu düzenlemek için dahili olarak translasyonu başlatır. VEGF promotör bölgesinde translasyon başlangıç bölgesine göre -2549 pozisyonundaki inserasyon/delesyon (I/D) polimorfizmi ile daha yüksek transkripsiyonel aktivite arasında bir ilişki vardır. VEGF I/D varyantı, anjiyojenik temelli çeşitli hastalıklarda rol oynamıştır. VEGF, radiküler kistlerin ve kistik tümörlerin patogenezinde yer almaktadır (30).

VEGF'nin hem anjiyojenik hem de osteojenik farklılaşmayı teşvik edebileceği gösterilmiştir. VEGF, hücre göçü, anjiyogenez ve mineralizasyon üzerindeki teşvik edici etkileri nedeniyle gelişmiş kemik rejenerasyonu için başarıyla kullanılmıştır. Ayrıca, bu pro-anjiyojenik sitokin mikrovasküler geçirgenliği indükleyerek pro-anjiyojenik stromal değişikliklerin öngörülebilir bir dizisine ve plazma proteinlerinin ekstrasvazasyonuna neden olabilir. VEGF'nin kondrosit apoptozunu, proliferasyonunu ve metabolizmasını etkilediği, metaloproteinazları (MMP'ler) ve kırık matrisini bozan diğer katabolik araçları serbest bıraktığı bulunmuştur (31).

VEGF, odontojenik kistlerin ve tümörlerin patogenezinde katkıda bulunurken, anjiyojenik bir fenotip edinimi, hiperplaziden neoplaziye geçişin önemli bir yönü gibi görünmektedir. Odontojenik kistlerde VEGF polimorfizmleri çok sınırlı çalışmalarda ele alınmıştır. İnflamatuvar periapikal lezyonlarda VEGF az sayıda çalış-

mada araştırılmıştır. Graziani ve arkadaşları 24 radiküler kistte bağ dokusunda güçlü VEGF ekspresyonu ve astar epitelinde heterojen, zayıf-orta derecede VEGF ekspresyonu göstermiştir. Daha yoğun inflamasyon gösteren kistlerde daha yüksek CD34 mikrovasküler yoğunluğu ve VEGF ekspresyonu vardı(32).

### **Osteopontin (OPN):**

Osteopontin (OPN) aspartik asitten zengin, hidrofilik, negatif yük yoğunluklu, yüksek oranda fosforolize ve glikolize olan salgısal bir hücre dışı matriks proteinidir. OPN öncelikle kemikte bulunur ve osteoblastlar ve osteoklastlar tarafından sentezlenir; ancak makrofajlar, endotel hücreleri, düz kas hücreleri, aktive T lenfositler, doğal öldürücü hücreler, epitelyal ve tümör hücreleri tarafından da salgılanır (33).

Bir hücre zarı reseptörü olan **CD44v6**, başka bir OPN reseptörüdür. Bu iki molekülün etkileşimi, hücre hareketliliğinin artmasına katkıda bulunur. Tümör hücre zarı reseptörlerinden biri olan CD44v6'ya OPN bağlanması, tümör hücresi motilitesini, göçünü, istilasını ve istilasını destekler. Ayrıca, OPN ve CD44v6 ilişkisinin integrin aktivasyonunu arttırdığı gösterilmiştir(34).

### **Integrin $\alpha v$**

İntegrinler, hücre dışı matrise hücre bağlanmasını düzenleyen büyük bir protein ailesidir. İntegrinler hücre dışı matris proteinleri için birincil reseptörler olduğundan, hücre dışı matrise hücre bağlanmasının birincil araçlarıdır. İntegrin sinyali hücre istilasını, göçü, hayatta kalması, çoğalması ve farklılaşması için gereklidir. OPN osteoklast hücre membran reseptörü integrin v'ye bağlandığında, osteoklastlar aktive olur ve osteolitik aktiviteleri artar. İntegrin v3 ekspresyonu, bir tümör hücresinin çevresiyle etkileşim şeklini değiştirerek onu OPN gibi kanseri teşvik eden ligandlara karşı daha savunmasız hale getirebilir.

OPN'nin osteoklast hücre membran reseptörü integrin v'ye bağlanması osteoklastları aktive eder ve osteolitik aktivitelerini artırır. OPN, çeşitli hücre tiplerinde hem integrin hem de integrin olmayan reseptörlere bağlanabilir (35).

### **Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR):**

Epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) ekspresyonu, dental folikül epitel bileşenlerinin odontojenik kistlere veya tümörlere dönüşme eğiliminin arttığına da bir göstergesi olabilir. Önceki araştırmalar, insan diş germindeki dental foliküler hücrelerde EGFR varlığının, erüpsiyon süreci de dahil olmak üzere diş gelişiminde rol oynayan önemli faktörlerden biri olduğunu göstermektedir. Dental germlerde ve çeşitli odontojenik tümörlerde, çoğunlukla odontojenik epitelyal hücrelerde EGF, TGF- ve EGFR ekspresyonu gözlenmiş ve proliferatif durumlarına bağlı olarak niteliksel ve niceliksel farklılıklar olsa da EGFR ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (36). Odontojenik kist ve tümörlerle yapılan çalışmalarda lezyonun proliferatif aktivitesi ile ilişkili olarak EGFR ekspresyonunda artış gözlenmiştir. Odontojenik kist epitelinde EGFR ekspresyonunu araştırmak için yapılan çalışmalara göre boyanma yoğunluğu keratokist, foliküler kist ve radiküler kist idi. Odontojenik kistlerde EGF, TGF- ve EGFR ekspresyonunun farklı seviyelerde olması, bu EGF ailesi üyelerinin odontojenik kistlerin başlaması ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Benzer şekilde, ameloblastomlarda artmış EGFR ekspresyonu bulunmuştur, bu da EGFR'nin odontojenik tümörlerin gelişiminde rol oynadığını düşündürmektedir (37).

## **KAYNAKLAR**

1. Das S, Das AK. A review of pediatric oral biopsies from a surgical pathology service in a dental school. *Pediatr Dent.* 1993;15:208.
2. Daley TD, Wysocki GP, Pringle GA. Relative incidence of odontogenic tumors and oral and jaw cysts in a Canadian population. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol.* 1994;77(3):276–80.
3. Jones A V, Craig GT, Franklin CD. Range and demographics of odontogenic cysts diagnosed in a UK population over a 30-year period. *J Oral Pathol Med.* 2006;35(8):500–7.
4. da Silva L-P, de Souza L-B. Epidemiologic study of odontogenic and non-odontogenic cysts in children and adolescents of a Brazilian population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2018;23(1):e49.
5. Tamialakis P, Thermos G, Tosios KI, Sklavounou-Andrikopoulou A. Demographic and clinical characteristics of 5294 jaw cysts: a retrospective study of 38 years. *Head Neck Pathol.* 2019;13(4):587–96.
6. El-Naggar AK. WHO classification of head and neck tumours. International Agency; 2017.
7. Bilodeau EA, Collins BM. Odontogenic cysts and neoplasms. *Surg Pathol Clin.* 2017;10(1):177–222.
8. Karam N, Karam F, Nasseh I, Noujeim M. Residual cyst with a misleading clinical and radiological appearance. *J Oral Maxillofac Radiol.* 2013;1(1):17.
9. Kanno CM, Gulinelli JL, Nagata MJH, Soubhia AMP, Crivelini MM. Paradental cyst: report of two cases. *J Periodontol.* 2006;77(9):1602–6.
10. Shamim T, Shabeer KPO. Eruption cyst associated with right maxillary deciduous first molar. *Pan Afr Med J.* 2018;30(1).
11. Vasiappan H, Christopher PJ, Kengasubbiah S, Shenoy V, Kumar S, Paranthaman A. Bilateral dentigerous cyst in impacted mandibular third molars: a case report. *Cureus.* 2018;10(12).
12. Wright JM, Odell EW, Speight PM, Takata T. Odontogenic tumors, WHO 2005: where do we go from here? *Head Neck Pathol.* 2014;8:373–82.
13. Santosh ABR. Odontogenic cysts. *Dent Clin.* 2020;64(1):105–19.
14. Anclia S, Bahl S, Shah V, Vyas S. Glandular odontogenic cyst: a rare entity revealed and a review of the literature. *Case Reports.* 2015;2015:bcr2015211502.
15. Zornosa X, Müller S. Calcifying cystic odontogenic tumor. *Head Neck Pathol.* 2010;4:292–4.
16. Duraiyan J, Govindarajan R, Kaliyappan K, Palanisamy M. Applications of immunohistochemistry. *J Pharm Bioallied Sci.* 2012;4(Suppl 2):S307.
17. Matsumoto MA, Filho HN, Jorge FM, Salvadori DME, Marques MEA, Ribeiro DA. Expression of cell cycle regulatory proteins in epithelial components of dental follicles. *J Mol Histol.* 2006;37:127–31.

18. Pekkola-Heino K, Servomaa K, And AK, Grénman R. Increased radiosensitivity is associated with p53 mutations in cell lines derived from oral cavity carcinoma. *Acta Otolaryngol.* 1996;116(2):341–4.
19. Jaafari-Ashkavandi Z, Mehranmehr F, Roosta E. MCM3 and Ki67 proliferation markers in odontogenic cysts and ameloblastoma. *J oral Biol craniofacial Res.* 2019;9(1):47–50.
20. Kucukkolbasi H, Esen A, Erinanc OH. Immunohistochemical analysis of Ki-67 in dental follicle of asymptomatic impacted third molars. *J Oral Maxillofac Pathol JOMFP.* 2014;18(2):189.
21. Nafarzadeh S, Seyedmajidi M, Jafari S, Bijani A, Rostami-Sarokolaei A. A comparative study of PCNA and Ki-67 expression in dental follicle, dentigerous cyst, unicystic ameloblastoma and ameloblastoma. *Int J Mol Cell Med.* 2013;2(1):27.
22. Baker DJ, Childs BG, Durik M, Wijers ME, Sieben CJ, Zhong J, et al. Naturally occurring p16Ink4a-positive cells shorten healthy lifespan. *Nature.* 2016;530(7589):184–9.
23. Hakeem A, Fitzpatrick SG, Gonsalves CA, Isom J, Islam MN, Bhattacharyya I, et al. p16INK4a as a proliferation marker unrelated to HPV expression in odontogenic cysts and tumors. *J Oral Pathol Med.* 2020;49(1):72–81.
24. Moreira PR, Guimarães MM, Gomes CC, Diniz MG, Brito JAR, de Castro WH, et al. Methylation frequencies of cell-cycle associated genes in epithelial odontogenic tumours. *Arch Oral Biol.* 2009;54(10):893–7.
25. Kimi K, Kumamoto H, Ooya K, Motegi K. Immunohistochemical analysis of cell-cycle-and apoptosis-related factors in lining epithelium of odontogenic keratocysts. *J oral Pathol Med.* 2001;30(7):434–42.
26. Artese L, Iezzi G, Piattelli A, Rubini C, Goteri G, Pernotti V, et al. p16 expression in odontogenic cysts. *Dent Res J (Isfahan).* 2009;5(2).
27. Gong B, Hu H, Chen J, Cao S, Yu J, Xue J, et al. Caprin-1 is a novel microRNA-223 target for regulating the proliferation and invasion of human breast cancer cells. *Biomed Pharmacother.* 2013;67(7):629–36.
28. Yang ZS, Qing H, Gui H, Luo J, Dai LJ, Wang B. Role of caprin-1 in carcinogenesis. *Oncol Lett* 18: 15–21. 2019.
29. Claesson-Welsh L. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2:1–21.
30. Kapahi R, Manjari M, Uppal MS, Singh NR, Sambyal V, Guleria K. Association of –2549 insertion/deletion polymorphism of vascular endothelial growth factor with breast cancer in North Indian patients. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2013;17(3):242–8.
31. Behr B, Tang C, Germann G, Longaker MT, Quarto N. Locally applied vascular endothelial growth factor A increases the osteogenic healing capacity of

- human adipose-derived stem cells by promoting osteogenic and endothelial differentiation. *Stem Cells*. 2011;29(2):286–96.
32. Graziani F, Vano M, Viacava P, Itró A, Tartaro G, Gabriele M. Microvessel density and vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in human radicular cysts. *Am J Dent*. 2006;19(1):11–4.
  33. Yumoto K, Ishijima M, Rittling SR, Tsuji K, Tsuchiya Y, Kon S, et al. Osteopontin deficiency protects joints against destruction in anti-type II collagen antibody-induced arthritis in mice. *Proc Natl Acad Sci*. 2002;99(7):4556–61.
  34. Lee J-L, Wang M-J, Sudhir P-R, Chen G-D, Chi C-W, Chen J-Y. Osteopontin promotes integrin activation through outside-in and inside-out mechanisms: OPN-CD44V interaction enhances survival in gastrointestinal cancer cells. *Cancer Res*. 2007;67(5):2089–97.
  35. Weber GF. The cancer biomarker osteopontin: combination with other markers. *Cancer Genomics Proteomics*. 2011;8(6):263–88.
  36. Yigit S, Inanir A, Karakus N, Kesici E, Bozkurt N. Common Mediterranean fever (MEFV) gene mutations associated with ankylosing spondylitis in Turkish population. *Dis Markers*. 2012;33(3):113–8.
  37. Kumamoto H. Molecular alterations in the development and progression of odontogenic tumors. *Oral Med Pathol*. 2010;14(4):121–30.

