

157769

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ODONTOJENİK KERATOKİSTLERDE
DNA YAPISININ MORFOMETRİK
YÖNTEMLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Diş Hekimi

Serhat BAYRAKTAR

AĞIZ, DİŞ, ÇENE HASTALIKLARI
VE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof.Dr. Funda TUĞCU

2004 – ANKARA

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Doktora Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki juri tarafından doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Asriye Ulocan

Jüri Başkanı

Asriye

Prof. Dr. Samiye Demirci

Üye



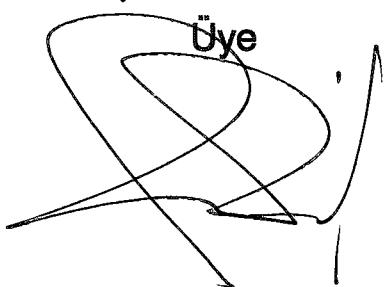
Özlem A.

Prof. Dr. Ümit Gürhan

Üye

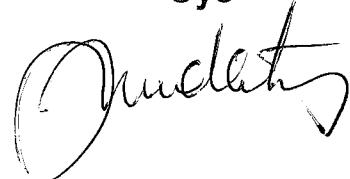
Prof. Dr. Duyrıcıten

Üye



Funda Tuğcu

Üye



ÖNSÖZ

Tüm eğitim hayatım ve tez çalışmam süresince, her türlü insani ve mesleki tecrübe ve bilgilerini benden esirgemeyen, eğitimimin her aşamasında büyük emeği olan, her zaman her konuda desteğini hissettiğim ve hissedeceğim, değerli hocam Prof. Dr. Funda TUĞCU' ya şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamın morfometrik incelemelerinde G.A.T.A. Patoloji Anabilim Dalı'nın tüm olanaqlarından yararlanmama imkan sağlayan, çalışmalarımda beni yönlendiren ve kıymetli vaktini ayıran Sayın Prof. Dr. Ömer GÜNHAN' a teşekkürlerimi sunarım.

Morfometrik incelemelerimde, tüm yoğunluklarına rağmen bana her konuda destek olan, mesleki ve teknik bilgilerinden faydalananma imkan sağlayan Dr.Yıldırım KARSLIOĞLU' na ve Dr. Bülent KURT' a teşekkür ederim.

Istatistik çalışmalarındaki katkılarından dolayı Sayın Doç. Dr. Ensar BAŞPINAR' a teşekkür ederim.

Eğitim hayatım ve tez çalışmam boyunca göstermiş oldukları sabır ve verdikleri destek için aileme ve tüm çalışma arkadaşlarına teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve onay	ii
Önsöz	iii
İçindekiler	iv
Simgeler ve kısaltmalar	vi
Tablolar	vii
Resimler	viii

1. GİRİŞ	1
1.1. Çene kistlerinin genel özellikleri	1
1.2. Diş ve çevre doku embriyolojisi	1
1.3. Çene kistlerinin oluşum mekanizmaları	3
1.3.1. Epitelyal proliferasyon	3
1.3.2. Kist sıvılarının hidrostatik basıncı	4
1.3.3. Kemik rezorbsiyon faktörleri	4
1.4. Çene kistlerinin sınıflandırılması	5
1.5. Odontojenik keratokist	6
1.5.1. Klinik özellikleri	6
1.5.2. Radyografik görüntü	8
1.5.3. Patogenez	9
1.5.4. Patoloji	10
1.5.5. Malign transformasyon	11
1.5.6. Ayırıcı tanı	12
1.5.7. Tedavi	14
1.5.8. Rekürrens	15
1.5.9. Gorlin-Goltz Sendromu	17
1.6. Dentigeröz kist	18
1.6.1. Klinik özellikleri	19
1.6.2. Radyografik görüntü	19
1.6.3. Patogenez	20
1.6.4. Patoloji	20
1.6.5. Malign Transformasyon	21

1.6.6. Ayırıcı Tanı	21
1.6.7. Tedavi	21
1.7. Radiküler kist	22
1.7.1. Klinik özellikler	22
1.7.2. Radyografik görüntü	22
1.7.3. Patogenez	23
1.7.4. Patoloji	23
1.7.5. Ayırıcı Tanı	23
1.7.6. Tedavi	24
1.8. Sitolojik örneklerde kistlerin kantitatif patolojik yöntemlerle değerlendirilmesi	24
1.8.1. Flow sitometri	26
1.8.2. Görüntü sitometrisi	26
2. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3. BULGULAR	38
4. TARTIŞMA	41
5. SONUÇ	50
ÖZET	52
SUMMARY	53
KAYNAKLAR	54

SİMGELER VE KISALTMALAR

- DNA** : Deoksiribonükleik asit
OK : Odontojenik keratokist
DK : Dentigeröz kist
RK : Radiküler kist
GGS : Gorlin-Goltz Sendromu
RO : Radyoopak
RL : Radyolusent
FS : Flow sitometri
GS : Görüntü sitometrisi



TABLOLAR

Tablo 1. OK vakalarının yaş, cinsiyet, ve lokalizasyonuna ait veriler	31
Tablo 2. DK ve RK vakalarının yaş, cinsiyet, ve lokalizasyon bilgileri	32
Tablo 3. Çalışma ve kontrol gruplarında her hasta için elde edilen nükleer morfometrik verilere ait ortalama değerler	40



RESİMLER

Resim 1. Feulgen yöntemiyle boyanmış sitolojik materyalde nükleusların görünümü	27
Resim 2. Bilgisayar destekli görüntü analiz sisteminde, lezyon ve referans hücrelerinin optik dansitelerinin DNA histogramı biçiminde verilmesi	30
Resim 3. Sitolojik örneklemede kullanılan fırça ve lam	33
Resim 4. Zeis Axioskop, bilgisayar ve video kamera	34
Resim 5. OK vakalarından seçilen örneklerde nükleuslara ait morfometrik değerlerin ve farklı nükleer DNA histogramlarının görünümü	35
Resim 6. OK vakalarından seçilen örneklerde nükleuslara ait morfometrik değerlerin ve farklı nükleer DNA histogramlarının görünümü	36
Resim 7. GGS' lu vakadan seçilen örneklerde nükleuslara ait morfometrik değerlerin ve farklı nükleer DNA histogramlarının görünümü	36
Resim 8. DK vakalarından seçilen örneklerde nükleuslara ait morfometrik değerlerin ve farklı nükleer DNA histogramlarının görünümü	37
Resim 9. RK vakalarından seçilen örneklerde nükleuslara ait morfometrik değerlerin ve farklı nükleer DNA histogramlarının görünümü	37
Resim 10. GGS' lu bir vakanın scattergramı	39

1. GİRİŞ

1.1. Çene kistlerinin genel özellikleri

Kistler içi sıvı yada yarı sıvı materyal ile dolu etrafi çok katlı yassı epitel ile sınırlı, bağ dokusu kapsülü ile çevrili patolojik boşluklardır. Vücudun diğer kemikleri ile kıyaslandığında çene kemiklerinde daha sık görülür. Bunun sebebi odontojenik epitelyal kökenli embriyolojik artıkların bu bölgede fazla bulunmasıdır (Kramer ve ark.,1992). Epitel yapının özellikleri, kistlerin ayırcı tanısında, rekürrens riski ve malign değişim özelliklerinin değerlendirilmesinde ve tedavi planlamasında önemlidir (Kramer ve ark.,1992 ; Shear, 2002; Günhan ve ark., 2003).

Çenelerde görülen kistler oldukça yavaş büyür. Başlangıçta asemptomatiktirler. Büyüdükçe çenelerde ve yüzde şekil bozukluklarına yol açarlar. Çene kistleri ekspansif olarak büyür. Ekspansiyon, kistin üzerindeki kemik dokusunu inceltir ve bu aşamada palpasyonda krepitasyon sesi alınır. Kist daha da büydüükçe kemik dokusu tamamen rezorbe olur ve kistin içindeki sıvı nedeniyle kolayca fluktasyon alınabilir (Cawson ve Odell, 1998). Büyük kistlerde sinir uçlarına basınç nedeniyle baş ağrıları, nevraljiform ağrılar ya da parestezi ve anestezi gibi belirtiler olabilir (Aziz ve ark., 2002).

1.2. Diş ve çevre doku embriyolojisi

Dişlerin gelişimi doğumdan evvel başlayan ve doğumdan sonra da devam eden olaylar dizisidir. 40 hafta süren intrauterin hayatın 3. haftasında ilkel ağız (stomedium) teşekkürül eder. Stomedium'un içi üçüncü haftada üstte kübik alta

silindirik epitel olmak üzere iki katlı epitel ile örtülüdür. Dişlerin oluşumun başlangıcı ise embriyonel hayatın 6. haftasına rastlar. Bu epitelin bazal tabakasından üstünü örten mezenkim tabakasına doğru bir proliferasyon şeklindedir ve alt, üst çene taslağında epitelden örtülü U şeklinde bir duvarın oluşumuna neden olur. Oluşum gelişimi sırasında iki dala ayrılır; dik olarak gelişimine devam eden dala "lamina vestibularis", lingual taraftaki dala "lamina dentalis" adı verilir. Bu laminalardan lamina vestibularis vestibuler diş eti ve epitelini, lamina dentalis ise dişleri oluşturmaktadır (Manisalı ve Koray, 1982).

Embriyonel hayatın 7. haftasından başlayarak 11. haftaya kadar lamina dentalis üzerinde süt dişlerine uyan yerlerde her bir çenede 10 adet diş tomurcuğu oluşur. Tomurcuklar büyümelerine devam ederken, alt kısımlardaki mezenkim hücrelerinde de proliferasyon vardır ve burada bir hücre yoğunlaşması meydana gelir. Yoğunlaşma sonucu tomurcukta bu bölgede bir çökme oluşur; bu safhaya "takke safhası" adı verilir (Manisalı ve Koray, 1982; Odell ve Morgan, 1998).

Takke safhası 3-4 hafta devam eder. Bu safhanın 2. yarısında takkeyi oluşturan hücrelerde bir farklılaşma (histodifferansiyasyon) görülmeye başlar. Takkenin içbükey kısmındaki hücreler silindirik şekil alırken, dışbükey kısmındaki hücreler küboidal şekillerini korurlar. İçbükey kısmındaki hücrelere "iç mine epители", dışbükey kısmındaki hücrelere ise "dış mine epители" adı verilir. Hücrelerin differansiyasyonu sonucu iç mine epители hücreleri ameloblastlara dönüşürler. Bu aşamadan sonra çan safhasına gelinir. Diş embriyonu çan organı adını alır. Çanın sardığı mezenkimal dokuya ise "dental papil" denir. Çan organı ve dental papil diş germi' ni oluşturur. Çanın etrafındaki fibröz dokuda "diş follikülü" olarak adlandırılır. Bu safhayı izleyen dönem olan histogenezis döneminde dişin sert dokuları gelişir (Manisalı ve Koray, 1982; Brand ve Isselhard, 1994).

İç ve dış mine epiteli hücreleri yeni bir epitel proliferasyonu başlatır ve birbirlerine yapışık bir şekilde koleden aşağıya doğru uzayarak iki katlı epitel hortumu meydana getirir. Bu hortuma "Hertwig epitel kını" denir. Hertwig epitel kınının görevi kökleri meydana getirmektir. Bu kın daha sonra dağılmaya başlar ve ortadan kalkar. Ancak ender olarak kalabilir ve "malassez epitelartiği" adını alır. Bu epitel kalıntıları ilerde çene kistlerinin oluşuma neden olabilir (Manisalı ve Koray, 1982; Brand ve Isselhard, 1994; Odell ve Morgan, 1998).

1.3. Çene kistlerinin oluşum mekanizmaları

Kistlerin meydana gelişî ile ilgili değişik teoriler olmakla birlikte kist oluşumundan sorumlu 3 ana faktör üzerinde durulmaktadır. Bunlar epitel ve bağ dokusu proliferasyonu, kist içinde sıvı birikmesi, çevre kemiğin rezorbsiyonu ve yeni kemik oluşumudur (Cawson ve Odell, 1998).

1.3.1. Epitelyal proliferasyon

Odontojenik kistler; malassez epitel artıkları, diş germi, mine epiteli, dental lamina artıkları ve ağız epitelinin basal tabakasının proliferasyonu sonucu oluşur. Dental lamina artıkları (Serres bezleri) prenatal dönemin erken evrelerinde prolifere olarak, keratinizasyon gösterir ve küçük kistler oluşturma yeteneğini kazanır. Pulpa yoluyla gelen infeksiyonun irritasyonu sonucu malassez epitel artıkları çoğalarak periodontal kistleri oluşturur. Çapı geniş olan ve diş çekiminden sonra arta kalan rezidüel kistlerin epiteli de bazen dejenerasyona uğrar (Cawson ve Odell, 1998).

1.3.2. Kist sıvılarının hidrostatik basıncı

Kisti çevreleyen kapsül, damar duvarı ve hücre membranları gibi biyolojik membranlarla direkt olarak karşılaşırılamaz ve değişik görevleri olan pek çok hücre tabakalarına sahiptir. Bunlar; vasküler endotel, bazal membran, ana madde ve kist duvarı epitelidir. Bu yüzden kist duvarını basit bir yarı geçirgen membran olarak tanımlamak zordur (Cawson ve Odell, 1998).

Odontojenik kistler osmotik ve hidrostatik basıncı dolaylı ekspansif olarak büyür (Omura ve ark., 1997). Kistin hidrostatik basıncı, kapiller kan basıncından fazladır. Osmotik gerilim ile elde edilen basınç, kist duvarının yarı geçirgen özelliğine bağlı olarak dışarıdan içeriye sıvı transferi ile değil, kist içeriğinden kaynaklanmaktadır. Kist sıvısının yapısı daha çok iltihabi eksüda olup moleküler ağırlığı fazla olan proteinlerden oluşur. Kist içeriğindeki diğer maddeler, kolestrol, eritrosit yıkıntıları, iltihap hücreleri, epitelyal hücreler ve fibrindir. Kist kavitesindeki epitel ve inflamatuar hücrelerin litik ürünleri kist sıvısındaki küçük moleküllerin sayısını artırarak osmotik basıncı yükseltir (Cawson ve Odell, 1998).

1.3.3. Kemik rezorbsiyon faktörleri

Kistler kemiği rezorbe eden prostoglandin E₂ ve E₃ sentezler. Bu faktörün kaynağı kist kapsülü ve bunun lökosit içeriğidir. Bu prostoglandin miktarı kistlerin cinsine göre değişir. Prostaglandin salgılanmasının mekanizması henüz çok net olarak bilinmemektedir. Interlokin birçok osteolitik hücre reaksiyonuna neden olur. Kemik rezorbsiyonu için osteoklastları aktive eder (Cawson ve Odell, 1998).

1.4. Çene kistlerinin sınıflandırılması

Odontojenik kistlerin bugüne kadar pek çok sınıflaması yapılmıştır. Son olarak WHO (World Health Organization) epitelli kistleri yeniden değerlendirilmiş ve 1992 yılında kistleri aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır (Kramer ve ark., 1992).

I. Gelişimsel kistler

1. Odontojenik kistler

- Yeni doğan gingival kisti (Epstein incileri)
- Odontojenik keratokist (Primordial kist)
- Dentigeröz kist (Folliküler kist)
- Erüpsiyon kisti
- Lateral periodontal kist
- Erişkin gingival kisti
- Glandüler odontojenik kist (Sialo-odontojenik kist)

2. Non-odontojenik kistler

- Nazopalatin kanal kisti
- Nazolabial kist

II. İltihabi kistler

- Radiküler kist
 - i) apikal
 - ii) lateral
- Rezidüel kist
- Paradental kist (inflamatuar kollateral, bukkal kist)

1.5. Odontojenik keratokist

Odontojenik keratokist (OK), agresif kliniği, geniş değişen morfolojik yapısı, yüksek rekürrens oranı ve neoplastik potansiyeli ile pek çok araştırmacının ilgisini çekmektedir (Omura ve ark., 1997 ; Shear 2002).

Kistin tanımlanması ilk defa 1876 yılında Mikulicz tarafından “dermoid kist” olarak yapılmış ve 1956 yılında Philipsen OK terimini kullanmıştır. Bu terim, radiküler, folliküler ve lateral periodontal kist gibi diğer kistlerin morfolojik olarak OK' lere benzerliği nedeniyle bazı tartışmalar yarattığından, primordial kistler ile sinonim olarak kabul edilmiştir (El-Hajj ve Anneroth, 1996).

1.5.1. Klinik özellikleri

OK' ler tüm odontojenik kistlerin yaklaşık %10-12' sini oluşturur. Geniş bir yaş skalasına sahiptir. Yaşamın her döneminde görülebilmesine rağmen en çok 2. ve 3. dekalarda tespit edilmiştir (Forssell ve ark., 1988; Shear, 1992). Bununla beraber araştırmalar OK' lerin bimodal yaşı dağılımına sahip olduğunu ve ikinci en sık görülmeye dönemin yaşamın 5. dekati veya daha ileri dekalarda bulduğunu göstermiştir (Forssell ve ark., 1988; Shear, 1994). Yapılan klinik ve histolojik çalışmalarda her iki yaş grubu arasında fark olmadığı, bunun ileri yaş grubuna sahip bireylerde kistin uzun yıllar boyunca tanı konmadan kalması sonucu ortaya çıktıgı bildirilmiştir (Woolgar ve ark., 1987a; Shear, 1992).

OK, erkeklerde (%63), kadınlara (%37) oranla ve beyaz ırkta siyah ırka göre daha fazla görülür (Woolgar ve ark., 1987a; Kakarantza ve Nicalatou, 1990; Shear, 1992).

Kist daha çok mandibulada (%75) yerleşim gösterir. Vakaların yaklaşık %60'ı 3. molar bölgesi ve/veya yükselen ramusta lokalizedir. Bununla beraber mandibula veya maksillanın herhangi bir yerinde gelişebilir. Maksillada görülen OK'lerin %50'si posteriorda lokalizedir ve maksiller sinüsün büyük bir bölümünü işgal etmektedir (Stoelinga, 2001). Bazı araştırmacılar artan yaş ile angulus mandibula ve yükselen ramusta lokalize OK sayısında azalma, simfiz bölgesinde ise artma olduğunu bildirmiştir (El-Hajj ve Anneroth, 1996).

Kist çok büyük boyutlara ulaşmadığı sürece semptomsuzdur. Kistin genişlediği, kortikal kemik perforasyonu yaptığı ve hayatı organları tehdit etmeye başladığı durumlarda, hastalar ağrı, pü akışı ve şişlikten şikayet eder (Stoelinga, 2001). Keratokistlerin önemli özelliklerinden biri de kemik ekspansiyonu yapmamasıdır. Kist kemikte şişlik yapmadan, periostal kemik yapımı görülmeksızın mandibulada kemiğin yerini alarak ilerler. Yani penetrer olarak büyür. Bazı araştırmacıların görüşüne göre kistin hızlı ilerlemesine, periostal kemik yapım hızı yetişmez (Shear, 1992). Bu durum özellikle 3. molar bölgede yer alan OK'lerin kemiğin lingual kısmının fenestrasyonuna neden olmasıyla sonuçlanır. Fenestrasyonun bukkal bölgede görülmesi ise çok nadirdir, çünkü bu bölgede kortikal kemik daha kalındır (Shear, 1992; Shear 2002). Pek çok vakada, hastalar, kist büyük boyutlara ulaşıcaya kadar olayın farkında değildir. Dental kontrollerde radyografların alınmasıyla tesadüfen tespit edilir (Shear, 1992). Maksillada gelişen OK'lerin küçük boyutlarda bile olsa daha kolay infekte olduğu bildirilmektedir (Harring ve Van Dis, 1988; Shear, 1992; Stoelinga 2001). Dolayısıyla bu bölgede oluşan OK'lere daha erken evrelerde tanı konabilmektedir. Kist, maksiller sinüse ve nazal kaviteye yayılarak geniş bir alanı kaplayabilir (Stoelinga, 2001). Maksiler sinüsü tutan kistlerin orbita tabanını ittiği ve göz küresinin proptosisine neden olduğu gözlemlenmiştir (Voorsmit, 1984). Çenelerde görülen diğer lezyonlarda olduğu gibi kistin genişlemesi dişlerin yer değiştirmesine neden olabilir. Mandibulada yerleşim

gösteren OK' ler korpus ve yükselen ramusu geniş bir şekilde sarabilir, inferior alveoler kanalın aşağı yönde deplasmanına, alt kortikal kemiğin rezorbsiyonuna ve patolojik fraktürlere neden olabilir (Katz ve Underhill, 1994; Shear, 1992). OK' lerde nörolojik semptomlar nadiren görülür (Voorsmit ve ark., 1981; Shear, 1992).

1.5.2. Radyografik görüntü

OK' ler radyograflerde çevresi ince radyoopak (RO) sınırlı soliter unilocüler veya multilocüler radyolusent (RL) görüntü verir (Tsukamoto ve ark., 2001). Lezyonların çoğu unilocüler olup, düzgün periferlidir. Nadir görülen tarak marginli vakalar ise multilocüler lezyonlar olarak yanlış yorumlanabilir. Tarak margin kist epitelinin farklı bölgelerinde eşit olmayan büyümeye aktivitesini gösterir ve bu vakalarda lezyonun çıkarılması zordur. Bazı araştırmacılar, tarak marginli unilocüler veya multilocüler kistlerin, düzgün sınırlı unilocüler kistlere kıyasla daha büyük olduğunu belirtmiştir (Katz ve Underhill, 1994; Omura ve ark., 1997; Tusukamoto ve ark., 2001). OK, genelerde tek yada multipl şekilde görülebilir. Özellikle kistin multipl olduğu durumlarda, hastalar Gorlin-Goltz sendromu açısından değerlendirilmelidir.

Stoelinga (2001), OK' leri radyografik görüntülerine göre 4 grupta toplamıştır. Birinci grup belirgin veya belirgin olmayan RO marginli az veya çok yuvarlak unilocüler görüntü; ikinci grup tarak marginli unilocüler RL görüntü; üçüncü grup iki veya daha fazla lobüllü, lobüller arasında kemik septumu olmayan multilobüler RL görüntü ve dördüncü grup loküller arasında kemik septası olan multilocüler RL görüntü olarak tanımlanmıştır.

OK' ler büyük boyutlara ulaştığında kök rezorbsiyonuna ya da sùrmemiş diş deplasmanına yol açabilir. Voorsmit (1984), 33 vakadan oluşan çalışmasında, sùrmemiş diş deplasmanın en fazla angulus mandibula,

yükselen ramus ve orbita tabanında olduğunu ve kök rezorbsiyonunun nadiren görüldüğünü belirtmiştir. Forssell ve arkadaşları (1988), 90 keratokistin %24'ünde komşu diş köklerinde rezorbsiyon gözlemlemişlerdir. Bu rezorbsiyon çoğunlukla önelsiz düzeydedir. McIvor (1972) 47 vakanın % 8.5' unda; Patridge ve Towers (1987) 82 vakanın % 11' inde kök rezorbsiyonu bildirmiştir. Voorsmit (1984) ise sadece 3 vakada (% 3.4) kök rezorbsiyonu gözlemlemiştir.

Klasik radyografi tekniklerinin özellikle lezyonun büyük boyutlara ulaştığında yetersiz kalması nedeniyle son yıllarda bilgisayarlı tomografiden de (BT) yararlanılmaktadır. OK' li hastalarda az görülen kortikal kemik perforasyonlarının BT yöntemiyle tanımlanıldığı rapor edilmiştir (Voorsmit ve ark., 1981; Stoelinga, 2001).

1.5.3. Patogenez

OK' ler bazı primordial dokulardan oluşur. Kistin geliştiği epitelin 2 ana kaynağı vardır; dental lamina veya kalıntıları (Toller, 1967; Brannon, 1977; Gardner ve ark., 1978), ve oral epiteli kaplayan genişlemiş bazal hücrelerdir (Stoelinga ve Peters, 1973; Stoelinga, 1976; Stoelinga ve Bronkhorst, 1987).

OK, dental laminanın bir kısmından köken aldığında dental lamina mine organı haline gelmeye yönelir (diş primordiumu) ve mine organı sonradan differansiyel olamaz. Gorlin-Goltz sendromlu hastaların keratokistleri incelendiğinde bu kistlerin direkt olarak dental laminadan gelişmiş olabileceği ilti sürülmüştür. Kistin duvarında yer alan satellite kistlerin de dental lamina kalıntılarındanoluştuğu rapor edilmiştir (Shear, 1992; Shear, 1994).

Stoelinga (2001), histolojik çalışmasında, bazı keratokistlerin kökeninin oral epitelin bazal hücreleri olduğunu ifade etmiş ve özellikle yükselen ramustan çıkarılan keratokistlerde yüzeyel mukozada birikmiş epitel adalarına rastlamıştır.

Bu bulgunun Gorlin-Goltz sendromlu hastalardan çıkarılan kistlerde daha belirgin olduğunu bildirmiştir.

Epitel adalarının bazen yüzey epitelinin basal tabakasından geçerek oral mukoza yoluyla kemiğe ilerlediği görülür. Dişlerin yerlesiği alanda kist gelişiminin dental lamina kalıntılarından kaynak aldığı düşünülmesine rağmen bunların öncelikle dışetinde lokalize olabileceği ve kistlerin gingivaya adhezyonunun beklenebileceği vurgulanmıştır (Shear, 1992; Stoelinga, 2001; Shear, 2002).

1.5.4. Patoloji

WHO tarafından histolojik olarak OK; epители 5-8 hücre sıralı, genellikle rete-peg içermeyen, keratinize stratifiye skuamöz epitelle döşeli, ince fibröz kapsülle karakterize lezyon olarak tanımlanmıştır (Stoelinga, 2001).

Kolumnar basal hücre nükleusları parakeratanize sınırlıda daha çok oryante olma eğilimindedir. Bu durum gerçek keratokisti diğer keratenize çene kistlerinden ayırmada önemli bir özelliklektir. Keratin formasyonu değişiktir ve prekeratinin ince eozinofilik tabakasından, yarı sıvı materyal ile kist kavitesini dolduran bol miktarda otokeratin oluşumuna kadar farklılık gösterebilir (Cawson ve Odell, 1998). Keratinizasyon tek başına OK' e özgü değildir, tüm odontojenik kistler keratin üretebilir. Ancak bu, OK' te çok belirgindir ve kist lümeni içinde fazlaca izlenmektedir. Keratinizasyon olduğu zaman belirgin olarak gözlenebilen granüler hücre tabakası vardır (Kramer ve ark., 1992).

Kistin fibröz kapsülü genelde incedir ve mukopolisakkarit ve benzer mezenkimal dokularca zengin olan stroma tarafından genişçe birkaç hücreyle ayrılmıştır. İnflamasyon hücreleri çok sık değildir. Fakat hafif bir lenfosit ve monosit infiltrasyonu olabilir. Ağır bir inflamatuar durumda komşu epitel

keratinize yüzeyini kaybeder ve ülsere olabilir. Hyalinizasyon yaşı hastalardan çıkarılan kistlerin kapsüllerinde bazen görülür (Kramer ve ark., 1992). Zaman zaman OK' lerin epitelyal tabakasında melanin pigmentasyonu gözlemlenmiştir (Crowley ve ark., 1992; Cawson ve Odell, 1998).

Mast hücreleri, OK, radiküler kist ve dentigeröz kist duvarında önemli sayıda bulunur. En yüksek konsantrasyonda subepitelyal zardadır. Mast hücreleri aynı zamanda epitelyal uzantılarda da görülürler (Shear, 1992; Shear, 2002).

OK' ler epitelyal özelliklerine göre parakeratotik ve ortokeratotik olmak üzere ikiye ayrılır. Parakeratotik yapı daha sık görülür ve OK' lerin %85'ini oluşturur. Parakeratotik tipte kist duvarında tomurcuk şeklinde yapılar vardır. Bu tomurcuklar displastik ve diskeratotik özellikler gösterebilir. Parakeratinize tip OK' lerde mikrokist veya satellite kist oranının %7-26 olduğu bildirilmiştir (Worrall, 1992; Omura ve ark., 1997; Stoelinga, 2001). Satellite kist terimi sıklıkla fibröz kapsülde bulunan mikrokist terimiyle sinonim olarak kullanılmaktadır. Gorlin-Goltz Sendromu hastalarında bu oran daha da artmaktadır (Crowley ve ark., 1992; Shear, 1992; Cawson ve Odell, 1998). Ortokeratotik tipte olanlarda kist epitelinde basal tabaka belirgin değildir ve lümende ortokeratin kümeleri bulunur. Ortokeratinize OK' ler monolokülerdir, dentigeröz kist gibi görülür ve kadınlarda üç kat daha fazladır (Yoshida ve ark., 1996; Cawson ve Odell, 1998; Günhan, 2001).

1.5.5. Malign transformasyon

OK epitelinde keratin displazisi ve yoğun mitotik aktiviteye bağlı olarak preameloblastoz ve karsinamatöz transformasyon gözlenebilmektedir (High ve ark., 1989; Yoshida ve ark., 1996). Nadir olmasına rağmen OK epitelinden

köken alan yassı hücreli karsinoma, ameloblastoma ve mukoepidermoid karsinoma gelişliğini bildiren araştırmalar mevcuttur (Cawson ve Odell, 1998; Shear, 1992).

1.5.6. Ayırıcı tanı

OK' ler klinik ve radyolojik olarak; dişlerle ilgili olmayan OK' ler, gerçek dentigeröz kist gibi görünen OK' ler, kısmen dişin folikülü ve bazen periodonsiyumu ile yapışık olup diş kronunun kistin içine erüpte olduğu OK' ler, lateral periodontal kist gibi görülen, periodonsiyuma yapışık, apikalde olmayan OK' ler olmak üzere 4 grupta sınıflandırılabilir (Stoelinga, 2001). Görüldüğü gibi bu kistlerin spesifik klinik ve radyolojik özellikleri olmadığı için tanı biyopsiyle konulmak zorundadır.

Aspirasyon biyopsisinde görülen keratin tabakaları tanı için yardımcıdır. Parakeratinizasyonun azaldığı OK' lerde sitolojik olarak inflamatuar hücrelere rastlanmıştır. OK' lerin tabanında, değişen moleküler ağırlıkta sitokeratinler, epitelyal membran抗jenleri, karsinoembriyonik抗jenler ve prolifere olan nükleer hücre antijenleri (PCNA) de içeren çeşitli epitelyal markerlar belirlenmiştir (Vuhahula ve ark., 1993). Bazı araştırmacılar çeşitli tipte odontojenik kistlerin ayırıcı tanısında "keratin gösteren profiller" i kullanmışlardır (August ve ark., 2000). Mathews ve arkadaşları (1988), indirekt immünoperoksidaz metodu ile OK' in epitelyal tabanının dentigeröz kistlere göre düşük moleküler ağırlıklı keratinleri (keratinler 10/11) içerdiklerini göstermişlerdir. Mac Donald ve Fletcher (1989), monoklonal antibody LP34 kullanarak intermediat moleküler ağırlıklı sitokeratinlerin dentigeröz kistlerin basal tabakalarında bulunduğu, ancak OK' lerde bulunmadığını saptamışlardır. Bu ayırıcı keratin incelemeleri iki kistin tabanındaki hücrelerin birbirinden ayrılmasına ve özel immünohistokimyasal markerların kullanılmasına olanak sağlayarak bir kistin diğerileyle karşılaştırılmasına imkan verir.

İmmünoperoksidaz teknikleri histolojik örneklerde olduğu kadar kistolojik materyallere de uygulanabilir. Bu da smear da epitel hücrelerinde keratin profilin çıkışmasına yardımcı olur (August ve ark., 2000).

Dentigeröz kistin epitelyal örtüsü, çoğunlukla kron formasyonundan sonra diş follikülünün incelmiş mine epitelinden gelişir. Buna karşılık keratokistler, primordial odontojenik epitelden veya dental lamina artıklarından gelişir. Sonuç olarak çoğu OK diş gelişim alanlarında bulunur (August ve ark., 2000).

Kistin protein içeriği ayırcı tanıda önemli diğer bir parametredir. Keratokist sıvısı çoğu albumin ve immunoglobulinlerden oluşan az miktarda protein içerir ve bu proteinlerin çoğu düşük molekül ağırlığına sahiptir. Bu açıklama keratokist duvarının diğer odontojenik kistlere göre yüksek molekül ağırlıklı proteinlere daha az geçirgen olduğu hipotezini doğrulamaktadır. 4g/100 ml' den az değerler diagnozda oldukça güvenilirdir. Ancak inflamasyonla birlikte değişen protein içeriği yanlış tanı ihtimalini artırır (Stoelinga, 2001).

Keratokistlerin epitel ve bağ dokudaki proliferasyonları homojen değildir. Irregüler ve demetler halindedir. Ayrıca bu kistler diğer kistler gibi ekspansif büyümeye değil, parmak şeklinde uzantılarla büyümeye gösterirler (Shear, 1992; Cawson ve Odell, 1998).

OK' i diğer kistlerden ayıran bir faktör de mitotik aktivitenin fazla olmasıdır. Mitotik aktivite basal tabakada olabilmektedir, fakat daha çok suprabazal tabakadadır ve Gorlin-Goltz sendromlu hastaların keratokistlerinde daha fazladır (Shear, 2002).

1.5.7. Tedavi

OK' lerin tedavisinde, enükleasyon, dekompresyon, marsüpyalizasyon, kriyocerrahi, koterizasyon, marginal veya total çene rezeksiyonu gibi değişik tedavi yöntemleri kullanılmıştır (Voorsmit, 1981; Irvine ve Bowerman, 1985; Ephros ve Lee, 1991; Meiselman, 1994; Schmidt ve Pogrel, 2001; Nakamura ve ark., 2002).

Stoelinga (2001) klinik, radyografik ve sitolojik tetkikler yardımıyla (protein seviyesine bakarak) OK tanısı konan vakaların tedavisinde kistin enükleasyonu, lezyonun üzerini örten mukozanın eksizyonu, defekt bölgesinin koterizasyonu ve ardından Carnoy solüsyonunun kaviteye uygulanmasını önermiştir. Bu işlemler sırasında ekspoze olan inferior alveoler sinirin korunmasına dikkat edilmelidir. Inferior alveoler sinirin açığa çıktıığı durumlarda kavitenin Carnoy solüsyonuya uzun süreli teması tavsiye edilmemektedir (Stoelinga, 2001). Hellner (1990), Carnoy solüsyonıyla sinirin iki dakikadan fazla süreyle temasta kalmasının sinire zarar verdiği bildirmiştir. Uygulamada sinir asılmalı ve Carnoy solüsyonundan sonra steril serum fizyolojik ile bölge yıkanmalıdır. Lezyonun dişli sahada veya maksillada maksiller sinüsle ilişkili olduğu durumlarda Carnoy solüsyonu komşu dişlerin köklerinin zarar görmesini engellemek ve maksillanın nekrozunu önlemek için uygulanmayabilir. Lingual kemik perforasyonunun bulunduğu durumlarda lingualdeki epitel artıklarının rekürensini önlemek için elektrokoter yöntemi uygulanır. Elektrokoter yöntemi, Carnoy solüsyonuna kıyasla epitelyal artıkların daha derin eliminasyonunu sağlar (Stoelinga, 2001). Özellikle yükselen ramus bölgesinde epitelyal artıkların tam olarak yok edilmesi için radikal çalışımlı, Carnoy solüsyonu uygulanmalı veya kriyocerrahi kombinasyonu düşünülmelidir (Nakamura ve ark., 2002; İçten ve ark., 1996).

Marker ve arkadaşları (1996), OK' lerin tedavisinde dekompresyon önermişler ve işlemin nondestrüktif ve noninvaziv bir tedavi metodu olduğunu

rapor etmişlerdir. Dekompresyon kist volumünün azalmasını sağlayarak yeni kemik formasyonuna izin verir ve küçülen kist epitelî sekonder olarak kolayca enükle edilir. Dekompresyon tedavisinin, radikal kistektomi veya rezeksiyon metodlarıyla karşılaşmasında; anatomik yapılardaki yaralanmanın minimal olduğu ve tedavi sonrası rekürrensin düşük olduğu bildirilmiştir (Brondum ve Jensen, 1991; Marker ve ark., 1996).

Son yıllarda OK' lerin tedavisinde lazer uygulamaları da rapor edilmiştir (Bradley, 1997).

1.5.8. Rekürrens

OK' ler cerrahi tedavi sonrası nüks etme eğilimi gösterir. İlk defa Pindborg ve Hansen (1963) tarafından rapor edilen bu agresif eğilim, diğer araştırmacılar tarafından % 3-62 oranında bildirilmiştir (August ve ark, 2000).

Browne (1970) görülen nükslerin çoğunun operasyondan sonra ilk 5 yılda olduğunu, ancak 20 yıl sonra bile nüks görülebileceğine dikkat çekmiştir. Bramley (1974) operasyondan 40 yıl sonra gözlenen bir nüks vakasını rapor etmiştir.

OK, keratinizasyon tipi, bazal tabakadaki tomurcuklanma, suprabazal split, mural proliferasyon, epitel adaları ve kist kapsülünde satellite kist varlığı gibi büyük morfolojik varyasyonlara sahiptir (Omura ve ark., 1997; Stoelinga, 2001). OK epitelinin keratinizasyonu ile rekürrensi arasında büyük korelasyon tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda parakeratinize tip OK' lerin ortokeratinize tip OK' lere oranla daha fazla rekürrens gösterdiği bildirilmiştir (Woolgar ve ark., 1987b; Oikarinen, 1990; Stoelinga, 2001).

Kistin rekürrens potansiyelinde diğer bir faktör epitelyal hücrelerin yüksek mitotik indeksleridir (Schmidt ve Pogrel, 2001). Kist epiteli agresif proliferatif aktivite gösterdiğinde birkaç epitel hücresinin bırakılması bile nükse yol açar. Epitelyal örtü ince ve narindir. Özellikle kist büyük boyutlara ulaştığında enükleasyonu zordur. Nakamura ve arkadaşları (2002), mandibuler molar bölge ve yükselen ramusta epitelinin ince ve frajil yapısının cerrahi tedavi sırasında kopmasına ve kavitede kalmasına yol açabildiğini bildirmiştir. Periferinde satellite (uydu) şeklinde daughter (yavru) kistlere sahiptir. Kistin enükleasyonu sırasında bunlar koparak kavitede kalabilir. Rekürrent kistlerde satellite kist oranı % 25, epitel artıklarının oranı ise %14 olarak bildirilmiştir. Kistin kansellöz kemik boşluklarına yayılması çıkarılmasını zorlaştırır (Worrall, 1992; Stoelinga, 2001).

Gorlin-Goltz sendromu ile birlikte görülen OK' lerde rekürrens, sendromsuz kistlere göre daha fazladır (Mocan ve ark., 1988; Forssell ve ark., 1988; Shear, 1994).

Pek çok çalışmada tek parçada enükle edilen OK' lerin nüks oranı, çok parçalı enükle edilen OK vakalarından çok daha azdır. Ayrıca klinik olarak infeksiyon, fistül ya da perfore kemik duvarı varlığında nüks oranının daha da arttığı rapor edilmiştir. Kistin büyük oluşu nüks açısından etkisizken; multilocüler kistler, unilocüler kistlere oranla daha yüksek nüks yüzdesine sahiptir (Forssell ve ark., 1988; Shear, 1992; Omura ve ark, 1997).

Bazı araştırmacılar, istatistiksel olarak nüks sıklığı ile hastanın yaşı, kistin lokalizasyonu, tedavi metodu (enükleasyon, marsüpyalizasyon), kist sınırının yapısı ve kortikal kemik perforasyon varlığı arasında belirgin bir ilişki bulamamıştır (Shear, 1992).

Nüks oluşumuna diğer bir potansiyel kaynak mandibula 3. molar bölgede ve yükselen ramusta yer alan oral mukozadaki bazal hücrelerden prolifere olarak gelişen kistlerdir. Kistin yüzeyel mukozaya sıkı bir adhezyonu olduğu için, cerrahi olarak enükleasyonu sırasında olası nüksü önlemek için bu mukozanın da çıkarılması gerektiği belirtilmiştir (Stoelinga, 2001; Nakamura ve ark., 2002). Myong ve arkadaşları (2001), mandibular molar bölge ve yükselen ramusta yer alan lezyonların daha yüksek rekürrence (%75) sahip olduklarını rapor etmişler ve bunun sebebi yükselen ramus bölgesinde bulunan OK' lerin çıkarılma zorluğuna bağlamışlardır.

1.5.9. Gorlin Goltz Sendromu (Nevoid Bazal Hücre Karsinoma Sendromu , Bazal Cell Nevus, Bifid Rib Sendromu)

Gorlin-Goltz sendromu (GGS), ilk olarak 1894 yılında White ve Jarisch tarafından bildirilen ve daha sonra 1960 yılında Gorlin ve Goltz tarafından tanımlanan otozomal dominant geçiş gösteren herediter bir hastalıktır. Hastalık cilt, santral sinir sistemi ve iskelet sistemi ile primer iştiraki olan 100' den fazla farklı belirti ve semptomları içeren kompleks bir hamartoneoplastik malformasyon sendromudur (Woolgar ve ark., 1987a).

Sendromun başlıca bulguları :

- Çenelerde multipl keratokistler
- Bazen erken dönemde deride multipl bazal hücreli karsinomlar
- Çatal kaburga ve vertebra anomalileri gibi iskeletsel anomaliler
- Frontal ve temporoparietal bölgede basıklık ve burun kökünde yassılaşma
- Anormal bir şekilde sella tursica ve falks cerebride lameller kalsifikasyonlar gibi intrakraniyal anomalilerdir.

Sendromla beraber görülebilen anomaliler ise ;

Nörolojik anomaliler : Mental retardasyon, lameller kalsifikasiyon, medülloblastoma, hidrosefali, korpus kollosum agenezi

Oftalmik anomaliler : Oküler hipertelorizm, Dystopia canthorum, internal strabismus, konjenital körlük

SeksUEL anomaliler : Erkeklerde hipogonadizm, kadınlarda ovarian tümörler

Dermal anomaliler : Dermoid kist, bazal hücreli karsinoma multipl milia, palmar plantar diskeratozis, deride küçük kalsifikasiyonlar

İskeletsel anomaliler : Vertebra anomalileri, bifid rib, metakarpal anomaliler, kyphoscoliosis, servikotorasik spina, bifida occulta

Dental anomaliler : Çenede multipl OK'ler ve mandibuler prognatizm.

Woolgar ve arkadaşları (1987a) ile Dominguez ve Keszler (1988) sendromla birlikte görülen keratokistlerle, sendromsuz keratokistler arasında önemli farklılıklar görüldüğüne dikkat çekmişlerdir. Sendromlu hastaların keratokistlerinde satellite kist sayısının önemli ölçüde arttığını, yine kist kapsülünde odontojenik artıkların, epitelyal proliferasyonun ve solid adaların daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir. Bu kistlerde büyümeye potansiyeli daha fazladır. Bu tip hastalarda keratokistlerin daha erken yaşlarda görüldüğü rapor edilmiştir (Woolgar ve ark., 1987b).

1.6. Dentigeröz kist

Sürmemiş veya kısmen sürmüş bir dişin kronu etrafında yer alan, radiküler kistlerden sonra çenelerde en sık görülen kistlerdir. Bu kistlere, dental follikül ile birleşim yerlerindeoluştugu için folliküler kistte denilmektedir (Shear, 1992; Cawson ve Odell, 1998).

1.6.1 Klinik Özellikleri

Dentigeröz kistler (DK), tüm odontojenik kistlerin yaklaşık % 20' sini oluşturur. En sık 2. - 3. dekatlarda tespit edilir. Yaşamın ilk dekatında görülmesi oldukça nadirdir (Tsukamoto ve ark., 2001). Erkeklerde kadınlara oranla daha fazla görülür (Shear, 1994). Vakaların % 75' inde kist mandibulada lokalizedir. Mandibüler 3. molar diş ve maksiller kanin dişi bölgesi kistin en sık rastlanan yerleşim yerleridir (Üstüner ve ark., 2003).

DK oldukça yavaş ve kemik ekspansiyonu yaparak büyür. Küçük boyutlardaki kist çoğunlukla asemptomatiktir. Genellikle rutin dental radyografilerde teşhis edilir. Büyüdükçe infeksiyon riski artar; infekte olduğu zaman ağrı, eritem ve şişlik görülür (Shear, 1992 ; Aziz ve ark., 2002). Kemik destrüksiyonu, fasiyal asimetri, komşu dişlerde migrasyon, kök rezorbsiyonu ve gecikmiş diş erüpsiyonuna neden olabilir (Shear, 1992).

1.6.2. Radyografik görüntü

DK' lerin tipik radyografik görüntüsü gömülü dişler ile ilişkili sklerotik marjinli unilocüler RL' si şeklindedir. Ancak bazen multilocüler, taraksı marjinli ve düzensiz görünümülü olabilirler (Tsukamoto ve ark., 2001). Radyografik incelemede diş ile folliküler boşluk arası mesafe 5 mm. den fazla ise dentigeröz kistten şüphelenilmelidir (Üstüner ve ark., 2003). Komşu dişlerin kök rezorbsiyonu sıklıkla gözlenir. Etkilenen dişin yeri çoğunlukla değişmiştir. Eğer bu bir mandibuler 20 yaş dişi ise, mandibulanın alt kenarına doğru itilebilir (Katz ve Underhill, 1994; Tsukamoto ve ark., 2001).

DK, radyografik görüntülerine göre; santral, lateral ve sirkumferensiyal olarak sınıflandırılır. Santral DK, kronun çevresini sarar ve en sık görülen formudur. Lateral tip, dişin kökü boyunca uzanır ve kısmen diş kronunu sarar.

Sirkumferensiyal formu, etkilenen dişin hem kronunu hem de kökünü sarar (Aziz ve ark., 2002).

DK' ler genellikle tek görülen lezyonlardır. Bilateral ve multipl olduklarında GGS, mukopolisakkardozis ve kleidokraniyal displazi ayırtedilmelidir (Üstüner ve ark., 2003).

1.6.3. Patogenez

DK' lerin patogenezi belli değildir. Muhtemelen incelmiş mine epiteli ile sürmemiş diş kronu arasında sıvı birikmesi ile oluşmaktadır (Shear, 1992; Günhan, 2001).

DK' ler ile ilgili yapılan çalışmalarla birkaç oluşum teorisi ortaya atılmıştır. Bunlardan biri mine organının kendiliğinden dejener olmasıdır. Kist mine epitelinden ayrılarak genişlemektedir. Bu dejenerasyon odontogenezisin erken dönemlerinde meydana gelmekte ve mine hipoplazisi ile sonuçlanabilmektedir. Yine başka bir oluşum teorisine göre kron mine epitelinin azalması ve arada sıvı birikimini takiben tamamlanmaktadır. Kistin büyümesi dental follikülün genişlemesine bağlıdır. Bu değişimi tetikleyen faktör ise bilinmemektedir. Bununla birlikte, diş sürmesini zorlaştıran nedenlerle DK formasyonu arasında büyük bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Shear, 1992; Cawson ve Odell, 1998).

1.6.4. Patoloji

DK, histopatolojik olarak, inflamasyon yoksa ince, birkaç sıralı nonkeratinize stratifiye skuamoz epitel ile örtülüdür. Kist duvarı gevşek fibrokonnektif dokudan oluşur. İnflamasyonun bulunduğu durumlarda epitel kalınlaşır ve duvarda kollagenize bağ dokusu artar. Arasında yüzeyde fokal keratinizasyon görülebilir. Ayrıca epitel içinde fokal müsinöz epitel bulunabilir,

bazen epitel silialı olabilir. Bağ dokusu içinde sebasseöz hücrelere ve kolesterol birikimine rastlanabilir (Günhan, 2001; Tsukamoto ve ark., 2001).

DK' in mitotik aktivasyon indeksinin, OK' e nazaran çok daha az olduğu görülür (Shear, 1992; Cawson ve Odell, 1998; Günhan, 2001).

1.6.5. Malign transformasyon

Dentigeröz kist epitelî nadiren neoplastik transformasyon gösterebilir ve bu zeminden ameloblastoma, yassı hücreli karsinoma, epidermoid karsinoma, mukoepidermoid karsinoma ve OK gelişebilir (Shear, 1992; Cawson ve Odell, 1998; Günhan, 2001).

1.6.6. Ayırıcı tanı

DK' lerin radyolojik görüntüleri; radiküler kistler, OK' ler, ameloblastoma, adenomatoid odontojenik tümör ve ameloblastik fibroma gibi lezyonlarla benzerlik gösterir. Bu nedenle teşhis radyografik ve histolojik özelliklerin birlikte değerlendirilmesi ile yapılır (Aziz ve ark., 2002).

Tsukamoto ve arkadaşları (2001), DK ve OK' leri karşılaştırdıkları çalışmada; OK' lerin DK' lere oranla alan olarak daha büyük olduğunu ileri sürmüştür ve yaş dağılımına bakıldığından OK hasta grubunun daha küçük olduğunu bildirmiştir.

1.6.7. Tedavi

DK' lerin tedavisi kistin enükleasyonu ve beraberindeki dişin ekstraksiyonu şeklindedir. Dişin erüpsiyonunun mümkün olduğu durumlarda sadece enükleasyon yapılmalıdır. Ancak lezyonun çok büyük boyutlarda olduğu

durumlarda marsüpyalizasyon önerilir ki bu kistin dekompresyonunu sağlar. Böylece daha az invaziv bir cerrahi yaklaşımıla kistin çıkarılması mümkündür. Prognozu iyidir ve rekürens nadirdir (Shear, 1992; Cawson ve Odell, 1998; Aziz ve ark., 2002).

1.7. Radiküler kist

Pulpa ölümünü takiben; apikal bölgedeki inflamatuar olaylar ve periapikal granülomlar, periodontal ligamentte bulunan malassez epitel artıklarını stimüle ederek kist oluşumuna neden olurlar. Kist epitelî, malassez epitel artıkları yanı sıra dişeti epiteli, fistül traktı gibi yapılardan da gelişebilir (Kramer ve ark., 1992).

1.7.1 Klinik özellikleri

Radiküler kistler (RK) en sık karşılaşılan (% 52.3) çene kistleridir. Erkeklerde (%60) kadınlara (%40) oranla daha sık görülür. En çok görüldüğü yer maksilla anterior bölgededir. Maksilla mandibulaya oranla 3 kat daha fazla etkilenir. RK' ler genellikle asemptomatiktir, ancak infekte olduklarıda ağrı ve şişlik yaparlar. Ekspansiyon ilerledikçe üstündeki kemik yapı incelir ve diğer kistlerde olduğu gibi krepitasyon sesi alınabilir. Mavi, mor renkli fluktuan bir şişlik mukoza altında görülür. Kist ile ilişkili dişler devitaldir (Shear, 1992; Kramer ve ark., 1992).

1.7.2. Radyografik görüntü

RK, radyolojik olarak dişin apeksinde yuvarlak, iyi sınırlı RL' ler şeklinde görülür ve granülomla karışabilir. Ancak radiküler kistler, daha iyi sınırlı ve daha büyük boyuttadır. Kist, beraberindeki dişlerde kök rezorbsiyonu meydana getirebilir (Katz ve Underhill, 1994; Laskin ve ark., 2002).

1.7.3. Patogenez

RK, dişin çürük veya travma sonrası infekte olmasından sonra malassez epitel artıklarından veya pulpa çevresindeki inflamasyon sonucu epitelin prolifere olması ile meydana gelmektedir (Kramer ve ark., 1992; Günhan, 2001).

Epitelle döşeli kistte epitel artıkları lümene döküldükçe sıvı toplanması olur ve kist çok büyük boyutlara ulaşabilir. Sıvı hareketi plazma ile kist sıvısı arasındaki hidrostatik ve ozmotik basınç farklılıklarını nedeniyedir. Lezyon bölgesindeki inflamatuar hücrelerin etkisi ile (prostaglandinler) kemik rezorbsiyonu artarak devam eder (Kramer ve ark., 1992).

1.7.4. Patoloji

RK, histopatolojik olarak nonkeratinize çok katlı yassı epitel ile döşelidir. Epitelde akantoz bulunabilir. Epitel üzerinde lineer veya yuvarlak lameller, kalsifiye yapılar vardır. Kist duvarında; yabancı cisim dev hücreleri, hemosiderin ve kolesterol birikimi ile inflamatuar hücreler görülür. Bunun sebebi bölgede bulunan eritrositlerin parçalanmasıdır. Hyalin parçaları da gözlenebilir. Sıklıkla mukoza hücre metaplazisi saptanır. Kist sıvısı genellikle opelesan, bazen sarı renklidir ve kollestrin kristalleri içerir (Kramer ve ark., 1992; Günhan, 2001).

1.7.5. Ayırıcı tanı

RK, radyografik olarak en sık periapikal granülomlarla karışır. Mandibuler anterior bölgede lokalize olan radiküler kistler periapikal semental displaziden, posterior bölgede yer alanlar ise travmatik kemik kistinden ayırtedilmelidir. Sıklıkla odontojenik tümörler, dev hücreli lezyonlar, metastatik hastalıklar ve primer osseöz tümörler, benzer radyografik görüntü verirler. Ancak genellikle, bu patolojilerde dişler vitaldir (Regezi ve ark., 2003).

1.7.6. Tedavi

RK' in tedavisi cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Ancak son zamanlarda küçük lezyonlarda endodontik tedavi yapılabileceği ve takiben küçülme olmazsa eksize edilebileceği de ileri sürülmektedir. Kistin tam enükleasyonu daha sonra rezidüel kist oluşumunu engellemektedir. Nüks görülmez (Kramer ve ark., 1992).

1.8. Sitolojik örneklerde kistlerin kantitatif patolojik yöntemlerle değerlendirilmesi

Tarihsel perspektifte kantitatif ve analitik sitolojinin gelişimine bir dizi olay öncülük etmiştir. İlk defa Schleiden ve Schwann tarafından ortaya atılan canlıların hücrelerden oluştugu görüşü 17. yüzyılda mikroskopun keşfi ile anlam kazanmıştır. Mikroskop üzerinde yapılan çalışmalar ile 19. yüzyıl başlarında bileşik mikroskop yapımı ve böylelikle hücre nükleusunun tespit edilmesi mümkün olmuştur (Koss 1994).

Müller (1840), insan kanser hücrelerinde yaptığı ilk mikroskopik çalışma sonucu, benign ve malign hücreler arasında bir fark olmadığını resimlerle gösteren makaleler yayınlamıştır. Daha sonra Lavoiser ile atılan analitik organik kimyanın temeli 1900' lü yıllara gelindiğinde bir dizi önemli gelişmeler sonucu purinlerin ve pirimidinlerin keşfine ve timustaki tımonükleik asitlerin (DNA) tanımlanmasına olanak sağlamıştır (Koss 1994). Feulgen ve Rossenbeck (1924) tımonükleik asite özel bir boyalı boyalı (Feulgen boyası), bu da 1953 yılında Watson ve Crick tarafından DNA yapısının tespit edilmesinde çok büyük katkıda bulunmuştur (Koss, 1994).

Analitik ve nicel sitolojiye yön veren en son gelişme süreci hücrelerin ve hücre bileşenlerinin ölçülmesine dayanmaktadır. Jacob' un (1925) normal dokularda nukleus ile hücre boyutu arasındaki ilişkiyi incelemesi, daha sonra

aynı ilişkinin benign ve malign hücreler arasında değerlendirilmesi bu konudaki çalışmalarla ışık tutmuştur. Caspersson ve Santesson (1942), benign ve malign hücrelerdeki nükleik asitler ve proteinler arasındaki ilişkiyi analiz etmek amacıyla ultraviyole ışığı ve nicel floresansı kullanmıştır. Mellors ve Silver (1951), Pollister (1952) ve Leuchtenberger ve arkadaşları (1954), DNA'ının ölçülebilirliğine önemli katkılarda bulunmuştur.

Analitik sitolojinin modern çağına yön veren en önemli olay ise Prewitt ve Mendelsohn' un (1966) bilgisayarları hücre analizinde kullanması olmuştur. Birçok araştırmacı bundan daha sonra görüntü analizi ve flow sitometride yararlanmıştır.

Sitometrik ölçüm teknikleri normal ve neoplastik hücre gelişimi çalışmalarında yaygın bir biçimde kullanılmaktadır. Nükleik asit ve proteinler arasındaki karşılıklı etkileşimin açıklanmasında ve bu süreçlerdeki farklı hücre organellerinin (nükleus, nükleolus ve/veya kromozomal bileşenler) rollerinin belirlenmesinde önemlidir. Dolayısıyla patolojide tanımlayıcı morfoloji normal ve anormal hücrelerin differansiyasyonunda çok özel bir yere sahiptir. 1980' li yıllarda beri objektif ve nicel (kantitatif) hücre analizi yapabilen otomatik enstrümanlar kullanılmaktadır (Barlogie ve ark., 1983). Bunlar diagnostik patoloji, lezyonun klinik ve cerrahi tedavisi için yardımcı yöntemler olarak görülmektedir. Konuya ilgili yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu kanserli dokulara yönelik olup, benign neoplazmlar ve çene kistlerinin morfometrik değerlendirilmesine ait çalışmalar ise henüz çok yenidir.

Sitopatolojide uygulanan iki ana kantitatif teknik sitofotometri ve sitomorfolojidir. Sitofotometri flow sitometri (FS) ve görüntü sitometresini (GS) içerir (Auer ve ark., 1989).

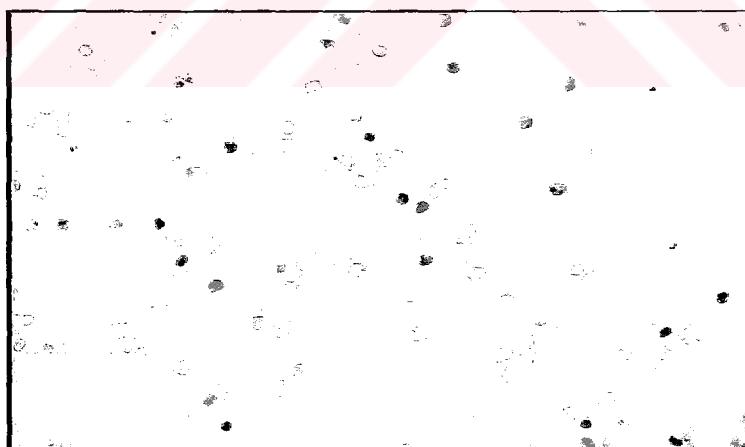
1.8.1. Flow Sitometri

FS, görünür floresanın ölçümüne dayanan kantitatif analitik bir yöntemdir. Bu yöntemde materyal komponentlere bağlanan floresan bir madde ile (florokrom) boyanmakta, ölçülen komponentle sitoikiometrik olarak bağlanan florokrom substansı ölçülmektedir. Hücre ve komponentlerinin hızlı bir şekilde analizi ve tanımlanması için uygulanan bu yöntem DNA ploidinin saptanması ve hücre siklusundaki değişimlerin belirlenmesinde kolaylık sağlar. FS, hücreler ve hücre içerikleri gibi ayrı partiküllere ait birçok parametrenin ölçülmesinde yardımcıdır. Başarılı bir flow sitometrik analiz, örneklerin yeterli biçimde hazırlanması, uygun probaların veya markerların seçimi, enstrumantasyon, verilerin ortaya konması ve analizine bağlıdır (Auer ve ark., 1989; Koss, 1994). Tekniğin dezavantajları; görsel kontrolün olmaması, hücre şekli, boyutu veya yapısına ait morfolojik ayrıntıları sağlayamaması ve analiz edilecek spesimenin tek bir hücre süspansiyonunda olma zorunluluğudur (Cunningham, 1994; Koss, 1994).

1.8.2. Görüntü (Statik) Sitometrisi

Sitofotometride kullanılan diğer bir yöntem olan görüntü sitometrisi, Feulgen ile boyanmış nükleer DNA içerisinde hücre popülasyonlarının proliferatif aktivitelerini belirlemek için kullanılır. Analizde cerrahi biyopsi ile alınan dokulardan, her tür sitolojik materyal ve kültürde üretilen hücrelerden yararlanılabilir. FS kullanılarak yapılan çok sayıda hücre ölçümünün tersine, görüntü sitometrisinde, deneyimli bir gözlemci tarafından bireysel olarak seçilen az sayıda hücrenin ölçümü yapılır, ancak hücrelerin morfolojilerinin değerlendirilmesi mümkündür (Koss, 1994). Bu nicel (kantitatif) analitik teknik ile, Feulgen ile boyalı nükleusların geometrik özellikleri, optik dansiteleri ölçülebilmekte, örüntü (texture) analizi yapılmaktadır. DNA içeriğinin analizinde hemotoksilen gibi rutin boyalar yetersizdir. Bunun sebebi DNA' ya

bağlanan boyalı miktarının nükleustaki DNA miktarı ile orantılı olması yani DNA ile sitoikiometrik ilişkide olan boyaların kullanılması gerekliliğidir (Ogden ve ark., 1997). Feulgen bu kriterlere uyan, DNA ile sitoikiometrik ilişkide olan bir boyalı, DNA içeriğinin nicel analizinde tüm kromozomal içeriği yansıtılabilmektedir (Resim 1.). Ölçüm işleminde; araştırmacı, mikroskopu konvansiyonel yöntemlerle yönlendirir, hazırlığı direkt veya video monitörü yardımıyla izleyerek belirli hücreleri seçer. Bilgisayar destekli ve video bazlı bu sistem, normal ve anomalik hücrelerin optik dansiteleri toplamını hesaplar ve seçilen tüm hücre popülasyonlarını DNA dağılım histogramı şeklinde verir. Normal somatik hücrelerin diploid DNA dağılım histogramı göstermesi beklenir. Diğer yandan, malignitelerde değişken DNA dağılım histogramları görülebilir. Bu durumda genellikle ya çok sayıda piklerin olduğu poliploid yapı ya da bilinen hiçbir yapıya uymayan geniş bir dağılım histogramı ortaya çıkar. Ancak bazı maligniteler belirgin şekilde normal DNA dağılım histogramı ortaya koyarlar (Sudbo ve ark., 2001)



Resim1. Feulgen yöntemiyle boyanmış sitolojik materyalde nükleusların görünümü

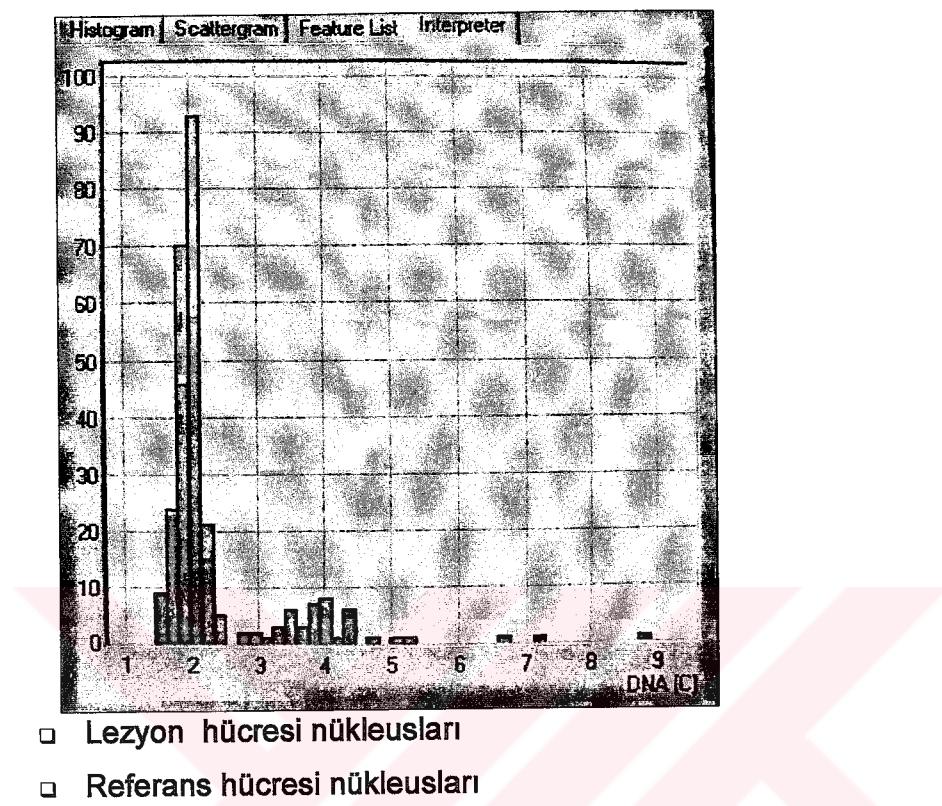
Görsel sitometrinin en önemli uygulamalarından biri olan nükleer DNA analizi, hücrelerin nükleer DNA ve kromozomal içeriğinin değerlendirilmesini kapsar. Dolayısıyla düşük grade'li ve yüksek grade'li malign tümörler arasındaki ayrimında rutin kullanılan diagnostik bir metoddur (Koss, 1994).

Bir nükleusun DNA içeriği, içindeki kromozom sayısına bağlıdır. Normal insan somatik hücresinde kromozomlar 23 çift yani diploid yapıda bulunurlar. Gametler bu sayının yarısına sahiptirler ve böylelikle haploid yapıya örnek oluştururlar. Malign dönüşüm gösteren hücre nükleuslarında ise kromozomların sayısı genellikle artar (Bohm ve Sandritter, 1975). Sonuçta, haploid kromozom sayısından üç veya daha fazla kat kromozom sayısına sahip, yüksek düzeyde düzensizlik yansıtan anöploid yapı ortaya çıkar. Nükleustaki bu kromozal anomaliler, bir hücre popülasyonunun neoplastik tabiatını gösteren en güçlü verilerden biridir ve her iki kromozomal yapıda (poliploidi ve anöploidi) epitelyal displazi ve maligniteyle ilişkilidir (Gimenez ve Conti, 1977).

Bir lezyonun DNA ploidi profili DNA histogramı ile belirlenir. Bilgisayar destekli DNA histogramında 2c değerinde bir pikin görüldüğü, 4c değerindeki nükleus sayısının tüm nükleus sayısının %10' unu aşmadığı veya 5c değerinden daha fazla miktarda DNA içeren nükleus sayısının tüm nükleus sayısının %1' ini aşmadığı bir DNA histogramı diploid bir popülasyonu temsil eder. Benign tümörler diploid bir DNA dağılım patterni gösterirler. Yine, DNA histogramında 4c ve 8c değerinde piklerin görüldüğü veya 4c değerindeki nükleusların tüm nükleus sayısının %10' unu aştiği durumlar tetraploid bir lezyonu gösterir. Anormal kromozom sayısı içeren, hücre popülasyonunda yüksek düzeyde düzensizlik gösteren ve en yüksek malignite potansiyeline sahip lezyonlar ise anöploid yapıdadır. Dolayısıyla DNA histogramında 3c, 5c, 7c yada 9c anormal değerlerde piklerin görüldüğü veya 5c yada 9c değerinden daha fazla miktarda DNA içeren nükleus sayısının tüm nükleus sayısının %1' ini aştiği lezyonlar anöploid yapıdadır (Sudbo ve ark., 2001). DNA histogramlarında x ekseni

nükleer DNA miktarı ile orantılı optik yoğunluğu verirken y ekseni değerlendirilen nükleus sayısını gösterir (Resim 2.).

Kantitatif patoloji uygulamaları son yıllarda önemli gelişmeler gösteren, bireysel ve subjektif patolojik değerlendirmeler yerine objektif ve nicel ölçümlerin kullanılmasına olanak sağlayan yöntemlerdir. Matematiksel olmayan, hekimin bilgi ve tecrübesine bağlı değerlendirme yöntemleri ile insan gözünün algılama yetenekleri de dikkate alındığında rutin histopatolojik değerlendirme yöntemleri subjektif inceleme yöntemleridir (Auer ve ark., 1989). Nicel patoloji, bilgisayar destekli morfometri programları kullanarak yapıldığında, mikroskopta elde edilen görüntülerin dijital olarak video kamera yolu ile bilgisayara aktarılması, görüntülerin kaydedilmesi, iyileştirilmesi, örneklerin ayırdedilebilmesi ve seçilmesi, seçilen nesnelerin ölçülmesi aşamalarını kapsar (Günhan, 1998).



Resim 2. Bilgisayar destekli görüntü analiz sisteminde, lezyon ve referans hücrelerinin optik dansitelerinin DNA histogramı biçiminde verilmesi

Bu çalışmada OK' lerin nükleuslarının ve DNA yapısının görüntü sitometrisi ile analizi amaçlanmış ve OK' lerin agresif davranışında DNA yapısının rolü olup olmadığı araştırılmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, A.Ü.Dişhekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalında opere edilen 15 OK, 8 DK ve 7 RK vakası olmak üzere toplam 30 hasta dahil edildi (Tablo 1. ve Tablo 2.).

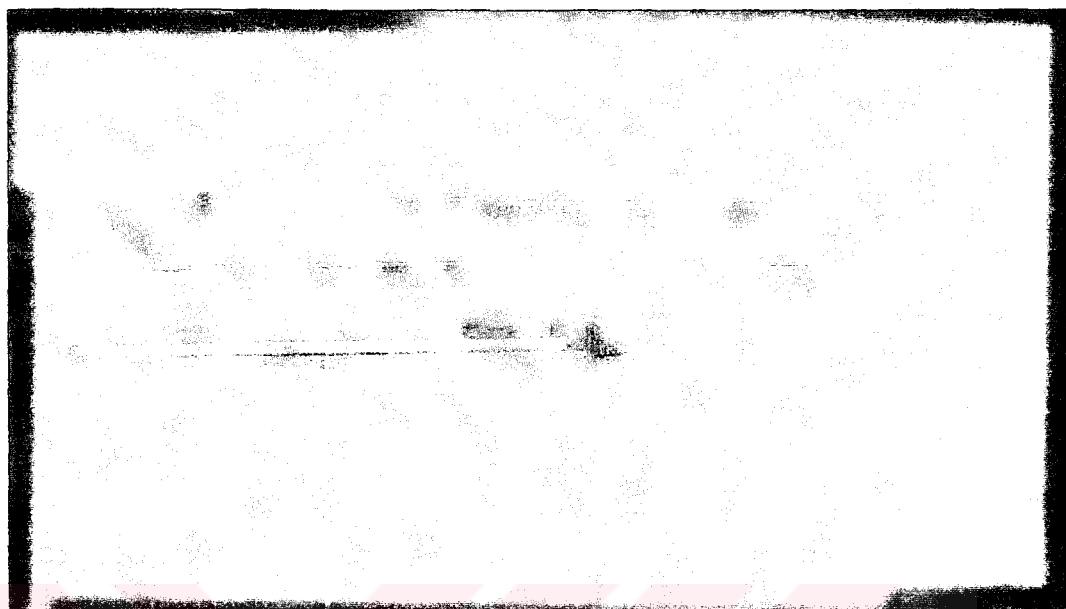
Tablo 1. OK vakalarının yaş, cinsiyet ve lokalizasyonuna ait veriler

HASTA	YAŞ	CİNSİYET	LOKALİZASYON
1. A.K	40	K	Bilateral mandibula angulus-ramus-corpus
2. B.E	29	E	Mandibula corpus-angulus
3. L.D	20	K	Mandibula angulus-ramus
4. Z.K	62	E	Mandibula corpus-angulus-ramus
5. S.K	14	K	Mandibula angulus
6. M.Ş	50	E	Maksilla posterior
7. N.A	25	K	Mandibula angulus-ramus
8. O.I	23	E	Mandibula angulus
9. M.D	54	E	Maksilla posterior
10. C.K	18	E	Bilateral mandibula angulus-ramus-corpus, Maksilla posterior
11. M.Ş	30	K	Bilateral mandibula angulus
12. A.D	52	E	Bilateral mandibula angulus-ramus-corpus
13. D.K	24	E	Mandibula angulus
14. K.A	57	E	Maksilla posterior
15. G.K	21	E	Mandibula corpus

Tablo 2. DK ve RK vakalarının yaş, cinsiyet ve lokalizasyon bilgileri

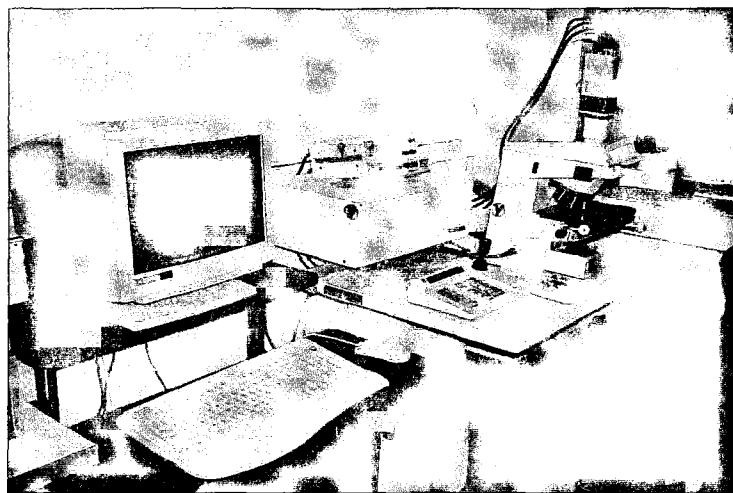
HASTA	YAŞ	CİNSİYET	LOKALİZASYON
1. A.K	35	E	Mandibula angulus
2. M.A	32	E	Maksilla anterior
3. H.Y	10	E	Mandibula simfiz
4. H.K	51	E	Mandibula corpus-angulus
5. H.Y	50	K	Bilateral Maksiller anterior
6. F.Y	26	K	Maksilla posterior
7. H.B	37	E	Mandibula corpus
8. F.Ş	25	E	Maksilla anterior
9. S.Ü	20	K	Maksilla anterior
10. M.Y	25	E	Mandibula simfiz
11. E.A	28	K	Maksilla anterior
12. E.G	41	E	Mandibula corpus
13. G.Ş	22	K	Maksilla posterior
14. Z.E	32	K	Mandibula simfiz-corpus
15. K.A	36	E	Mandibula simfiz

Yapılan klinik muayene, radyolojik ve sitolojik tetkikleri takiben kist tanısı konulan hastalar opere edilerek lezyonlar total olarak enükle edildi. Çıkarılan kist materyali; akan su altında yıkanarak biyopsi fırçası (sitolojik fırça) ile kist epitelinden kazıma yapıldı ve elde edilen örnek homojen bir şekilde lama yayıldı (Resim 3.). Yaymalar herhangi bir solüsyon kullanılmadan havada kurutma yöntemi ile fikse edilerek uygun ortamda saklandı. Tüm lezyonların sitolojik tanısı operasyon sonrasında yapılan morfolojik inceleme ile doğrulandı.



Resim 3. Sitolojik örneklemede kullanılan fırça ve lam

Elde edile yaymalar Gülhane Askeri Tıp Akademisi (G.A.T.A.) Patoloji Anabilim Dalında değerlendirildi. OK' lerden alınan örnekler çalışma grubunu, DK ve RK' lerden alınan örnekler kontrol grubunu oluşturdu. Feulgen yöntemi ile boyanan her bir preparatta en az 200 nükleus ve en az 60 adet referans hücreyi seçerek ölçümler, Zeiss Axioskop Işık mikroskopu (Oberkochen, Almanya) üzerine monte edilmiş 3 çipli CCD renkli video kameradan (Sony, AVT Horn) alınan görüntülerle yapıldı (Resim 4.). Ölçümlerde 256 MB belleği olan, Pentium IV MMX işlemcili, IBM uyumlu bilgisayarda, Windows NT 4.0 service pack ba işletim sistemi üzerinde çalışan Zeiss Vision KS 400 (version 3.0 for Windows) görüntü analizi yazılımı kullanıldı. Her örnek için x20 (plan apokromat, NA) : 0.17 objektiften yararlanıldı.



Resim 4. Zeis axioskop, bilgisayar ve video kamera

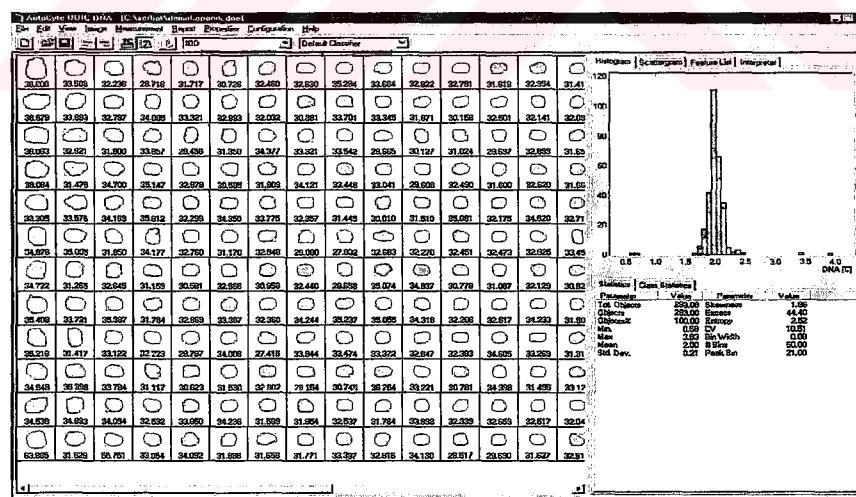
Örneklenen nükleusların alan (area), çevre (perimeter), form faktör (dairesellik indeksi), kısa çap (min. feret), uzun çap (max. feret), yoğunluk (intensity), IOD (integre optik dansite), DNA içeriği (DNA (c)), DNA indeksi, kontrast (zıtlık) ve entropi (düzensizlik) değerleri ölçülerek kaydedildi (AutoCyte Quic DNA). Örneklerin ploidi profilleri DNA histogramları yardımıyla (Resim 5.,6.,7.,8.,9.) yorumlandı. Bu değişkenlerden çevre, alan, form faktör, kısa çap ve uzun çap, nükleusların geometrik özelliklerini belirtir. Seçilen nükleuslardaki alan değeri $\pi.r^2$ formülü ile mikrometre kare (μm^2) cinsinden verildi. Nükleus çevresi $2.\pi.r$ formülü ile mikrometre (μm) cinsinden hesaplandı. Nükleusların ideal bir daire formuna yaklaşım oranını veren form faktör ise $4\pi.\text{alan}/\text{çevre}^2$ formülü ile belirlendi. Ideal bir dairede 1 olan bu oran daire formundan uzaklaşıkça 0'a yaklaşır. Kısa çap ve uzun çap değerleri, ideal bir daire formunda olmayan nükleislarda μm cinsinden en uzun ve en kısa nükleer çap uzunluğunu belirtmektedir.

Yoğunluk, IOD, DNA içeriği ve DNA indeksi değerleri nükleusların dansitometrik özellikleridir. Bu değişkenler nükleusların içerdiği boyalı doğru

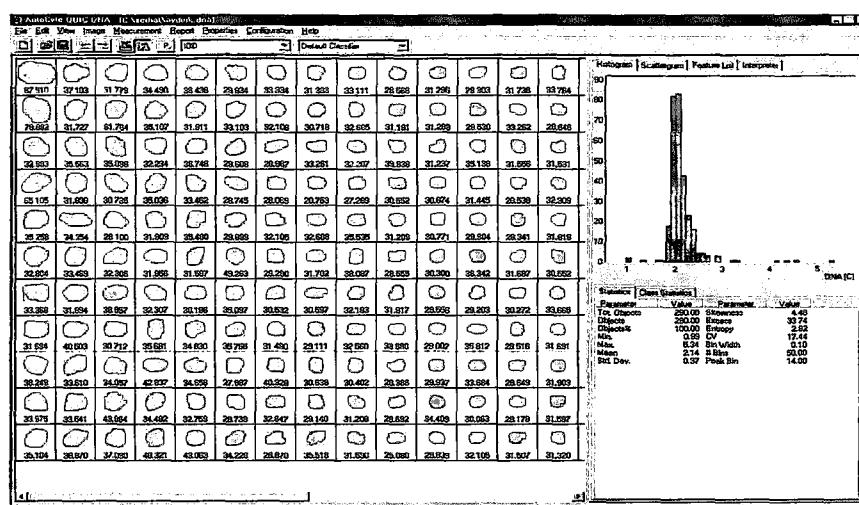
orantılı DNA miktarını vermektedir ve temelde Feulgen boyalı nükleuslardan geçen ve abzorbe edilen ışık miktarı ile belirlenmektedir. Koyu boyanan, başka bir deyişle yoğun kromatin içeren nükleuslarda optik yoğunluk değerleri artarken, az miktarlarda kromatin içeren hücrelerde bu değerler düşüktür.

Kontrast ve entropi ise nükleusların örüntü (texture) özellikleridir. Kontrast bir görüntüde görülen lokal bir varyasyon ölçümüdür. Entropi hücrenin heterojen veya homojen karakterini belirleyen bir değişkendir. Hücrenin heterojen olduğu durumlarda entropi değeri yüksek iken, homojen bir yapı göstermesi durumunda entropi değeri düşüktür.

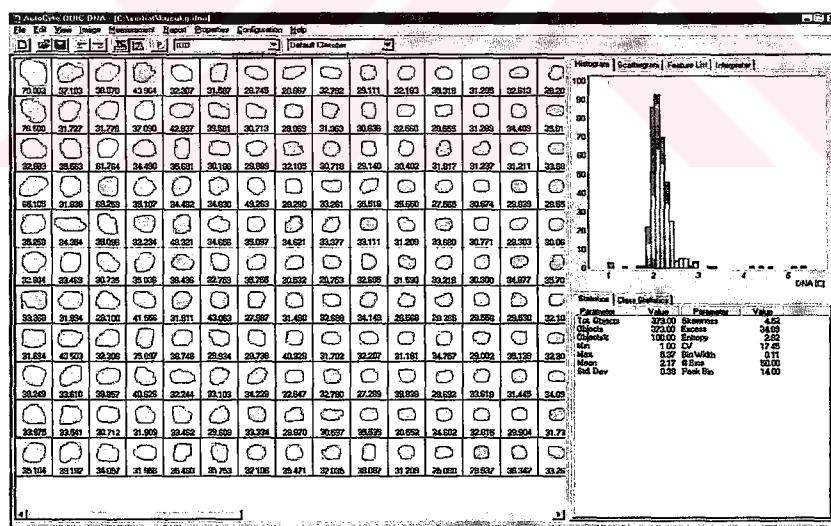
Değerlendirmelerde, Student's t testi, Paired t testi ve Fisher Z- testi korelasyon analizleri kullanıldı. Tüm verilerde grup içi karşılaştırmalar, gruplar arası karşılaştırmalar ve gruplar arası korelasyon analizleri yapıldı ve sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.



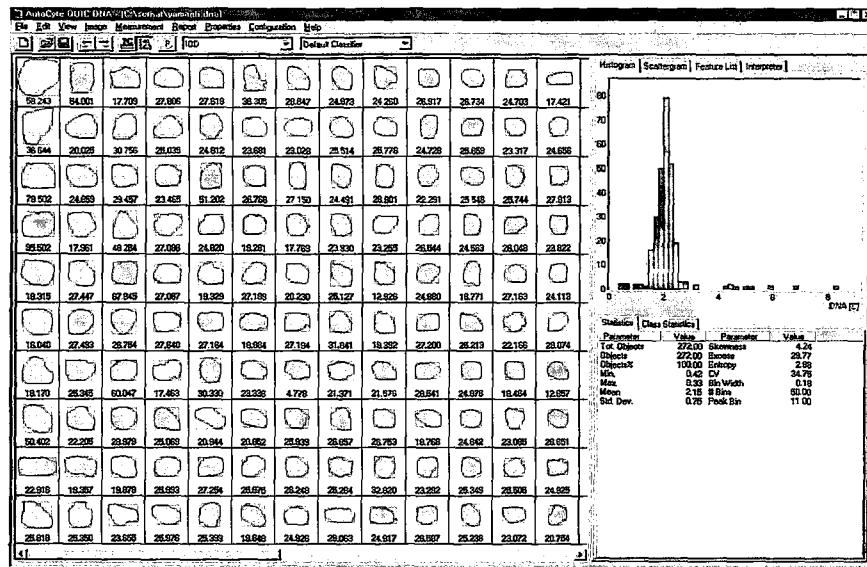
Resim 5. OK vakalarından seçilen örneklerde nükleuslara ait morfometrik değerlerin ve farklı nükleer DNA histogramlarının görünümü



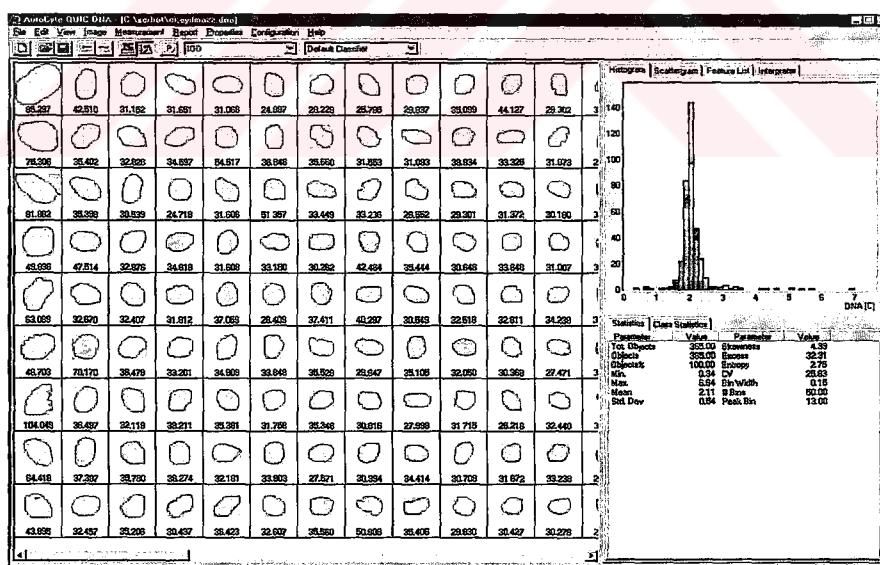
Resim 6. OK vakalarından seçilen örneklerde nükleuslara ait morfometrik değerlerin ve farklı nükleer DNA histogramlarının görünümü



Resim 7. GGS' lu vakadan seçilen örneklerde nükleuslara ait morfometrik değerlerin ve farklı nükleer DNA histogramlarının görünümü



Resim 8. DK vakalarından seçilen örneklerde nükleuslara ait morfometrik değerlerin ve farklı nükleer DNA histogramlarının görünümü



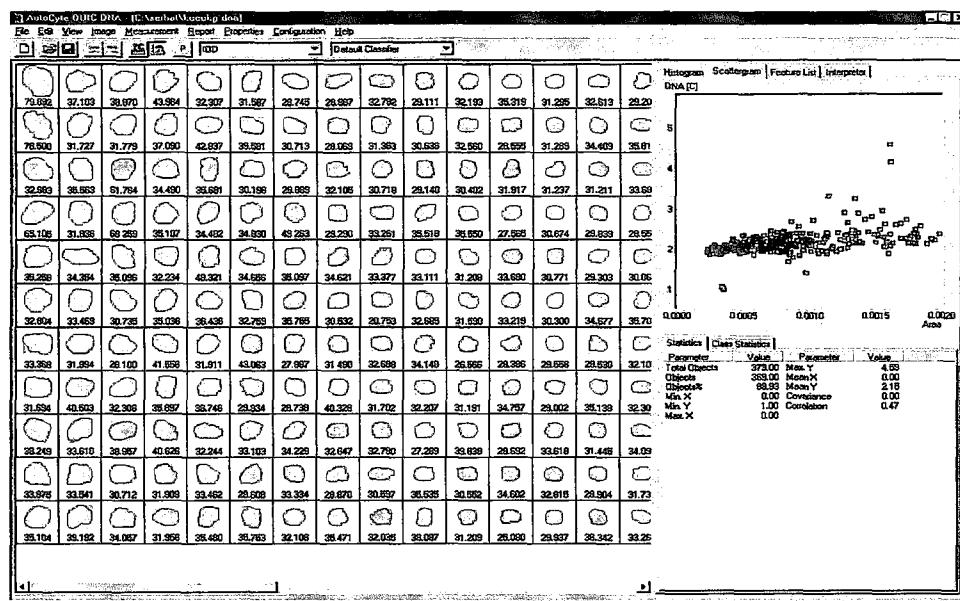
Resim 9. RK vakalarından seçilen örneklerde nükleuslara ait morfometrik değerlerin ve farklı nükleer DNA histogramlarının görünümü

3. BULGULAR

OK tanısı konulan 15 hastanın yaşıları 14 ile 62 arasında (ortalama 34.6) değişmektedir. Hastaların 10' u (%66) erkek, 5'i (%33) kadındı. DK grubunda hastaların yaşıları 10 ile 51 arasında olup (ortalama 33.2), 6' sı (%75) erkek, 2'si (%25) kadındı. RK' lerde ise yaş 20 ile 41 arasında değişmekte olup (ortalama 29.1), hastaların 3' ü (%43) erkek, 4' ü (%57) kadındı.

OK' lerde en sık lokalizasyon mandibula angulus ve yükselen ramus bölgelerinde olurken, bunu mandibula korpus ve maksilla posterior bölgeleri takip etmiştir. DK vakalarının en sık yerleşim yeri mandibula 3. molar bölge ile maksiller kanin dişi bölgesi olmuştur. RK vakaları ise en sık maksilla anterior ve mandibula simfiz bölgesinde lokalizasyon göstermiştir.

Bilgisayar destekli görüntü analiz sistemi ile elde edilen DNA histogramlarının yorumlanması ile gerçekleştirilen nükleer DNA analizi sonucunda, hem çalışma grubunu oluşturan 15 OK vakasında, hem de kontrol grubunu oluşturan 8 DK ve 7 RK vakalarının tümünde diploid yapı gözlandı. Lezyonların scattergramda (saçılma grafisi) diploid yapıya uygun bulundu (Resim 10.).



Resim 10. GGS'lu bir vakanın scattergramı

Nükleer morfometrik analizde, çalışma ve kontrol gruplarındaki her hasta için, morfometrik değişkenlerin ortalamaları alındı (Tablo 3.).

Nükleusların çevresi bakımından çalışma grubu ve kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu.

Çalışma ve kontrol grupları arasında nükleusların alanları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Form faktör değerlerine bakıldığından çalışma ve kontrol grubu arasında farkın istatistiksel olarak önemsiz olduğu görüldü.

Kısa çap ve uzun çap değerleri açısından çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmedi.

IOD, DNA(c), DNA indeksi ve kontrast ölçümleri arasında kontrol grubunun ortalaması ile çalışma grubunun ortalaması arasında istatistiksel olarak bir fark

bulunamazken, entropi ölçümleri arasında her iki grup ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p < 0.05$).

Tablo 3. Çalışma ve kontrol gruplarında her hasta için elde edilen nükleer morfometrik verilere ait ortalama değerler

Özellik	Grup	N	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$
Çevre	Keratokist	15	0.118	0.003
	Kontrol	15	0.125	0.003
Alan	Keratokist	15	0.0009	0.00005
	Kontrol	15	0.001	0.00006
Form factor	Keratokist	15	0.752	0.008
	Kontrol	15	0.749	0.003
Kısa Çap	Keratokist	15	0.028	0.0008
	Kontrol	15	0.030	0.0008
Uzun Çap	Keratokist	15	0.044	0.001
	Kontrol	15	0.046	0.001
Yoğunluk	Keratokist	15	97006.00	5555.000000
	Kontrol	15	111312.00	6227.000000
IOD	Keratokist	15	24.660	2.070
	Kontrol	15	22.540	1.250
DNA [C]	Keratokist	15	2.133	0.068
	Kontrol	15	2.080	0.043
DNA Index	Keratokist	15	1.066	0.034
	Kontrol	15	1.040	0.021
Kontrast	Keratokist	15	9.343	0.211
	Kontrol	15	8.892	0.097
Entropi	Keratokist	15	1.260	0.003
	Kontrol	15	1.277	0.004

Gruplar arası korelasyon analizlerine bakıldığından çalışmamızın sonucunu etkileyebilecek istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir bulguya rastlanmadı.

4. TARTIŞMA

Günümüzde incelenen lezyonlar için kullanılan "malign" ya da "benign" cevabı artık tek başına yeterli olmamakta, özellikle progresif gelişim riski olan tümörlerin ve lezyonların belirlenmesinde ilave bilgiye ihtiyaç duyulmaktadır (Russack, 1994). OK'ler diğer odontojenik kistlere oranla rekürrens olasılığı fazla olan, farklı biyolojik özellikler gösterebilen lezyonlardır (Kramer ve ark. 1992). Toller (1967), OK'lerin yüksek büyümeye potansiyeline sahip olduğunu ileri sürmüş ve benign kistik neoplazm olarak adlandırılmasına gerektiğini belirtmiştir. Bu kistlerin bir kısmının çevre yumuşak ve sert dokulara penetrasyon göstermesinin neoplastik oldukları görüşünü desteklediği bildirilmiştir (Toller, 1967; Ahlfors ve ark., 1984).

Scharfetter ve arkadaşları (1989), OK epitelinin ve bağ dokusunun farklı bölgelerinde yavaş ve hızlı proliferasyon bölgeleri tespit etmişlerdir. Araştırmacılar bağ dokusu duvarının aktif büyümeyesinin OK'ın invaziv büyümesinde primer etken olduğunu ileri sürmüşlerdir. Keratokistin agresif doğasında yüksek rekürrensin nedenlerini araştırmak amacıyla yapılan çalışmalarda; kist duvarında artmış fibrinolitik aktivite, mitotik aktivite, bağ dokusunda aktif epitelyal proliferasyon ve kalan dental lamina artıklarının etkili oldukları bildirilmiştir (Stoelinga, 2001; Shear, 2002).

Forsell (1980), OK'lerin büyümeye yüzdesinin yılda 2 ile 14 mm. arasında olduğunu (ortalama 7 mm.) rapor etmiştir. Main (1970), OK büyümeyesinin sürekli olduğunu ve OK sıvısının mitotik aktivitesi değerinin 0-19 mm. arasında değiştiğini (ortalama 8 mm.) bildirmiştir. Bu değer non-odontojenik kistlerden (2.3) ve radiküler kistlerden (4.5) daha fazla olup, ameloblastoma ile eşdeğerdir.

Toller (1970), tritiasyon işlemine tabi tutulmuş thymidine maddesini içeren doku kültüründe kist duvarının in-vitro mitotik aktivitesini ölçmüştür, insan bukkal mukozasında %7 olan bu oranı, OK' ler için %13 , non-keratokistler için %1.7 olarak bulmuştur.

OK' ler ile diğer kistler arasında proliferasyon markerlarında da farklılıklar görülmektedir. Keratokistlerde PCNA, p53 ve Ki-67 değerlerinin, diğer kistlere oranla daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir (Shear, 1994; Li ve ark., 1996). Li ve arkadaşları (1994), OK' lerde kist epitelinin bazal tabakasında PC10 klonu olan PCNA hücrelerinin, diğer kistlere oranla bol miktarda bulunduğu rapor etmişlerdir. Araştırmacılar OK' in bazal tabakasındaki hücrelerin proliferasyonunun belirgin oranda yüksek olduğunu göstermişlerdir. Garlock ve arkadaşları (1998), OK'lerde mitotik aktivitedeki artışın, epitel katunda Ki-67 seviyesindeki değişikliklerin ve PCNA' nın gösterdiği yüksek proliferasyon derecesinin dentigeröz ve radiküler kist ile kıyaslandığında çok daha fazla olduğunu ileri sürmüşlerdir.

El-Labban ve Aghabergi (1990), dentigeröz ve keratokistlerde, stenolojik ve ultrastrüktürel olarak kan damarlarını incelemiştir. Stenolojik parametrelerden kan damarlarının yüzey densitesi ve volümü arasında her iki kist arasında bir farklılık bulunmadığını ve vasküleritenin her iki kiste de aynı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ancak ultrastrüktürel çalışmalar iki kist tipinde kan damarları arasında büyük ölçüde farklılıklar olduğunu göstermiştir. Çalışmacılar fenestre kapillerlerin sadece keratokistlerde olduğunu saptamışlar ve OK' te trombozisle birlikte görülen epitelyal çizgideki dejenerasyona dikkat çekmişlerdir.

OK' lerde preameloblastomatöz değişiklik, ameloblastoma ve malign transformasyon eğiliminin diğer odontojenik kistlerden daha fazla olduğu bildirilmiştir (High ve ark., 1989; Shear 1992; Shear 2002). Bu vakaların

çoğunda OK parakeratinize formdadır (High ve ark., 1989). Ahlfors ve arkadaşları (1984), 319 OK serisinde epitelyal displazi gösteren 4 vaka belirtmişler, fakat bir karsinom gelişmesine rastlamamışlardır. Brannon (1977) 312 OK vakasında sadece 2 vakada malign transformasyon tespit etmişlerdir. Yoshida ve arkadaşları (1996) ortokeratinize OK' ten yassı hücreli karsinoma gelişen bir vaka rapor etmişler ve bu geçiş histolojik olarak resimlemiştir.

Woolgar ve arkadaşları (1987b), GGS' lu ve sendromsuz OK' lerin klinik ve histolojik olarak birbirinden farklı lezyonlar olduğunu ileri sürmüşlerdir. Sendromlu keratokistlerde rekürrens, multiple kist, satellite kist ve mitotik aktivite oranının belirgin derecede yüksek olduğunu rapor etmişlerdir.

Dominguez ve Keszler (1988) soliter ve GGS ile ilişkili keratokistleri histolojik ve histometrik olarak karşılaştırmışlardır. Satellite kist ve/veya epitelyal adalar, sendromlu kistlerde %36, soliter grupta %6 olarak bulunmuştur. Sendromlu OK' lerde histometrik analizler; toplam ve basal nükleus sayısının soliter kistlere kıyasla belirgin bir şekilde yüksek olduğunu göstermiştir.

Woolgar ve arkadaşları (1987a), GGS ile ilişkili OK' lerde satellite kist, epitelyal proliferasyon adaları, kapsüldeki odontojenik kalıntılar ve orijinal kist kavitesinin epitelindeki mitotik figürlerin sendromsuz gruba kıyasla daha yüksek sayıda olduğunu belirtmişlerdir. Sendromlu hastalarda odontojenik epitelin proliferasyonunda genetik bir potansiyelin olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

OK' lerde %3-62 arasında değişmekte olan rekürrens oranı epitelin keratinizasyonuna, uygulanan tedavi metodlarının farklılığına, takip zamanlarına ve kistin sendromla ilişkili olması gibi değişik faktörlere bağlanmıştır (Shear,1992; Shear, 1994). Rekürrensin büyük çoğunluğu operasyondan sonra ilk 5 yıl içerisinde görülmektedir (Forssell ve ark., 1988; Shear, 1992).

Forssell ve arkadaşları (1988), yapmış oldukları çalışmada 67 keratokistin rekürrens oranının 1 yıl sonra %3, 3 yıl sonra %37 olduğunu belirtmişler ve multiloculer kistlerin, uniloculer kistlere oranla daha yüksek rekürrens potansiyeline sahip olduklarını rapor etmişlerdir. Araştırmacılar otuz yaşın altındaki hastalarda rekürrensin daha sık olduğunu ileri sürmüşler ve rekürrens oranını GGS'lu hastalarda (%63), sendromsuz hastalara (%37) oranla daha yüksek gözlemlediklerini bildirmiştir. Çalışmada tek parçada enükle edilen OK'lerin nüks oranının, çok parçada enükle edilen vakalara kıyasla çok daha az olduğuna dikkat çekilmiştir, ancak klinik olarak infeksiyon, fistül yada perfore kemik duvarı varlığında nüks oranının daha yüksek görüldüğü belirtilmiştir.

Myong ve arkadaşları (2001), 1980-1998 yılları arasında 256 parakeratinize tip OK vakasında rekürrensi, yaş, cinsiyet, lokalizasyon ve histopatolojik yönden incelemiştir. Vakaların %58.3'ü rekürrens göstermiştir. Hastaların yaşı değerlendirildiğinde rekürrensin en çok 5. dekattaki hastalarda görüldüğü diğer dekatlardaki hastalarda yaş ile rekürrens arasında bir fark olmadığını bildirmiştir. Hastanın cinsiyeti ile kist rekürrensi arasında istatistiksel olarak bir fark bulamamışlardır. Mandibuler molar bölgede lokalize olan keratokistlerin, çenelerin diğer bölgelerinde lokalize olan keratokistlere kıyasla daha fazla rekürrens gösterdiğini ileri sürmüşlerdir. Çalışmacılar 256 vakanın 31'nde multiple OK'e rastlamışlar ve bunların 9'unun (%4.3) GGS ile birlikte olduğunu rapor etmişlerdir. Araştırmada histopatolojik olarak satellite kistlere sahip hastalarda rekürrens daha yüksek olarak rapor edilmiştir. 256 OK vakasının 77'sinde (%30.1) satellite kist, 146'sında (%57) subepitelyal inflamasyon tespit edilmiştir.

Meiselman (1994), rekürrent kistlerde yaptığı çalışmada satellite kist oranının %22 olduğunu belirtmiş, epitelyal adaların oranını ise %62 olduğunu tespit etmiştir. Çalışmacı rekürrens ile satellite kist veya epitel adalarının varlığı arasında anlamlı bir korelasyon olmadığını rapor etmiştir.

Pek çok araştırmacı OK epitelinin keratinizasyonu ile rekürrensi arasında büyük korelasyon olduğunu belirtmiştir (Wright, 1981; Shear, 1992; Shear, 1994). Wright (1981), ortokeratinizasyon gösteren OK' lerin, parakeratinize OK' lerden daha az agresif olduğunu rapor etmiştir. Ahlfors ve arkadaşları (1984), bütün ortokeratinize kistlerin çenelerde tek görüldüğünü belirtmiş ve rekürrence rastlamamışlardır. Siar ve Ng (1988), ortokeratinize keratokistler üzerinde yaptıkları araştırmada hiç rekürrens görülmemiğini bildirmiştir. Brannon (1977), Wright (1981), Voorsmit (1984) ve Siar ve Ng (1988) ortokeratinize keratokist ile sùrmemiş dişin kronunun arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarında az olan agresif davranışın onların keratinize DK olmalarından kaynaklı olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Scharfetter ve arkadaşları (1989), otoradyografi ve DNA sitofotometri teknikleri kullanarak OK epitel ve konnektif dokusunun proliferasyon örneklerini radiküler kistlerle karşılaştırmışlardır. Çalışmacılar, OK' te mm^2 başına 4.5 olan epitelial proliferasyon yüzdesinin, radiküler kistlerde mm^2 başına 0.51 olduğunu ve OK' in bağ dokusu duvarının radiküler kistlere kıyasla daha yüksek proliferasyon gösterdiğini rapor etmişlerdir.

High ve arkadaşları (1989), parafinde bloklanan OK dokularında flow sitometri tekniği kullanarak DNA içeriğini incelemiştir. Kontrol odontojenik keratokistlerde DNA dağılımının G0/G1 evresinde 2N seviyesinde büyük bir pik gösterdiğini ve diploid olduğunu belirtmişlerdir. Epitelial displazi ve malign transformasyon gösteren bir vakada ise DNA histogramında farklı bölgelerde geniş bir pik artışı gözlemlemeler ve bunun anöploid yapıya uygun olduğunu rapor etmişlerdir.

Sitofotometrik analiz çalışmalarında tatlminkar bir teşhisin elde edilmesi için hücrenin doğru ve yeterli biçimde örneklenmesi büyük önem taşımaktadır. Son yıllarda ağızın premalign ve malign lezyonlarının teşhisi ve takibi için geliştirilmiş

biyopsi fırçasının (sitolojik fırça) diğer tüm enstrümanlardan (tahta dil basacakları, metal spatüller, pamuklu çubuklar, bistüri uçları) çok daha etkili olduğu ve oldukça güvenilir ölçümlerin yapılmasına olanak sağladığı bildirilmiştir (Ogden ve ark., 1992; Sciubba, 1994; Jones ve ark., 1995). Çalışmamızda kist materyalinden örneklerin elde edilmesinde sitolojik fırça kullanılmıştır.

Yıldız (1999), nice patoloji uygulamalarından biri olan nükleer morfometrik analiz tekniği ile, parafin bloklarda hematoksilen eozin ile boyanmış OK' lerin nükleer morfolojik özelliklerini incelemiştir ve DK ile karşılaştırmıştır. 26 OK ve 19 DK olmak üzere toplam 45 vakada sayı, alan, standart sapma, C.V. (varyasyon katsayısı), fereratio (ovallık) ve F circle (yuvarlaklık) parametrelerini değerlendirmiştir. F circle parametresi baz alındığında OK nükleuslarının, DK nükleuslarına kıyasla daha az yuvarlak (ovallığı daha yakın) olduğunu belirtmiştir. Günhan ve arkadaşları (2003), yapmış oldukları çalışmada F circle ölçümlerinde OK bazal hücre nükleuslarının, DK ve RK' lere oranla daha az yuvarlak olduğunu, intermediyat hücre nükleuslarının ise hem OK' lerde hem de diğer kistlerde birbirine yakın değerlerde olduğunu rapor etmişlerdir. Feulgen boyalı nükleuslarda gerçekleştirdiğimiz morfometrik çalışmamızda, OK' lerin nükleusları ile DK ve RK nükleusları karşılaştırıldığında her iki grup nükleuslarının ideal bir daire formuna yakın oldukları gözlenmiştir.

Yıldız (1999), OK intermediyat hücre nükleus alan ortalamasının, DK'lerden daha az olduğunu, OK' lerin nükleuslarının daha küçük alana sahip ve düzensiz oval şekilli görüldüğünü bildirmiştir. Çalışmamızda hem kontrol grubunu oluşturan keratokistlerin hemde çalışma grubunu oluşturan kistlerin nükleus alan ortalaması birbirine yakın olarak bulunmuştur.

Yıldız (1999), fereratio (hücrenin ovallık derecesi) açısından OK' in bazal kat hücreleri ile DK' ler arasında farklılık bulduğunu OK' in bazal kat hücre nükleuslarının daha oval olduğunu belirtmiştir.

Günhan ve arkadaşları (2003); parafinde bloklanan, hematoksilen eozin ile boyalı odontojenik kistlerde nükleer morfometrik ve densitometrik değerlendirmeler yaptıkları çalışmalarında, hücrelerin nukleuslarını özel olarak yazılmış bir makroprogram ile ölçmüştür. Hücre sayısı, her bir nukleusun alanı, feret oranı (en uzun nükleer eksenin en kısa nükleer eksene oranı) ve nukleusların F circle (yuvarlaklık) oranlarını araştırmışlardır. Sadece OK'lerde nükleer densitometrik analiz yaptıkları çalışmalarında her vaka için DNA histogram indeksleri kullanmışlardır. OK'lerde bazal hücre nukleuslarının DK ve RK'lerde kiyasla daha küçük olduğunu, intermediyat hücrelerin nükleer alanının ise hem OK'lerde hem de diğer kistlerde birbirine yakın olduğunu belirtmişlerdir. Feret oran değerleri incelendiğinde OK'lerin bazal hücre nukleuslarının diğer kistlere göre daha ovoid olduğunu, buna rağmen intermediyat hücre nükleus ortalama feret oranının OK'lerde ve diğer kistlerde birbirine yakın değerlerde bulunduğuunu bildirmiştir (Günhan ve ark., 2003).

Günhan ve arkadaşları (2003), nükleer densitometrik bulgularda tüm OK olgularının DNA indekslerinin 1' e yakın olduğunu ve hücrelerin diploid olarak kabul edilebileceğini rapor etmişlerdir. Gerçekleştirdiğimiz morfometrik çalışmanın sonuçlarında bu görüşü destekler niteliktir. Çalışmamızda çalışma grubu ve kontrol grubunu oluşturan tüm hastaların DNA indekslerinin 1' e yakın olduğu ve DNA histogramlarının diploid popülasyon gösterdiği bulunmuştur.

Gimenez ve Conti (1977), yapmış oldukları spektrofotometrik çalışmalarında OK'lerdeki hücrelerin diploid bir popülasyon gösterdiğini, bazlarının ise tetraploid yapıda olduğunu rapor etmişlerdir. Günhan ve arkadaşları (2003), DNA analizi uyguladıkları 20 OK vakasında tüm olgularda normal diploid bir popülasyon görüldüğünü ve herhangi bir kromozomal anormalliliğe rastlamadıklarını belirtmişlerdir. Çalışmamızda da OK vakalarının

hepsinde diploid popülasyon gözlenmiş ve kromozomal bir anormallik tespit edilmemiştir.

Giardina ve arkadaşları (2001), sendromlu OK' ler ile sendromsuz OK' leri morfometrik olarak karşılaştırdıkları çalışmalarında sendromsuz OK' lerin nükleuslarının, daha yuvarlak olduğunu bildirmiştirlerdir. Araştırmacılar nükleusların geometrik özelliklerine baktıklarında ve her iki grup arasında alan ve çevre değişkenleri bakımından istatistiksel olarak bir fark olmadığını rapor etmişlerdir.

Çalışmamızda OK' lerin nükleuslarının geometrik ve dansitometrik özellikleri ile kontrol grubunu oluşturan kistlerin nükleuslarının geometrik ve dansitometrik özellikleri arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır. Ancak nükleusların örüntü özelliklerinden olan entropi değerleri karşılaştırıldığında OK grubunun, DK ve RK' lere oranla daha homojen bir yapıda oldukları görülmüştür ($P < 0.05$).

Yapılan literatür taramasında araştırmamız ile karşılaştırabileceğimiz başka bir çalışmaya rastlanmamıştır.

OK' lerin agresif doğasını incelemek için nükleer morfometri ve DNA analizi kullanarak yapmış olduğumuz çalışmada, nükleer morfometrik değerler açısından, OK' ler ile DK ve RK' ler arasında istatistiksel olarak önemli farklılıklar bulunmamıştır. Ancak Feulgen yöntemi ile boyanmış nükleuslarda gerçekleştirdiğimiz nükleer DNA analizi, lezyonların ploidi yapılarını ortaya koymustur. Çalışmamızda incelenen geometrik, dansitometrik değişiklikler ve ploidi patternleri göz önüne alındığında OK' lerin diğer odontojenik kistlere göre gösterdiği agresif seyri açıklayabilecek bir sonuç tespit edilememiştir. OK' lerin agresif davranışını daha iyi açıklayabilmek için texture analizleri, kromozom

çalışmaları ve genetik çalışmalar gibi daha birçok çalışmaya gereksinim olduğunu düşünmektediriz.



5. SONUÇ

1. Bilgisayar ortamında özel alet ve ekipmanlarla uygulanabilen görüntü sitometrisi ve DNA analizi tekniği, bilgiyi matematiksel temeller üzerine oturtarak objektifleştirmektedir.
2. Örneklenen tüm hastalarda çalışma grubunu oluşturan OK' ler ile kontrol grubu hücreleri arasında geometrik özelliklerden olan, çevre, alan, form faktör, kısa çap, uzun çap değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.
3. Örneklenen tüm hastalarda çalışma grubunu oluşturan OK' ler ile kontrol grubu hücreleri arasında dansitometrik özelliklerden olan yoğunluk, IOD, DNA (c) ve DNA indeksi parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.
4. Örneklenen tüm hastalarda çalışma grubunu oluşturan OK' ler ile kontrol grubu hücreleri arasında görüntü (texture) özelliklerden olan kontrast değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Ancak entropi ölçümü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0.05$). OK' lerin nükleuslarının, kontrol grubu kistlerinin nükleuslarına göre daha homojen yapıda oldukları saptanmıştır.
5. Feulgen yöntemi ile boyanmış çalışma grubu ve kontrol grubunu oluşturan tüm vakalarımızda DNA indeksi değeri 1' e yakın olarak bulunmuş ve yapılan DNA analizi sonucu DNA histogramlarının diploid popülasyon gösterdiği saptanmıştır.

6. Bu bulgulara bakılarak OK' in agresif yapısı hakkında yorumda bulunabilmek için ilave çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.



ÖZET

Odontojenik keratokistlerde DNA yapısının morfometrik yöntemle incelenmesi

Bu çalışmada OK' in agresif yapısına ışık tutabilmek amacıyla; nicel patoloji uygulamalarından biri olan görüntü sitometrisi ile, Feulgen'le boyanmış OK nükleuslarının nükleer morfolojik özelliklerinin incelenmesi, DNA analizlerinin yapılarak dentigeröz kist ve radiküler kist nükleusları ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışma ve kontrol gruplarını oluşturan toplam 30 hastada her örnek için çevre, alan, form faktör, kısa çap, uzun çap, yoğunluk, IOD, DNA (c), DNA indeksi, kontrast ve entropi'yi içeren nükleer morfometrik değişkenlerin ölçümü yapılmıştır.

Sonuç olarak nükleusların geometrik ve dansitometrik özellikleri açısından çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır. Ancak nükleusların örüntü özelliklerinden olan entropi değişkeni incelendiğinde OK nükleuslarının daha homojen yapıda oldukları görülmüştür. Tüm vakaların DNA histogramları diploid popülasyonu göstermiştir.

Anahtar sözcükler: Nükleer morfometri, DNA ploidi, Odontojenik keratokist

SUMMARY

Analysis of DNA structure in odontogenic keratocysts with morphometric methods

In this study, it is aimed to light the way for Odontogenic keratocysts (OK) aggressive behaviour by examining the nuclear morphologic structure of Feulgen stained OK's nucleusus with image cytometry which is one of the quantitative pathology applications and compare to dentigerous cyst's and radicular cysts's nucleusus by invastigating their DNA analysis.

Nuclear morphometric parameters involving, perimeter, area, form factor, min feret, max feret, intensity, IOD, DNA(c), DNA index, contrast and entropy were measured for each sample of 30 patients of whom constitutes the study and control groups.

In the conclusion we couldn't find any statistical difference of geometrical and densitometric specialities between the study and control groups. However, when the entropy which is one of the visual specialities of nucleusus is examined it was seen that OK's nucleusus present more homogen structure. DNA histograms of all cases have presented diploid populations.

Key Words : Nuclear morphometry, DNA ploidy, Odontogenic keratocyst

KAYNAKLAR

- AHLFORS, E., LARSSON, A., SJOGREN, S. (1984). *The odontogenic keratocysts: A benign cystic tumor?*. J Oral Maxillofac Surg. 42: 10-19.
- AUER,G., ASKENSTEN, U., AHRENS, O. (1989). *Cytophotometry*. Human Pathol. 20: 518- 527.
- AUGUST, M., FAQUIN, W.C., TROULIS, M., KABAN, L.B. (2000). *Differentiation of odontogenic keratocyst from nonkeratinizing cysts by use of fine-needle aspiration biopsy and cytokeratin-10 staining*. J Oral and Maxillofac Surg. 58: 935-940.
- AUTOCYTE QUIC DNA User's Manuel Version 1.1. Copyright ® 1998 by Autocyte Inc. Autocyte 780 Plantation Drive. Burlington, NC 27215 USA 336-222-9407.
- AZİZ, S.R., PULSE, C., DOURMAS, M.A., ROSER, S.M. (2002). *Inferior alveolar nerve paresthesia associated with mandibular dentigerous cyst*. J Oral Maxillofac Surg. 60 : 457-466.
- BARLOGIÈ, B., MADDOX, A.M., JOHNSTON, D.A., RABER, M.N., DREINKO, B., KEATING, M.J., FREIREICH, E.J. (1983). *Qantitative cytology in leukemia research*. Blood Cells. 9: 35-55.
- BOHM, N., SANDRITTER, W. (1975). *DNA in human tumors: A cytophotometric study*. Curr Top Pathol. 60: 151- 219.
- BRADLEY, P.F. (1997). *A review of the use of the neodymium YAG laser in oral and maxillofacial surgery*. Brit J Oral and Maxillofac Surg. 35: 26-35.
- BRAMLEY, P. (1974). *The odontogenic keratocyst-an approach to treatment*. Int J Oral Surg. 3:337-341.
- BRAND, R.W., ISSELHARD, D.E. (1994). *Anatomy of Orofacial Structures*. 5. th edition. St. Louis, Mosby. Chapter 3.

- BRANNON R.B. (1977). *The odontogenic keratocyst. A clinicopathologic study of 312 cases. Part II. Clinic features.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 43: 233-255.
- BRONDUM N., JENSEN, V.J. (1991). *Recurrence of keratocyst and decompression treatment: A long term follow-up of forty-four cases.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 72: 265-274.
- BROWNE, R.M., (1970). *The odontogenic keratocyst – clinic aspects.* Brit Dent J. 128:225-231.
- CASPERSSON, T., SANTESSON, L. (1942). *Studies on protein metabolism in the cells of epithelial tumors.* Acta Radiol. 46 (suppl): 1-105. (Alınmıştır: KOSS, L.G. (1994). *Quantitative and analytical cytology in historical perspective.* J Cell Biochem. 19: 23-27.)
- CAWSON, R.A., ODELL, E.W. (1998) *Essentials of Oral Pathology and Oral Medicine.* 6. th edition. China : Churchill Livingstone. Chapter 7.
- CROWLEY, T.E., KAUGARS, G.E., GUNSOOLLEY, J.C. (1992). *Odontogenic keratocyst: A clinical and histologic comparison of the parakeratin and orthokeratin variants.* J Oral and Maxillofac Surg. 50: 22-26.
- CUNNINGHAM, R.E. (1994). *Over view of flow cytometry and fluorescent probes for cytometry.* Methods Molecular Biol. 34: 219-224.
- DOMÍNGUEZ, F.V., KESZLER, A. (1988). *Comparative study of keratocysts, associated and non-associated with nevoid basal cell carcinoma syndrome.* J Oral Pathol. 17: 39-42.
- EI-HAJJ, G.E., ANNEROTH, G. (1996). *Odontogenic keratocysts- a retrospective clinical and histologic study.* Int J Oral and Maxillofac Surg. 25: 124-129.
- EL-LABBAN, N.G., AGHABERGİ, B. (1990). *A comparative stereologic and ultrastructural study of blood vessels in odontogenic keratocysts and dentigerous cysts.* J Oral Pathol Med. 19: 442-446.
- EPHROS, H., LEE, H.Y. (1991). *Treatment of a large odontogenic keratocyst using the Brosch procedure.* J Oral and Maxillofac Surg. 49: 871-874.

- FEULGEN, R., ROSENBECK, H. (1924). *Mikroskopisch- chemischer nachweis einer nukleinsaure vom typus der thymonukleinsaure preparaten.* Hoppe-Seylers Z Phys Chem. 135: 203-248. (Alınmıştır: KOSS, L.G. (1994). *Qantitative and analytical cytology in historical perspective.* J Cell Biochem. 19: 23-27.)
- FORSSELL, K. (1980). *The primordial cyst. A clinical and radiographic study.* Dental Society. 76: 129-174.
- FORSSELL, K. FORSELL, H., KAHNBERG, E.K. (1988). *Recurrens of keratocysts.* J. Oral Maxillofac Surg. 17: 25-28.
- GARDNER, D.G., SAPP, J.P., WYSOCKI, G.P. (1978). *Odontogenic and 'fissural' cysts of the jaws.* Pathology Annual. Newyork, Appleton-Century-Crofts. 13: 177-200.
- GARLOCK, J.A., PRINGLE, G.G., HICKS, M.L. (1998). *The odontogenic keratocyst: A potential endodontic misdiagnosis.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 85: 452-456.
- GIARDINA, C., CANIGLIA, D.M., LETTINI, T., VALENTE, T., POLISENO, G., TANTIMONACO, L., FAVIA, G. (2001). *Morphometric discrimination between syndromic (Gorlin) and nonsyndromic keratocysts.* Anal Quant Cytol Histol. 23: 373-380.
- GIMENEZ, I.B., CONTI, C.J. (1977). *Microspectrophotometric determination of DNA in oral lesions.* J Oral Surg. 35: 465-468.
- GORLIN, R.J., GOLTZ, R.W. (1960). *Multiple nevoid basal cell epithelium jaw cyst and bifid rib: a syndrome.* New England Journal of Medicine. 262: 908-912. (Alınmıştır : WOOLGAR, J.A., RIPPIN, J.W., BROWNE, R.M. (1987a). *A comparative histological study of odontogenic keratocyst in basal cell naevus syndrome and control patients.* J Oral Pathol. 16: 75-80.)
- GÜNHAN, Ö. (1998). *Oral ve maksillofasiyal bölge lezyonlarında kantitatif patoloji uygulamaları.* Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 6. Uluslararası Kongresi.

- GÜNHAN, Ö. (2001). *Oral ve Maksillofasiyal Patoloji*. Birinci baskı. Atlas Kitapçılık Tic. Ltd. Şti. Ankara. Bölüm 3.
- GÜNHAN, Ö., YILDIZ, E., KARSLIOGLU, Y., AYDITUĞ, Y., DOĞAN, N., CELASUN, B. (2003). *Nuclear morphometric features of epithelial cells lining keratocyst*. *Analyt Quant Cytol Histol*. 25 : 85-89.
- HARING, J.I., VAN DIS, M.L. (1988) *Odontogenic keratocyst: A clinical, radiographic and histopathologic study*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 66: 145-153.
- HELLNER. (1990). *Schädigung des N Alveolaris inferior durch die Carnoysche Lösung*. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichts Chir*. 14: 375-377.
- HIGH, A.S., QUIRKE, P., HUME, W.J. (1987). *DNA ploidy studies in a keratocyst undergoing subsequent malignant transformation*. *J Oral Pathol*. 16: 135- 138.
- IRVINE, G.H., BOWERMAN, J.E. (1985). *Mandibuler keratocyst: surgical management*. *Brit J Oral and Maxillofac Surg*.23: 204-209.
- İÇTEN, O., TUĞCU, F., ÜÇOK, C. (1996). *Gorlin Goltz sendromu olgu bildirimi*. AÜ Dişhekimliği Dergisi. 23: 221-224.
- JACOBJ, W. (1925). *Über das rhythmische wachstum der zellen durch verdoppelung ihres volumens*. *Arch Entwickl Mech Org*. 106: 124-192.
(Alınmıştır: KOSS, L.G. (1994). *Qantitative and analytical cytology in historical perspective*. *J Cell Biochem*. 19: 23-27.)
- JONES. A.C., MIGLIOTARI, C.A., STEWART, C.M. (1995). *Oral cytology: indications, contraindications and technique*. *Gen Dent*. 43: 74-77.
- KAKARANTZA, E., NICALATOU, O. (1990). *Odontogenic keratocysts: Clinicopathologic study of 87 cases*. *J Oral and Maxillofac Surg*. 48: 593-599.
- KATZ, J.O., UNDERHILL, T.E. (1994). *Multilocular radiolucencies*. *Dental Clinics of North America*. 38: 63-81.
- KOSS, L.G. (1994). *Qantitative and analytical cytology in historical perspective*. *J Cell Biochem*. 19: 23-27.

- KRAMER, I.R.H., PINDBORG, J.J., SHEAR,M. (1992). *Histologic Typing of Odontogenic Tumours*. 2. nd edition. Springer- Verlag Berlin Heidelberg. Printed in Germany.
- LASKIN, D.M., GIGLIO, J.A., FERRER-NUIN, L.F. (2002). *Multilocular lesions in the body of the mandible*. J Oral and Maxillofac Surg. 60: 1045-1048.
- LI, T.J., BROWNE, R.M., MATTHEWS J.B. (1994). *Quantification of PCNA cells within odontogenic jaw cyst epithelium*. J Oral Pathol Med. 23: 184-189
- LI, T.J., BROWNE, R.M., PATERSON, I.C., MATTHEWS, J.B. (1996). *p53 expression in odontogenic keratocyst epithelium*. J Oral Pathol Med. 25: 249-255.
- LEUCHTENBERGER, C., LEUCHTENBERGER, R., DAVIS, A.M. (1954). *A microspectrophotometric study of the deoxyribose nucleic acid (DNA) content in cells of normal and malignant human tissues*. Am J Pathol. 30: 65-85.
(Alınmıştır: KOSS, L.G. (1994). *Qantitative and analytical cytology in historical perspective*. J Cell Biochem. 19: 23-27.)
- Mc IVOR, J. (1972). *The radiologic features of odontogenic keratocyst*. Brit J Oral Surg. 10: 110-125.
- MacDONALD, A.W., FLETCHER, A. (1989). *Expression of cytokeratin in the epithelium of dentigerous cysts and odontogenic keratocyst: An aid to diagnosis*. J Clin Pathol 42: 736- 742.
- MAIN D.M.G. (1970). *The enlargement of epithelial jaw cyst: A clinicopathologic reappraisal*. Brit J Oral Surg. 8: 114-125.
- MANİSALI, Y., KORAY, F. (1982). *Ağzı – Diş Embriyolojisi ve Histolojisi*. İstanbul, Yenilik Basımevi.
- MARKER, P., BRONDUM, N., CLAUSEN, P.P., BASTIAN, H.L. (1996). *Treatment of large odontogenic keratocysts by decompression and later cystectomy*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 82: 122-131.
- MATTHEWS, J.B., GILLIAN, I.M., BROWNE, R.M. (1988). *Epithelial cells markers and proliferating cells in odontogenic jaw cysts*. J Pathol. 156: 283-290.

- MEISELMAN, F. (1994). *Surgical management of the odontogenic keratocyst.* J Oral and Maxillofac Surg. 52: 960-963.
- MELLORS, R.C., SILVER, R. (1951). *A microfluorometric scanner for the differential detection of cell. Application to exfoliative cytology.* Science. 114: 356-360. (Alınmıştır: KOSS, L.G. (1994). *Qantitative and analytical cytology in historical perspective.* J Cell Biochem. 19: 23-27.)
- MICULICZ, J. (1876). *Beitrag zur genese der dermoide am kopfe.* Wiener Medizinische Wochenschrift. 26: 953-956, 983-986, 1004-1008. (Alınmıştır: FORSELL, K. (1980). *The primordial cyst. A clinical and radiographic study.* Dental Society. 76: 129-174.)
- MOCAN, A., SAYAN, N.B., İÇTEN, O. (1988). *Ailevi multiple odontojenik keratokistler: 2 vaka takdimi.* 12: 227-230.
- MULLER J. (1840). *On the nature and structural charachteristics of cancer and morbid growth which may be confounded with it.* Translated by Charles West. London: Sherwood, Gilbert and Piper. (Alınmıştır : KOSS, L.G. (1994). *Qantitative and analytical cytology in historical perspective.* J Cell Biochem. 19: 23-27.)
- MYONG, H., HONG, S.P., HONG, S.D., LEE, J.I., LIM, C.Y., CHOUNG, P.H., LEE, J.H., CHOI, J.Y., SEO, B.M., KIM, M.J. (2001). *Odontogenic keratocyst: Review of 256 cases for recurrence and clinicopathologic parameters.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 91: 328-333.
- NAKAMURA N., MITSUYASU T., MITSUYASU Y., TAKEOTOMI,T., HIGUCHI Y., OHISHI M. (2002). *Marsupialization for odontogenic keratocysts: Long-term follow-up analysis of the effects and changes in growth characteristics.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 94: 543-553.
- ODELL, E.W., MORGAN, P.R. (1998). *Biopsi Pathology of the Oral Tissue.* London, Chapman & Hall Medical. Chapter 12.
- OGDEN, G.R., COWPE, J.G., GREEN, M. (1992). *Cytobrush and wooden spatula for oral exfoliative cytology. A comparison.* Acta Cytol. 36: 706-710.

- OGDEN, G.R., COWPE, J.G., WIGHT, A.J. (1997). *Oral exfoliative cytology: review of methods of assessment.* J Oral Pathol. 26: 201-205.
- OIKARINEN, V.J. (1990). *Keratocyst recurrence at intervals of more than 10 years. Case reports.* Brit J Oral and Maxillofac Surg. 28: 47-49.
- OMURA, S., KAWABE, R., KOBAYASHI, S., MIZUKI, N. (1997). *Odontogenic keratocyst appearing as a soap-bubble or honeycomb radiolucency: report of a case.* J Oral and Maxillofac Surg. 55: 185-189.
- PATRIDGE, M., TOWERS, J.F. (1987). *The primordial cyst (odontogenic keratocyst): its tumour-like characteristics and behaviour.* Brit J Oral and Maxillofac Surg. 25: 271-279.
- PHILIPSEN, H.P. (1956). *Om keratocyster (kolesteatom) i kaeberne.* Tandlaegebladet. 60: 963-981. (Alınmıştır: SHEAR, M. (1992). *Cyst of the Oral Region.* 3rd ed. Oxford: Wright, Butterworth-Heinemann.)
- PINDBORG, J.J., HANSEN, J. (1963). *Studies on odontogenic cyst epithelium. 2. clinical and roentgenologic aspects of odontogenic keratocysts.* Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica (A). 58: 283-294. (Alınmıştır: SHEAR, M. (1992). *Cyst of the Oral Region.* 3rd ed. Oxford: Wright, Butterworth-Heinemann.)
- POLLISTER, A.W. (1952). *Nucleoproteins of the nucleus.* Exp Cell Res 2 (suppl): 59-70. (Alınmıştır: KOSS, L.G. (1994). *Quantitative and analytical cytology in historical perspective.* J Cell Biochem. 19: 23-27.)
- PREWITT, J.M.S., MENDELSOHN, M.L. (1966). *The analysis of cell images.* Ann NY Acad Sci. 128: 1035-1045. (Alınmıştır: KOSS, L.G. (1994). *Quantitative and analytical cytology in historical perspective.* J Cell Biochem. 19: 23-27.)
- REGEZI, J.A., SCIUBBA, J.J., JORDAN, R.C.K. (2003). *Oral Pathology. Clinical Pathologic Correlation.* Fourth Edition. Saunders Elsevier Science (USA). Missouri. Chapter 8.
- RUSSACK, V. (1994). *Image cytometry: current applications and future trends.* Cr Rev Clin Lab Scien. 31: 1-34.

- SCHARFFETTER, K., BALZ-HERRMANN, C., LAGRANGE, W., KOBERG, W., MITTERMAYER Ch. (1989). *Proliferation kinetics-study of the growth of keratocysts.* J Crano Maxillofac Surg. 17: 226-233.
- SCHMIDT, B.L, POGREL, M.A. (2001). *The use of enucleation and liquid nitrogen cryotherapy in the management of odontogenic keratocysts.* J Oral Maxillofac Surg. 59: 720-725.
- SCIUBBA, J.J. (1994). *Improving detection of precancerous and cancerous oral lesions.* J Am Dent Assoc. 130: 1445-1457.
- SHEAR, M. (1992). *Cyst of the Oral Region.* 3rd ed. Oxford: Wright, Butterworth-Heinemann.
- SHEAR, M. (1994). *Developmental odontogenic cysts. An update.* J Oral Pathol Med. 23: 1-11.
- SHEAR, M. (2002). *The aggressive nature of the odontogenic keratocyst : is it a benign cystic neoplasm? Part 2. Proliferation and genetic studies.* Oral Oncol. 38 : 323-331.
- SIAR, C.H., NG, K.H. (1988). *Orthokeratinized odontogenic keratocysts in Malaysians.* Brit J Oral and Maxillofac Surg. 26: 215-220.
- STOELINGA, P.J.W., PETERS, J.H. (1973). *A note on the origin of keratocysts of the jaws.* Int J Oral Surg. 2: 37- 44.
- STOELINGA, P.J.W. (1976). *Studies on the dental lamina as related to its role in the aetiology of the cysts and tumours.* J Oral Pathol. 36: 686-692.
- STOELINGA, P.J.W., BRONKHORST, F.B. (1987). *The incidence, multiple presentation and recurrence of aggressive cysts of jaws.* J Crano Max Fac Surg. 15: 184-195.
- STOELINGA, P.J.W. (2001). *Long-term follow-up on keratocysts treated according to a defined protocol.* Int J Oral and Maxillofac Surg. 30: 14-25.
- SUDBO, J., KILDAL, W., RISBERG, B., KOPPANG, H.S., DANIELSEN, H.E., REITH, A. (2001). *DNA content as a prognostic marker in patients with oral leukoplakia.* N Engl J Med. 344: 1270-1278.

- TOLLER P.A. (1967). *Origin and growth of cysts of the jaws.* Annals of the Royal College of Surgeons of England. 40: 306-336.
- TOLLER P.A. (1970). *Protein substance in odontogenic cyst fluids.* Brit Dental J. 128: 317-322.
- TSUKAMOTO, G., SASAKI, A., AKIYAMA, T., ISHIKAWA, T., KISHIMOTO, K., NISHIYAMA, A., MATSUMURA, T. (2001). *A radiologic analysis of dentigerous cysts and odontogenic keratocysts associated with a mandibular third molar.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 91: 743-750.
- ÜSTÜNER, E., FITOZ, S., ATASOY, C., ERDEN, I., AKYAR, S. (2003). *Bilateral maxillary dentigerous cysts: A case report.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 95: 632-635.
- VOORSMIT, R.A.C.A., STOELINGA, P.J., VAN HAELETS, U.J.G. (1981). *The management of keratocysts.* J. Max Fac Surg. 9: 228-236.
- VOORSMIT, R.A.C.A. (1984). *The incredible keratocysts.* MD Dissertation, University of Nijmegen. Naarden, Los Printers. (Alınmıştır : SHEAR, M. (1992). Cyst of the Oral Region. 3rd ed. Oxford: Wright, Butterworth-Heinemann.)
- VUHAHULA E., NIKAI, H., IJUHIN, N. (1993). *Jaw cysts with orthokeratinization: Analysis of 12 cases.* J Oral Pathol Med. 23: 184- 189.
- WOOLGAR, J.A., RIPPIN, J.W., BROWNE, R.M. (1987a). *A comparative histological study of odontogenic keratocyst in basal cell naevus syndrome and control patients.* J Oral Pathol. 16: 75-80.
- WOOLGAR, J.A., RIPPIN, J.W., BROWNE, R.M. (1987b). *The odontogenic keratocyst and its occurrence in the nevoid basal cell carcinoma syndrome.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 64: 727-730.
- WORRALL, S.F. (1992). *Recurrent odontogenic keratocyst within temporal muscle.* Brit J Oral and Maxillofac Surg. 30: 59-62.
- WRIGHT, J.M. (1981). *The odontogenic keratocyst: orthokeratinize variant.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 51: 281- 286.

YILDIZ, E. (1999). *Odontojenik keratokistlerdeki nükleer morfolojik değişikliklerin biyolojik davranışları üzerine etkisi.* Doktora Tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

YOSHIDA, H., ONIZAWA, K., YUSA, H. (1996). *Squamous cell carcinoma arising in association with an orthokeratinized odontogenic keratocyst: a report of case.* J Oral and Maxillofac Surg. 54: 647-651.