

HIV NEGATİF BİREYLERİN DENTAL FOLİKÜLLERİNDE PATOLOJİK DEĞİŞİM RİSKİ AÇISINDAN HSV1, HSV2, HPV, HPV16, EBV VE HHV8 MARKIRLARININ ARAŞTIRILMASI

INVESTIGATION OF HSV1, HSV2, HPV, HPV16, EBV AND HHV8 MARKERS IN TERMS OF THE PATHOLOGICAL CHANGES IN DENTAL FOLLICLES OF HIV NEGATIVE PERSONS

Serap KESKİN TUNÇ¹, Cennet Neslihan EROĞLU¹, Sevinç ŞAHİN²

¹ Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD, Diş Hekimliği Fakültesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van, Türkiye

² Tıbbi Patoloji AD, Tıp Fakültesi, Bozok Üniversitesi, Yozgat, Türkiye

Cite this article as: Keskin Tunç S, Eroğlu CN, Şahin S. Investigation of HSV1, HSV2, HPV, HPV16, EBV and HHV8 Markers in Terms Of the Pathological Changes in Dental FollICLES of HIV Negative Persons. Med J SDU 2019; 26(1): 16–21.

Öz

Giriş

Literatürde çeşitli virüslerin ağız kanserlerinin patogeneğinde rol alabileceği öne sürülmektedir. Ancak bu konu henüz tam olarak açıklanamamıştır. Bu çalışmanın amacı; gömülü diş foliküllerinde olası prekanseröz viral markirlerin (HPV, HHV8, HSV1, HSV2, and EBV) varlığını araştırmaktır.

Materyal ve Metod

18 yaşından büyük 100 gönüllü hasta araştırmaya dahil edildi. Gömülü diş çekimi sonrasında diş folikülü çıkartılarak %10'luk formaldehit içinde fikse edildi. Histopatolojik ve immünohistokimyasal araştırma için HPV (HPV8, HPV11 ve HPV18), p16 (HPV16), HHV8, HSV1, HSV2, EBV antikorları kullanılmıştır. Ayrıca immünohistokimyasal sonuçların klinikopatolojik veriler (yaş, cinsiyet ve sigara içme durumu) ile ilişkisi Ki-Kare Testi ile değerlendirilmiştir. 55 erkek ve 45 kadın araştırmaya dahil edilmiştir.

Bulgular

Araştırmaya katılan hastaların yaşları 17-56 (ortalama: 25) arasındadır. Elde edilen örneklerde histopatolojik olarak inflamasyon, granülasyon dokusu ve psödöepitelyomatöz hiperplazi varlığı araştırıldı. Ör-

neklerin hiç birinde displazi veya neoplaziye rastlanmadı. İmmünohistokimyasal boyamada ise %62 oranında p16, %32 oranında EBV ve %26 oranında HSV1 pozitiflik saptanmıştır. Tüm vakalarda HPV, HSV2 ve HHV8 immünonegatifdir. Bu bilinen diş folikülünde p16, EBV ve HSV1 varlığını gösteren ilk çalışmadır.

Sonuç

Gömülü diş foliküllerinin, incelenen virüslerin tropizmi için uygun bir rezervuar olduğunu söyleyebiliriz. Herhangi bir displazi veya neoplastik değişim tespit edilmemesine karşın viral etkilerin (özellikle p16 ve EBV için) uzun süre gömülü kalan dişlerde displazi ve neoplazm için tehdit olarak kabul edilebilir. Sonuç olarak olası viral onkogenezi önlemek için gömülü kalan dişlerin çekimi ve sonrasında tüm foliküllerin histopatolojik incelenmesi önerilir.

Anahtar Kelimeler: Dental folikül, HPV, p16, HSV1, HSV2, EBV, HHV8.

Abstract

Objective

Several viruses have been suggested to play a role in the pathogenesis of oral cancers in the literature. However, this issue has not yet been clarified. The

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: serapkeskin0165@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 28.02.2018 • Kabul tarihi/Accepted Date: 30.05.2018

©Copyright 2018 by Med J SDU - Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

©Telif Hakkı 2018 SDÜ Tıp Fak Derg - Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

aim of this study is to investigate the presence of possible precancerous viral markers (HPV, HHV8, HSV1, HSV2 and EBV) in the impacted teeth follicles.

Material and Method

100 patient aged 18 years or older was included in the study. Following the tooth extraction, the dental follicle was removed and fixed in 10% formaldehyde. HPV (HPV 8, HPV 11 and HPV 18), p16 (HPV 16), HHV8, HSV1, HSV2 and EBV antibodies were used for histopathological and immunohistochemical studies. In addition, the immunohistochemical results were evaluated by Chi-square test in relation to clinicopathological information (age, sex and smoking status). Total of 55 men and 45 women were included in the survey.

Results

The age of the patients who participated in the study ranged between 17 and 56 (mean: 25). Histopathologically, inflammation, granulation tissue and pseu-

doepitheliomatous hyperplasia were investigated. No dysplasia or neoplasm was found. Immunohistochemical staining showed p16% 62, EBV 32% and HSV-1 26% positivity. In all cases HPV, HSV2 and HHV-8 are immunonegative. It is the first study to show the presence of HPV 16, EBV and HSV1 in dental follicles.

Conclusion

We can claim that these viruses can act as reservoirs to show tropism in dental follicles. Although dysplasia or neoplastic changes were not detected in this study, viral effects (especially for HPV16 and EBV) may be seen as a threat leading to dysplasia and neoplasia in long term impacted wisdom teeth. As a result, for the possible viral oncogenesis and tumorigenesis, the impacted teeth should be removed and histopathologic examination of all follicles should be performed.

Keywords: Dental follicle, HPV, p16, HSV1, HSV2, EBV, HHV8.

Giriş

Gömülü yirmi yaş dişleri, alt ve üst çenelerde bulunan ve çekimi en sık yapılan dişlerdir.¹ Bu dişler belirti vermeden yıllarca ağızda kalabildikleri gibi bazen komşu dişlerde rezorpsiyon, ağrı, enfeksiyon, kist ve tümör gibi patolojilere yol açabilmektedir.² Semptom vermeyen gömülü dişlerin çekiminin gerekliliği konusunda halen fikir birliğine varılamamıştır. Radyolojik olarak perikoronar aralığın 2.5 mm' den az olduğu gömülü dişler asemptomatik olarak kabul edilmesine rağmen yapılan histolojik çalışmalar asemptomatik gömülü yirmi yaş dişlerin perikoronar dokularında patolojik değişikliklerin olabileceğini göstermektedir.³

Oral mukozada oluşan malign ve premalign lezyonların etiyolojisinde bazı virüslerin de adı geçmektedir. Bunlardan Human Papilloma Virüs (HPV) ve bir alt grubu olan Human Papilloma Virüs-16 (p16)'nın baş boyun bölgesinde görülen epitelyal displazi ve skuamoz hücreli karsinomanın patogenezinde önemli bir etkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.⁴ Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) HPV alt tiplerini; insanlar için karsinojenik tip (p16, 18), yüksek olası karsinojenik tip (HPV31, 33) ve düşük olası karsinojenik tip (p16, 18, 31 ve 33 dışındaki diğer tipler) olarak sınıflandırmaktadır.⁵ Epstein-Barr Virüs (EBV) ise enfeksiyöz monolükleaz hastalığının ana etkeni olup, çift sarmallı bir DNA virüsüdür. EBV'nin iki tipinden biri olan EBV Tip- 1, B lenfositleri enfekte etmekte daha aktif bulunduğu onkojenik potansiyeli olduğu savunulmaktadır.⁶ Herpesviridae ailesinden Herpes Simplex Virüs-1 (HSV1)'in ağızda lezyon

oluşturduğu ve Herpes Simplex Virüs-2 (HSV2)'nin genital bölgede prekanseröz lezyon oluşturduğu bilinmektedir.⁷ HHV8 ise lenfositlerde latent enfeksiyon gelişimine, hücre proliferasyonuna sebep olan ve kanserle (Kaposi sarkom) ilişkisi olduğu iddia edilen başka bir virüstür.^{8,9}

Literatür incelendiğinde genetik ve çevresel faktörlerin gelişim patogenezinde rollerinin araştırıldığı çok sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Fakat incelenen çalışmalar içinde gömülü diş foliküllerinde viral etkinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada asemptomatik gömülü dişlerin foliküllerinde viral ve çevresel faktörlerin ilişkisi ve potansiyel patolojik rollerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Yaşları 18-60 arasında olan asemptomatik gömülü dişlerine profilaktik olarak çekim endikasyonu konmuş HIV negatif 300 hastadan örnekler alınmıştır. Bu örneklerden dosya numarasının sonu çift rakamla biten 100 hasta rastgele seçilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; çekim endikasyonu konmuş asemptomatik yirmi yaş dişlerinin olması, sağlıklı ASA1 gönüllüler olması (Amerikan Anestezi Derneğine göre sınıf 1 bireyler; çalışmada kullanılacak ilaçlara alerji olmaması; hastaların hamile olmaması ve/veya emzirmemesi, herhangi bir sistemik ilaç kullanmaması), radyografra perikoronar aralığın 2,5 mm'den az olması olarak belirlendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, sistemik durumu, sigara kullanma durumları,

çekilen dişin ağız ortamıyla olan ilişkileri (tam ya da yarı gömülü olma) kaydedildi.

Standart cerrahi diş çekim prosedürlerine uyularak diş çekimleri yapıldı. Perikoronar folikül tek parça halinde, zedelenmeden çıkarıldı. Dental folliküller %10'luk nötral formalin solüsyonuna alınarak histopatolojik ve immünohistokimyasal incelemeye gönderildi. Doku örnekleri patoloj tarafından histopatolojik ve immünohistokimyasal inceleme için hazırlandı ve lamlara aktarıldı. Elde edilen 9 lamdan biri otomatize lam boyama cihazında hematoksil-eozin (HE) ile boyandı. Kalan 6 lam otomatize immünohistokimya boyama cihazında (Leica Bond Max) HPV (tip 6, 11, 18) (NCL-HPV-C4), p16^{INK4a} (ACR3007 A, C, Biocare medical), EBV (NCL-EBV-CS1-4), HSV1 (NCL-HSV-1), HSV2 (NCL-HSV-2), HHV8 (NCL-HHV8-LNA, Novocastra) proteinlerine karşı geliştirilmiş antikorlar ile pozitif eksternal kontroller kullanılarak boyandı. HE boyalı kesitler benign ve malign histopatolojik bulgular açısından ışık mikroskobu altında incelendi. Histolojik kesitler aktif ve kronik inflamasyon açısından da değerlendirildi.

İmmünohistokimyasal Boyamanın Değerlendirilmesi

Dental folikül epitelinde HSV1, HSV2, HPV (HPV6, HPV8, HPV11) ve HHV8 için nükleer boyanma, EBV için sitoplazmik ve membranöz boyanma ve p16 için nükleer ve/veya sitoplazmik boyanma "pozitif" olarak değerlendirildi. Boyanma izlenmeyen olgular söz konusu antikorlar açısından "negatif" kabul edildi.

İstatistiksel Yöntem

Çalışmada sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yapılmıştır. Gruplar ile kategorik değişkenler arasın-

daki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi yapılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (ver.20) paket programı kullanılmıştır.

Bulgular

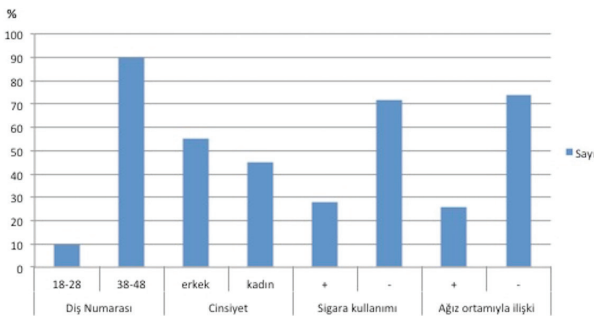
Çalışmada yaş ortalaması 24.71 olan yaşları 18-56 arasında değişen, 45'i kadın 55'i erkek 100 hastanın asemptomatik gömülü/yarı gömülü diş folikülleri incelenmiştir. Hastaların %28'i sigara kullanan, %72'si sigara kullanmayan bireylerdir. İncelenen foliküllerin %10'u üst, %90'ı alt 20 yaş diş folikülüdür. Çalışmaya dahil edilen 20 yaş dişlerinin 26'sı ağız ortamına açık iken, 74'ü tamamen kapalıdır (Şekil 1).

İncelenen gömülü diş foliküllerinin %62'sinde HPV-16, %32'sinde EBV ve %26'sında HSV1 pozitif boyanma gözlemlendi. HPV karma boya (HPV6, HPV11, HPV18), HSV2 ve HHV8 markırları için hiçbir preparatta pozitif boyanma gözlenmedi (Şekil 2).

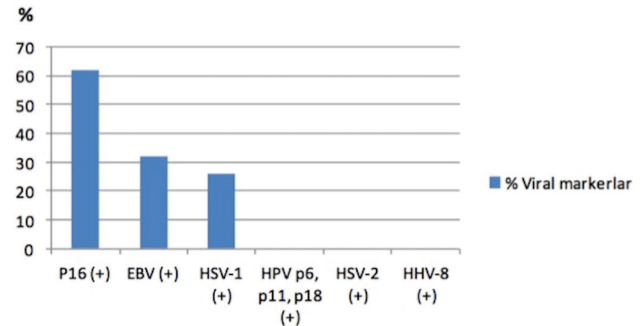
Pozitif çıkan viral markırların cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde; yalnızca p16'nın pozitifliğinin cinsiyete göre değerlendirilmesinde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Genel olarak erkeklerde viral markırların pozitif boyanma oranı kadınlardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0.042).

HSV1 ile p16 arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiş olup (p=0.022), HSV1 pozitif boyanan 18 kişi aynı zamanda p16 pozitif boyanma göstermiştir (Tablo 1).

Tüm markırlar sigara içme, gömülü dişin ağız ile ilişki durumuna göre değerlendirilmiştir. HSV1 ve EBV markırlarının gömülü dişin ağız ortamı ile ilişkisi arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir. Ağız ortamıyla ilişki p16 pozitifliğine göre değişmektedir ve bu değişim istatistiksel olarak önemlidir (p=0.022). Ağız orta-

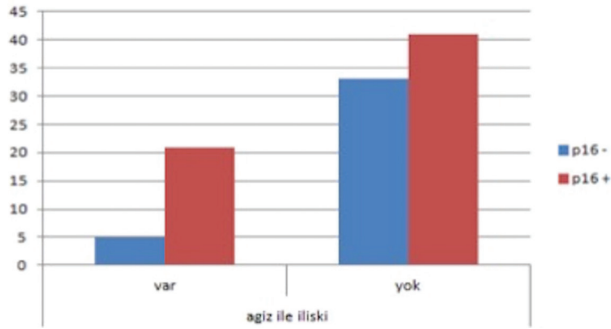


Şekil 1. Çalışmaya dahil edilen gruplar: diş numaraları, cinsiyet, yaş, sigara kullanımı, gömülü / yarı gömülü durumu



Şekil 2. Viral Markırların Dental Folliküllerde Görülme Oranları

mıyla ilişkisi olan dişlerin p16 pozitifliği daha yüksek bulunmuştur. (Şekil 3).



Şekil 3. P16 ve Gömülü Dişin Ağız Ortamı ile İlişkisi Arasındaki İlişki

	HSV-1			HPV-16			EBV		
	-	+	p.	-	+	p.	-	+	p.
HSV-1	-	74		33	41	,022 #	54	20	,072 #
	+		26	5	21		14	12	
HPV-16	-	33	41	,022 #	38		27	11	,608 #
	+	5	21		62		41	21	
EBV	-	54	20	,072 #	27	11	,608 #	68	
	+	14	12		41	21		32	

Tablo 1. Viral Markırların Birbirleriyle Olan İlişkisi

Tartışma

Doku örneklerinin hiçbirinde neoplazi ya da displaziye rastlanmamış olup kronik inflamasyon dışında herhangi bir proliferasyon bulgusu tespit edilmemiştir.

Yapılan bazı çalışmalarda sigara ve alkol gibi çevresel faktörlerin HPV'yi aktive ederek kanser oluşumunu tetiklediği bildirilmiştir.^{10,11} Bu çalışmada ise sigara ve çalışılan tüm virüs tipleri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Sigara içen ve içmeyen bireylerin eşit dağılım göstermemesi ulaştığımız sonuç üzerinde etkili olmuş olabilir. Sigara içen bireylerin günlük kullanım miktarlarının da bu ekspresyonlar üzerindeki etkisi ayrıca incelenmesi gereken bir konudur.

Literatürde HPV nin yüksek risk grubu sayılan tiplerinden olan p16 ve HPV18'in ekspresyonu, oral skuamöz hücreli karsinom, ameloblastoma açısından risk faktörü olarak ele alınmaktadır.⁴ Yüksek risk grubundaki HPV tipleri premalign lezyonlarda bile faz-

la oranda gösterilebilmektedir.¹² P16 ve HPV18 gibi yüksek risk grubu olan virüslerde bulunan bir protein olan E6, p53 süpressör genini (oral skuamöz hücreli karsinomda, baş boyun ve ağız kanserlerindeki değişimlere maruz kaldığı bilinen bir tümör baskılayıcı genini) inaktive etmektedir. HPV16 ve HPV18 gibi yüksek riskli HPV tiplerinin E6 proteini, düşük riskli HPV tiplerinin E6 proteinine kıyasla p53'e daha büyük bir afinite gösterir. Düşük risk HPV'lerdeki (örneğin HPV6, HPV11 gibi) E6 proteini hücre degradasyonu oluşturma yeteneğine sahip değildir.¹³ Bu çalışmada alt ve üst gömülü yirmi yaş diş foliküllerinde p16, EBV, HSV1, immünopozitifliği ve bunların bir arada görülebildiği tespit edilmiştir. Ek olarak literatürde HPV-16 pozitif boyanmasının kanser gelişimiyle ilgili kesin bir bilgi vermediğini ve sağlıklı dokularda bile % 2.4 pozitif boyanma görülebildiğini savunan raporlar da mevcuttur.¹⁴

Çalışmamızda herhangi bir proliferatif değişikliğe rastlanmamış olmasına rağmen, bu üç markırın (p16, EBV ve HSV1) birlikte tespiti dokuların proliferatif prognozu açısından düşündürücüdür. Çalışmada yüksek karsinogenik etkili bir diğer HPV tipi olan HPV18 hiçbir örnekte ekspresyon göstermemiştir. Oral mukozanın premalign ve malign lezyonlarında HPV18 in p16 ile birlikte ekspresyon göstermesi ırklara göre hatta aynı ırkın farklı coğrafik bölgelerine göre farklılık gösterebilmektedir. Bu çalışmada da çalıştığımız dokularda p16 görülmesine rağmen HPV18 görülmemesinde dokularda proliferasyona rastlanmamış olmasından kaynaklanabilir. Proliferasyon gösteren dokularda her iki markırın da birlikte tespit edilme oranı daha yüksek rapor edilmiştir.¹⁵ Ayrıca çalışılan popülasyon ırk açısından da her iki markırın birlikte ekspresyonuna elverişli bir örneklem oluşturmamış olabilir. Düşük risk grubunda olan HPV6 ve HPV11 örneklerin hiçbirinde ekspresyon göstermemiştir. Birey sayısı artırılarak yapılacak bir çalışmada HPV'nin birlikte ekspresyon görülebilecek alt tiplerinde (HPV6, HPV11, HPV18) ko-ekspresyon görülebilir.

P16 pozitifliği ve yaş arasındaki ilişki açısından farklı sonuçlar sunan çalışmalar mevcuttur.^{16,17} Bununla birlikte farklı HPV tipleri ile ne yaş ne de cinsiyet arasında bir ilişki olmadığı sonucuna ulaşan raporlar da vardır.¹⁸ Bu çalışmada ise p16 ve cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki tespit edilirken yaş ile herhangi bir HPV alt tipi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Erkeklerde p16 pozitifliği kadınlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Sonuçlarımız literatürle uyumludur¹⁹ ve erkekler p16'nın sebep olabileceği tüm kanser veya prekanseröz lezyonlar için daha fazla risk altındadır.

B-lenfositler üzerindeki rolü dolayısıyla onkojenik süreçteki potansiyel şüpheli konumu tanımlanmış olan EBV; lenfoma, nazofarengeal karsinom, oral skuamoz cell karsinomunun gibi olgulara sebep olarak gösterilebilmektedir.^{6,20} EBV'nin kanser olgularından başka doku yıkımı gözlenen periodontitis vakalarının da yaklaşık yarısında pozitif olduğu tespit edilmiştir. ²¹ Bu çalışmada da benzer şekilde örneklerin % 32' sinde EBV tespit edilmiştir. EBV incelenen dokuda proliferasyon var ise tümör gelişimi için şüpheli bir etken olabilir fakat bizim çalışmamızda proliferasyon olmaksızın EBV ve diğer tümör markırlarında görülen pozitif sonuç onkojenik süreç için, EBV ve tümör markırlarının varlığından çok daha kompleks bir işleyişin olduğunu desteklemektedir.

EBV tespit edilen vakaların %28'inde aynı zamanda HSV1 ve p16'da da ko-ekspresyon gözlenmiştir. HSV1 pozitif olanların % 35'i, p16 pozitif olanların da %14.5'i aynı zamanda EBV pozitif olarak bulunmuştur. Özellikle HSV1 tespit edilen olgularda EBV'nin de araştırılması patolojik olasılıkları değerlendirmek için faydalı olabilir. HPV16 ve EBV salgı ve gingival dokuları rezervuar olarak kullanarak gen tropizmine neden olmaktadır.²² Yani ilerdeki olası bir tümör patogenezi için bu virüslerle enfekte olan bireylerde negatif bir kazanım söz konusu olmaktadır. Küçük bir vaka grubunda (n=20) yapılan çalışmada HIV negatif ve HIV pozitif vakalarda eşit oranda EBV pozitifliği tespit edilmiştir.²³ Bizim çalışmamızda da tamamı HIV negatif olan 100 bireyde EBV'nin 1/3 oranında pozitif olduğu ve bu sonucun literatürle uyumlu olduğu belirlenmiştir. P16, HIV, HSV1 ile enfekte olan ve immün yetmezliği bulunan hastalarda EBV'nin de görülebileceği bilinmeli ve takip ve tedavi yaklaşımı buna göre düzenlenmelidir.

Günümüzde HSV1 onkolitik stratejide popülerlik kazanmaktadır.²⁴ Skeate ve ark.²⁵ çalışmalarında HSV1 ve HSV2 ile HPV-16'nın kanser etyolojisindeki rollerine açıklama getirmiş ve HSV enfeksiyonunda keratinositlerin p16 enfeksiyonuna daha duyarlı olduğunu göstermişlerdir. Aynı zamanda HSV1 ile pozitif boyanan örneklerin % 69'unda HPV16'nın da pozitif boyanma gösterdiğini belirtmişlerdir. Bu sonuç Skeate ve ark.²⁵ bulduğu HSV1'in varlığında p16 enfeksiyonuna daha yakınlık görüleceği sonucunu desteklemektedir. HSV2 ise hiçbir örnekte pozitif boyanma göstermemiştir. HSV tiplerinin patolojik potansiyeli ve prognoz açısından literatür halen zayıftır.

HHV8 de tıpkı EBV gibi, lenfositlerde latent enfeksiyon gelişimi, hücre proliferasyonu ve kanser gelişimiyle ilişkilendirilmektedir. Ayrıca HIV ile enfekte olanların 1/3 'ünde ve kaposi sarkomlu hastaların % 80

inde HHV8 pozitif boyanmaktadır.^{26,27} Mardirossian ve ark.²⁸ periodontitisli hastalarda yaptığı çalışmada HIV pozitif hastaların %24 ünde HHV8'e rastlarken, HIV-negatif hastalarda HHV8'e rastlanmamıştır. Buna karşın HHV8'in HIV negatif olgularda da pozitif bulgu verdiğini savunan araştırmacılar vardır.⁹ Yaptığımız çalışmaya katılan hastalar HIV negatif olup HHV8'e hiçbir vakada rastlanmamıştır. HHV8, HIV gibi immün sistem bozukluklarına neden olabilecek durumlarda konağı enfekte etme potansiyeli yüksek virüslerden biri olduğu için bu şekilde bir sonuç gözlenmiş olabilir. Araştırmayı kısıtlayan koşullardan biri maliyeti nedeniyle hasta popülasyonunun sınırlı tutulmasıydı. 300 hastanın tamamının histopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirilmesi yapılabilsaydı daha farklı sonuçlar çıkabilirdi. Bu tür araştırmaların örnek sayısının artırılarak ve ileri tetkik yöntemleriyle (örn. PCR ile) desteklenerek tekrar değerlendirilmesinin iyi olacağı düşüncesindeyiz.

Bu çalışma limitleri dahilinde; p16 ile enfekte birey sayısı çalışılan popülasyonda oldukça yüksektir. P16 erkeklerde daha fazla gözlenmiştir, dolayısıyla p16'nın neden olabileceği tüm patolojilerde erkekler daha fazla risk altındadır. HSV-1 tespit edilen olgularda HPV16 ve EBV'nin araştırılması patolojik olasılıkları değerlendirmek için faydalı olabilir. Çalışmaya katılan tüm bireyler HIV negatif olup hiçbirinde HHV8 tespit edilmemiştir. Yarı gömülü dişlerin de patogenezi süreci tıpkı tam gömülü dişler gibi değerlendirilmelidir. Viral ve genetik etkenli onkogenezi önlemek için gömülü kalan dişlerin çekimi ve foliküllerin histopatolojik incelemesi atlanmamalıdır.

Bilgilendirme

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu (13032014/07) tarafından onaylanmış ve tüm aşamaları Helsinki Bildirgesinin koşulları sağlanarak gerçekleştirilmiştir. Katılımcılar, çalışmanın başında yazılı bilgilendirilmiş onam vermişlerdir.

İstatistiki değerlendirmeler için Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biostatistik Bölümünden Sadi Elasan'a teşekkür ederiz.

Çalışma, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Başkanlığı tarafından (2014-SBE-D014) desteklenmiştir.

Kaynaklar

1. Adelsperger J, Campbell JH, Coates DB, Summerlin DJ, Tomich CE (2000). Early soft tissue pathosis associated with impacted third molars without pericoronal radiolucency. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology Oral Endodontics. 2000; 89(4):402-406.

2. Adeyemo WL. Do the pathologies associated with impacted lower third molars justify prophylactic removal? A critical review of literature. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology Endodontic*. 2006;102:448-452.
3. Leitner C, Hoffmann J, Kröber S, Reinert S. Low-grade malignant fibrosarcoma of the dental follicle of an unerupted third molar without clinical evidence of any follicular lesion. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2007;35:48-51.
4. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, Zahurak ML, Daniel RW, Viglione M, Symer DE, Shah KV, Sidransky D. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(9):709-20.
5. Chen G, Stenlund A. The E1 initiator recognizes multiple overlapping sites in the papillomavirus origin of DNA replication. *J Virol*. 2001;75(1):292-302.
6. Slots J, Saygun I, Sabeti M, Kubar A. Epstein-Barr virus in oral diseases. *J Periodontol Res*. 2006;41(4):235-44. Review.
7. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK. *Oral Pathology Clinical Pathologic Correlations*. 4th ed., Saunders, St. Louis, 2003; p. 1-11.
8. Pérez CL, Tous MI, Zala N, Camino S. Human herpesvirus 8 in healthy blood donors, Argentina. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(1):150-1.
9. Becker G, Bottke D. Radiotherapy in the management of Kaposi's sarcoma. *Onkologie*. 2006;29(7):329-33
10. Reyes M, Rojas-Alcayaga G, Pennacchiotti G, Carrillo D, Muñoz JP, Peña N, Montes R, Lobos N, Aguayo F. Human Papillomavirus infection in oral Squamous cell carcinomas from Chilean patients. *Experimental and Molecular Pathology*. 2015;6(99,1):95-99.
11. Elamin F, Steingrimsdottir H, Wanakulasuriya NJ, Tavassoli M. Prevalence of human papillomavirus infection in premalignant and malignant lesions of the oral cavity in U.K. subjects: a novel method of detection. *Oral Oncology*. 1998;34:191-197.
12. Ostwald C, Rutsatz K, Schweder J, Schmidt W, Gundlach K ve Barten M. Human Papillomavirus 6/11, 16 and 18 in oral carcinomas and benign oral lesions. *Medical Microbiology and Immunology*. 2003;192:145-148.
13. ortugal LG, Goldenberg JD, Wenig BL ve Ferrer KT. Human papilloma expression and p53 gene mutations in squamous cell carcinoma. *Archives of Otolaryngology Head Neck Surgery*. 1997;123:1230-1234.
14. Lambropoulos AF, Dimitrakopoulos J, Frangoulides E, Katopodi R, Kotsis A, Karakasis D. Incidence of human papillomavirus 6, 11, 16, 18 and 33 in normal oral mucosa of a Greek population. *European Journal of Oral Science*. 1997;105: 294-297.
15. Balaran P, Nalinakumari KR, Abraham E, Balan A, Hareendran NK, Bernard HU, Chan SY. Human papillomaviruses in 91 oral cancers from Indian betel quid chewers--high prevalence and multiplicity of infections. *Int J Cancer*. 1995;61(4):450-4.
16. Lazzari CM, Krug LP, Quadros OF, Baldi CB, Bozzetti MC. Human papillomavirus frequency in oral epithelial lesions. *Journal of Oral Pathology Medicine*. 2004;33:260-265.
17. Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, Klusmann JP, Lee JH, Wang DH, Haugen TH, Turek LP. Age, sexual behavior and human papillomavirus infection oral cavity and oropharyngeal cancers. *International Journal of Cancer*. 2004;108:766-772.
18. Antonsson A, Neale RE, Boros S, Lampe G, Coman WB, Pryor DI, Porceddu SV, Whiteman DC. Human papillomavirus status and p16(INK4A) expression in patients with mucosal squamous cell carcinoma of the head and neck in Queensland, Australia. *Cancer Epidemiology*. 2015;39(2):174-181.
19. Rosen BJ, Walter L, Gilman RH, Cabrera L, Gravitt PE, Marks MA. Prevalence and correlates of oral human papillomavirus infection among healthy males and females in Lima, Peru. *Sex Transm Infect*. 2015;8:14.
20. Polz-Gruszka D, Morshed K, Stec A, Polz-Dacewicz M. Prevalence of Human papillomavirus (HPV) and Epstein-Barr virus (EBV) in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in south-eastern Poland. *Infect Agent Cancer*. 2015;12(10):37.
21. Klemenc P, Skalerič U, Artnik B, Nograšek P, Marin J. Prevalence of some herpesviruses in gingival crevicular fluid. *Journal Clinical Virology*. 2005;34(2): 147-152.
22. Cassai E, Galvan M, Trombelli L, Rotola A. HHV-6, HHV-7, HHV-8 in gingival biopsies from chronic adult periodontitis patients. A case-control study. *Journal of Clinical Periodontology*. 2003;30(3):184-191.
23. Madinier I, Doglio A, Cagnon L, Lefèbvre JC, Monteil RA. Epstein-Barr virus DNA detection in gingival tissues of patients undergoing surgical extractions. *British Journal Oral Maxillofacial Surgery*. 1992;30(4):237-243.
24. Kuruppu D, Tanabe KK. HSV-1 as a novel therapy for breast cancer meningeal metastases. *Cancer Gene Ther*. 2015;22(10):506-8.
25. Skeate JG, Porras TB, Woodham AW, Jang JK, Taylor JR, Brand HE, Kelly TJ, Jung JU, Da Silva DM, Yuan W, Kast WM. Herpes Simplex Virus downregulation of secretory leukocyte protease inhibitor enhances Human Papillomavirus type 16 infection. *J Gen Virol*. 2015;11:10.
26. Schwartz RA. Kaposi's sarcoma: an update. *J Surg Oncol*. 2004;87(3):146-51.
27. Régulier EG, Reiss K, Khalili K, Amini S, Zagury JF, Katsikis PD, Rappaport J. T-cell and neuronal apoptosis in HIV infection: implications for therapeutic intervention. *Int Rev Immunol*. 2004;23(1-2):25-59.
28. Mardirossian A, Contreras A, Navazesh M, Nowzari H, Slots J. Herpesviruses 6, 7 and 8 in HIV- and non-HIV-associated periodontitis. *Journal of Periodontal Research*. 2000;35(5):278-284.