

AĞIZ, DIŞ VE ÇENE PATOLOJİLERİNİN KESİN TANISINDA İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ANALİZİN GEREKLİLİĞİ

The Necessity of Immunohistochemical Analysis for Definitive Diagnosis of Oral and Maxillofacial Pathologies

Doç. Dr. Sıdıka Sinem Akdeniz *

Dt. Burak Bulmuş*

ÖZET

Oral kavite ve çene-yüz bölgesinde görülen patolojilerin ayırıcı tanısı prognozu belirleme, nüks etme eğilimini yorumlama ve doğru cerrahi tedavinin uygulanabilmesi açısından önemlidir. Oral patolojilerin tanısı klinik ve radyolojik özelliklerle ilişkili olsa da, kesin tanı histopatolojik incelemeye dayanmaktadır.

Bu retrospektif çalışma 2011-2017 yılları arasında Başkent Üniversitesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Bölümünde tedavi görmüş hasta verilerinin histopatolojik raporları üzerinden gerçekleştirildi. Çalışmaya toplamda 579 adet odontojenik ve odotojenik olmayan kist ve tumor vakası dahil edildi. Bu örnekler kist ve tümörün tipi, yaş, cinsiyet ve immünohistokimyasal boyama dağılımı açısından analiz edildi.

Kesin tanı için 20 (% 3) olguda immünohistokimyasal analiz gerektiği görüldü. Sitokeratin AE1 / AE3, S100, CD68 ve Ki-67'nin oral ve maksillofasiyal bölgedeki kist ve tümörlerin kesin tanısını koymada en çok tercih edilen immünohistokimyasal antikorlar olduğu belirlendi. Odontojenik kistlerin kesin tanısı için immünohistokimyasal analize gerek duyulmadığı belirlendi.

Anahtar kelimeler: odontojenik kist, odontojenik tümör, oral patoloji, immünohistokimyasal analiz

ABSTRACT

The differential diagnosis of pathologies in the oral cavity and jmaxillofacial region is important in determining prognosis, interpreting the tendency to relapse, and the correct surgical treatment. Although the diagnosis of oral pathologies is related to clinical and radiological features, the definitive diagnosis is based on histopathological examination.

This retrospective study was performed based on histopathological reports of patients treated in Başkent University Department of Oral and Maxillofacial Surgery between 2011-2017. A total of 579 cases of odontogenic and non-odontogenic cysts and tumors were included in the

* Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

study. These samples were analyzed for cyst and tumor type, age, sex and distribution of immunohistochemical staining.

Immunohistochemical analysis was necessary in 20 (3%) cases for definitive diagnosis. Cytokeratin AE1 / AE3, S100, CD68 and Ki-67 were found to be the most preferred immunohistochemical antibodies for the definitive diagnosis of cysts and tumors in the oral and maxillofacial regions. Immunohistochemical analysis was not necessary for the definitive diagnosis of odontogenic cysts.

Keywords: odontogenic cyst; odontogenic tumors, oral pathology; immunohistochemical analysis

GİRİŞ

Literatürde çene kemiğinde en sık görülen odontojenik kistlerden birisi olan dentigeröz kistten sekonder olarak gelişen mukoepidermoid karsinom gibi prognozu oldukça agresif tümör vakaları bildirilmiştir. (1) Bu sebeple tüm vücutta olduğu gibi oral ve maksillofasial bölgeyi ilgilendiren lezyonların ayrıntılı patolojik incelemesi ve yeterli cerrahi tedavileri hayati önem taşımaktadır.

Temel olarak oral kavite ve komşuluğundaki patolojiler odontojenik ve non odontojenik olarak köken aldığı dokuya göre iki ayrı kategoriye ayrılabilir. Bu bölgede en sık görülen patolojilerin başlıca ikisi kistler ve tümörler olmak üzere bunlarla birlikte tümör benzeri lezyonlar, pigmente lezyonlar ve fibroosseöz lezyonlar olarak sıralanabilir. Tümöral lezyonlar karakterine göre non-neoplastik ve neoplastik olabilir. (2) Oral kavite lezyonlarının klinik ve radyolojik özellikleri sıklıkla benzerlik gösterebilmektedir bu sebeple kesin tanı histopatolojik incelemeye dayanmaktadır.

Çene kistleri, tamamen veya kısmen epitelyal bir doku ile kaplanmış olan patolojik bir boşluk ile karakterize edilirler. Genellikle osmotik basınç sonucunda doku sıvısının intralezyonel artışıyla büyürler ve irin birikmesi sonucu oluşmazlar. Enfekte oldukları takdirde kistik sıvı irin formasyonu gösterebilir. (3)

Çenelerde görülen kistler 3 kritere göre sınıflandırılır:

- 1- Kist epitelinin (kist veya psödokist) varlığı veya yokluğu;
- 2- Kist oluşumuna neden olan patojenik mekanizma (gelişimsel veya inflamatuvar orijinli); ve
- 3- Kist oluşumunda rol oynayan dokular (odontojenik veya odontojenik olmayan). (3)

Odontojenik tümörler diş dokusunun geniş morfolojik çeşitliliğine uygun olarak köken aldıkları dokuya göre 3 sınıfa ayrılabilirler. Bunlar yalnızca epitelyal, yalnızca mezenkimal veya bu dokuların her ikisini içeren miks tümörler olabilir. Primer bir lezyon olarak gelişebilecekleri gibi odontojenik kist epitelinden sekonder olarak da gelişebilirler.(4) Ayrıca odontojenik epitelin çene kemiklerinde skuamoz hücreli karsinom ve primer intraosseöz karsinom gibi odontojenik olmayan malign tümörlere transformasyon potansiyeli bulunmaktadır. (5) Odontojenik keratokistler, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) Baş ve Boyun Tümörleri sınıflamasının 2017 yılında yapılan güncellemesinde, epitelyal odontojenik tümörler grubundan gelişimsel odontojenik kistler sınıfına yeniden alınmıştır. Bu çalışmada odontojenik keratokistlerin kist olarak sınıflandırılması tercih edilmiştir. (6) Non-odontojenik tümörler ise köken aldıkları dokuya göre epitelyal ve mezenşimal ya da lokalizasyonlarına göre santral ve periferik olarak gruplanabilirler. (6)

Bu çalışmanın amacı ağız ve çene bölgesinde farklı tipte odontojenik ve odontojenik olmayan kist ve tümöral lezyonların görülme sıklığını belirlemek; demografik verilerini incelemek ve histopatolojik değerlendirmelerde kesin tanı için immünohistokimyasal analizin gerekliliğini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Başkent Üniversitesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda cerrahi tedavileri yapılarak histopatolojik inceleme yapılmak üzere Başkent Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim dalına 2011-2017 yıllarında gönderilen odontojenik ve nonodontojenik kist ve tümör vaka raporları retrospektif olarak değerlendirildi. Bu süre zarfında değerlendirilen toplam 579 biyopsi örneği odontojenik ve odontojenik olmayan kist ve tümörler olarak sınıflandırıldı.

Bu örnekler patolojinin tipi, yaş, cinsiyet dağılımı ve immünohistokimyasal analiz gerekliliği açısından değerlendirildi ve demografik veriler elde edildi. Ağız ve çene bölgesinde histopatolojik kesin tanıyı koyabilmek için kullanılmasına ihtiyaç duyulan immünohistokimyasal belirteçler ayrıca değerlendirildi.

BULGULAR

579 hastanın cinsiyet dağılımı 400 erkek hasta ve 179 kadın hasta şeklindeydi. Ağız ve çene bölgesi patolojilerinde erkek kadın oranının 2,23 olduğu belirlendi.

Hastaların yaşları 3 ile 90 yıl arasında değişmekteydi, 69 (% 12) pediatrik ve 510 (% 88) erişkin hasta olduğu belirlendi.

Olguların 179 (% 31) periferik yerleşimli ve 400 (%69)'u santral yerleşimli olduğu tesbit edilmiştir. Santral yerleşimli vakaların 168'i (% 42) mak-

sillada, 232'si (%58) mandibulada lokalize olmuştur. Lezyonların mandibulada maksilladan yaklaşık 1,5 kat daha fazla olduğu belirlendi. Ayrıca santral yerleşimli vakaların 172'si (% 43), gömülü bir dişle ilişkili olduğu görüldü.

Lezyonların 313 (%54) tanesi odontojeniktir ve 266 (%46) tanesi nonodontojeniktir. Patolojilerin 415 (%79) kadarı oral kavite ve komşuluğunda görülen kistik lezyonlar grubunda iken 164 (%21) vaka tümör grubundadır.

Kistik lezyonların 377'si odontojenik kist grubundayken 38 tanesi nonodontojenik kistlerdir. Nonodontojenik kistlerin en sık görülenleri sırasıyla mukosel, muköz retansiyon kisti ve nazopalatin kanal kisti olarak belirlenmiştir.

En sık görülen kist türü 203 vaka sayısı ile radiküler kistlerdir. Radiküler kistlerin erkek ve kadınlarda görülme oranı 1,37: 1 dir ve ortalama yaş 41 (dağılım 11-82) olarak belirlenmiştir.

En sık karşılaşılan ikinci kist tipi dentigeröz kist olup, 98 vaka belirlenmiştir. Dentigeröz kistlerin erkek ve kadınlarda görülme oranı 2,32 : 1 dir ve ortalama yaş 36.8 olarak (dağılım 7-83 yıl) belirlenmiştir.

Odontojenik keratokistler en yaygın üçüncü odontojenik kist türüdür. Toplam 29 vaka (% 5) ve 42 yaş (dağılım 7-76 yıl) ortalamasına sahip olduğu belirlenmiştir. Odontojenik keratokistlerin erkek ve kadınlarda görülme oranı 1: 1,23 olarak belirlenmiştir.

Tümöral lezyonların 18 kadarı odontojenik tümörken 110 kadarı nonodontojenik tümördür. Odontojenik tümörlerin 4'ü epitelyal 10'u mezenşimal ve yine 4'ü miks tümördür. Odontojenik tümörlerin tipine göre yaş dağılımı çok farklılık göstermektedir. Non odontojenik tümörler arasında en sık görülen benign patolojiler sırasıyla skuamoz papilloma, fibrom ve osteoma

olarak sayılabilir. Non odontojenik tümörler arasında en sık görülen malign patoloji skuamoz hücreli karsinom olarak belirlendi.

Odontojenik tümörlerin tümü iyi huyludur. Non odontojenik tümörlerin 100'ü benign 10'u malign karakterlidir. Non odontojenik tümörlerin benign olanlarının yaş ortalaması 36,7 iken malign olanların yaş ortalaması 53,5 olarak belirlenmiştir ve bu lezyonların cinsiyet dağılımında kadın erkek oranı 0.38'dir.

İmmünohistokimyasal ekspresyon analizi ile diagnoz edilen 579 vaka arasından 20 (% 3) vaka bulunmaktadır. Sitokeratin AE1 / AE3, S100, CD68 ve Ki-67 tercih edilen immünohistokimyasal boyama antikorlarıdır. Kullanılan immunohistokimyasal boyama antikorlarının hangi patolojilerin teşhisinde kullanıldığı Tablo 1'de belirtilmiştir.

Tablo 1. İmmunohistokimyasal antikorlar ve teşhis edilen lezyonlar. (CK: Sitokeratin)

CKAE1/ AE3	Odontojenik fibroma, miyofibrom
S100	Ameloblastom, mukus retansiyon kisti, adenoid kistik karsinoma, piyojenik granülom, miyofibrom, odontojenik miksonoma
CD68	Mukus retansiyon kisti, dev hücreli granüloma
Ki-67	Adenokistik karsinom, piyojenik granülom, miyofibroma

Kesin tanı için immunohistokimyasal analize ihtiyaç duyulan 20 vakanın 18'i tümöral lezyon olarak teşhis edilmiştir, kalan diğer 2 lezyon tükrük bezi kistleridir. Bu 20 vakanın sadece 5'i odontojenik kaynaklı patolojidir ve bu patolojilerin hepsi benign odontojenik tümörlerdir (odontojenik fibroma, odontojenik miksonoma, ameloblastoma).

TARTIŞMA

Herhangi bir oral patolojinin tedavisine başlamadan önce lezyonun bir kist

mi yoksa tümör mü olduğuna dair kesin bir tanımlama zor olabilmektedir. Doğru tanı bir kez belirlendikten sonra, lezyonu tamamen ortadan kaldıracak bir tedavi protokolü belirlenmelidir. Oral ve maksillofasiyal bölgedeki patolojilerin cerrahi tedavilerine karar verirken patolojik çene kırılmaları, nörolojik eksiklikler, estetik deformite, fonksiyon kaybı, lezyonun tekrarlama riski gibi durumlar göz önünde bulundurularak tedavi planlaması yapılmalıdır.

579 hasta üzerinde yapılan değerlendirmede en sık görülen odontojenik ve non-odontojenik kist ve tümörlerin demografik verileri ile ayrıntılı bilgi verilmeye çalışılmıştır. Yapılan analiz sonucunda en sık görülen patolojilerin yaş ve cinsiyet dağılımlarının literatür ile uyumlu olduğu sonucuna varılmıştır. (5-6)

Yapılan bu çalışmada oral ve maksillofasiyal bölge lezyonlarının teşhisi ile ilgilenen patoloğların lezyonun kesin tanısını koyabilmek için başvurdukları ek immunohistokimyasal analizlerle ilgili ayrıntılı bilgi verilmeye çalışılmıştır. Lezyonların teşhisinde, hangi tip immunohistokimyasal antikorların ne amaçla kullanıldığı belirlenmiştir.

İmmünohistokimyasal analizler çalışılan kistik ve tümöral lezyonların prognostik değerlendirmesinde ve ayırıcı tanıda faydalı olabilecek belirteçlerdir. Çalışmamızdaki immunohistokimyasal boyama yöntemleri ile kesin teşhisin koyulduğu vakalar ve bundan önce yapılan çalışmalar da göz önünde bulundurularak çenelerde görülen bu lezyonların immünohistokimyasal karakteristik özelliklerinin bilinmesi, yapılacak doğru teşhis, tedavi ve prognoz için hayati öneme sahip olduğu sonucuna varılmaktadır. (7)

Çok sayıda yapılan histopatolojik araştırma, sitokeratinlerin odontojenik epitel tanımlamak için kullanımının

başarılı ve güvenilir olduğunu göstermiştir. Bu nedenle odontojenik bir kökene sahip olduğundan şüphelenilen bazı neoplazmalar veya kistlerin tanısında sitokeratinler faydalı olmuştur. (8-9-10) Sitokeratin, epitelyal hücrelerin ana yapısal proteini olan bir ara filamenttir. Hemen hemen tüm epitel hücrelerin keratinleri hazırlama potansiyeline sahip olmasına rağmen, tamamen farklılaşmış durumda odontojenik epitel keratinize bir doku değildir. Odontojenik neoplazmalarda, sitokeratin kalıpları değişebilir ve kapsamlı şekilde incelenmelidir. (11) Sitokeratinler diş organının embriyonik gelişimine katılırlar bu nedenle odontojenik kist ve tümörlerin yapısında bulunurlar. (12-13) Keratinlerin ekspresyon modelleri, bir hücreyi epitelyal olarak tanımlamamızı ve ayrıca epitelyal farklılaşma sırasında farklı evreleri tanımlamamızı sağlamaktadır. (14) Bizim hasta grubumuzda patolojik inceleme sırasında odontojenik fibroma, granülasyon dokusu, osteonekroz ve miyofibrom lezyonlarının kesin teşhisinde sitokeratin AE1 / AE3 kullanımı tercih etmiştir. Bu sayede odontojenik tümörden şüphe edilen ve keratinizasyon gösterdiği düşünülen olgularda kesin tanı koymaya yardımcı olmuştur. Her ne kadar yapısında bulunsa da odontojenik kistlerin ayrımını yapmak için sitokeratin antikör incelemesine gerek duyulmamıştır.

Diş germinin ektomezankimal kısmının, bir yönden S100 proteini ile araştırmaya yönlendirilen nöral kret hücrelerinden kaynaklandığına inanılırken, diğer taraftan S100, odontojenik kist ve tümörlerin bağ dokusunun enflamatuar komponentinde Langerhans Hücrelerinin (LH) varlığı nedeniyle araştırılmaktadır. (15) Yürütülen bu çalışmada ameloblastoma, mukus retansiyon kisti, adenoid kistik karsinoma, piyojenik granülom, miyofibrom ve odontojenik mikroma gibi çok geniş bir sınıflamaya sahip odontojenik ve non-odontojenik oral pa-

toloji grubunun tanısı koymak için immünohistokimyasal boyamada S100 proteini kullanılması tercih edilmiştir.

CD68, bilinmeyen bir işlevi olan bir transmembran glikoproteinidir. Çok düşük bir dozda, çoğu hücre tipinde eksprese edilir, ancak doku makrofajları, monositleri, osteoklastlar ve histiyositler tarafından kuvvetle eksprese edilir. Dev hücreli lezyonların mononükleer hücrelerinin CD68 ekspresyonuna bakılarak kesin tanı konabilmektedir. (16) Bu çalışmadaki hasta grubunda da beklenen şekilde dev mononükleer hücrelerin ayırt edilebilmesi için CD68 sıklıkla dev hücreli granüloma teşhisi için kullanılmıştır. Ayrıca ayrımın yapılmasına yardımcı olmak adına 2 vakada muköz retansiyon kistinde de araştırılmıştır.

Ki-67 önemli bir nükleer proteindir. Bu protein hücre proliferasyonu ile ilişkilidir ve ribozomal RNA transkripsiyonuyla ilişkilidir. Ki-67'nin inaktivasyonu, rRNA sentezinin inhibisyonuna yol açar. Ki-67 tümörlerin prognozunu belirlemek ve radyoterapi sonrası nüks oranını belirlemek için çok önemlidir. (17)

Farklı çalışmalar, enfekte dentigeröz kistin proliferasyon belirteçlerinin ve antiapoptotik proteinlerin ekspresyonunun arttığını göstermiştir. (18-19) Enflamasyonun varlığı ile birlikte artan Ki-67 ekspresyonunun, dentigeröz kist gelişimine yol açtığını ve inflamasyonun çözülmesinden sonra dentigeröz kistin agresif olmayan klinik davranışını yansıtan lümenindeki artan ozmotik basıncın sonucuyla büyümeye devam ettiği belirtilmiştir. (18-19) Shear ve ark. (20) ve Li ve diğ. (21), Ki-67'nin oral kavitede görülen kistlere nazaran odontojenik keratokistlerin patogeneziindeki rolünün daha önemli olduğunu vurgulamış ve rekürrenste ana rolün Ki-67 belirteci ile yorumlanabileceğini raporlamışlardır. Yürütü-

len çalışmada dentigeröz kist ve odontojenik keratokist sayısı hatırı sayılır miktardadır ancak patolojik ayırımları kolay yapılabilmektedir bu nedenle immunohistokimyasal antikor analizine başvurulmamıştır. Bu lezyonların prognozunun diğer odontojenik ve non-odontojenik kistlerden daha agresif olduğu genel kabul görmüş bir bilgidir. (6) Literatür bilgisi göz önünde bulundurulduğunda bu odontojenik kistlerin prognozuna ve nüks takibine yönelik Ki-67 antikor takibi yapılması hekim tercihi ile düşünülebilir.

Bu çalışmada adenoid kistik karsinoma, piyojenik granülom ve myofibromun kesin tanısının konulmasında Ki-67 antikoruna ile immunohistokimyasal boyama yapılması tercih edilmiştir. (22) Non-odontojenik klinik prognozu agresif olan (karsinom gibi) ve olmayan patolojilerin hücresel proliferasyon potansiyellerini belirlemek amacıyla incelenmesi tercih edilmiştir.

SONUÇ

Bu çalışma, oral kavite ve komşuluğun da sık görülen kist ve tümörlerin yaş, cinsiyet ve lokalizasyon için öncelikleri olduğunu göstermektedir. Dahil edilen örneklerin sadece %3'ü çalışma popülasyonumuzda immunohistokimyasal boyamaya ihtiyaç duysa bile, immunohistokimyasal değerlendirmeler patolojik ayırıcı tanı için hayati öneme sahiptir. Tümöral lezyonların ayırıcı tanısında immunohistokimyasal analizlere gerek duyulurken kistlerin histolojik kesin tanılarındaki gerek olmadığı belirlenmiştir.

KAYNAKLAR

- 1- Ledesma-Montes C, Hernandez-Guerrero JC, Garcés-Ortiz M. Clinico-pathologic study of odontogenic cysts in a Mexican sample population. Arch Med Res. 2000;31:373-376.
- 2- Shear M, Speight P. Cysts of the Oral and Maxillofacial Regions. Ames, IA: Wiley-Blackwell; 2007.
- 3- Tekkesin MS, Olgac V, Aksakalli N, Alatlı C. Odontogenic and nonodontogenic cysts in Istanbul: analysis of 5088 cases. Head Neck Pathol. 2012;34:852-855.
- 4- Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and Maxillofacial Pathology. 3rd ed. Missouri: Saunders Elsevier Inc; 2009.
- 5- Bilodeau EA, Collins BM. Odontogenic Cysts and Neoplasms. Surg Pathol Clin. 2017 ;10:177-222.
- 6- Wright JM, Vered M. Update from the 4th edition of the world health organization classification of head and neck tumours: Odontogenic and maxillofacial bone tumors. Head Neck Pathol. 2017;11:68-77.
- 7- Jeyaraj P. The dilemma of extensive unilocular radiolucent lesions of the jaws - value of immunohistochemistry as a diagnostic marker and prognostic Indicator. Ann Diagn Pathol. 2019;40:105-135.
- 8- Heikinheimo K, Hormia M, Stenman G, Virtanen I, Happonen RP. Patterns of expression of intermediate filaments in ameloblastoma and human fetal tooth germ. J Oral Pathol Med. 1989; 18: 264-273.
- 9- Yoon HJ, Jo BC, Shin WJ, Cho YA, Lee JI, Hong SP et al. Comparative immunohistochemical study of ameloblastoma and ameloblastic carcinoma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2011;112:767-776
- 10- Kishino M, Murakami S, Yuki M, Lida S, Ogawa Y, Kogo M et al. A immunohistochemical study of the peripheral ameloblastoma. Oral Dis. 2007; 13: 575-580.
- 11- Kureel K, Urs AB, Augustine J. Cytokeratin and fibronectin expression in orthokeratinized odontogenic cyst: A comparative immunohistochemical study. J Oral Maxillofac Pathol. 2019; 23:65-72.
- 12- Ferreira Lopes F, Fontoura MC, do Amaral AL, Dantas EJ, Cavalcanti H, Batista L et al. Análise imuno-histoquímica das citoqueratinas em ameloblastoma e tumor odontogénico adenomatóide. J Bras Patol Med Lab. 2005; 41: 425-430.
- 13- Leon JE, Mata GM, Fregnani ER, Carlos-Bregni R, de Almeida OP, Mosqueda Taylor A et al. Clinicopathological and immunohistochemical study of 39 cases of Adenomatoid Odontogenic Tumour: a multicentric study. Oral Oncol. 2005; 41: 835-842.
- 14- Bader BL, Magin TM, Hatzfeld M, Franke WW. Amino acid sequence and gene organization of cytokeratin no. 19, an exceptional tail-less intermediate filament protein. EMBO J. 1986; 5: 1865- 1875.

- 15- Kuberappa PH, Bagalad BS, Ananthaneni A, Kiresur A, Srinivas GV. Certainty of S100 from Physiology to Pathology. *J Clin Diagn Res.* 2016; 10: 10–15.
- 16- Sargolzaei S, Taghavi N, Poursafar F. Are CD68 and Factor VIII-RA Expression Different in Central and Peripheral Giant Cell Granuloma of Jaw: An Immunohistochemical Comparative Study. *Turk Patoloji Derg.* 2017;1:49-56.
- 17- Bullwinkel J, Baron-Lühr B, Lüdemann A, Wohlenberg C, Gerdes J, Scholzen T. Ki-67 protein is associated with ribosomal RNA transcription in quiescent and proliferating cells. *J Cell Physiol.* 2006;206:624-635.
- 18- Sreedhar G, Raju MV, Metta KK, Manjunath S, Shetty S, Agarwal RK. Immunohistochemical analysis of factors related to apoptosis and cellular proliferation in relation to inflammation in dentigerous and odontogenic keratocyst. *J Nat Sci Biol Med.* 2014;5:112-115.
19. Singh H, Shetty D, Kumar A, Chavan R, Shori D, Mali J. A molecular insight into the role of inflammation in the behavior and pathogenesis of odontogenic cysts. *Ann Med Health Sci Res.* 2013;3:523-528
- 20- Shear M. The aggressive nature of the odontogenic keratocyst: is it a benign cystic neoplasm? Part 2. Proliferation and genetic studies. *Oral Oncol.* 2002;38:323-31.
- 21- Li TJ, Browne RM, Matthews JB. Epithelial cell proliferation in odontogenic keratocysts: a comparative immunocytochemical study of Ki67 in simple, recurrent and basal cell naevus syndrome (BCNS)-associated lesions. *J OralPathol Med.* 1995;24:221-6.
- 22- Park S, Nam SJ, Keam B, Kim TM, Jeon YK, Lee SH, Hah JH, Kwon TK, Kim DW, Sung MW, Heo DS, Bang YJ. VEGF and Ki-67 Overexpression in Predicting Poor Overall Survival in Adenoid Cystic Carcinoma. *Cancer Res Treat.* 2016 ;48:518-26.

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Sıdıka Sinem AKDENİZ

Mail: sdxsoydan@yahoo.com

Tel: 0312-2030000

Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği
Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi
Yukarı Bahçelievler Mahallesi, Başkent
Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,
82. Sk. No:26, 06490 Çankaya/Ankara

