TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ORAL PREKANSERÖZ LEZYONLARDAN LİKENOİD LEZYONLARDA KERATİN PROFİLLERİNİN VE PROLİFERASYON KAPASİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLEREK PREMALİGN POTANSİYELLERİNİN İNCELENMESİ

Doruk ŞAHER

AĞIZ, DİŞ ve ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Serpil ALTUNDOĞAN

ANKARA

2016

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ORAL PREKANSERÖZ LEZYONLARDAN LİKENOİD LEZYONLARDA KERATİN PROFİLLERİNİN VE PROLİFERASYON KAPASİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLEREK PREMALİGN POTANSİYELLERİNİN İNCELENMESİ

Doruk ŞAHER

AĞIZ, DİŞ ve ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Serpil ALTUNDOĞAN

Bu araştırma Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü'nün 14H0234003 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA

2016

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Oral Prekanseröz Lezyonlardan Likenoid Lezyonlarda Keratin Profillerinin ve Proliferasyon Kapasitelerinin Değerlendirilerek Premalign Potansiyellerinin İncelenmesi" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Doruk ŞAHER

İmza:

Tarih: 05 /05/2016

Kabul ve Onay

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında Doruk ŞAHER tarafından hazırlanan "Oral Prekanseröz Lezyonlardan Likenoid Lezyonlarda Keratin Profillerinin ve Proliferasyon Kapasitelerinin Değerlendirilerek Premalign Potansiyellerinin İncelenmesi" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından DOKTORA TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi
05/05/2016

Jüri Başkanı
Prof. Dr. Serpil ALTUNDOĞAN

Üye
Prof. Dr. Cahit ÜÇOK

Üye
Prof. Dr. Funda TUĞCU

Üye
Prof. Dr. Ömer GÜNHAN

Üye ve Raportör
Yrd. Doç. Dr. Alper SİNDEL

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü
Prof. Dr. Zafer KARAER

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay iii
İçindekiler iii
Önsöz vii
Simgeler ve Kısaltmalar viii
Şekiller x
Çizelgeler xi

1. GİRİŞ 1
1.1 Ağız Kanserleri 1
1.2 Ağız Kanserlerinde Erken Tanı 2
1.3 Oral Kavitenin Premalign Lezyonları 4
1.4 Displazi 4
1.4.1 Displazideki Hücresel Değişiklikler 5
1.4.2 Displazideki Dokusal (Yapısal) Değişiklikler 5
1.5 İntraepitelyal Değişikliklerin Sınıflandırılması 5
1.5.1 WHO Displazi Sınıflaması 6
1.5.1.1 Hücre Sayısında Artışla Birlikte Hiperplazi 6
1.5.1.2 Üç Dereceli Displazi 6
1.5.1.3 Karsinoma İn Situ (CİS) 7
1.5.2 Skuamoz İntraepiteliyal Neoplazi Sınıflaması 7
1.5.3 Ljubljana Sınıflaması 7
1.5.3.1 İnvaziv Karsinomaya Dönüşme Riski Minimal Olan Reaktif Lezyonlar 8
1.5.3.2 Potansiyel Malign Lezyonlar 8
1.5.3.3 Gerçek Malign Lezyonlar 9
1.6 Displazi Derecesi ile Malign Transformasyon Arasındaki İlişki 9
1.7 Oral Kavitenin Premalign Lezyonlarının Sınıflandırılması 11
1.7.1 Lökoplaki 11
1.7.2 Proliferatif Verrükoz Lökoplaki (PVL) 14

1.7.3 Eritroplaki 16
1.7.4 Normal Sigara İçenlerde ve Tersine Sigara İçenlerde (Reverse Smoking) Görülen Stomatit 18
1.7.5 Oral Submuköz Fibrozis 20
1.7.6 Aktinik Çelitis 22
1.7.7 Tütünün Ağızda Çiğnenmesi ve Tutulması Sonucu Oluşan Tütün Keratozu 24
1.7.8 Liken Planus 26
1.8 Oral Liken Planus ve Malign Potansiyeli 32
1.9 Prekanseröz Lezyonların Malignite Potansiyelini Değerlendirmek İçin Kullanılan Moleküler Çalışmalar 33
1.9.1 p53 Proteini 34
1.9.2 E-Kaderin 35
1.9.3 Snail 36
1.9.4 Ki-67 37
1.9.5 Sitokeratinler (CK) 38

2. GEREÇ VE YÖNTEM 44
2.1 Antikorlar 45
2.2 İmmünohistokimya 45
2.3 İstatistiksel Analiz 48

3. BULGULAR 49
3.1 Ki-67 54
3.2 CK-10 55
3.3 CK-13 56
3.4 CK-17 57

4. TARTIŞMA 59
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 77
ÖZET 79
SUMMARY 80
KAYNAKLAR 81

EK-1 Etik Kurul Onayı 95
ÖZGEÇMİŞ 96

ÖNSÖZ

Oral likenoid lezyonlar, oral premalign lezyonlar içerisinde değerlendirilmektedir. Oral likenoid lezyonların prekanseröz potansiyeli değerlendirilirken hem histopatolojik incelemeye hem de moleküler incelemelere ihtiyaç vardır. Bu tez çalışmasında oral likenoid lezyon örneklerinde neoplastik değişimlerde önemli olduğu gösterilmiş CK-10, CK-13, CK-17 ve Ki-67 antikorları ile immünohistokimyasal boyama yapılması planlanmıştır. Bu sayede bu lezyonların keratin profilleri ve proliferasyon kapasitelerinin incelenmesi ve premalign potansiyellerinin tespit edilmeye çalışılması amaçlanmıştır.

Doktora öğrenimim boyunca bilgi ve tecrübesini hiçbir zaman esirgemeyen, desteğini her an yanımda hissettiğim, eğitimime ve doktora tez çalışmama çok büyük katkıları olan değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Serpil ALTUNDOĞAN'a,

Tezin hazırlanmasında çok büyük emeği geçen, bana yol gösteren ve hakkını ödeyemeyeceğim değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ömer GÜNHAN'a,

Tez çalışmamda bana olan desteklerinden dolayı değerli hocam Sayın Prof. Dr. Cahit ÜÇOK'a,

Tezin hazırlanması aşamasında, kaynak desteği ve dostluğuyla yanımda olan Sayın Yrd. Doç. Dr. Ömür DERECİ'ye,

Hoşgörüsü ile her zaman arkamda duran, doktora eğitimim süresince ihmal etmek zorunda kaldığım sevgili eşim İrem ŞAHER'e, varlığıyla bana mutluluk veren kızım Duru ŞAHER'e, tezin hazırlanma sürecinde desteğini esirgemeyen babam Uzm. Dt. Esen ŞAHER'e ve aileme sonsuz teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

BMZ	Bazal membran zonu
CİS	Karsinoma in situ
CK	Sitokeratin
CO2	Karbondioksit
DNA	Deoksiribo nükleik asit
EBV	Epstein-Barr virüsü
EMT	Epiteliyal mezenşimal transdiferansiasyon
GATA	Gülhane Askeri Tıp Akademisi
HCV	Hepatit C virüsü
H_2O_2	Hidrojen peroksit
HPV	Human papilloma virüs
Ig	İmmünglobulin
kDa	Kilodalton
ml	Mililitre
mm	Milimetre
mRNA	Messenger (mesajcı) ribo nükleik asit
nm	Nanometre

OLL	Oral likenoid lezyon
OLP	Oral liken planus
OSF	Oral submuköz fibrozis
PABA	Para aminobenzoik asit
PUVA	Ultraviyole ışık A
PVL	Proliferatif verrüköz lökoplaki
SCC	Yassı epitel hücreli karsinoma
UV	Ultraviyole
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

Şekil 1.1 Ağız tabanı, dil altı ve yanak bölgesinde yaygın retiküler likenoid lezyonun klinik görüntüsü 28

Şekil 3.1 Rutin Hematoksilen Eozin boyaması 54

Şekil 3.2 Ki-67 immünohistokimyasal boyaması 55

Şekil 3.3 CK-10 immünohistokimyasal boyaması 56

Şekil 3.4 CK-13 immünohistokimyasal boyaması 57

Şekil 3.5 CK-17 immünohistokimyasal boyaması 58

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1 Oral mukozanın potansiyel malign lezyonları 11

Çizelge 3.1 Vaka örneklerinin yaş, cinsiyet, lokalizasyon ve tanıya göre dağılımı 49

Çizelge 3.2 Vaka örneklerinin CK-10, CK-13, CK-17 ve Ki-67 antikorlarıyla boyanma yoğunlukları ve yüzdeleri 50

Çizelge 3.3 Vaka örneklerinin lezyon boyanma skorları ve işaretlenme yüzdeleri 52

Çizelge 3.4 Düşük riskli ve yüksek riskli vaka örneklerinin CK-10, CK-13, CK-17 antikorlarıyla boyanma skorlarının aritmetik ortalamaları 58

1. GİRİŞ

1.1 Ağız Kanserleri

Oral kavitede en sık görülen kanser tipi yassı epitel hücreli karsinomadır(SCC). Tüm oral kanserlerin yaklaşık olarak % 94'ünü kapsar (Neville ve ark., 2002). Bu sebepten dolayı, oral kanser terimi oral SCC ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Daha az sıklıkla rastlanan karsinomlar, malign melanom ve nöroendokrin karsinomlardır.

Farklı anatomik bölgelerde oluşan oral kavite SCC'lerinin epidemiyolojik, patolojik ve klinik özellikleri farklılıklar gösterir. Bu tümörlerin hepsinin birlikte değerlendirilmesi mümkün değildir.

Oral kavitenin SCC'leri yerleşim yerlerine göre şu şekilde sınıflanabilir:

- Dudağın SCC'si
- Bukkal mukozanın SCC'si
- Ağız tabanının ve dilin SCC'si
- Gingival ve alveolar mukozanın SCC'si
- Sert damağın SCC'si
- Retromolar bölgenin SCC'si.

Oral kanser yılda yaklaşık 275000 vaka ve 128000 ölüme neden olan dünya çapında önemli bir sağlık sorunudur (Johnson, 2001; Parkin, 2001). Tüm kanserler arasında ağız kanserleri dünya kanser sıklığı istatistiklerinde altıncı sıradadır. Ağız kanserlerinin insidansı coğrafik bölgelere bağlı olarak da değişir. Tüm vakaların

2/3'ü gelişmekte olan ülkelerde görülür. Hindistan'da tüm vakaların yaklaşık 1/3'ü görülmektedir. Erkekler kadınlara göre 2-3 kat daha fazla etkilenirler. Gelişmekte olan toplumlarda ağız kanserleri erkeklerde en sık görülen üçüncü kanserdir (Johnson, 2001; Parkin, 2001). Ancak yüksek riskli anatomik bölgelerde, oral kanser insidansı kadınlarla erkekler arasında neredeyse eşittir. Çünkü her iki cinsiyette de bireyler eşit olarak risk faktörlerine maruz kalırlar (Johnson, 2001).

Oral kanser için risk faktörleri genel olarak birkaç kategoriye ayrılabilir. Bunlar arasında kimyasal karsinojenler, onkogen virüsleri, UV ışığı, oral hijyen, beslenme faktörleri, genetik yatkınlık ve immün yetmezlik sayılabilir.

1.2 Ağız Kanserlerinde Erken Tanı

Ağızda görülen SCC, neredeyse her zaman prekanseröz lezyon şeklinde başlar. Kanserin mortalitesini ve insidansını azaltmanın en etkili yollarından birinin, displazi gösteren beyaz ve kırmızı lekelerin tespiti ve kansere dönüşmeden uzaklaştırılması olduğu ispatlanmıştır. Displazinin malign dönüşümü, yıllarca sürebilen ve tahmin edilebilmesi güç bir süreçtir. Bu zaman sırasında lezyon tedavi edilebilir ve oral kanserin gelişimi engellenebilir. Oral prekanseröz lezyonlar, ağız sağlığı uzmanlarının hastayı risk faktörlerinin azaltılması konusunda teşvik etmesi ile gerileyebilir. Bu risk faktörleri arasında tütün ve alkol gibi karsinojenler sayılabilir.

Oral kanser nedeniyle ölüm oranının yüksek olmasının sebebi, kanserin teşhisinin konmasının zorluğu değildir. Bunun sebebi kanserin geç evrede, gelişiminin tamamlanmasından sonra teşhis edilmesidir (Warnakulasuriya, 2009).

Malign ve premalign lezyonların erken evrede tespit edilmesi, oral kanser nedeniyle oluşan ölüm oranını azaltmanın en etkili yöntemidir. Oral kavite kanserlerinin % 90'ından fazlası yassı hücreli karsinoma olduğu için, çoğunluğu mukozal yüzeyde görülen lezyonlardır. Bu kanserlerin çoğu, riskli bölgelerde gelişirler, beyaz veya kırmızı lezyonlar şeklinde tespit edilebilirler (Johnson, 1991). Bu lezyonlar, ağızda görülen birçok benign oral lezyonu taklit edebilirler. Genel popülasyonda oral kanserlere göre prevalansları daha yüksektir (yaklaşık %1-5). Buna rağmen, bu lezyonlarda malign dönüşüm riski düşüktür (Napier ve Speight, 2008).

Epiteliyal displazi gösteren premalign oral lezyonların teşhisi için biyopsi ile doku çıkarılması sonrası histopatolojik inceleme uygulanır. Günümüze kadar biyopsi ve histolojik inceleme, premalign ve malign oral lezyonların teşhisi için altın standart olmuştur (Warnakulasuriya ve ark., 2008; Warnakulasuriya ve ark., 2007). Rutin olarak kullanılsa da, biyopsi invaziv bir işlemdir ve hasta için stresli olduğu gibi klinisyen için de pratik olarak zorluklara sahiptir. Bununla beraber, büyük lezyonlarda tanı hatalarını engellemek için lezyonu en iyi temsil eden alandan biyopsi yapılmalıdır (Warnakulasuriya ve ark., 2008). Bu nedenlerle rutin dental uygulamada biyopsi tam olarak doğru zamanda yapılamayabilir ve bu da premalign ve malign lezyonların erken tanı şansını azaltmış olur.

ABD'de, 1975 ile 1977 yılları arasında oral kanser nedeniyle hayatta kalma oranı % 53 iken, 1999-2005 yılları arasında bu oran % 63'e yükselmiştir. Bu ikisi arasında oluşan fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Jemal ve ark., 2010). Bu artan hayatta kalma oranları, hastalığı prekürsor aşamasında yakalamayı sağlayan yeni tanı tekniklerinin kullanımının artışı ile açıklanabilir.

Ağız kanserlerinin erken tanısı, bu hastalığın yüksek ölüm oranını düşürmenin en etkili yoludur. Erken tanı, bu hastalığın ve tedavisinin morbiditesinin azaltılmasını

sağlar. Bunlar fonksiyon kaybı, şekil bozulması, depresyon ve hayat kalitesinin düşmesi ile ilişkilidir.

Erken tanı için toplumun genelinin, bu hastalık konusunda bilgisinin artması gereklidir. Ayrıca toplumun tüm kesimlerinin, ağız sağlığı servislerine ulaşımının artırılması sağlanmalıdır.

1.3 Oral Kavitenin Premalign Lezyonları

Oral kavitenin premalign lezyonları, oral mukozanın epitelinde oral yassı epitel hücreli karsinomaya dönüşme açısından yüksek risk taşıyan durumlardır. Bunlar klinik görüntü, histoloji ve etyoloji ile tanı konabilen lezyonların karışımından oluşur (Bouquot ve ark., 2006). Bu lezyonlardan bazılarının premalign karakteri şüphelidir. Ayrıca premalign potansiyeli oluşturanlar sadece bu lezyonlar değillerdir. Sindirim sistemi ve solunum yolunun üst kısımlarında yassı epitel hücreli kanser oluşumu ihtimalini artıran risk faktörleri de premalign potansiyel taşır. Bu lezyonların detaylarına girmeden önce bunların kaynağı olan histolojik öğeler iyi anlaşılmalıdır.

1.4 Displazi

Displazi mukozal premalign lezyonların risk derecesini tanımlamak için kullanılması gereken bir terimdir. Tam olarak anlaşılması için hücresel değişikliklerle dokusal değişikliklerin iyi ayırt edilmesi gereklidir. Bu ikisinin kombinasyonu tanı koymayı sağlar ve doğru tanı klinik olarak hastanın tedavi planlaması için çok önemlidir. Ancak çoğu vakada bu veriler yetersiz kalabilir. Çünkü displazi ile malign

dejenerasyon riski arasında bazen zayıf bir korelasyon bulunabilir (Bouquot ve ark., 2006).

1.4.1 Displazideki Hücresel Değişiklikler

Epitelde displazi kararını verebilmek için ilgili epitel hücrelerindeki değişikliklerin varlığına bakılmalıdır. Hücrelerde çekirdekte koyu boyanma, artmış çekirdek/sitoplazma oranı, şekil ve boyutta değişiklikler gösterir. Ek olarak çekirdek boyutsal olarak değişiklik gösterir ve çekirdekçik genişler. Anormal mitoz ve mitotik elemanların bazal hücre tabakasının üstü gibi anormal lokasyonlarda görülmesi premalign hücresel değişiklikleri gösterir.

1.4.2 Displazideki Dokusal (Yapısal) Değişiklikler

Doku değişikleri bazal hücrelerden yüzeysel hücrelere doğru olacak sırayla hücresel maturasyonun kaybı şeklinde özetlenebilir. Bu tabakaların herhangi bir bozulma olmadan kalınlaşması displazi olarak değerlendirilmemelidir. Displazinin derecesi değerlendirilirken hem dokusal değişiklikler hem de hücresel değişiklikler göz önüne alınmalıdır.

1.5 İntraepitelyal Değişikliklerin Sınıflandırılması

İntraepiteliyal değişikliklerin değerlendirilmesinde en güvenilir metod hala geleneksel ışık mikroskobu incelemesidir. Yukarıda anlatılan nedenlerden dolayı birbiriyle rekabet içinde olan sınıflama sistemleri mevcuttur. Bu nedenle baş boyun

bölgesi için dünya çapında kabul edilmiş bir histolojik sınıflama sistemi yoktur. Fikir birliği sağlanamadığı için şu anda üç adet sınıflama kullanılmaktadır. Bunlardan birincisi Dünya Sağlık Örgütü'nün(WHO) oral kavite ve larinkste oluşan intraepiteliyal değişiklikleri sınıflamak için belirlediği displazi kriterleridir. İkincisi skuamoz intraepiteliyal neoplazi sistemidir. Üçüncüsü Ljubljana sınıflandırmasıdır. (Gale ve Zidar, 2006; Zerdoner, 2003; Driemel ve ark., 2006).

1.5.1 WHO Displazi Sınıflaması

WHO displazi sınıflaması aşağıdaki kategorileri içerir.

1.5.1.1 Hücre Sayısında Artışla Birlikte Hiperplazi

Hücre sayısındaki artış spinoz tabakada (akantoz) veya bazal ya da parabazal tabakada (bazal tabaka hiperplazisi) olabilir. Epitelin mimarisi korunmuştur, hücresel atipi yoktur.

1.5.1.2 Üç Dereceli Displazi

a. Hafif Şiddette Displazi: Dokusal (mimari) bozulma epitelin alt 1/3'lük kısmı ile sınırlıdır. Buna hücresel atipi eşlik eder.

b. Orta Şiddette Displazi: Dokusal (mimari) bozulma epitelin orta 1/3'lük kısmına ulaşır. Hücresel atipinin derecesi şiddetli displaziye dönüşüme neden olabilir.

c. Şiddetli Displazi: Dokusal (mimari) bozulma hücresel atipi ile birlikte epitelin 2/3'lük kısmının üstüne çıkar. Bazen dokusal bozulma epitelin 2/3'lük kısmını aşmasa da yeterli hücresel atipi varsa bu kategoriye dahil edilebilir.

1.5.1.3 Karsinoma İn Situ (CİS)

Karsinoma in situ, hücresel tabakaların neredeyse tamamında veya tamamında meydana gelen dokusal bozukluklarla gözlenir. Bu dokusal bozukluklara hücresel atipi de eşlik eder. Atipik mitotik elemanlar ve anormal yüzeysel mitoz görülebilir.

WHO sınıflaması için dokusal bozuklukların tanımı net bir şekilde yapılmış olsa da hücresel atipi için görüş ayrılıkları bulunur. Bu durum orta şiddette displaziden şiddetli displaziye geçiş durumunda bu kriterleri yetersiz kılabilir.

1.5.2 Skuamoz İntraepiteliyal Neoplazi Sınıflaması

Bu sınıflamada oral intraepiteliyal neoplazinin 1., 2. ve 3. dereceleri WHO sınıflamasındaki hafif, orta ve şiddetli displazi ile aynı anlama gelir. En ciddi intraepiteliyal değişikliklere ise iki sınıflamada da karsinoma in situ adı verilir.

1.5.3 Ljubljana Sınıflaması

Bu sınıflama aşağıdaki kategorilerden oluşmaktadır.

1.5.3.1 İnvaziv Karsinomaya Dönüşme Riski Minimal Olan Reaktif Lezyonlar

a. Skuamöz (Basit) Hiperplazi

Bu lezyon benign hiperplastik bir durumdur ve skuamöz epitelin dokusal ve hücresel özellikleri korunmuştur. Hücre sayısının artışı sonucu epitel tabakası kalınlaşmıştır. Bazal ve parabazal tabakaların hücreleri değişmeden kalır. Hücresel atipi görülmez. Bazal tabakada seyrek ve düzenli mitoz görülür.

b. Bazal ve Parabazal Hücre Hiperplazisi (Anormal Hiperplazi)

Bu lezyonda epitel tabakasının alt kısımlarını oluşturan bazal ve parabazal hücrelerde büyüme gözlenirken, üst tabakalar değişim olmadan kalır. Kalınlaşan epitelde bazal ve parabazal hücrelerin sayısı artar, çekirdekte belirgin değişim görülmez. Bu durum tüm epitelin yarısında veya daha fazlasında görülebilir. Nadiren düzenli mitoz görülebilir ve bu genelde bazal tabakada veya bazal tabakaya yakın görülür. Epiteliyal hücrelerin %5'inden azı diskeratoz gösterebilir. Diskeratoz hücrelerin prematür ve anormal keratinizasyonudur.

1.5.3.2 Potansiyel Malign Lezyonlar

Atipik Hiperlazi (Riskli Epitel)

Bu lezyon invaziv karsinomaya dönüşüm açısından yüksek risk taşıyan ve aşağıdaki histolojik özelliklerle karakterize olan bir lezyondur.

Epitelde tabakalanma görülür. Epitel tabakasının alt yarısında veya daha fazlasında sayısı artmış epitel hücreleri görülür. Bu hücreler atipik özellikler gösterir. Mitoz artmıştır. Mitoz epitelin alt 2/3'lük kısmında veya daha fazlasında görülebilir. Diskeratotik hücreler tüm epitelde yaygındır. Atipik hiperplazinin iki alt tipi bulunur.

- Daha sık görülen bazal hücre tipli hiperplazidir.
- Daha seyrek görülen spinöz hücre tipli hiperplazidir. Keratinize hiperplazi adı da verilir. Crissman ve Zarbo tarafından tanımlanmıştır(Crissman ve Zarbo, 1989).

1.5.3.3 Gerçek Malign Lezyonlar

Bu grup; karsinomların özelliklerini gösteren ancak invazyon göstermeyen karsinoma in situ lezyonlarından oluşur. Epitelin tamamında tabakalanma veya maturasyon kaybı vardır. Epitelin yüzeyinde keratinize hücreler görülebilir. Epiteliyal hücreler, invaziv skuamoz hücreli karsinoma ile aynı sitolojik karaktere sahiptirler. Mitotik elemanlar genelde tüm epitel boyunca artmışlardır. Anormal mitoz sıklıkla görülebilir.

1.6 Displazi Derecesi ile Malign Transformasyon Arasındaki İlişki

Oral mukozanın displastik değişimi ve sonrasında oral skuamoz hücreli karsinom gelişimi arasındaki ilişki uzun süredir bilinmektedir. Bu ilişkiden güvenilir bir şekilde bahsetmek mümkün olsa da bu konuda daha çok araştırma ve bilgi gereklidir.

Displazinin teşhis edilmesinden kanser oluşumuna kadar geçen süre 2-5 yıl arasındadır. Daha uzun süre de alabilir (Bouquot ve ark., 2006; Scully ve ark., 2003; Reibel, 2003). Ciddi displazilerin ve oral karsinoma in situ vakalarının malign transformasyon oranı %7 ile %50 arasında değişir (Bouquot ve ark., 2006). Malign transformasyon gelişimi için uzun bir süre gereklidir. Ciddi intraepiteliyal değişikliklerin malign transformasyon riski birçok faktöre bağlıdır. Malign lezyon gelişiminden önce geçen süre, farklı hasta popülasyonlarının bunlara vereceği yanıt gibi faktörler riski etkileyen faktörler arasındadır. Displazi ve karsinoma in situda etkili olan farklı risk faktörleri, malign transformasyon gelişimi için de etkilidir.

Daha önceki çalışmalarda grupların iyi tanımlanmaması nedeniyle bilgi eksikliği olması ve displazinin derecelendirmesi konusundaki görüş farklılıkları olması malign transformasyon riskinin belirlenmesi konusunda olumsuz etki yaratır. Bu durum iki çalışmada açıklanmıştır. Bir çalışma displazinin derecelendirmesinde ikili sistem kullanılmasının, malign transformasyonun tahmin edilme gücünü artırdığını göstermiştir (Kujan ve ark., 2006). Fakat diğer çalışma displazinin 'displazi yok', hafif displazi, orta displazi ve şiddetli displazi olarak sınıflandırıldığında, ilk çalışma ile benzer oranlara sahip olduğunu göstermiştir (Holmstrup ve ark., 2006). Displazinin derecesi ile malign dönüşüm ihtimali arasında bağlantı kurmak zor bir iştir. Bu vakalar değerlendirilirken çok dikkatli olunmalıdır.

Çizelge 1.1 Oral mukozanın potansiyel malign lezyonları

Hastalık Adı	Malign Dönüşüm Potansiyeli
Proliferatif verüköz lökoplaki	******
Eritroplaki	******
Nikotin stomatiti (ters sigara içen bireylerde)	*****
Oral submüköz fibrozis	****
Benekli (non homojen) lökoplaki	****
Aktinik çelitis	***
Homojen lökoplaki	**
Tütün keratozu (tütün çiğneyen bireylerde)	*
Liken planus	*

1.7 Oral Kavitenin Premalign Lezyonlarının Sınıflandırılması

1.7.1 Lökoplaki

a. Tanım

Lökoplaki, klinik ve patolojik olarak hiçbir hastalık ile karakterize olmayan, tütün dışında hiçbir fiziksel veya kimyasal ajanla ilgisi bulunmayan, beyaz leke veya plak olarak tanımlanabilir (Axell ve ark., 1996). Bu tanımlamanın bir güncellemeye ihtiyacı vardır. Çünkü human papilloma virusunun (HPV) lökoplakide rol oynadığına dair kanıtlar mevcuttur (Syrjanen, 2005; Cianfriglia ve ark., 2006; Cunningham ve ark., 2006; Furrer ve ark., 2006).

b. Klinik Özellikler

Lökoplaki orta yaşlı ve yaşlı bireyleri etkileyen bir durumdur. Vakaların çoğu 40 yaş ve üstü bireylerde görülür. Sigara içen bireylerde ağız tabanı en sık görülen bölge iken, sigara içmeyen bireylerde ise dilin kenarı en sık görülen bölgedir (van der Waal ve ark., 1997; Schepman ve ark., 2001).

Klinik muayenede inflame olmayan bir tabanda bulunan normal gözüken bir beyazlık gibi olabilir. Ancak kalınlaşmış, fissürlü, verrüköz veya siğile benzeyen bariz beyaz lezyonlar şeklinde de karşımıza çıkabilir. Bazı lökoplakilerde kırmızı alanlar da görülebilir, bunlara benekli lökoplaki adı verilir. Palpasyonda bazı lezyonlar yumuşak, pürüzsüz ve iyi sınırlıdır. Bazı lezyonlar ise pütürlü veya nodüler olabilir (van der Waal ve ark., 1997).

c. Patoloji

Lökoplaki histolojik görüntüsünde hiperkeratotik bir yüzey gösterir. Klinik görüntüsüne sebep olan da budur. Alttaki epitel tabakası, normal epitelden farklı derecelerdeki displaziye, karsinoma in situdan oral skuamoz hücreli kansere kadar farklı şekillerde histolojik özellik gösterebilir. İnceleme sonrası epitelin taşıdığı histolojik özellik kesin olarak saptanmalıdır (Bouquot ve ark., 2006; van der Waal ve ark., 1997).

d. Ayırıcı Tanı

Beyaz lekelerin ayırıcı tanısında ilk basamak lezyonun bir gazlı bez veya bir spatül yardımıyla uzaklaşıp uzaklaşmadığına bakmaktır. Eğer lezyon uzaklaşıyor ise, o zaman pseudomembranöz lezyon, fungal lezyon veya debristir.

Eğer bukkal mukozada çift taraflı etkilenme mevcutsa, o zaman lökoödem, beyaz süngerimsi nevus, yanak ısırma, liken planus ve lupus eritematosusa ait tutulum düşünülebilir. Liken planus ve lupus eritematosus kutenöz lezyonlarla birlikte görülebilir.

Eğer hastada kronik travma veya sigara kullanımı hikayesi yoksa ve lezyon gingival marjinde bulunuyorsa, hiperkeratoz olabilir. Etken olan durum kaldırıldığında klinik olarak iyileşme gözlenmesi beklenir.

Malign dönüşüm açısından dilin lateral kenarı ve ağız tabanı yüksek risk taşıyan bölgelerdir (Reibel, 2003; van der Waal ve ark., 1997; Schepman ve ark., 1998). Bazen lökoplakiler gerileyebilir. Özellikle sigarayı bırakan kişilerde bu durum gözlenebilir (Roosaar ve ark., 2007).

Tedavisinde lezyonun çıkarılması etkilidir ancak nüksler görülebilir. Ayrıca tedavinin malign dönüşümü engellediğini gösteren kanıt bulunmamaktadır (Lodi ve ark., 2006). Malign dönüşüm engellemesi açısından tedavilerin etkinliği sınırlı olsa da, birçok tedavi yöntemi tavsiye edilmiştir. Cerrahi eksizyon ve CO2 lazer cerrahisi bunlardan bazılarıdır. Ayrıca beta karoten, alfa tokoferol ve askorbik asit gibi

ajanların kullanımı da denenmiştir ancak şu ana kadar hiçbirinin etkinliği ve güvenirliği çalışmalarla ispatlanmamıştır (Brown ve Kane, 2006).

1.7.2 Proliferatif Verrükoz Lökoplaki (PVL)

a. Tanım

Proliferatif verrükoz lökoplaki, lökoplakinin bir varyantıdır. Nodüler, papiller veya verrüköz yüzey özellikleri gösterebilen beyaz mukozal plaklar şeklinde gözükür. Oral mukozanın geniş alanlarına yayılabilir. Malign dönüşüm oranı çok yüksektir (Hansen ve ark., 1985; Silverman ve Olson, 1997; Batsakis ve ark., 1999; Reichart ve Philipsen, 2003). Sebebi belirsizdir. Sigara kullanımının veya HPV enfeksiyonunun etyolojisi ile ilişkisi saptanmamıştır.

b. Klinik Özellikler

Bu tip lökoplakiler çoğu zaman basit bir keratoz olarak başlar. Yavaş büyür, inatçıdır, gerilemez ve sonunda verrüköz hale geçer. Tanı klinik ve patolojik olarak konur. PVL diğer tip lökoplakilerden çok daha agresif davranış sergiler. Skuamöz hücreli karsinomaya dönüşüm, PVL hastalarının çoğunun sonuçta karşılaştığı durumdur (Silverman ve Olson, 1997 ; Reichart ve Philipsen, 2003). Agresifliğini, sadece cerrahi eksizyonu sonrasındaki nüks oranı değil, oral skuamöz hücreli karsinomaya dönüşüm oranı belirler.

c. Patoloji

PVL'nin kendine has histolojik özelliği yoktur. Bu lezyon düzgün homojen lökoplakiden, farklı derecede displaziler içeren konvansiyonel oral skuamoz hücreli karsinomaya ve verrükoz karsinomaya kadar geniş bir yelpazede histolojik özellikler gösterebilir. Her hasta PVL'nin hangi aşamada olduğuna bağlı olarak bu hastalıklara benzer histopatoloji gösterebilir. Daha önceden 10 basamak olan PVL sınıflaması 4'e düşürülmüştür. Bunlar displazi göstermeyen klinik olarak düz lökoplaki, verrüköz hiperplazi, verrüköz karsinoma ve konvansiyonel skuamöz hücreli karsinomadır (Hansen ve ark., 1985 ; Batsakis ve ark., 1999). Belki basamak sayısı 3'e düşürülebilir çünkü verrüköz hiperplazi ile verrüköz karsinomanın ortak özellikleri çok fazladır. Aralarındaki tek fark, verrüköz hiperplazinin büyümesi ekzofitik olarak olurken, verrükoz karsinomanın büyümesi endofitik şekilde olur(Batsakis ve ark., 1999). Bu nedenle verrüköz hiperplazi ile verrüköz karsinoma arasında bu ayırımın yapılması tartışmalıdır(Slootweg ve Muller, 1983).

d. Ayırıcı Tanı

PVL'nin tipik klinik görünümü başka lezyonlarla karışması gibi bir durum oluşturmaz. Ancak bu tipik görünüm tam olarak oluşmadan da tanı konması zordur.

e. Tedavi ve Prognoz

PVL için kullanılan tedavi yöntemleri, cerrahi, CO2 lazer evaporasyonu ve fotodinamik terapidir. Lezyon genelde her tip tedaviye dirençlidir. Lezyonun aynı

bölgede erken dönemde nüksü sık görülür. Genelde daha büyük alanı etkileyecek şekilde nüks eder, epiteldeki değişimde de artma meydana gelebilir (Hansen ve ark., 1985). HPV ile ilişkili bir PVL vakasında, antiviral ajanların kullanılarak cerrahiye oranla çok daha iyi bir iyileşme elde edildiği rapor edilmiştir (Femiano ve ark., 2001). Daha önce HPV'nin PVL için bir etyolojik faktör olmadığından bahsetmiştik. Bu durum, bu tedavi şekline temkinli yaklaşmamıza neden olabilir (Campisi ve ark., 2004; Bagan ve ark., 2007).

1.7.3 Eritroplaki

a. Tanım

Eritroplaki, klinik ve patolojik olarak başka bir lezyon ile karakterize olmayan kırmızı lekeler için kullanılan terimdir (Pindborg ve ark., 1997; Reichart ve Philipsen, 2005). Lökoplakinin bir analogudur.

b. Klinik Özellikler

Eritroplaki, lökoplakiye göre daha az sıklıkta görülür. Görülme sıklığı farklı coğrafi bölgelere göre % 0.02 ile % 0.83 arasında değişir. Lezyon kırmızı düz bir leke veya iyi sınırlı, düzensiz granüler bir leke şeklinde görülebilir. Bitişik olduğu mukoza normal görünümdedir. Görüldüğü bölgeler, bukkal mukoza, ağız tabanı ve yumuşak damaktır. Dil nadiren etkilenir (Reichart ve Philipsen, 2005). Lökoplaki eşlik edebilir.

Etkilenen bireylerin yaşları 50-70 arasındadır. Etkilenmede cinsiyet ayrımı yoktur. Tütün ve alkol kullanımı ile kuvvetli bir bağlantısı bulunur.

c. Patoloji

Eritroplaki, histolojik olarak vakaların %50'sinde invaziv oral skuamoz hücreli karsinoma, %40'ında karsinoma in situ ve yalnızca % 10'unda hafif veya orta displazi gösterir (Reichart ve Philipsen, 2005). Neoplazi görülme insidansı yüksek olduğu için her eritroplaki lezyonundan biyopsi alınması gereklidir.

d. Ayırıcı Tanı

Eritroplakinin klinik özellikleri diğer kırmızı lezyonlarla benzerlikler gösterebilir. Eritematöz kandidiyazis ve atrofik liken planus kırmızı mukozal lezyon şeklinde görülebilir. Daha kapsamlı bir ayırıcı tanı kaposi sarkomu, kontağa bağlı alerjik reaksiyon, vasküler malformasyon ve psöriazisi içine alır. Dikkatli bir anemnez ve muayene bu lezyonların çoğunu ayırt etmeyi sağlar. En ufak bir şüphe varsa biyopsi alınmalıdır.

e. Tedavi ve Prognoz

Eritroplaki için tedavi seçeneği cerrahi eksizyondur. Bunun etkinliği lazer tedavisi ve kriyocerrahiyi de içeren kontrollü klinik araştırmalarda incelenmiştir. Displastik ve

in situ lezyon vakalarında, cerrahi eksizyon yapılırken derin bir alandan ziyade daha geniş bir şekilde doku eksize edilmelidir. Ancak epiteliyal değişimler tükürük bezi kanallarını da içerebileceğinden eksizyon yüzeyel kalmamalıdır. Histolojik örnek kanalların etkilenip etkilenmediğini gösterebilmelidir.

Prognoz, altta yatan histomorfolojiye bağlı olarak değişir. Bu orta şiddette displaziden oral yassı hücreli karsinomaya kadar uzanabilir.

1.7.4 Normal Sigara İçenlerde ve Tersine Sigara İçenlerde (Reverse Smoking) Görülen Stomatit

a. Tanım

Bu keratozun bir özel bir tipidir ve sigara, pipo içen kişilerin damak kısmında görülür. Bununla ilişkili diğer bir palatal lezyonun sebebi sigaranın veya puronun yanan ucunun ağız içerisine yerleştirme alışkanlığıdır. Bu durum daha çok Hindistan, Yeni Gine ve Amazon bölgeleri gibi kırsal alanlarda görülür. Literatürde bu iki tip tütün kullanımı keskin sınırlarla birbirinden ayrılmazlar. O nedenle bu bölümde ikisi beraber tartışılacaktır.

b. Klinik Özellikler

Bu lezyonlar orta kısımlarında kırmızı çöküntüler içeren yüzeyden kabarık papüller şeklinde görünürler. Bu papüller genelde sert damağın arka bölgelerinde ve yumuşak

damakta görülürler. Arka planda bulunan mukoza normal görünümden, lökoplazik gri görünüme değişim gösterebilir. Normal sigara içenlerle, ters sigara içenler karşılaştırıldığında ters sigara içenlerde meydana gelen değişimler daha ciddi seviyede olur. Normal sigara içenlerde, palatal pigmentasyon ve eritem görülür. Ters sigara içenlerde ise lökoplaki, mukozal kalınlaşma, fissürlenme, pigmentasyon, nodül oluşumu ve ülserasyonlar yaygındır (Mercado-Ortiz ve ark., 1996; Ortiz ve ark., 1996)

c. Patoloji

Histolojik olarak bu lezyon, hiperkeratoz, akantoz ve alttaki tükürük bezi kanallarının dilatasyonu ile karakterize olan kronik inflamatuar bir durumdur. Eşlik eden displastik değişimlerin sebebi ters sigara içme alışkanlığıdır.

d. Ayırıcı Tanı

Görüntüsünün karakteristiği ve hastanın sigara içme alışkanlığı nedeniyle bu lezyonun, diğer ağız içi lezyonlarla karışma ihtimali zayıftır.

e. Tedavi ve Prognoz

Normal sigara içen bireylerde malign dönüşüm görülme ihtimali yoktur. Ancak ters sigara içen bireylerde malign dönüşüm görülebilir (van der Waal ve ark., 1997; van der Eb ve ark., 1993). Bununla beraber hastalar sigara bırakmaya teşvik edilmelidir.

Bu sayede hem nikotin stomatiti semptomları azaltılmış olur. Hem de üst solunum yolu ve sindirim sistemi epitelinde malign değişim görülme riski elimine edilmiş olur. Biyopside displazi görülmediği sürece cerrahi müdahaleye gerek yoktur.

1.7.5 Oral Submuköz Fibrozis

a. Tanım

Oral submuköz fibrozis (OSF), subepiteliyal fibrozis ile karakterize kronik ilerleyici bir hastalıktır (Tilakaratne ve ark., 2006; Pindborg ve Sirsat, 1966). Areca yemişinin betel bitkisi ile birlikte çiğnenmesi ana etyolojik faktördür (Tilakaratne ve ark., 2006).

b. Klinik Özellikler

Bu hastalık genelde Hindistan ve Asya'nın güneydoğusunda görülürken, batı ülkelerinde nadiren görülür. Her yaştan kişi etkilenebilir. Oral mukozada yanma hissi, mukozal ülserasyon, bukkal mukoza, yumuşak damak ve dudaklarda palpe edilebilen fibröz bandlar görülebilen semptomlar arasındadır. Kırmızı eritroplazik alanlar da eşlik edebilir.

OSF vezikül oluşumu ile ilişkili olarak görülebilir. Veziküllerin patlaması küçük yüzeysel ülserasyonlar bırakır. Zamanla birlikte etkilenen mukoza, özellikle

yumuşak damak ve bukkal mukoza, esnekliğini kaybeder. Sonuçta trismus ve yemek yemede güçlük gibi durumlar oluşur (Tilakaratne ve ark., 2006).

c. Patoloji

Vezikül oluşumu ile başlayan vakalarda, vezikül oluşumunun nedeni subepiteliyal sıvı akümülasyonudur. Komşu lamina propria, eozinofilik granülositler içerir. Genelde OSF ilk değişiklikleri bağ dokusunda gösterir. Son aşamada, kalın hyalinize kollajen, lamina propria ile yer değiştirir. Epitel atrofiktir, anormal keratinizasyon gösterebilir (Pindborg ve Sirsat, 1966).

d. Etyoloji

Ana etyolojik faktör areca yemişinin tüketilmesidir. Bunlar kollajen gibi ekstraselüler matrix moleküllerinin depozisyon ve degradasyonuna mani olur. İnflamatuar sitokinler de fibrozisin oluşumuna etkide bulunurlar (Tilakaratne ve ark., 2006).

e. Ayırıcı Tanı

OSF'nin klinik ayırıcı tanısı sınırlıdır. Radyasyona bağımlı subepiteliyal fibrozis ve termal veya kimyasal yanıklara bağlı mukozal skar oluşumu benzer klinik özellikler oluşturabilir.

f. Tedavi ve Prognoz

Tedavi, esnetme egzersizleri ve lezyon içi kortikosteroid enjeksiyonları içerir. Cerrahi yöntemler de tedavi için kullanılmıştır. Fibröz bantların eksizyonu, plasental greftlerin submukozal uygulanmasıyla beraber lokal enjeksiyonların yapılması sonucu başarı rapor edilmiştir. Ancak tüm tedavi seçenekleri bu geri dönüşümü olmayan hastalık için mütevazi yararlar sağlayabilmiştir.

OSF'nin önemi premalign doğasından kaynaklanır. OSF'nin epitel displazi oranı %7 ile %26 arasında değişim gösterir. Malign dönüşüm oranı ise %7 ile % 13 arasında değişim gösterir. Fibroblastik dejenerasyon ve epiteliyal atrofinin karsinojenik penetrasyon için epitelde fiziksel ortam yarattığı düşünülmektedir. Areca yemişinin kullanımının engellenmesi amaçlanmalıdır (Tilakaratne ve ark., 2006).

1.7.6 Aktinik Çelitis

a. Tanım

Aktinik çelitis, solar çeliozis, solar çelitis ve dudağın aktinik keratozu olarak da bilinir. Özellikle alt dudakta, düzenli ve uzun süreli güneş ışığına maruz kalma durumunda görülür. Dudağın vermilion bölgesinde artmış doku dejenerasyonu şeklinde görülür. Bu durum genelde açık tenli beyaz kişilerde görülür. Hastalık oluşumu, güneş ışığına toplamda maruz kalınan süre ile deri pigmentasyonu miktarı ile ilişkilidir (Visscher ve Waal van der, 1998).

b. Klinik Özellikler

Dudağın etkilenen vermilion bölgesi atrofiktir, solgun grimsi görüntüye sahiptir. Deri ile vermilion bölgesi birleşiminde genelde fissürlenme de eşlik eder. İlerlemiş vakalarda, bu birleşim düzensiz hale gelir. Hiperpigmentasyona bağlı benekli sahalarla birlikte yüzeysel soyulmalar, erozyonlar, ülserasyonlar ve kabuklanmalar da görülebilir.

c. Patoloji

Histolojik olarak aktinik çelitis hiperkeratoz, iğsi hücre tabakasında kalınlaşma, bazofilik bağ dokusu değişiklikleri ve perivasküler inflamatuar değişiklikler gösterir. Epiteliyal displazi her vakada farklı derecelerde bulunur(Kaugars ve ark., 1999; Markopoulos ve ark., 2004).

d. Ayırıcı Tanı

Güneş ışığına maruz kalma hikayesi ile birlikte klinik görüntü tanıyı kolaylaştırır. Ayırıcı tanı olarak eroziv liken planus, dudak mukozasını tutan lupus eritematozus ve konjenital diskeratozisten bahsedilebilir.

e. Tedavi ve Prognoz

Kanser gelişimi ile güneş ışığına maruz kalma arasındaki pozitif ilişkiden dolayı, dudağın korunması gereklidir. Yüksek riskli hastalarda güneş ışığına maruz kalma süresince para aminobenzoik asit (PABA) içeren merhem kullanılmalıdır. Güneşi bloke eden opak ajanların kullanımı da merhem kullanımına destek olur.

Eğer ülserasyon dirençliyse veya indurasyon görünür hale geldiyse, biyopsi ve periyodik takip şarttır. Eğer epitelde atipik değişimler mevcutsa, mukozal düzenleme ile birlikte vermilionektomi zarar görmüş vermilionu düzeltmek için uygulanabilir. Lazer evaporasyonu ve kriyocerrahi ile birlikte kabul edilebilir sonuçlar elde edilebilir.

1.7.7 Tütünün Ağızda Çiğnenmesi ve Tutulması Sonucu Oluşan Tütün Keratozu

a. Tanım

Sigara içmeyenlerde görülen, tütünün ağızda çiğnenmesi ve tutulması sonucu oluşan tütün keratozu, tütünün direk olarak temas ettiği bölgelerde görülen kronik beyaz veya gri şeffaf mukozal lezyonlardır (Taybos, 2003). Lezyon kazıyarak uzaklaştırılamaz ve tütün alışkanlığının bırakılması sonrasında yok olur.

b. Klinik Özellikler

Sigaraya bağlı olmadan tütün kullanımıyla oral mukozada görülen beyaz lezyonlar, tütünün alışkanlık olarak yerleştirildiği bölgelerde görülür. En çok rastlanan bölgeler maksilla veya mandibuladaki mukobukkal katlantı, keser ve molar diş bölgeleridir. Etkilenen mukozanın genelde buruşuk bir görüntüsü vardır. İlerlemiş vakalarda katlanma oluşan yüzeyler görülebilir. Daha az oranda beyaz keratotik yapının içinde eritroplazik lezyon da görülebilir. Yaş tütün kullanan bir İsveçli topluluğunda, 4 farklı klinik mukoza değişim derecesi tanımlanmıştır. 1. derecede, etraftaki mukozaya benzer renkte yüzeysel bir lezyon hafif buruşukluk ile gözlenir. 2. derecede yüzeysel beyazımsı veya sarımsı buruşuk lezyon gözlenir. 3. derecede beyazımsı sarımsı kahverengi buruşuk lezyon içerisinde normal mukoza renginde çizgilenmeler gözlenir. 4. derece, 3. dereceye benzer ancak normal mukoza rengindeki çizgilenmeler kırmızıya dönmüştür (Andersson ve ark., 1991).

c. Patoloji

Sigarasız tütün kullanan kişilerde görülen histolojik değişiklikler, hiperparakeratoz, hiperortokeratoz ve bazal hücre hiperplazisidir (Warnakulasuriya ve Ralhan, 2007). Ayrıca parakeratinize çizgiler içeren görüntüsü çam ağacına benzeyen bir keratinizasyon paternine sahiptir. Bu mukozada görülen değişikliklerin bir parçasıdır (Pindborg ve ark., 1980).

İsveçli bireylerden oluşan bir çalışmadaki histolojik özelliklere bakıldığında epiteliyal displaziye rastlanmamıştır (Larsson ve ark., 1991). Ancak diğer popülasyonlarda epiteliyal displazi görülebilir (Warnakulasuriya ve Ralhan, 2007).

Displazi gösteren lezyonların sigara içen kişilerde görülen keratoz kategorisinde veya lökoplaki kategorisinde değerlendirilmesi tartışmalıdır.

d. Ayırıcı Tanı

Benzer beyaz oral lezyonlarla karışmaması açısından hastanın hikayesi ve alışkanlıklarının öğrenilmesi çok önemlidir. Şüphenilen durumlarda daha ciddi durumları ekarte etmek açısından histolojik inceleme gereklidir.

e. Tedavi ve Prognoz

Sigarasız tütün kullanımının bırakılması ile birlikte, birkaç hafta sonrasında bazı lezyonlar iyileşir (Larsson ve ark., 1991). İnatçı lezyonlar uzaklaştırılmalı ve histolojik olarak incelenmelidir. Sigarasız tütün kullanan kişiler oral kanser gelişimi açısından az da olsa risk taşımaktadır. Bu alışkanlığı bırakmayan kişiler için takip önerilir (Warnakulasuriya ve Ralhan, 2007; Rodu ve Jansson, 2004; Warnakulasuriya, 2004). Malign dönüşüm riski farklı popülasyonlarda değişiklik gösterse de bazı popülasyonlar için bu risk sıfır olarak gösterilmiştir (Larsson ve ark., 1991).

1.7.8 Liken Planus

Liken planus genelde orta yaşlı erişkinlerde görülen, deri, müköz membranlar, saç ve tırnakları etkileyen bir hastalıktır. Kutenöz liken planus, yaklaşık % 55 ile %65

arasında bir oran ile kadınları etkilemektedir (Boyd ve Neldner, 1991). Pediatrik etkilenme oranı oldukça düşüktür ve tüm vakaların %2-3'ünü oluşturur (Boyd ve Neldner, 1991).

a. Klinik Tanım

Liken planusların kutenöz lezyonları poligonal papüllerden oluşur ve genelde esnek alanları etkiler. Beyaz çizgilerden oluşan ve Wickham çizgileri adı verilen ağlar bu papüller bölgelerinde gözlenebilir. Liken planusların deri lezyonları kaşıntılı olabilir ancak etkilenen hastaların % 20'si asemptomatiktir (Felner, 1980).

Oral liken planuslar (OLP) en çok rapor edilen formdur. Liken planuslu hastaların %15-35 arasındaki bir kısmında sadece oral etkilenme görülmektedir (Boyd ve Neldner, 1991). OLP'lerin 3 farklı formu tanımlanmıştır.

- Retiküler (papüler, plak benzeri, dantel formunda)
- Eritematöz (atrofik)
- Eroziv (ülseratif veya büllöz) (Eisen, 2003).

Retiküler formu en sık görülendir ancak en çok rapor edilen formu eroziv formudur. Bunun sebebi, eroziv formda hastaların ağrı duyması ve yanma şikayeti olmasıdır. Bu sebeple hastalar tedaviye ihtiyaç duyarlar. Bukkal mukoza retiküler formdan en çok etkilenen bölgedir. Ayrıca dilin lateral ve dorsal yüzeyi, gingiva ve palatinal dokularda etkilenebilir (Silverman ve ark., 1985). Retiküler form dilin dorsal yüzeyinde görüldüğünde keratotik bir plak şeklinde görülür (Silverman ve ark., 1985).

Eroziv LP klinik olarak farklı derecede ülserasyonlar içeren eritematöz alanlar gösterir. Eroziv alanların periferinde Wickham çizgileri gözlenebilir. Gingiva etkilendiğinde deskuamatif gingivitis tablosu ortaya çıkabilir. Bu durumda diğer benzer tablolara neden olabilecek lezyonları ekarte etmek amacıyla biyopsi alınmalıdır.



Şekil 1.1 Ağız tabanı, dil altı ve yanak bölgesinde yaygın retiküler likenoid lezyonun klinik görüntüsü

b. Likenoid İlaç Erüpsiyonları

Bazı durumlar liken planus ile klinik ve histopatolojik olarak benzerlikler taşıyabilir. Bazı hastalarda dental amalgam ile direk temasta bulunan oral mukozada liken planusu taklit eden likenoid reaksiyonlar oluşabilir (Eisen, 2003; Jainkittivong ve Langlais, 1994). Bu vakalardan alınan biyopsi materyali de liken planusa çok benzerdir. Ancak liken planustan farklı olarak amalgam uzaklaştırıldığında bu lezyonlar geriler.

Bazı ilaçlar likenoid mukoza reaksiyonlarına neden olabilir (Boyd ve Neldner, 1991; Jainkittivong ve Langlais, 1994). Klinik olarak lezyonlar retiküler, eroziv veya ikisini birden içeren şekilde olabilir. Liken planustan farklı olarak lezyonlar tek taraflı olarak görülürler. Likenoid ilaç erüpsiyonlarının sebebi belli değildir. Histolojik inceleme likenoid lezyonları klasik liken planustan ayırmada yardımcı olmaz.

Tarçın aromalı olan şeker, sakız, diş macunu, ağız gargarası gibi ajanların kullanılması mukozal reaksiyonlara neden olabilir (Miller ve ark., 1992). Klinik olarak eritemli, ülsere, mukozada soyulmalar gösteren kırmızı ve beyaz lezyonlar şeklinde görülebilir ve klinik olarak liken planusu andırabilirler.

Likenoid lezyonların histopatolojisi liken planusa benzediği için klinik olarak tanı konması zorunludur. İlaç kullanımı hikayesi veya yeni yapılmış amalgam restorasyon tanı koymaya yardımcıdır. Likenoid lezyonun sebebi ilaç reaksiyonu ise ilacın kesilmesi veya değiştirilmesi tavsiye edilir.

c. Patoloji

OLP'nin histopatolojik örnekleri farklı oranlarda değişen ortokeratoz ve parakeratoz gösterir. Epitel atrofi veya akantoz gösterir. Rete çizgileri testere dişi benzeri dişli bir şekil gösterir. Bazal membran zonu (BMZ) liken planus patogenezinde öne çıkar. Bazal hücre tabakası likefaksiyon (hidropik dejenerasyon) gösterir. Civatte cisimcikleri diskeratotik bazal keratinositler içerir ve epitel ile bağ dokusu arasında gözlenir. Diğer bir dominant özellik ise T lenfositlerin band şeklinde bazal tabakaya infiltre olmalarıdır. Liken planuslarda hücresel atipi ile karşılaşılmaz. Ancak kandida süperenfeksiyonu ile birlikte görülen lezyonlar displastik gibi görülebilir. Bu lezyonlardan biyopsi alınmadan önce kandida enfeksiyonu tedavi edilmelidir. Displazi görüldüğünde lezyon liken planus olarak değil, potansiyel bir premalign lezyon olan likenoid lezyon olarak değerlendirilmelidir.

Likenoid lezyonların mikroskobik olarak liken planusa oldukça fazla benzerlikleri olmasına rağmen önemli farklılıkları da vardır. Bazen lenfositik infiltrasyon o kadar yoğun olur ki lenfoid folliküller gözlenebilir. Bazı amalgam reaksiyonlarında bunlara rastlanabilir. Likenoid ilaç reaksiyonları klasik liken planusa göre daha diffüz lenfositik infiltrasyon, daha fazla eozinofil ve plazma hücresi, daha fazla kolloid cisimcikler içerebilir. Ancak spesifik özellik göstermez. Tarçın nedenli stomatitin mikroskobik özellikleri liken planusa oldukça fazla benzerlik gösterir ancak liken planusa göre daha fazla oranda plazma hücresi gözlenir. Ek olarak, kronik perivasküler inflamatuar hücre infiltrasyonu sıklıkla gözlenir (DeRossi ve Ciarrocca, 2005).

d. İmmünopatoloji

Liken planusta gözlenen direkt immünofloresan patterni spesifik veya diagnostik değildir. Çoğu lezyon bazal membran boyunca fibrin veya fibrinojen varlığı gösterir (Fith ve ark., 1990). Bu özellik liken planus için diagnostik olmasa da, diğer veziküloülseratif lezyonların ayırıcı tanısı için önemlidir. Nadiren IgM, C3, IgG, and IgA depoları görülebilir.

e. İmmünoloji

Liken planusun tam olarak patogenezi bilinmemekle birlikte, hem antijen spesifik hem de antijen spesifik olmayan mekanizmalar önerilmektedir. Lezyon T hücre kaynaklı immün cevap görünümündedir. Epiteldeki ve hasarlı bazal tabakadaki T hücrelerinin çoğunluğu aktive olan CD-8 lenfositleridir. Bir hipoteze göre, intraepiteliyal antijen spesifik CD-8 T hücreleri OLP deki bazal hücre keratinositlerinin apoptozunda tetikleyici rol oynar (Sugerman ve ark., 2002). Diğer çalışmalar spesifik olmayan olayları işaret eder. Örnek olarak mast hücresi kemotaksisi ve degranülasyonu, bazal membranın matriks metalloproteinazları tarafından bozulması verilebilir.

f. Tedavi ve Prognoz

OLP'nin tedavisi hastalığın boyutlarına ve tipine bağlıdır. Retiküler formdaki liken planuslarda genellikle tedaviye ihtiyaç duyulmaz, çünkü bu formda hastalar nadiren semptomlara sahip olur. Bazen sekonder kandidiazis yanmaya neden olur. Bu

durumda antifungal tedavi bu semptomları azaltmada etkilidir. Hastalarda sınırlı eroziv liken planusa rastlandığında, topikal kortikosteroidler önerilir. Geniş oral lezyonlara sahip hastalarda, giderek azalacak doz verilecek şekilde sistemik kortikosteroidler etkilidir.

Siklosporinler, dapson, azatioprin ve psoralen ve ultraviyole ışık A (PUVA) liken planusun oral lezyonlarını tedavide kullanılmıştır, ancak bu çalışmalar kontrollü çalışmalar değildir ve daha çok hastaya ihtiyaç vardır (Boyd ve Neldner, 1991). OLP kronik bir hastalıktır ve 20 yıla kadar varlığını sürdürebilir (Boyd ve Neldner, 1991; Eisen, 2003). Eroziv form nadiren spontan remisyon gösterirken, retiküler lezyonların yarısı sonuçta düzelme gösterir.

1.8 Oral Liken Planus ve Malign Potansiyeli

Oral liken planus vakalarının az bir kısmı SCC gelişimi ile bağlantılıdır. Bununla ilgili ilk önemli değerlendirme Krutchkoff ve ark. tarafından yapılmıştır (Krutchkoff ve ark., 1978). Onlar araştırmaya dahil etme kriteri olarak malign dönüşüm gösteren OLP'leri belirlemiş ve birçok vakayı kanıt açısından eksik bulmuşlardır. Van der Meij ve ark. yaptıkları araştırmada aynı kriterleri kullanmışlardır (van der Meij ve ark., 1999). Bu araştırmacılar da literatürde sunulan çoğu vakada, klinik ve histolojik özellikleri belgeleme eksikliğinden dolayı dahil edilmemesi gerektiğini tespit etmişlerdir. Mattsson ve ark. yaptıkları araştırmada malign dönüşüm oranını % 0.4 ile 5.6 arasında göstermiştir (Mattsson ve ark., 2002). Gonzalez-Moles ve ark. yaptıkları araştırmada malign dönüşüm oranını % 0 ile 12,5 arasında göstermiştir (Gonzalez-Moles ve ark., 2008). Daha çok kabul edilen aralık ise % 0.5 ile 2 arasındadır (Mattsson ve ark., 2002).

OLP'nin malign transformasyonu üzerinde farklı görüşler mevcuttur. OLP'den geliştiği rapor edilen kanser vakalarının hiçbiri histopatolojik olarak gösterilmemiş ve histolojisinde epiteliyal displazi saptanmamıştır. Malign transformasyon rapor edilen vakalar atrofik ve eroziv tipteki OLP'lerdir. Bu yüzden eroziv ve klasik olmayan liken planus vakalarının mikroskobik olarak incelenmesi, semptomatik olan OLP'lerin uzun dönem takibi akılcı bir yaklaşım olur.

1.9 Prekanseröz Lezyonların Malignite Potansiyelini Değerlendirmek İçin Kullanılan Moleküler Çalışmalar

Oral yassı hücreli karsinomlar genelde oral potansiyel premalign lezyonlardan gelişirler (van der Waal, 2009). Oral potansiyel premalign lezyonların erken ve doğru teşhisi, malign dönüşümü engellemede önemli rol oynar. Tanı için altın standart, biyopsi örneğinin histopatolojik olarak incelenmesi ile epiteliyal displazi derecesinin belirlenmesidir (van der Waal, 2009). Ancak histopatolojik tanı subjektiftir ve hassasiyet eksikleri mevcuttur. Malign dönüşüm potansiyelinin tahmininde displazinin hangi özelliklerinin önemli olduğuna dair bir ortak fikir yoktur. Ayrıca epiteliyal displazinin derecesinin belirlenmesinde araştırmacılar arasında da farklılıklar bulunmaktadır (Fischer ve ark., 2004). Bu yüzden, tanı için kullanılabilecek objektif moleküler belirteçlerin belirlenmesi amacıyla birçok araştırma yapılmıştır.

Bu moleküler belirteçler, kanser tespitinde, prognoz tayininde ve tedavi cevabında yararlı olabilirler. Moleküler belirteçler sadece tek bir molekülden değil, bir dizi molekülden oluşabilir. Bunlar mayilerde, dokularda ve hücre dizilerinde saptanabilirler. Moleküler belirteçler, DNA, mRNA, proteinler ve metabolitler olabilir(Hayes ve ark., 1996). Kanser belirteci tümör tarafından veya diğer dokular tarafından üretilen, kanser gelişimi sırasında ilgili doku ve hücrelerde olan fizyolojik

ve patolojik değişiklikleri gösteren yapılardır. Diagnoz belirteci, prognoz belirteci, diferansiasyon belirteci, proliferasyon belirteci gibi birçok farklı tipte moleküler belirteç bulunur (Kulasingam ve ark., 2008).

Moleküler belirteçlerin kullanımı, malign değişimin zor tahmin edilebilmesi probleminin çözümünde yardımcı olabilir. p53 proteini, e-kaderin, snail, sitokeratinler(CK) ve Ki-67 antijeni bu çalışmalarda kullanılan moleküler belirteçlerden bazılarıdır.

1.9.1 p53 Proteini

p53 17. kromozomun kısa kolunda bulunan tümör baskılayıcı gene verilen addır. Ayrıca bu gen tarafından kodlanan proteindir (TP53). p53 proteini 393 aminoasitten ve farklı fonksiyonları olan dört bölümden oluşur (Nylander ve ark., 2000).

Normal p53 proteininin çok kısa bir yarı ömrü vardır, bu nedenle normal dokularda tespit edilebilmesi zordur. Ancak protein mutasyonlarına bağlı olarak veya degradasyon yolunda defekt olmasıyla veya başka proteinlere bağlanarak dokularda daha uzun süre kalabilir (Nylander ve ark., 2000). p53 proteininin fizyolojik fonksiyonu hücrelerde genetik hasar oluşumunu engellemektir. Bunu hücre bölünmesinden önce genetik hasarın tamirine izin vererek veya hücrenin ölümüne neden olarak sağlar. Mutant p53 proteini normalde aktif değildir. Proteinin tümör baskılayıcı fonksiyonunda azalmaya yol açar (Reibel, 2003). En sık rastlanan p53 değişimi, 5 ile 8. ekzonlar arasında sınırlı kalan nokta mutasyonudur. p53 proteinindeki değişimler hücrelerin tamir yeteneğini azaltır. DNA hasarına cevap olarak apoptoza gitme özelliğini de kısıtlar. Bunun sonucunda kontrolsüz hücre büyümesi meydana gelir (Kuriakose ve Sharan, 2006).

p53 genindeki mutasyonlar oral SCC'de en sık gözlenen genetik değişimlerdir. Bu mutasyonlar kontrolsüz hücre proliferasyonuna sebep olur. Bunun sonucunda daha ileri genetik anormallikler ve neticesinde malignite ortaya çıkar. Bu nedenle, p53 geninin durumu ile hücrelerin proliferatif durumu yakından ilişkilidir. Bu bağlantının bozulması, tümör formasyonunun ana nedenlerinden biridir.

1.9.2 E-Kaderin

E-kaderin bir tümör baskılayıcı gendir ve epiteliyal dokular tarafından üretilir. E-kaderin glikoproteini bu genin ürettiği 120-kDa molekül ağırlığına sahip bir proteindir. E-kaderin kalsiyum bağımlı hücre yüzey adezyonu molekülü olarak fonksiyon görür, epitel hücreleri arasında hücreler arası bağlantıyı sağlayan bir molekül olarak çalışır. Ayrıca polarite, diferansiasyon, büyüme ve hücre migrasyonu gibi hücresel olayları kontrol eden sinyallerin transdüksiyonu ile bağlantısı vardır. Ek olarak, hücre proliferasyonunu sınırlama gibi bir yeteneği de vardır. Bu sebeple, major büyüme belirteci veya proliferasyon baskılayıcı belirteç olarak tarif edilebilir. E-kaderin, 16q-22 kromozomundaki CDH-1 geni tarafından kodlanır. Üretimindeki azalma, kanser gelişimi ile ilişkilidir (Wijnhoven ve ark., 2000).

E-kaderinin üretimi baş-boyun, özefagus, prostat, pankreas, mide ve serviks kanserleri gibi birçok kanserde görülür. E-kaderinin üretiminin azalması, kanserin agresif davranışı, yüksek proliferasyonu, invazyonu, metastazı ve kötü prognozu ile ilişkilidir (Lipponen ve ark., 1994).

Birçok araştırmacı, displazinin derecesinin artmasıyla birlikte e-kaderin üretiminin azaldığını varsaymıştır. Ağız kanserlerinin invaziv özelliğinin artmasında, e-kaderin üretiminin azalması güvenilir bir gösterge olabilir. Bu sebeple e-kaderin, tedavi yapılırken prognoz indikatörü olarak kullanılabilir (Das ve ark., 2010; Wijnhoven ve ark., 2000).

1.9.3 Snail

Epiteliyal mezenşimal transdiferansiasyon (EMT) embriyogenez sırasında görülen temel bir süreçtir ve çok hücreli canlılarda görülen bir gelişimdir (Thiery, 2003). Hücre morfolojisinde değişme, hücre adezyonunda kayıp ve epitel hücrelerinin hareket kabiliyetinde artış bu olayın göstergelerindendir. EMT'nin bozulması kanser gelişimi açısından potensiyel bir mekanizma olarak tanımlanmıştır. EMT'nin bozulmasıyla tümör hücrelerinin migrasyonu artar ve invaziv fenotipe sahip olurlar (Thiery, 2002). EMT'nin moleküler temeli tam olarak açıklanamasa da EMT'nin ana programlayıcısı e-kaderindir. EMT'nin yardımcıları ise Snail, Slug, SIP1, Twist ve TGF-betadır (Thiery, 2003).

Snail, transkripsiyon faktörlerinin snail ailesinin bir üyesidir. EMT'nin oluşumunu sağlayan ana düzenleyicilerden biridir. Malign tümörlerin birçok farklı tipinde invazyonu ve metastazı düzenler (Zhou ve ark., 2004). Ayrıca snailin tümör gelişimi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Wu, 2006). Snailin fazla üretimi, yumurtalık, göğüs, mide, kolorektal ve oral kanserler gibi farklı kanser tiplerinde görülmüştür (Lee ve ark., 2013).

Transkripsiyon faktörlerinin tümör oluşumunda EMT için potansiyel rolü nedeniyle son dönemlerde bunlar üzerine daha fazla sayıda çalışma yapılmaktadır.

1.9.4 Ki-67

Hücre proliferasyonu, tüm canlı organizmalarda büyüme ve dokuların iç dengesinin devamı için gerekli bir biyolojik süreçtir (Van Diest ve ark., 1998). Bazı tip neoplazilerde bu önemli süreç tamamıyla bozulabilir(Tumuluri ve ark., 2002). Hücre proliferasyon aktivitesinin analiz edilmesi, hastalıkların tanısı, klinik seyri ve tedavisi açısından histopatologlar tarafından sıkça kullanılan bir yöntem haline gelmiştir.

Hücre döngüsü birçok fazdan oluşur. Bu esnada hücre bölünmesine yol açan değişiklikler meydana gelir. Hücreyi düzenleyen genler hücre döngüsünü birçok protein ile birlikte oldukça karışık bir yolla kontrol eder (Scully ve ark., 2000). Proliferasyon belirteçleri aktif olarak büyüyen ve bölünen hücrelerde bulunan proteinleri ve diğer faktörleri içerir ve bu tip hücreleri gösteren indikatörlerdir.

Günümüzde proliferatif aktiviteyi belirlemek için en çok kullanılan metod immünohistokimyasal tekniklerin kullanılmasıdır ve rutin patolojide kullanımı her geçen gün artmaktadır. Ki-67 antijeni hücre proliferasyonu için kullanılan bir belirteçtir ve tanı, araştırma ve ilaç geliştirme alanlarında kullanılmaktadır. Monoklonal Ki-67 antikoru ilk olarak 1983 yılında Johannes Gerdes ve ark. tarafından tanımlanmış ve proliferatif hücreleri gösteren bir belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (Gerdes ve ark., 1983).

Ki-67 antijeni hücre döngüsünün öncelikli olarak geç G1, S, G2 ve M fazlarında üretilir. Dinlenme fazı olan G0 fazında ise Ki-67 üretimi yoktur. Ki-67 antijeninin tahmini yarılanma ömrü 60 ile 90 dakika arasındadır. Durgun hücrelerde (G0 fazı) bulunmadığı için, bu protein sıklıkla kullanılan bir tümör belirteci haline gelmiştir. Ki-67'nin tespiti için kullanılan standart antikor MIB-1'dir. MIB-1 pozitif tümör hücrelerinin oranı (Ki-67 labeling index) genellikle kanserin klinik seyri ile

ilişkilidir. Ki-67 malign tümörlerin birçok tipi için bir tanı değeridir (Ihmann ve ark., 2004).

1.9.5 Sitokeratinler (CK)

Sitokeratinler(CK), sitoplazma içerisinde bulunan protein flamanlarıdır. Epiteliyal hücrelerin stoplazmasında bulunan keratinleri tanımlamak için kullanılırlar. Bu tanımlama ile tırnakları ve saçı oluşturan diğer keratinlerle ayrılmış olurlar. Ökaryotik hücrelerin sitoplazmasında bulunan sitokeratinler hücre iskeletinin önemli bir parçasıdır. Görevleri arasında, hücrelerin ve dokuların yapısal devamlılığının sağlanması, travmaya karşı koruma ve komşu hücrelerle iletişim sağlanmasında rol oynaması bulunur (Ishida-Yamamoto ve ark., 2002; Oshima, 2002).

1982'de Moll ve ark. sitokeratinlerin 19 tane alt sınıftan oluştuğunu bulmuş ve bunları moleküler ağırlıklarına göre sınıflamıştır. Sitokeratinler bulundukları yere spesifiktirler. Sitokeratinler, büyüme oranları arttığında veya diferansiasyon derecesi patolojik olarak değiştiğinde değişebilirler (Moll ve ark., 1982). Sitokeratinler çok katlı epitelin ana diferansiasyon belirteçleridir.

Sitokeratinler epitel hücrelerinde bulunan, suda çözünmeyen, moleküler ağırlığı 40 ile 70 kDa arasında değişen, boyutları 8 ile 11 nm arasında değişen bir protein grubudur. Bu proteinler iki alt sınıfa ayrılır. Tip 1 olanlar asidiktir, CK-9 ile CK-20 arasındakiler bu gruptandır. Tip 2 olanlar ise nötr veya baziktir, CK-1 ile CK-8 arasındakiler bu gruptandır (Bowden ve ark., 1984; Cooper ve Sun, 1986; Moll ve ark., 1982).

Birçok çalışma sitokeratinlerin açığa çıkması ile oral yassı epitel hücreli karsinoma ve oral epiteliyal displazi arasında bir ilişki olduğunu rapor etmiştir (Nobusawa ve ark., 2014).

Erken tanı için oral SCC'nin diagnostik belirteçlerinin tanımlanması çok önemlidir. Sitokeratinler oral SCC'nin diagnostik belirteçleri için adaydırlar. Çünkü normal mukozaya göre oral SCC'de daha fazla miktarda ortaya çıkarlar (Xu ve ark., 1995).

CK-5 ve CK-14 çifti normal çok katlı epitelin bazal tabakasının spesifik belirteçleri olarak bilinirler (Brunotto ve ark., 2005) ve hemidesmozomların da ana bileşenleridir (Jacques ve ark., 2009). Bazal tabakadan uzaklaştıkça, keratinositler bu sitokeratinleri üretememeye başlar ve doku spesifik sitokeratinleri üretmeye başlar. İnterfolliküler epidermisin major keratinleri CK-10 ve CK-1'dir. Ancak çok katlı keratinize olmayan mukoza hücreleri CK-4 ve CK-13'ü üretir.

Oral mukozada CK-4 ve CK-13 suprabazal predominant sitokeratinlerdir. Ancak, suprabazal hücrelerin küçük bir kısmı CK-1 ve CK-10'u da üretir (Bloor ve ark., 2000). Sert damak ve gingival mukoza, epidermise benzer şekilde sitokeratin üretir. Yani suprabazal bölgede CK-1 ve CK-10 daha çok üretilir. Dilin dorsal yüzeyi ve lateral kenarı keratinize ve keratinize olmayan epitelin karışımı şeklinde sitokeratin üretir (Clausen ve ark., 1986). Diğer yandan alveolar mukoza büyük oranda CK-4 ve CK-13 içerirken daha az oranda CK-5, CK-6, CK-14 ve CK-17 barındırır (Oubayoun ve ark., 1985). CK-1 sentezi CK-10 sentezinden önce başlar. Bu durum CK-1 in belirgin seviyelerde bulunmasını açıklar (Smith ve ark., 1994).

Normal epitelde CK-14 bazal tabakada üretilir, hem basit hem de çok katlı epitelde bulunur. Oral mukozada bu sitokeratin bazal hücrelerde bulunur, hem keratinize hem

de keratinize olmayan alanlarda gözlenir (Maeda ve ark., 1994; Boisnic ve ark., 1995; Chu ve Weiss, 2002; Schulz ve ark., 1992). Lokasyonuna göre CK-5 ve CK-14 bazal tabakanın devamlılığının sağlanması için sorumludur. Hemidesmozomların önemli bir bölümünü oluştururlar. CK-5 VE CK-14 defektli genlerin ortaya çıkması sonucu deride bül oluşumu ve oral mukozada epidermolizis bülloza simplekse benzeyen bir fenotip oluşumu meydana gelir (Coulombe ve Omary, 2002).

CK-16 normal oral epitelde üretilmez, üretimi miktarı neoplastik durumlarda artar (Sesterhenn ve ark., 2005). CK-16 aktive olan keratinositler ve onların hiperproliferatif durumlarını gösteren bir marker olarak rapor edilmiştir. Sadece oral kavitede değil, diğer organlarda da bu durum geçerlidir (Komine ve ark., 2000).

CK-19 basit epitelde normalde bulunur. Ayrıca keratinize olmayan çok katlı epitelde de üretilebilir (Chu ve Weiss, 2002). Literatüre göre CK-19'un normal keratinize olmayan mukozadaki ekspresyon şekli değişkenlik gösterebilir. Van der Velden CK-19'un bazal tabakada heterojen bir şekilde üretildiğini, epitelin suprabazal kısımlarında da üretilebileceğini bildirmiştir (Van der Velden ve ark., 1999). Maeda 6 vakada pozitif bazal boyanma, 4 vakada fokal boyanma ve 3 vakada da negatif bazal boyanma bildirmiştir (Maeda ve ark., 1994). Boisnic ve Lindberg bazal tabakanın bazı hücrelerinde pozitif boyanma bildirmişlerdir (Boisnic ve ark., 1995 ; Lindberg ve Rheinwald, 1989). Normal keratinize mukozada ise yukarıdaki yazarların hepsi CK-19'un üretiminde her zaman negatif sonuç bildirmişlerdir (Maeda ve ark., 1994; Boisnic ve ark., 1995; Van der Velden ve ark., 1999; Lindberg ve Rheinwald, 1989).

CK-19'un periferal kan kanseri hücrelerinde, göğüs, akciğer, mide ve kolorektal kanserlerinin diagnozunda indikatör gen olarak kullanıldığı bilinmektedir (Yoshida ve ark., 2015).

Bu tez çalışmasında özellikle CK-10, CK-13 ve CK-17'nin üzerinde durulacaktır. Bu nedenle bu sitokeratinler daha detaylı anlatılacaktır.

a. CK-10

CK-10 keratinositlerin terminal diferansiasyonunundan sorumlu spesifik bir belirteçtir. Sıklıkla çok katlı keratinize epitelde bulunur. Oral mukozada keratinize alanlarda bulunur, suprabazal boyama şekline sahiptirler. Keratinize olmayan alanlarda ekspresyonu genellikle negatiftir (Urbizo-Vélez ve ark., 1990; Moll ve ark., 1982).

b. CK-13

CK-13 çok katlı keratinize olmayan yassı epitelin önemli parçalarından biridir (Moll ve ark., 1982; Chu ve Weiss, 2002). Keratinize olmayan oral mukozada CK -13 genelde homojen şekilde üretilir. Epitelin suprabazal kısımlarında bulunur. Keratinize alanlarda ise genellikle ekspresyonu negatiftir (Maeda ve ark., 1994 ; Boisnic ve ark., 1995; Van der Velden ve ark., 1999).

CK-13 asidik bir keratindir, bazik eşi olan CK-4 ile birlikte bulunur. Çok katlı internal epitelin sitolojik iskeletini oluşturan ara filamanları meydana getirirler (Sawaf ve ark., 1991). Normal oral mukozada CK-13 üçüncü bazal tabakadan yüzeye

doğru bulunduğundan, CK-13 kaybının displastik değişikliklerin seviyesine bağlı olarak değiştiği düşünülmektedir (Ida-Yonemochi ve ark., 2012).

c. CK-17

Sitokeratinler arasında CK-17'nin üzerinde oral SCC'nin diagnostik belirteci olarak daha çok durulmalıdır. Çünkü birçok çalışmada CK-17'nin malign lezyonlara sahip dokularda, normal dokulara nazaran daha çok görüldüğü rapor edilmiştir. Akciğer, serviks, larinks ve özefagusun yassı epitel hücreli karsinomlarında CK-17'ye rastlanmıştır (Kitamura ve ark., 2012).

CK-17'nin normal mukozanın epitelinde ortaya çıkmazken, yassı epitel hücreli karsinomalarda ortaya çıktığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Troyanovsky ve ark., 1989; Bloor ve ark., 2001).

CK-13 ve CK-17'nin ekspresyonunun incelenmesinin epiteliyal neoplazinin tanımlanması açısından faydalı olduğu bildirilmiştir. CK-13 normal epitelde üretilir. Malign dönüşüm ile birlikte ekspresyonunda azalma meydana gelir (Ohta ve ark., 2010; Mikami ve ark., 2011; Sakamoto ve ark., 2011). CK-17 normal epitelde üretilmez. Epitelin yassı epitel hücreli malign lezyonlarında bulunurlar (Mikami ve ark., 2011; Sakamoto ve ark., 2011). CK-13 mRNA üretimi hiperplazi ve erken displazilerde, ciddi displazi ve oral SCC'ye göre daha fazladır. CK-17 üretimi şiddetli displazilerde ve oral SCC'de daha fazladır (Ohkura ve ark., 2005).

CK-13 ekspresyonunda azalma oral epitelin displastik lezyonlarında, oral SCC'de ve oral lökoplakide görülür (Ohta ve ark., 2010). CK-17 ekspresyonunda artma ve CK-13 kaybı görülmesi bu belirteçlerin serviks karsinomunun tanısı açısından uygun belirteçler olduğunu göstermiştir (Carrilho ve ark., 2004). Ayrıca oral SCC'de CK-17 mRNA'sında artış görüldüğü, CK-13 mRNA'sında ise azalma görüldüğü bir çalışmada rapor edilmiştir (Whipple ve ark., 2004). CK-17 üretimi lökoplakide artarken, normal epitelde yoktur (Mikami ve ark., 2011). Tam tersi olarak CK-13 üretimi lökoplakide azalırken, normal epitelde üretimi gözlenir.

Tümör ve inflamatuar dermatolojik hastalıklarda sitokeratinlerdeki değişiklikleri inceleyen çalışmaların sayısı çoktur. Bunların amacı bu hastalıkların etyopatogenezini daha iyi anlamak ve sitokeratinlerin bu hastalıkların diagnozu için kullanımını geliştirmektir.

Oral liken planusların prekanseröz potansiyelinin değerlendirilmesi oldukça güçtür. Bu konu ile ilgili literatürde çok fazla araştırma bulunmamaktadır. Oral liken planusların prekanseröz potansiyeli değerlendirilirken hem histopatolojik incelemeye hem de moleküler incelemelere ihtiyaç vardır.

Bu tez çalışmasında, oral liken planus ve oral likenoid lezyon örneklerinde neoplastik değişimlerde önemli olduğu gösterilmiş CK-10, CK-13, CK-17 ve Ki-67 antikorları ile immünohistokimyasal boyama yapılması planlanmaktadır. Bu sayede bu lezyonların keratin profilleri ve proliferasyon kapasitelerinin incelenmesi ve premalign potansiyellerinin tespit edilmeye çalışılması amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Prekanseröz özellikleri bulunan 21 olgu örneğine ait dokular bu çalışmanın materyalini oluşturmuştur. 21 adet olgunun 14 tanesi Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Patoloji Anabilim Dalı arşivinden, 7 tanesi özel Gören Patoloji Laboratuarı arşivinden seçilmiştir. Bu 21 örnekten 18 tanesinin histolojik tanısı liken planus, 1 tanesinin histolojik tanısı likenoid reaksiyon, 1 tanesinin histolojik tanısı solar keratoz ve 1 tanesinin histolojik tanısı kenarında prekürsör lezyon bulunan invaziv yassı epitel hücreli karsinomdur. Bu örneklerin 2 tanesi yanak mukozasından, 7 tanesi dilden, 3 tanesi dişetinden, 2 tanesi dudaktan, 3 tanesi damaktan, 2 tanesi dil ve yanaktan, 1 tanesi yanak ve damak birleşiminden ve 1 tanesi sağ yanak retromolar bölge birleşiminden alınmıştır.

21 olgunun 8 tanesi klinik olarak görüldüğü yer veya histolojik değerlendirme sonucu nedeniyle premalign potansiyel açısından yüksek riskli olarak değerlendirilmiştir. Kalan 13 olgu ise düşük riskli olarak değerlendirilmiştir. Histolojik olarak yüksek risk değerlendirmesinde şu özelliklere bakılmıştır.

1. Parakeratoz, diskeratoz varlığı
2. Apopitoz sıklığı
3. Bazal tabakada belirginleşme
4. Epitelde eozinofil artışı
5. Retelerde kalınlaşma ve tomurcuklanma
6. Bazal hücrelerde sitolojik atipi
7. Mitoz
8. Subepiteliyal skleroz

Bu histolojik verilerin belirgin olduğu olgular histolojik yüksek riskli olarak kabul edilmiştir. Klinik olarak görüldüğü yer açısından dil, retromolar bölge ve yumuşak damak yüksek riskli bölgeler olarak değerlendirilmiştir. Klinik olarak görüldüğü yer açısından yanak mukozası, dişeti ve dudak düşük riskli bölgeler olarak değerlendirilmiştir.

2.1 Antikorlar

Üç farklı anti-CK antikoru bu vakalarda diferansiasyonu tanımlamak için kullanılmıştır. Fare monoklonal antikoru insan CK-10 (klon LHP1, 1:50; Leica Biosystems, Newcastle, UK) antijenine karşılık kullanılmıştır. Fare monoklonal antikoru insan CK-13 (klon A-3, 1:50; Santa Cruz Biotechnology,www.scbt.com) antijenine karşılık olarak kullanılmıştır. Fare monoklonal antikoru insan CK-17 (klon E3, 1:20; Leica Biosystems, Newcastle, UK) antijenine karşılık olarak kullanılmıştır.

Proliferasyon kapasitesinin belirlenmesi için Ki-67 antijenine karşılık fare monoklonal antikoru (klon MM1, Ready-to-Use; Leica Biosystems, Newcastle, UK) kullanılmıştır.

2.2 İmmünohistokimya

İmmünohistokimyasal boyama için örnekler Ventana Benchmark XT (Ventana Medical Systems, Inc. 1910 E.Innovation Park Drive Tuscon, Arizona, USA) marka otomatik boyama cihazı ile boyanmıştır. Otomatik boyama yapılırken Ultraview Universal DAB Deteksiyon Kitleri (Ventana Medical Systems, Inc. 1910 E.Innovation Park Drive Tuscon, Arizona, USA) kullanılmıştır. Cihazla otomatik boyama yapılırken sırasıyla aşağıdaki işlemler uygulanmıştır.

1. Kesit : 3-4 mm. kalınlığında, yapışkanlı ve pozitif şarjlı lamlara alınır.
2. Deparafinizasyon :
    - 65^{o}C etüvde 30 dk. bekletilir.
    - 5'er dk. iki ayrı ksilenden geçirilir.
    - 5'er dk. iki ayrı alkolden geçirilir.
3. Lamlar cihaza yerleştirilir ve çalışma başlatılır.
4. Cihaz ek deparafinizasyon aşamaları uygular.
5. Antijen Elde Etme :
    - Cihaz daha önceden kaydedilmiş protokolleri izleyerek işlemi gerçekleştirir.
    - Her bir antikor için ayrı solüsyonlar ve ayrı süreler uygulanabilir.
6. Antikor Damlatma ve Titrasyon :
    - Antikorlar tavsiye edilen oranlarda PBS ile sulandırılır.
    - Damlatma işlemi her bir lama 100 ml olarak, manuel gerçekleştirilir.
    - Titrasyon işlemi, yine önceden cihaza kaydedilmiş olan protokoller uyarınca, süre ve sıcaklık değerleri gözetilerek cihaz tarafından uygulanır.
7. Kit uygulama :
    - Cihaz bu aşamada antijen-antikor kompleksi oluşturmak için gerekli ikincil kimyasalları ve gereksiz bağlanmaları engellemek için de H_2O_2 uygular.
    - Her antikor için ortak aşamalardır.
8. Zemin Boyama :
    - Antikor ile işaretli hücreler dışında kalan hücrelerin boyanmasıdır.
    - Boya olarak Gill's Hematoxylin (Ventana) kullanılır.
    - Uygulanacak süre yine kullanıcı tarafından daha önceden cihaza kaydedilen prokollerle belirlenebilir ama klasik olarak 8 dk.'dır.
9. Zit Zemin Boyama :
    - Zemin boyamada kullanılan boya rengini açmak (soldurmak) ve antikor işaretleyici DAB ile kontrast oluşturmak için uygulanır.
    - Uygulanan kimyasal Bluing Reagent'tır (Ventana).

- Uygulanacak süre yine kullanıcı tarafından daha önceden cihaza kaydedilen protokollerle belirlenebilir ama klasik olarak 4 dk.'dır.

10. Dehidratasyon ve Kapama :
    - Lamlar cihazdan alınır ve sabunlu suyla yıkanır.
    - 5'er dk. iki ayrı alkolden geçirilir.
    - 5'er dk. iki ayrı ksilenden geçirilir.
    - Entellan yardımıyla lamelle kapatılır.

İmmünohistokimyasal incelemede her antikor için semi kantitatif değerlendirme yapılmıştır. Buna göre CK-10 için sitoplazmik boyanma pozitif olarak kabul edilmiştir. Sitoplazmik boyanmanın yoğunluğuna göre kontrol boyanması göz önünde bulundurularak en koyu kromojen boyanma (+++), en açık kromojen boyanma (+) ve ikisinin arası (++) olarak değerlendirilmiştir. Skorlama yapılırken (+++) kromojen boyamaya 3, (++) kromojen boyamaya 2, (+) kromojen boyamaya 1 skoru verilmiştir. Boyanma yaygınlığı ise pozitif işaretlenen hücre sayısının o kesitte izlenen toplam epiteliyal hücre sayısına oranı ile hesaplanmıştır. Buna göre % 66 ve üstü 3, % 33-65 arası 2, % 1-32 arası 1 olarak kabul edilmiştir. Daha sonra bu iki skorun (yoğunluk- yaygınlık) çarpımı ile CK-10 için 0-9 arasında son bir immünohistokimyasal skor elde edilmiştir. Daha sonra yüksek riskli grup ve düşük riskli grup için bu değerler kullanılmıştır.

CK-13 antikorunun değerlendirmesinde ekspresyon kaybı baz alınmıştır. Buna göre kayıp yüzdesi hesaplanırken CK-13 ile işaretlenmeyen epiteliyal hücre sayısının toplam epiteliyal hücre sayısına oranı kayıp yüzdesi olarak değerlendirilmiştir. Daha sonra yüksek riskli ve düşük riskli grup için bu değerler kullanılmıştır.

CK-17 için sitoplazmik boyanma pozitif olarak kabul edilmiştir. Sitoplazmik boyanmanın yoğunluğuna göre kontrol boyanması göz önünde bulundurularak en koyu kromojen boyanma (+++), en açık kromojen boyanma (+) ve ikisinin arası (++)

olarak değerlendirilmiştir. Skorlama yapılırken (+++) kromojen boyamaya 3, (++) kromojen boyamaya 2, (+) kromojen boyamaya 1 skoru verilmiştir. Boyanma yaygınlığı ise pozitif işaretlenen hücre sayısının o kesitte izlenen toplam epiteliyal hücre sayısına oranı ile hesaplanmıştır. Buna göre % 66 ve üstü 3, % 33-65 arası 2, % 1-32 arası 1 olarak kabul edilmiştir. Daha sonra bu iki skorun (yoğunluk-yaygınlık) çarpımı ile CK-17 için 0-9 arasında son bir immünohistokimyasal skor elde edilmiştir. Daha sonra yüksek riskli grup ve düşük riskli grup için bu değerler kullanılmıştır.

Ki-67 proliferasyon indeksi değerlendirilirken nükleer işaretlenme pozitif olarak kabul edilmiştir. Nükleusu pozitif işaretlenen epiteliyal hücre sayısının toplam epiteliyal hücre sayısının oranına bakılmıştır. Değerlendirme yapılırken işaretlenen hücrelerin seviyeleri de göz önünde bulundurulmuştur. Buna göre bazal tabakada işaretlenenler, alt ½ ve üst ½ olmak üzere epitel tabakasının farklı seviyeleri belirlenmiştir.

2.3 İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 22 programına aktarılarak analizler tamamlanmıştır. Düşük riskli grupta 13, yüksek riskli grupta 8 vaka olduğu için karşılaştırmalar parametrik olmayan testler kullanılarak tamamlanmıştır. İki bağımsız grup arasındaki farklılığı incelerken Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

3. BULGULAR

Çizelge 3.1 Vaka örneklerinin yaş, cinsiyet, lokalizasyon ve tanıya göre dağılımı (Yüksek riskli vaka örnekleri gri ile gösterilmiştir.)

No	Yaş	Cinsiyet	Lokalizasyon	Tanı
1	46	K	Yanak Mukozası	Liken + Lökoplazi
2	27	E	Dil	Hipertrofik Liken
3	51	E	Diş Eti	Hipertrofik Liken
4	68	E	Alt Dudak	Liken Planus
5	46	E	Yumuşak Damak	Liken Planus
6	35	E	Dil	Liken Planus
7	47	K	Damak	Liken Planus
8	35	E	Yanak Mukozası	Liken Planus
9	46	K	Diş Eti	Liken Planus + Lökoplazi
10	39	E	Dil	Liken Planus + Keratozis (Displazi yok)
11	36	K	Diş Eti	Hipertrofik Liken
12	62	E	Dil ve Yanak	Eroziv Liken Planus
13	68	K	Dil	Liken Planus + Candida
14	42	K	Sağ Damak Yanı	Hipertrofik Liken
15	59	E	Dil ve Yanak	Dil: Eroziv Liken Planus+ Hafif Displazi Yanak: Eroziv Liken Planus
16	60	K	Sağ Yanak ve Damak Birleşimi	Fibröz Hiperplazi + Fokal Likenoid İnflamasyon
17	40	E	Sağ Yanak Retromolar	Liken Planus
18	33	K	Dil	Eroziv Liken Planus
19	79	E	Dudak	Solar Keratozis + Şiddetli Displazi
20	18	E	Dil	Yassı Epitel Hücreli Karsinoma (Orta Derecede Diferansiye)
21	55	K	Dil	Liken Planus (Şiddetli Displazi)

Çizelge 3.2 Vaka örneklerinin CK-10, CK-13, CK-17 ve Ki-67 antikorlarıyla boyanma yoğunlukları ve yüzdeleri

	CK-10			**CK-13**		**CK-17**			**Kİ-67**	
No	Lezyon Boyanma Yoğunluğu	Lezyon Boyanma Yüzdesi	Normal Mukoza	Lezyon Kayıp Yüzdesi	Normal Mukoza	Lezyon Boyanma Yoğunluğu	Lezyon Boyanma Yüzdesi	Normal Mukoza	İşaretlenme Yüzdesi	Normal Mukoza
1	+++	90%	-	5%	+++	+	5%	-	BAZAL 50%	10%
2	++	10%	-	**60%**	+++	+	10%	-	BAZAL 60%	**5%**
3	+++	90%	N/A	70%	N/A	+	40%	N/A	BAZAL 60%	N/A
4	++	60%	N/A	30%	N/A	+	10%	N/A	BAZAL 60%	N/A
5	+++	100%	N/A	90%	N/A	++	50%	N/A	BAZAL 50% 1/2 ÜST 10%	N/A
6	+	1%	N/A	30%	N/A	+	50%	N/A	BAZAL 70%	N/A
7	**N/A**	N/A	N/A	80%	N/A	+	50%	N/A	BAZAL 40%	N/A
8	++	5%	N/A	40%	N/A	++	60%	N/A	BAZAL 70%	N/A
9	+++	100%	-	100%	+	++	40%	-	BAZAL 50%	BAZAL 5%
10	-	0%	-	30%	+	+	30%	-	BAZAL 75%	BAZAL 50%
11	++	70%	N/A	50%	N/A	-	0%	N/A	BAZAL 50%	N/A
12	++	50%	-	40%	+	++	50%	-	BAZAL 60%	BAZAL 20%
13	+	10%	N/A	80%	N/A	++	70%	N/A	BAZAL 40%	N/A
14	+++	95%	-	10%	+	+	20%	-	BAZAL 60%	BAZAL 10%
15	++	50%	-	40%	+	++	60%	-	BAZAL 50%	BAZAL 10%

Çizelge 3.2 Devam

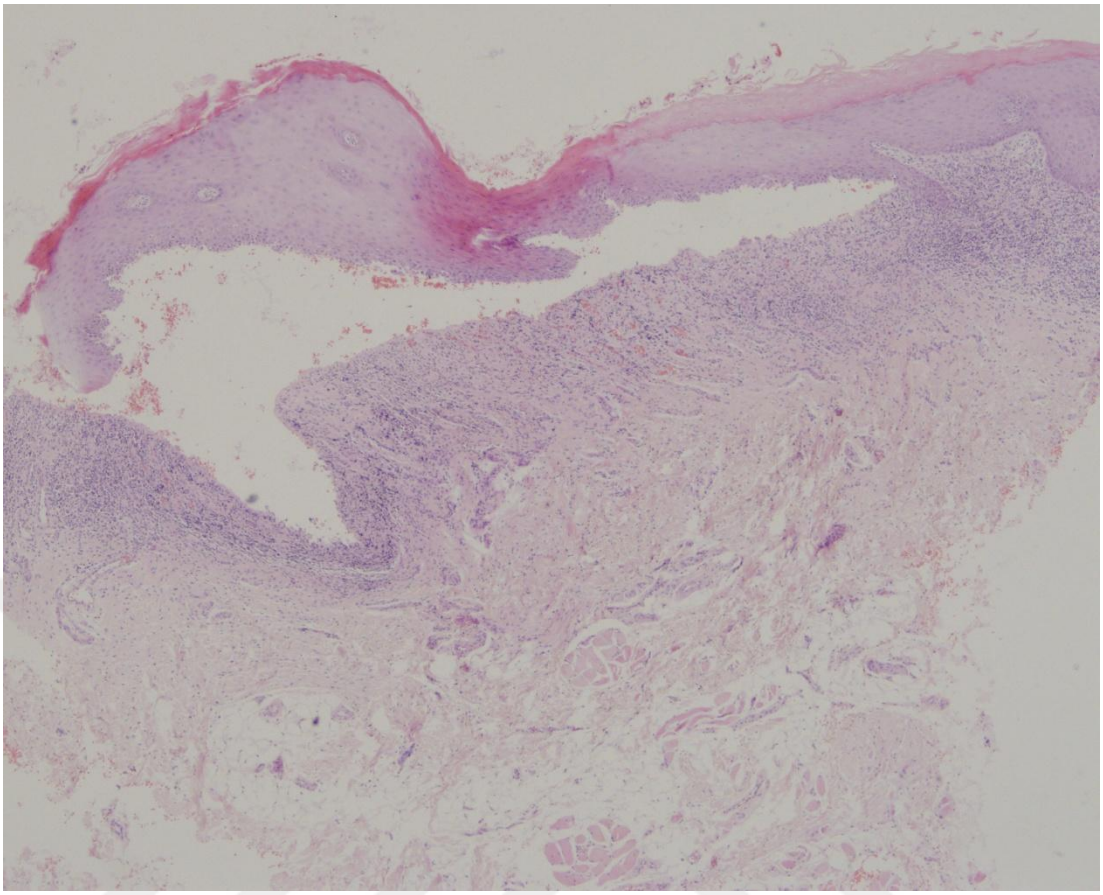
	CK-10			CK-13		CK-17			Kİ-67	
No	Lezyon Boyanma Yoğunluğu	Lezyon Boyanma Yüzdesi	Normal Mukoza	Lezyon Kayıp Yüzdesi	Normal Mukoza	Lezyon Boyanma Yoğunluğu	Lezyon Boyanma Yüzdesi	Normal Mukoza	İşaretlenme Yüzdesi	Normal Mukoza
16	+	1%	-	0%	+	-	0%	-	BAZAL 30%	BAZAL 5%
17	+++	80%	-	40%	+	++	90%	-	BAZAL 60%	BAZAL 10%
18	+	1%	-	70%	+	++	90%	-	BAZAL 70%	BAZAL 5%
19	+++	60%	N/A	100%	N/A	++	100%	N/A	BAZAL 80% 1/2 ÜST 80%	N/A
20	-	0%	-	100%	+	+++	75%	-	BAZAL 20%	+
21	+++	90%	N/A	40%	N/A	-	0%	N/A	BAZAL 80% 1/2 ÜST 10%	N/A

Çizelge 3.3 Vaka örneklerinin lezyon boyanma skorları ve işaretlenme yüzdeleri

			CK-10	CK-13	CK-17	Kİ-67
No	**Lokalizasyon**	**Tanı**	**Lezyon Boyanma Skorları**	**Lezyon Kayıp Yüzdesi**	**Lezyon Boyanma Skorları**	**İşaretlenme Yüzdesi**
1	Yanak Mukozası	Liken + Lökoplazi	**9**	5%	**1**	BAZAL 50%
2	Dil	Hipertrofik Liken	2	**60%**	1	BAZAL 60%
3	Diş Eti	Hipertrofik Liken	**9**	70%	**2**	BAZAL 60%
4	Alt Dudak	Liken Planus	**4**	30%	**1**	BAZAL 60%
5	Yumuşak Damak	Liken Planus	**9**	90%	**4**	BAZAL 50% 1/2 ÜST 10%
6	Dil	Liken Planus	**1**	30%	**2**	BAZAL 70%
7	Damak	Liken Planus	**N/A**	80%	**2**	BAZAL 40%
8	Yanak Mukozası	Liken Planus	**2**	40%	**4**	BAZAL 70%
9	Diş Eti	Liken Planus + Lökoplazi	**9**	100%	**4**	BAZAL 50%
10	Dil	Liken Planus + Keratozis (Displazi yok)	**0**	30%	**1**	BAZAL 75%
11	Diş Eti	Hipertrofik Liken	**6**	50%	**0**	BAZAL 50%
12	Dil ve Yanak	Eroziv Liken Planus	**4**	40%	**4**	BAZAL 60%
13	Dil	Liken Planus + Candida	**1**	80%	**6**	BAZAL 40%
14	Sağ Damak Yanı	Hipertrofik Liken	**9**	10%	**1**	BAZAL 60%
15	Dil ve Yanak	Dil: Eroziv Liken Planus+ Hafif Displazi Yanak: Eroziv Liken Planus	**4**	40%	**4**	BAZAL 50%

Çizelge 3.3 Devam

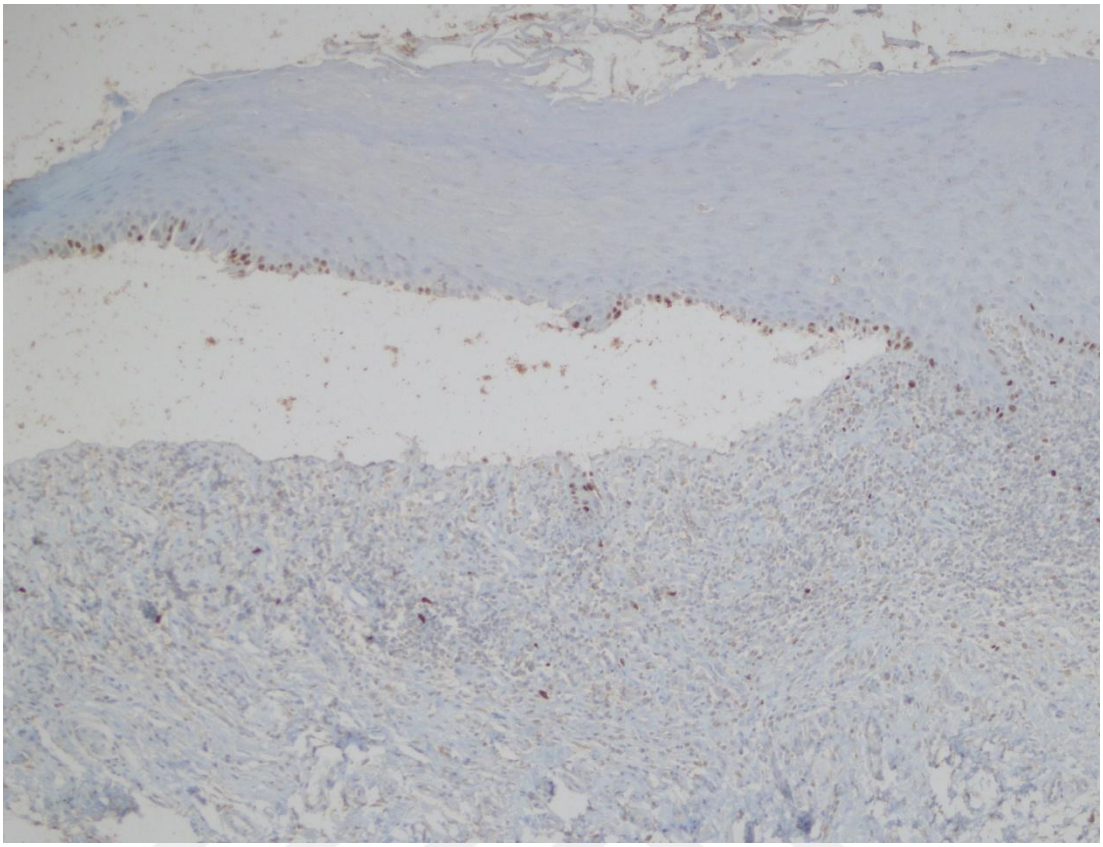
			CK-10	CK-13	CK-17	Kİ-67
No	**Lokalizasyon**	**Tanı**	**Lezyon Boyanma Skorları**	**Lezyon Kayıp Yüzdesi**	**Lezyon Boyanma Skorları**	**İşaretlenme Yüzdesi**
16	Sağ Yanak ve Damak Birleşimi	Fibröz Hiperplazi + Fokal Likenoid İnflamasyon	**1**	0%	**0**	BAZAL 30%
17	Sağ Yanak Retromolar	Liken Planus	**9**	40%	**6**	BAZAL 60%
18	Dil	Eroziv Liken Planus	**1**	70%	**6**	BAZAL 70%
19	Dudak	Solar Keratozis + Şiddetli Displazi	**6**	100%	**6**	BAZAL 80% 1/2 ÜST 10%
20	Dil	Yassı Epitel Hücreli Karsinoma (Orta Derecede Diferansiye)	**0**	100%	**9**	BAZAL 20%
21	Dil	Liken Planus (Şiddetli Displazi)	**9**	40%	**0**	BAZAL 80% 1/2 ÜST 10%



Şekil 3.1 (Rutin Hematoksilen Eozin boyaması) Likenoid lezyonda mukoza epitelinde akantoz, hiperkeratoz ve parakeratoz ile bazal tabakada düzensizleşme görülmektedir. Geniş bir alanda epitel bağ dokusundan ayrılmıştır (Erozyon). Subepiteliyal olarak band şeklinde yoğun lenfoid infiltrasyon izlenmektedir.

3.1 Ki-67

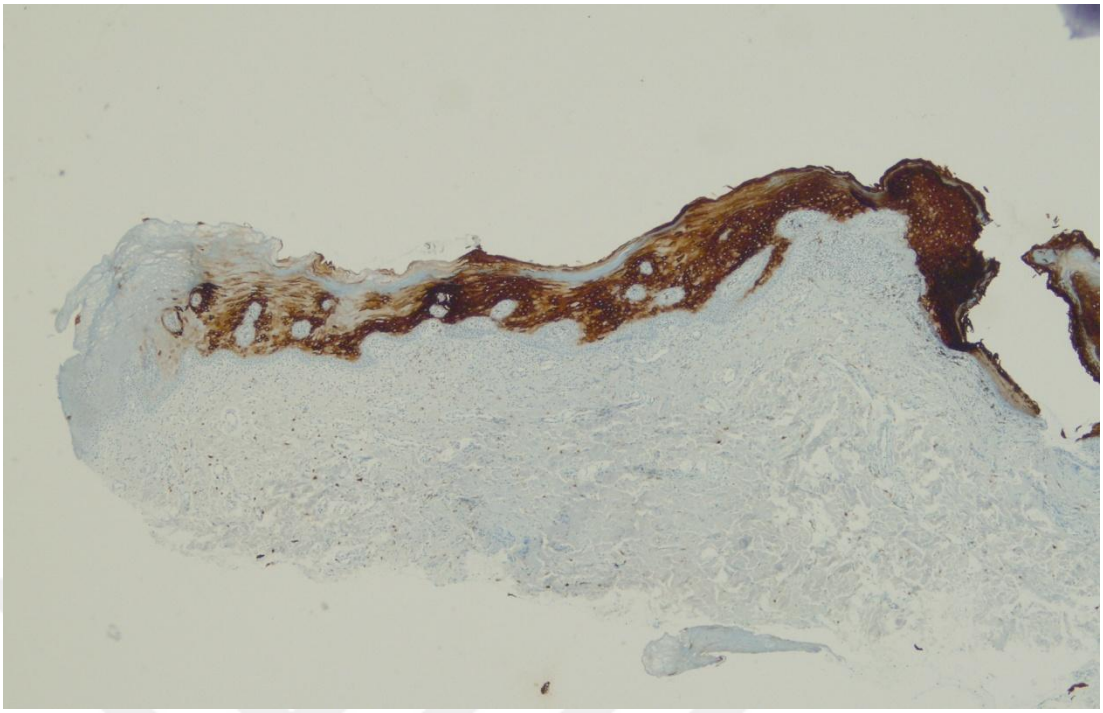
Ki-67 için nükleer işaretlenme örneklerin çoğunda bazal tabakada meydana gelmiştir. Sadece üç örnekte nükleer işaretlenme bazal tabakanın yanı sıra epitel tabakasının üst ½ lik kısmında da meydana gelmiştir. Uygulanan Mann Whitney U testi sonucunda yüksek risk ve düşük risk grupları arasında Ki-67 düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).



Şekil 3.2 (Ki-67 immünohistokimyasal boyaması) Likenoid lezyonda rejeneratif değişiklikle ilişkili bazal ve birinci parabazal tabakada Ki-67 immünohistokimya boyası ile gösterilmiş prolifere olan epitel hücreleri görülmektedir.

3.2 CK-10

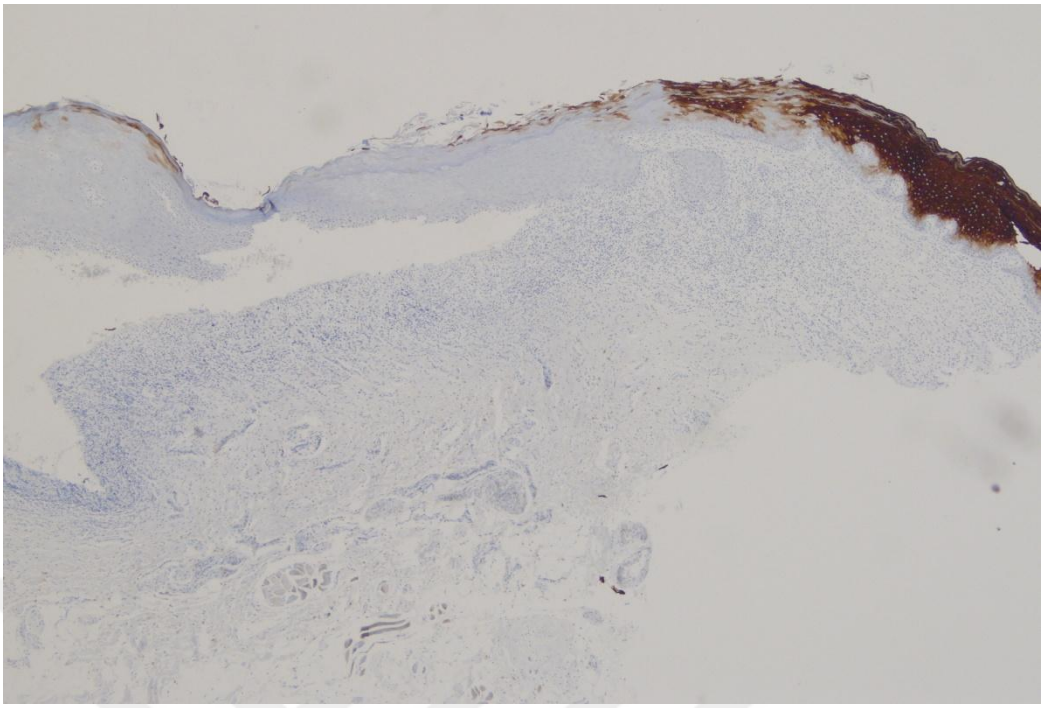
CK-10 değerlendirilirken 7 nolu örnek CK-10 antikoruyla boyanamadığı için çalışma dışı bırakılmıştır. CK-10 için düşük riskli grubun skorlarının aritmetik ortalaması 4,08 olmuştur. CK-10 için yüksek riskli grubun skorlarının aritmetik ortalaması 5,75 olmuştur. Uygulanan Mann Whitney U testi sonucunda yüksek risk ve düşük risk grupları arasında CK-10 düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0,05$). Normal mukozalarda CK-10 ile boyanma saptanmamıştır.



Şekil 3.3 (CK-10 immünohistokimyasal boyaması) Likenoid lezyonda normal mukoza epitelinde (sol kenar) boyanma izlenmezken akantoz, hiperkeratoz ve parakeratozun bulunduğu alanlarda yoğun boyanma kazanımı dikkat çekmektedir.

3.3 CK-13

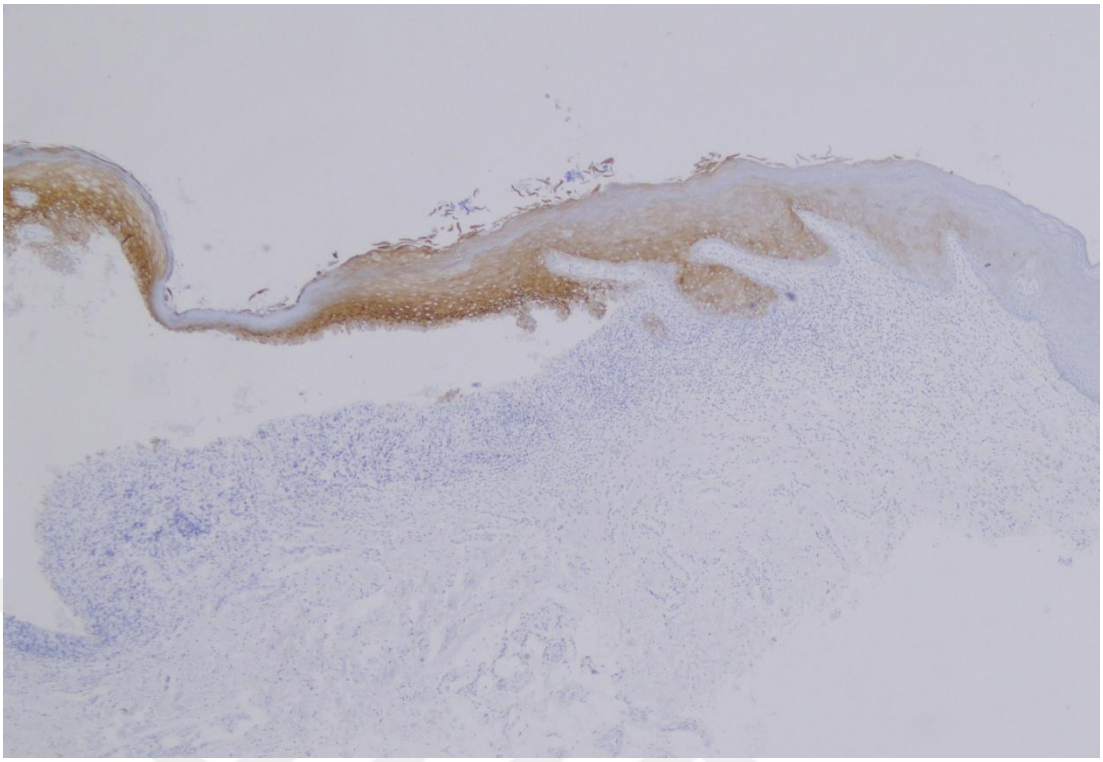
CK-13 için düşük riskli grubun kayıp yüzdelerinin aritmetik ortalaması % 50 olmuştur. CK-13 için yüksek riskli grubun kayıp yüzdelerinin aritmetik ortalaması % 56,8 olmuştur. Uygulanan Mann Whitney U testi sonucunda yüksek risk ve düşük risk grupları arasında CK-13 kayıp düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0,05$). Normal mukoza epitelinde CK-13 kaybı saptanmamıştır.



Şekil 3.4 (CK-13 immünohistokimyasal boyaması) Likenoid lezyonda sol tarafta subepiteliyal ayrılma olan ve hiperkeratozun belirgin olduğu alanda CK-13 ile boyanma kaybı mevcuttur. Örneğin sağ tarafında mukoza epitelinde ise normal mukoza epitelinde beklendiği gibi CK-13 ile boyanma mevcuttur.

3.4 CK-17

CK-17 için düşük riskli grubun skorlarının aritmetik ortalaması 2,53 olmuştur. CK-17 için yüksek riskli grubun skorlarının aritmetik ortalaması 3,87 olmuştur. Uygulanan Mann Whitney U testi sonucunda yüksek risk ve düşük risk grupları arasında CK-17 düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0,05$). Normal mukoza epitelinde CK-17 boyanması görülmemiştir.



Şekil 3.5 (CK-17 immünohistokimyasal boyaması) Likenoid lezyonda hiperkeratozun belirgin olduğu ve subepiteliyal ayrılmanın gözlendiği sol tarafta CK-17 ile boyanma kazanımı görülmektedir. Örneğin sağ tarafında ise normal mukoza epitelinde beklendiği gibi CK-17 ile boyanma mevcut değildir.

Çizelge 3.4 Düşük riskli ve yüksek riskli vaka örneklerinin CK-10, CK-13, CK-17 antikorlarıyla boyanma skorlarının aritmetik ortalamaları

No	Risk	CK-10	CK-13 (Kayıp Yüzdesi)	CK-17
1	Düşük Riskli Örnekler	4,08	50,0%	2,53
2	Yüksek Riskli Örnekler	5,75	56,8%	3,87

4. TARTIŞMA

Dünyada oral kanserin insidansı her yıl yeni 500000 vakadır. Tüm malignitelerin yaklaşık olarak % 3'ünü oluşturur. Bu nedenle dünya çapında bir sağlık sorunudur (Johnson ve ark., 2011). En sık görülen oral kanser yassı hücreli karsinomadır (SCC). SCC oral kavitenin tüm kanserlerinin % 96'sını oluşturur (Siegel ve ark., 2012).

Oral kanserler en sık kırk yaşından sonra görülür. Altmış yaşlarında pik yapar. Erkeklerde kadınlara göre iki kat fazla görülür. Son zamanlarda, birkaç çalışma baş boyun kanserlerinin, özellikle dil kanserlerinin genç erişkinlerde arttığını göstermiştir (Llewellyn ve ark., 2001).

Oral kanserlerin insidansı son 10 yılda artmıştır. Oral kanserler genellikle semptomatik olduklarında ve geç safhada teşhis edilebiliyorlar. Son yıllarda oral kanser vakalarının 5 yıllık yaşam süreleri yaklaşık olarak % 50'lerde kalmıştır. Bu oran tüm kanserlerin ölüm oranları arasında en kötüsüdür. Kolorektal, rahim ağzı ve meme kanserleri ile karşılaştırıldığında ölüm oranı daha yüksektir. Bu durum, sağlık çalışanlarının erken tanı ile ilgili tecrübe eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Oral kanserlerde erken tanı ve oral kanserin daha tedavi edilebilir aşamalarda tespit edilmesi ,yaşam kalitesinin artırılması ve yaşam süresinin uzatılması için en iyi yoldur (Napier ve ark., 2008; van der Waal, 2009).

Oral yassı hücreli karsinoma çeşitli moleküler ve biyokimyasal hücresel değişiklikler ile eşlik eden fibrovasküler stromanın etkileri sonucu oluşur. Neovaskülarizasyon da bu değişikliklerden biridir (Albo ve ark., 1994). Hücresel değişikliklerle bağlantılı olarak, epitel dokularında klinik değişiklikler gözlenir ve bunlar prekanseröz

lezyonlar olarak bilinir. Oral prekanseröz lezyonların klinik açıdan önemleri, oral SCC'ye malign dönüşüm potansiyelleri ile ilişkilidir. (Guillaud ve ark., 2008; Ho ve ark., 2009). Oral prekanseröz lezyonlar sadece histolojik olarak teşhis edilebilir. Epiteliyal değişiklikler olarak gözlenirler ve kategorize etmek zordur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2005 yılında prekanseröz değişiklikleri zayıf, orta, şiddetli ve karsinoma in situ (CİS) olarak sınıflandırmıştır (Barnes ve ark., 2005). Malign dönüşüm riski % 6,6 ile % 36,4 arasında bildirilmiştir (Arduino ve ark., 2009).

Ne yazık ki, histolojik bulgular her zaman bir lezyonun ne kadar riskli malign potansiyele sahip olduğunu göstermeyebilir ve malign değişim öngörüsünde kullanılamayabilir. Displazinin olması ise oral lezyonun malign dönüşüm açısından artmış riske sahip olduğunu gösterir.

Oral kanser hastalarında rekürrensin ve mortalitenin en önemli belirleyicisi tanı konduğu zamandaki klinik aşamadır. Tanının konuduğu zaman birçok klinik ve sosyodemografik değişkenden etkilenir. Bunlar arasında, hastanın profesyonel sağlık çalışanına gitme konusundaki isteksizliği, sağlık olanaklarına ulaşımdaki eksiklik ve sağlık çalışanının hastalığın tanısında ve tedavisindeki gecikmesi sayılabilir (Ho ve ark., 2012).

Çalışmalar diş hekimlerinin ve diğer sağlık çalışanlarının oral kanserin önlenmesi ve erken tanı hakkında sistemik eğitim güncellemelerine ihtiyaç duyduklarını göstermektedir. Çünkü onların ağız muayenesi ve oral kanserlerin erken tanısı konularında yetersiz kalabildiği durumlar mevcuttur. Prekanseröz lezyon erken dönemde tespit edilebilirse veya prekürsör lezyon (displazi) tespit edilip, uygun şekilde tedavisi yapılabilirse, klinisyenler hastaların hayatta kalım oranlarını artırabilirler (Messadi ve ark., 2009). Riskli dokuların erken tanısındaki ana zorluk, SCC'ye dönüşüm riski yüksek olan oral prekanseröz lezyonların, SCC'ye dönüşüm riski düşük olan prekanseröz lezyonlardan ayrımının yapılmasıdır.

Bu nedenle, oral kanserin önlenmesi ve oral kanserle ilgili olan morbidite ve mortalite temel olarak oral prekanseröz lezyonların erken tanısı ile ilgilidir. Lezyona histolojik inceleme yapılması ve tanı konan aşamaya bağlı olarak gerekli tedavinin yapılması da çok önemlidir. Oral kanserin erken tanısı ve görüntülenmesi hastalığın morbiditesini ve mortalitesini azaltabilir.

Erken tanı açısından aşağıdaki kriterler dikkate alınmalıdır.

1) Oral mukozanın semptomatik veya asemptomatik olarak iyileşmemesi
2) Sigara kullanımı, tütün çiğnenmesi, alkol tüketimi, oral HPV enfeksiyonu, ilaç kullanımı ve dudak kanserleri için güneş ışığına uzun süre maruz kalma hikayesi
3) İlerlemiş yaş
4) İmmün sistemde baskılanma olması
5) Genetik hastalık varlığı
6) Kötü oral hijyen (Yardımcı ve ark., 2014).

Rethman ve ark. premalign lezyonları "klinik muayenede morfolojik olarak değişiklik gösteren dokular" olarak tanımlamıştır. Bu lezyonlar histopatolojik incelemede epiteliyal displazi gösterebilirler (Rethman ve ark., 2010).

Literatüre göre oral potansiyel malign lezyonların kansere dönüşme yüzdesi % 5-18 arasında değişiklik gösterir. Orta veya şiddetli displazi varlığı malign dönüşüm açısından en riskli durumlar olarak kabul edilirler. Bunların ortalama 33 aydaki malign dönüşüm yüzdesi % 11 ile 36 arasında değişiklik gösterir (Saini, 2013).

Displastik epitel meydana gelmesinde ekzojen ve endojen risk faktörleri arasında en önemlisi tütün kullanımıdır. Tütün kullanımı tümör oluşumunda sinerjistik rol oynar ve oral kanser vakalarının % 75'i ile ilişkilidir (Markopoulos, 2012). Alkol kullanımı oral kanser oluşumu ile ilişkilidir ancak etyolojik faktör olarak değil, bir yardımcı faktör olarak değerlendirilebilir. Alkol ve tütün kullanımı beraber olduğunda oral

kanser riskini 30 kat artırır (Moro ve ark., 2010). HPV orofarengeal SCC oluşumunda en önde gelen etyolojik risk faktörlerinden biridir (Epstein ve Güneri, 2009). EBV ve HCV virusları da oral kanser ile ilişkili olabilirler (Markopoulos, 2012).

Yardımcı ve ark.'na göre oral mukozanın prekanseröz lezyonlarının etyolojisi tam olarak bilinmemektedir (Yardimci ve ark., 2014). Tütün çiğnenmesi, sigara kullanımı ve alkol kullanımı gibi bazı risk faktörleri potansiyel malign oral durumların gelişiminde önemli rol oynar. Alkol kullanımı oral lökoplaki riskini 1.5 kat, oral submüköz fibrozis riskini 2 kat, eritroplaki riskini ise 3 kat artırır. Thomas ve ark.'na göre alkol kullanımı ve tütün çiğnenmesi oral premalign lezyonlar açısından risk faktörüyken, sigara kullanımının bu durumlarla bağlantısı bulunmamaktadır (Thomas ve ark., 2003).

Oral kanser araştırmalarındaki son gelişmeler, oral kanserin erken tanısında klinik ve moleküler seviyede kullanılabilecek potansiyel faydalı tanı araçlarının gelişimine izin vermiştir. Oral kanser tanısı için altın standart histolojik inceleme ile birlikte doku biyopsisidir. Fakat bu teknik için bu konuda bilgili sağlık çalışanı gereklidir. Ayrıca bu teknik invaziv, ağrılı, pahalı ve zaman alıcıdır (Nair ve ark., 2012). Oral kanserin erken tanısı için son dönemde kullanılan klinik araçlar arasında, tolonium klorid veya toluidin mavi ile boyama, oral fırça biyopsi kitleri, tükürükten tanı sağlayan teknikler ve optik görüntüleme sistemleri sayılabilir.

Kullanılan görüntüleme tekniğine ve ışık tipine bağlı olarak, oral dokuların optik görüntülenmesi dokulardaki minimal değişimlerin tespit edilmesini sağlar. Bunlar arasında, doku mimarisindeki ve kompozisyonundaki değişimler, spesifik biyomarkerların ekspresyonu, anjiyogenez ve perfüzyon sayılabilir (Fedele, 2009).

Diş hekimlerinin piyasada en sık kullandığı optik görüntüleme sistemleri arasında ViziLite (Zila, Batesville, AR, ABD), VELscope (LED Dental Inc., Vancouver, Kanada), DIFOTI (Electro-Optical Sciences, Inc., Irvington, NY, ABD) ve Identafi

3000 (DentalEZ, Bay Minette, AL, ABD) sayılabilir. Tüm bu metodların kendine göre avantajları ve dezavantajları vardır ancak ne yazık ki bu invaziv olmayan araçların pratikte kullanımı bekleneni verememiştir. Hastalara hala oral kanserin ilerlemiş aşamalarında tanı konabilmektedir (Lingen ve ark., 2008; Rosin ve ark., 2007).

Oral SCC tanısı için en sık kullanılan invaziv olmayan metodlar

1) Toulidin mavisi
2) Oral fırça biyopsisi
3) Tükürük bazlı oral kanser tanısı
4) Işık bazlı deteksiyon sistemleri (ViziLite, VELscope)
5) Optik biyopsi
6) Biyomarkerlar
7) Lazer mikro diseksiyonu (Omar, 2015).

Konvansiyonel cerrahi biyopsi ile karşılaştırıldığında invaziv olmayan bu tekniklerin önemli avantajları şunlardır:

- Azalmış korku ve stres
- Azalmış ağrı
- Azalmış enfeksiyon riski
- Kısalmış iyileşme süresi
- Çok hasta bireylerde uygulanma şansı
- Kozmetik olarak daha tatmin edici sonuçlar elde edilmesi (Omar, 2015).

Diş hekimlerinin oral kanseri prekanseröz aşamada tespit etme bilgisi ve eğitimi kanserin ileri aşamalara ilerlemesini önlemede anahtardır. Erken tanıyı geliştirmek için, sağlık çalışanlarının oral kanser, bunun risk faktörleri ve en sık görülen prekanseröz durumlar hakkında bilgilerini artırmaları gereklidir. Gelecek çalışmalar erken tanı muayeneleri için klinik standartlar getirilmesi üzerine yönlendirilebilir.

Günümüzde, yeni optik çalışmalar ilerisi için iyi sonuçlar göstermektedir ancak bunların erken tanı konusundaki etkinliğini destekleyecek ciddi çalışmalar bulunmamaktadır. Klinik pratikte kullanımları hala deneyseldir. Bunların kullanımını limitleyen faktörler, kullanıldıkları deneylerdeki metodoloji eksikliği, histolojik değişimlerle olan korelasyonları ve hastanın hayatta kalım ve hastalığın nüks riskine bu tekniklerin etki derecesinin azlığıdır (Messadi, 2013).

Omar'a göre tükürük bazlı tanı ve optik biyopsi kullanımı oral SCC'nin tanısı açısından kullanılabilecek invaziv olmayan teknikler arasında gelecek vaat eden tekniklerdir. Bunların klinikte uygulanmaları kolaydır (Omar, 2015).

Oral potansiyel malign lezyonlar veya OSCC lezyonları için en iyi diagnostik metod ve altın standart insizyonel veya eksizyonel biyopsidir. Malignite konusunda en faydalı göstergesi, epiteliyal displazinin seviyesidir. Bu ancak biyopsi ile belirlenebilir. Biyopsi histolojik inceleme yapılmasına olanak verir. Ayrıca WHO tarafından tanımlanan sınıflama (zayıf, orta ve şiddetli displazi) displazinin derecesinin tanımlanmasını sağlar.

Eksizyon yapılan her türlü ağız lezyonlarının histopatolojik incelemesi, klinik olarak şüpheli bir görünüm olmasa bile bazen erken kanser veya invaziv kanser saptanmasını sağlayabilir. Malign dönüşümün oranları eksizyonel biyopsi ile insizyonel biyopsiye göre daha isabetli tespit edilebilir. Displastik ve erken neoplasitk lezyonların tamamıyla eksize edilmesi şarttır. Bu sayede bu lezyonlara hem tanı konabilir hem de etkin tedavisi yapılabilir.

Eksizyonel biyopsi yapılırken, biyopsinin sınırları ve derinliğine dikkat edilmeli, sağlam doku içerisinde kalacak şekilde eksizyon yapılmalıdır. Eksizyonel biyopsi, bistüri ile yapılıyorsa 1 mm.'lik güvenli alan (sağlam doku) bırakarak eksize edilmelidir. Eğer eksizyonel biyopsi CO2 lazer ile yapılıyorsa o zaman en azından 5 mm.'lik güvenli alan bırakarak eksizyon yapılmalıdır. (Cercadillo-Ibarguren, 2010).

OLP bilinmeyen etyolojiye sahip olan kronik inflamatuar oral mukozal bir hastalıktır. OLP tipik olarak beyaz çizgiler, beyaz papüller veya beyaz plaklardan oluşur. Diğer daha semptomatik klinik durumlarda eritem, erozyon, kabartılar görülür ve bu durumlar genellikle çok ağrılıdır. OLP genellikle bukkal mukozayı, dili ve diş etini etkiler. Bazen diğer bölgeler de etkilenebilir. OLP genel yetişkin popülasyonunun %1-2'sini etkiler ve en sık görülen enfeksiyöz olmayan oral mukozal hastalıktır.

OLP'nin prekanseröz potansiyeli tartışmalı bir konudur. OLP son yıllarda WHO tarafından prekanseröz lezyon sınıflamasına dahil edilmiştir. Çeşitli retrospektif çalışmalar OLP'nin spesifik bir tipinde oral kanserin yüksek insidansını göstermiştir. Eroziv OLP %2-8 oranları arasında oral kansere dönüşüm riski göstermiştir. Bu bakımdan OLP potansiyel malign durum olarak değerlendirilmelidir (Sugerman ve ark., 2002).

WHO, OLP'yi prekanseröz lezyon olarak sınıflasa da, OLP'nin premalign veya malign potansiyeli tartışılmaya devam edilmektedir. Bazı kritiklerde OLP ile oral SCC arasındaki ilişkinin displastik epiteliyal bir lezyona yanlış bir şekilde OLP tanısı konması nedeniyle ortaya çıktığı iddia edilmektedir. Bu ikisinin birbirinden ayırt edilmesi oldukça zordur. Bu nedenle OLP lezyonları ile displastik lezyonların ayrımı çok dikkatli bir şekilde yapılmalıdır (Le Cleach ve Chosidow, 2012).

OLP lezyonlarında daimi inflamasyon olduğu için, epitel daimi olarak rejenere olmaktadır. OLP intraepitelyal inflamatuar hücre komponenti ve rejeneratif değişiklikler nedeni ile aktif bir yıkım ve tamir sürecini içeren bir yaralanmadır. Bu nedenle OLP lezyonlarında rejeneratif, reaktif ve displazi değerlendirmesi yapmak oldukça zordur.

OLP'den klinik ve bazen histolojik olarak ayrılamayan fakat belli etyolojiye sahip olan lezyonlara oral likenoid lezyonlar (OLL) denir. Bunlar dış ajanlara (ilaçlar,alerjenler), kendi antijenlerine veya superantijenlere bağlı olarak gelişir (van

der Waal, 2009). Bu lezyonlar OLP ile ortak klinik ve histopatolojik özelliklere sahiptirler. Eğer neden olan faktörün kaldırılmasından sonra düzelmiyorlarsa, oral prekanseröz durum olarak değerlendirilmelidirler. OLL prekanseröz olarak düşünüldüğü için, OLL hastalarında uzun süreli takip, oral kanserin erken tanısı ve oral kanserden dolayı meydana gelen morbidite ve mortaliteyi azaltmak açısından faydalı olabilir (van der Waal, 2009).

OLP'nin oral SCC'ye dönüşümünün altında yatan moleküler mekanizmalar çoğunlukla bilinmemektedir. OLP'deki ve OLP ile ilgili oluşan oral SCC'deki genetik ve moleküler değişimler ile ilgili daha fazla araştırma gereklidir. Bu sayede OLP'nin malign potansiyeli daha iyi anlaşılabilir. Ayrıca OLP ile ilgili oluşan oral SCC hastalarının erken dönemde tedavileri yapılabilir (Ho ve ark., 2012).

Bir OLP lezyonunun prekanseröz lezyon olduğu tespit edildiğinde malign dönüşüm riski diğer lezyonlara göre daha yüksektir. Bu nedenle OLP vakalarında malign dönüşüm oranı genel olarak düşük olsa da, prekanseröz potansiyelin tespit edilmesi mortalitenin ve morbiditenin azaltılması açısından çok önemlidir. Ayrıca OLP vakalarında malign dönüşüm oranı genel olarak düşük olduğu için prekanseröz özellik gösteren OLP lezyonunun tespit edilmesi daha zordur.

OLP lezyonlarında prekanseröz potansiyelin saptanabilmesi için histolojik incelemenin yanı sıra yardımcı parametrelere de ihtiyaç duyulmaktadır. Bu yardımcı parametreler arasında moleküler genetik çalışmalar, hücre morfometrisi ve hücre maturasyonu ile ilgili moleküler çalışmalar sayılabilir. Bizim yaptığımız çalışma da hücre maturasyonu ile ilgili bir moleküler çalışmadır.

Epiteldeki morfolojik değişiklikler hücrelerde sitoskeletal elemanlarda bazı değişikliklerin olabileceğini düşündürmektedir. Liken histolojisi normal mukozadan farklıdır. Bu farklılıkların hangi mekanizma ile oluştuğu hala araştırılmaktadır. Bunun yanıtı için, likenli lezyonların moleküler yapısında, normal mukozadan ne gibi farklar olduğu konusunun önemli olduğu düşünülmektedir. Hücrelerde eozinofil

artması, parakeratozla birlikte aktif rejenerasyon hücre iskeleti proteinlerini de değiştirmiş olabilir. Bu nedenle hücre iskelet proteinleri değişiklikleri hedeflenmiştir. Ayrıca daha önce bir çok prekürsör lezyonda bu tür hücre iskeleti değişikliklerinin önemli olabileceği bildirilmiştir.

Prekanseröz lezyonlar değerlendirilirken kullanılan bir önemli parametre lezyonun proliferasyon kapasitesidir. Proliferasyon kapasitesi değerlendirilirken önemli olan mitoz hazırlığında olan hücre sayısının belirlenmesidir. Bunun belirlenmesi de bir proliferasyon markerı olan Ki-67 antijeninin pozitif olduğu hücrelerin saptanması ile yapılabilir.

Hücre proliferasyon belirteçleri üç kategoriye ayrılır. Bunlar büyüme belirteçleri, hücre döngüsü fazına spesifik belirteçler ve hücre döngüsünün zaman belirteçleridir (Motta Rda ve ark., 2009). Büyüme hızı hücre döngüsündeki büyüyen hücrelerin oranıdır ve Ki-67 veya MIB-1 antikoru ile birlikte kolaylıkla tespit edilebilir. Bu yapılırken hücre döngüsündeki G1,S,G2 ve M fazlarındaki antijen ekspresyonu incelenir.

Ki-67 hücre döngüsü ile bağlantılı olan, perikromozomal bölgede bulunan nükleer proteindir. Ki-67 ekspresyonu hücre proliferasyonu ile bağlantılıdır ve patolojide sıklıkla tümörlerde hücrelerin büyüme hızını ölçmek amacıyla proliferasyon belirteci olarak kullanılır. Ki-67 antijeninin tahmini yarılanma ömrü 60 ile 90 dk. arasındadır. Ki-67 antijeni S fazında ekprese olmaya başlar, S ve G2 fazlarında ekspresyonu artar ve mitozda plato seviyesine ulaşır. Hücre bölünmesinden sonra, hücreler Ki-67 antijen stoğuyla G1 fazına döner. Bu fazdan sonra Ki-67 seviyesi hızla düşer (Humayun ve Prasad, 2011).

Bizim çalışmamızda Ki-67 proliferasyon indeksi değerlendirilirken nükleer işaretlenme pozitif olarak kabul edilmiştir. Nükleusu pozitif işaretlenen epiteliyal hücre sayısının toplam epiteliyal hücre sayısına oranına bakılmıştır. Bu oranlara

bakıldığında yüksek risk grubu ile düşük risk grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak liken örnekleri ile normal mukoza örnekleri karşılaştırıldığında, liken örneklerinde Ki-67 proliferasyon indeksinin bariz şekilde daha fazla olduğu gözlenmiştir.

Yüksek risk grubu ile düşük risk gurubu arasında anlamlı fark bulunmamasının sebebi, liken planuslarda daimi olarak inflamasyon görülmesi olabilir. Liken örneklerinde epitel hücreleri daimi olarak rejenere olmaktadır. Aktif ve inflamatuar hücreler iç içedir. Bu nedenle hem düşük riskli hem de yüksek riskli örneklerde yüksek oranda proliferasyon aktivitesi mevcuttur. Bunun sonucunda da proliferasyon belirteci kullanıldığında iki grup arasında benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Shaliaja ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada normal mukozada, oral liken planus örneklerinde ve oral epiteliyal displazi örneklerinde Ki-67 pozitiflik seviyelerini değerlendirmişlerdir (Shailaja ve ark., 2015). Ki-67 pozitifliği oranı normal mukozada % 20 olarak bildirilmiştir ve bu sonuç Fakhrjou ve Toutounchi'nin çalışması ile benzerlik göstermektedir (Fakhrjou ve Toutounchi, 2012). Ki-67 hücre döngüsünün G0 hariç tüm fazlarında bulunabilir ve hücre proliferasyonunun devam ettirilmesinde önemli rol oynar. Bu sonuç, bu durumla açıklanabilir. OLP örneklerinde Ki-67 pozitifliği % 73,2 olarak bulunmuştur. Bu sonuç Fakhrjou ve Toutounchi'nin (Fakhrjou ve Toutounchi, 2012) çalışmasına göre (% 86,7) ve Acay ve ark.'nın (Acay ve ark., 2006) (%95,4) çalışmasına göre daha düşüktür. Ki-67 pozitiflik oranı oral epiteliyal displazi örneklerinde % 86,6 olarak bulunmuştur ve bu sonuç Raju ve ark.'nın çalışmalarında bulmuş oldukları sonuçla (% 93) benzerlik göstermektedir (Raju ve ark., 2005). OLP örneklerinin pozitiflik oranı oral epiteliyal displazi örneklerinin pozitiflik oranına göre daha düşüktür ve bu fark beklenen yöndedir. Displastik lezyonların daha büyük bir büyüme hızı vardır (Zhao ve ark., 2005).

Olimid ve ark.'nın yapmış oldukları bir çalışmada farklı diferansiasyon derecesine sahip oral SCC örneklerinde Ki-67 pozitiflik seviyelerini değerlendirmişlerdir

(Olimid ve ark, 2012). Ki-67 ekspresyon analizi tüm örneklerde pozitiflik göstermiştir ancak yüzdelik indeksileri farklıdır. Bu durum neoplazinin diferansiasyonunun derecesi ile bağlantılıdır. Ki-67 immünreaksiyonu iyi diferansiye oral SCC örneklerinde ortalama olarak % 22'lik, orta diferansiye oral SCC örneklerinde ortalama olarak % 32'lik ve az diferansiye oral SCC örneklerinde ortalama olarak % 53'lük pozitiflik yüzdesi göstermiştir.

Literatürde Ki-67 ile tümör derecesi arasındaki ilişkiyi inceleyen çeşitli çalışmalar mevcuttur. Oral SCC'lerdeki hücre proliferasyonu ile ilgili olan bir çalışma düşük histolojik diferansiasyon gösteren tümörlerde Ki-67 proliferasyon indeksinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu bildirmiştir (Carlos de Vicente ve ark., 2002). Diğer çalışmalar histolojik tip ve klinik aşamanın, Ki-67 değeri ile korelasyona sahip olmadığını bildirmişlerdir. Baş boyun bölgesinin yassı epitel hücreli karsinomlarının proliferasyonunu inceleyen çalışmalar, az diferansiye tümörlerin düşük veya orta seviye Ki-67 indeksine (< %30) sahip olduklarını bildirmişlerdir. Buna göre, baş ve boyun bölgesinin yassı epitel hücreli karsinomlarının proliferatif aktivitesi her zaman patolojik özellikleri ile bağlantılı değildir (Parkins ve Horwich, 1989). Ki-67 ekspresyonu ile prognozun korelasyonu ile ilgili geniş kapsamlı çalışmalar, bu parametreler arasında bağlantı bulmamışlardır (Bova ve ark., 1999; Gonzalez-Moles ve ark., 2001). Bunun sebebi, Ki-67 nin prolifere olan hücrelerin toplam oranının belirteci olması olabilir. Ki-67 hem düzenli olarak prolifere olan hem de terminal diferansiasyon için prolifere olan hücreleri gösterir (Gonzalez-Moles ve ark., 2001).

Bologno-Molina ve ark.'nın yapmış oldukları bir çalışmada farklı tipteki ameloblastoma örneklerinin Ki-67 pozitiflik seviyelerini değerlendirmişlerdir (Bologna-Molina ve ark., 2013). Ameloblastomaların bazı tiplerinde anlamlı farklar bulmuşlardır. Desmoplastik ameloblastoma proliferasyon açısından en düşük indeksi göstermiştir. Buna karşılık, ameloblastik karsinoma diğer tüm benign ameloblastomalar ile karşılaştırıldığında en yüksek hücre proliferasyon indeksini vermiştir. Ameloblastik karsinoma daha agresif biyolojik karaktere sahiptir ve bu malignite açısından karakteristiktir.

Biz bu çalışmada OLP örneklerindeki sitokeratin profillerini ve bunların dinamik sürecini de değerlendirmek istedik. Elimizdeki örneklerin CK-10, CK-13 ve CK-17 profillerindeki değişimi inceleyerek değerlendirdik.

CK-10, keratinosit diferansiasyonu ve keratinizasyonla ilgili olan ana keratindir ve keratinizasyonun markerı olarak değerlendirilir (Moll ve ark., 2008). CK-10 epidermisin parabazal tabakalarında eksprese olur ve epidermisin mekanik bütünlüğünü sağlar. Ancak normal oral mukozada eksprese olmaz (Moll ve ark., 2008; Moll ve ark., 1982). CK-10 ekspresyonu daha önceden baş boyun bölgesinin yassı hücreli karsinomlarında rapor edilmiştir (Chovanec ve ark., 2004).

Daha önceki çalışmalarda elde edilen sonuçlara göre, oral prekanseröz lezyonlarda ve oral SCC'lerde CK-10 ekspresyonunun normal mukozaya oranla artma eğiliminde olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da CK-10 ekspresyonu yüksek riskli vakalarda, düşük riskli vakalara oranla artmıştır. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

CK-13, eşi olan CK-4 ile birlikte çok katlı yassı epitelin önemli bir parçasıdır (Moll ve ark., 2008). Normal epitelde CK-13 keratinize tabakanın iğsi hücre tabakası tarafından üretilir. Normal diferansiasyon ve keratinizasyon sırasında CK-13 pozitif hücreler mevcuttur (Moll ve ark., 2008; Mikami ve ark., 2011). Displastik epitelde hücre iskeletindeki değişiklikler hücresel şekilleri değiştirir. CK-13'deki azalma atipik hücrelerin varlığını gösterir.

Keratinize olmayan oral mukozada CK-13 genellikle homojen bir şekilde eksprese olur. Epitelin çoğunlukla suprabazal bölgelerinde eksprese olur. Keratinize alanlarda ise genellikle negatif boyanma gösterirler (Maeda ve ark., 1994; Boisnic ve ark., 1995; Van der Velden ve ark., 1999).

Daha önceki çalışmalarda elde edilen sonuçlara göre, oral prekanseröz lezyonlarda ve oral SCC'lerde CK-13 ekspresyonunun normal mukozaya oranla azalma

eğiliminde olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da CK-13 ekspresyonu yüksek riskli vakalarda, düşük riskli vakalara oranla azalmıştır. Ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

CK-17 asidik tip-1 bir sitokeratindir ve 48 KDa moleküler ağırlığa sahiptir. CK-17, fetal epidermal gelişimde, derinin yara iyileşmesinde ve dermal reaksiyonlarda önemli roller oynar. CK-17 nin ekspresyonu birçok farklı tipte normal epitelde tespit edilmiştir. Bunlar arasında myoepiteliyal hücreler (Troyanovsky ve ark., 1989), respiratuar ve üriner yolların bazal hücreleri ve yalancı çok katlı epiteli (Troyanovsky ve ark., 1992), derinin çok katlı epitelinin erken gelişim dönemleri (Moll ve ark., 1984) sayılabilir. Bu CK-17 pozitif hücrelerin ortak özelliği, kasılma özelliği olması ve şekil değiştirmedeki esnekliğidir (Troyanovsky ve ark., 1992; McGowan ve Coulombe, 1998). Diğer yandan CK-17 kesin patolojik durumlarda da tespit edilmiştir. Bunlar arasında sedef hastalığı, alerjik reaksiyonlar, derinin bazal hücreli karsinomu, rahim ağzının, akciğerin, özefagusun, larinksin ve oral kavitenin yassı hücreli karsinomları sayılabilir (Mikami ve ark., 2011).

Oral mukozanın normal epiteli dil, diş eti, bukkal mukoza, orofarinks, ağız tabanı ve dil gibi çoğu bölgede CK-17 eksprese etmez. Tek istisna sert damak mukozasıdır ve bu bölgede CK-17 epitelin üst kısımlarında düzensiz olarak pozitiftir.

Daha önceki çalışmalarda elde edilen sonuçlara göre, oral prekanseröz lezyonlarda ve oral SCC'lerde CK-17 ekspresyonunun normal mukozaya oranla artma eğiliminde olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da CK-17 ekspresyonu yüksek riskli vakalarda, düşük riskli vakalara oranla artmıştır. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Jacques ve ark. OLP lezyonlarında CK-10 ekspresyonunu incelemiştir (Jacques ve ark., 2009). Bu çalışmada, CK-10 için suprabazal boyanma çalışılan 17 örnekten 16'sı pozitif bulunmuştur. 16 pozitif örnekten 14 tanesi fokal karakteristik göstermektedir. Bu sonuçlara göre, OLP varlığında keratinize olmayan mukoza CK-

10 için suprabazal ekspresyon göstermiştir. Bu durum normal mukozada görülmez. Bu bulgular, Maeda, Boisnic, Van der Velden ve Bloor'un çalışmaları ile uyumludur. Bu yazarlar, CK-10'un OLP için bir marker olarak değil, keratinizasyon varlığını gösteren bir marker olarak değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır.

Chaiyarit 20 adet OLP lezyonu incelediği çalışmasında hem bazal tabakada hem de suprabazal tabakada CK-10 için anlamlı sonuçlar bulmuştur. Bu durum yukarıda bahsedilen çalışmalardan farklıdır. Yazar bazal tabakadaki bu beklenmedik boyanmayı, CK-10 ekspresyonunda T lenfositleri tarafından salgılanan sitokinlerin muhtemel hareketine bağlamaktadır (Chaiyarit ve ark., 1999).

Mikami ve ark. yapmış oldukları çalışmada, oral yassı hücreli malign lezyonlarda CK-13 ve CK-17 arasındaki karşılıklı immünohistokimyasal ekspresyonu göstermiştir (Mikami ve ark., 2011). İmmünohistokimyasal profiller şu şekilde değerlendirilmiştir. CK-17 artıp CK-13 azaldığında CİS veya SCC'yi gösterir. CK-17 azalıp CK-13 arttığında ise normal veya displastik epiteli gösterir. Hem CK-17 nin hem de CK-13 ün arttığı ender rastlanan durum ise yüksek derecede keratinize CİS ve SCC'ye spesifiktir. CK-13 ve CK-17 nin oral mukozadaki ekspresyonları malign lezyonların derecesi ile ilişkilidir ve ikinci bazal hücre tabakası oral mukozal epitelin proliferasyon merkezidir. Bu kriterlerin altında yatan prensibe göre, lezyonların tanısı sadece rutin hematoksilen eozin boyaması ile değil, immünohistokimyanın yardımıyla hücresel diferansiasyonun değerlendirilmesi ile yapılmalıdır (Kobayashi ve ark., 2010).

Oral karsinoma in situ ve SCC vakalarında kanser hücrelerinde CK-17'nin artması ile birlikte CK-13 ekspresyonu azalmıştır. CK-13 displastik epitelde sabit olarak üretildiği için, CK-13 pozitifliği yassı hücreler için normal keratinizasyon sürecinin bir işareti olarak kabul edilebilir (Kobayashi ve ark., 2010).

CK-17'nin artıp CK-13'ün azalması oral karsinomatöz lezyonların en önemli immünohistokimyasal karakteristiklerinden biridir. Bazı istisna örneklerde CK-17 ve

CK-13 aynı zamanda pozitif olduğu durumlar olabilir, bunlar CİS ve SCC'lerin fazla keratotik bölgeleridir. CK-17(+)/CK-13(+) patterni CİS ve SCC'lerin hiperkeratotik türlerine spesifiktir.

Son zamanlarda CK-17'nin, keratinositlerin hücre büyümesini ve hücre boyutlarını protein sentezini düzenleyerek etkilemesi gibi yeni ve beklenmedik bir rolü olduğu bulunmuştur. Kim ve ark. CK-17'nin yaralanmış derinin çok katlı epitelinde hızlı bir şekilde artarak hücre büyümesinin düzenlediğini göstermiştir (Kim ve ark., 2006). Bunu 14-3-3r adlı bir adaptör proteine bağlanması ile yapmaktadır (Regauer ve Reich, 2007). Jacques ve ark. yaptıkları çalışmada CK-13'ün OLP lezyonlarındaki değişimini incelemişlerdir (Jacques ve ark., 2009). 23 örnekten 5 tanesinde negatif suprabazal boyanma gözlenmiştir. Pozitif boyanma gözlenen 18 örneğin 16 tanesinde gecikmiş şekilde boyanma gözlenmiştir. Ayrıca tüm örneklerde bazal tabakada negatif boyanma gözlenmiştir. Bu sonuçlar, OLP varlığında normal mukozaya kıyasla keratinize olmayan mukozada CK-13 boyanmasında azalma görüldüğünü gösterir. Ek olarak, CK-13'ün eksprese olduğu vakalarda, çoğu vakada hücresel diferansiasyon normal şekilde olsa da, boyanmada gecikme görülmüştür. Keratinize ve keratinize olmayan mukoza arasında boyanma patterni açısından fark görülmemiştir.

Bu sonuçlar Maeda, Boisnic, Van der Velden ve Bloor'un çalışmaları ile ortak sonuçlar gösterir. Maeda ve ark. 17 adet keratinize olmayan mukozada görülen OLP incelediği çalışmasında vakaların yarısından fazlasında CK-13 ile boyanmada azalma veya negatif boyanma rapor etmiştir (Maeda ve ark., 1994). Yazara göre meydana gelen değişikliklerin keratinizasyonun tipi ile ilişkisi yoktur. Boisnic beşi keratinize mukozada beşi keratinize olmayan mukozada olan 10 adet OLP örneğinde CK-13 boyanmasında azalma veya negatif boyanma bildirmiştir (Boisnic ve ark., 1995). Van der Velden 3 vakasında aynı sonuçlara ulaşmıştır (Van der Velden ve ark., 1999). Bloor ve ark. epitelin parabazal bölgesinde CK-13 boyanmasında azalma veya negatif boyanma bulmuştur (Bloor ve ark., 2000).

Nobusawa ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada CK-13 ekspresyonu orta şiddette displazide ve CİS'de azalmıştır (Nobusawa ve ark., 2014). Bu durum displastik epitelde anormal diferansiasyon olduğunu gösterir. Ancak CK-13 ekspresyonu bazı iyi diferansiye CİS örneklerinde de görülmüştür. Aynı çalışmada, orta şiddette displazide ve CİS'de CK-17'nin güçlü ekspresyonu gözlenmiştir. Bu durum CK-17 ekspresyonunun neoplastik değişimler için güçlü bir spesifik marker olabileceğini düşündürür. Buna göre sonuç olarak, CK-13 (-)/ CK-17 (+) boyanması neoplaziyi düşündürür ancak tüm böyle lezyonlar neoplastik değildir.

Kim ve ark. CK-17'nin keratinositlerin boyutunu ve büyümesini düzenlediğini rapor etmiştir(Kim ve ark., 2006). Sakamoto ve ark. CK-17 ekspresyonunun hücre mobilitesini ve migrasyonunu artırdığını bulmuşlardır (Sakamoto ve ark., 2011). Bu durum displastik epitelde ve karsinomlarda yapısal (mimari) değişiklikler meydana gelmesine neden olabilir.

CK-17 oral SCC'nin tanısında önemli rol oynayabilir çünkü bir çok çalışma CK-17'nin ekspresyonunun malign dokularda (SCC) normal dokulara oranla daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir (Carrilho ve ark., 2004; Ikeda ve ark., 2008; Cohen-Kerem ve ark., 2004; Luo ve ark. 2004).

Kitamura ve ark. yapmış oldukları çalışmada oral SCC'de anlamlı oranda CK-17 ekspresyonu olduğunu göstermişlerdir (Kitamura ve ark., 2012). Bu sonuç CK-17'nin meme kanserinde immünohistokimyasal boyama ile incelendiği çalışma ile uyumludur (van de Rijn ve ark., 2002). Ayrıca, başka bir çalışmada oral SCC örneklerinde CK-17 mRNA'sı CK-19 ve CK-20 mRNA'sıyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha fazla eksprese olduğu bildirilmiştir (Toyoshima ve ark., 2009). Ayrıca, başka bir çalışmada oral SCC ile normal oral epitel karşılaştırılmış CK-17 mRNA'sının daha fazla üretildiği gözlenmiştir (Ye ve ark., 2008). Bu raporların ışığında, CK-17 malign dokularda bariz şekilde eksprese olmaktadır ve bu nedenle oral SCC için bir tanı markerı olabilir.

CK-17 sonuçları iyi diferansiye oral SCC'de anlamlı ekspresyon gösterirken, orta ve zayıf diferansiye oral SCC'de azalan ekspresyon göstermiştir. Bu durum CK-17 ekspresyonunun incelendiği Wei ve ark. yaptığı başka bir çalışma ile uyumsuzluk göstermektedir (Wei ve ark., 2009).

Kitamura ve ark. yapmış oldukları aynı çalışmada zayıf, orta ve şiddetli displastik lökoplakide CK-17'nin şiddetli ekspresyonunu göstermiştir. Bu durum zayıf ve orta şiddette displastik lökoplakinin çalışıldığı bir çalışma ile ters düşmektedir. Bu çalışmadaki vakalarda CK-17 ekspresyonu yoktur (Mikami ve ark., 2011). Ancak bu çalışmada şiddetli displastik lökoplakiler incelenmemiştir. Diğer yandan, Okhura ve ark. şiddetli displastik lökoplakilerde yapılan bir çalışmada yüksek CK-17 mRNA ekspresyonu bildirmişledir (Ohkura ve ark., 2005). CK-17 rahim ağzının zayıf, orta, şiddetli displazisinde de üretilir (Martens ve ark., 2004).

Premalign lezyonların belirteçleri malign transformasyon tahmini sebebiyle önemlidir. Bununla beraber, CK-17 displastik lökoplakilerin bir kısmında eksprese olur ve bu nedenle premalign lezyonun diagnozu için tek başına yeterli değildir. Buna karşılık, CK-13 normal oral epitelde düzenli olarak üretilir ve displastik lökoplakilerde ve oral SCC'de düzenli olarak kaybolur. Bu nedenle, CK-17 ve CK-13 ün kombine olarak değerlendirilmesi premalign lezyonların transformasyon potansiyelinin tanısı açısından yararlı olabilir.

Bu tez çalışmasında oral liken planus örnekleri premalign potansiyel açısından yüksek ve düşük riskli olarak iki gruba ayrılmıştır. İki grup CK-10, CK-13, CK-17 ve Ki-67 ekspresyon seviyeleri açısından değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre CK-10 ve CK-17 ekspresyonu, lezyonun taşıdığı risk miktarı arttıkça artma eğilimindedir ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. CK-13 ekspresyonu ise lezyonun taşıdığı risk miktarı arttıkça azalma eğilimindedir ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ki-67 ekspresyon seviyeleri açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak lezyon örnekleri ile normal mukoza örnekleri karşılaştırıldığında, Ki-67 pozitiflik

seviyesi lezyon örneklerinde bariz şekilde daha yüksektir. Her ne kadar çalışmanın sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmamış olsa da CK-10, CK-13, CK-17 ve Ki-67 premalign lezyonların malign dönüşüm potansiyelinin saptanmasında kullanılabilecek belirteçlerdir.

Literatürde oral liken planus örneklerinde sitokeratinleri inceleyen çalışma sayısı oldukça azdır. Bu açıdan bizim çalışmamız önem kazanmaktadır. Bu tip çalışmalarda elde edilen sonuçlar prognostik verilerle birlikte değerlendirilirse elde edilen sonuçlar daha kıymetli olabilir. Bunların üzerine moleküler genetik çalışmalar da eklenirse elde edilen veriler daha da değerlenebilir. Oral liken planuslarda prekanseröz risk değerlendirmesi zorluklarını sürdürmektedir. Bu konuda daha çok olgu içeren, yakın takip edilen, moleküler ve genetik profillerin incelendiği çalışmalar daha fazla yön gösterici olacaktır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında 21 oral likenoid lezyon örneği, premalign potansiyelleri açısından yüksek ve düşük riskli olmak üzere iki gruba ayrılmışlardır. İki grubun sitokeratin profilleri ve proliferasyon kapasiteleri incelenerek, bu belirteçlerle lezyonun taşıdığı risk arasındaki ilişki saptanmaya çalışılmıştır.

Daha önceki çalışmalar, CK-10 açısından değerlendirildiğinde, lezyonun malignitesi arttıkça CK-10 ekspresyonunun artma eğiliminde olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca benzer çalışmalarda normal mukozada CK-10 ekspresyonu negatifken, premalign ve malign lezyonlarda CK-10 ekspresyonu gözlenmektedir. Bu tez çalışmasında elde edilen sonuçlara göre CK-10 ekspresyonu, lezyonun taşıdığı risk miktarı arttıkça artma eğilimindedir ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Normal mukoza ile lezyonlar karşılaştırıldığında ise, normal mukozada CK-10 ekspresyonu görülmezken, lezyon örneklerinde CK-10 ekspresyonu şiddetli biçimde görülmektedir.

Daha önceki çalışmalar, CK-13 açısından değerlendirildiğinde, lezyonun malignitesi arttıkça CK-13 ekspresyonunun azalma eğiliminde olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca benzer çalışmalarda normal mukozada CK-13 ekspresyonu pozitifken, premalign ve malign lezyonlarda CK-13 ekspresyonunda azalma gözlenmektedir. Bu tez çalışmasında elde edilen sonuçlara göre CK-13 ekspresyonu, lezyonun taşıdığı risk miktarı arttıkça azalma eğilimindedir ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Normal mukoza ile lezyonlar karşılaştırıldığında ise, normal mukozada CK-13 ekspresyonu görülürken, lezyon örneklerinde CK-13 ekspresyonunda azalma görülmektedir.

Daha önceki çalışmalar, CK-17 açısından değerlendirildiğinde, lezyonun malignitesi arttıkça CK-17 ekspresyonunun artma eğiliminde olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca benzer çalışmalarda normal mukozada CK-17 ekspresyonu negatifken, premalign ve

malign lezyonlarda CK-17 ekspresyonu gözlenmektedir. Bu tez çalışmasında elde edilen sonuçlara göre CK-17 ekspresyonu, lezyonun taşıdığı risk miktarı arttıkça artma eğilimindedir ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Normal mukoza ile lezyonlar karşılaştırıldığında ise, normal mukozada CK-17 ekspresyonu görülmezken, lezyon örneklerinde CK-17 ekspresyonu şiddetli biçimde görülmektedir.

Ki-67 ekspresyon seviyeleri açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak lezyon örnekleri ile normal mukoza örnekleri karşılaştırıldığında, Ki-67 pozitiflik seviyesi lezyon örneklerinde bariz şekilde daha yüksektir.

CK-10, CK-13, CK-17 ve Ki-67 belirteçleri incelendiğinde düşük risk ile yüksek risk grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasına rağmen, bu belirteçler lezyonların premalign potansiyelini saptamada kullanılabilecek belirteçlerdir. Özellikle oral likenoid lezyonlarda prekanseröz risk değerlendirmesi zorluklarını sürdürmektedir. Bu konuda daha çok olgu içeren, yakın takip edilen, moleküler ve genetik profillerin incelendiği çalışmalar daha fazla yön gösterici olacaktır.

ÖZET

Oral Prekanseröz Lezyonlardan Likenoid Lezyonlarda Keratin Profillerinin Ve Proliferasyon Kapasitelerinin İncelenerek Premalign Potansiyellerinin Değerlendirilmesi

Oral kavitede en sık görülen kanser tipi yassı epitel hücreli karsinomadır(SCC). Ağızda görülen SCC, neredeyse her zaman prekanseröz lezyon şeklinde başlar. Oral kanser nedeniyle ölüm oranının yüksek olmasının sebebi, kanserin teşhisinin konmasının zorluğu değildir. Bunun sebebi kanserin geç evrede, gelişiminin tamamlanmasından sonra teşhis edilmesidir. Malign ve premalign lezyonların erken evrede tespit edilmesi, oral kanser nedeniyle oluşan ölüm oranını azaltmanın en etkili yöntemidir. Oral likenoid lezyonlar, oral premalign lezyonlar içerisinde değerlendirilmektedir. Oral likenoid lezyonların prekanseröz potansiyeli değerlendirilirken hem histopatolojik incelemeye hem de moleküler incelemelere ihtiyaç vardır.

Bu tez çalışmasında oral likenoid lezyon örneklerinde neoplastik değişimlerde önemli olduğu gösterilmiş CK-10, CK-13, CK-17 ve Ki-67 antikorları ile immünohistokimyasal boyama yapılması planlanmıştır. Bu sayede bu lezyonların keratin profilleri ve proliferasyon kapasitelerinin incelenmesi ve premalign potansiyellerinin tespit edilmeye çalışılması amaçlanmıştır.

Oral likenoid lezyon olguları premalign potansiyel açısından yüksek ve düşük riskli olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Elde edilen bulgulara göre CK-10 ile CK-17 ekpresyonu yüksek riskli grupta, düşük riskli gruba göre daha fazla olma eğilimindedir. CK-13 ekpresyonundaki kayıp ise, yüksek riskli grupta düşük riskli gruba göre daha fazla olma eğilimindedir. Ki-67 ekspresyon seviyeleri açısından iki grup arasında fark bulunmamıştır. İki grup arasında, tüm belirteçler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.
CK-10, CK-13, CK-17 ve Ki-67 belirteçleri incelendiğinde, düşük risk ile yüksek risk grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasına rağmen, bu belirteçler lezyonların premalign potansiyelini saptamada kullanılabilecek belirteçlerdir. Özellikle oral likenoid lezyonlarda prekanseröz risk değerlendirmesi zorluklarını sürdürmektedir. Bu konuda daha çok olgu içeren, yakın takip edilen, moleküler ve genetik profillerin incelendiği çalışmalar daha fazla yön gösterici olacaktır.

Anahtar kelimeler: Ki-67, Oral likenoid lezyonlar, Sitokeratin 10 (CK-10), Sitokeratin 13 (CK-13), Sitokeratin 17 (CK-17).

SUMMARY

Evaluation Of Premalign Potential Of The Lichenoid Lesions, Which Are Oral Precancerous Lesions, By Analyzing Keratin Profiles And Proliferation Capacities

The most common type of cancer in the oral cavity is squamous cell carcinoma(SCC). SCC seen in the oral cavity, almost always starts as a precancerous lesion. Reason of the high death rate due to oral cancer is not the difficulty of diagnosing cancer. Reason of the high death rate due to oral cancer is, diagnosing it after completion of development at the late stage of oral cancer. Detecting malignant and premalignant lesions in the early stages is the most effective method of reducing the mortality rate caused by oral cancer. Oral lichenoid lesions is defined in oral premalignant lesions. To assess the precancerous potential of oral lichenoid lesions, both histologic examination and molecular examination is needed.

In this thesis, immunohistochemical staining with CK-10, CK-13, CK-17 and Ki-67 antibodies which are important for neoplastic alterations is planned in oral lichenoid lesion samples. Thus, analyzing keratin profiles and proliferation capacities and determining premalign potentials of these lesions is aimed.

Oral lichenoid lesion cases are divided into two groups as high risk and low risk for their premalignant potentials. According to the findings, CK-10 and CK-17 expression is tended to be higher in the high risk group compared with the low risk group. Loss of CK-13 expression is tended to be higher in the high risk group compared with the low risk group. Ki-67 expression levels were not different between the two groups. There was no statistically significant difference between the two groups for all these markers.

When CK-10,CK-13,CK-17 and Ki-67 markers are analyzed, although there is no statistically significant difference between high risk and low risk groups, these markers can be used for detecting premalignant potentials of the lesions. Precancerous risk assessment for oral lichenoid lesions is continuing challenges. Studies which are containing more cases, closely monitored, examining the molecular and genetic profiles will be more guiding about this subject.

Key words: Cytokeratin 10 (CK-10), Cytokeratin 13 (CK-13), Cytokeratin 17 (CK-17), Ki-67, Oral lichenoid lesions.

KAYNAKLAR

ACAY RR, FELIZZOLA CR, DE ARAÚJO N, DE SOUSA SO (2006). Evaluation of Proliferative potential in oral lichen planus and oral lichenoid lesions using immunohistochemical expression of p53 and Ki67. *Oral Oncol*., **42**: 475–80.

ALBO D, GRANICK MS, JHALA N (1994). The relationship of angiogenesis to biological activity in human squamous cell carcinomas of the head and neck. *Ann Plast Surg.*, **32(6)**: 588–594.

ANDERSSON G, AXELL T, LARSSON A (1991). Clinical classification of Swedish snuff dippers' lesions supported by histology. *J Oral Pathol Med*., **20(6)**:253–257.

ARDUINO PG, SURACE A, CARBONE M (2009). Outcome of oral dysplasia: a retrospective hospital-based study of 207 patients with a long follow-up. *J Oral Pathol Med*., **38(6)**: 540–544.

AXELL T, PINDBORG JJ, SMITH CJ (1996). Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions: conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden, May 18-21 1994. International Collaborative Group on Oral White Lesions. *J Oral Pathol Med.,* **25(2)**:49–54.

BAGAN JV, JIMENEZ Y, MURILLI J (2007). Lack of association between proliferative verrucous leukoplakia and human papillomavirus infection. *J Oral Maxillofac Surg*., **65(1)**:46–49.

BARNES L, EVESON JW, REICHART P (2005). World health organization. Classification of tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours. Lyon: IARC Press : 283–328.

BATSAKIS JG, SUAREZ P, El-NAGGAR AK (1999). Review. Proliferative verrucous leukoplakia and its related lesions. *Oral Oncol*., **35(4):** 354–359.

BLOOR BK, SEDDON SV, MORGAN PR (2000). Gene expression of differentiation-specific keratins (K4, K13, K1 and K10) in oral non-dysplastic keratoses and lichen planus. *J Oral Pathol Med.,* **29**: 376-384.

BLOOR BK, SEDDON SV, MORGAN PR (2001). Gene expression of differentiation-specific keratins in oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.*, **37(3):**251–61.

BOISNIC S, OUHAYOUN JP, BRANCHET MC, FRANCES C, BÉRANGER JY, LE CHARPENTIER Y, SZPIRGLAS H (1995). Alteration of cytokeratin expression in the oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* **79:** 207-215.

BOLOGNA-MOLINA R, MOSQUEDA-TAYLOR A, MOLINA-FRECHERO N, MORI-ESTEVEZ AD, SÁNCHEZ-ACUÑA G (2013). Comparison of the value of PCNA and Ki67 as markers of cell proliferation in ameloblastic tumors. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.,* **18(2):**e174-9.

BOUQUOT JE, SPEIGHT PM, FARTHING PM (2006). Epithelial dysplasia of the oral mucosa – Diagnostic problems and prognostic features. *Curr Diagn Pathol.,* **12(1):**11–21.

BOVA RJ, QUINN DI, NANKERVIS JS, COLE IE, SHERIDAN BF, JENSEN MJ, MORGAN GJ, HUGHES CJ, SUTHERLAND RL (1999) Cyclin D1 and p16INK4A expression predict reduced survival in carcinoma of the anterior tongue. *Clin Cancer Res.,* **5(10):**2810–2819.

BOWDEN PE, QUINLN RA, BREITKREUTZ D, FUSENIG NE (1984). Proteolytic modification of acidic and basic keratin during terminal differentiation of mouse and human epidermis. *Eur J Biochem.,* **142:**29–36.

BOYD AS, NELDNER KH (1991). Lichen planus. *J Am Acad Dermatol.,* **25:**593–618.

BROWN KS, KANE MA (2006). Chemoprevention of squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Otolaryngol Clin North Am.,* **39(2):**349–363.

BRUNOTTO M, ZÁRATE AM, CISMONDI A, FERNÁNDEZ M del C, NOHER DE HALAC RI (2005). Valuation of exfoliative cytology as prediction factor in oral mucosa lesions. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.,* **1:**92-102.

CAMPISI G, GIOVANELLI L, AMMATUNA P (2004). Proliferative verrucous vs conventional leukoplakia: no significantly increased risk of HPV infection. *Oral Oncol.,* **40(8):**835–840.

CARLOS DE VICENTE J, HERRERO-ZAPATERO A, FRESNO MF, LÓPEZ-ARRANZ JS (2002). Expression of cyclin D1 and Ki-67 in squamous cell carcinoma of the oral cavity: clinicopathological and prognostic significance. *Oral Oncol.,* **38(3):**301–308.

CARRILHO C, ALBERTO M, BUANE L, DAVID L (2004). Keratins 8, 10, 13, and 17 are useful markers in the diagnosis of human cervix carcinomas. *Hum Pathol.,* **35(5):**546–551.

CERCADILLO-IBARGUREN I, ESPAÑA-TOST A, ARNABAT-DOMÍNGUEZ J, VALMASEDA-CASTELLÓN E, BERINI-AYTÉS L, GAY-ESCODA C (2010). Histologic evaluation of thermal damage produced on soft tissues by CO2, Er,Cr:YSGG and diode lasers. Med Oral Patol *Oral Cir Bucal.,* **15:**e912-8.

CHAIYARIT P, KAFRAWY AH, MILES DA, ZUNT SL, VAN DIS ML, GREGORY RL (1999). Oral lichen planus: an imunohistochemical study of heat shock proteins (HSPs) and cytokeratins (CKs) and a unifying hypothesis of pathogenesis. *J Oral Pathol Med.,* **28:** 210-215.

CHOVANEC M, PLZÁK J, BETKA J, BRABEC J, KODET R, SMETANA K Jr (2004). Comparative analysis of alpha2,3/2,6-linked N-acetylneuraminic acid and cytokeratin expression in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncol Rep.*, **12:** 297–301.

CHU PG, WEISS LM (2002). Keratin expression in human tissues and neoplasms. *Histopathology*, **40:** 403-439.

CIANFRIGLIA F, GREGORIO Di DA, CIANFRIGLIA C (2006). Incidence of human papillomavirus infection in oral leukoplakia. Indications for a viral aetiology. *J Exp Clin Cancer Res*., **25(1):**21–28.

CLAUSEN H, MOE D, BUSCHARD K, DABELSTEEN E (1986). Keratin proteins in human oral mucosa. *J Oral Pathol Med.,* **15:**36-42.

COHEN-KEREM R, MADAH W, SABO E, RAHAT MA, GREENBERG E, ELMALAH I (2004). Cytokeratin-17 as a potential marker for squamous cell carcinoma of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol*., **113(10):**821–827.

COOPER D, SUN TT (1986). Monoclonal antibody analysis of bovine epithelial keratin. Specific pairs as defined by coexpression. *J Biol Chem*., **261:**4646–4654.

COULOMBE PA, OMARY MB (2002). "Hard" and "soft" principles defining the structure, function and regulation of keratin intermediate filaments. *Curr Opin Cell Biol.,* **14:** 110-122.

CRISSMAN JD, ZARBO RJ (1989). Dysplasia, in situ carcinoma, and progression to invasive squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg Pathol.,* **13 (suppl 1)**:5–16.

CUNNINGHAM LL Jr., PAGANO GM, LI M (2006). Overexpression of p16INK4 is a reliable marker of human papillomavirus- induced oral high-grade squamous dysplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.,* **102(1):**77–81.

DAS RK, PAL M, BARUI A, PAUL RR, CHAKRABORTY C, RAY AK (2010). Assessment of malignant potential of oral submucous fibrosis through evaluation of p63, E-cadherin and CD105 expression. *J Clin Pathol.*, **63:**894-9.

DEROSSI SS, CIARROCCA KN (2005). Lichen planus, lichenoid drug reactions, and lichenoid mucositis. *Dent Clin North Am.,* **49:**77–89.

DRIEMEL O, HERTEL K, REICHERT TE (2006). Current classification of precursor lesions of oral squamous cell carcinoma principles of the WHO classification 2005. *Mund Kiefer Gesichtschir.,* **10(2):**89–92.

EB MM VAN DER, LEYTEN EM, GAVARASANA S (1993). Reverse smoking as a risk

factor for palatal cancer: a cross-sectional study in rural Andhra Pradesh, *India. Int J Cancer.* **54(5):**754–758.

EISEN D (2003). The clinical manifestations and treatment of oral lichen planus. *Dermatol Clin.,* **21:**79–89.

EPSTEIN JB, GÜNERI P (2009). The adjunctive role of toluidine blue in detection of oral premalignant and malignant lesions. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.,* **17:**79-87.

FAKHRJOU A, TOUTOUNCHI SJ (2012). Morphologic evaluation of p53 apoptotic signaling responses and proliferative activity of Ki-67 in oral lichen planus, oral squamous cell carcinoma and normal specimens. *J Med Sci.*, **12:**51–6.

FEDELE S (2009). Diagnostic aids in the screening of oral cancer. *Head Neck Oncol.,* **1:** 5–10.

FELNER MJ (1980). Lichen planus. *Int J Dermatol.*, **19:**71–75.

FEMIANO F, GOMBOS F, SCULLY C (2001). Oral proliferative verrucous leukoplakia (PVL); open trial of surgery compared with combined therapy using surgery and methisoprinol in papillomavirus-related PVL. *Int J Oral Maxillofac Surg.*, **30(4):**318–322.

FISCHER DJ, EPSTEIN JB, MORTON TH, SCHWARTZ SM (2004). Interobserver reliability in the histopathologic diagnosis of oral pre-malignant and malignant lesions. *J Oral Pathol Med*., **33(2):**65–70.

FITH NA, RICH AM, RADDEN BG (1990). Assessment of the value of immunofluorescence microscopy in the diagnosis of oral mucosal lichen planus. *J Oral Pathol Med.,* **19:**295–297.

FURRER VE, BENITEZ MB, FURNES M (2006). Biopsy vs. superficial scraping: detection of human papillomavirus 6, 11, 16, and 18 in potentially malignant and malignant oral lesions. *J Oral Pathol Med.,* **35(6):**338–344.

GALE N, ZIDAR N (2006). Benign and potentially malignant lesions of the squamous epithelium and squamous cell carcinoma. In: Cardesa A, Slootweg PJ, eds. Pathology of the Head and Neck. Berlin Heidelberg: Springer, 4–13.

GERDES J, SCHWAB U, LEMKE H, STEIN H (1983). Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer,* **31:**13-20.

GONZALEZ-MOLES MA, GALINDO P, GUTIERREZ-FERNANDEZ J, SANCHEZ-FERNANDEZ E, RODRIGUEZ-ARCHILLA A, RUIZ-AVILA I, BRAVO M (2001). P53 protein expression in oral squamous cell carcinoma. Survival analysis. *Anticancer Res.,* **21(4B):** 2889–2894.

GONZALEZ-MOLES MA, SCULLY C, GIL-MONTOYA JA (2008). Oral lichen planus: controversies surrounding malignant transformation. *Oral Dis.,* **14(3):**229-243.

GUILLAUD M, ZHANG L, POH C (2008). Potential use of quantitative tissue phenotype to predict malignant risk for oral premalignant lesions. *Cancer Res.,* **68(9):** 3099– 3107.

HANSEN LS, OLSON JA, SILVERMAN S JR (1985). Proliferative verrucous leukoplakia. A long-term study of thirty patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.,* **60(3):**285–298.

HAYES, D. F., BAST, R. C., DESCH, C. E., FRITSCHE, H (1996). Tumor marker utility grading system: a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. *J. Natl. Cancer Inst.,* 1456–1466.

HO MW, RISK JM, WOOLGER JA (2012). The clinical determinants of malignant transformation in oral epithelial dysplasia. *Oral Oncol.,* **48(10):** 969–976.

HO PS, CHEN PL, WARNAKULASURIYA S (2009). Malignant transformation of oral potentially malignant disorders in males: a retrospective cohort study. *BMC Cancer,* **9:** 260–267.

HOLMSTRUP P, VEDTOFTE P, REIBEL J (2006). Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. *Oral Oncol.,* **42(5):**461–474.

HUMAYUN S, PRASAD VR (2011). Expression of p53 protein and ki-67 antigen in oral premalignant lesions and oral squamous cell carcinomas: An immunohistochemical study. *Natl J Maxillofac Surg.,* **2:**38–46.

IDA-YONEMOCHI H, MARUYAMA S, KOBAYASHI T, YAMAZAKI M, CHENG J, SAKU T (2012). Loss of keratin 13 in oral carcinoma in situ: a comparative study of protein and gene expression levels using paraffin sections. *Mod Pathol.,* **25(6):**784-94.

IHMANN T, LIU J, SCHWABE W, HÄUSLER P, BEHNKE D, BRUCH HP (2004). High-level mRNA quantification of proliferation marker pKi-67 is correlated with favorable prognosis in colorectal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.,* **130:**749-56.

IKEDA K, TATE G, SUZUKI T, MITSUYA T (2008). Coordinate expression of cytokeratin 8 and cytokeratin 17 immunohistochemical staining in cervical intraepithelial neoplasia and cervical squamous cell carcinoma: an immunohistochemical analysis and review of the literature. *Gynecol Oncol.,* **108(3):**598–602.

ISHIDA-YAMAMOTO A, TAKAHASHI H, IIZUKA H (2002). Lessons from disorders of epidermal differentiationassociated keratins. *Histol Histopathol.,* **17:**331-338.

JACQUES CM, PEREIRA AL, MAIA V, CUZZI T, RAMOS-E-SILVA M (2009). Expression of cytokeratins 10, 13, 14 and 19 in oral lichen planus. *J Oral Sci.,* **51:**355-65.

JAINKITTIVONG A, LANGLAIS RP (1994). Allergic stomatitis. *Semin Dermatol.,* **13:**91–101.

JEMAL A, SIEGEL R, XU J, WARD E (2010). Cancer Statistics 2010. *CA Cancer J Clin.,* **60:**277-300.

JOHNSON N (2001). Tobacco use and oral cancer: a global perspective. J Dent Educ., **65(4):**328–339.

JOHNSON NW, WARNAKULASURIYA S, GUPTA PC (2011). Global oral health inequalities in incidence and outcomes for oral cancer: causes and solutions. *Adv Dent Res.,* **23(2):** 237–246.

JOHNSON NW (1991). Orofacial neoplasms: global epidemiology, risk factors and recommendations for research. *Int Dent J.,* **41:** 365–75.

KAUGARS GE, PILLION T, SVIRSKY JA (1999). Actinic cheilitis. A review of 152 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.,* **88(2):**181–186.

KIM S, WONG P, COULOMBE PAA (2006). Keratin cytoskeletal protein regulates protein synthesis and epithelial cell growth. *Nature,* **441:** 362–5.

KITAMURA R, TOYOSHIMA T, TANAKA H, KAWANO S, KIYOSUE T, MATSUBARA R, GOTO Y, HIRANO M, OOBU K, NAKAMURA S (2012). Association of cytokeratin 17 expression with differentiation in oral squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.,* **138(8):**1299-310.

KOBAYASHI T, MARUYAMA S, CHENG J, IDA-YONEMOCHI H, YAGI M, TAKAGI R (2010). Diagnosis aided by immunohistochemistry dealing with the second basal cell layer as the proliferating center of oral mucosal epithelia. *Pathol Int.,* **60(3):** 156–66.

KOMINE M, RAO LS, KANEKO T (2000). Inflammatory versus proliferative processes in epidermis. Tumor necrosis factor alpha induces K6b keratin synthesis through a transcriptional complex containing NFkappa B and C/EBPbeta. *J Biol Chem.,* **275:**32077–32088.

KRUTCHKOFF DJ, CUTLER L, LASKOWSKI S (1978). Oral lichen planus: the evidence regarding potential malignant transformation. *J Oral Pathol.,* **7(1):**1-7.

KUJAN O, OLIVER RJ, KHATTAB A (2006). Evaluation of a new binary system of grading oral epithelial dysplasia for prediction of malignant transformation. *Oral Oncol.,* **42(10):**987–993.

KULASINGAM V, DIAMANDIS EP (2008). Strategies for discovering novel cancer biomarkers through utilization of emerging technologies. *Nat. Clin. Pract. Oncol., 5***:** 588–599.

KURIAKOSE MA, SHARAN R (2006). Oral cancer prevention. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.,* **18:**493-511.

LARSSON A, AXELL T, ANDERSSON G (1991). Reversibility of snuff dippers' lesion in Swedish moist snuff users: a clinical and histologic follow-up study. *J Oral Pathol Med.,* **20 (6):**258–264.

LE CLEACH L, CHOSIDOW O (2012). Clinical practice. Lichen planus. *N Engl J Med.,* **366(8):** 723–732.

LEE S-S, TSAI C-H, YU C-C, CHANG Y-C (2013). Elevated Snail Expression Mediates Tumor Progression in Areca Quid Chewing-Associated Oral Squamous Cell Carcinoma via Reactive Oxygen Species. DOI: 10.1371/journal.pone.0067985.

LINDBERG K, RHEINWALD JG (1989). Suprabasal 40kd keratin (K19) expression as an immunohistologic marker of premalignancy in oral epithelium. *Am J Pathol.,* **134:** 89-98.

LINGEN MW, KALMAR JR, KARRISON T (2008). Critical evaluation of diagnostic aids for the detection of oral cancer. *Oral Oncol.,* **44(1):** 10–22.

LIPPONEN P, SAARELAINEN E, JI H, AALTOMAA S, SYRJÄNEN K (1994). Expression of E-cadherin (E-CD) as related to other prognostic factors and survival in breast cancer. *J Pathol.,* **174:**101-9.

LLEWELLYN CD, JOHNSON NW, WARNAKULASURIYA KA (2001). Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people—a comprehensive literature review. *Oral Oncol.,* **37(5):** 401–418.

LODI G, SARDELLA A, BEZ C (2006). Interventions for treating oral leukoplakia. Cochrane Database Syst Rev., 18(4): CD001829.

LUO A, KONG J, HU G, LIEW CC, XIONG M, WANG X, JI J, WANG T, ZHI H, WU M, LIU Z (2004). Discovery of Ca2 + -relevant and differentiation- associated genes downregulated in esophageal squamous cell carcinoma using cDNA microarray. *Oncogene,* **23(6):**1291–1299.

MAEDA H, REIBEL J, HOLMSTRUP P (1994). Keratin staining pattern in clinically normal and diseased oral mucosa of lichen planus patients. *Scand J Dent Res.,* **102:** 210-215.

MARKOPOULOS A, ALBANIDOU-FARMAKI E, KAYAVIS I (2004). Actinic cheilitis: clinical and pathologic characteristics in 65 cases. *Oral Dis.,* **10(4):**212–216.

MARKOPOULOS AK (2012). Current aspects on oral squamous cell carcinoma. *Open Dent J.,* **6:**126-30.

MARTENS JE, ARENDS J, VAN DER LINDEN PJ, DE BOER BA, HELMERHORST TJ (2004). Cytokeratin 17 and p63 are markers of the HPV target cell, the cervical stem cell. *Anticancer Res.,* **24 (2B):**771–775.

MATTSSON U, JONTELL M, HOLMSTRUP P (2002). Oral lichen planus and malignant transformation: is a recall of patients justified? *Crit Rev Oral Biol Med.,* **13(5):**390-396.

MCGOWAN KM, COULOMBE PA (1998). Onset of keratin 17 expression coincides with the definition of major epithelial lineages during skin development. *J Cell Biol.,* **143(2):**469–86.

MERCADO-ORTIZ G, WILSON D, JIANG DJ (1996). Reverse smoking and palatal mucosal changes in Filipino women. Epidemiological features. *Aust Dent J.,* **41(5):**300–303.

MESSADI DV, WILDER-SMITH P, WOLINSKY L (2009). Improving oral cancer survival: the role of dental providers. *J Calif Dent Assoc.,* **37(11):** 789–798.

MESSADI V (2013). Diagnostic aids for detection of oral precancerous conditions. *International Journal of Oral Science,* **5:** 59–65.

MIKAMI T, CHENG J, MARUYAMA S (2011). Emergence of keratin 17 vs. loss of keratin 13: Their reciprocal immunohistochemical profiles in oral carcinoma in situ. *Oral Oncol.,* **47:** 497–503.

MILLER RL, GOULD AR, BERNSTEIN ML (1992). Cinnamon-induced stomatitis venenata. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.,* **73:**708–716.

MOLL R, DIVO M, LANGBEIN L (2008). The human keratins: Biology and pathology. *Histochem Cell Biol.,* **129:** 705–33.

MOLL R, FRANKE WW, SCHILLER DL, GEIGER B, KREPLER R (1982). The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. Cell, 31 : 11–24.

MOLL R, MOLL I, FRANKE WW (1984). Differences of expression of cytokeratin polypeptides in various epithelial skin tumors. *Arch Dermatol Res.,* **276(6):**349–63.

MORO A, DI NARDO F, BONIELLO R, MARIANETTI TM, CERVELLI D, GASPARDINI G (2010). Autofluorescence and early detection of mucosal lesions in patients at risk for oral cancer. *J Craniofac Surg.,* 21:1899-903.

MOTTA RDA R, ZETTLER CG, CAMBRUZZI E, JOTZ GP, BERNI RB (2009). Ki-67 and p53 correlation prognostic value in squamous cell carcinomas of the oral cavity and tongue. *Braz J Otorhinolaryngol.,* **75(4):**544–549.

NAIR D, PRUTHY R, PAWARU (2012). Oral cancer: premalignant conditions and screening—an update. *J Can Res Therap.,* **8(Suppl 1):** 57–s66.

NAPIER SS, SPEIGHT PM (2008). Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. *J Oral Pathol Med.,* **37:** 1–10.

NEVILLE BW, DAMM DD, ALLEN CM (2002). Oral and maxillofacial pathology. In: Neville BW, Damm DD, Allen CM et al., eds. Epithelial Pathology. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 356–366.

NOBUSAWA A, SANO T, NEGISHI A, YOKOO S, OYAMA T (2014). Immunohistochemical staining patterns of cytokeratins 13, 14, and 17 in oral epithelial dysplasia including orthokeratotic dysplasia. *Pathol Int.,* **64(1):**20-7.

NYLANDER K, DABELSTEEN E, HALL PA (2000). The p53 molecule and its prognostic role in squamous cell carcinomas of the head and neck. *J Oral Pathol Med.,* **29:**413-25.

OHKURA S, KONDOH N, HADA A (2005). Differential expression of the keratin-4, -13, -14, -17 and transglutaminase 3 genes during the development of oral squamous cell carcinoma from leukoplakia. *Oral Oncol.,* **41:** 607–13.

OHTA K, OGAWA I, ONO S (2010). Histopathological evaluation including cytokeratin 13 and Ki-67 in the border between Lugolstained and -unstained areas. *Oncol Rep.,* **24:** 9–14.

OLIMID DA, SIMIONESCU CE, MĂRGĂRITESCU C, FLORESCU A (2012). Immunoexpression of Ki67 and cyclin D1 in oral squamous carcinomas. *Rom J Morphol Embryol.,* **53:**795-8.

OMAR E (2015). Current concepts and future of noninvasive procedures for diagnosing oral squamous cell carcinoma - a systematic review. *Head & Face Medicine,* **11:**6

ORTIZ GM, PIERCE AM, WILSON DF (1996). Palatal changes associated with reverse smoking in Filipino women. *Oral Dis.,* **2(3):**232–237.

OSHIMA RG (2002). Apoptosis and keratin intermediate filaments. *Cell Death Differ.,* **9:** 486-492.

OUBAYOUN JP, GOSSELIN F, FOREST N, WINTER S, FRANKE WW (1985). Cytokeratin patterns of human oral epithelia: Differences in cytokeratin synthesis in gingival epithelium and the adjacent alveolar mucosa. Differentiation, **30:**123-9.

PARKIN DM (2001). Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol.,* **2(9):**533–543.

PARKINS CS, HORWICH A (1989). Prediction of tumour response to treatment. In: Steel GG, Adams GE, Horwich A (eds), The biological basis of radiotherapy, 2nd edition, Elsevier Science Publishers, Amsterdam.

PINDBORG JJ, REIBEL J, ROED-PETERSON B (1980). Tobaccoinduced changes in oral leukoplakic epithelium. *Cancer,* **45(9):**2330–2336.

PINDBORG JJ, REICHART PA, SMITH CJ (1997). Histological Typing of Cancer and Precancer of the Oral Mucosa. 2nd ed. Berlin: Springer.

PINDBORG JJ, SIRSAT SM (1966). Oral submucous fibrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.,* **22(6):**764–779.

RAJU B, MEHROTRA R, OIJORDSBAKKEN G, AL-SHARABI AK, VASSTRAND EN, IBRAHIM SO (2005). Expression of p53, cyclin D1 and Ki-67 in pre-malignant and malignant oral lesions: Association with clinicopathological parameters. *Anticancer Res.,* **25:**4699–706.

REGAUER S, REICH O (2007). Ck17 and p16 expression patterns distinguish (atypical) immature squamous metaplasia from high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN III). Histopathology, **50(5):**629–35.

REIBEL J (2003). Prognosis of oral pre-malignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. *Crit Rev Oral Biol Med.,* **14(1):** 47–62.

REICHART PA, PHILIPSEN HP (2005). Oral erythroplakia—a review. *Oral Oncol.,* **41(6):**551–561.

REICHART PA, PHILIPSEN HP (2003). Proliferative verrucous leukoplakia. Report of five cases. *Mund Kiefer Gesichtschir.,* **7(3):**164–170.

RETHMAN MP, CARPENTER W, COHEN EE, EPSTEIN J, EVANS CA, FLAITZ CM (2010). Evidence-based clinical recommendations regarding screening for oral squamous cell carcinomas. *J Am Dent Assoc.,* **141:**509-20.

RODU B, JANSSON C (2004). Smokeless tobacco and oral cancer. A review of the risks and determinants. *Crit Rev Oral Biol Med.,* **15(5):**252–263.

ROOSAAR A, YIN L, JOHANSSON ALV (2007). A long-term follow-up study on the natural course of oral leukoplakia in a Swedish population-based sample. *J Oral Pathol Med.,* **36(2):**78–82.

ROSIN MP, POH CF, GUILLARD M (2007). Visualization and other emerging Technologies as change makers for oral cancer prevention. *Ann NY Acad Sci.,* **1098:** 167– 183.

SAINI R, POH CF (2013). Photodynamic therapy: a review and its prospective role in the management of oral potentially malignant disorders. *Oral Dis.,* **19:**440-51.

SAKAMOTO K, ARAGAKI T, MORITA K (2011). Down-regulation of keratin 4 and keratin 13 expression in oral squamous cell carcinoma and epithelial dysplasia: A clue for

histopathogenesis. *Histopathology*, **58:** 531–42.

SAWAF MH, OUHAYOUN JP, FOREST N (1991). Cytokeratin profiles in oral epithelia: a review and a new classification. *J Biol Buccale*, **19:**187–198.

SCHEPMAN KP, BEZEMER PD, MEIJ EH VAN DER (2001). Tobacco usage in relation to the anatomical site of oral leukoplakia. *Oral Dis.,* **7(1):**25–27.

SCHEPMAN KP, MEIJ EH VAN DER, SMEELE LE (1998). Malignant transformation of oral leukoplakia: a follow-up study of a hospital-based population of 166 patients with oral leukoplakia from The Netherlands. *Oral Oncol.*, **34(4):** 270–275.

SCHULZ J, ERMICH T, KASPER M, RAABE G, SCHUMANN D (1992). Cytokeratin pattern of clinically intact and pathologically changed oral mucosa. *Int J Oral Maxillofac Surg.*, **21:** 35-39.

SCULLY C, FIELD JK, TANZAWA H (2000). Genetic aberrations in oral or head and neck squamous cell carcinoma (SCCHN): 1. Carcinogen metabolism, DNA repair and cell cycle control. *Oral Oncol.,* **36:** 256-63.

SCULLY C, SUDBO J, SPEIGHT PM (2003). Progress in determining the malignant potential of oral lesions. *J Oral Pathol Med.,* **32(5):**251–256.

SESTERHENN AM, MANDIC R, DUNNE AA (2005). Cytokeratins 6 and 16 are frequently expressed in head and neck squamous cell carcinoma cell lines and fresh biopsies. *Anticancer Res.,* **25:**2675–2680.

SHAILAJA G, J. VIJAY KUMAR,P. V. BAGHIRATH, U. KUMAR,G. ASHALATA, A. BHARGAVI KRISHNA (2015). Estimation of malignant transformation rate in cases of oral epithelial dysplasia and lichen planus using immunohistochemical expression of Ki-67, p53, BCL-2, and BAX markers. *Dent Res J.*, **12(3):** 235–242.

SIEGEL R, NAISHADHAM D, JEMAL A (2012). Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.*, **62(1):** 10–29.

SILVERMAN S JR., OLSON JA (1997). Proliferative verrucous leukoplakia: a follow-up study of 54 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.,* **84(2):**154–157.

SILVERMAN S, GORSKY M, LOZADA-NUR F (1985). A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus: persistence, remission, and malignant association. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.,* **60:**30–34.

SLOOTWEG PJ, MULLER H (1983). Verrucous hyperplasia or verrucous carcinoma. An analysis of 27 patients. *J Maxillofac Surg.,* **11(1):**13–19.

SMITH MD, REES JL (1994). Wavelength-specific upregulation of keratin mRNA expression in response to ultraviolet radiation. *J Invest Dermatol.,* **102:**433-9.

SUGERMAN PB, SAVAGE NW, WALSH LJ (2002). The pathogenesis of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med.,* **13(4):** 350–365.

SYRJANEN S (2005). Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer. *J Clin Virol.,* **32:** 59–66.

TAYBOS G (2003). Oral changes associated with tobacco use. *Am J Med Sci.,* **326(4):**179–182.

THIERY J (2003). Epithelial-mesenchymal transitions in development and pathologies. *Curr Opin Cell Biol.,* **15:** 740–6.

THIERY J (2002). Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer*, **2:** 442–54.

THOMAS G, HASHIBE M, JACOB BJ, RAMADAS K, MATHEW B, SANKARANARAYANAN R, ZHANG ZF (2003). Risk factors for multiple oral premalignant lesions. *Int J Cancer,* **107:** 285-291.

TILAKARATNE WM, KLINIKOWSKI MF, SAKU T (2006).Oral submucous fibrosis: review on aetiology and pathogenesis. *Oral Oncol.,* **42(6):**561–568.

TOYOSHIMA T, VAIRAKTARIS E, NKENKE E, SCHLEGEL KA, NEUKAM FW, RIES J (2008). Cytokeratin 17 mRNA expression has potential for diagnostic marker of oral squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.,* **134(4):**515–521.

TROYANOVSKY SM, GUELSTEIN VI, TCHIPYSHEVA TA, KRUTOVSKIKH VA. BANNIKOV GA (1989). Patterns of expression of keratin 17 in human epithelia: dependency on cell position. *J Cell Sci.,* **93:**419–26.

TROYANOVSKY SM, LEUBE RE, FRANKE WW (1992). Characterization of the human gene encoding cytokeratin 17 and its expression pattern. *Eur J Cell Biol.,* **59(1):** 127–37.

TUMULURI V, THOMAS GA, FRASER IS (2002). Analysis of the Ki-67 antigen at the invasive tumour front of human oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.,* **31:** 598-604.

URBIZO-VÉLEZ J, RODRIGUEZ PÉREZ I, ALBRECHT M, BÁNÓCZY J (1990). Comparative histopathological studies in oral lichen planus. *Acta Morphol Hung.,* **38:** 71-81.

VAN DE RIJN M, PEROU CM, TIBSHIRANI R, HAAS P, KALLIONIEMI O, KONONEN J, TORHORST J, SAUTER G, ZUBER M, KOCHLI OR, MROSS F, DIETERICH H, SEITZ R, ROSS D, BOTSTEIN D, BROWN P (2002). Expression of cytokeratins 17 and 5 identifies a group of breast carcinomas with poor clinical outcome. Am J Pathol., **161(6):**1991–1996.

VAN DER MEIJ EH, SCHEPMAN KP, SMEELE LE, VAN DER WAL JE, BEZEMER PD, VAN DER WAAL I (1999). A review of the recent literature regarding malignant transformation of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.,* **88(3):**307-310.

VAN DER VELDEN LA, MANNI JJ, RAMAEKERS FC, KUIJPERS W (1999). Expression of intermediate filament proteins in benign lesions of the oral mucosa. *Eur Arch Otorhinolaryngol.,* **256:** 514-519.

VAN DER WAAL I (2009). Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. *Med Oral Patol Oral Cirt Bucal.,* **14(7):** 310–314.

VAN DER WAAL I (2009). Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol.,* **45(4/5):** 317–323.

VAN DIEST PJ, BRUGAL G, BAAK JP (1998). Proliferation markers in tumours: interpretation and clinical value. *J Clin Pathol.,* **51:** 716-24.

VISSCHER JG, WAAL I VAN DER (1998). Etiology of cancer of the lip. A review. *Int J Oral Maxillofac Surg.,* **27(3):**199–203.

WAAL I VAN DER, SCHEPMAN KP, MEIJ EH VAN DER (1997). Oral leukoplakia: a clinicopathological review. *Oral Oncol.,* **33(5):** 291–301.

WARNAKULASURIYA KAAS, RALHAN R (2007). Clinical, pathological, cellular and molecular lesions caused by oral smokeless tobacco—a review. *J Oral Pathol Med.,* **36(2):** 63–77.

WARNAKULASURIYA S, JOHNSON NW, VAN DER WAAL I (2007). Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med.,* **36:** 575–80.

WARNAKULASURIYA S, REIBEL J, BOUQUOT J, DABELSTEEN E (2008). Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. *J Oral Pathol Med.,* **37:** 127–33.

WARNAKULASURIYA S (2009). Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.,* **45:** 309–16.

WARNAKULASURIYA S (2004). Smokeless tobacco and oral cancer. *Oral Dis.,* **10(1):**1–4.

WEI KJ, ZHANG L, YANG X, ZHONG LP, ZHOU XJ, PAN HY, LI J, CHEN WT, ZHANG ZY (2009). Overexpression of cytokeratin 17 protein in oral squamous cell carcinoma in vitro and in vivo. *Oral Dis.,* **15(1):** 111–117.

WHIPPLE ME, MENDEZ E, FARWELL DG, AGOV SN, CHEN C (2004). A genomic predictor of oral squamous cell carcinoma. Laryngoscope, **114(8):** 1346–1354.

WIJNHOVEN BP, DINJENS WN, PIGNATELLI M (2000). E-cadherin-catenin cell cell adhesion complex and human cancer. *Br J Surg.,* **87:** 992-1005.

WU WS (2006). The signaling mechanism of ROS in tumor progression. Cancer Metastasis Rev., **25:** 695–705.

XU XC, LEE JS, LIPPMAN SM, RO JY, HONG WK, LOTAN R (1995). Increased expression of cytokeratins CK8 and CK19 is associated with head and neck carcinogenesis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev., **4(8):** 871–876.

YARDIMCI G, KUTLUBAY Z, ENGIN B, TUZUN Y (2014). Precancerous lesions of oral mucosa. *World J Clin Cases.,* **2(12):** 866-872.

YE H, YU T, TEMAM S, ZIOBER BL, WANG J, SCHWARTZ JL, MAO L, WONG DT, ZHOU X (2008). Transcriptomic dissection of tongue squamous cell carcinoma. *BMC Genomics*, **9:** 69.

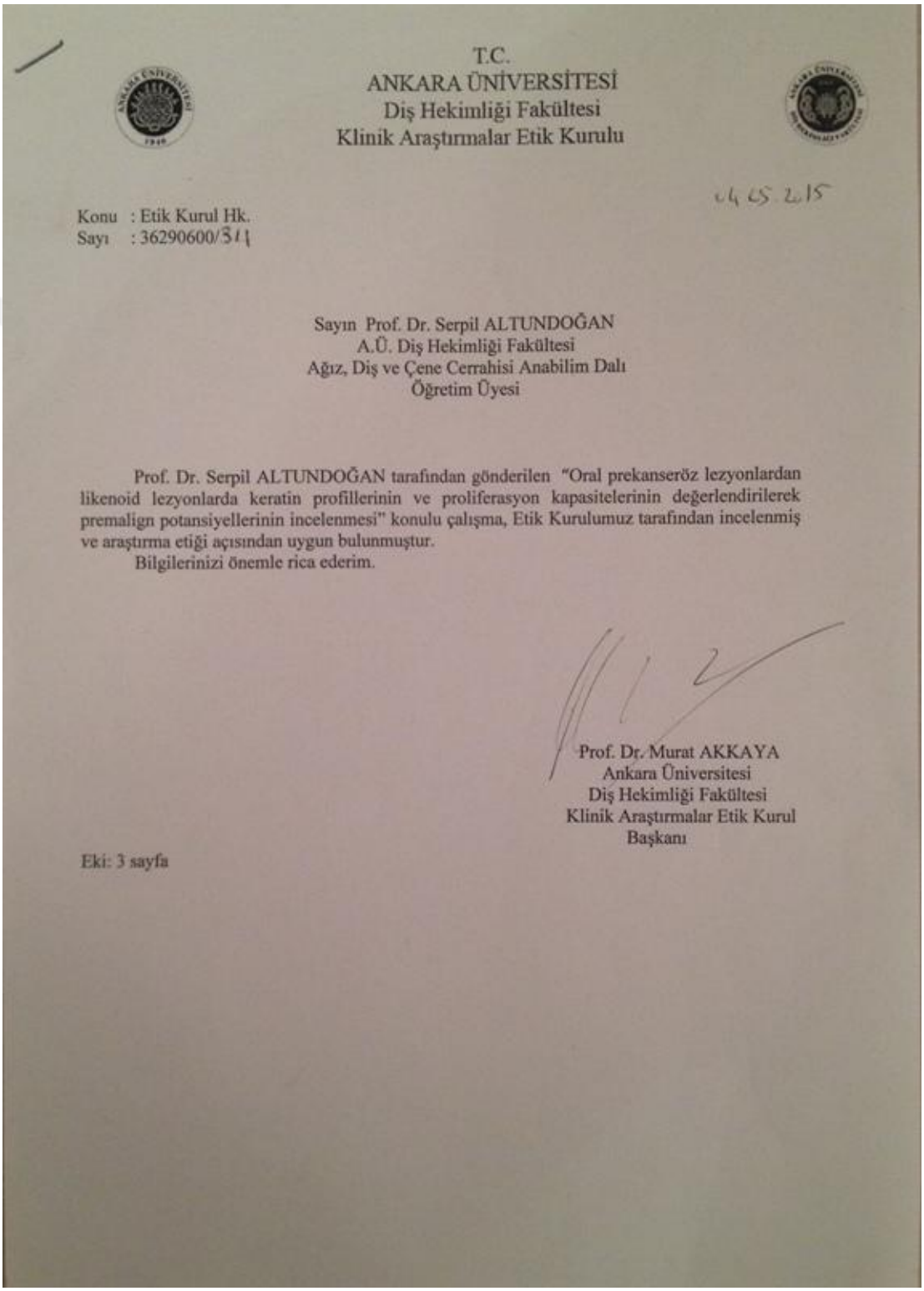
YOSHIDA K, SATO K, TONOGI M, TANAKA Y, YAMANE GY, KATAKURA A (2015). Expression of Cytokeratin 14 and 19 in Process of Oral Carcinogenesis. *Bull Tokyo Dent Coll.,* **56(2):** 105-11.

ZERDONER D (2003). The Ljubljana classification – its application to grading oral epithelial hyperplasia. *J Craniomaxillofac Surg.*, **31(2):** 75–79.

ZHAO J, GUO B, MA SC, ZHOU XD (2005). Expression of p53 and Ki-67 genes in epithelial dysplasia from old oral mucosa and clinical significance. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.,* **36:** 689–91.

ZHOU BP, DENG J, XIA W, XU J, LI YM (2004). Dual regulation of Snail by GSK-3beta-mediated phosphorylation in control of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Cell Biol.,* **6:** 931–940.

EK-1 Etik Kurul Onayı



T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
Diş Hekimliği Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

04.05.2015

Konu : Etik Kurul Hk.
Sayı : 36290600/311

Sayın Prof. Dr. Serpil ALTUNDOĞAN
A.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Serpil ALTUNDOĞAN tarafından gönderilen "Oral prekanseröz lezyonlardan likenoid lezyonlarda keratin profillerinin ve proliferasyon kapasitelerinin değerlendirilerek premalign potansiyellerinin incelenmesi" konulu çalışma, Etik Kurulumuz tarafından incelenmiş ve araştırma etiği açısından uygun bulunmuştur.
Bilgilerinizi önemle rica ederim.

Prof. Dr. Murat AKKAYA
Ankara Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul
Başkanı

Eki: 3 sayfa

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı : Doruk

Soyadı : ŞAHER

Doğum yeri ve tarihi : Ankara, 05.08.1986

Uyruğu : TC

Medeni durumu : Evli

Askerlik Durumu : Yapıldı

İletişim bilgileri

Adres : 1550. Cadde Dünya-1 Vadi Sitesi C9-1 Blok No:33
Çiğdem Mah. Çankaya/ANKARA

e-mail : doruk_saher@yahoo.com

II- Eğitimi

2010-2016 : Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, ANKARA

2004-2009 : Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, ANKARA

1997-2004 : Mehmet Emin Resulzade Anadolu Lisesi, ANKARA

Yabancı Dil

İngilizce

III- Ünvanlari

2009 : Diş Hekimi

IV- Mesleki Deneyimi

2010- 2016 : Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Doktora öğrencisi

V- Ulusal Dergilerdeki Yayınlar

1- ANKARA ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DERGİSİ. DERECİ Ö., ŞAHER D., BÜYÜK Ö., ALTUNDOĞAN S. (2015), Radiküler kist görünümlü santral dev hücreli granüloma: Vaka raporu.

Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi,Cilt: **42**, Sayı: 2, s. 103-106.

VI- Bilimsel Etkinlikleri

Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitabında Basılan Bildiriler :

1- TEKMEN, P., ALTUNDOĞAN S., DERECİ Ö., ASKAR M. ŞAHER D. Clinical and Radiographic Assesment of Sinus Lift and Implant Placement in a Series of Cases. Poster Bildirisi. AÇBİD 4. Uluslararası Bilimsel Kongresi 26-30 Mayıs 2010-Antalya.

2- ŞAHER D., TEKMEN P., ALTUNDOĞAN S., ASKAR M. A Recurrent Huge Pyogenic Granuloma: Poster Bildirisi. AÇBİD 4. Uluslararası Bilimsel Kongresi 26-30 Mayıs 2010-Antalya.

3- ASKAR, M., ALTUNDOĞAN S., ŞAHER D. An Unusual Complication of Impacted Maxillary Canine Extraction. AÇBİD 5. Uluslararası Bilimsel Kongresi 26 – 30 Mayıs 2011, Antalya Türkiye.

4- SİNDEL A., ŞAHER D., KOLSUZ E., KATI Ş., NANECİ A., Evalution Of Alveolar Resorption And Implant Failure In Dental Implants Which Have Two Different Surface Characteristics (A Retrospective Study), Poster bildirisi, AÇBİD 6. Uluslararası Bilimsel Kongresi 30 Mayıs - 3 Haziran 2012, Antalya Türkiye.

5- SİNDEL A., ŞAHER D., KOLSUZ E., KATI Ş., NANECİ A., Evalution Of Alveolar Resorption And Implant Failure In Immediate Dental Implants Which Have Two Different Surface Characteristics (A Retrospective Study), Poster Bildirisi, AÇBİD 6. Uluslararası Bilimsel Kongresi 30 Mayıs - 3 Haziran 2012, Antalya Türkiye.

6- SİNDEL A., ŞAHER D., KOLSUZ E., KATI Ş., NANECİ A., Evalution Of Alveolar Resorption And Implant Failure In Dental Implants Which Have Two Different Surface Characteristics with Sinus Lifting (A Retrospective Study), Poster Bildirisi, AÇBİD 6. Uluslararası Bilimsel Kongresi 30 Mayıs - 3 Haziran 2012, Antalya Türkiye.

7- SİNDEL A., KATI Ş., ŞAHER D., KOLSUZ E., Odontogenic And Nonodontogenic Jaw Cysts: Experience In 18 Cases, Poster Bildirisi, AÇBİD 6. Uluslararası Bilimsel Kongresi 30 Mayıs - 3 Haziran 2012, Antalya Türkiye.

VII- Diğer Bilgiler

Katıldığı Kurslar ve Kongreler:

1- Ağız ve Çene Yüz Cerrahisi Birliği Derneği 4. Uluslararası Bilimsel Kongresi

26 – 30 Mayıs 2010, Antalya Türkiye.

2- Ağız ve Çene Yüz Cerrahisi Birliği Derneği 5. Uluslararası Bilimsel Kongresi

26 – 30 Mayıs 2011, Antalya Türkiye.

3- Ağız ve Çene Yüz Cerrahisi Birliği Derneği 6. Uluslararası Bilimsel Kongresi

30 Mayıs – 3 Haziran 2012, Antalya Türkiye.

4- Ağız ve Çene Yüz Cerrahisi Birliği Derneği 7. Uluslararası Bilimsel Kongresi

29 Mayıs– 2 Haziran 2013, Antalya Türkiye.