

بررسی تأثیر التهاب بر بیان نشانگرهای Ki67 و BCL-2 در انتوژنیک کراتوسیست

^۱-دکتر صفو راسیفی^۲-دکتر افسیه شفیق^۳-دکتر علی بیژنی

۱-استادیار گروه آموزشی آسیب‌شناسی دهان و فک و صورت دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی بابل

۲-استادیار گروه آموزشی آسیب‌شناسی عمومی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی بابل

۳-پژوهش عمومی

چکیده

زمینه و هدف: انتوژنیک کراتوسیست کیست ادنتوژنیک تکاملی است ولی التهاب در دیواره بافت همبندی آن گزارش شده است. *Ki67* نشانگر پرولیپراسیون بوده و *BCL-2* پروتئین ضد آپوپتوز است. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر التهاب بر بیان نشانگرهای *Ki67* و *BCL-2* در انتوژنیک کراتوسیست انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه گذشته تگر و توصیفی - تحلیلی بر روی بیست نمونه ادنتوژنیک کراتوسیست که به دو گروه ده تایی، ملتهب و غیرملتهب تقسیم شدند، صورت گرفت. از هر نمونه برشهای پنج میکرون و سه میکرون جهت رنگ آمیزی هماتوکسیلین-انوزین و ایمونوھیستوشیمی تهیه و سپس رنگ آمیزی ایمونوھیستوشیمی با آتنی بادی های *Ki67* و *BCL-2* انجام شد. تعداد هسته و سیتوپلاسم سلول های اپی تلیالی رنگ گرفته شده با نشانگرهای *Ki67* و *BCL-2* در هزار سلول اپی تلیالی پشت سرهم به عنوان *Labeling Index (L.I)* بیان شد. دانسیته سلول های التهابی در عمق یک فیلد مجاور به غشاء پایه ثبت گردید. سپس برای هر نمونه متوسط دانسیته سلول های التهابی و *L.I* پوشش اپی تلیالی ارزیابی و با هم مقایسه شدند. داده های به دست آمده توسط آنالیز *T test* و *Roc Curve* تحلیل شد.

یافته ها: *Ki67* در کل پوشش اپی تلیالی در انتوژنیک کراتوسیست ملتهب ($19/1 \pm 1/1$ ٪) و در غیرملتهب ($17/9 \pm 1/0$ ٪) بود. *BCL-2* در کل پوشش اپی تلیالی ادنتوژنیک کراتوسیست ملتهب ($10/1 \pm 1/0$ ٪) غیرملتهب ($7/3 \pm 2/0$ ٪) بود. اختلاف بین *BCL-2* و *Ki67* بین کیست های ملتهب و غیرملتهب معنی دار بود ($P < 0/05$). در مقایسه هر فیلد، افزایش موضعی در بیان *Ki67* و کاهش موضعی در بیان *BCL-2* در کیست ملتهب نسبت به غیرملتهب مشاهده شد ($P < 0/01$).

نتیجه گیری: التهاب متوسط تا شدید بر فعالیت تکثیر کلی اپی تلیوم کراتوسیست مؤثر است و باعث افزایش بیان *Ki67* و کاهش بیان *BCL-2* به ویژه در مجاورت غشاء پایه می گردد.

کلید واژه ها: کیست های ادنتوژنیک - ادنتوژنیک کراتوسیست - پروتئین *Ki67* - پروتئین *BCL-2* - التهاب.

پذیرش مقاله: ۱۳۸۷/۸/۲۱

اصلاح نهایی: ۱۳۸۷/۵/۳۰

وصول مقاله: ۱۳۸۶/۱۱/۲۷

نویسنده مسئول: گروه آموزشی آسیب‌شناسی دهان و فک و صورت دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی بابل e.mail:sf_seify@yahoo.com

مقدمه

رشدی مجازی داشته باشد.^(۴-۳) هنگامی که التهاب در دیواره کیست وجود دارد، پوشش کیستیک آن از طرح کلاسیک به سنگفرشی مطبق غیر کراتینیزه که مشخصه کیست های التهابی است، تبدیل می شود.^(۵) التهاب موجود در دیواره کیست نه فقط مورفولوژی اپی تلیالی آن را تغییر

ادنتوژنیک کراتوسیست، کیست تکاملی ادنتوژنیک است و توسط ویژگیهای هیستوپاتولوژیکی منحصر به فرد و رفتار بیولوژیکی مهاجم مشخص می گردد.^(۱-۲) رفتار بالینی مهاجم و تقابلی به عود مکرر آن به دنبال کورتاژ بیان کننده آن است که پوشش اپی تلیالی این کیست ممکن است توان

در مورد سن، جنس، محل ضایعه از پرونده بیماران استخراج گردید، پس از آن از هر بلوك برش پنج میکرونی تهیه و با روش هماتوکسیلین- ائوزین جهت ارزیابی تشخیصی و بررسی میزان التهاب، رنگآمیزی شده و مجدداً مورد بررسی قرار گرفت. سپس بلوكهای مناسب محتوى حداقل طول اپیتلیوم کیست انتخاب شده، از هر یک برش سه میکرونی جهت رنگآمیزی ایمونوهیستوشیمی تهیه شد و رنگآمیزی ایمونوهیستوشیمی با روش استاندارد Avidin و Biotin peroxidase در مرکز تحقیقات سلوالی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی بابل در تیرماه ۱۳۸۶ انجام گرفت. ابتدا برشهای مذکور، به مدت ۱۸ - ۲۴ ساعت در فور ۳۷ درجه سانتیگراد و سپس بیست دقیقه در فور با دمای هشتاد درجه سانتیگراد قرار داده شدند، سپس برشها دو بار در گزین، فسفات بافرسالین با $\text{PH} = 7/4$ قرار داده شدند. همچنین به متظور حذف اتصالات غیراختصاصی از این تحقیق بایکینگ شرکت Dako استفاده شد. در مرحله بعد برشها دپارافینه و در درجات مختلف الکل رطوبتگیری شدند و برای بلوك فعالیت اندوژنس پراکسید در $٪/۰/۳$ هیدروژن پراکساید به مدت ۱۵ دقیقه قرار گرفتند و سپس در PBS شسته شدند. جهت آشکارسازی آنتی ژن‌ها در اتوکلاو (۱۲۱ درجه سانتیگراد، دو اتمسفر) به مدت ده دقیقه قرار گرفته و بعد از این مرحله و رسیدن به دمای آزمایشگاه، با بافر PBS و آنتی بادی اولیه Anti ki67 (DAKO, A/S, Glostrup, Denmark) و Anti Bcl2(Clone124,Sotype:IgG, Kappa, DAKO, Denmark) به مدت یک ساعت در حرارت مرتبط انکوبه شده و سپس در PBS شسته و مجدداً با Biotinylated anti mouse IgG در مطالعه محصولات واکنش از DAB $٪/۳$ و $٪/۲$ یا دی آمینوبنزیدین هیدروکلراید استفاده شد و با هماتوکسیلین مایزرز جهت رنگ زمینه مقاطع رنگآمیزی و رطوبتگیری و در نهایت با لامل پوشیده شدند. برای کنترل مثبت در مورد نشانگر Ki67، کارسینوم سلول سنجشی حفره دهان و در مورد BCL-2، داکتال کارسینومای پستان در نظر گرفته شد و کنترل منقی استفاده از بافر PBS با $\text{PH} = 7/4$ به جای آنتی بادی مونوکلونال بود.

تمامی اسلایدهای رنگآمیزی شده توسط میکروسکوپ نوری Olympus (B X 41) با بزرگ نمایی ($٪/۴۰۰$) مشاهده

می‌دهد، بلکه ممکن است بر روی توان تکثیر پوشش اپیتلیالی کیست مؤثر باشد.^(۶) در فرآیند تکثیر سلوالی نیاز به تقسیم سلوالها است که تحت کنترل مولکولهای بیان شده در طی چرخه سلوالی می‌باشد. بی‌نظمی و افزایش پرولیفراسیون سلوالها در ضایعات مختلفی مانند سرطانها و کیست‌ها ایجاد می‌شود.^(۷) توان پرولیفراسیون سلوالی با روش ایمونوهیستوشیمی و به کاربردن نشانگر تکثیری Ki67 بررسی می‌گردد و اختلال در عملکرد چرخه سلوالی موجب افزایش بیان نشانگرهای پرولیفراسیون مانند PCNA می‌شود.^(۸) پروتوانکوژن BCL-2 عضوی از خانواده ژنی شامل متوقف کننده‌ها و آغازکننده‌های مرگ سلوالی است. BCL-2 عامل مرتبط با آپوپتوز (مرگ برنامه‌ریزی شده سلوالی) است و باعث افزایش طول عمر سلوالها توسط تنظیم آپوپتوز و بدون افزایش تکثیر سلوالی می‌گردد. این پروتئین ۲۶ کیلو دالتون می‌باشد.^(۹) و Piatelli و همکاران گزارش کردند که ایمونوراکتیویتی بانشانگر BCL-2 در نواحی دارای ارتشاگ التهابی در پوشش اپیتلیالی انتوژنیک کراتوسیست کاهش می‌یابد.^(۱۰) Kaplan و همکاران مطرح کردند که التهاب موجود در دیواره کراتوسیست بر فعالیت تکثیر کلی اپیتلیوم آن مؤثر نیست ولی باعث افزایش موضعی بیان Ki67 می‌شود.^(۶) همواره این سؤال مهم وجود داشته که آیا التهاب در دیواره انتوژنیک کراتوسیست ممکن است بر روی ویژگیهای رفتاری و روشهای درمانی مربوط به این کیست مؤثر باشد، بنابراین هدف مطالعه حاضر، ارزیابی اثر التهاب بر بیان ایمونوهیستوشیمیایی نشانگر پرولیفراسیون (Ki67) و ضد آپوپوتیک (BCL-2) می‌باشد.

روش بررسی

مطالعه حاضر از نوع گذشته نگر و توصیفی- تحلیلی است. برای انجام این مطالعه نمونه‌های بایگانی آزمایشگاه آسیب شناسی فک و دهان و صورت دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی بابل در فاصله سالهای ۸۲ - ۸۶ مورد بررسی قرار گرفته و نمونه‌ها با تشخیص انتوژنیک کراتوسیست انتخاب شدند و برای تکمیل نمونه‌ها از بایگانی آزمایشگاه آسیب شناسی بیمارستان شهید بهشتی بابل در فاصله سالهای ۸۶ - ۷۰ استفاده شد و جمعاً بیست بلوك پارافینه انتوژنیک کراتوسیست انتخاب شد. سپس اطلاعات بالینی

رنگ پذیری با نشانگر Ki67 در لایه بازالت کراتوسیست غیرملتهب و ملتهب به ترتیب $12/3 \pm 0/94\%$ و $16/4 \pm 1/17\%$ بود. رنگ پذیری با نشانگر Ki67 در لایه سوپرایزال کراتوسیست‌های غیرملتهب و ملتهب به ترتیب $2/17 \pm 1/47\%$ و $41/4 \pm 43/2\%$ بود. اما در لایه‌های سطحی کراتوسیست‌های ملتهب و غیرملتهب عدم رنگ پذیری با نشانگر Ki67 مشاهده شد. (L.I) (Ki67) در کل پوشش اپی‌تیلیوم کیست‌های غیرملتهب $17/9 \pm 1/03\%$ و در کیست‌های ملتهب $0/08 \pm 0/08\%$ بود. اختلاف آماری معنی‌داری در بیان نشانگر Ki67 در لایه‌های مختلف اپی‌تیلیوم و کل پوشش اپی‌تیلیالی کیست‌های ملتهب و غیرملتهب مشاهده شد. (P < 0/05) (جدول ۱)

رنگ پذیری با نشانگر BCL-2 در لایه بازالت انتورژنیک کراتوسیست غیرملتهب و ملتهب به ترتیب $1/24 \pm 1/91\%$ و $97/1 \pm 99\%$ بود. رنگ پذیری با نشانگر BCL-2 در لایه سوپرایزال انتورژنیک کراتوسیست غیرملتهب و ملتهب به ترتیب $11/1 \pm 1/37\%$ و $12/8 \pm 1/03\%$ بود. اما در لایه‌های سطحی انتورژنیک کراتوسیست ملتهب و غیرملتهب عدم رنگ پذیری با نشانگر BCL-2 در کل پوشش اپی‌تیلیوم کراتوسیست‌های غیرملتهب $0/75 \pm 0/27\%$ و در کیست‌های ملتهب در بیان نشانگر BCL-2 در لایه‌های مختلف اپی‌تیلیوم و کل پوشش اپی‌تیلیالی کیست‌های ملتهب و غیرملتهب مشاهده شد. (P < 0/05) (جدول ۲)

رنگ‌پذیری با نشانگر Ki67 در کیست‌های ملتهب و غیرملتهب بیشتر در هسته سلول‌های اپی‌تیلیالی لایه سوپرایزال و بعضًا در ناحیه بازالت مشاهده شد. رنگ‌پذیری با نشانگر BCL-2 در کیست‌های غیرملتهب و ملتهب بیشتر در سیتوپلاسم سلول‌های اپی‌تیلیالی بازالت و بعضًا در ناحیه سوپرایزال مشاهده شد.

در دانسیته التهابی بالا (متوسط تا شدید) در مقایسه هر فیلد در کراتوسیست‌های ملتهب در لایه‌های مختلف اپی‌تیلیوم و در کل پوشش اپی‌تیلیالی آنها بیان Ki67 افزایش و بیان BCL-2 کاهش نشان داد. (P < 0/001) (شکل ۱ و ۲) همچنین بر طبق آنالیز Roc Curve سطح زیر منحنی با نشانگر Ki67 در لایه بازالت برابر یک (CI ۰/۹۵) بوده و سطح زیر منحنی در لایه سوپرایزال با نشانگر Ki67، ۰/۷۷۵، ۰/۹۸۹ (CI ۰/۵۶۱ - ۰/۹۸۷) بودند.

شدید. در هر اسلاید (High power Field) (HPF) ۱۰ به صورت پشت سرهم مشاهده شد و تعداد کل سلول‌های اپی‌تیلیالی در هر فیلد شمرده شد. همچنین تعداد هسته سلول‌های اپی‌تیلیالی رنگ پذیر شده با BCL-2 و تعداد سیتوپلاسم سلول‌های اپی‌تیلیالی رنگ پذیر شده با کل شمارش و در نهایت تعداد سلول‌های هر فیلد بررسی گردید و میانگین آنها به صورت $(Mean \pm SD\%)$ در نظر گرفته شد.

دانسیته سلول‌های التهابی را توسط شمارش سلول‌های التهابی مجاور به اپی‌تیلیوم تا عمق یک فیلد از غشاء پایه در نظر گرفته و این دانسیته به صورت زیر Score بندی شد. (۶)

Grade 0: (عدم التهاب) عدم مشاهده سلول‌های التهابی

Grade I: (التهاب خفیف) کمتر از ۱۵ سلول التهابی

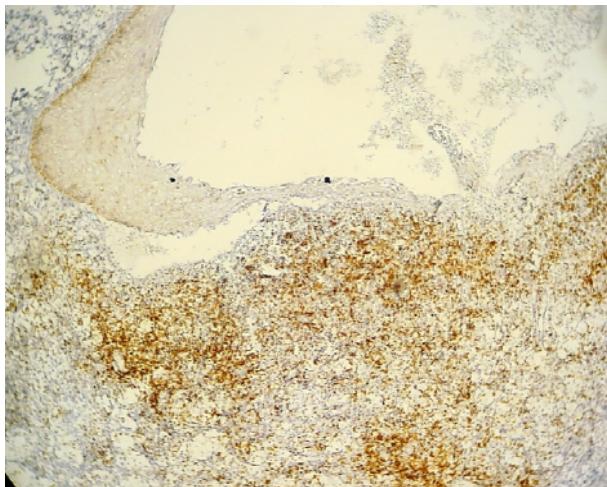
Grade II: (التهاب متوسط) ۱۵ - ۵۰ سلول التهابی

Grade III: (التهاب شدید) > ۵۰ سلول التهابی

التهابی برای هر فیلد به صورت جداگانه ثبت، سپس میانگین آن در لام مربوطه بررسی شد. کیست‌های غیرملتهب رتبه صفر و یک و کیست‌های ملتهب رتبه دو و سه داشتند. در نهایت از آنالیز آماری Roc Curve جهت مقایسه لایه‌های مختلف اپی‌تیلیوم کیست‌ها و از آزمون t برای مقایسه کل پوشش اپی‌تیلیالی دو کیست ملتهب و غیرملتهب استفاده گردید.

یافته‌ها

از بین بیست نمونه انتورژنیک کراتوسیست انتخاب شده، ۱۴ مورد در جنس مذکور و شش مورد در جنس مؤنث بود. سن بیماران در انتورژنیک کراتوسیست از ۱۸ - ۶۴ سال ($\pm 13/1$) بود. از نظر محل آناتومیکی ۱۶ مورد در فک پایین و چهار مورد در فک بالا مشاهده شدند. از بیست مورد انتورژنیک کراتوسیست، ده نمونه فاقد التهاب یا دارای التهاب خفیف بودند (رتبه صفر و یک) و ده نمونه دارای التهاب متوسط تا شدید (رتبه دو و سه) در دیواره کیست بودند. از نظر نمای هیستوپاتولوژی کراتوسیست‌های غیرملتهب دارای اپی‌تیلیوم کلاسیک و کراتوسیست‌های ملتهب علاوه بر اپی‌تیلیوم کلاسیک در مناطق التهاب متوسط تا شدید دارای اپی‌تیلیوم سنگفرشی مطابق غیرکراتینیزه (متاپلاستیک) بودند.



شکل ۲: رنگ آمیزی ایمونو هیستوشیمی با نشانگر BCL-2 در ادنتوژنیک کراتوسیست ملتئب، با افزایش التهاب، بیان نشانگر BCL-2 در کراتوسیست ملتئب، با افزایش التهاب، بیان نشانگر BCL-2 در موضع کاهش می یابد

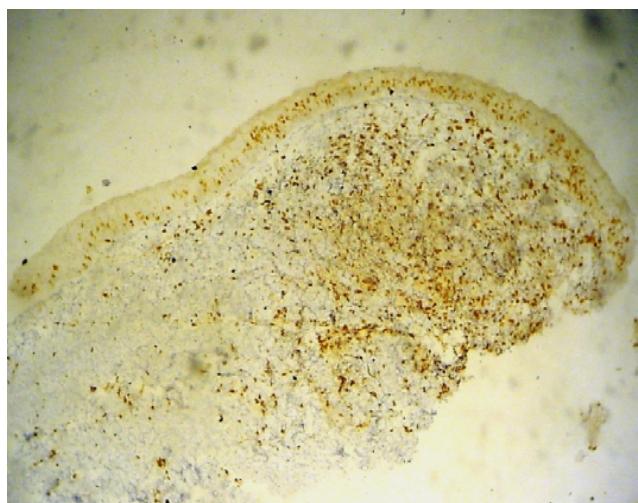
بحث

در مطالعه حاضر در ادنتوژنیک کراتوسیست های ملتئب، اپی تلیوم متاپلاستیک (سنگفرشی مطبق هیپرپلاستیک) مشاهده شد که این یافته خود بیان کننده ارتباط بین التهاب و مورفولوژی پوشش اپی تلیالی در ادنتوژنیک کراتوسیست می باشد. L.I و همکاران مشاهده کردند که بیان عوامل رشدی اپیدرمال تو سط ادنتوژنیک کراتوسیست و کیست دنتی ژروس و مشاهده بقایای اپی تلیالی ادنتوژنیک، مرتبط با وجود التهاب در دیواره بافت همبندی مجاور آنها می باشد. (۴)، در این مطالعه در BCL-2، Ki67، Labeling Index (L.I)، در ادنتوژنیک کراتوسیست ملتئب و غیرملتئب اختلاف معنی داری مشاهده شد. آنالیز نتایج مطالعه حاضر نشان داد که التهاب مجاور به پوشش اپی تلیالی ادنتوژنیک کراتوسیست علاوه بر اثر موضعی، باعث افزایش بیان Ki67 و کاهش بیان BCL-2 در کل پوشش اپی تلیالی کراتوسیست می گردد. اما بدون در نظر گرفتن التهاب این افزایش یا کاهش موضعی (L.I) بر روی متوسط کل پوشش اپی تلیالی کراتوسیست مؤثر است و می توان این گونه بیان کرد که گاهی اوقات تبدیل اپی تلیوم کلاسیک ادنتوژنیک کراتوسیست به اپی تلیوم متاپلاستیک مرتبط با کاهش در (L.I) (در مورد BCL-2) نسبت به افزایش آن می باشد.

Roc curve باشد. سطح زیر منحنی آنالیز (CI ۰/۹۵ - ۰/۵۷۴) در لایه بازالت BCL-2 در لایه بازالت (CI ۰/۹۵ - ۰/۶۶۰) بوده و سطح زیر منحنی در لایه سوپر بازالت با این نشانگر (CI ۰/۸۳۵ - ۰/۱۰۱) می باشد. به عبارتی دیگر در مقایسه لایه های مختلف اپی تلیوم کراتوسیست های ملتئب و غیرملتئب اختلاف آماری معنی داری از نظر بیان Ki67 و BCL-2 مشاهده شد. ($p < 0.05$)

جدول ۱: بیان نشانگرهای Ki67 و BCL-2 در لایه های مختلف اپی تلیوم ادنتوژنیک کراتوسیست ملتئب و غیرملتئب

Ki67	BCL-2	
% ۱۲/۳ ± % ۰/۹۴	% ۹۹ ± % ۱/۲۴	لایه بازالت
% ۱۶/۴ ± % ۱/۱۷	% ۹۷/۱ ± % ۱/۹۱	Okc غیر ملتئب
% ۴۱/۴ ± % ۲/۱۷	% ۱۲/۸ ± % ۱/۰۳	Okc ملتئب
% ۴۳/۲ ± % ۱/۴۷	% ۱۱/۱ ± % ۱/۳۷	لایه سوپر بازالت
		Okc غیر ملتئب
		Okc ملتئب
		کل پوشش
		اپی تلیالی
*** ۱۷/۹ ± % ۱/۰۳	* % ۳۷/۲ ± % ۰/۷۵	Okc غیر ملتئب
*** % ۱۹/۸ ± % ۰/۸۸	* % ۳۶/۰۶ ± % ۱/۰۹	Okc ملتئب
$* * * P < 0.05$		



شکل ۱: رنگ آمیزی ایمونو هیستو شیمی با نشانگر Ki67 در ادنتوژنیک کراتوسیست (X ۱۰) در کراتوسیست ملتئب، با افزایش التهاب، بیان نشانگر Ki67 در موضع افزایش می یابد

و همکاران اختلاف در بیان انکوپروتئین-2BCL را در کراتوسیست ملتهب نسبت به غیرملتهب گزارش کردند (۱۹) De Paula و همکاران تعداد کل سلول‌های اپیتلیالی و نیز سلول‌های اپیتلیالی رنگپذیر شده با Ki67 و PCNA و AgNOR بیشتری را در کیست انتورژنیک ملتهب در مقایسه با غیرملتهب گزارش کردند. (۲۰)، در مطالعه حاضر میانگین L.I با نشانگرهای Ki67 و BCL-2 در لایه‌های مختلف و کل پوشش اپیتلیالی در کیست‌های ملتهب و غیرملتهب تفاوت معنی‌داری را نشان داد که نتایج مطالعه Paula و همکاران به نوعی در توافق با این مطالعه می‌باشد، اما Kaplan و همکاران التهاب موجود در دیواره کراتوسیست را بر روی فعالیت تکثیری کلی اپی‌تلیوم آن مؤثر ندانستند و تنها تأثیر موضعی التهاب را بر روی فعالیت تکثیری اپی‌تلیوم کیست تأیید کردند. (۶)، شاید از دلایل تفاوت نتایج مطالعه حاضر با مطالعات دیگر به دلیل اختلاف در روش کار و متداول‌وزیر باشد.

التهاب دارای اثرات متفاوتی بر روی پوشش اپی‌تلیالی ارگان‌های مختلف است. در چندین ضایعه پاتولوژیک، التهاب موجب پروفیراسیون اپی‌تلیالی معده (۲۱) هایپرپلازی پروسات (۲۲) متابلازی در اپی‌تلیوم بینی (۲۳) و پولیپ Fletcher و Mc Donald مطرح کردند که بیان سیتوکراتین در کراتوسیست به طور موضعی در محلهای دارای التهاب شدید تغییرمی‌کند. (۲۵) در این مطالعه به ویژه در کراتوسیست‌های ملتهب بیان Ki67 در لایه‌های میانی نسبت به بازال اپی‌تلیوم کیست افزایش نشان داد که به نوعی بیان کننده اختلال ایجاد شده در پوشش اپی‌تلیالی کراتوسیست است.

نتیجه‌گیری

التهاب متوسط تا شدید بر فعالیت تکثیر کلی اپی‌تلیوم انتورژنیک کراتوسیست مؤثر بوده و موجب افزایش در بیان Ki67 و کاهش در بیان BCL-2 گردید که احتمالاً بسته به عملکرد نشانگرها در مسیر چرخه سلولی و مکانیسم‌های مختلف تنظیم کننده آنها نسبت به التهاب متفاوت می‌باشد و خود ممکن است دلیلی بر وجود اختلال در پوشش اپی‌تلیالی انتورژنیک کراتوسیست و توجیه کننده عود و تهاجم موضعی این کیست باشد.

Scharffetter و همکاران با روش اتورادیوگرافی اثر التهاب را به صورت موضعی در تکثیر سلول‌های پوشش اپی‌تلیالی انتورژنیک کراتوسیست مطرح کردند اما آنالیز سلول‌های التهابی را انجام ندادند. (۱۱)، چندین مطالعه دیگر اثر مستقیم التهاب را روی سلول‌های اپی‌تلیالی یافتند که از طریق اتصال مستقیم سلول‌های التهابی بوده یا آن را به پاسخ غیر مستقیم گروهی از سایتوکاین‌ها یا کموکاین‌های تولید شده توسط سلول‌های التهابی نسبت دادند. (۱۲-۱۴)، در حقیقت عوامل رشدی، سایتوکاین‌های آزاد شده توسط سلول‌های التهابی موجود در دیواره انتورژنیک کراتوسیست ممکن است باعث افزایش فرایند تکثیری سلول‌های پوشش اپی‌تلیالی در کراتوسیست ملتهب نسبت به غیرملتهب گردد ولی اختلاف مرتبط با التهاب در بیان نشانگرهای Ki67 و BCL-2 ممکن است مرتبط با مکانیسم‌های مختلف تنظیم کننده نشانگرهای مذکور باشد. در فرآیند تکثیر سلولی نیاز به تقسیم سلولی بوده که تحت کنترل مولکول‌های بیان شده در طی چرخه سلولی می‌باشد (۱۵) و دارای مسیرهای متفاوت و عوامل تنظیم کننده مختلف بوده (۶) به همین دلیل ممکن است بیان Ki67 در کیست‌های ملتهب افزایش و بیان BCL-2 در کیست‌های ملتهب کاهش را نشان دهد.

اگرچه انتورژنیک کراتوسیست، کیست انتورژنیک تکاملی است ولی التهاب در دیواره بافت همبندی آن در ۷۵٪ موارد گزارش شده است. (۱۶)، وجود التهاب در دیواره کیست ممکن است باعث پروفیراسیون استخوان متراکم فک شده و در اتصال مخاط دهان به اپی‌تلیوم کیست مؤثر باشد. (۱۷)، هایپرپلازی اپی‌تلیالی در پاسخ به تحریک التهابی، فرآیند کاملاً شناخته شده‌ای به ویژه در کیست‌هایی با منشأ التهابی مانند رادیکولار کیست است اما در کیست‌های انتورژنیک تکاملی این تغییر به دلیل وجود تحریک التهابی در نتیجه عفونت یا ترومما مشاهده می‌شود. Shear و همکاران مطرح کردند در صورت برداشته شدن محركهای التهابی در کراتوسیست سطوح بالای نشانگرهای Ki67 و PCNA کاهش می‌یابند. (۱۸)

Rodu و همکاران گزارش کردند هنگامی که التهاب در دیواره کراتوسیست وجود دارد باعث تغییر در پوشش اپی‌تلیالی کیست مثل کیست‌های انتورژنیک التهابی می‌گردد و موجب Singh تغییر در رفتار بیولوژیکی کیست مذکور می‌شود. (۵)

است. بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بابل و کلیه همکاران دخیل در انجام آزمایش ایمونوھیستوشیمی تشکر و قدردانی می‌گردد.

تشکر و قدردانی
این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی است که در مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی بابل انجام شده

REFERENCES

1. Stoelinga PJ. Long-term follow-up on keratocysts treated according to a defined protocol. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2001 Feb; 30 (1): 14-25.
2. EL-Hajj G, Anneroth G. Odontogenic keratocyst- a retrospective clinical and histologic study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1996 Apr; 25(2): 124-9.
3. Shear M. The Aggressive nature of odontogenic keratocyst: Is it a benign cystic neoplasm? Part 1: clinical and early experimental evidence of aggressive behavior. *Oral Oncol.* 2002 Apr; 38(3): 219-26.
4. Li T-J, Browne RM, Matthews JB. Quantification of PCNA⁺ cells within odontogenic jaw cyst epithelium. *J Oral Pathol Med.* 1994 Apr; 23(4): 184-9.
5. Rodu B, Tate AL, Martinez MG Jr. The Implications of inflammation in odontogenic keratocysts. *J Oral Pathol.* 1987 Nov; 16(10): 518-21.
6. Kaplan I, Hirshberg A. The correlation between epithelial cell proliferation and inflammation in odontogenic keratocyst. *Oral Oncology* 2004 Nov; 40(10): 985-91.
7. Saracoglu U, Kurt B, Gunhan O, Gunven O. Expression in odontogenic epithelial rests, epithelium of healthy oral mucosa and epithelium of selected odontogenic cysts. An immunohistochemical study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005 Jun; 34 (4): 432-35.
8. Brown, DC, Gatter KC. Ki67 protein: the immaculate deception? *Histo Pathology.* 2002 Jan; 40(1):2-11.
9. Kichi E, Enokiya Y, Muramatsu T, Hashimoto S, Inoue T, Abiko Y et al. Cell proliferation, apoptosis and apoptosis-related factor in odontogenic keratocysts and in dentigerous cyst. *J Oral Pathol Med.* 2005 May; 34 (5): 280-6.
10. Piatelli A, Femni M, Rubini C. Differentiation of odontogenic keratocysts from other odontogenic cysts by the expression of bcl2 immunoreactivity. *Oral oncology* 1998 Sep; 34 (5): 404-407.
11. Schaffetter K, Bal Z- Herrmann C, Lagrange W, Koberg W, Mittermayer Ch. Proliferation kinetics study of the growth of keratocysts. Morpho – Functional explantation for recurrences. *J Craniomaxillofac Surg.* 1989 Jul; 17 (5): 226-33.
12. Parkos CA. Cell adhesion and migration. 1. Neutrophil adhesive interaction with intestinal epithelium. *Am J Physiol.* 1997 Oct; 273(4pt1): 763-68.
13. Murdoch C, Monk PN, Finn A. Functional expression of chemokine receptor CXCR4 on human epithelial cells. *Immunology* 1999 Sep; 98 (1): 36-41.
14. Tanaka Y, Kojima H, Miyazaki M, Koga T, Moriyama H. Roles of cytokines and cell cycle regulating substances in proliferation cholesteatoma epithelium. *Laryngoscope.* 1999 Jul; 109(7pt1): 1102-7.
15. Dunphy WG, Newport JW. Unravelling of mitotic control mechanisms cell. 1988 Dec; 55 (6): 925-28.

16. Woolgar JA, Rippin JW, Browne RM. A comparative study of the clinical and histological features of recurrent and non recurrent odontogenic keratocysts. *J Oral Pathol.* 1987 Mar; 16(3): 124-8.
17. Frossell K. The primordial cyst. A clinical and radiographic study. *Proc Fin Dent Soc.* 1980 Nov; 76(3): 129-74.
18. Shear M. The aggressive nature of the odontogenic keratocyst, is it a benign cystic neoplasm? Part2. Proliferation and genetic studies. *Oral Oncology* 2002 June; 38(4): 323-331.
19. Singh B, Chandler JR, Coughman G, Whitaker B, Zunt S. Immunohistochemical status of Bcl2 oncoprotein in the odontogenic keratocyst. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998 Feb; 86 (1):214.
20. De Paula AM, Carvalhais JN, Domingues MG, Barret Dc, Mesquita RA. Cell proliferation markers in the odontogenic keratocyst: Effect of inflammation. *J Oral pathol Med.* 2000 Nov; 29 (10). 477-82.
21. Jang TJ, Kim JR. Proliferation and apoptosis in gastric antral epithelial cells of patients infected with helicobacter pylori. *J Gastroenterol.* 2000 Apr; 35(4): 265-71.
22. Kessler OJ, Keisari Y, Servadio C, Abramovici A. Role of chronic inflammation in the promotion of prostatic hyperplasia in rats. *J Urol.* 1998 Mar; 159 (3): 1049-53.
23. Nakagawa T, Yamane H, Nakai Y, Shigeta T, Takashima T, Takeda Z. Comparative assessment of cell proliferation and accumulation of extracellular matrix in nasal polyps. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1998 Apr; 538 (1): 205-8.
24. Higaki S, Akazawa A, NaKamura H, Yanai H, Yashida T, Okita K. Metaplastic polyp of the colon develops in response to inflammation. *J Gastroenterol Hepatol.* 1999 Jul; 14 (7): 709-14.
25. MacDonald AW, Fletcher A. Expression of cytokeratin in the epithelium of dentigerous cysts and odontogenic keratocysts: An aid to diagnosis. *J Clin Pathol.* 1990 Jul; 42 (7): 736-9.