

بررسی تغییرات دیسپلاستیک کیست های پری اپیکال باقی مانده در آرشیو بخش آسیب شناسی دهان دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در یک دوره ۳۰ ساله (۱۳۶۸-۹۷)

پرویز دیهیمی^{۱*}، ندا کارگهی^۲، آرمین حسین پور^۳

^۱ استاد گروه آسیب شناسی دهان، فک و صورت، مرکز تحقیقات دندانی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان،

ایران

^۲ دانشیار گروه آسیب شناسی دهان، فک و صورت، مرکز تحقیقات دندانی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان،

ایران

^۳ دندانپزشک، اصفهان، ایران

تاریخ ارائه مقاله: ۹۹/۱۲/۵ - تاریخ پذیرش: ۹۹/۴/۶

Evaluation of Dysplastic Transformations in Residual Periapical Cysts in Archive of Oral Pathology Department of the school of Dentistry in Isfahan University of Medical Sciences over 30 years (1987-2018)

Parviz Deyhimi^{1*}, Neda Kargahi², Armin Hoseinpour³

¹ Professor of Oral & Maxillofacial Pathology, Dental Research Center, School of Dentistry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

² Associate Professor Oral & Maxillofacial Pathology, Dental Research Center, School of Dentistry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

³ Dentist, Isfahan, Iran

Received: 23 February 2021; Accepted: 27 June 2021

Introduction: The residual periapical cysts are the most common type of odontogenic cysts associated with dysplastic transformations. Therefore, considering the importance of the malignant potential of these transformations, the present study aimed to determine the extent of the dysplastic transformation of residual periapical cysts.

Materials and Methods: In the present cross-sectional descriptive-analytical study, all the medical records of patients with a distinct diagnosis of residual periapical cyst over a period of 30 years (1989-2018) were extracted from the archives of the Department of Oral and Maxillofacial Pathology of Dentistry School of Isfahan University of Medical Sciences. Following that, the hematoxylin-eosin-stained slide which contained residual periapical lesions were simultaneously examined by two oral and maxillofacial pathologists for the extent of dysplastic transformations with a light microscope. The obtained results were analyzed in SPSS software (version 22) using descriptive, Chi-square, Fisher exact, and t-student tests ($\alpha=0.05$).

Results: The slides of 197 patients were extracted from the archive which of them, slides of 19 patients were excluded due to distortion, and finally, the slides of 178 patients were analyzed. The dysplastic changes observed were mild in 16 cases and moderate in 1 case. The frequency distribution of dysplasia was not significant based on age, gender, and anatomical location.

Conclusion: In the present study, the prevalence of dysplasia in residual periapical cysts was low (about 10%); nonetheless, due to the malignant potential of dysplastic transformations, further research is recommended.

Key words: Dysplasia, Periapical cyst, Odontogenic cysts

Corresponding Author: deihimi@dnt.mui.ac.ir

J Mash Dent Sch 2022; 45(4): 362-73.

چکیده

مقدمه: احتمال تغییرات دیسپلاستیک حاصل از کیست پری اپیکال باقیمانده بیشتر از سایر کیست های ادونتوژنیک ذکر شده است. با توجه به اهمیت این موضوع، مطالعه حاضر با هدف تعیین میزان تغییرات دیسپلاستیک کیست های پری اپیکال باقی مانده انجام گرفت.

مواد و روش ها: در مطالعه مقطعی توصیفی-تحلیلی حاضر، کلیه پرونده های افرادی که به صورت قطعی تشخیص کیست پری اپیکال باقیمانده برای آن ها ثبت شده بود، از آرشیو بخش آسیب شناسی دهان و فک و صورت دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در یک دوره سی ساله (۱۳۶۸-۹۷) استخراج شد. سپس اسلایدهای میکروسکوپی رنگ آمیزی شده با هماتوکسیلین-انئوزین حاصل از این پرونده ها که حاوی ضایعات پری اپیکال باقیمانده بودند، از نظر میزان تغییرات دیسپلاستیک توسط دو آسیب شناس دهان و فک و صورت به طور همزمان

بوسیله میکروسکوپ نوری بررسی شدند. داده ها پس از گردآوری توسط نرم افزار SPSS 22، آمار توصیفی و آزمون های آماری کای اسکور، دقیق فیشر و t-student تجزیه و تحلیل شدند ($\alpha=0.05$).

یافته ها: اسلایدهای ۱۹۷ بیمار از آرشیو استخراج شدند که از آن میان، اسلایدهای ۱۹ بیمار به دلیل مخدوش بودن، از مطالعه خارج گردید و در نهایت اسلایدهای ۱۷۸ بیمار آنالیز شد. تغییرات دیسپلاستیک مشاهده شده در ۱۶ مورد خفیف و در یک مورد متوسط بود. توزیع فراوانی دیسپلازی براساس سن، جنس و محل آناتومیک معنی دار نبود.

نتیجه گیری: در مطالعه حاضر، میزان شیوع دیسپلازی در کیست های پری اپیکال باقیمانده کم (حدود ده درصد) بود، اما با توجه به وجود آمدن سرطان ناشی از تغییرات دیسپلاستیک، انجام تحقیقات بیشتر پیشنهاد می گردد.

کلمات کلیدی: دیسپلازی، کیست پری اپیکال، کیست های ادونتوزنیک

مجله دانشکده دندانپزشکی مشهد / سال ۱۴۰۰ دوره ۴۵ / شماره ۴: ۷۳-۳۶۲.

مقدمه

دیسپلازی (Dysplasia) از واژه لاتین "dys" بمعنای بد و "plasia" بمعنای ایجاد و پیدایش تشکیل شده است و دیسپلازی اپیتلیالی عبارت است از یک نوع تغییر در بافت اپیتلیال تمایز یافته که در آن اختلال در رشد طبیعی اپیتلیوم پیدا می شود. دیسپلازی در بافت های پوششی شایع بوده و برحسب درجه و شدت تغییرات، آن را به انواع خفیف، متوسط و شدید تقسیم می نمایند.^(۱-۴) علاوه بر بافت های پوششی مخاط دهان، تغییرات دیسپلاستیک میتواند در پوشش اپیتلیالی کیست های ادونتوزنیک هم روی دهد.^(۵و۶) کیست رادیکولار شایع ترین کیست التهابی است که از باقی مانده های اپیتلیالی در لیگامان پرپودنتال به علت پرپودنتیت پری اپیکال پس از مرگ و یا نکروز پالپ ایجاد می شود. کیست های ناشی از این فرآیند معمولاً در اپکس دندان های درگیر یافت می شود، اما همچنین می تواند در نواحی جانبی ریشه ها که در ارتباط با کانال های جانبی دندان هستند نیز بوجود آید. زمانی که یک کیست رادیکولار پس از کشیدن دندان های درگیر در ناحیه فک باقی بماند و خارج نشود از آن به عنوان کیست پری اپیکال باقیمانده یاد می شود.^(۶)

بیشتر است.^(۲) پاتوزناین مسأله هنوز کاملاً شناخته نشده است، ولی التهاب مزمن طولانی مدت به عنوان فاکتور مستعدکننده ایجاد تغییرات بدخیمی در اپی تلیوم کیست شناخته شده است.^(۷-۹) با این وجود برخی پژوهش ها کراتینیزاسیون را بیشتر همراه با خطر بالای تغییر شکل بدخیمی تلقی نموده اند. برای مثال Browne و Gough^(۱۰) پیشنهاد کرده اند که که متاپلازی کراتینی در کیست های رادیکولار به صورت طولانی مدت می تواند مواردی از دیسپلازی اپی تلیالی بدون شواهدی از کارسینوم قطعی را ایجاد کند، اما Schwimmer و همکاران^(۱۱) در یک بررسی مروری، اگرچه کیست پری اپیکال باقیمانده راشایع ترین کیست دارای تغییرات بدخیمی (۵۵٪ موارد کیست های بدخیم) یافتند، کراتینیزاسیون را در تقریباً ۱۸٪ موارد این کیست ها نشان دادند. Eversole و همکاران^(۱۲) نیز در بررسی مروری خود دریافتند که فقط در حدود یک چهارم کیست های رزیجوال همراه با کارسینوما، پوشش کراتینی داشتند. بنابراین تغییرات دیسپلاستیک و کارسینوماتوز در کیست های رزیجوال، لزوماً با پیش زمینه متاپلازی کراتینی رخ نمی دهند. به هر صورت پیشرفت کارسینوم سلول سنگفرشی (SCC) از کیست های باقی مانده نادر است، اما همیشه باید در تشخیص افتراقی در نظر گرفته شود.^(۱۳)

طبق برخی منابع معتبر، در میان کیست های ادونتوزنیک، احتمال تغییرات دیسپلاستیک کیست پری اپیکال باقیمانده

مواد و روش ها

در مطالعه مقطعی توصیفی- تحلیلی حاضر، کلیه پرونده های افرادی که به صورت قطعی تشخیص کیست پری اپیکال باقیمانده برای آن ها ثبت شده بود، از آرشیو بخش آسیب شناسی دهان و فک و صورت دانشکده دندانپزشکی اصفهان در دوره ۳۰ ساله (۹۷-۱۳۶۸) استخراج گردیده و اطلاعات بیماران شامل سن، جنس، محل آناتومیک ضایعه و سال تشخیص در چک لیست مطالعه ثبت شدند. در تحقیق حاضر اسلایدهای مربوط به ۱۹۷ بیمار شرایط ورود به مطالعه را داشتند. از این تعداد، اسلایدهای ۱۹ بیمار بدلیل عدم مشاهده اپی تلیوم یا وجود اپی تلیوم جزئی از مطالعه خارج شدند و در نهایت اسلایدهای ۱۷۸ بیمار آنالیز شد. در مرحله بعد اسلایدهای رنگ آمیزی شده با هماتوکسیلین-ئوزین (H&E) این ضایعات ادونتوژنیک با همکاری کارشناس مربوطه از آرشیو مورد نظر خارج شد. میزان تغییرات دیسپلاستیک توسط میکروسکوپ نوری (Olympus Japan) به وسیله دو آسیب شناس دهان و فک و صورت به طور همزمان بررسی گردید که در صورت وجود این تغییرات به ۳ دسته خفیف، متوسط و شدید تقسیم بندی شدند. تغییرات دیسپلازی خفیف یک سوم تحتانی اپیتلیوم یا لایه های بازال و پارابازال، تغییرات دیسپلاستیک متوسط از طبقه بازال تا قسمت میانی لایه خاردار اپی تلیوم و تغییرات دیسپلاستیک شدید از طبقه بازال تا یک سطح بالاتر از قسمت میانی طبقه خاردار و کارسینوم درجا کل ضخامت اپی تلیوم را درگیر می کند.^(۲)

پرونده های ناقص، بدون تشخیص قطعی کیست پری اپیکال باقیمانده و اسلایدهای H&E مورد مطالعه که بافت ناکافی، پروسسینگ یا رنگ آمیزی نامناسبی داشتند و یا به هر دلیلی امکان ارزیابی میکروسکوپی آنها وجود نداشت،

در پژوهش های هم راستا با تحقیق حاضر، Bradley و همکاران^(۱۴) و Yoshida و همکاران^(۱۵) بیان نمودند که در میان کیست های ادونتوژنیک، تغییر شکل بدخیمی کراتوسیست و کیست دنتی ژروس به میزان بالایی مشاهده می گردد^(۱۳-۱۵)، اما Ide و همکاران^(۱۶) بیان نمودند که کیست های ادونتوژنیک با بیشترین پتانسیل بدخیمی شامل کیست های رادیکولار/باقیمانده، کیست های پریدنتال طرفی و ادونتوژنیک کراتوسیست (OKC) بوده اند.^(۱۶) Tarakji و همکاران^(۸) نیز در مقاله مروری خود بیان نمودند که بین سال های ۱۹۶۰ تا ۲۰۱۳، تعداد ۱۲۵ مورد تغییرات بدخیمی حاصل از کیست های رادیکولار و باقیمانده یافت شده است. در مطالعه ای دیگر توسط دیهیمی و همکاران^(۱۷) به بررسی SCC ناشی از یک کیست رادیکولر پرداخته شد. در این مطالعه گزارش موردی، یک کارسینوم سلول سنگفرشی ناشی از یک کیست ادونتوژنیک در یک بیمار مرد ۶۰ ساله گزارش شده است. نتیجه این مطالعه تأکید بر اهمیت آگاهی درمانگرها از پتانسیل بدخیمی کیست ادونتوژنیک و مدیریت دقیق و به موقع این ضایعات است.^(۱۷) در یک مطالعه مرور نظام مند توسط Borrás-Ferreres و همکاران^(۷) در خصوص پیشرفت تغییرات بدخیمی در کیست های ادونتوژنیک نشان داده شد که کیست فولیکولار با ۵۰/۹ درصد و کیست باقیمانده با ۱۸/۸ درصد بیشترین آمار را داشتند.^(۷)

با توجه به اهمیت پتانسیل بدخیمی کیست های ادونتوژنیک به خصوص کیست پری اپیکال باقی مانده و ضرورت ارزیابی های دقیق هیستولوژیک، هدف این مطالعه تعیین میزان تغییرات دیسپلاستیک کیست های پری اپیکال باقی مانده مربوط به آرشیو بخش آسیب شناسی دهان و فک و صورت دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در طی یک دوره زمانی سی ساله بود.

از مطالعه خارج شدند. اطلاعات مورد نظر، بدون هویت از پرونده ها استخراج شد و رازداری و محرمانه نگه داشتن اطلاعات رعایت شد. برای آنالیز داده ها از نرم افزار SPSS22، آمار توصیفی و آزمون های آماری کای اسکوئر، دقیق فیشر و t-student در سطح معنی داری ۰/۰۵ استفاده شد.

یافته ها

در مطالعه حاضر، میزان فراوانی کیست های پری اپیکال باقیمانده در ۳ دهه زمانی مورد بررسی قرار گرفت و بیشترین فراوانی بیماران مبتلا مربوط به دهه چهارم زندگی بود. همچنین میزان فراوانی این کیست ادونتوژنیک در مردان بیشتر مشاهده شد. در این تحقیق، تعداد ۱۱۵ مرد با حداقل سن ۱۰ و حداکثر سن ۸۸ سال با میانگین $42/75 \pm 15/09$ سال و تعداد ۶۳ زن با حداقل سن ۱۱ و حداکثر سن ۷۶ سال با میانگین $40/74 \pm 17/07$ سال مورد

بررسی قرار گرفتند. براساس نتایج آزمون t-student بین میانگین سنی زن و مرد اختلاف معنی داری وجود نداشت. $(P=0/438)$ (جدول ۱) میانگین سن در افراد بدون دیسپلازی $41/98 \pm 16/71$ و در افراد دارای دیسپلازی $42/56 \pm 11/92$ سال بود. براساس نتایج آزمون t-student بین میانگین سنی دو گروه (افرادی که دیسپلازی داشتند و نداشتند) تفاوت آماری معنی داری مشاهده نشد. $(P=0/892)$ (جدول ۲)

در بررسی هیستوپاتولوژی نمونه ها از مجموع اسلایدهای ۱۷۸ بیمار، در ۱۷ نمونه (۹/۶ درصد) تغییرات دیسپلازی دیده شد. درصد فراوانی نمونه های دارای دیسپلازی در زنان ۷/۹۳ درصد و در مردان ۱۰/۴۳ درصد بود. براساس آزمون کای اسکوئر، اختلاف معنی داری بین وجود یا عدم وجود دیسپلازی براساس جنس در نمونه های مورد بررسی مشاهده نشد. $(P=0/588)$ (جدول ۳)

جدول ۱: میانگین، انحراف معیار، حداقل و حداکثر سن مردان و زنان مورد بررسی

جنس	تعداد	میانگین (سال)	انحراف معیار	حداقل	حداکثر	Pvalue*
مرد	۱۱۲	۴۲/۷۵	۱۵/۵۹	۱۰	۸۸	۰/۴۳۸
زن	۶۳	۴۰/۷۴	۱۷/۵۷	۱۱	۷۶	
کل	۱۷۴	۴۲/۰۳	۱۶/۳۰	۱۰	۸۸	

سن بیماران در ۴ مورد مشخص نبود. * آزمون t-student

جدول ۲: میانگین و انحراف معیار سن دو گروه مورد بررسی براساس داشتن یا نداشتن دیسپلازی

دیسپلازی	تعداد	میانگین (سال)	انحراف معیار	Pvalue*
بدون دیسپلازی	۱۵۸	۴۱/۹۸	۱۶/۷۱	۰/۸۹۲
دارای دیسپلازی	۱۶	۴۲/۵۶	۱۱/۹۲	

سن بیماران در ۴ مورد مشخص نبود. * آزمون t-student

جدول ۳: توزیع فراوانی وجود یا عدم وجود دیسپلازی براساس جنس

Pvalue*	جنس			دیسپلازی
	کل	زن	مرد	
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
	(۹۰/۴)۱۶۱	(۹۲/۰۶)۵۸	(۸۹/۵۶)۱۰۳	بدون دیسپلازی
۰/۵۸۸	(۹/۶)۱۷	(۷/۹۳)۵	(۱۰/۴۳)۱۲	دارای دیسپلازی
	(۱۰۰/۰)۱۷۸	(۱۰۰/۰)۶۳	(۱۰۰/۰)۱۱۵	کل

*آزمون کای اسکوتر

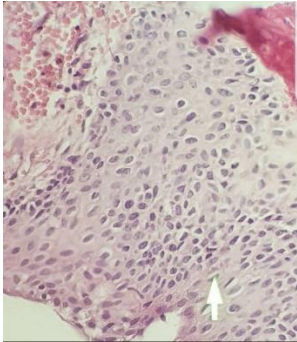
در جدول ۵ میزان فراوانی نمونه های دارای دیسپلازی در کوادرانت های آناتومیک ملاحظه می گردد. آزمون دقیق Fisher نشان داد که توزیع فراوانی وجود دیسپلازی در چهار کوادرانت آناتومیک تفاوت معنی داری نداشت ($P=۰/۳۲۰$). ضمن اینکه در این دسته بندی مشاهده شد که فراوانی کیست های پری اپیکال باقیمانده در فک پایین کمی بیشتر از فک بالا بود (۹۰ مورد در مقابل ۸۵ مورد).

براساس درجه دیسپلازی با توجه به این که به غیر از یک مورد دیسپلازی متوسط در مردان، بقیه موارد دیسپلازی خفیف داشتند، لذا فقط موارد عدم دیسپلازی و دیسپلازی خفیف مورد تجزیه و تحلیل قرارگرفتند. درصد فراوانی موارد دارای دیسپلازی خفیف در مردان ۹/۶ درصد و در زنان ۷/۹ درصد بود. بر طبق آزمون کای اسکوتر، اختلاف معنی داری بین دیسپلازی خفیف و عدم دیسپلازی براساس جنس مشاهده نشد. ($P=۰/۷۰۴$) (جدول ۴) (تصاویر ۱ الف و ب و ۲).

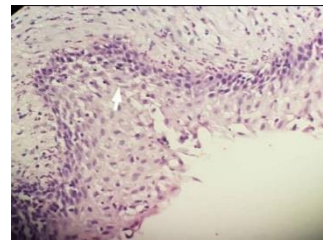
جدول ۴: توزیع فراوانی عدم دیسپلازی و دیسپلازی خفیف بر حسب جنس

Pvalue*	جنس			دیسپلازی
	کل	زن	مرد	
	فراوانی (درصد)	فراوانی (درصد)	فراوانی (درصد)	
	(۹۱/۰)۱۶۱	(۹۲/۱)۵۸	(۹۰/۴)۱۰۳	بدون دیسپلازی
۰/۷۰۴	(۹/۰)۱۶	(۷/۹)۵	(۹/۶)۱۱	دیسپلازی خفیف
	(۱۰۰/۰)۱۷۷	(۱۰۰/۰)۶۳	(۱۰۰/۰)۱۱۴	کل

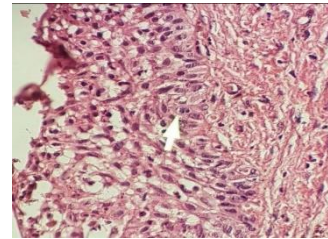
یک مورد دیسپلازی متوسط در مردان وجود داشت که در تجزیه و تحلیل قرارنگرفت. *آزمون کای اسکوتر



تصویر ۲: دیسپلازی متوسط در کیست پری اپیکال باقیمانده (بزرگنمایی ۴۰۰)، رنگ آمیزی هماتوکسیلین اتوزین



الف



ب

تصویر ۱: دیسپلازی خفیف در کیست پری اپیکال باقیمانده (الف) بزرگنمایی ۱۰۰، ب- بزرگنمایی ۴۰۰)، رنگ آمیزی هماتوکسیلین اتوزین

جدول ۵: توزیع فراوانی دیسپلازی برحسب محل آناتومیک

P-value*	دیسپلازی			کوادرانت
	کل	با دیسپلازی	بدون دیسپلازی	
۰/۳۲۰	(۱۰۰/۰)۳۷	(۲/۷)۱	(۹۷/۳)۳۶	کوادرانت ۱
	(۱۰۰/۰)۴۸	(۱۴/۶)۷	(۸۵/۴)۴۱	کوادرانت ۲
	(۱۰۰/۰)۴۷	(۱۰/۶)۵	(۸۹/۴)۴۲	کوادرانت ۳
	(۱۰۰/۰)۴۳	(۹/۳)۴	(۹۰/۷)۳۹	کوادرانت ۴
	(۱۰۰/۰)۱۷۵	(۹/۷)۱۷	(۹۰/۳)۱۵۸	کل

در ۳ نمونه محل آناتومیک در پرونده ذکر نشده بود. *آزمون دقیق فیشر

بحث

رزیجوال، تایید شده است.^(۸و۱۳) با این وجود برخی دیگر از پژوهشگران مانند Jain و همکاران^(۹)، کیست رزیجوال یا رادیکولار را شایع ترین کیست همراه با SCC اولیه داخل استخوانی (PIOSCC) و بعد از آن کیست دانتی ژور و OKC می دانند. Müller و Waldron^(۱۸) نیز اگرچه تغییر

طبق نظر برخی پژوهشگران، در میان کیست های ادنتوژنیک، تغییر بدخیمی OKC و کیست دانتی ژور بالا بوده است، اگرچه SCC روی داده در کیست های ادنتوژنیک رشدی نموی و التهابی مختلف از جمله کیست

نظر می‌رسد که در شروع و نیز پیشرفت کارسینوزنزیس دخیل هستند، وجود دارند که به شرح زیر می‌باشند:

۱- التهاب مزمن اغلب همراه با تشکیل رادیکال‌های اکسیژن و نیتروژن توسط فاگوسیت‌ها می‌باشد. در واقع التهاب مزمن ممکن است به طور مستقیم از طریق تولید رادیکال‌های اکسیژن واکنشی باعث بی‌ثباتی ژنتیکی (Genomic instability) شود. آنیون سوپراکسید، پراکسید هیدروژن، و رادیکال هیدروکسیل انواع یا رادیکال‌های اصلی تولید شده در داخل سلول‌ها هستند و این متابولیت‌ها می‌توانند با نیتریک اکسید ترکیب شوند تا تشکیل واسطه‌های نیتروژن واکنشی دیگری را دهند. این مواد پتانسیل آسیب به DNA، پروتئین‌ها و غشاهای سلولی دارند و فعالیت‌های آنزیم و بیان ژن را تنظیم می‌کنند و بدین وسیله به کارسینوزنزیس کمک می‌کنند. (۲۸-۲۵ و ۲۹ و ۸ و ۱)

۲- التهابات مزمن طولانی مدت معمولاً همراه با کاهش آپوپتوز سلول‌های التهابی می‌باشند که این رویداد می‌تواند در فرآیند کارسینوزنزیس سلول‌های اپی‌تلیالی مجاور نقش داشته باشد. برخی از پژوهشگران مانند Bascones-Ilundain و همکاران^(۲۹) نشان دادند که فقدان یا میزان کم آپوپتوز در سلول‌های التهابی در لیکن پلان دهانی (OLP) که یک بیماری پوستی مخاطی التهابی مزمن طولانی مدت اتوایمون می‌باشد، می‌تواند مسئول مهار آپوپتوز در سلول‌های اپی‌تلیالی باشد که در نتیجه در تغییر شکل بدخیمی آن‌ها نقش بحرانی دارد. اما برخلاف آن برخی دیگر از پژوهشگران مانند Sklavounou و همکاران^(۳۰) مطرح کردند که مهار آپوپتوز در سلول‌های لنفوسیت ارتشاحی در OLP با آپوپتوز کراتینوسیت‌ها، همراه می‌باشد.

اگرچه گریز از آپوپتوز از مکانیزم‌های موثر در ایجاد نئوپلاسم می‌باشد، با این وجود افزایش آپوپتوز می‌تواند به طور غیرمستقیم در ایجاد سلول‌های بدخیم نقش داشته باشد.

شکل بدخیمی را در کیست‌های مختلف ادنتوژنیک تایید نموده‌اند، ولی منشاء بیشتر کارسینومای اولیه داخل استخوانی را کیست رزیجوال می‌دانند، اگرچه به نظر برخی پژوهشگران مانند Yasouka و همکاران^(۱۹)، همیشه نمی‌توان تعیین نمود آیا یک کیست رزیجوال، منشاء دانتی ژور یا رادیکولار دارد.

با توجه به این که OKC یک کیست پرولیفراتیو با میتوز بالاست و برخی از پژوهشگران اساساً آن را نوعی نئوپلاسم کیستیک می‌دانند، احتمال تغییرات دیسپلاستیک را در آن بیشتر مطرح کرده‌اند. لذا با توجه به بروز بیشتر انکوپروتئین P53 در OKC نسبت به کیست‌های دیگر مانند دانتی ژور و رادیکولار که عمدتاً به دلیل فرایندهای واکنشی ایجاد می‌شوند، احتمال دیسپلازی اپی‌تلیالی را در OKC بیشتر از بقیه کیست‌های ادنتوژنیک تلقی می‌نمایند.^(۲۰) در تایید این یافته، برخی پژوهشگران مانند Goncalves و همکاران^(۲۱)، Al Abdul Mohsen و همکاران^(۲۲) و نیز Makowski و همکاران^(۲۳) ضمن گزارش مواردی از وقوع SCC در OKC، به مرور منابع در این مورد پرداخته‌اند. اما در تمایز با یافته فوق، ساغروانیان و همکاران^(۲۴) براساس افزایش بروز هماهنگ P53 و MDM2 (تنظیم‌کننده‌های چرخه سلولی) در کیست‌های رزیجوال در مقایسه با کیست‌های پری‌اپیکال و دانتی ژور در پژوهش خود، نتیجه‌گیری نمودند که این یافته با فعالیت تکثیری و احتمالاً تغییرات نئوپلاستیک کیست‌های رزیجوال مرتبط می‌باشد. به طور کلی کارسینوزنزیس القا شده توسط التهاب مزمن یک پدیده‌ی معمول در ایجاد سرطان از جمله سرطان دهان می‌باشد. اگرچه ارتباط بین التهاب مزمن طولانی مدت و کارسینوزنزیس به خوبی تصدیق شده است، مکانیسم زمینه‌ساز اختصاصی نامشخص می‌باشد.^(۱۹) سه مکانیسم اصلی که توسط آن التهاب می‌تواند باعث سرطان شود و به

کیست های رادیکولار محو و برطرف می گردد. لذا آنقدر عمر طولانی ندارند که التهاب مزمن آنها باعث تغییرات کارسینوماتوز شود، ولی در صورت کشیدن دندان های عامل به کیست های رزیجوال تبدیل می شوند. این کیست ها چون معمولا بدون علامت هستند، عمر طولانی تری از کیست های رادیکولار دارند و لذا التهاب مزمن آنها ممکن است باعث تغییرات کارسینوماتوز اپی تلیوم کیست گردد. نکته ی مهمی که اکنون مطرح می شود این است که چون التهاب ضایعات پری اپیکال به دنبال التهاب پالپ دندان ایجاد می شود، قاعدتا با حذف دندان عامل باید برطرف شود که در واقع فرایندی است که به طور معمول رخ می دهد. باتوجه به اینکه اکثر ضایعات پری اپیکال، دنبال-گرانولوما می باشند و فقط حدود ۱۰ درصد آنها کیست های پری اپیکال هستند، برطرف شدن اکثر ضایعات پری اپیکال متعاقب کشیدن دندان، معقول به نظر می رسد. از میان کیست های پری اپیکال، کیست های پری اپیکال پاکت چون به کانال ریشه دسترسی دارند، قاعدتا با حذف دندان برطرف می شوند و فقط کیست های پری اپیکال حقیقی هستند که احتمالا با کشیدن دندان، برطرف نمی گردند و همین نوع از کیست ها هستند که به کیست رزیجوال تبدیل می شوند.^(۳۲)

علت باقیماندن کیست های پری اپیکال حقیقی پس از کشیدن دندان، استقلال و محصور بودن کامل و مجزا بودن آنها از کانال ریشه ی دندان است ولی با این وجود التهاب این کیست ها پس از کشیدن دندان، باید برطرف شود که در واقع در بسیاری از موارد نیز اتفاق می افتد. حال چرا در بعضی موارد التهاب کیست های رزیجوال باقی می ماند، ممکن است به این دلیل باشد که عوامل پاتوژن کانال ریشه-ی دندان به کیست های پری اپیکال حقیقی نفوذ کرده اند که در نتیجه باعث باقی ماندن واکنش التهابی مجاور اپیتلیوم این

بر طبق این فرضیه، التهاب مزمن باعث پیشرفت آپوتوز سلول های طبیعی می شود که منجر به پاسخ پرولیفراتیو جبرانی در سلول های باقیمانده می گردد. این فرایند تعداد سلول های در حال تقسیم یا استخر سلول های دودمانی (Stem cells) را افزایش می دهد که در نتیجه آنها مستعد آسیب به DNA یا موتاسیون می گردند. به علاوه التهاب مزمن منجر به تشکیل سیتوکین ها می شود که رشد سلول های تغییر شکل یافته یا بدخیم را تحریک یا تقویت می کنند.^(۲۸-۲۵ و ۹ و ۸)

۳- عوامل عفونی ممکن است به طور مستقیم به وسیله ی جای دادن یا درمیان گذاشتن انکوژن های فعال به درون ژنوم میزبان، سلول ها را تغییر شکل دهند، ژن های سرکوبگر تومور را مهار نمایند یا میتوزها را تحریک کنند. همچنین عوامل عفونی ممکن است باعث القای سرکوب ایمنی همراه با کاهش مراقبت ایمنی (Immune surveillance) شوند.^(۲۸-۲۵ و ۸)

به وسیله ی همه ی این مکانیزم ها، التهاب مزمن به کارسینوژنیز کمک می کند. بسیاری از یافته های علمی این فرضیه را تقویت می نمایند، مانند بروز آنزیم سیکلواکسیژناز ۲ که اسید آراشیدونیک را به پروستاگلاندین ها تبدیل می کند و توسط محرک های التهابی القا می شود و در سرطان کولون و تومورهای دیگر افزایش می یابد.^(۹ و ۳۱)

باتوجه به نقش التهاب در فرایند کارسینوژنیز، قاعدتا باید پتانسیل تغییرات کارسینوماتوز در کیست های پری-اپیکال بیشتر از بقیه ی کیست های ادنتوژنیک باشد. اما نکته-ی مهم این است که معمولا دندان های عامل کیست های رادیکولار، یا درمان ریشه می شوند یا کشیده می شوند. در صورت درمان ریشه ی مناسب با حذف عوامل پاتوژن مانند عوامل عفونی، نکروتیک و التهابی کانال ریشه، اکثر

این صورت شیوع این تغییرات در کیست‌های رزیجوال نباید بیشتر از آن‌ها در کیست‌های ادنتوژنیک رشدی نمودی مانند کیست دانتی‌ژور باشد. ولی با توجه به برخی منابع و مآخذ معتبر، شیوع تغییرات دیسپلاستیک در کیست‌های رزیجوال بیشتر از بقیه کیست‌های ادنتوژنیک ذکر شده است.^(۳۲) بنابراین علاوه بر عوامل دیگری که در بروز این تغییرات در کیست‌های ادنتوژنیک دیگر مانند کیست دانتی-ژور مطرح می‌شود، التهاب مزمن طولانی مدت یکی از علل موثر در بروز این تغییرات در کیست‌های رزیجوال (حداقل در تعدادی از موارد) می‌باشد.

تشخیص قطعی کارسینوم سلول سنگفرشی داخل استخوانی اولیه اغلب دشوار است، زیرا ضایعه را باید از کارسینوم آلوئولار که به بافت نرم پوشاننده استخوان حمله کرده است، از تومورهایی که از مکان‌های دیگر به فک متاستاز داده اند، در ارتباط با برخی دیگر از تومورهای ادنتوژنیک و همچنین از تومورهای سینوس فک بالا متمایز ساخت.^(۳۳)

اپی تلیوم سنگفرشی بدخیم در یک کیست ادنتوژنیک ممکن است نشان دهنده تهاجم سلول‌های سنگفرشی بدخیم از یک کارسینوم اولیه مجاور فک، تغییر کیستیک در یک کارسینوم اولیه و یا بدخیمی در دیواره کیست باشد. معیار هیستوپاتولوژیک برای اثبات تغییرات بدخیمی کیست، شناسایی نحوه انتقال از اپیتلیوم پوشاننده طبیعی کیست، تبدیل به دیسپلازی و سپس سرطان است. لذا محتمل‌ترین دلیل ایجاد کارسینوم می‌تواند به علت تغییرات بدخیمی در دیواره کیست باشد.^(۳۳ و ۳۴)

در مطالعه حاضر، بیشترین فراوانی کیست پری اپیکال باقیمانده مربوط به دهه چهارم زندگی بود. همچنین میزان فراوانی این کیست ادنتوژنیک در مردان بیشتر مشاهده شد.

کیست‌ها و احتمال ایجاد تغییرات دیسپلاستیک در آن‌ها می‌شود. مکانیسم دیگری که می‌توان در مورد بقای واکنش التهابی در کیست‌های رزیجوال متعاقب کشیدن دندان مطرح نمود این است که حالا که با کشیدن دندان عامل، وظیفه‌ی دفاعی سلول‌های التهابی از آن‌ها سلب گردیده، این سلول‌ها خودم محور شده و درگیر فعالیت‌های آپوپتوتیک و آنتی‌آپوپتوتیک در سلول‌های اپی تلیالی مجاور می‌گردند که ممکن است منجر به تغییرات دیسپلاستیک در این سلول‌ها شود.

بنابراین همان طور که قبلا نیز گفته شد التهاب مزمن در صورتی می‌تواند در ایجاد تغییرات کارسینوماتوز عامل موثری باشد که طولانی مدت باشد و گرنه در موارد کوتاه مدت، بسیاری از تغییرات دیسپلاستیک، در صورت وقوع، قابل برگشت می‌باشند. لذا در مطالعه‌ی حاضر، مواردی که دیسپلازی اپی تلیالی در مجاورت ارتشاح سلول‌های التهابی بود از مطالعه حذف شدند. با این پیش فرض که احتمالا بسیاری از آن‌ها قابل برگشت می‌باشند. اما در صورتی که این موارد نیز لحاظ می‌شد، میزان تغییرات دیسپلاستیک بیشتر از مقادیر گزارش شده می‌بود. احتمالا این مسئله می‌تواند یکی از دلایل اختلاف نتایج تحقیقات مختلف با همدیگر از جمله تحقیق حاضر باشد.

اکنون سوال دیگری که مطرح می‌شود این است که آیا ممکن است کیست‌های رزیجوال طولانی مدت فاقد واکنش سلول‌های التهابی، دچار تغییرات دیسپلاستیک شوند. در صورتی که چنین پدیده‌ای رخ دهد و تغییرات دیسپلاستیک این کیست‌ها بدون ارتباط اتیولوژیک با التهاب طولانی مدت باشد، عوامل دیگری به غیر از التهاب باید در پیدایش این تغییرات موثر باشند، از جمله عواملی مانند انکوژن‌ها که در ایجاد تغییرات دیسپلاستیک در کیست‌های ادنتوژنیک رشدی نمودی مانند کیست دانتی‌ژور مطرح می‌گردد که در

سن بیماران می تواند یکی از عوامل تاثیرگذار بر میزان شدت و وجود یا عدم وجود دیسپلازی در افراد باشد. در تحقیق حاضر اختلاف معناداری بین سن در دو گروه مورد بررسی دارای تغییرات دیسپلاستیک و بدون تغییرات دیسپلاستیک، وجود نداشت. ضمن اینکه با بررسی مقالات مختلف، منابعی که بطور مشابه دو متغیر سن و وجود دیسپلازی را در کیست های پری اپیکال باقیمانده بررسی کرده باشند، یافت نشد. بنابراین شاید بتوان گفت براساس نتایج فوق عواملی چون جنس و سن نمیتواند بر تغییرات دیسپلاستیک کیست های پری اپیکال باقیمانده تاثیرگذار باشد. اما مطالعات بیشتری در این زمینه نیاز است.

Tarakji و همکاران^(۸) پیشنهاد داده اند تحقیقات بیشتری در زمینه کیست های پری اپیکال باقیمانده که پتانسیل تغییرات بدخیمی را دارند صورت گیرد.

درخصوص دیگر تغییرات در دیواره کیست پری اپیکال باقیمانده، Tsesis و همکاران^(۳۹) بیان داشتند که با توجه به اینکه پس از کشیدن دندان، کیست های باقیمانده پری اپیکال در محل ساکت باقی میمانند و کورتاژ نمی شوند، همین موضوع شرایط را برای پیشروی به سمت تغییرات متاپلاستیک در آنها فراهم می کند.^(۳۹)

درخصوص نشانه های بالینی حضور تغییرات بدخیمی در کیست های پری اپیکال باقیمانده، Borrás-Ferreres و همکاران^(۷) در بررسی نظام مند خود بیان داشتند که تورم، درد و سینوس ترکت رایج ترین علائم بالینی بودند، اما در مطالعه حاضر چون علائم بالینی در پرونده های موجود در آرشیو ثبت نشده بودند، قابلیت بررسی و مقایسه از این نظر وجود نداشت. به نظر میرسد نیاز است کلینیسین ها توجه بیشتری به ثبت این علائم جهت ارزیابی های مقایسه ای داشته باشند.

در تحقیق شریفیان و خلیلی^(۳۵) نیز فراوانی نمونه های کیست پری اپیکال باقیمانده در مردان بیشتر از زنان گزارش شد. همچنین در تحقیق حاضر فراوانی کیست های پری اپیکال باقیمانده در فک پایین کمی بیشتر از فک بالا مشاهده شد که مشابه مطالعه Kilinc و همکاران^(۳۶) بود. اما برخی دیگر از پژوهشگران مانند Acikgoz و همکاران^(۳۷) و نیز Ochsenius و همکاران^(۳۸) در مطالعات خود بیان نمودند فراوانی کیست های باقیمانده در فک بالا بیشتر از فک پایین بوده است. علت این اختلاف می تواند تفاوت در پراکندگی جغرافیایی و همچنین تفاوت در حجم نمونه ها باشد. در برخی پژوهش ها مانند پژوهش Kilinc و همکاران^(۳۶)، کیست های ریزجوال در ناحیه مولرهای ماگزایلا و ماندیبول شایع تر بودند که به دلیل از دست رفتن بیشتر مولرها تلقی شده است، ولی در برخی دیگر از مطالعات مانند پژوهش شریفیان و خلیلی^(۳۵)، ناحیه قدامی ماگزایلا شایع ترین محل بروز این کیست ها گزارش شد.

در تحقیق حاضر هرچند فراوانی دیسپلازی در مردان نسبت به زنان بیشتر بود، ولی اختلاف معناداری بین فراوانی وجود یا عدم وجود دیسپلازی در زنان و مردان مشاهده نگردید.

در این تحقیق اکثر نمونه های مورد بررسی بدون دیسپلازی بودند و در مرحله بعد تعداد کمی دیسپلازی با درجه خفیف مشاهده گردید. همچنین تنها یک مورد دیسپلازی متوسط در بین مردان مشاهده گردید، چنان که در مطالعه مروری Muglali و Sumer^(۱۳) نیز میزان کارسینوم برخاسته از کیست های ادونتوزنیک حدود ۲-۱ مورد در ۱۰۰۰ مورد بود. همچنین در خصوص تغییرات دیسپلاستیک براساس محل آناتومیک نمونه ها، هیچ اختلاف معناداری بین وجود این تغییرات و چهار کوادرنانت مشاهده نشد.

درخصوص کیست‌های پری اپیکال باقیمانده گوشزد می‌نماید. واضح است تغییرات دیسپلاستیک زمینه ساز کارسینوم و به خطر انداختن زندگی افراد می‌شود. توصیه می‌گردد برای پیشگیری از وقوع تغییرات دیسپلاستیک در کیست‌های پری اپیکال باقیمانده، پس از کشیدن دندان عامل، محل ساکت در ناحیه پری اپیکال به خوبی کورتاژ و شستشو شده و پی‌گیری متناوب و طولانی مدت پس از کشیدن دندان‌های عامل صورت گیرد.

تشکر و قدردانی

مطالعه حاضر برگرفته از طرح تحقیقاتی به شماره ۳۹۸۴۹۲ تصویب شده در شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد و با حمایت معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شده است.

به دلیل ازدسترس خارج شدن تعدادی از اسلایدهای میکروسکوپی H&E با گذشت زمان در بخش آسیب شناسی دهان و فک و صورت دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، کمبود منابع دربرخی موارد مشهود بود. به علاوه حباب گرفتگی بسیاری از اسلایدها و بدنبال آن تعویض لامل‌های مدنظر سبب از دست رفتن وقت و انرژی گردید. همچنین دسترسی به بلوک‌های پارافینی دربرخی موارد مقدور نبود.

نتیجه‌گیری

با توجه به میزان شیوع حدود ده درصدی دیسپلازی در کیست‌های پری اپیکال باقیمانده در پژوهش حاضر، علی‌رغم اینکه شیوع بالایی به نظر نمی‌رسد، پی‌گیری ضایعات پری اپیکال پس از کشیدن دندان‌های عامل قابل توجه بوده و ارزیابی‌های دقیق هیستوپاتولوژی را

منابع

1. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robin's and cotran's pathologic basis of disease. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. P. 265-340.
2. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Boqout JE. Oral and maxillofacial pathology. 4th ed. St Louis: Elsevier; 2016. P. 111-39, 331-421, 632-89.
3. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RC. Oral pathology: clinical pathologic correlations. 7th ed. St. Louis: Elsevier; 2017. P. 80-113, 245-68.
4. Warnakulasuriya S, Reibel J, Bouquot J, Dabelsteen E. Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. J Oral Pathol Med 2008; 37(3):127-33.
5. Bodner L, Manor E, Shear M, van der Waal I. Primary intraosseous squamous cell carcinoma arising in an odontogenic cyst—a clinicopathologic analysis of 116 reported cases. J Oral Pathol Med 2011; 40(10):733-8.
6. Shear M, Speight P. Cysts of oral and maxillofacial regions. 4th ed. Oxford: Blackwell Munksgaard; 2007. P. 123-42, 196-222.
7. Borrás-Ferreres J, Sánchez-Torres A, Gay-Escoda C. Malignant changes developing from odontogenic cysts: a systematic review. J Clin Exp Dent 2016; 8(5):e622-8.
8. Tarakji B, Shireen A, Umair A, Azzeghaiby SN, Alzoghaibi I, Hanouneh S. Malignant transformation of radicular cyst/residual cyst: a review of literature. Brit J Med Med Res 2014; 4(25):4278-88.
9. Jain M, Mittal S, Gupta DK. Primary intraosseous squamous cell carcinoma arising in odontogenic cysts: an insight in pathogenesis. J Oral Maxillofac Surg 2013; 71(1):e7-14.
10. Browne RM, Gough NG. Malignant change in the epithelium lining odontogenic cysts. Cancer 1972; 29(5):1199-207.
11. Schwimmer AM, Aydin F, Morrison SN. Squamous cell carcinoma arising in residual odontogenic cyst. Report of a case and review of literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1991; 72(2):218-21.
12. Eversole LR, Sabes WR, Rovin S. Aggressive growth and neoplastic potential of odontogenic cysts: with special reference to central epidermoid and mucoepidermoid carcinomas. Cancer 1975; 35(1):270-82.
13. Muglali M, Sumer AP. Squamous cell carcinoma arising in a residual cyst: a case report. J Contemp Dent Pract 2008; 9(6):115-21.

14. Bradley N, Thomas DM, Antoniadis K, Anavi Y. Squamous cell carcinoma arising in an odontogenic cyst. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1988; 17(4):260-3.
15. Yoshida H, Onizawa K, Yusa H. Squamous cell carcinoma arising in association with an orthokeratinized odontogenic keratocyst. Report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 1996; 54(5):647-51.
16. Ide F, Shimoyama T, Horie N, Shimizu S. Intraosseous squamous cell carcinoma arising in association with a squamous odontogenic tumour of the mandible. *Oral Oncol* 1999; 35(4):431-4.
17. Deihimi P, Karghani N, Khalesi S. Squamous cell carcinoma arising in a radicular cyst: case report. *Int J Prev Med Res* 2015; 1(2):22-6.
18. Müller S, Waldron C. Primary intraosseous squamous carcinoma. Report of two cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1991; 20(60):362-5.
19. Yasouka T, Yonemoto k, Kato Y, Tatematsu N. Squamous cell carcinoma arising in a dentigerous cyst. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58(8):900-5.
20. Piattelli A, Fioroni M, Santinelli A, Rubini C. P53 protein expression in odontogenic cysts. *J Endod* 2001; 27(7):459-61.
21. Gonçalves JM, Marola LHG, Modolo F, Vieira DSC, de Los Santos GP, León JE, et al. Primary intraosseous carcinoma of the maxilla arising from an odontogenic keratocyst: a case report and review of the literature. *Gen Dent* 2019; 67(6):26-32.
22. Al Abdul Mohsen AM, Elnouaem MI, Mahmoud OR. Primary intraosseous carcinoma arising on top of recurrent kerato-cystic odontogenic tumor in a young male patient. *Madridge J Dent Oral Surg* 2017; 2(1):47-50.
23. Makowski GJ, McGuff S, Van Sickels JE. Squamous cell carcinoma in a maxillary odontogenic keratocyst. *Oral Maxillofac Surg* 2001; 59(1):76-80.
24. Saghravanian N, Habibi A, Mohtasham N, Aghaei MA, Shiva A, Babazadeh S. Evaluation of MDM2 and P53 expression in dentigerous, radicular and residual cysts. *J Mashhad Dent Sch* 2009; 33(2):145-52.
25. Choi S, Myers JN. Molecular pathogenesis of oral squamous cell carcinoma: implications for therapy. *J Dent Res* 2008; 87(1):14-32.
26. Karin M, Greten FR. NF- κ B: linking inflammation and immunity to cancer development and progression. *Nat Rev Immunol* 2005; 5(10):749-59.
27. Hold GL, El-Omar EM. Genetic aspects of inflammation and cancer. *Biochem J* 2008; 410(2):225-35.
28. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow. *Lancet* 2001; 357(9255):539-45.
29. Bascones-Ilundain C, Gonzalez-Moles MA, Esparza-Gomez G, Gil-Montoya JA, Bascones-Martinez A. Importance of apoptotic mechanisms in inflammatory infiltrate of oral lichen planus lesions. *Anticancer Res* 2006; 26(1A):357-62.
30. Sklavounou A, Chrysomali E, Scorilas A, Karameris A. TNF- α expression and apoptosis-regulating proteins in oral lichen planus: a comparative immunohistochemical evaluation. *J Oral Pathol Med* 2000; 29(8):370-5.
31. DuBois RN. Cyclooxygenase-2 and colorectal cancer. *Progr Exper Tumor Res* 2003; 37:124-37.
32. Deyhimi P. Pathology of tooth and odontogenic lesions. Isfahan: Isfahan University Medical Sciences; 2006. P. 224-30.
33. Suei Y, Tanimoto K, Taguchi A, Wada T. Primary intraosseous carcinoma: review of the literature and diagnostic criteria. *J Oral Maxillofac Surg* 1994; 52(6):580-3.
34. Manganaro AM, Cross SE, Startzell JM. Carcinoma arising in a dentigerous cyst with neck metastasis. *Head Neck* 1997; 19(5):436-9.
35. Sharifian MJ, Khalili M. Odontogenic cysts: a retrospective study of 1227 cases in an Iranian population from 1987 to 2007. *J Oral Sci* 2011; 53(3):361-7.
36. Kilinc A, Gundogdu B, Saruhan N, Yalcin E, Ertas U, Urasizoglu G. Odontogenic cysts: an analysis of 526 cases in Turkey. *Niger J Clin Pract* 2017; 20(7):879-83.
37. Açikgöz A, Uzun-Bulut E, Özden B, Gündüz K. Prevalence and distribution of odontogenic and nonodontogenic cysts in a Turkish population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012; 17(1):e108-15.
38. Ochsenius G, Escobar E, Godoy L, Peñafiel C. Odontogenic cysts: analysis of 2,944 cases in Chile. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007; 12(2):E85-91.
39. Tsesis I, Rosen E, Dubinsky L, Buchner A, Vered M. Metaplastic changes in the epithelium of radicular cysts: a series of 711 cases. *J Clin Exp Dent* 2016; 8(5):e529-33.