

## بررسی بیان CD34 در ژانت سل گرانولومای محیطی و مرکزی و آنوریسمال بون کیست فکین به روش ایمنوهیستوشیمی

رضا زارع محمودآبادی<sup>۱</sup>، نرگس قاضی<sup>۲\*</sup>، عبدالله جوان رشید<sup>۳</sup>، آمنه یکتا<sup>۴</sup>

<sup>۱</sup> استناد گروه آسیب شناسی دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

<sup>۲</sup> دانشیار گروه آسیب شناسی دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

<sup>۳</sup> کارشناس ارشد آمار زیستی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

<sup>۴</sup> دندانپزشک، مشهد، ایران

تاریخ ارائه مقاله: ۱۴۰۰/۷/۶ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۴/۱۲

### Evaluation of CD34 Expression in Central and Peripheral Giant Cell Granulomas and Aneurysmal Bone Cyst of Jaws by Immunohistochemistry

Reza Zare Mahmoudabadi<sup>1</sup>, Narges Ghazi<sup>2\*</sup>, Abdollah Javan Rashid<sup>3</sup>, Amene Yekta<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Professor, Department of Oral and Maxillofacial Pathology, School of Dentistry, Mashhad university of Medical Sciences, Mashhad, Iran

<sup>2</sup> Associate Professor, Department of Oral and Maxillofacial Pathology, School of Dentistry, Mashhad university of Medical Sciences, Mashhad, Iran

<sup>3</sup> MSC of Biostatistics, School of Dentistry, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

<sup>4</sup> Dentist, Mashhad, Iran

Received: 28 September 2021; Accepted: 3 July 2022

**Introduction:** The present study aimed to evaluate vascular density in giant cell lesions with different biologic behavior. Therefore, CD34 expression in central and peripheral giant cell granulomas and the aneurysmal bone cyst was evaluated by immunohistochemistry.

**Materials and Methods:** A total of 15, 15, and 8 samples of PGCG, CGCG, and ABC were selected from the archives of the Dentistry School of Mashhad University and Ghaem Hospital, Mashhad, Iran, respectively. Immunohistochemical evaluation of CD34 expression was performed according to the manufacturer's instructions to assess microvessel density (MVD). MVD was calculated in five microscopic fields and the mean MVD of samples was evaluated. Findings were analyzed using t-test, ANOVA, and Pearson's correlation coefficient.

**Results:** CD34 expression was 31.53, 31, and 26.40 in CGCG, ABC, and PGCG samples, respectively. Although the highest MVD was in CGCGs, no statistical difference was observed between the studied groups (0.270).

**Conclusions:** According to the findings of the present study, evaluation of microvessel density with CD34 expression indicates no pathogenesis and different biological behavior of the studied groups. Therefore, further research seems necessary.

**Key words:** Aneurysmal Bone Cyst, CD34, Giant Cell Granuloma

**Corresponding Author:** ghazin@mums.ac.ir

*J Mash Dent Sch 2022; 46(3): 262-70.*

#### چکیده

**مقدمه:** مطالعه حاضر، با هدف بررسی دانسیته عروقی در ضایعات ژانت سلی با رفتار بیولوژیک متفاوت انجام شد. لذا بیان CD34 در ژانت سل گرانولومای محیطی (PGCG) و مرکزی (CGCG) فکین و آنوریسمال بون کیست (ABC) استخوان به روش ایمنوهیستوشیمی ارزیابی شد.

**مواد و روش ها:** ۱۵ نمونه PGCG، ۱۵ نمونه CGCG و ۸ نمونه ABC از آرشیو دانشکده دندانپزشکی مشهد و بیمارستان قائم مشهد، انتخاب شدند. نمونه ها جهت تعیین (MVD) دانسیته عروقی، توسط CD34 به روش ایمنوهیستوشیمی براساس دستورالعمل کارخانه سازنده بررسی شد. دانسیته عروقی برای هر نمونه، توسط شمارش ۵ فیلد میکروسکوپی محاسبه شد. یافته ها توسط آزمون های آماری تی مستقل، آنالیز واریانس یک عاملی و ضریب همبستگی پیرسون بررسی شد.

\* مؤلف مسؤول، نشانی: مشهد، میدان پارک، بلوار وکیل آباد، دانشکده دندانپزشکی، گروه آسیب شناسی دهان، فک و صورت، تلفن: ۰۵۱-۳۸۸۲۹۵۰۱

E-mail: ghazin@mums.ac.ir

**یافته ها:** دانسیته عروقی در CGCG ۳۱/۵۳، در ABC ۳۱/۰۰ و در PGCG ۲۶/۴۰ بود. با وجود بیشترین دانسیته عروقی در CGCG، اختلاف معنی داری بین گروه های مورد مطالعه مشاهده نشد ( $P=۰/۲۷$ ).

**نتیجه گیری:** طبق یافته های مطالعه حاضر، بررسی دانسیته عروقی از طریق بیان CD34 نمی تواند نشان دهنده پاتوژنز و تفاوت در رفتار بیولوژیک ضایعات ژانت سلی مورد مطالعه باشد که لزوم تحقیقات گسترده تر در این زمینه را ضروری می سازد.

**کلمات کلیدی:** ژانت سل گرانولوما، آنوریسمال بون کیست، CD34  
مجله دانشکده دندانپزشکی مشهد / سال ۱۴۰۱ دوره ۴۶ / شماره ۳: ۲۶۲-۷۰.

## مقدمه

آنوریسمال بون کیست (Aneurysmal bone cyst/ABC) به عنوان یک ضایعه ژانت سلی، نسبتاً نادر بوده و شامل تجمع فضاهای استخوانی پر خون با اندازه های متغیر در داخل استخوان می باشد که توسط بافت همبندی واسکولاریزه و تا حدودی فیروزه سلولار همراه با ژانت سل راکتیو و استخوان واکنشی احاطه می شود. پاتوژنز این ضایعه نامشخص است و محققان پیشنهاد کرده اند که حادثه تروماتیک، مالفورماسیون عروقی و یا نتوپلاسم، ممکن است روند طبیعی هومودینامیک استخوان را مختل کرده و منجر به نواحی وسیع خونریزی و استئولیز شوند. به همین علت، ۲۰ تا ۳۰ درصد ABCها در ارتباط با ضایعات دیگر تشکیل می شوند، همچنین آن را مرتبط با ژانت سل گرانولوما دانسته اند.<sup>(۱)</sup>

ژانت سل گرانولومای محیطی (peripheral giant cell granuloma/PGCG) به صورت یک ندول قرمز یا بنفش به طور انحصاری بر روی ریح لته و آلئولار ریح می باشد. منشأ این ضایعات از لیگامان پریدنتال یا موکوپریوستوم ریح آلئولار است. احتمالاً این ضایعه نتوپلاسم حقیقی نیست بلکه نوعی ضایعه واکنشی است که در اثر تروما یا تحریک موضعی پدید می آید. بروز بیشتر آن در زنان ممکن است تحت تأثیر هورمون های جنسی زنان باشد.<sup>(۱،۲)</sup>

ژانت سل گرانولومای مرکزی (central giant cell granuloma/CGCG) در داخل استخوان های فک بروز

می کند و اتیولوژی آن مورد بحث است.<sup>(۲)</sup> خانم ها بیشتر از آقایان مبتلا می شوند و در بیشتر موارد، این ضایعه بدون علامت و با رشد آهسته است، اما ضایعات مهاجم به واسطه علائمی چون درد، رشد سریع، تخریب کورتکس، تحلیل ریشه، جا به جایی دندان ها و تمایل به عود بعد از درمان، مشخص می شوند.<sup>(۱،۳)</sup>

از لحاظ هیستوپاتولوژی، هر دو ضایعه PGCGs و CGCGs با حضور سلول های ژانت چند هسته ای (multinucleated giant cell/MGC) در پس زمینه سلول های مزانشیم تک هسته ای (mononucleated cell/MC) تشخیص داده می شوند. به رغم این شباهت هیستوپاتولوژی، CGCG و PGCG دارای عملکرد بیولوژیکی متمایز می باشند. PGCG به ندرت باعث خوردگی استخوان شده و به ندرت عود می کند، در حالی که CGCG دارای میزان رشد و عود بالاتر بوده و می تواند باعث تحلیل استخوان و پرفوریشن کورتکس گردد.<sup>(۳)</sup>

آنژیوژنز فرآیند چند مرحله ای است که شامل تشکیل مویرگ های جدید از یک شبکه عروقی موجود با بازسازی ماتریکس خارج سلولی، مهاجرت سلول های اندوتلیال و تکثیر، تمایز مویرگی و آناستوموز است. آنژیوژنز ناشی از عدم تعادل بین عوامل پروتئین و آنژیوژنیک تولید شده از سلول های طبیعی و سلول های تومور است و از اهمیت حیاتی برای رشد، نگهداری و متاستاز تومورها برخوردار است.<sup>(۴،۵)</sup>

(هرکدام ۱۵ نمونه) و ۸ نمونه آنوريسمال بون کيست استخوان، از آرشيرو بخش آسيب‌شناسی دانشکده دندانپزشکی مشهد و بیمارستان قائم (عج) انتخاب شدند. بیماران دارای ضایعات استخوانی همراه با هیپرپاراتیروئیدیسم که توسط آزمایش خون و سرم مربوطه تأیید شده بودند، وارد مطالعه نگردیدند. همچنین اطلاعات بالینی بیماران مربوطه شامل سن و جنس، استخراج گردید. بلوک‌های پارافینی نمونه‌های مورد مطالعه در این تحقیق پس از بازیینی توسط پاتولوژیست‌های طرح و نشانه‌گذاری کانون مناسب در لام، از آرشيرو گرفته شد. این بلوک‌ها دارای بیشترین حجم بافتی و مناسب جهت انجام تکنیک‌های ایمونوهیستوشیمی بودند. نمونه‌های کنترل مثبت شامل بافت هماتزیوم از آرشيرو بیمارستان قائم (عج) مشهد تهیه شد. نمونه‌ها علاوه بر کنترل مثبت خارجی، واجد کنترل مثبت داخلی نیز بوده‌اند. نمونه‌های کنترل منفی شامل نمونه‌های مورد مطالعه بودند که آنتی‌بادی اولیه در طی کار روی آنها استفاده نگردید. پس از بررسی مورفولوژیک توسط دو نفر از اساتید بخش پاتولوژی از هر بلوک پارافینی دو برش بافتی به ضخامت ۴-۳ میکرون تهیه شد. برش‌های مذکور از نظر کمیت و کیفیت کانون‌های تشخیصی تأیید شد و نمونه‌ها جهت بررسی دانسیته عروق کوچک (MVD) براساس واکنش آنتی ژن-آنتی بادی، توسط نشانگر CD34 (mouse anti-CD34, ready to use, clone QBEnd/10) با استفاده از روش ارائه شده توسط شرکت سازنده کیت (Novocastra) رنگ آمیزی شدند. کیت رنگ‌آمیزی مورد استفاده در مطالعه حاضر Novo Link Polymer detection system بود. به منظور بازیافت آنتی ژنی، اسلایدها تحت حرارت در بافر سیترات سدیم ۰/۰۱ مول با PH= ۶ قرار گرفته و سپس به مدت نیم ساعت در دمای اتاق انکوبه شدند. سپس پراکسیداز اندوژن توسط پراکسید

پروتئین CD34 عضوی از خانواده پروتئین‌های بین‌غشایی سیالوموسین است که در سلول‌های خون ساز و بافت‌های مرتبط عروقی بیان می‌شود.<sup>(۱۰)</sup> CD34 یکی از نشانگرهای اندوتلیالی برای سنجش تراکم عروق خونی کوچک (microvessel density/MVD) می‌باشد. براساس گزارشات، این نشانگر توانایی تعیین سلول‌های پیش‌ساز و نیز تمایز یافته اندوتلیالی را دارد.<sup>(۶)</sup> رگ‌سازی نه تنها برای ادامه رشد تومور بلکه به عنوان یک فاکتور ضروری برای گسترش و رشد تومورها، اعم از خوش‌خیم و بدخیم مطرح می‌باشد. بدیهی است در صورت ثبات افزایش رگ‌سازی درمان ضایعه به سمت کنترل رگ‌زایی گرایش خواهد یافت.<sup>(۷)</sup>

MVD جهت بررسی تراکم عروق خونی کوچک در نئوپلاسم‌ها کاربرد دارد. MVD به طور واضح، آنژیوژنز تومور را نشان می‌دهد و به عنوان یک نشانگر، جهت تعیین پیش‌آگهی بالینی در تومورهای متعدد مورد بررسی قرار گرفته است. لذا MVD به عنوان مارکر پروگنوتیک بالقوه در تومورهای متعدد مطرح می‌باشد<sup>(۸)</sup> بسیاری از مطالعات، ارتباط مثبتی بین MVD و عود مجدد تومور را نشان می‌دهند<sup>(۹)</sup> رنگ‌پذیری سلول‌های اندوتلیال برای CD34 جهت ارزیابی آنژیوژنز و تراکم عروق شناخته شده است. اندازه‌گیری مقدار MVD توسط ایمونوهیستوشیمی یک روش معمول برای ارزیابی آنژیوژنز در انواع مختلف نئوپلازی می‌باشد<sup>(۱۰)</sup> لذا هدف از مطالعه حاضر، بررسی نقش آنژیوژنز در ضایعات مورد مطالعه با رفتار بیولوژیک متفاوت، با استفاده از نشانگر CD34 به روش ایمونوهیستوشیمی بود.

### مواد و روش‌ها

در این مطالعه Ex-vivo تعداد ۳۸ نمونه بیوپسی شامل ۳۰ نمونه ژانت سل گرانولومای محیطی و مرکزی فکین

بررسی قرار گرفتند. ابتدا نرمال بودن متغیرهای کمی، بررسی شد. تعداد بیماران زن در هر یک از سه گروه PGCG, CGCG, ABC به ترتیب ۴ (۵۰ درصد)، ۱۱ (۷۳/۳ درصد) و ۱۰ (۶۶/۷ درصد) و تعداد بیماران مرد در این گروه ها به ترتیب ۴ (۵۰ درصد)، ۴ (۲۶/۷ درصد) و ۵ (۳۳/۳ درصد) بود. میانگین سنی در هر یک از گروه های فوق به ترتیب  $30/6 \pm 24/1$  و  $32/2 \pm 18/6$  و  $30/7 \pm 13/3$  سال بود. آزمون آنالیز واریانس یک عاملی برای سن ( $P=0/968$ ) و جنس ( $P=0/503$ ) تفاوت معناداری را نشان نداد. متغیر سن و جنس در همه گروهها همگن بود.

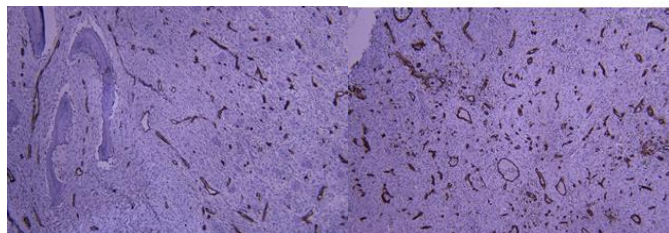
بررسی دانسیته عروق کوچک در گروه های مورد مطالعه:

میانگین MVD در گروه PGCG،  $26/42 \pm 9/22$ ، در گروه CGCG،  $31/53 \pm 10/33$  و در گروه ABC،  $31/00 \pm 5/35$  بود. گروه ها از نظر میانگین MVD با یکدیگر اختلاف معنی داری نداشتند ( $p=0/270$ ). لازم به ذکر است در نمونه های ABC هیچ یک از نمونه ها، ایمونوراکتیویتی در بوردر حفره نشان نداد. رنگ پذیری CD34 برای عروق موجود در سیتای فیروزه جهت بررسی MVD محاسبه شد (جدول ۱) (تصاویر ۱ تا ۳).

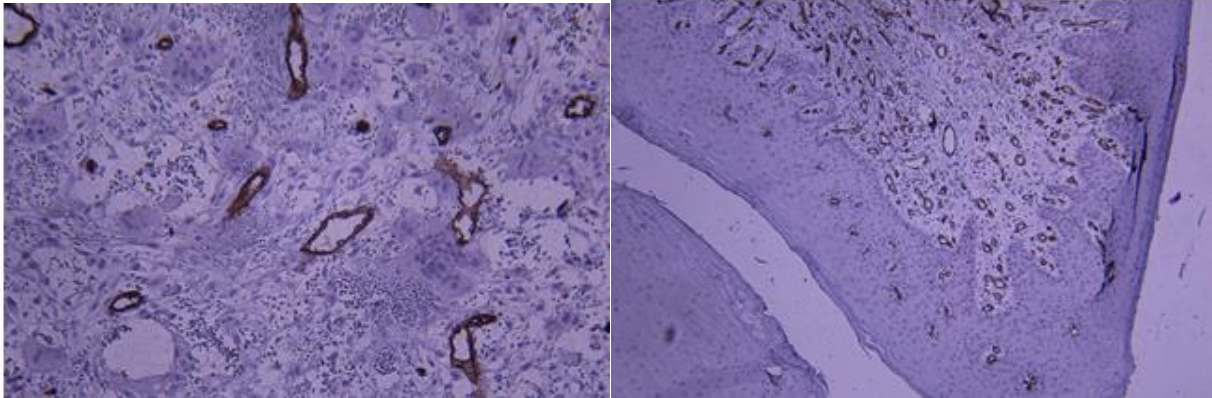
هیدروژن ۳٪ بلوک گردید و نمونه های رنگ آمیزی شده توسط دو پاتولوژیست بدون آگاهی از نوع ضایعه، توسط میکروسکوپ نوری (Labomed) مورد مطالعه قرار گرفت و فوتوگرافی با دوربین Canon متصل به میکروسکوپ Leica انجام شد. ایمونوراکتیویتی برای ضایعات آنوریسمال بون کیست در ۲ ناحیه شامل بوردر حفره ABC و عروق سپتا فیروزه بررسی شد.<sup>(۱)</sup> جهت تعیین MVD، ایمونوراکتیویتی نمونه ها ابتدا با درشت نمایی پایین ( $\times 100$ ) جهت تعیین نواحی با بالاترین میزان واسکولیشن (hotspot) بررسی شد. سپس با بزرگنمایی بالا ( $\times 400$ )، ۵ فیلد میکروسکوپی به صورت تصادفی انتخاب و تعداد رگ ها در هر HPF شمارش شد. MVD برای هر نمونه توسط میانگین ۵ فیلد شمارش شده، محاسبه گردید. در هر یک از گروه های مورد مطالعه نیز جهت مقایسه میانگین محاسبه شد. سپس با استفاده از آزمون های آماری مقایسه بین گروه ها انجام شد.

#### یافته ها

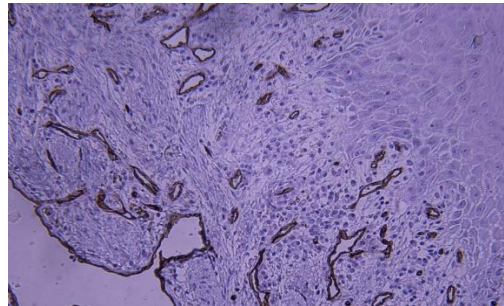
در این تحقیق تعداد ۳۸ نمونه مربوط به ۳۸ بیمار شامل ۲۵ زن (۶۵/۸ درصد) و ۱۳ مرد (۳۴/۲ درصد) با میانگین سنی  $31/28 \pm 17/57$  سال و دامنه سنی ۲/۵ تا ۸۵ سال از نظر MVD در ضایعات ABC و CGCG و PGCG مورد



تصویر ۱: بیان CD34 در زانت سل گرانولومای مرکزی (بزرگنمایی  $\times 100$ )



تصویر ۲: بیان CD34 در ژانت سل گرانولومای محیطی (بزرگنمایی  $\times 100$  و  $\times 200$ )



تصویر ۳: بیان CD34 در آنوريسمال بون کیست (بزرگنمایی  $\times 200$ )

در گروه ABC، میانگین و انحراف معیار MVD در زنان  $33/75 \pm 4/35$  و در مردان  $28/25 \pm 5/25$  بود که از نظر آماری اختلاف معنی داری با یکدیگر نداشتند ( $p=0/158$ ). ارتباط MVD با سن به تفکیک گروه های مورد مطالعه: در جدول ۳ مشاهده می گردد در گروه های PGCG و ABC، سن با MVD ارتباط ضعیف از نوع مستقیم دارد (یعنی با افزایش یا کاهش سن، MVD نیز افزایش یا کاهش می یابد) اما در گروه CGCG، ارتباط ضعیف از نوع معکوس دارد (یعنی با افزایش یا کاهش سن، MVD کاهش یا افزایش می یابد) اما در هیچ گروهی مقدار ارتباط بین دو متغیر معنی دار نبود.

ارتباط دانسیته عروق کوچک با جنس به تفکیک گروه های مورد مطالعه: در جدول ۲، شاخص های میانگین، انحراف معیار، کمترین و بیشترین مقدار MVD به تفکیک جنس و گروه آورده شده است. همانگونه که مشاهده می گردد در گروه PGCG، میانگین و انحراف معیار در زنان  $9/15 \pm 24/30$  و در مردان  $8/71 \pm 30/60$  بود که از نظر آماری اختلاف معنی داری با یکدیگر نداشتند ( $P=0/224$ ). در گروه CGCG، میانگین و انحراف معیار MVD در زنان  $29/45 \pm 9/92$  و در مردان  $37/25 \pm 10/50$  بود که از نظر آماری اختلاف معنی داری با یکدیگر ندارند ( $p=0/207$ ).

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار MVD در گروه های مورد مطالعه

نتیجه آزمون آنالیز واریانس یک عاملی	بیشترین	کمترین	انحراف معیار	میانگین	تعداد	گروه
F=۱/۳۶	۴۱	۱۲	۹/۲۲	۲۶/۴۰	۱۵	PGCG
P=۰/۲۷۰	۴۶	۱۵	۱۰/۳۳	۳۱/۵۳	۱۵	CGCG
Power=۰/۲۷۳	۴۰	۲۱	۵/۳۵	۳۱/۰۰	۸	ABC

جدول ۲: میانگین و انحراف معیار MVD بین زنان و مردان به تفکیک گروه های مورد مطالعه

نتیجه آزمون تی مستقل	بیشترین	کمترین	انحراف معیار	میانگین	تعداد	جنسیت	گروه
t=۱/۲۷	۴۱	۱۲	۹/۱۵	۲۴/۳۰	۱۰	زن	PGCG
P=۰/۲۲۴	۳۸	۱۶	۸/۷۱	۳۰/۶۰	۵	مرد	
t=۱/۳۳	۴۲	۱۵	۹/۹۲	۲۹/۴۵	۱۱	زن	CGCG
P=۰/۲۰۷	۴۶	۲۲	۱۰/۵۰	۳۷/۲۵	۴	مرد	
t=۱/۶۱	۴۰	۳۰	۴/۳۵	۳۳/۷۵	۴	زن	ABC
P=۰/۱۵۸	۳۳	۲۱	۵/۲۵	۲۸/۲۵	۴	مرد	

جدول ۳: همبستگی سن با متغیر MVD به تفکیک گروههای مورد مطالعه

ABC(n=8)	CGCG(n=15)	PGCG(n=15)	
۰/۱۷۵	-۰/۲۰۴	۰/۳۱۰	ضریب همبستگی پیرسن
۰/۶۷۸	۰/۴۶۶	۰/۲۶۱	p-value
۰/۵۴	۰/۵۶	۰/۶۳	power

### بحث

هیستوپاتولوژیک مشابه هستند، اما رفتار بالینی آنها متفاوت است. CGCG با طیف گسترده ای از تظاهرات از پیشرفت های بدون علامت، آهسته تا جابجایی دندان و عود مجدد تشخیص داده می شود و این ضایعه نشان دهنده رفتار تهاجمی تر و تحلیل بیشتر استخوان نسبت به PGCG است.<sup>(۱۱،۱۲)</sup> آنوریسمال بون کیست به عنوان یک ضایعه

در مطالعه حاضر جهت بررسی نقش آنژیوژنز و دانسیته عروقی در ضایعات زانت سلی با رفتار بیولوژیک متفاوت، MVD در سه گروه ضایعات مورد مطالعه قرار گرفت. اتیولوژی CGCG هنوز موضوع بحث است. با وجودی که زانت سل گرانولومای مرکزی و محیطی دارای ویژگی های

Sadri و همکاران<sup>(۱۴)</sup> بررسی CGCG و PGCG را با استفاده از آنتی بادی های مونوکلونال CD34 و CD31 انجام دادند. در این مطالعه آنژیوژنز با ارزیابی MVD توسط نشانگر های اندوتلیال فوق به روش ایمونوهیستوشیمی مورد بررسی قرار گرفت. بر اساس نتایج، بررسی MVD با هر دو نشانگر CD34 و CD31 در CGCG نسبت به PGCG به طور معناداری بیشتر بود، که با مطالعه ما از لحاظ بالاتر بودن در CGCG همخوانی دارد.<sup>(۱۴)</sup>

Kumar و همکاران<sup>(۴)</sup> به بررسی آنژیوژنز با ماکروفاژها توسط ارزیابی بیان CD34 و CD68 در PGCG و CGCG پرداختند. میزان متغیر رگ های خونی و ماکروفاژ در CGCG نسبت به PGCG بیشتر بود. در مطالعه ما میزان دانسیته رگ های خونی در ژانت سل گرانولومای مرکزی بیشتر از نوع محیطی بود ولی ارتباط معناداری مشاهده نشد. در مطالعه فوق همبستگی بین MVD و شاخص ماکروفاژ در میان این دو ضایعه از نظر آماری معنی دار نبود. آنژیوژنز و همچنین تعداد ماکروفاژها در CGCG افزایش یافته گزارش شد. این یافته ها نشان داد که احتمالاً ماکروفاژها آنژیوژنز را در این نوع ژانت سل گرانولوما تحریک کرده و آنژیوژنز ممکن است در رفتار بالینی نقش داشته باشد.

Atarbashy و همکاران<sup>(۱۰)</sup> مطالعه ای جهت مقایسه بیان CD34 بین CGCG مهاجم و غیرمهاجم فک ها به منظور بررسی نقش احتمالی پاتوژنز عروقی در رفتار بیولوژیک این ضایعات انجام دادند. بیان CD34 در گروه مهاجم بالاتر از گروه غیرمهاجم بود، اما هیچ تفاوت آماری معناداری مشاهده نشد که با نتایج مطالعه حاضر هم خوانی دارد. ما نیز با وجودی که اختلاف معنی داری بین نوع محیطی و مرکزی مشاهده نکردیم، اما MVD در ژانت سل گرانولومای مرکزی با میانگین ۳۱/۵۳ بیشتر از نوع محیطی با میانگین ۲۶/۴۰ گزارش شد.

ژانت سلی، نسبتاً نادر بوده و پاتوژنز این ضایعه نامشخص است. محققان پیشنهاد کرده اند که تروما، مالفورماسیون عروقی و یا نئوپلاسم ممکن است روند طبیعی همودینامیک استخوان را مختل کرده و منجر به نواحی وسیع خونریزی و استئولیز شوند.<sup>(۱)</sup> همان طور که اشاره شد؛ آنژیوژنز در این ضایعات مورد بررسی قرار گرفت زیرا آنژیوژنز برای ادامه رشد تومور ضروری بوده است و رگ سازی یک امر ضروری برای گسترش و رشد تومورها، اعم از خوش خیم و بدخیم می باشد و بدون دسترسی به سیستم رگی، تومور نمی تواند گسترش یابد.<sup>(۷)</sup>

آنژیوژنز، ناشی از عدم تعادل بین عوامل پروتئین و آنژیوژنیک تولید شده از سلول های طبیعی و سلول های تومور است و از اهمیت حیاتی برای رشد، نگهداری و متاستاز تومورهای توپر برخوردار است.<sup>(۷)</sup> ایجاد عروق جدید اثر دوگانه ای بر رشد تومور دارد؛ جریان خون، اکسیژن و مواد غذایی را تأمین می کند و سلول های اندوتلیال تازه تشکیل شده با ترشح پلی پپتیدهایی نظیر عوامل رشد شبه انسولین و .... رشد سلول های توموری را تحریک می کنند.<sup>(۴)</sup> رنگ پذیری سلول های اندوتلیال توسط CD34 جهت ارزیابی آنژیوژنز و MVD شناخته شده است. اندازه گیری مقدار MVD توسط ایمونوهیستوشیمی یک روش معمول برای ارزیابی آنژیوژنز در انواع مختلف نئوپلازی است.<sup>(۱۰)</sup>

Melo-Moniz و همکاران<sup>(۱۳)</sup> به بررسی آنژیوژنز و ماکروفاژها با استفاده از روش ایمونوهیستوشیمی در ضایعات مهاجم و غیر مهاجم CGCG پرداختند. آنها پیشنهاد کردند با وجود نقش این دو عامل در گسترش این ضایعات، تفاوت معناداری بین دو گروه مشاهده نشد. در مطالعه حاضر نیز ارتباط معناداری بین گروه ها گزارش نشد که با نتایج مطالعه فوق هم خوانی دارد.

ضایعه مهاجم و ۶ ضایعه غیرمهاجم بود و نتایج نشان داد که تراکم رنگ پذیری CD34 در ۲/۵٪ موارد به طور معنی داری در ضایعات مهاجم بیشتر از ضایعات غیرمهاجم بود. Shinde و همکاران<sup>(۱۹)</sup> به بررسی بیان مارکرهای عروقی در آنوریسمال بون کیست پرداختند. در این مطالعه ۲۵ مورد کیست استخوانی آنوریسمال با انواعی از مارکرهای واسکولار شامل آنتی بادی های فاکتور ۸، VEGF-C، GLUT-1، Smooth muscle cell (SMC) و D2-40 و CD34 به روش ایمنوهیستوشیمی بررسی شد. در ۱۲٪ موارد، بوردر حفره ABC با آنتی بادی CD34 واکنش نشان داد، اما رنگ پذیری بیشتر در عروق سپتا فیروزه مشاهده شد. لازم به ذکر است در مطالعه حاضر در هیچ یک از نمونه ها بوردر آنوریسمال بون کیست ایمونوراکتیویته نشان نداد و میزان عروق خونی گزارش شده در سپتای فیروزه تقریباً مشابه با ضایعات ژانت سل گرانولومای مرکزی بود.

### نتیجه گیری

طبق یافته های مطالعه حاضر، بررسی دانسیته عروقی از طریق بیان CD34 نمی تواند نشان دهنده تفاوت در رفتار بیولوژیک ضایعات ژانت سلی باشد که لزوم تحقیقات گسترده تر در این زمینه را ضروری می سازد. با توجه به اینکه تاکنون مطالعه ای به مقایسه آنوریسمال بون کیست با این ضایعات نپرداخته؛ تحقیقات بیشتری برای تشریح پاتوژنز و طبیعت این ضایعات ژانت سلی ضروری است و دیگر نشانگرها باید به منظور پاسخ به این سؤال که آیا این ضایعات نشان دهنده تکامل یک فرآیند پاتولوژیک هستند یا خیر، مورد بررسی قرار گیرد.

### تشکر و قدردانی

بدینوسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، به جهت تصویب و حمایت این طرح تشکر و قدردانی می شود.

برخلاف مطالعه فوق، Peacock و همکاران<sup>(۱۵)</sup> نشان دادند میزان رنگ پذیری در گروه CGCG مهاجم بالاتر از گروه غیرمهاجم بود. این محققان ارتباط بین بیان CD34 و مهاجم ضایعات را گزارش کردند. افزایش تراکم عروق ممکن است به افزایش جذب و تمایز سلول های خونی به استئوکلاست ها منجر شود، و سبب استئولیز سریعتر در ضایعات مهاجم می شود، لذا عروق کرونر و سطح آنژیوژنز در ضایعات مهاجم بالاتر از ضایعات غیرمهاجم است که دلالت بر نقش آنژیوژنز در رفتار بالینی مهاجم تر این ضایعات دارد.

Hallikeri و همکاران<sup>(۱۶)</sup> به بررسی آنژیوژنز و حضور ماکروفاژها توسط مارکرهای CD34 و CD68 در PGCG و CGCG به روش ایمنوهیستوشیمی پرداختند. تغییرات میانگین MVD در میان گروه ها نشان داد که آنژیوژنز ممکن است یکی از مکانیسم های احتمالی در رفتار مختلف بیولوژیکی باشد و الگوی رشد را تحت تأثیر قرار دهد. در این مطالعه مشخص شد که آنژیوژنز و حضور ماکروفاژ در CGCG نسبت به PGCG بیشتر بود و تفاوت آماری معنی داری داشتند. در مطالعه حاضر نیز CGCG تراکم عروق خونی بیشتری نسبت به PGCG نشان دادند.

همچنین Dewsnup و همکاران<sup>(۱۷)</sup> نیز به مقایسه بیان CD34 در ضایعات ژانت سلی مهاجم و غیرمهاجم و شناسایی ارتباط بین تراکم عروقی تومور و رفتار بیولوژیکی آن پرداختند. نتایج این مطالعه نشان داد که میزان رنگ پذیری CD34 و میزان آنژیوژنز در ضایعات مهاجم در مقایسه با ضایعات غیرمهاجم افزایش یافته است.

مطالعه ای دیگر توسط Etemad-Moghadam و همکاران<sup>(۱۸)</sup> برای ارزیابی میزان رنگ پذیری CD 34 جهت پیش بینی رفتار بالینی ضایعات ژانت سلی در طی یک دوره ۱۵ ساله شامل ۳۲ نمونه انجام شد. در این تحقیق، ۲۶



## منابع

1. Neville B, Damm DD, Allen C, Chi A. Oral, and Maxillofacial Pathology. 4th Ed. St Louis: Elsevier Saunders; 2015. P. 928.
2. Zargaran M, Moghimbeigi A, Afsharmoghadam N, Nasr Isfahani M, Hashemi A. A comparative study of cathepsin D expression in peripheral and central giant cell granuloma of the Jaws by Immunohistochemistry Technique. J Dent 2016; 17(2):98-104.
3. Alsufyani NA, Aldosary RM, Alrasheed RS, Alsaif RF. A systematic review of the clinical and radiographic features of hybrid central giant cell granuloma lesions of the jaws. Acta Odontol Scand 2021; 79(2):124-31.
4. Khiavi MM, Aghbali AA, Halimi M, Kouhsoltani M, Hamishehkar H. Immunohistochemical expression of Src protein in peripheral and central giant cell granulomas of the jaws. J Oral Maxillofac Pathol 2013; 17(3):358-62.
5. Kumar VV, Krishanappa SJ, Prakash SG, Channabasaviah GH, Murgod S, Pujari R, et al. Quantification and correlation of angiogenesis with macrophages by histomorphometric method in central and peripheral giant cell granuloma: an immunohistochemical analysis. J Clin Diagn Res 2016; 10(3):1-5.
6. Maqsood A, Ali A, Zaffar Z, Mokeem S, Mokeem SS, Ahmed N, et al. Expression of CD34 and  $\alpha$ -SMA markers in oral squamous cell carcinoma differentiation. a histological and histo-chemical study. Int J Environ Res Public Health 2020; 18(1):192.
7. Safaei Naraghi Z, Hadisi M, Amani F, Fathi S. Assessment of angiogenesis in basal cell carcinoma using CD31 & CD34 markers and relation with tumor invasiveness in histology. J Cosmet Dermatol 2010; 1(3):112-8.
8. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins basic pathology. 9th Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2017. P. 952.
9. Svagzdys S, Lesauskaite V, Pavalkis D, Nedzelskiene I, Pranys D, Tamelis A. Microvessel density as a new prognostic marker after radiotherapy in rectal cancer. BMC Cancer 2009; 9:1-8.
10. Hlatky L, Hahnfeldt P, Folkman J. Clinical application of antiangiogenic therapy: microvessel density, what it does and doesn't tell us. J Natl Cancer Inst 2002; 94(12):883-93.
11. Atarbashi Moghadam S, Ghorbanpour M. Central giant cell granuloma of the Jaws: Correlation between vascularity and biologic behavior. J Dent Mat Tech 2017; 6(1):35-9.
12. Shinde A, Mehlman CT, Collins MH. Aneurysmal bone cysts express vascular markers. Pediatr Dev Pathol 2006; 9(1):38-43.
13. de Matos FR, de Moraes M, Nonaka CFW, de Souza LB, de Almeida Freitas R. Immunoexpression of TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$  in central and peripheral giant cell lesions of the jaws. J Oral Pathol Med 2012; 41(2):194-9.
14. Melo-Muniz VRV, Nunes FD, Teixeira Cangussu MCT, Cury PR, Xavier FCA, de Azevedo RA, et al. Central giant cell granuloma: A clinicopathological and immunohistochemical study of macrophages, blood vessels, lymphatic vessels, and regulatory proteins. Ann Diagn Pathol 2020; 46:151526.
15. Sadri D, Shahsavari F, Hezarkhani M, Shafizadeh M. Expression of CD34 and CD31 in Central and Peripheral Giant Cell Granulomas. J Dent (Shiraz) 2019; 20(1):10-15.
16. Peacock ZS, Jordan RCK, Schmidt BL. Giant cell lesion of jaws: does the level of vascularity and angiogenesis correlate with behaviour?. J oral maxillofac Surg 2012; 70(8):1860-6.
17. Hallikeri K, Acharya S, Koneru A, Trivedi DJ. Evaluation of microvessel density in central and peripheral giant cell granulomas. J Adv Clin Res 2015; 2:20-5.
18. Dewsnup NC, Susarla SM, Abulikemu M, Faquin WC, Kaban LB, August M. Immunohistochemical evaluation of giant cell tumors of the jaws using CD34 density analysis. J Oral Maxillofac Surg 2008; 66(5):928-33.
19. Etemad Moghadam SH, Alaeddini M, Mozaffari B. Angiogenesis in salivary gland mucoepidermoid carcinoma and its relation to histologic grading. J Iran Dent Assoc 2010; 22(1):35-41.