



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTASI OLAN ÇOCUKLARDA
MANDİBULAR İNDEKSLER VE FRAKTAL BOYUT ANALİZİ
KULLANILARAK DENTAL PANORAMİK RADYOGRAFİ
ÜZERİNDEN KEMİK DEĞİŞİKLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hazırlayan

Dt. Nihal ALTUNOK ÜNLÜ

Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

Danışman

Doç. Dr. Halenur ALTAN

Eş Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Alem Coşgun

TOKAT-2021



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTASI OLAN ÇOCUKLARDA
MANDİBULAR İNDEKSLER VE FRAKTAL BOYUT ANALİZİ
KULLANILARAK DENTAL PANORAMİK RADYOGRAFİ
ÜZERİNDEN KEMİK DEĞİŞİKLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hazırlayan

Dt. Nihal ALTUNOK ÜNLÜ

Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

Danışman

Doç. Dr. Halenur ALTAN

Eş Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Alem Coşgun

TOKAT-2021

T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Bu belge ile, bu tezdeki bütün bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak toplanıp sunulduğunu, bu kural ve ilkelerin gereği olarak, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yaptığımı ve kaynağını gösterdiğimi beyan ederim.

09/11/2021

Tezi Hazırlayan Öğrencinin

Adı ve Soyadı

Nihal ALTUNOK ÜNLÜ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, bizlere her zaman ilgi ve hoşgörü ile yaklaşan, akademik anlamda her zaman örnek aldığım, değerli tez danışman hocam Doç. Dr. Halenur ALTAN'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Tez çalışmamın hazırlık ve çalışma aşamalarında yardımlarını esirgemeyen eş danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Alem COŞGUN'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Bilimsel konularda bilgi ve deneyiminden yararlandığım, eğitimimize olan katkılarından dolayı sayın Dr. Öğr. Üyesi N. Damla ŞAHİN'e, kısa süre çalışma imkanı bulduğum değerli hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Canan BAYRAKTAR'a, tez çalışmamın yöntem kısmında desteklerini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım sayın Dr. Öğr. Üyesi Mesude ÇİTİR'e teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitim sürecimi anlamlandıran, her anımda desteğini hissettiğim canım dostum Arş. Gör. Esra HATO'ya teşekkür ederim.

Birlikte çalışmış olmaktan mutluluk duyduğum, her anlamda üzerimde büyük emekleri olan sevgili Dr. Öğr. Üyesi Deniz Sıla ÖZDEMİR'e, sevgili Dr. Öğr. Üyesi Melek BELEVÇİKLİ'ye ve eğitimim süresince çalışma hayatımı güzelleştiren klinik personelimize teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında sevgi ve emekleriyle var olan, daima yanımda hissettiğim canım annem, babam ve kardeşime; son olarak her zaman yanımda olan ve beni her konuda destekleyen sevgili eşim Serkan ÜNLÜ'ye teşekkür ederim.

ÖZET

Ailevi Akdeniz Ateşi Hastası Olan Çocuklarda Mandibular İndeksler ve Fraktal Boyut Analizi Kullanılarak Dental Panoramik Radyografi Üzerinden Kemik Değişikliklerinin Değerlendirilmesi

Amaç: Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) hastalığının en sık görüldüğü ülkelerden biri olan Türkiye’de, hastalığın yüksek oranda görüldüğü Tokat şehrindeki AAA hastası çocukların kemik kalitesinin panoramik radyografi üzerinden mandibular indeksler ve fraktal boyut analizi kullanılarak ölçülmesi amaçlanmaktadır.

Materyal Metot: Bu tez çalışması Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi arşivinde bulunan panoramik radyografilerin kullanıldığı tek merkezli kesitsel retrospektif bir çalışmadır. Dental panoramik radyografiler kullanılarak 124 AAA hastası çocuk ve 124 sağlıklı çocukta, mandibular kortikal indeks (MKİ), mental indeks (Mİ), panoramik mandibular indeks (PMİ) sonuçları değerlendirildi ve altı farklı bölgenin (kondil, angulus, interdental) fraktal boyut analizi yapıldı. Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi.

Bulgular: AAA hastası çocuklarda MKİ dağılımı kontrol grubuna benzerdir ($p>0.05$). AAA hastalarında ortalama Mİ (3,59) değerleri istatistiksel olarak kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ($p=0,016$). AAA hastaları ve kontrol grubu arasında PMİ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Gruplara göre ortalama fraktal boyut (FB) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Sonuç: AAA hastası çocukların trabeküler kemik mikromimarisi sağlıklı çocuklar ile benzerdir. AAA hastası çocuklarda ilk radyografik kayıtlar arasında yer alan dental panoramik radyografiler, mandibular indeksler ve FB analiz yöntemi ile trabeküler ve

kortikal kemik değişikliklerinin değerlendirilmesine ve gerekli durumlarda hastaları kemik mineral yoğunluğunun belirlenmesi için ileri tetkiklere sevk etmeye olanak sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Panoramik Radyografi, Mandibular İndeks, Fraktal Boyut Analizi, Ailevi Akdeniz Ateşi, Çocuk



ABSTRACT

Evaluation of Bone Changes on Dental Panoramic Radiography Using Mandibular Indexes and Fractal Dimension Analysis in Children with Familial Mediterranean Fever

Aim: It is aimed to measure the bone quality of children with Familial Mediterranean Fever (FMF) in Tokat, where the disease is seen with a high rate, in Turkey, one of the countries where FMF is most common, using mandibular indices and fractal dimension analysis on panoramic radiography.

Material Method: This thesis is a single-centered cross-sectional retrospective study using panoramic radiographs in the archive of Tokat Gaziosmanpasa University Faculty of Dentistry. Using dental panoramic radiographs, the results of mandibular cortical index (MCI), mental index (MI), panoramic mandibular index (PMI) were evaluated in 124 children with FMF and 124 healthy children, and fractal dimension analysis of six different regions (condyle, angulus, interdental) was performed. Data were analyzed with IBM SPSS V23.

Results: MCI distribution in children with FMF was similar to the control group ($p>0.05$). Mean MI (3.59) values in FMF patients were statistically higher than the control group ($p=0.016$). There was no statistically significant difference between FMF patients and control group in terms of PMI ($p>0.05$). There was no statistically significant difference between the mean fractal dimension (FD) values of the groups ($p>0.05$).

Conclusion: Trabecular bone microarchitecture of children with FMF is similar to healthy children. Dental panoramic radiographs, which are among the first radiographic records in children with FMF, it can enable the evaluation of trabecular and cortical bone

changes with mandibular indices and FD analysis method and refer patients to further examinations to determine bone mineral density when necessary.

Keywords: Panoramic Radiography, Mandibular Index, Fractal Dimension Analysis, Familial Mediterranean Fever, Child



TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Tel-Hashomer tanı kriterleri	7
Tablo 4.1. Demografik özelliklerin incelenmesi	50
Tablo 4.2. Sınıf içi korelasyon katsayıları	51
Tablo 4.3. MKİ tiplerinin gruplar arasında karşılaştırılması	51
Tablo 4.4. PMİ ve Mİ değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması	53
Tablo 4.5. PMİ ve Mİ ortalama değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması.....	53
Tablo 4.6. FB değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması	54
Tablo 4.7. FB ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	55
Tablo 4.8. Cinsiyete göre karşılaştırma sonuçları.....	56
Tablo 4.9. Cinsiyete göre MKİ tiplerinin karşılaştırılması	56
Tablo 4.10. Yaş ile FB, Mİ, PMİ, MKİ arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	57
Tablo 4.11. Çalışma ve kontrol gruplarında FB, MKİ, Mİ, PMİ değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi	59

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Mandibula gövdesi	14
Şekil 2.2. Mandibular inferior korteksin morfolojik analizi için Klemetti sınıflandırması	25
Şekil 2.3. Mental İndeks	26
Şekil 2.4. Panoramik Mandibular İndeks; PMİ superior (a/b), PMİ inferior (a/c)	27
Şekil 2.5. Gonial İndeks (d)	28
Şekil 2.6. Antegonial İndeks (e)	29
Şekil 2.7. Sierpinski Üçgeni	30
Şekil 2.8. Tafoni, Salt Point State Park, Sonoma County, Kaliforniya	30
Şekil 2.9. Mağara sarkıtları, Ballica Mağarası, Tokat	31
Şekil 2.10. FB hesabında kullanılan yöntemler.	33
Şekil 2.11. FB'yi belirlemek için kullanılan kutu sayma yöntemi	34
Şekil 3.1. Çalışmanın güç analizi.....	38
Şekil 3.2. a) Mandibular kortikal indeks Tip 1, b) Mandibular kortikal indeks Tip 2, c) Mandibular kortikal indeks Tip 3	43
Şekil 3.3. Mental indeks ölçümü	44
Şekil 3.4. Panoramik mandibular indeks ölçümü	45
Şekil 3.5. Belirtilen ROI'lerin program üzerinde seçilmesi	46
Şekil 3.6. FB analiz aşamaları	48
Şekil 3.7. Elde edilen değerlerin logaritmik ölçekte grafiği ile FB 'D' değeri.....	48
Şekil 3.8. ImageJ yazılımında FB kutu sayma sonuç penceresi	49
Şekil 4.1. MKİ tiplerinin gruplar arasında karşılaştırılması	52
Şekil 4.2. FB ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	55

KISALTMALAR VE SİMGELER

$\leq$ Küçük eşittir

$\geq$ Büyük eşittir

$<$ Küçüktür

$>$ Büyüktür

$=$ Eşittir

% Yüzde

AA: Amiloid A

AAA: Ailevi Akdeniz Ateşi

AI: Antegonial İndeks

aKMY: Alansal Kemik Mineral İçeriği

ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CFA: Çift Foton Absorbsiyometri

DA: Dansitometrik Analiz

Dk: Dakika

DPR: Dental Panoramik Radyografi

DXA: Dual-energy X-ray Absorptiometry

FA: Fraktal Analiz

FB: Fraktal Boyut

FD: Fractal Dimension

FMF: Familial Mediterranean Fever

GI: Gonial İndeks

HB: Hausdorff Boyutu

HIV: Human Immunodeficiency Virus

IG: İmmünoglobulin G

IL: İnterlökin

ILGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri

ISCD: International Society for Clinical Densitometry

İA: İlgi Alanı

KA: Kemik Alanı

KBT: Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi

KIBT: Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi

kDa: Kilodalton

Kg: Kilogram

KMI: Kemik Mineral İçeriği

KMP: Kemik Morfogenetik Proteini

KMR: Kantitatif Magnetik Rezonans Görüntüleme

KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu

KUS: Kantitatif Ultrasonografi

kVp: Kilovolt Pik

mA: Miliamper

MCI: Mandibular Cortical Index

MEFV: MEiterranean FeVer

Mg: Miligram

MI: Mental Index

Mikro-BT: Mikro Bilgisayarlı Tomografi

MKİ: Mandibuler Kortikal İndeks

mL: Mililitre

MR: Magnetik Rezonans

Oİ: Osteogenez İmperfekta

OPG: Osteoprotegerin

PAM: Pamidronat

PDGF: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörleri

PMI: Panoramic Mandibular Index

PMİ: Panoramik Mandibular İndeks

PMİİ: Panoramik Mandibular İndeks Inferior

PMİS: Panoramik Mandibular İndeks Superior

PTH: Paratiroid Hormonu

RANKL: Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand

ROI: Region of Interest

SAA: Serum Amiloid A

S. Sapma: Standart Sapma

TFA: Tek Foton Absorbsiyometri

TGF: Dönüştürücü Büyüme Faktörü

TNF: Anti-Tümör Nekroz Faktör

USG: Ultrasonografi

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	II
ÖZET	III
ABSTRACT.....	V
TABLolar LİSTESİ	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ	VIII
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	IX
İÇİNDEKİLER.....	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ	3
2.1.1. Etiyopatogenez	4
2.1.2. Genetik	5
2.1.3. Klinik Özellikleri.....	5
2.1.4. Tanı.....	7
2.1.5. Komplikasyonlar	8
2.1.6. Tedavi.....	10
2.1.6.1. Kolşisin ile tedavi	10
2.1.6.2. İnterlökin-1 (IL-1) inhibitörleri ile tedavi.....	12
2.1.6.3. Diğer ilaçlar	12
2.2. KEMİK DOKU	13
2.2.1. Kemik Dokunun Yapısı.....	13
2.2.2. Kemik Dokunun Hücreleri	14
2.2.3. Kemik Dokuda Remodelasyon.....	16
2.3. KEMİK KALİTESİ VE MİKTARININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	17

2.3.1. Kemik Mineral Yoğunluğu	17
2.3.2. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçüm Yöntemleri	18
2.3.3. Çocuklarda Kemik Mineral Yoğunluğunun Değerlendirilmesi	19
2.3.4. Diş Hekimliğinde Kemik Kalite ve Miktar Belirleme Teknikleri.....	21
2.3.4.1. Mandibular indeksler	24
2.3.4.2. Fraktal analiz	29
3. MATERYAL METOT	37
3.1. ETİK ONAY	37
3.2. ÇALIŞMA TİPİ	37
3.3. ÇALIŞMA DİZAYNI	37
3.4. ÇALIŞMANIN GÜÇ ANALİZİ	38
3.5. ÇALIŞMA VE KONTROL GRUPLARININ OLUŞTURULMASI	39
3.5.1. Çalışma Grubunun Oluşturulması	39
3.5.2. Kontrol Grubunun Oluşturulması.....	40
3.6. RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME	42
3.7. MANDİBULAR İNDEKSLER	42
3.7.1. Mandibular İndeks Ölçümleri	42
3.7.1.1. Mandibular kortikal indeks (MKİ)	43
3.7.1.2. Mental indeks (Mİ)/ Mandibular kortikal genişlik (MKG)	43
3.7.1.3. Panoramik mandibular indeks (PMİ)	44
3.8. FRAKTAL BOYUT ANALİZİ	45
3.9. İSTATİKSEL ANALİZ	49
4. BULGULAR.....	50
4.1. DEMOGRAFİK VERİ BULGULARI.....	50
4.2. GÖZLEMÇİ-İÇİ GÜVENİLİRLİK KATSAYILARI	50

4.3. MANDİBULAR İNDEKS BULGULARI.....	51
4.4. FRAKTAL BOYUT ANALİZİ BULGULARI	54
4.5. İNDEKSLERİN KORELASYON BULGULARI	55
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇ.....	77
7. KAYNAKÇA	78
8. EKLER.....	101
9. ÖZGEÇMİŞ.....	102

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocuk diş hekimliğinde süt ve daimi diş gelişiminin takibi, diş ve çene ilişkisi, dental anomaliler, diş ve çene ile ilgili patolojilerin teşhis ve tedavi planlaması için radyolojik muayene rutin olarak yapılmaktadır (Bayram ve ark., 2011; Sumer ve ark., 2004). Herhangi bir sebeple diş hekimine başvuran çocuklar için kapsamlı bir inceleme için basit, pratik ve ucuz bir görüntüleme yöntemi olarak tercih edilen radyografi panoramik radyografidir (Gümüşsoy, 2019).

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), tekrarlayan poliserozit atakları ile karakterize sık görülen periyodik sendromlardan biridir (Yildirim ve ark., 2009). Bu sendrom tekrarlayan ateş, perikardit, plörit, peritonit, artrit ve deri bulguları ile seyreder. Ataklar genellikle geç çocukluk, adölesan döneminde ortaya çıkmaktadır. Semptomlar %80-90 olguda yirmi yaştan önce, %60-70 olguda ilk 10 yaşta görülmektedir (Kastner, 1998). Doğu Akdeniz kökenli AAA'lı hastalarda ortalama başlangıç yaşı 3,6 yıl; tanı yaşı 6,4 yıl, Orta Anadolu'da ise tanı yaşı 6,3 yıl olarak bildirilmiştir (Ozen & Bilginer, 2014; Onen ve ark., 2004). Hasta kliniğinin inflamatuvar ataklar dışındaki dönemde tamamen normale dönmesi AAA'yı diğer kronik inflamatuvar hastalıklardan ayıran en önemli özelliğidir (Livneh ve ark., 1996). AAA hastalarının kemik mineral yoğunluğu yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi aynı olan sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Shohat, 2016; Yildirim ve ark., 2009; Suyani ve ark., 2008).

Mandibular kortikal indeks, mental indeks, panoramik mandibular indeks, gonial indeks, antegonial indeks gibi yöntemler radyografik olarak kemik kalitesi ve yoğunluğunu ölçmede kullanılmaktadır (Kwon ve ark., 2017). Ancak güncel çalışmalarda kemik kalitesinin değerlendirilmesinde sadece yoğunluk ölçümünün yeterli gelmediği,

trabeküler mikromimari yapının da incelenmesi gerektiği bildirilmiştir (Baker-LePain & Lane, 2012; Bollen ve ark., 2001).

Kemik trabeküllerinin karmaşık geometriye sahip olması, trabeküler yapının kendine benzer ve anizotropik özellik göstermesi nedeniyle kemiğin trabeküler mimarisini değerlendirmek için fraktal boyut analiz yöntemi kullanılabilir (Lopes & Betrouni, 2009). Tıp ve diş hekimliğinde fraktal boyut analizinin birçok kemik doku hastalığının erken teşhisine etkisi incelenmiştir.

Diş hekimliği uzmanlık tezi çalışmamızda, AAA'nın en sık görüldüğü ülkelerden biri olan Türkiye'de, hastalığın yüksek oranda görüldüğü Tokat şehrindeki AAA hastası çocukların kemik kalitesinin panoramik radyografi üzerinden mandibular indeksler ve fraktal boyut analizi kullanılarak ölçülmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) veya Familial Mediterranean Fever (FMF) tüm dünya genelinde sık görülen otoinflamatuvar hastalıklardan biridir. Bu hastalık esas olarak Akdeniz ve Orta Doğu kökenli insanları etkilediği için Ailevi Akdeniz Ateşi olarak adlandırılır. Dünyada AAA'lı hastaların tahmini sayısı 150.000'dir bu sebeple periyodik ateş sendromlarının en yaygın olanını temsil eder (Ozen & Bilginer, 2014). AAA, Akdeniz havzasında yaşayan Yahudi, Ermeni, Türk, Kuzey Afrika ve Arap kökenli bireylerde daha sık görülür. Yunanlar, İtalyanlar ve hatta Japonlar gibi farklı popülasyonlarda da AAA vakaları görülmektedir (Ben-Chetrit & Touitou, 2009). AAA, tahminen 1:150 ila 1:1000 görülme oranıyla Türklerde en yüksek yaygınlığa sahiptir ve yaklaşık 100.000 Türk'ün AAA hastası olduğu düşünülmektedir (Sarı ve ark., 2014). Hastalıktan etkilenenlerin çoğunluğunu kökenleri Tokat, Kastamonu, Gümüşhane, Ankara, Kayseri, Sivas, Sinop, Bayburt, Giresun, Erzincan, Erzurum, Malatya, Kars ve Ağrı gibi şehirlere dayanan bireyler oluşturmaktadır (Baskin & Saatci, 2006).

Bu hastalık 'periyodik peritonit', 'ailesel paroksizmal poliserozit', 'periyodik hastalık', 'Siegal-Cattan-Mamou hastalığı', 'Wolff periyodik hastalığı' veya 'Reimann sendromu' olarak da bilinir (Bhatt & Cascella, 2020). Tekrarlayan ataklarla seyreden, ateşin ve ağrının eşlik ettiği periton, plevra ya da sinoviyal inflamasyon ve bazen erizipel benzeri deri döküntüleri ile karakterizedir (Fonnesu ve ark., 2009).

İlk atak sıklıkla çocuklukta ortaya çıkar ve genellikle 20 yaşından önce başlar. Bununla birlikte, genetik penetrans ve fenotipik özelliklere bağlı olarak, ilk atak 50 yaşından sonra da görülebilir (Ben-Chetrit & Touitou, 2009). Ataklar 2 ila 4 saat arasında

gelişir, 6 saat ila 4 gün arasında sürer. Atakların şiddeti her seferinde değişebilir ve iki atak arasındaki süre bir haftadan birkaç yıla kadar uzayabilir. Birçok hastada ataktan önce sinirlilik, anksiyete, mide bulantısı veya miyalji gibi prodromal semptomlar görülür. Bazen hastaların şiddetli stres, soğuğa maruz kalma, ağır egzersiz, yakın zamanda geçirilen enfeksiyon, yakın zamanda ameliyat ve menstrüasyon gibi belirli tetikleyiciler atakların ortaya çıkmasını etkileyebilir. Zamanla, hastalar yaşlandıkça atakların sıklığı ve şiddeti azalır (Ben-Chetrit & Touitou, 2009).

2.1.1. Etiyopatogenez

İlk olarak 1945 yılında kendisi de bir AAA hastası olan Siegal (1945) etnik kökenden bağımsız olarak AAA hastalığını alerjik bir durum olarak düşünmüştür. AAA patogenezinin ortaya çıkışı pyrin proteinini kodlayan MEFV (MEditerranean FeVer) geninin bulunması ile olmuştur (Aksentijevich ve ark., 1997).

AAA otozomal çekinik kalıtsal bir hastalıktır ve 16. kromozomun kısa kolundaki MEFV genindeki nokta mutasyonları (tek yer değiştirmeler) sonucu oluşur. Bu gen, 95 kDa ağırlığında pirin adı verilen bir proteini kodlar. Pirin proteini esasen apoptoz, iltihaplanma ve sitokinlerin düzenlenmesinden sorumludur ve esas olarak nötrofiller, eozinofiller, dendritik hücreler ve fibroblastlarda eksprese edilir. Bu molekülün birincil işlevinin inflamatuvar yanıtı bastırmak olduğu varsayılmaktadır (Cantarini ve ark., 2012). MEFV genindeki mutasyonların fizyolojik kaspaz-1 (IL-1 dönüştürücü enzim) inhibisyonunu ortadan kaldırdığı ve kontrolsüz IL-1 β salınımına neden olduğu düşünülmektedir (Ozkurede & Franchi, 2012).

2.1.2. Genetik

MEFV geni aynı zamanda 1997 yılında biri Amerikalı (Sohar ve ark., 1967) ve diğeri Fransız (Aksentijevich ve ark., 1997) olmak üzere iki bağımsız grup tarafından keşfedilmiştir. Bu gen, 16p13 kromozomu üzerinde bulunur ve 3505 nükleotid içerir ve 10 ekzon halinde birleştirilir. Tanımlanan mutasyonların çoğu ekzon 10'da meydana gelir (M680I, M694V, M694I ve V726A). Bunun dışında ekzon 2 (E148Q) ve diğer ekzonlardaki mutasyonlar da tanımlanmıştır. Ortadoğu bölgesindeki AAA vakalarının %80'den fazlasından E148Q, M680I, M694V, M694I ve V726A mutasyonlarının sorumlu olduğu gösterilmiştir (Ben-Chetrit & Touitou, 2009).

AAA'nın otozomal çekinik doğası nedeniyle klinik AAA'lı bireylerin iki mutasyona sahip olması gerektiği vurgulanmaktadır. Bununla birlikte, çalışmalarda AAA fenotipli bireylerin yaklaşık %30'u ikinci bir alel göstermemiştir (Booty ve ark., 2009).

Türk popülasyonunda en sık görülen mutasyon M694V'dir. Bunu M680I ve V726A takip eder (Yalçinkaya, 2005). Türkiye'de taşıyıcıların oranı %20 olarak bildirilmektedir. Türkiye'de taşıyıcılarda en sık saptanan mutasyon E148Q'dir ve bunu M680I, M694V ve V726A mutasyonları takip eder (Yılmaz ve ark., 2001).

2.1.3. Klinik Özellikleri

AAA'nın en sık görülen bulguları tekrarlayan ateş, karın ağrısı, artrit/artralji, plevrit, perikardit, prodrom/atak öncesi semptomlar ve amiloidozdur. AAA'nın nadir bulguları ise erizipel benzeri deri döküntüsü, ateşli miyalji, tekrarlayan ürtiker, vaskülit, karaciğer-dalak tutulumu, oftalmik tutulum, aseptik menenjit, skrotal tutulum, infertilite, atopi, peritoneal malign mezotelyoma, psikiyatrik bulgular ve nörolojik bulgulardır (Vilaseca ve ark., 1982; Shohat, 2016). Atakların sıklığı değişken olup atak aralarında

hasta tamamen sağlıklıdır. Klinik semptomların hem sıklığında hem de seyrinde bireysel ve etnik farklılıklar görülebilir. Yüksek ateşe bazen tek bir belirti eşlik ederken, bazen birden fazla belirti ortaya çıkabilir. Aynı hastalarda bile klinik belirtiler zaman içinde farklılık gösterebilir (Onen, 2006). Bazı hastalarda sekonder amiloidoz komplikasyonu gelişmediği için çevresel faktörlerin fenotipi etkilediği öne sürülmüştür.

AAA fenotipi üç alt grupta incelenir:

- **Tip 1:** Ateş, peritonit, sinovit, plevrit, nadiren perikardit ve menenjitin eşlik ettiği tekrarlayan kısa süreli inflamasyon ve serozit atakları vardır. Semptomlar ve hastalık şiddeti kişiye göre değişir. Ailede etkilenen başka kişiler olabilir. En önemli komplikasyonu böbrek yetmezliğine neden olabilen amiloidozdur.
- **Tip 2:** Hastalar ilk amiloidoz sonrası başvururlar. Daha nadir oranda görülür.
- **Tip 3:** Her iki alelde de mutasyon olmasına rağmen, hastalık klinik olarak belirti vermez ve amiloidoz görülmez.

AAA hastalarında ağız bulgusu olarak tekrarlayan oral aftlar ve periodontitis görülebilir. Tekrarlayan oral aftların etiyolojisi tam bilinmemekle birlikte hücresel immunitedeki disregulasyon ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Son zamanlarda AAA tedavisinde kullanılan kolşisinin antiinflamatuvar etkilerinin tekrarlayan oral aftlara fayda ettiği saptanmıştır (Hardy, 2011).

AAA hastalarının kemik mineral yoğunluğu yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi aynı olan kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (Shohat, 2016). Bu durum ataklar sırasındaki ve subklinik dönemdeki inflamasyon ile açıklanmaktadır. Ataksız dönemlerde AAA hastalarının sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığı başka bir çalışmada kemik mineral yoğunluğu daha düşük, serum osteoprotegerin (OPG) konsantrasyonu daha yüksek

bulunmuştur. Yüksek OPG seviyeleri, kemik kaybına karşı önleyici bir mekanizmayı yansıtabilir; yani OPG, AAA hastalarını aşırı osteoporozdan korumada etkili olabilir (Yuksel ve ark., 2009). AAA hastalarının serum homosistein ve lipoprotein a düzeyleri yüksektir. Bu durum subklinik inflamasyonu göstermektedir ve AAA hastalarında ateroskleroza yatkınlık yaratmaktadır (Shohat, 2016).

2.1.4. Tanı

AAA hastalığı klinik olarak teşhis edilebilir. Uygun etnik kökene sahip, 1-4 gün süren serozitin eşlik ettiği ateşli ataklar ve tekrarlayan ateş bulguları olan kişilere AAA tanısı konur (Ben-Chetrit & Touitou, 2009). Geçmişte tanı için çeşitli kriterler önerilmiştir. En sık kullanılan kriterlerden biri Tel-Hashomer kriterleridir (Tablo 2.1) (Pras, 1998).

Tablo 2.1. Tel-Hashomer tanı kriterleri

Major kriterler	Minor kriterler
Serozitli tekrarlayan ateşli ataklar (peritonit, sinovit veya plörit)	Tekrarlayan ateşli ataklar
Predispozan bir hastalığı olmayan	Erizipel benzeri eritem
Amiloid A tipi amiloidoz	Birinci derece akrabada AAA hastalığı
Düzenli kolşisin tedavisine olumlu yanıt	
Kesin tanı: 2 majör veya 1 majör ve 2 minör kriter.	
Olası tanı: 1 majör ve 1 minör kriter	

Tel-Hashomer kriterleri esas olarak erişkin hastalara yönelik tanı kriteridir. Tel-Hashomer kriterlerinin çocuk AAA hastalarındaki özgüllüğü %54,6'dır. Türk AAA çocuk kriterlerinin ise Türk çocuklarında duyarlılığı %88,8, özgüllüğü %92,2'dir. Bu

kriterlerden 2 veya daha fazla kriterin olması ile tanı konulur (Ozen & Bilginer, 2014).

Türk AAA çocuk kriterleri (Yalçinkaya ve ark., 2009):

- Ateş (6 -72 saat kadar süren, ≥ 3 atak, aksiller ölçümde $> 38^{\circ}\text{C}$)
- Karın ağrısı (6 -72 saat kadar süren, ≥ 3 atak)
- Göğüs ağrısı (6 -72 saat kadar süren, ≥ 3 atak)
- Artrit (6 -72 saat kadar süren, ≥ 3 atak, oligoartrit)
- Ailede AAA hikayesi

Bazı durumlarda hastalar klinik tanı kriterlerini karşılamamaktadır (Livneh ve ark., 1996). AAA'yı düşündüren semptomları olan ancak kesin bir tanısı olmayan hastalarda sıklıkla gözlenen MEFV mutasyonlarını saptamak için genetik tanı testleri kullanılabilir. Hastalığın sık görüldüğü ve buna bağlı olarak yüksek oranda taşıyıcı olan ülkelerde MEFV geninde iki mutasyon bulunması hastalık lehine yorumlanmaktadır. Ancak mutasyon saptanmayan veya tek mutasyon saptanan olgularda kolşisin tedavisine başlanması önerilir. Daha sonra kolşisin kesilir ve bu olgularda yanıt değerlendirilir. Tedaviye verilen herhangi bir yanıt ve kesildikten sonra epizodların ortaya çıkması (veya daha sık görülmesi) AAA lehine değerlendirilir. Bazı durumlarda, başka bir nedenle MEFV mutasyon analizi için çalışılan, herhangi bir klinik AAA belirtisi olmayan vakalar da olabilir. Klinik bulgu vermeyen olgularda MEFV geninde tek hatta çift mutasyon bulunması bu hastalarda tedavi endikasyonu oluşturmaz ve sadece takip önerilir (Livneh & Langevitz, 2000).

2.1.5. Komplikasyonlar

Amiloid, vücutta herhangi bir doku veya organda ekstrasellüler olarak depolanan ve çözünürlüğü olmayan fibriler protein yapısında bir maddedir. Serum amiloid A (SAA)

olarak adlandırılan bu proteinin karaciğer tarafından üretildiği; enfeksiyon, malignite, doku hasarı, AAA atağı ve diğer inflamatuvar olaylar sırasında oluşturulan bir akut faz reaktanının parçalanma ürünü olduğu tahmin edilmektedir (Bakkaloglu, 2003). Amiloidozis, birtakım protein ve protein öncülerinin yanlış katlanması sonucu çözünmez hale gelen amiloidin dokularda ve organlarda birikimi ile karakterize bir hastalıktır. Sistemik ve lokalize amiloidoz olmak üzere iki farklı başlıkta incelenmektedir. Sistemik formunda birden fazla organ tutulumu mevcut iken, lokalize tipinde tek bir organda (mesane, deri, akciğer) birikim tespit edilir. Sistemik amiloidoz ise kendi arasında primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Sekonder sistemik amiloidoz; kronik inflamasyon, kronik enfeksiyon, otoinflamatuvar hastalıklar, hemodiyaliz, Alzheimer hastalığı gibi birçok nedene bağlı olarak gelişebilir (Erdem ve ark., 2020).

Sekonder AA (amiloid A) amiloidozu, AAA'nın ciddi bir komplikasyonudur. Gastrointestinal sistem, dalak, karaciğer, testisler, kalp veya akciğerleri tutabilmesine rağmen, renal amiloidoz daha yaygındır (Touitou ve ark., 2007). Amiloidoz gelişmiş olan AAA hastalarının bir kısmında geçmişe ait herhangi bir atak öyküsü bulunmamakta ve kendini nefropati ile göstermektedir. Bu durum hastalarda subklinik bir inflamasyon varlığını ve akut atak olmadan amiloidoz ve nefrotik sendrom gelişimini açıklamaktadır (Üstebay ve ark., 2015). Kolşisin amiloidoz gelişimini engeller, bu nedenle hiç kolşisin almamış veya hastalık sürecinde geç başvuran hastalarda amiloidoz gelişme riski daha yüksektir. Erkek cinsiyet ve doğu Akdeniz kökeni, amiloidoz gelişimi için risk faktörleridir (Touitou ve ark., 2007).

Henoch Schönlein purpurası ve poliarteritis nodoza, AAA'da nadiren ortaya çıkabilir. Testiküler amiloidoz erkeklerde kısırlığa yol açabilir. Pelvik ve periton iltihabı,

adezyonların gelişmesine ve nihayetinde, kadınlarda infertilitenin yanı sıra ince bağırsak tıkanıklığına da yol açabilir (Fonnesu ve ark., 2009; Bhatt & Cascella, 2021)

2.1.6. Tedavi

AAA tedavisinin asıl hedefi; atakların önlenmesi, akut atakların tedavisi, amiloidozun önlenmesi veya gelişen amiloidozun ilerlemesinin durdurulması, ataklar arası subklinik inflamasyonunun baskılanması ve AAA'nın diğer klinik bulgularının tedavi edilmesidir (Sarı ve ark., 2014).

2.1.6.1. Kolşisin ile tedavi

Kolşisin, 3000 yılı aşkın bir süredir çeşitli hastalıkların tedavisinde terapötik bir ajan olarak kullanılan Colchicum Autumnale'den ekstrakte edilen popüler bir antiinflamatuvar, antioksidan, antimitotik, antifibrotik, antimetastatik ve kemik koruyucu ilaçtır (Kallinich ve ark., 2007).

Kolşisin kullanımı, 1970'lerden beri AAA'nın tedavisi için tercih edilmektedir. Tedavinin amacı atakları önlemek, ataklar arasındaki inflamasyonu normalleştirmek ve amiloidoz gelişimini engellemektir. Ayrıca kolşisin, amiloidozun ilerlemesini de durdurabilir (Bhatt & Cascella, 2020).

Kolşisin, AAA'daki inflamatuvar olaylar için gerekli olan nötrofil kemotaksisini inhibe ederek çalışır. Kolşisin tedavisi genellikle ömür boyu sürer. Alınan ilacın dozu, yaşa ve semptomların şiddetine göre değişir. Amiloidoza bağlı son dönem böbrek hastalığı nedeniyle böbrek nakli yapılan hastalar, nakilden sonra bile kolşisin almaya devam etmelidir (Ben-Chetrit & Ozdogan, 2008).

Kolşisin tedavisinin en sık görülen yan etkileri ishal ve kusmadır. Bu yan etkiler doza bağımlıdır ve daha yüksek dozlarda daha sık görülür. Yaygın olmayan yan etkiler ise miyelosupresyon, hepatotoksisite, nefrotoksisite, miyopati, nöropati ve aşırı duyarlılık reaksiyonudur (Ben-Chetrit & Ozdogan, 2008).

İntravenöz uygulanan 1 mg/kg dozda kolşisin tedavisinin, kemik oluşum periyodu sırasında mineralize yüzeyin osteoblastlarında yüksek seviyelerde tip I kollajen ortaya çıkardığı bildirilmiştir (Arai ve ark., 1995). Kolşisinin, mikrotübüllerin yapısına ve işlevine müdahale ederek kemik matriksinin salgılama sürecini ve osteoblastların hücre iskelet sistemini etkilediği ve ayrıca kolşisinin plazma zarının işlevine müdahale ederek osteoblastların yıkımını engellediği ileri sürülmektedir (Ohya, 1978).

2.1.6.1.1. Kolşisin uygulaması ve doz tespiti

1. Başlangıç dozu ≤ 0.5 mg/gün (<5 yaş çocuklar için), 1.0 mg/gün (5-10 yaş arası çocuklar için) veya 1.5 mg/gün (>10 yaş çocuklar için) oral yoldan uygulanmalıdır. Standart doza klinik olarak yanıt vermeyen hastalarda hastalığı kontrol altına almak için kolşisin dozu kademeli olarak (örn., 0.25 mg/aşama) maksimum 2.0 mg/gün'e kadar artırılmalıdır (Kallinich ve ark., 2007).

2. Yüksek riskli hastalarda (örneğin böbrek transplantasyonundan sonra amiloidozlu hastalar), klinik semptomların kontrolü için gereken dozdan bağımsız olarak daha yüksek kolşisin dozları (2 mg/gün'e kadar) uygulanmalıdır (Kallinich ve ark., 2007).

3. Bozulmuş böbrek veya karaciğer fonksiyonu varlığında izleme dikkatli olmalıdır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (glomerüler filtrasyon hızı <10 mL/dk), dozaj %50 azaltılmalıdır (örn., ≤ 1 mg/gün) (Kallinich ve ark., 2007).

2.1.6.2. İnterlökin-1 (IL-1) inhibitörleri ile tedavi

IL-1 inhibitörleri, kolşisine dirençli AAA'sı olan veya kolşisine karşı intoleransı olan hastalar için ikinci sıradaki ilaçlardır. IL-1 inhibitörlerinin AAA'da amiloidoz gelişimini önlemeye yardımcı olup olmadığı tam olarak kanıtlanmamıştır. Bazı durumlarda amiloidozu önlemek için düşük doz kolşisin kullanımına devam edilmesi tavsiye edilmektedir (Bhatt & Cascella, 2020).

Anakinra; Rekombinant IL-1 antagonistidir.

Canakinumab; IL-1 β 'ya karşı bir human immünoglobulin G'dir (IgG).

2.1.6.3. Diğer ilaçlar

Bazı olgu sunumlarında, kolşisine yanıt vermeyen hastalarda anti-tümör nekroz faktör (TNF) ilaçlarının atak sıklığını azaltmada etkili olduğu öne sürülmüştür. Başka bir çalışmada ise ana mekanizması TNF inhibisyonu olan talidomidinin hastalık tedavisinde olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir. Unutulmaması gereken önemli bir nokta, kolşisine dirençli hastalara alternatif tedaviler uygulanırken kolşisin tedavisine devam edilmesi gerektiğidir (Ozgocmen & Akgul, 2011).

Akut ataklar için etkili bir tedavi olmadığı için yatak istirahati, parasetamol veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar gibi destekleyici tedaviler uygulanabilir. Bir atak sırasında kolşisin dozunun artırılmasının herhangi bir fayda sağlamadığı ve hatta ishale yol açarak gastrointestinal şikayetlerin kötüleşmesine neden olabileceği öne sürülmüştür (Ozturk ve ark., 2011).

2.2. KEMİK DOKU

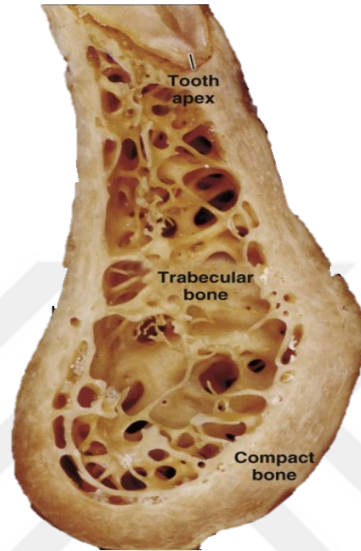
Kemik dokusu, ekstraselüler matriks, lif ve hücrelerden oluşan, vücudun iskelet sistemini meydana getiren dokulardır. Kemik vücutta hareket, yumuşak dokuların desteklenmesi ve korunması, kalsiyum ve fosfat depolanması ve kemik iliğinin barınması gibi önemli işlevleri yerine getirir (Florencio-Silva ve ark., 2015). Ek olarak, son çalışmalar diğer organları etkileyebilen kemik endokrin fonksiyonlarına odaklanmıştır (Guntur & Rosen, 2012). Osteoblastlar tarafından üretilen osteokalsinin diğer organlarda da etki gösterdiği bildirilmiştir (Karsenty & Ferron, 2012). İskelet ve bağışıklık sistemleri arasındaki etkileşimin keşfi, osteoimmünoloji adı verilen yeni bir çalışma alanına yol açmıştır (Walsh ve ark., 2006).

2.2.1. Kemik Dokunun Yapısı

Kemik yapısı %67 oranında inorganik maddeler %33 oranında ise organik maddelerden meydana gelir. İnorganik maddelerin başında hidroksiapatit kristalleri şeklinde bulunan kalsiyum, fosfat, magnezyum ve sitrat gelir. Organik yapının %90'ı kollajen liflerden, %10'luk kısmı ise proteinlerden oluşur. Birbirine paralel ve belirli aralıklarla dizilmiş kollajen lifler arasına hidroksiapatit kristalleri yerleşerek kemik dokusunu oluştururlar (Bloom ve ark., 1975).

Kemik kortikal (kompakt) ve trabeküler (spongiyöz) olmak üzere iki farklı tabakadan meydana gelir (Şekil 2.1) (Bloom ve ark., 1975). Kortikal kemiğin biyomekanik özelliklerinin başlıca belirteçleri porozite ve kemik matriksin mineralizasyon yoğunluğudur (Bouxsein, 2005). Kortikal kemik trabeküler kemikten daha sert olup daha fazla yüke karşı koyabilir ancak deforme olabilme (elastikiyet) yeteneği daha azdır. Kortikal kemik trabeküler kemiğe göre daha yoğun ve daha düşük poroziteye sahiptir. Trabeküler yapı, arasında kemik iliği bulunan düzensiz kemik

trabeküllerinden oluşur. Kortikal kemiğe göre mekanik yüklere karşı adaptasyon hızı, metabolik aktivitesi daha fazladır (Renders ve ark., 2007). Kemik mineral yoğunluğundaki %25'lik bir azalma trabeküler kemiğin sertlik ve gücünde %44'lük bir azalmaya neden olur (Bouxsein, 2005).



Şekil 2.1. Mandibula gövdesi. Kompakt kemik ve trabeküler kemiğin iç destekleyici ağı

2.2.2. Kemik Dokunun Hücreleri

Kemik doku, kemik yapımından sorumlu osteoblastlar, osteoblastlara farklılaşan osteojenik (osteoprogenitör) hücreler, kemik yıkımından sorumlu osteoklastlar, kemik astar hücreleri, osteoblastlar ve kemik astar hücreleri arasında iletişim kuran osteositler bulundurulur (Moore & Persaud, 1992).

- **Osteoblastlar:** Toplam yerleşik kemik hücrelerinin %4-6'sını oluşturan ve büyük ölçüde kemik oluşturma işlevleriyle bilinen kemik yüzeyi boyunca yer alan küboidal hücrelerdir (Capulli ve ark., 2014). Organik ekstrasellüler matriks sentezi ve mineralizasyonundan sorumludurlar. Bir süre sonra kemik matriksi içine gömülürler ve osteosite dönüşürler (Gartner & James, 2007). Osteoblastlar, kemik morfogenetik proteini (KMP), dönüştürücü büyüme

faktörü (TGF), insülin benzeri büyüme faktörleri (ILGF), interlökin (IL), platelet kaynaklı büyüme faktörleri (PDGF) gibi büyüme faktörleri ve sitokinlerin yanında yüksek oranda Tip I ve daha düşük oranlarda Tip V kollajen gibi kemik matriks proteinlerinin salgılanmasını sağlar (Amerio ve ark., 2010).

- **Osteoklastlar:** Histolojik olarak büyük, çok çekirdekli ve dev hücreler gibi görünen kaynaşmış monositlerdir. Mineralleşmiş kemik yüzeyleri boyunca sığ çukurcuklarda (Howship lakünaları) bulunurlar (Bonucci, 1981). Osteoklastlar kemik rezorpsiyonunu gerçekleştiren hücrelerdir ve etkinlikleri paratiroid hormonu tarafından kontrol edilir (Mundy, 1999). Nükleer faktör kappa-B ligandı reseptör aktivatörü (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand -RANKL) osteoklastogenez için çok önemli bir faktördür ve osteoblastlar, osteositler ve stromal hücreler tarafından eksprese edilir. RANKL osteoklastlardaki reseptörü RANK'a bağlandığında, osteoklast oluşumu indüklenir. Öte yandan, osteoblastlar, stromal hücreler, diş eti ve periodontal fibroblastlar dahil olmak üzere çok çeşitli hücreler tarafından üretilen osteoprotegerin (OPG) adı verilen başka bir faktör RANKL'a bağlanarak RANK/RANKL etkileşimini ve sonuç olarak, osteoklastogenezini inhibe eder (Boyce & Xing, 2008). Osteoklast oluşumundaki ve aktivitesindeki anormal artış, kemik rezorpsiyonunun kemik oluşumunu aşmasına, kemik yoğunluğunun azalmasına ve kemik kırıklarının artmasına neden olan osteoporoz gibi bazı kemik hastalıklarına yol açar (Feng & McDonald, 2011).

- **Kemik astar hücreleri:** Kemik astar hücreleri, ne kemik rezorpsiyonu ne de kemik oluşumunun olmadığı, kemik yüzeylerini kaplayan sessiz, düz şekilli osteoblastlardır (Miller ve ark., 1989). İşlevleri tam olarak anlaşılmamıştır ancak bu hücrelerin kemik rezorpsiyonunun olmaması gerektiğinde, osteoklastlar ve kemik matriksi arasındaki doğrudan etkileşimi önlediği ve ayrıca osteoklast farklılaşmasına katılarak osteoprotegerin (OPG) ve RANKL ürettiği gösterilmiştir (Andersen ve ark., 2009).
- **Osteositler:** Toplam kemik hücrelerinin %90-95'ini oluşturan osteositler, en bol bulunan ve en uzun ömürlü hücrelerdir ve ömrü 25 yıl kadardır (Franz-Odenaal ve ark., 2006). Osteositler, birbirine bağlı ağları sayesinde mekanik basınçları ve yükleri algılama kapasitesine sahip olduğundan mekanosensörler olarak hareket eder ve böylece kemiğin günlük mekanik kuvvetlere adaptasyonuna yardımcı olur (Rochefort ve ark., 2010). Bu şekilde, osteositler, osteoblast ve osteoklast aktivitelerinin düzenlenmesi yoluyla kemiğin yeniden şekillenmesinin düzenleyicileri olarak hareket ediyor gibi görünmektedirler (Dallas ve ark., 2013). Osteosit apoptozu, osteoklastik kemik rezorpsiyonuna yönelik kemotaktik bir sinyal olarak kabul edilmiştir (Noble ve ark., 1997).

2.2.3. Kemik Dokuda Remodelasyon

Kemik doku devamlı osteoklastlar sayesinde yıkıma uğrayan ve osteoblastlar tarafından yeniden yapılan dinamik bir yapıdır. Bu durum kemiğin yeniden şekillenmesi (remodelling) olarak adlandırılır. Kemik remodelizasyonu; osteoklastlar tarafından oluşan başlangıç kemik rezorpsiyonu, rezorpsiyondan sonra yeni kemik formasyonuna geçiş ve osteoblastlarca oluşan kemik formasyonu aşamalarından oluşan bir süreçtir

(Florencio-Silva ve ark., 2015). Anatomik, inflamatuvar, mekanik veya sistemik nedenler sonucunda düzenli bir süreç halinde ilerleyen kemik remodelasyonu bozulabilir. Osteoklast aktivitesinde artış kemik yıkımı oluşturarak osteopeni veya osteoporoza sebep olabilir. Bunun tersi ise osteopetroz ile sonuçlanabilir (Kwon ve ark., 2012).

Kemik oluşumu ve rezorpsiyonu arasındaki denge gereklidir. Bu denge hormonlar, sitokinler, kemokinler, biyomekanik stimülasyon gibi çeşitli lokal ve sistemik faktörlerin etkisine bağlıdır (Crockett ve ark., 2010). Lokal faktörler, kemik rezorpsiyonu sırasında salınan kemik matriksi faktörlerinin yanı sıra kemik hücreleri tarafından üretilen büyüme faktörleri, sitokinler ve prostaglandinler gibi otokrin ve parakrin molekülleri içerir (Manolagas, 2000). Kemik homeostazının sürdürülmesi için önemli olan sistemik faktörler arasında paratiroid hormonu (PTH), kalsitonin, 1,25-dihidroksivitamin D₃ (kalsitriol), glukokortikoidler, androjenler ve östrojenler bulunur (Florencio-Silva ve ark., 2015).

2.3. KEMİK KALİTESİ VE MİKTARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

2.3.1. Kemik Mineral Yoğunluğu

Kemik mineral yoğunluğu, birim hacim (hacimsel yoğunluk) veya birim alan (alan yoğunluğu) başına kemik kütlesi miktarıdır ve her ikisi de in vivo olarak ölçülebilir (Kanis ve ark., 2008).

Hem erkeklerde hem de kadınlarda kemik kaybı, osteoporoz adı verilen daha gözenekli bir kemiğe neden olur. Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimarisinde bozulma ile karakterize, kemik kırılabilirliğinin artmasına ve bunun sonucunda kırık riskinde artışa neden olan bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (Ramesh ve ark., 2011). Osteoporotik kemik, tanımı gereği kolayca kırılan kemiktir. Trabeküler

kemiğin iç destekleri daha seyrek hale gelirken kortikal tabaka incelir ve her iki özellik de sonunda travmatik olmayan bir kemik kırığı ile sonuçlanabilir. Osteoporoz, endosteal kortikospongioz kemiği etkileyerek kortikal kemiği daha gözenekli süngerimsi bir kemik yapısına dönüştürür. Periosteal yüzey etkilenmeden kalır (H. Devlin & Horner, 2008).

Osteopeni yerine “düşük kemik yoğunluğu” veya “azalmış kemik yoğunluğu” terimleri kullanılabilir, ancak “osteopeni” tıp literatüründe kabul edilir ve azalmış kemik kütlelerini tanımlar. Osteopeni ve osteoporoz arasındaki tanısal farklılık, kemik mineral yoğunluğunun (KMY) ölçümüne dayanır. Osteopeni taraması ve tedavisinin temel amacı, osteoporoz ve osteoporotik kırıkların gelişmesini önlemektir (Kanis ve ark., 1994; Thacker & Richmond, 2006).

2.3.2. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçüm Yöntemleri

Kemik kitlesinin radyolojik değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler (Jett ve ark., 2004);

- 1) Dual Enerjili X-Işını Absorbsiyometri (DXA)
- 2) Ultrasonografi (USG)
- 3) Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (KBT)
- 4) Kantitatif Ultrasonografi (KUS)
- 5) Kantitatif Magnetik Rezonans Görüntüleme (KMR)
- 6) Foton Absorbsiyometri Yöntemleri
 - Tek foton absorbsiyometri (TFA)
 - Çift foton absorbsiyometri (CFA)
 - Fotodansitometri (Radyografik absorbsiyometri)

DXA, in vivo kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesinde en iyi teknik olarak kabul edilmektedir (Nakamoto ve ark., 2003). DXA kemik mineral içeriği (KMİ; gram) ve kemik alanını (KA; cm²) ölçer, alansal kemik mineral yoğunluğunu (aKMY; gr/cm²) hesaplar. Değişik yöntemlerle herhangi bir bölgeden yapılan KMY ölçümü kırık riskini öngörebilir. Ancak omurga, kalça ve önkol DXA değerlendirmesi, fragilite kırığı yokluğunda osteoporoz tanısı koymada tek ve KMY'deki değişiklikleri izlemede en iyi yöntemdir. Çünkü biyomekanik çalışmalar kemik gücü ve DXA ile ölçülmüş KMY arasında güçlü korelasyon olduğunu göstermiştir (Sindel & Gula, 2015). Bu yöntem ile kortikal ve trabeküler kemik doku yoğunluklarını ayrı ayrı ölçmek mümkün değildir. Bu, özellikle trabeküler ve kortikal kemik yoğunluklarını spesifik olarak etkileyen durumlarda bir dezavantaj olarak kabul edilmektedir (Ibáñez, 2003).

2.3.3. Çocuklarda Kemik Mineral Yoğunluğunun Değerlendirilmesi

Osteoporoz her yaşta görülebilen bir hastalıktır. Yetişkinlerde düşük kemik kütlesi, düşük doruk kemik kütlesi nedeniyle ya da doruk kemik kütlesi oluşuktan sonra meydana gelen kayıplarla ya da her ikisinin kombinasyonu ile oluşmaktadır. On sekiz yaşına kadar %90'ına ulaşılan doruk kemik kütlesine tam olarak 30 yaş civarında erişilmektedir (Riggs & Melton, 1986). Çocuklarda puberte öncesi dönemde boy ile kemik mineral yoğunluğu arasında yakın bir ilişki vardır ve bu puberte ile kaybolur. Pubertede ise cinsiyetler arasında farklılık oluşmaya başlar (Bachrach, 2005). Çocukluk ve ergenlik döneminde bozulmuş kemik kütlesi artışı, daha düşük bir doruk kemik kütlesi, azalmış kemik gücü ve yetişkinlikte artan osteoporoz riski ile sonuçlanır (Wasserman & Gordon, 2017).

Kırık oluşana kadar sessiz bir hastalık olarak da kalabilen osteoporozda, erken tanı ile morbidite ve mortaliteyi azaltmak mümkündür. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), osteoporozu DXA tekniği ile yapılan ölçümleri temel alarak tanımlamıştır (Kanis ve ark., 1994). DSÖ'nün osteoporoz tanımlaması erişkinler için geçerli olmakla birlikte, pediatrik hastalar değerlendirilirken güçlükler neden olur. Çocukluk döneminde henüz doruk kemik kütlelerine ulaşılmamıştır ve çocuklarda KMY ile kırık ilişkisi hakkında yeterli veri yoktur (Karagüzel & Özkan, 2012).

Uluslararası Klinik Dansitometri Derneği (International Society for Clinical Densitometry-ISCN)'nin önerilerine göre, çocuk ve adölesanlarda sadece dansitometrik kriterler esas alınarak osteoporoz tanısı koyulmamalıdır (Sindel & Gula, 2015). Çocuk ve adölesanlarda lokal bir hastalık ya da yüksek enerjili travma olmadan, bir ya da daha fazla vertebrada kompresyon fraktürü olması osteoporoz göstergesidir. Çocuklarda KMY ölçümünde tercih edilen bölgeler; postero-anterior omurga ve baş hariç tüm vücuttur. Klinik gereksinime göre diğer bölgeler de faydalı olabilir. Ancak kalça ölçümü iskelet gelişimindeki değişkenliğe bağlı olarak büyüme çağındaki çocuklarda tercih edilmez (Sindel & Gula, 2015).

KMY ve kemik kalitesini değerlendirmek için çeşitli yöntemler mevcuttur. Ancak bu yöntemlerin çocuk ve adölesanlarda kullanımı yaş, cinsiyet ve pubertal gelişim evresine göre referans değerler gerektirmektedir. KBT, çocuk ve adölesanlarda klinik uygulamada tercih edilmez. İnfant ve küçük çocuklarda klinik dansitometrik değerlendirme için DXA uygun bir yöntemdir. DXA lomber omurga ölçümü 0-5 yaş arası çocuklarda, DXA tüm vücut ölçümü ise üç yaş ve üzeri çocuklar için uygulanabilir. Üç yaş altı çocuklarda uygulanabilirlik ve normatif veri eksikliğine bağlı olarak DXA tüm vücut ölçümünün klinik yararı sınırlıdır. Ayrıca beş yaşın altındaki çocuklarda, büyüme

geriliğinin etkisi DXA sonuçlarının yorumlanmasında göz önünde bulundurulmalıdır. Çocuk ve adölesanlarda eğer DXA takibi gerekiyorsa, iki ölçüm arasında en az 6-12 ay olmalıdır. KMY Z-skoru -2,0 ve altında ise tercih edilen tanımlama düşük kemik mineral kütlesi ya da yoğunluğudur (Sindel & Gula, 2015).

2.3.4. Diş Hekimliğinde Kemik Kalite ve Miktar Belirleme Teknikleri

Diş hekimliğinde kemik mineral yoğunluğunun doğru belirlenmesi tanı, tedavi planı ve dental işlemlerin başarısı için önemli bir prosedürdür. Kemik yoğunluğunda azalma travmatik yaralanmalarda kemikte kırıklar olabileceğine dair ipuçları verebilir. Düşük kemik mineral yoğunluğu olan hastalarda diş çekimi ve girişimsel işlemler sırasında kemikte kırıklar oluşmaması açısından dikkatli olunmalıdır. İmplant tedavisinde osseointegrasyonun sağlanmasında kemiğin genişlik ve yüksekliğinin yanı sıra kemiğin kalitesi ve kantitesi oldukça önemli yer tutmaktadır (Yalçın Yeler ve ark., 2016). Ortodontik tedavide kemik yoğunluğu diş hareketini etkiler. Yoğun kemik yapısına sahip bireylerde diş hareketi daha zordur (Bridges ve ark., 1988). Ortodontik açıdan kemiğin gözenekliliğinin ve mineralizasyon derecesinin ölçülmesi, adaptif kemiğin yeniden şekillenmesinin olası etkilerinin ve mekanik özellikleri için olası sonuçların daha iyi anlaşılmasını kolaylaştırır (Rothe ve ark., 2006). Rothe ve ark. (2006), ince mandibular kortekse sahip hastaların yüksek dental relaps riskine sahip olduğunu belirtmişlerdir. Osteoporoz, bazı hastalarda periodontal hastalık ve diş kaybında da küçük bir role sahip olabilir (Devlin & Horner, 2008). Rutin muayenenin bir parçası olan panoramik radyografilerden osteoporotik değişikliklerin tespiti, tedavi planlaması ve bu tür hastaları ileri tetkiklere yönlendirme açısından önem taşımaktadır.

Çene kemiklerinin radyolojik değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler (Yalçın Yeler ve ark., 2016);

- Mandibular İndeksler
- Fraktal Boyut Analizi
- Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (KBT)
- Bilgisayarlı Tomografi (BT)
- Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi (KIBT)
- Mikro Bilgisayarlı Tomografi (mikro-BT)
- Dansitometrik Analiz (DA)
- Dual Enerjili X-Işını Absorbsiyometri (DXA)
- Kantitatif Ultrasonografi (KUS)
- Yüksek Çözünürlüklü-MR

Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (KBT) gerçek hacimsel KMY ölçümünü sağlayan (mg/cm^3) tek yöntemdir (Sindel & Gula, 2015). KBT'nin en önemli özelliği kortikal ve süngerimsi kemik mineral yoğunluklarının ayrı ayrı değerlendirilmesine olanak sağlamasıdır. Trabeküler kemiği ölçen KBT bu nedenle iskelet yoğunluğundaki değişiklikleri göstermek için oldukça hassastır (Celenk & Celenk, 2012). DXA'dan ana üstünlüğü omurganın mekanik direncine katkıda bulunmayan yapıların ölçümünü hariç tutması ve selektif olarak trabeküler kemiği ölçmesidir. Dezavantajları yüksek radyasyon dozu, düşük duyarlılık, yüksek maliyet, yaygın bulunmaması ve fazla yer kaplamasıdır (Donnelly, 2010; Sindel & Gula, 2015).

Geleneksel BT'lerin yüksek radyasyon dozu nedeniyle, araştırmacılar implant uygulamalarından önce kemik yoğunluğunu değerlendirmek için KIBT gibi alternatiflere

yönelmişlerdir (Barone ve ark., 2003). KIBT daha düşük radyasyon dozu, görüntü doğruluğu, hızlı tarama süresi ve düşük maliyetler gibi avantajlar sunar (Scarfe ve ark., 2006). Ancak KIBT ile ölçülen yoğunluk değeri, ekipmanın tipine bağlı olarak değişir ve değerler, geleneksel BT yöntemlerinin yoğunluk değerleriyle uyumsuz (Jeong ve ark., 2013).

Son yıllarda, mikro-BT laboratuvarlarda trabeküler ve kortikal kemik ölçümlerini incelemek için yaygın olarak kullanılmıştır (Swain & Xue, 2009; Bagi ve ark., 2011). Buxsein ve ark. (2010) mikro-BT taramalarının trabeküler kemik yapısını değerlendirmek için altın standart olarak kabul edilebileceğini belirtmişlerdir. Mikro-BT, dental implant çevresindeki kemik entegrasyonunun hem kalitatif hem de kantitatif morfolojisini değerlendirebilir. Ancak oldukça maliyetlidir ve radyasyon dozu yüksektir (Park ve ark., 2005).

Yüksek çözünürlüklü MR tekniğinin avantajı, iyonlaştırıcı radyasyon olmadan kemik geometrisi ve mikromimarisinin 3 boyutlu görüntülerini oluşturma yeteneğidir. Tekniğin dezavantajı ise trabeküler kemiğin yüksek çözünürlüklü görüntüleri için uzun tarama süresi gerekliliğidir (Yalçın Yeler ve ark., 2016).

Panoramik radyografi, oral ve maksillofasiyal bölgede yaygın kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Mandibular indeksler, panoramik radyograflarda mandibular morfolojik değişiklikleri ve kemik miktarını değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır (Muramatsu ve ark., 2016). Ancak doğrudan kemik yoğunluğu ölçümü için kullanılmazlar (Yalçın Yeler ve ark., 2016).

Fraktal boyut analizi, tıp alanında radyografiler üzerinde görüntü analizinde, potansiyel bir hastalığın teşhisinde veya anomalilerin ve mevcut hastalığın şiddeti ve

ilerleyişi hakkında bilgi edinmek için kullanılmaktadır (Demirbaş ve ark., 2008). Kemiğin içindeki düzensiz şekilli trabeküler yapı FA ile belirlenerek kemik yapı değerlendirilebilmektedir. Radyografiler üzerinden tespit edilen FB'nin, kemik yoğunluğundaki değişimler ile ilişkilendirildiği ve kemikte mineral kaybını yansıttığı belirtilmiştir (White & Rudolph, 1999; Bollen ve ark., 2001).

2.3.4.1. Mandibular indeksler

Bu indeksler, olası bir kemik mineral yoğunluğu kaybını tahmin edebilen kemik kaybını değerlendirebilen panoramik radyograflarda yapılan ölçümlerdir (Govindraju ve ark., 2015). 1960 yılında gelişmeye başlayan mandibular radyomorfometrik indeksler, radyograflarda kortikal kemiğin trabeküler kemikten daha kolay görüntülenebilmesi ve daha net izlenebilmesi nedeniyle ağırlıklı olarak kortikal kemik ölçümlerine dayanır (Barnett & Nordin, 1960). Bu niteliksel ve niceliksel indekslerde, panoramik radyografiler üzerinde önemli anatomik oluşumlar arasındaki uzaklıklar esas alınır. Mandibular indeksler temel olarak 5 ayrı ölçüm sistemine dayanmaktadır (Akshita & Asha, 2017, Devlin ve ark., 2014):

MANDİBULAR İNDEKSLER
• Mandibular kortikal indeks (MKİ)
• Mental indeks (Mİ)
• Panoramik mandibular indeks (PMİ)
• Gonial indeks (Gİ)
• Antegonial indeks (Aİ)

2.3.4.1.1. Mandibular kortikal indeks (MKİ)

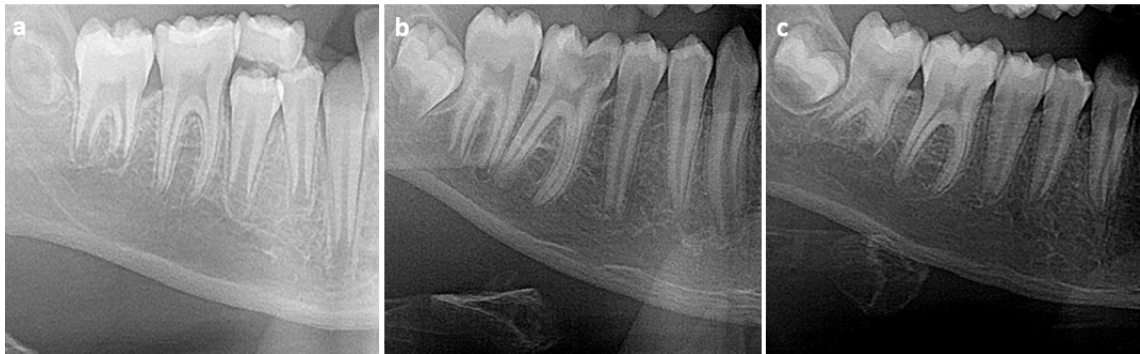
Mandibular kortikal indeks, Klemetti ve ark. (1994) tarafından 1994 yılında tanımlanmıştır. Herhangi bir ölçüm gerektirmeyen, görsel değerlendirmeye dayalı uygulaması kolay bir indekstir. Panoramik radyografilerde, mental foramenin distalindeki kortikal kemik bilateral izlenir ve 3 farklı sınıfta kategorize edilir (Şekil 2.2):

Tip 1: Korteks endosteal kenarı sağ ve sol her iki tarafta da net ve düzgündür.

Tip 2: Kortikal kemik sınırlarında yarımay defektleri mevcuttur veya tek tarafta ya da her iki tarafta da 1-3 katmana kadar tabakalaşma gözlenir.

Tip 3: Endosteal kenar yoğun şekilde kortikal kalıntılar içerir ve belirgin biçimde porözdür.

Mandibular korteksin intrakortikal rezorpsiyonunun yoğunluğuna ve biçimine dayanan MKİ'nin geçerliliği, DXA ile ölçülen lomber omurgadaki kemik mineral yoğunluğu ile karşılaştırıldığında osteopeni/osteoporoz taramasında yararlı olabileceğini göstermiştir (Gulsahi ve ark., 2008). Yapılan çalışmalar tip 3 kategorisinin yüksek osteoporoz riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Klemetti ve ark., 1994; Nakamoto ve ark., 2003).

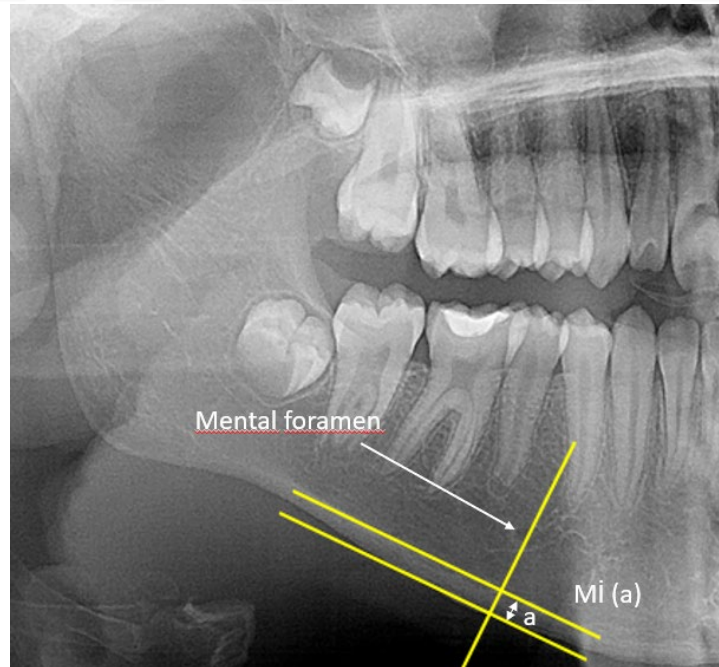


Şekil 2.2. Mandibular inferior korteksin morfolojik analizi için Klemetti sınıflandırması (a) Tip 1, (b) Tip 2, (c) Tip 3

2.3.4.1.2. Mental indeks (Mİ)/ Mandibular kortikal genişlik (MKG)/ Mandibular kortikal kalınlık (MKK)

Mental indeks (Mİ), mental foramenlerin altındaki mandibular kortikal kemiğin kalınlığının değeridir. İlgili bölgedeki kortikal kalınlık, mandibulanın farklı tarafları farklı oklüzal kuvvetlerden etkilenebileceğinden ve bu nedenle topografik anatomide asimetriye sebep olabileceğinden, mandibulanın sağ ve sol taraflarında ölçülür (Govindraju ve ark., 2015). Osteoporotik kemik yapısına sahip bireylerin Mİ değerlerinin sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (Alonso ve ark., 2011; Bayrak ve ark., 2020).

Ledgerton ve ark. (1999) tarafından belirtilen yöntemle göre, mental foramenin merkezinden mandibula alt kenarının teğetine indirilen dik çizgi üzerinde kortikal kemik kalınlığı ölçülmektedir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Mental İndeks

2.3.4.1.3. Panoramik mandibular indeks (PMİ)

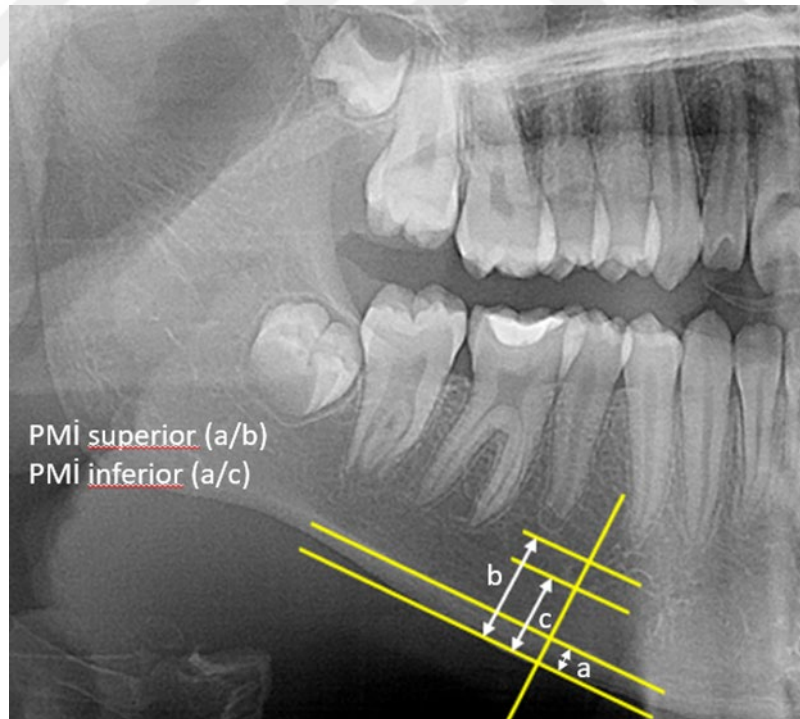
Benson ve ark. (1991) tarafından tanıtılan PMİ; mental indeksin (Mİ), mental foramenin inferior/superior kortikal sınırının, mandibula alt kenarından geçen teğete olan uzaklığına oranıdır.

2.3.4.1.3.1. *PMİ superior (PMİS)*

Mental indeksin (Mİ), mental foramenin superior kortikal sınırının, mandibula alt kenarından geçen teğete olan uzaklığına oranıdır (Şekil 2.4).

2.3.4.1.3.2. *PMİ inferior (PMİİ)*

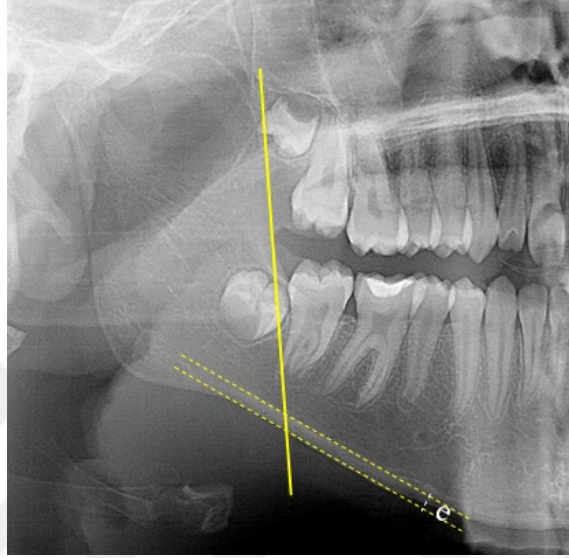
Mental indeksin (Mİ), mental foramenin inferior sınırının, mandibula alt kenarından geçen teğete olan uzaklığına oranıdır (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Panoramik Mandibular İndeks; PMİ superior (a/b), PMİ inferior (a/c)

2.3.4.1.5. Antegonial indeks (AI)

Antegonial indeks, mandibular ramusun anterior sınırından geçen teğet ile mandibulanın alt sınırına teğet geçen hattı dik kesen bölgedeki kortikal kemik kalınlığının ölçüsüdür (Şekil 2.6) (Ledgerton ve ark., 1999).



Şekil 2.6. Antegonial İndeks (e)

2.3.4.2. Fraktal analiz

2.3.4.2.1. Fraktal teriminin tarihçesi

Fraktal terimi parçalanmış ya da kırılmış anlamına gelen Latince "fractus" sözcüğünden türetilmiştir. Fraktal; matematikte, çoğunlukla kendine benzeme veya oransal kırılma özelliği gösteren karmaşık geometrik şekillerin ortak adıdır. Fraktal kavramı ilk olarak 1975'te Polonya asıllı matematikçi Benoit B. Mandelbrot tarafından ortaya atılmıştır. Fraktallar, Öklid (Euklides) geometrisindeki daire, kare, küre gibi basit şekillerden farklı olarak uzamsal açıdan düzensiz olguyu ve biçimi tanımlama yeteneğine sahiptir (Mandelbrot, 1982).

2.3.4.2.2. Fraktal geometri ve fraktal örnekleri

Fraktal geometri, geleneksel Öklid geometrisinin analiz edemediği diğer karmaşık nesneleri tanımlama yeteneği ile ön plana çıkmaktadır (Lopes & Betrouni, 2009).

Fraktal geometri hem doğadaki karmaşık nesnelerin yapısını hem de matematiksel bir nesne grubunu değerlendirmek için kullanılabilmektedir (Fazzalari & Parkinson, 1997). Bu iki grup, biyolojik fraktallar ve matematiksel fraktallar olarak bilinir. Matematiksel fraktallara örnek olarak Sierpinski Üçgeni (Şekil 2.7), Pascal Üçgeni, Koch Kar Tanesi, Ters Kar Tanesi ve Cantor Kümesi gösterilebilir. Eğrelti otu, tefoniler (Şekil 2.8), mağara sarkıtları (Şekil 2.9), karnabahar ve bulutlar ise doğanın fraktal örnekleridir (Heymans ve ark., 2000).



Şekil 2.7. Sierpinski Üçgeni



Şekil 2.8. Tafoni, Salt Point State Park, Sonoma County, Kaliforniya



Şekil 2.9. Mağara sarkıtları, Balıca Mağarası, Tokat

2.3.4.2.3. Fraktalların temel özellikleri

Kendine benzer bir cisimde cismi oluşturan parçalar ya da bileşenler cismin bütününe benzer. Düzensiz ayrıntılar ya da desenler giderek küçülen ölçeklerde yinelenir ve tümüyle soyut nesnelerde sonsuza değin sürebilir; öyle ki, her parçanın her bir parçası büyütüldüğünde, yine cismin bütününe benzer (Mandelbrot, 1982). Buna ‘kendine benzerlik kuralı’ denmektedir (Geraets & Van Der Stelt, 2000).

Matematiksel fraktaller farklı ölçeklerde incelendiğinde birbirlerine benzer özellikler sergileyen izotropik yapılardır. Trabeküler kemik, pulmoner dallanma gösteren akciğerler gibi doğal ve biyolojik fraktaller ise anizotropik yapıda olup farklı gözlem şartlarında farklı özellikler sergilerler. Biyolojik fraktallar sınırlı bir ölçekte kendine benzeme özelliği gösterirler (Sánchez & Uzcátegui, 2011).

Fraktaller kendilerini sonsuza kadar tekrar ettikleri için çevrelerinin tam manasıyla ölçülmesi mümkün değildir. Fraktallar farklı ölçeklerden görüntülendiğinde yapıların uzunluk ve alanları değişmektedir. Ölçek büyüdükçe ölçümlerin değeri artmaktadır (Güleç ve ark., 2019b).

2.3.4.2.4. Fraktal analiz ve fraktal boyut

Fraktalların belirleyici bir özelliği, fraktal boyut (FB) olarak adlandırılan matematiksel bir parametrelerinin olmasıdır. Mandelbrot bu parametreyi Hausdorff boyutu ile denk tutmaktadır. Hausdorff boyutu, nesne içerisindeki birbirine benzeme özelliği gösteren toplam desen sayısı (N) ile bu desenlerin birbirlerine benzeme oranının (r) resiprokali arasındaki logaritmik oran ile belirlenmektedir. Bir geometrik nesnenin topolojik boyutu, o geometrik objeyi parçalara ayırmak için kullanılan diğer geometrik nesnelerin topolojik boyutundan bir fazladır. FB, Öklidçi şekillerin topolojik boyutlarına eşit, fraktallar için topolojik boyutlarından büyüktür (Mandelbrot, 1982).

$$HB = \ln(N) / \ln(1/r)$$

HB: Hausdorff boyutu, N: Toplam desen sayısı, r: Desenlerin birbirlerine benzeme oranı

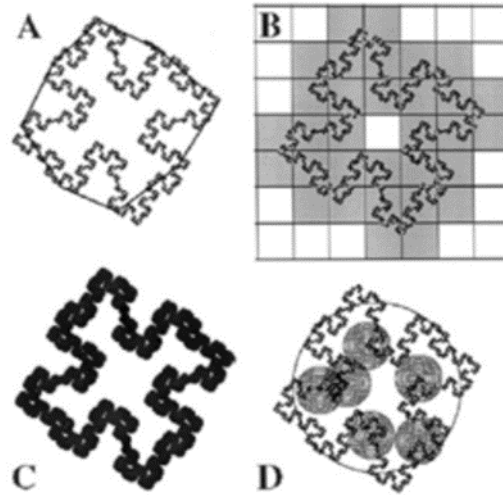
Öklid'te tamsayı (nokta sıfır boyutlu, çizgi 1 boyutlu, kare 2 boyutlu ve küp 3 boyutlu) kullanılırken, FB'ler tipik olarak kesirli sayılardır, ancak tam sayı değerleri de alabilir. Bu ondalıklı değerler şekillerin, nesnelerin karmaşıklık düzeyleri hakkında bilgi verebilmektedir. Öklid geometrisindeki klasik şekillerin topolojik boyutları sabit olup, yapının karmaşıklığı hakkında detay vermemektedir (Lopes & Betrouni, 2009).

Fraktal analiz, integral boyut ile ifade edilemeyen kompleks yapı ve şekillerin niceliksel olarak tanımlanmasını mümkün kılan matematiksel bir metottur. Sayısal olarak FB ile ifade edilmektedir. FB formülü, parça sayısını ve bir büyütme ölçeğini dikkate alır. Matematiksel olarak, $D = \log n / \log \varepsilon$ ile ifade edilir, burada N parça sayısıdır ve ε tanımlanmış ölçektir (Cross, 1997). Genel olarak FB'nin yüksek olması yapının daha karmaşık, FB'nin düşük olması da yapının daha basit internal düzene sahip olduğu manasına gelmektedir (Güleç ve ark., 2019b).

2.3.4.2.5. Fraktal boyutun hesaplanmasında kullanılan yöntemler

FB hesabı için kullanılan yöntemler genel olarak iki ana grupta toplanabilir; FB'yi belirlenen iki nokta arasındaki mesafe ölçümüne bağlı olarak hesaplayan yöntemler ve FB'yi hacim ölçümüne bağlı olarak hesaplayan yöntemler (Güleç ve ark., 2019b).

Mesafe ölçümüne bağlı yöntemde görüntü sınırındaki noktalar arası mesafe ölçülür. Bu teknikte, pikselin bir kenarı uzunluk birimi olmaktadır. Mesafe ölçümüne bağlı FB hesabı yapılan yöntemler arasında Richardson metodu, kutu sayma metodu ve dilatasyon metodu (piksel genişletme metodu) yer almaktadır (Şekil 2.10) (Smith ve ark., 1996).

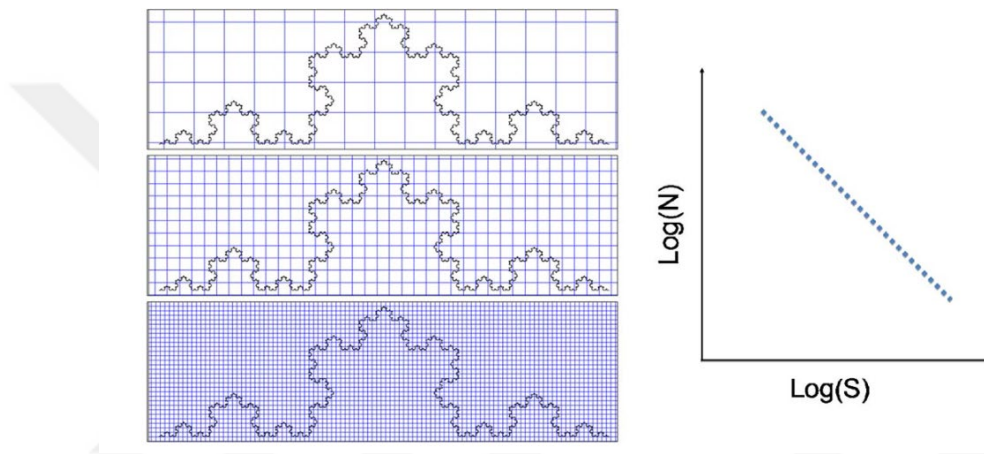


Şekil 2.10. FB hesabında kullanılan yöntemler. A. Richardson metodu, B. Kutu sayma metodu, C. Piksel genişletme metodu, D. FB hesabını hacim ölçümüne göre yapan yöntem (Smith ve ark., 1996)

Hacim ölçümüne bağlı yöntemde çeşitli çaptaki daireler rastgele dizilerek görüntü sınırında ortalılır ve dairelerin içerisindeki görüntü sınırına ait pikseller sayılır. Teknikte, piksellerin çevresi hacim birimi haline gelir. Kutu sayma yönteminin bir çeşidi

olan hacim ölçümüne bağlı yöntem, kum havuzu ‘sandbox’ veya kümülatif-hacim yöntemi olarak da adlandırılmaktadır (Smith ve ark., 1996).

FB’yi ölçmek için kullanılan yöntemlerde genel olarak uygulanan basamakların logaritmik ölçekte grafiği çizilir ve elde edilen değerlere uygun olarak bir doğru çizilir. Çizilen doğrunun eğimi yapının FB’yi verir (Şekil 2.11) (Lopes & Betrouni, 2009; Smith ve ark., 1996; Sánchez & Uzcátegui, 2011).



Şekil 2.11. FB’yi belirlemek için kullanılan kutu sayma yöntemi. Çizginin uzunluğunu ölçmek için farklı S boyutundaki karolar kullanılır. Bu, hattı kaplamak için gereken N, karo sayısına göre hesaplanır. N değeri seçilen S boyutuna bağlıdır. FB, S'nin logaritmasının bir fonksiyonu olarak N'nin logaritmasının bir grafiğinin eğiminden elde edilir (Sánchez & Uzcátegui, 2011)

2.3.4.2.6. Diş hekimliğinde fraktal boyut analizi

Osteoporoz, talasemi, Sjögren sendromu, hiperparatiroidi, orak hücreli anemi, çölyak hastalığı, diyabet, osteogenezis imperfekta, kronik böbrek hastalıkları gibi sistemik hastalıklarda fraktal boyut analizinden faydalanan çalışmalar bulunmaktadır (Sánchez & Uzcátegui, 2011). Bayrak ve ark. (2019) yaptıkları bir araştırmada talasemi major hastalarında FB değerini sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük bulmuştur. Chikui ve ark. (2009) Sjögren sendromunun karakteristiği olan hipoeoik

alanların ve ekojenik kontur çizgilerinin karmaşıklığını değerlendirmek için FA kullanmıştır. Demirbaş ve ark. (2008) orak hücre anemisi olan hastalarda panoramik radyografilerde FB’de azalma bildirmiştir. 20 yaş altı orak hücreli anemi hastaları sağlıklı kontrollere göre daha düşük FB değerleri göstermiştir. Apolinario ve ark. (2016) farklı tipte osteogenez imperfekta (OI) olan çocukların dental panoramik radyografilerinde (DPR) pamidronat (PAM) tedavisinin etkisini doğrulamak için bir araştırma yapmışlardır. PAM tedavisinden sonra OI olan çocuklarda kortikal kemiğin FB'sinde artış gözlemlemişlerdir. Coşgunarslan ve ark. (2021) kronik böbrek hastalarının FB değerlerini sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulmuştur. Genel olarak, literatürde, osteoporotik değişiklik olan olgularda trabeküler kemiğin FB değerleri daha düşük bulunmuştur.

Ağız, diş ve çene cerrahisi alanında; dental implantlar, ortognatik cerrahi, kist-tümör operasyonları, apikal rezeksiyon gibi işlemler sonrası tedavi ve iyileşmeyi izleme amacıyla fraktal boyut analizinden yararlanılabilmektedir (Sánchez & Uzcátegui, 2011). İmplant cerrahisi öncesi ve sonrasında alınan panoramik radyografiler fraktal boyut analizi ile incelendiğinde, implant çevresindeki kemiğin FB’sindeki artışın osteoentegrasyonun başarılı olduğu ve trabeküler kemiğin iyileştiği yönünde korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (Lee ve ark., 2010). Heo ve ark. (2002) bilateral sagittal splint ramus osteotomisi planlanan 35 hastanın takip radyograflarında yapılan fraktal boyut analizi sonucunda FB’de artış gözlenmesini, osteotomi sahasındaki iyileşme neticesinde trabeküler kemik mimarisinin operasyon zamanından daha karmaşık hale geldiği şeklinde yorumlamıştır.

Literatürde tedavi ve iyileşmeyi izleme amacıyla kök kanal tedavisi ve diş eti hastalıklarının tedavisi sonrası fraktal boyut analizi sıklıkla kullanılmaktadır (Güleç ve

ark., 2019b). Chen ve ark. (2005) kök kanal tedavisinden 3 ay sonra alınan radyograflarda, kök kanal tedavisinden önce alınan radyograflara göre anlamlı ölçüde FB artışı olduğunu tespit etmişlerdir. Fraktal boyut analizinin kök kanal tedavisinden sonra periapikal trabeküler kemikteki değişikliklerin erken saptanmasında kullanılabileceğini vurgulamışlardır.

Dental materyal analizi, çürük tayini, TME bozuklukları, oral kanserler, diş doku analizi, gibi konularda da fraktal boyut analizi yapılan çalışmalar mevcuttur (Güleç ve ark., 2019b). Oshida ve ark. (1993) kumlanma yapılmış metal yüzeylerinin alüminyum oksit parçacıklarından nasıl etkilendiğini incelemişler, yüzeyin FB değerlerine bakarak alüminyum oksit kullanılan materyallerde optimal çalışma süresini belirlemişlerdir. Margaritescu ve ark. (2010) dilin lenfatik damarları üzerinde yaptıkları fraktal boyut analizi sonucunda, skuamöz hücreli karsinomlu olgularda normal dokuya göre FB'un daha yüksek olduğunu tespit etmişler, fraktal boyut analizi yardımıyla normal, premalign ve tümöral doku arasında ayrım yapılabileceğini belirtmişlerdir. Gutierrez ve ark. (2005) mine partikülleri üzerinde çalışmışlar, çürük risk düzeyi farklı olan grupların FB değerlerinin de farklı olduğunu tespit etmişlerdir. Bu farklılığı, hidroksiapatit kristalleri arasındaki gözeneklerde var olan organik madde miktarındaki farklılığa bağlamışlardır.

3. MATERYAL METOT

3.1. ETİK ONAY

2020-2021 yılları arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı'nda yürütülen bu tez çalışmasının bilimsel etik kurallara uygunluğu, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (20- KAEK-215). (EK-1)

3.2. ÇALIŞMA TİPİ

Bu çalışma, mandibular indeksler ve fraktal boyut analizi parametrelerinin hesaplanması amacıyla Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi arşivinde bulunan panoramik radyografilerin kullanıldığı tek merkezli kesitsel retrospektif bir çalışmadır.

3.3. ÇALIŞMA DİZAYNI

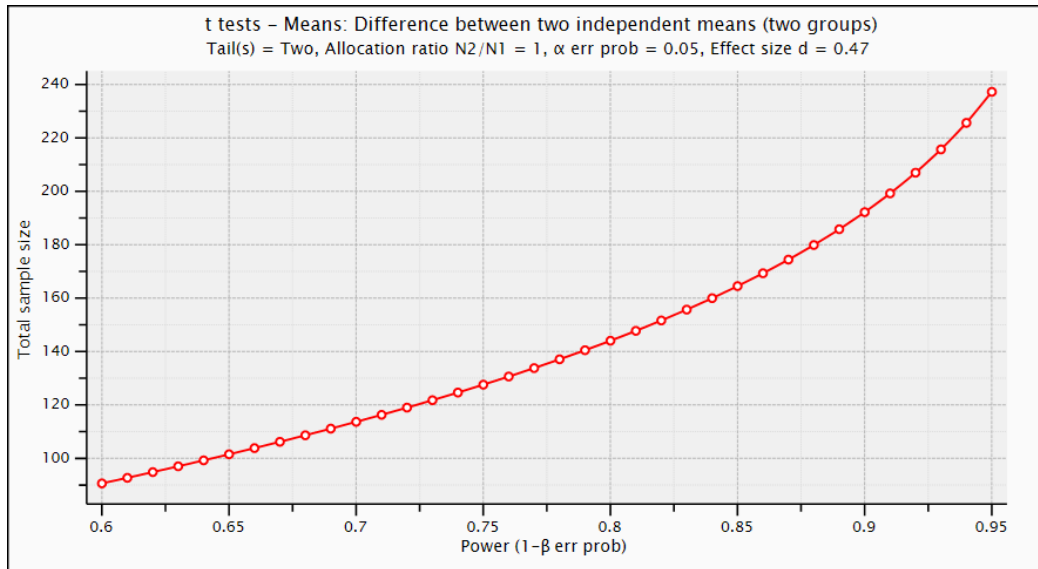
Bu tez çalışması Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı'na muayene veya tedavi amacıyla başvurmuş çocuklardan teşhis amacıyla alınmış panoramik radyografiler üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmada, çocukların Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı'nda bulunan panoramik röntgen cihazı Scanora (Soredex, Orion Corporation, Helsinki, Finland) ile alınan radyografik görüntüleri kullanılmıştır.

AAA'da kemik mineral yoğunluğunu ve kemik oluşumunu değerlendiren yazarların çoğu, AAA hastalarının daha düşük seviyelerde kemik mineral yoğunluğu ve diğer kemik oluşumu belirteçlerine sahip olduğunu belirtmişlerdir (Yıldırım ve ark.,

2009; Duzova ve ark., 2004; Suyani ve ark., 2008). Test edilecek sıfır hipotezi, AAA'lı çocuklar ile sağlıklı popülasyon arasında kemik dansitesinde fark yoktur şeklindedir. Bu tez çalışmasında, panoramik radyografi üzerinden mandibular indeksler (MKİ, Mİ, PMİ) ve FB analizi yöntemiyle AAA hastaları ile sağlıklı popülasyon arasında kemik dansitesinde farklılık bulunmadığına dair sıfır hipotezini test etmek amaçlandı.

3.4. ÇALIŞMANIN GÜÇ ANALİZİ

Veriler toplanmadan önce örneklem büyüklüğünü tahmin etmek için G * Power 3.1.9.2 (Franz Faul, Christian- Albrechts-Universität, Kiel, Almanya) ile güç analizi yapıldı. Örneklem büyüklüğü; %95 güven aralığında, 0.05 anlamlılık seviyesinde, etki büyüklüğü (d) 0.47 olarak hesaplandığında toplam 238 çocuğun panoramik radyografisi ile çalışılması gerektiği belirlendi (Şekil 3.1) (Bayrak ve ark., 2020). Kayıplar göz önüne alınarak 248 çocuğun radyografisi çalışmaya dahil edildi. Gözlemci-içi güvenilirlik için 1 ay sonra ölçümlerin %25'i tekrarlandı.



Şekil 3.1. Çalışmanın güç analizi

3.5. ÇALIŞMA VE KONTROL GRUPLARININ OLUŞTURULMASI

3.5.1. Çalışma Grubunun Oluşturulması

Çalışmamızın hasta grubu, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Çocuk Diş Hekimliği kliniğine başvurmuş; Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Bilimler Bölümü, Pediatri Anabilim Dalı tarafından tanısı onaylanan AAA hastası çocuklardan oluşturulmuştur.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri;

1. Retrospektif tarama sonucu AAA tanısı olan hastalar arasından Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi hastane bilgi yönetim sisteminden AAA tanıları teyit edilerek doğrulanan hastalar
2. 5-15 yaş arası düzenli kolşisin tedavisi gören (1 mg/kg doz) AAA hastası çocuklar
3. Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı Kliniği'nde muayenesi tamamlanmış olmak ve Scanora (Soredex, Orion Corporation, Helsinki, Finland) cihazı ile çekilmiş ve değerlendirmeye uygun panoramik radyografin bulunması
4. Panoramik radyografilerde mandibulanın inferior korteksinin ve mental foramenin izlenebiliyor olması
5. Her iki mandibular kondilin sınırlarının net olarak izlenebildiği panoramik radyografisi olması
6. Geçirilmiş travma öyküsü olmaması

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri;

1. Belirlenen yaş aralığı dışında kalan bireyler
2. Maksillofasial bölgede kist /tümör gibi patoloji varlığı
3. Geçirilmiş ya da geçirilmekte olan ortodontik tedavi hikayesi
4. Dental panoramik radyografide (DPR) artefaktlar, pozisyonlandırma hataları, mental foramenin izlenememesi vb. nedenlerden dolayı görüntü kalitesinin sağlıklı incelemeye imkan vermemesi durumlarında
5. Dosya kayıtlarında özellikle kemik metabolizmasına etki edebilecek bir sistemik rahatsızlığının (hiperparatiroidizm, hipoparatiroidizm, gastrointestinal hastalıklar, Paget hastalığı, romatoid artrit vb.) bulunduğu belirlenen hastalar
6. Maksillofasiyal bölgede travma ve rekonstrüksiyon öyküsü olan hastalar
7. Mandibulada cerrahi öyküsü olan hastalar

3.5.2. Kontrol Grubunun Oluşturulması

Çalışmamızın kontrol grubu, 2015-2021 yılları arasında herhangi bir nedenle Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Çocuk Diş Hekimliği kliniğine başvurmuş; kemik trabekülasyonunu etkileyen sistemik hastalığı bulunmayan sağlıklı çocuklardan oluşturulmuştur. Kontrol grubu cinsiyet ve yaş olarak çalışma grubuna benzer özellikte olacak şekilde seçilmiştir.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri;

1. Cinsiyet ve yaş kriterleri hasta grubuna uygun 5-15 yaş arası hastalar
2. Sistemik olarak sağlıklı olmak (özellikle kemik metabolizmasını etkileyen Paget hastalığı, hiperparatiroidizm, hipoparatiroidizm, osteomalazi, renal osteodistrofi, diyabet, romatoid artrit, ankilozan spondilit, osteogenezis imperfekta, osteoporoz

gibi osteodistrofik hastalıkların bulunmaması, bifosfanat türü ilaçlar gibi kemik metabolizmasını etkileyecek ilaç kullanılmamış olması)

3. Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı Kliniği'nde muayenesi tamamlanmış olmak ve Scanora (Soredex, Orion Corporation, Helsinki, Finland) cihazı ile çekilmiş ve değerlendirmeye uygun panoramik radyografin bulunması
4. DPR'de mandibulanın inferior korteksinin ve mental foramenin izlenebiliyor olması
5. Her iki mandibular kondilin sınırlarının net olarak izlenebildiği panoramik radyografin olması
6. Geçirilmiş travma öyküsü olmaması

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri;

1. Maksillofasial bölgede kist /tümör gibi patoloji varlığı
2. Geçirilmiş ya da geçirilmekte olan ortodontik tedavi hikayesi
3. DPR'de artefaktlar, pozisyonlandırma hataları, mental foramenin izlenememesi vb. nedenlerden dolayı görüntü kalitesinin sağlıklı incelemeye imkan vermediği durumlarda
4. Dosya kayıtlarında özellikle kemik metabolizmasına etki edebilecek bir sistemik rahatsızlığının (hiperparatiroidizm, hipoparatiroidizm, gastrointestinal hastalıklar, Paget hastalığı, romatoid artrit vb.) bulunduğu belirlenen hastalar
5. Maksillofasiyal bölgede travma ve rekonstrüksiyon öyküsü olan hastalar
6. Mandibulada cerrahi öyküsü olan hastalar
7. İskelet metabolizmasını etkileyen ilaç kullanımı

3.6. RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME

Panoramik radyografilerinin tümü Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş Çene Radyolojisi Anabilim Dalında, aynı cihazda (Soredex, Cranex Novus, Tuusula, Finlandiya), çekim parametreleri ortalama 70 kVp, 10 mA, 8 saniye olacak şekilde çekilen radyografilerden seçilmiştir. Bu röntgen cihazı ile elde edilmemiş olan radyograflar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi veritabanında bulunan ve analiz için kullanılacak olan panoramik radyografiler, MetaSoft sisteminden/Planmeca Romexis 3.8.3 (Helsinki, Finlandiya) programından 8 bit derinliğinde yüksek çözünürlüklü ‘jpeg’ formatında dışarı aktarılmıştır.

Alınan panoramik görüntülerde kondilin, mandibulanın, kortikal kemik sınırlarının ve mental foramenin tam olarak izlenebildiği, ölçülecek sahalarda artefakt ve distorsiyonun bulunmadığı görüntüler ölçüm için değerlendirilmiştir.

3.7. MANDİBULAR İNDEKSLER

Tüm dijital görüntülerde ölçümler, Image J (ImageJ 1.38, NIH Maryland, MD, USA) programı üzerinde yapıldı. Mandibular indekslerden MKİ, Mİ ve PMİ kullanıldı. Mİ, PMİ’yi içeren analizler dijital panoramik görüntüler üzerinde, mandibulanın sol ve sağ için ayrı ayrı yapıldı. Her iki taraf ölçümlerinin aritmetik ortalaması hesaplanarak veriler kaydedildi.

3.7.1. Mandibular İndeks Ölçümleri

Mandibular indekslerden mandibular kortikal indeks (MKİ), mental indeks (Mİ) ve panoramik mandibular indeks (PMİ) seçilerek ölçümler yapıldı. Kalibrasyon için alt

mandibular santral dişlerinin mesio-distal genişliği ölçülen bir hastadan alınan panoramik radyografi kullanıldı.

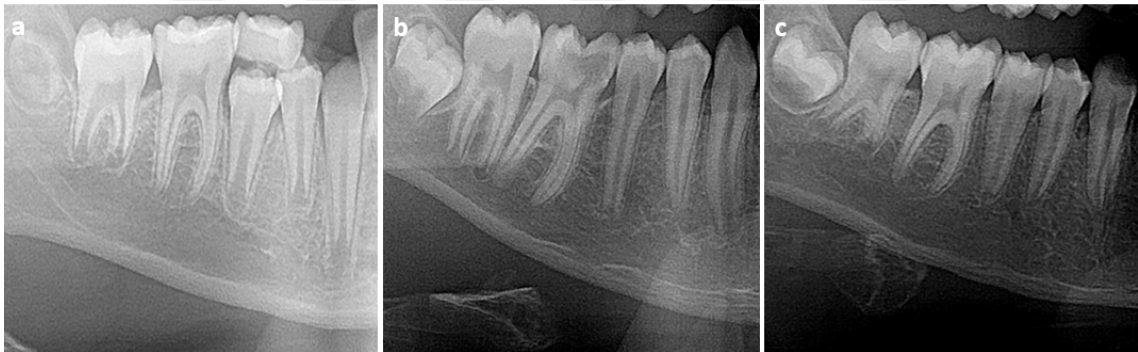
3.7.1.1. Mandibular kortikal indeks (MKİ)

MKİ, Klemetti ve ark. (1994) tarafından açıklanan yöntem baz alınarak ölçüldü. Bu indekse göre her iki tarafta mental foramenin distalinde kalan mandibular kortikal kemiğin morfolojisi aşağıdaki kriterlere göre üç sınıfa ayrıldı:

Tip 1: Korteksin sınırları net ve düzgündür. (Şekil 3.2.a)

Tip 2: Uni/bilateral olarak endosteal sınırda rezorpsiyonlar-yarım ay biçiminde görülen defektler ve tabakalaşma (1-3 adet) görülmektedir. (Şekil 3.2.b)

Tip 3: Endosteal kenar belirgin şekilde poröz olarak görülmektedir. (Şekil 3.2.c)

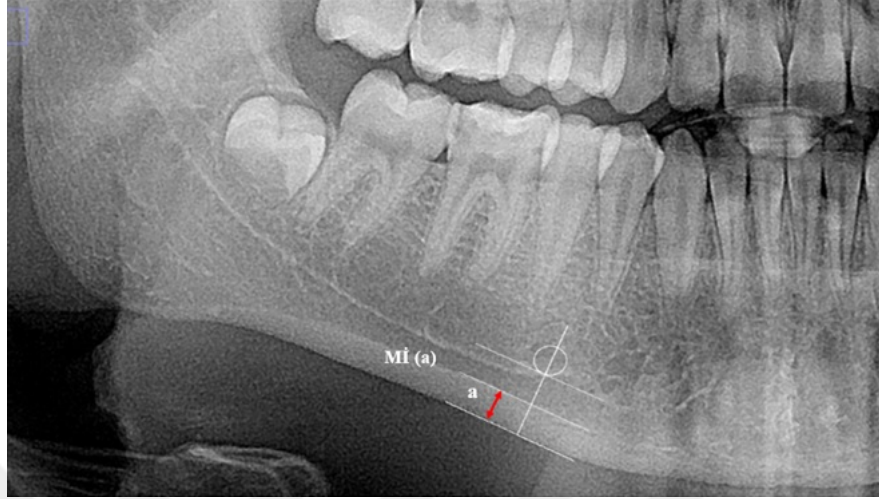


Şekil 3.2. a) Mandibular kortikal indeks Tip 1, b) Mandibular kortikal indeks Tip 2, c) Mandibular kortikal indeks Tip 3

3.7.1.2. Mental indeks (Mİ)/ Mandibular kortikal genişlik (MKG)

Mİ ölçümleri Benson ve ark. (1991) ve Ledgerton ve ark. (1999) tarafından tanımlanan tekniğe göre yapılmıştır. Mental foramenin orta noktasından geçerek mandibulanın alt sınırını belirleyen teğetle dik oluşturan doğru üzerindeki kortikal kemik

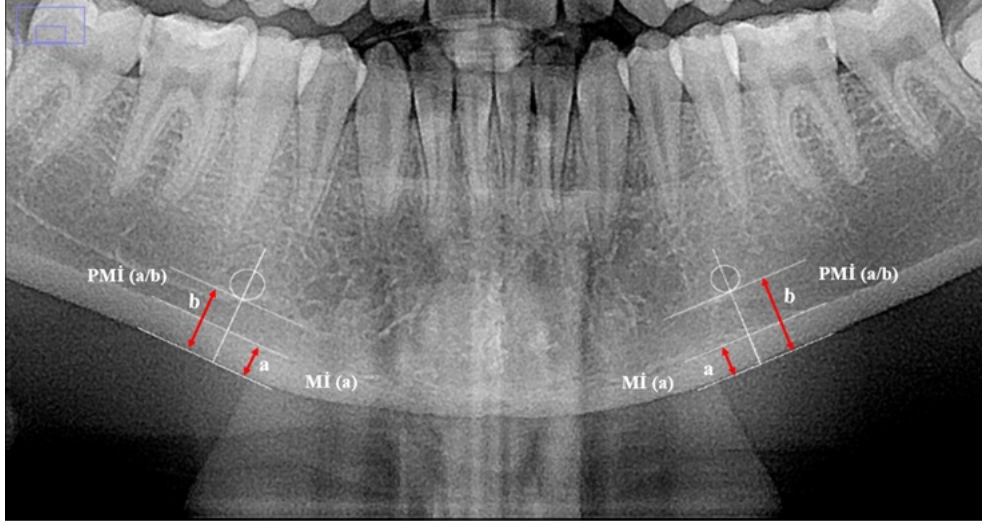
kalınlığı ölçüldü. Sağ ve sol bölgelerde yapılan ölçümler ayrı ayrı ve ortalamaları alınarak değerlendirilmek üzere kaydedildi (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Mental indeks ölçümü

3.7.1.3. Panoramik mandibular indeks (PMİ)

Panoramik mandibular indeks analizi, Benson ve ark. (1991) ve Ledgerton ve ark. (1999) tarafından belirtilen yöntemle göre ölçüldü. Mİ ölçümünün yapılmasının ardından PMİ inferior analizleri yine bu ölçümde kullanılan teğet ve dikmeler üzerinden gerçekleştirildi. Mental indeksin, foramen mentalenin orta noktasından mandibulanın alt sınırını belirleyen teğete olan uzaklığının oranı hesaplandı. Sağ ve sol mandibulada yapılan ölçümler incelenmek üzere kaydedildi (Şekil 3.4).



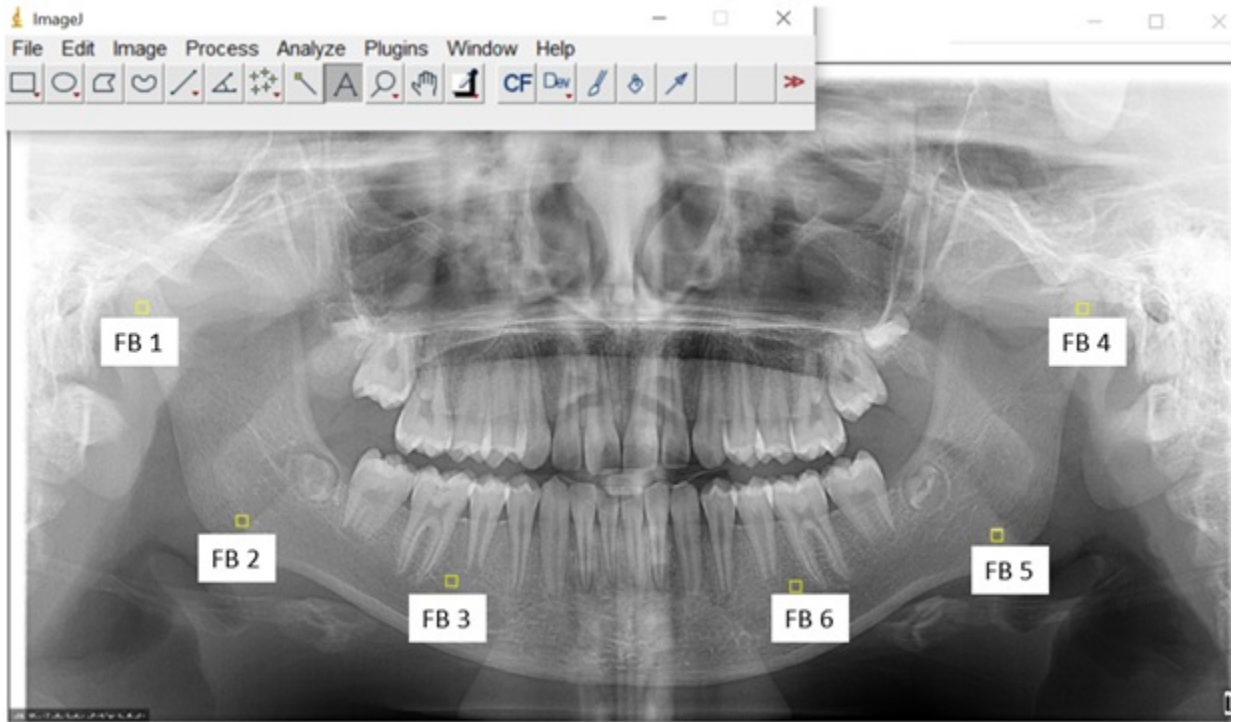
Şekil 3.4. Panoramik mandibular indeks ölçümü

3.8. FRAKTAL BOYUT ANALİZİ

Elde edilen tüm panoramik görüntülerin fraktal boyut analizi ile değerlendirilebilmesi için kamu kullanımına açık bir görüntü analiz yazılımı olan ImageJ (1,52p) (National Institutes of Health, Bethesda, MD) programı kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan program internet üzerinden <https://imagej.nih.gov/ij/download.html> adresinden indirilmiştir. Tüm analiz işlemleri aynı kişi tarafından ve aynı kişisel bilgisayarda gerçekleştirilmiştir. FB analizi, kutu sayma metodu ile White ve Rudolph (1999) tarafından tanımlanan yöntem temel alınarak gerçekleştirilmiştir.

FB analizi yapılması için her bir hastada;

1. Sağ ve sol mandibular kondil bölgesinden 25 x 25 piksel
2. Sağ ve sol mandibular angulus bölgesinden 25 x 25 piksel
3. Sağ ve sol mandibular ikinci premolar ve molar bölgesinden (dişlerin periodonsiyumlarını ve mandibular kanalı içermeyecek şekilde) 25 x 25 piksel boyutlarında olacak şekilde toplamda 6 adet ilgili bölge (ROI) seçilmiştir (Şekil 3.5).

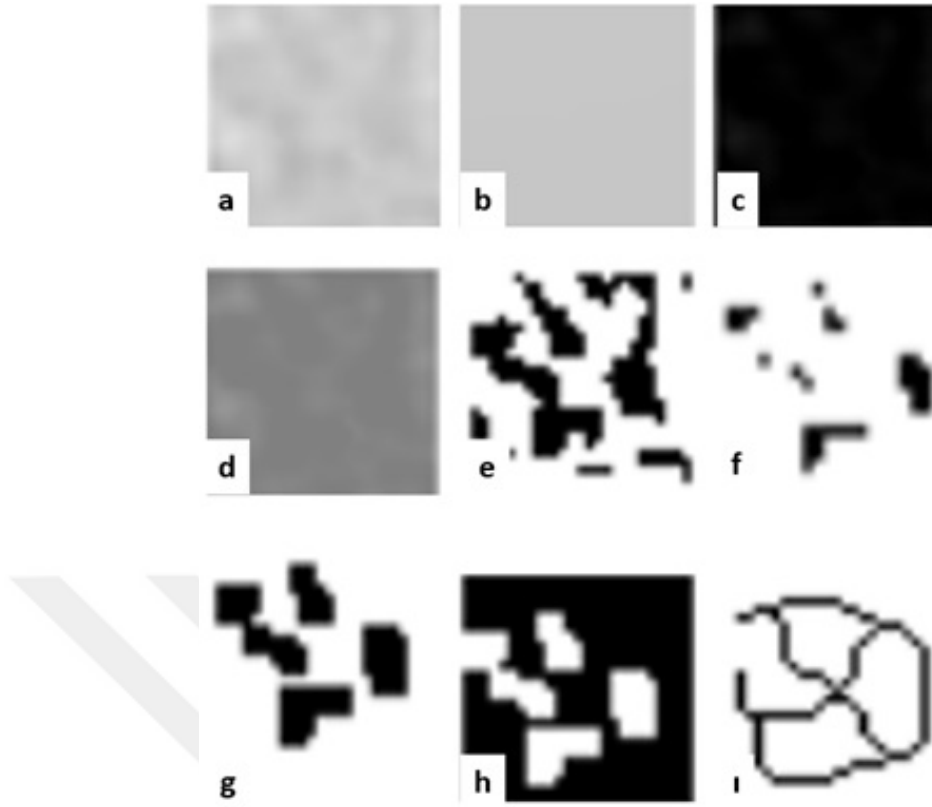


Şekil 3.5. Belirtilen ROI'lerin program üzerinde seçilmesi

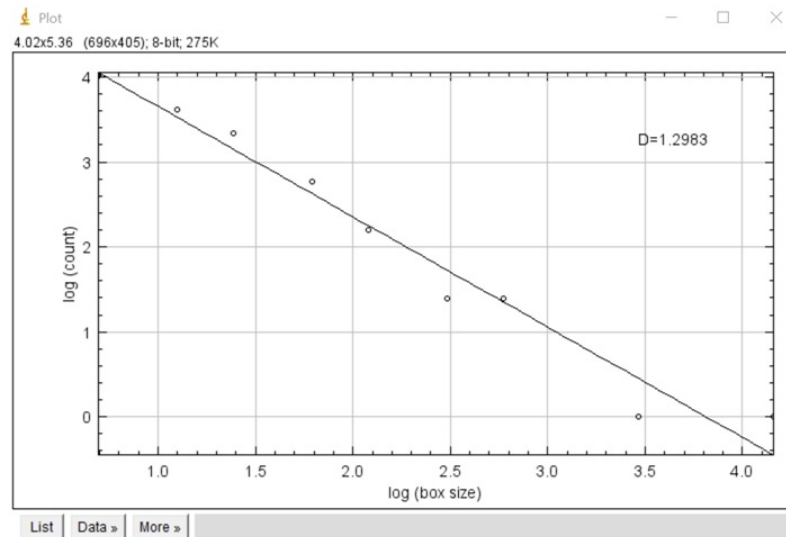
FB analizi işlem basamakları;

1. ROI seçimi: Hasta ve kontrol grubuna ait bireylerin 'peg' formatındaki görüntüleri, ImageJ v1.52a programında açılarak 25 x 25 piksel boyutlarında kare şekilli ROI elde edildi. Seçilen ROI kesilerek 'jpeg' formatında kaydedilip duplike edildi (Şekil 3.6.a).
2. Duplike edilmiş görüntüye Gaussian filtresi ($\sigma=35$ piksel) uygulanarak görüntüdeki kemik kalınlığı farklılıkların ve kemiği örten yumuşak doku varlığının neden olduğu yüksek ve orta derecedeki parlak alanlar bulanıklaştırıldı. Bu adım, tüm küçük ve orta ölçekli yapıları kaldırır ve sadece büyük densite farklılıklarının kalmasını sağlar (Şekil 3.6.b).
3. 'Subtraction' işlemi uygulanarak bulanık görüntü orjinal görüntü üzerinden çıkarıldı (Şekil 3.6.c).

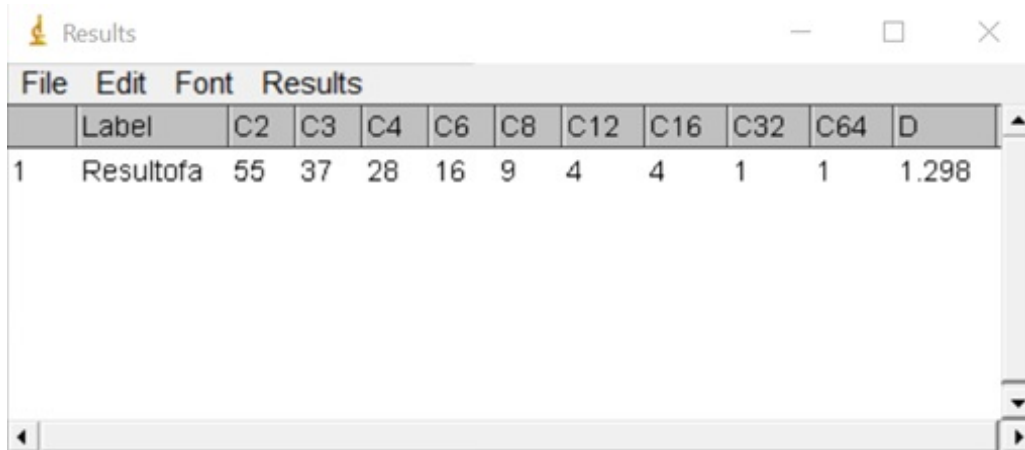
4. 'Add' uygulaması ile elde edilen görüntüye tüm piksel konumlarında 128 gri değeri eklendi (Şekil 3.6.d).
5. 'Threshold' seçeneği ile görüntü 128 parlaklık değerinde eşiklenerek siyah ve beyaz olacak şekilde iki renkli görüntüye dönüştürüldü. Böylece kemik iliği ve trabeküler yapının ana hatları ayırt edilebilir hale geldi. Elde edilen iki renkli görüntüdeki siyah alanlar trabeküler kemiği simgeler (Şekil 3.6.e).
6. 'Erode' seçeneği ile görüntüdeki gürültü azaltıldı (Şekil 3.6.f).
7. 'Dilate' seçeneği ile mevcut alanlar genişletildi (Şekil 3.6.g).
8. 'Invert' seçeneği ile beyaz alanlar siyaha, siyah alanlar beyaza çevrildi. Oluşan görüntüde beyaz alanlar trabeküler kemiği, siyah alanlar kemik iliğini ifade eder (Şekil 3.6.h).
9. 'Skeletonize' işlemi ile, görüntü üzerinde yalnızca piksellerin merkezi çizgisi kalana kadar aşındırılarak, trabeküler kemiğin ana hatları belirlendi. İskeletleştirilmiş görüntülerde iskelet yapısı kemik örüntüsünü ve iskelet dışı yapı kemik iliğini temsil etmektedir (Şekil 3.6.ı).
10. 'Analyze' seçeneği kullanılarak 'Fractal Box Count' alt seçeneği ile mevcut görüntü, boyutları 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 32, 64 piksel olan karelere ayrılır. Her farklı boyuttaki pikseller için, trabeküllerin bulunduğu kareler ve görüntüdeki toplam kare sayısı hesaplanır. Bu değerlerin, logaritmik ölçekte grafiği çizilir. Oluşan grafikteki noktaların konumuna en iyi uyan eğri çizilir (Şekil 3.7). Eğrinin doğrusal regresyonunun negatif eğimi ile yapının karmaşıklık derecesini gösteren FB değeri belirlendi (Şekil 3.8).



Şekil 3.6. FB analiz aşamaları. (a) Duplike ROI görüntüsü (b) Bulanıklaştırma (c) Bulanık görüntünün orijinal görüntüden çıkarılması (d) 128 gri tonu ekleme (e) 128 eşik değeri ile iki renkli görüntüye dönüştürme (f) Aşındırma işlemi (g) Genişletme işlemi (h) Tersine çevirme işlemi (i) Ana hatların iskeletsel olarak belirlenmesi



Şekil 3.7. Elde edilen değerlerin logaritmik ölçekte grafiği ile FB ‘D’ değeri



The screenshot shows the 'Results' window in ImageJ. The window has a menu bar with 'File', 'Edit', 'Font', and 'Results'. Below the menu bar is a table with the following data:

	Label	C2	C3	C4	C6	C8	C12	C16	C32	C64	D
1	Resultofa	55	37	28	16	9	4	4	1	1	1.298

Şekil 3.8. ImageJ yazılımında FB kutu sayma sonuç penceresi

3.9. İSTATİKSEL ANALİZ

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Gruplara göre kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. İkili gruplara göre normal dağılan verilerin karşılaştırılmasında Bağımsız iki örnek t testi ve normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grup içi normal dağılan iki bağımlı değişkenin karşılaştırılmasında Eşli iki örnek t testi ve normal dağılmayan bağımlı değişkenlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. Normal dağılmayan veriler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon katsayısı kullanıldı. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama $\pm$ s. sapma ve ortanca (minimum–maksimum) şeklinde kategorik veriler ise frekans (yüzde) olarak sunuldu. Önem düzeyi $p < 0,050$ olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK VERİ BULGULARI

Çalışmaya 124 AAA'lı (çalışma grubu) ve 124 sağlıklı (kontrol grubu) olmak üzere toplam 248 çocuk dahil edildi. Gruplara göre hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,973$). Çalışma grubunun yaş ortalaması 9,73 iken kontrol grubunun yaş ortalaması 9,72 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre cinsiyetin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=1,000$). Çalışma grubunun %46'sı ve kontrol grubunun %46'sı kız olarak bulunmuştur (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Demografik özelliklerin incelenmesi

	Çalışma (AAA)	Kontrol (Sağlıklı)	Test istatistiği	p
Yaş	9,73 $\pm$ 2,51 9,71 (5,25- 14,66)	9,72 $\pm$ 2,42 9,75 (5,91- 14,83)	t=0,034	0,973
Cinsiyet				
Kız	57 (46)	57 (46)	$\chi^2=0,000$	1,000
Erkek	67 (54)	67 (54)		

χ^2 : Ki-kare test istatistiği, t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği, ortalama $\pm$ s. sapma, ortanca (minimum–maksimum), frekans (yüzde)

4.2. GÖZLEMCI-İÇİ GÜVENİLİRLİK KATSAYILARI

Araştırmamızda yer alan her iki gruba ait ölçümlerdeki tekrarlanabilirliği değerlendirmek için, örneklem büyüklüğünün rastgele seçilmiş %25'inin panoramik röntgen üzerinden mandibular indeks ve FB ölçümleri aynı araştırmacı tarafından bir ay arayla tekrarlanmıştır.

FB sağ ve sol kondil değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı iyi düzeyde bir uyum vardır (ICC=0,638; $p<0,001$). FB sağ ve sol angulus değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı iyi düzeyde bir uyum vardır (ICC=0,644; $p<0,001$). FB sağ ve sol

interdental değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde bir uyum vardır (ICC=0,593; $p<0,001$). Mİ sağ ve sol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı çok iyi düzeyde bir uyum vardır (ICC=0,916; $p<0,001$). PMİ sağ ve sol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı iyi düzeyde bir uyum vardır (ICC=0,627; $p<0,001$). MKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı iyi düzeyde bir uyum vardır (ICC=0,703; $p<0,001$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Sınıf içi korelasyon katsayıları

	ICC (%95 CI)	p
MKİ	0,703 (0,508 - 0,821)	<0,001
Mİ	0,916 (0,86 - 0,949)	<0,001
PMİ	0,627 (0,381 - 0,775)	<0,001
FB Kondil	0,638 (0,4 - 0,782)	<0,001
FB Angulus	0,644 (0,41 - 0,786)	<0,001
FB İnterdental	0,593 (0,325 - 0,755)	<0,001

ICC: sınıf içi korelasyon katsayısı

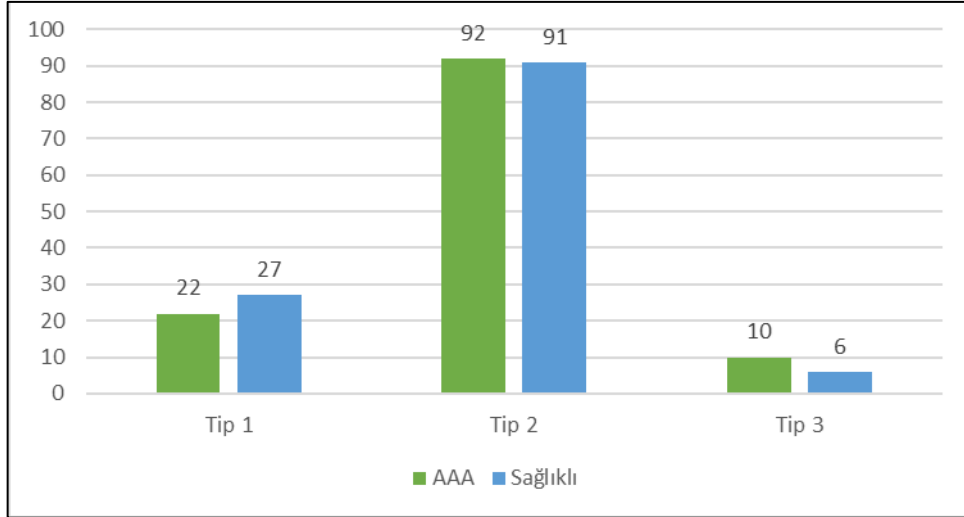
4.3. MANDİBULAR İNDEKS BULGULARI

Gruplara göre MKİ tiplerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,469$) (Tablo 4.3) (Şekil 4.1).

Tablo 4.3. MKİ tiplerinin gruplar arasında karşılaştırılması

	Çalışma (AAA)	Kontrol (Sağlıklı)	Test istatistiği	p
MKİ				
Tip 1	22 (17,7)	27 (21,8)	$\chi^2=1,516$	0,469
Tip 2	92 (74,2)	91 (73,4)		
Tip 3	10 (8,1)	6 (4,8)		

χ^2 : Ki-kare test istatistiği



Şekil 4.1. MKİ tiplerinin gruplar arasında karşılaştırılması

Gruplara göre Mİ sağ ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,033$). Çalışma grubunun ortalaması 3,62 iken kontrol grubunun ortalaması 3,39 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre Mİ sol ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,013$). Çalışma grubunun ortalaması 3,55 iken kontrol grubunun ortalaması 3,28 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre PMİ sağ ve PMİ sol ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,050$). Kontrol grubunda Mİ sağ ve Mİ sol ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,008$). Mİ sağ ortalaması 3,39 iken Mİ sol ortalaması 3,28 olarak elde edilmiştir. Kontrol grubunda PMİ sağ ve PMİ sol ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,016$). PMİ sağ ortancası 0,39 iken PMİ sol ortancası 0,41 olarak elde edilmiştir (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. PMİ ve Mİ değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması

	Çalışma (AAA)		Kontrol (Sağlıklı)		Test istatistiği	p
	Ort.±s. sapma	Ort. (min.-maks.)	Ort.±s. sapma	Ort. (min.-maks.)		
Mİ sağ	3,62 ± 0,88	3,56 (1,72-6,39)	3,39 ± 0,87	3,41 (1,78-5,75)	t=2,145	0,033
Mİ sol	3,55 ± 0,89	3,48 (1,84-7,07)	3,28 ± 0,81	3,23 (1,79-4,87)	t=2,500	0,013
Test istatistiği*	t=1,679		t=2,697			
p	0,096		0,008			
PMİ sağ	0,41 ± 0,11	0,39 (0,16-0,73)	0,39 ± 0,10	0,39 (0,18-0,71)	U=7500,5	0,740
PMİ sol	0,41 ± 0,10	0,39 (0,19-0,74)	0,41 ± 0,10	0,41 (0,16-0,70)	U=7211,5	0,399
Test istatistiği	Z=-0,636		Z=-2,414			
p	0,525		0,016			

t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği, *t: Eşli iki örnek t test istatistiği, U: Mann-Whitney U test istatistiği, Z: Wilcoxon test istatistiği

Gruplara göre ortalama Mİ'nin ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,016). Çalışma grubunun ortalaması 3,59 iken kontrol grubunun ortalaması 3,33 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre ortalama PMİ'nin ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,789) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. PMİ ve Mİ ortalama değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması

	Çalışma (AAA)		Kontrol (Sağlıklı)		Test istatistiği	p
	Ort.±s. sapma	Ort. (min.-maks.)	Ort.±s. sapma	Ort. (min.-maks.)		
Mİ	3,59±0,84	3,50 (1,90-6,33)	3,33±0,81	3,30 (1,86-5,12)	t=2,419	0,016
PMİ	0,41±0,09	0,39 (0,19-0,71)	0,40±0,09	0,41 (0,17-0,67)	U=7537,0	0,789

t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği, U: Mann-Whitney U test istatistiği

4.4. FRAKTAL BOYUT ANALİZİ BULGULARI

Gruplara göre FB kondil, angulus ve interdental ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,050$). Kontrol grubunda FB sağ kondil ve FB sol kondil ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,043$). Kontrol grubunda FB sağ kondil ortanca değeri 1,28 iken FB sol kondil ortanca değeri 1,26 olarak elde edilmiştir. Gruplar içi diğer sağ-sol FB ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,050$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. FB değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması

	Çalışma (AAA)		Kontrol (Sağlıklı)		Test istatistiği	p
	Ort.±s. sapma	Ort. (min.-maks.)	Ort.±s. sapma	Ort. (min.-maks.)		
FB						
Sağ Kondil	1,23±0,10	1,26 (0,87-1,39)	1,25±0,09	1,28 (0,77-1,37)	U=6830,5	0,129
FB						
Sol Kondil	1,22±0,10	1,25 (0,88-1,38)	1,23±0,11	1,26 (0,73-1,53)	U=7364,5	0,567
Test istatistiği	Z=-1,031		Z=-2,026			
p	0,302		0,043			
FB						
Sağ Angulus	1,21±0,14	1,25 (0,69-1,38)	1,20±0,12	1,24 (0,84-1,36)	U=7023	0,239
FB						
Sol Angulus	1,20±0,12	1,23 (0,76-1,36)	1,21±0,12	1,24 (0,79-1,39)	U=7173,5	0,362
Test istatistiği	Z=-1,290		Z=-0,817			
p	0,197		0,414			
FB						
Sağ İnterdental	1,22±0,12	1,25 (0,78-1,38)	1,21±0,12	1,24 (0,85-1,38)	U=7082,5	0,284
FB						
Sol İnterdental	1,21±0,12	1,24 (0,85-1,38)	1,23±0,09	1,25 (0,94-1,37)	U=7536	0,788
Test istatistiği	Z=-0,514		Z=-1,070			
p	0,607		0,285			

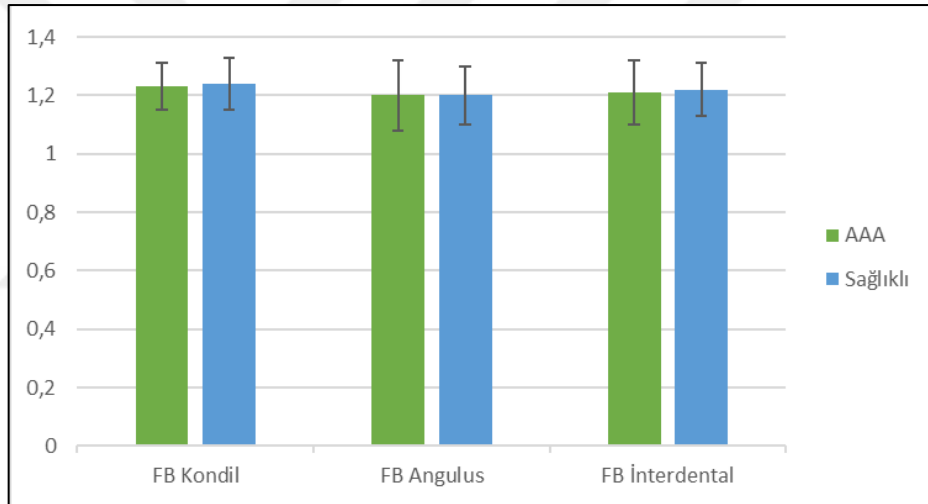
U: Mann-Whitney U test istatistiği, Z: Wilcoxon test istatistiği

Gruplara göre ortalama FB değerlerinin ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,050$) (Tablo 4.7) (Şekil 4.2).

Tablo 4.7. FB ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

	Çalışma (AAA)		Kontrol (Sağlıklı)		Test istatistiği	p
	Ort. $\pm$ s. sapma	Ort. (min.-maks.)	Ort. $\pm$ s. sapma	Ort. (min.-maks.)		
FB Kondil	1,23 $\pm$ 0,08	1,25 (0,96-1,36)	1,24 $\pm$ 0,09	1,27 (0,75-1,40)	U=7034	0,247
FB Angulus	1,20 $\pm$ 0,12	1,25 (0,83-1,34)	1,20 $\pm$ 0,10	1,24 (0,89-1,36)	U=7491	0,727
FB İnterdental	1,21 $\pm$ 0,11	1,25 (0,86-1,38)	1,22 $\pm$ 0,09	1,24 (0,98-1,35)	U=7307	0,500

U: Mann-Whitney U test istatistiği



Şekil 4.2. FB ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

4.5. İNDEKSLERİN KORELASYON BULGULARI

Cinsiyete göre nicel verilerin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,050$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Cinsiyete göre karşılaştırma sonuçları

	Kız		Erkek		Test istatistiği	p
	Ort. $\pm$ s. sapma	Ort. (min.-maks.)	Ort. $\pm$ s. sapma	Ort. (min.-maks.)		
Mİ	3,44 $\pm$ 0,79	3,41 (1,90-5,33)	3,47 $\pm$ 0,88	3,40 (1,86-6,33)	t=-0,279	0,781
Mİ Sağ	3,47 $\pm$ 0,86	3,46 (1,72-5,45)	3,54 $\pm$ 0,90	3,51 (1,78-6,39)	t=-0,600	0,549
Mİ Sol	3,42 $\pm$ 0,79	3,40 (1,84-5,61)	3,41 $\pm$ 0,92	3,31 (1,79-7,07)	U=7415,5	0,693
PMİ	0,41 $\pm$ 0,09	0,41 (0,19-0,71)	0,40 $\pm$ 0,09	0,39 (0,17-0,68)	U=7032	0,282
PMİ Sağ	0,40 $\pm$ 0,10	0,39 (0,16-0,73)	0,40 $\pm$ 0,10	0,38 (0,18-0,73)	U=7501,5	0,808
PMİ Sol	0,42 $\pm$ 0,11	0,41 (0,19-0,73)	0,40 $\pm$ 0,09	0,39 (0,16-0,74)	t=1,707	0,089
FB Kondil	1,23 $\pm$ 0,09	1,26 (0,96-1,40)	1,23 $\pm$ 0,08	1,25 (0,75-1,34)	U=7596	0,941
FB Sağ Kondil	1,24 $\pm$ 0,10	1,28 (0,87-1,39)	1,24 $\pm$ 0,09	1,26 (0,77-1,37)	U=7351	0,610
FB Sol Kondil	1,22 $\pm$ 0,12	1,25 (0,84-1,53)	1,23 $\pm$ 0,10	1,26 (0,73-1,38)	U=7383	0,651
FB Angulus	1,19 $\pm$ 0,11	1,24 (0,83-1,34)	1,21 $\pm$ 0,11	1,25 (0,86-1,36)	U=6736,5	0,109
FB Sağ Angulus	1,19 $\pm$ 0,13	1,23 (0,69-1,38)	1,22 $\pm$ 0,13	1,26 (0,72-1,37)	U=6285,5	0,016
FB Sol Angulus	1,20 $\pm$ 0,12	1,24 (0,76-1,36)	1,20 $\pm$ 0,12	1,23 (0,89-1,39)	U=7435	0,718
FB İnterdental	1,22 $\pm$ 0,09	1,25 (0,95-1,35)	1,21 $\pm$ 0,10	1,24 (0,86-1,38)	U=7607	0,956
FB Sağ İnterdental	1,21 $\pm$ 0,11	1,24 (0,85-1,37)	1,21 $\pm$ 0,12	1,25 (0,78-1,38)	U=7363	0,625
FB Sol İnterdental	1,22 $\pm$ 0,10	1,24 (0,92-1,37)	1,21 $\pm$ 0,12	1,25 (0,85-1,38)	U=7567,5	0,900

t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği, U: Mann-Whitney U test istatistiği

Cinsiyete göre MKİ tiplerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,584) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Cinsiyete göre MKİ tiplerinin karşılaştırılması

	Kız	Erkek	Test istatistiği	p
MKİ				
Tip 1	24 (21,1)	25 (18,7)	$\chi^2=1,074$	0,584
Tip 2	81 (71,1)	102 (76,1)		
Tip 3	9 (7,9)	7 (5,2)		

χ^2 : Ki-kare test istatistiği

FB sol kondil ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok zayıf bir ilişki vardır (r=0,14; p=0,027). FB sağ interdental ile yaş arasında istatistiksel olarak

anlamli pozitif yönlü zayıf bir ilişki vardır ($r=0,251$; $p<0,001$). FB sol interdental ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamli pozitif yönlü zayıf bir ilişki vardır ($r=0,265$; $p<0,001$). FB interdental ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamli pozitif yönlü zayıf bir ilişki vardır ($r=0,296$; $p<0,001$). Mİ sağ ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamli pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ($r=0,423$; $p<0,001$). Mİ sol ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamli pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ($r=0,416$; $p<0,001$). Mİ ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamli pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ($r=0,435$; $p<0,001$). PMİ sağ ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamli negatif yönlü zayıf bir ilişki vardır ($r=-0,227$; $p<0,001$). PMİ sol ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamli negatif yönlü zayıf bir ilişki vardır ($r=-0,203$; $p=0,001$). PMİ ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamli negatif yönlü zayıf bir ilişki vardır ($r=-0,254$; $p<0,001$). Yaş ile MKİ arasında istatistiksel olarak anlamli pozitif yönlü çok zayıf bir ilişki vardır ($r=0,158$; $p=0,013$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Yaş ile FB, Mİ, PMİ, MKİ arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Yaş	
	r	p
MKİ	0,158	0,013
Mİ	0,435	<0,001
Mİ Sağ	0,423	<0,001
Mİ Sol	0,416	<0,001
PMİ	-0,254	<0,001
PMİ Sağ	-0,227	<0,001
PMİ Sol	-0,203	<0,001
FB Sağ Kondil	0,014	0,830
FB Sol Kondil	0,140	0,027
FB Angulus	0,083	0,194
FB Sağ Angulus	0,085	0,183
FB Sol Angulus	0,079	0,215
FB İnterdental	0,296	<0,001
FB Sağ İnterdental	0,251	<0,001
FB Sol İnterdental	0,265	<0,001

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

Çalışma grubunda FB angulus ile FB kondil arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek bir ilişki vardır ($r=0,614$; $p<0,001$). FB interdental ile FB kondil arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek bir ilişki vardır ($r=0,638$; $p<0,001$). FB interdental ile FB angulus arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek bir ilişki vardır ($r=0,694$; $p<0,001$). Mİ ile FB kondil arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki vardır ($r=0,302$; $p=0,001$). Mİ ile FB angulus arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki vardır ($r=0,373$; $p<0,001$). Mİ ile FB interdental arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ($r=0,432$; $p<0,001$) (Tablo 4.11).

Kontrol grubunda FB angulus ile FB kondil arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ($r=0,532$; $p<0,001$). FB interdental ile FB kondil arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ($r=0,457$; $p<0,001$). FB interdental ile FB angulus arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ($r=0,574$; $p<0,001$). Mİ ile FB kondil arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ($r=0,531$; $p<0,001$). Mİ ile FB angulus arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ($r=0,532$; $p<0,001$). Mİ ile FB interdental arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ($r=0,541$; $p<0,001$). PMİ ile Mİ arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki vardır ($r=0,375$; $p<0,001$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Çalışma ve kontrol gruplarında FB, MKİ, Mİ, PMİ değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

Grup			MKİ	Mİ	PMİ	FB Kondil	FB Angulus
Çalışma	Mİ	r	0,004				
		p	0,961				
	PMİ	r	-0,003	0,054			
		p	0,973	0,553			
	FB Kondil	r	-0,060	0,302	0,017		
		p	0,511	0,001	0,849		
	FB Angulus	r	-0,040	0,373	0,046	0,614	
		p	0,660	<0,001	0,608	<0,001	
	FB İnterdental	r	-0,082	0,432	-0,069	0,638	0,694
		p	0,363	<0,001	0,447	<0,001	<0,001
Kontrol	Mİ	r	0,058				
		p	0,521				
	PMİ	r	-0,141	0,375			
		p	0,119	<0,001			
	FB Kondil	r	-0,032	0,531	0,174		
		p	0,728	<0,001	0,054		
	FB Angulus	r	0,041	0,532	0,016	0,532	
		p	0,648	<0,001	0,861	<0,001	
	FB İnterdental	r	0,115	0,541	0,042	0,457	0,574
		p	0,203	<0,001	0,645	<0,001	<0,001

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

5. TARTIŞMA

Kemik yoğunluğunun ve yapısının anlaşılması olası kemik hastalıklarının teşhis ve tedavisi açısından önemlidir. Kemik metabolizmasını etkileyen hastalıklarda kemik mikromimarisinde değişiklikler oluşur; kemik mineral yoğunluğu azalır ve kırılma riski artar. Osteoporotik değişiklikler ilerledikçe kortikal kemik incelir ve trabeküler yapı daha gözenekli hale gelir (Bayrak ve ark., 2020; Carmo & Medeiros, 2017). Kemik dokusunda meydana gelen değişiklikler diş hekimliğinde kullanılan panoramik röntgenlerle tespit edilebilmektedir. Hastalığın tanı koyma yaşı ile ilk çocuk diş hekimine başvurma yaşının benzer olduğu AAA hastalarında ilk radyografik kayıtların başında dental panoramik radyografiler gelmektedir.

Dental panoramik radyografiler diş hekimliğinde yaygın olarak kullanılmasına rağmen, literatürde çocuk hastalarda mandibular indeksler ve FB analizinin bir arada değerlendirildiği çalışma sayısı azdır (Apolinário ve ark., 2016). Literatürde kemik metabolizması üzerinde etkisi olduğu düşünülen AAA hastalığına sahip bireylerde mandibular indekslerin ve fraktal boyut analizinin uygulandığı herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız AAA hastalarının panoramik radyografilerinde mandibular indeks ölçümleri ve FB analizi içeren ilk araştırma niteliğinde olup, konu ile ilgili öncü niteliktedir. Diş hekimliği uzmanlık tezi çalışmamızda, AAA'nın en sık görüldüğü ülkelerden biri olan Türkiye'de, hastalığın yüksek oranda görüldüğü Tokat şehrindeki AAA hastası çocukların kemik kalitesi, miktarı ve mikromimari yapısındaki değişiklikler panoramik radyografi üzerinden mandibular indeksler ve FB analizi kullanılarak ölçüldü.

Osteoporotik değişiklikler için panoramik mandibular indeksler ön tanı araçlarından biri olarak kullanılmaktadır (Mostafa ve ark., 2016). Mandibular

indekslerden MKİ, kortikal morfolojinin kalitatif bir indeksidir (Ledgerton ve ark., 1999). Gülşahı ve ark. (2008) KMY'si azalmış hastalarda, MKİ'nin yeterli tanısıl etkiye sahip olduğunu belirtmiştir. Uysal ve ark. (2007) çalışmalarında; kemik kalitesinin değerlendirilmesinde MKİ kullanımının, mandibular kemik kalitesini görsel olarak değerlendirmeye dayalı olması sebebiyle göreceli olarak kolay ve maliyetinin az olduğunu belirtmiş, bunun yanında osteoporoz riskinin panoramik radyografiler ile teşhis edilebileceğini savunmuşlardır ve gereksiz DXA taramalarının önlenebileceğini vurgulamışlardır. Bu nedenle çocuk hastaların kemik kalitesinin incelendiği çalışmamızda MKİ kullanıldı.

Ariji ve ark. (2017) tarafından yapılan çalışmada 228 panoramik radyografi ve 3 deneyimli araştırmacı ile MKİ'nin gözlemci-içi, gözlemciler-arası uyumu incelenmiş ve uyumun orta dereceli olduğu bulunmuştur. Jowitt ve ark. (1999) MKİ'nin tekrarlanabilirliğini 4 uzman ve 45 son sınıf diş hekimliği öğrencisi ile değerlendirmişler ve uzmanların gözlemci-içi uyumunun öğrencilerden anlamlı derecede yüksek olduğu ve uzmanlar ile öğrencilerin gözlemciler-arası uyumun düşük olduğu tespit edilmiştir. MKİ güvenilirliğinin eğitim düzeyi ve tecrübe ile ilişkili olduğunun bulunduğu çalışmada MKİ'nin osteoporoz tanısında geçerliliğinin sınırlı olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda gözlemci-içi MKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı iyi düzeyde bir uyum vardır. Bu bulgu MKİ'nin iyi bir tekrarlanabilirliğe sahip olduğunu göstermektedir.

Allen ve ark. (2016) akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinden sonra iyileşen çocuklarda ve genç erişkinlerde mandibular korteksteki kalitatif değişiklikler (MKİ) ile kemik mineral yoğunluğu arasında bir ilişki bulamamışlardır. ALL tedavisi gördükten sonra iyileşen çocuklarda ve genç erişkinlerde kemik mineral yoğunluğundaki değişikliklerin MKİ ile öngörülemediği bildirilmiştir. Frascino ve ark. (2019) MKİ ve

Mİ ile geç osteopeni ve osteoporoz gelişebileceğini bildirdiği hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası 3,69-18,88 yaşlarındaki çocuklarda kemik kalitesini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada artan kırık riski ile birlikte Mİ'nin önemli niceliksel değişiklikler sergilediği, MKİ'de ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda gruplara göre MKİ tiplerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu indeksin görsel değerlendirmeye dayalı olup herhangi bir ölçüm ve hesaplama gerektirmemesi, tecrübeye bağlı olarak değişkenlik göstermesi değerlendirmeyi etkilemiş olabilir. Ayrıca hyoid kemiğin bu bölgedeki anatomik yapılara süperpozisyonu, panoramik radyografide mandibular kortikal kemiğin görüntülenmesini bozmuş ve değerlendirilmesini etkilemiş olabilir.

Literatürde MKİ'nin tip 3 kategorisinin yüksek osteoporoz riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Klemetti ve ark., 1994; Nakamoto ve ark., 2003). Govindraju ve Chandra (2014) tarafından yapılan bir araştırmada, 21 ile 60 yaşları arasında eşit cinsiyet dağılımlarına sahip 8 yaş grubuna ayrılmış çalışma gruplarında gençlerde en fazla tip 1 kortikal kemik yapısı görülürken, yaş arttıkça tip 2 ve tip 3 görülme sıklığı artmıştır. Bozdağ ve Şener (2015) yaşları 18'in üz erinde olan 910 bireyin panoramik radyograflarında mandibular indekslerin yaş, cinsiyet ve dentisyon durumuna göre dağılımlarını retrospektif olarak araştırmış, tip 2'nin her yaş grubunda ve her iki cinsiyette en fazla rastlanılan kategori olduğunu bildirmişlerdir.

Literatürde çocuklarda MKİ ile kemik kalitesini değerlendiren çalışmalar oldukça sınırlıdır. Çocukların panoramik radyografilerinde MKİ kullanarak mandibular kemik kalitenin ölçüldüğü bir çalışmada MKİ'de en fazla tip 2 bulunmuştur (Firman ve ark., 2020). Taguchi ve ark. (2004) yaptıkları çalışmada tip 2'nin mevcut tanımı tip 1 ve tip 3 tanımlamalarından çok daha büyük bir alanı kapsadığından tip 2'nin daha fazla

görüldüğünü bildirmişlerdir. Taguchi (2010) yaptığı başka bir çalışmada, trabeküler kemik kuyruğunun mandibulanın alt korteksine bağlanmasının normal kemik mineral yoğunluğu olan genç erişkinlerde aşınmış korteks olarak yanlış teşhis edilebileceğini bildirmiştir. Ledgerton ve ark. (1999) tip 2 kortikal sınıfını erken ve geç tip 2 değişikliklerine bölerek MKİ'de yapılacak bir değişikliğin sınıflandırmayı iyileştirebileceğini bildirmiştir. Gülşahı ve ark., (2008) 1863 Türk bireyde panoramik radyomorfometrik ölçümlerinin yaş, cinsiyet, dentisyon durumu ile ilişkilerini değerlendirdikleri retrospektif çalışmada MKİ'nin yaşa bağlı değişim gösterdiğini ve cinsiyet ile MKİ arasında ilişki bulunmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda MKİ tip 2 sınıfını literatüre benzer olarak 5-15 yaş grubunda ve her iki cinsiyette en fazla rastlanılan kategori olarak bulduk. Çalışmamızda cinsiyete göre MKİ tiplerinin dağılımları arasında fark bulunmamıştır ve MKİ ile yaş arasında elde edilen ilişki pozitif yönlü zayıftır.

Osteopeni, mandibula alt sınırındaki korteksin incilmesi ile tanımlanabilir. İnce mandibular kortikal genişliğin, azalmış iskelet kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Hastar ve ark., 2019). Osteoporotik kemik yapısına sahip bireylerin Mİ değerlerinin sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (Alonso ve ark., 2011; Bayrak ve ark., 2020). Gülşahı ve ark. (2008) yaptıkları çalışmalarında, $Mİ < 3$ mm olması durumunun osteoporoz açısından yüksek risk olduğunu ileri sürmüşlerdir. White ve ark. (2004) kemik dansitometre ölçümü için eşik değerin 4 mm olarak belirlenmesini uygun görmüşlerdir.

Hasta pozisyonlandırması panoramik radyograflarda yapılan ölçümlerin duyarlılığını etkilemektedir. Ne yazık ki özellikle çocuk hastalarda klinik uygulamalarda her zaman mükemmel bir baş pozisyonu sağlamak mümkün değildir. PMİ'nin avantajı, ölçümün magnifikasyondan bağımsız olması ve diğer çalışmalarla direkt karşılaştırma

yapılabilmesidir. Ancak mental foramenin sınırlarının belirlenmesindeki problemler dezavantaj olarak ortaya çıkmaktadır (Ledgerton ve ark., 1999). Ledgerton ve ark. (1999) mental foramenin her zaman tespit edilememesi nedeni ile PMİ'nin klinik uygulamada tekrar edilebilirliğinin düşük ve güvenilirliğinin zayıf olduğunu belirtmişlerdir. Ledgerton ve ark. (1997) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise; tekrarlanan ölçümlerde tutarlılığın sağlanmasındaki en önemli zorluğun bireysel morfoloji ve radyodansite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.

Mental foramen 6 ile 12 yaş arasında daimi dişler sürerken yaklaşık olarak daimi birinci ve daimi ikinci premolar arasına yerleşir. İnferior alveolar sinir 12 yaş itibariyle daha önceki konumundan yükselerek korpusun alt ve üst sınırlarına eşit mesafede olacak şekilde yerleşir. Mental foramen de yetişkinlikteki bölgesine ulaşmış olur (Moss, 1960). Wical ve Swoope (1974). radyomorfometrik analizler için tüm hastalarda panoramik radyograflarda referans alınabilecek anatomik noktaların mandibula alt ve üst sınırları ile mental foramen olduğunu belirtmişlerdir. Mental foramenin üst sınırının her zaman rahatlıkla belirlenememesi nedeniyle alt sınırın kullanımının daha etkili olduğunu savunmuşlardır. Bu nedenle çalışmamızda PMİ inferior ölçümü değerlendirildi.

Kwon ve ark. (2017) Güney Kore'de 300 panoramik radyografi üzerinden 4 gözlemci ile Mİ ve PMİ analizlerinin güvenilirliğini inceledikleri çalışmalarında gözlemci-içi tekrarlanabilirliğin 0,611-0,752 arasında değiştiğini; PMİ'nin mental foramen sınırları net olmadığında sınırlı kullanımının olduğunu, Mİ'nin PMİ'ye göre daha avantajlı olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda gözlemci-içi tutarlılık Mİ için 0,916 ve PMİ için 0,627 olarak bulunmuştur. Bu sonuç Mİ'nin PMİ'ye göre tekrarlanabilirliği yüksek, daha güvenilir bir yöntem olduğunu göstermektedir.

Firman ve ark. (2020) HIV ile enfekte çocuklarda panoramik radyografi üzerinden PMİ inferior kullanarak mandibular kemik kalitesini ölçmüşlerdir. PMİ normal değerinin 0,3 mm olarak kabul edildiği çalışmada HIV enfekte çocuklarda PMİ normalin altında tespit edilerek incelenen hasta grubunun kemik yapısının osteoporotik değişiklikler gösterdiği bildirilmiştir. Watson ve ark. (1995) osteoporozlu ve osteoporozsuz postmenopozal kadınları dahil ettikleri çalışmalarında; iki grup arasında ortalama PMİ sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit etmemişlerdir. Gülşahi ve ark. (2008) KMY'si azalmış hastalarda, Mİ'nin yeterli tanısal etkiye sahip olduğunu, ancak PMİ'nin osteoporozu değerlendirmek için yeterli olmadığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda AAA hastası çocuklardaki Mİ ortalama değeri sağlıklı çocuklara göre yüksek bulunmuştur. Bu durumun osteoblastik aktiviteyi arttırdığı düşünülen kolşisin kullanımından kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz. Gruplara göre PMİ'nin ortanca değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Mental foramenin boyutundaki, pozisyonundaki ve radyografik görünümündeki farklılıklar sebebiyle mental foramenin yerini belirlemek zordur ve bu durum sonucu etkileyebilir. Çalışmamızın sonuçlarına göre literatüre uygun olarak Mİ'nin PMİ'ye göre osteoporotik değişiklikleri yansıtmada daha uygun olabileceğini düşünmekteyiz.

Hem erkek hem de kadınlarda kemik mineral yoğunluğu (KMY) 35 yaşından sonra azalmaya başlar ve her iki cinsiyette de değişken yoğunluklarda azalmaya devam eder (Nemati ve ark., 2016). Kadınlarda yaş arttıkça Mİ ve PMİ değerinde azalma olurken erkeklerde fark bulunmamıştır (Bozdağ & Sener, 2015). Ledgerton ve ark. (1999) PMİ inferior ve PMİ superior değerlerinin yaşla negatif korelasyon gösterdiğini ve Mİ'nin yaşla birlikte değişkenlik gösterdiğini bildirmişlerdir. Lee ve ark. (2020) yapmış oldukları bir çalışmada, yaşla birlikte mandibular kanalın ve mental foramenin alveolar kemik

krete doğru hareket ettiğini belirtmişlerdir. Bu bulgu oransal bir değer olan PMİ'nin yaşla negatif korelasyon gösterdiği çalışmaları destekler niteliktedir.

Büyüme ve gelişim sırasında ısırma kuvvetlerinin, çiğneme kas aktivitesinin ve mandibulanın alt sınırındaki kas bağlanma bölgesinde (masseter, buksinatör ve diğer kaslar) gerilme kuvvetlerinin artmasının bir sonucu olarak mandibulanın alt kortikal kemik kalınlığı artmaktadır (Knezović Zlatarić ve ark., 2006). Knezović Zlatarić ve ark. (2006) 6-12 yaş, Tayebi ve ark. (2017) 7-13 yaş arası çocuklarda Mİ'nin artan yaşla birlikte önemli ölçüde arttığını bildirmiştir. Bu nedenle mandibular indekslerin değerlendirilmesinin, mandibula büyümesinin ve olgunlaşmasının tahmin edilmesinde klinik olarak faydalı bir faktör olabileceği belirtilmiştir. Mİ'deki artış veya azalmayı, kortikal kemiğe farklı derecelerde kuvvet uygulanması ile ilişkilendirmişlerdir. Çalışmamızda Mİ ile yaş arasında pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır. Bu bulgu çocuklarda yaşla birlikte kortikal kemik kalınlığında artış olduğunu göstermektedir. PMİ ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki vardır. Bu durum kortikal kemik kalınlığı artışının mandibular kanalın alveolar krete doğru olan hareketinden daha yavaş olmasından kaynaklı olabilir. Tayebi ve ark. (2017) çocuk hastalarda cinsiyetler arasında Mİ açısından anlamlı fark bulmamışlardır. Çalışmamızın sonuçlarına göre Mİ, PMİ değerlerinin cinsiyete göre dağılımları arasında bir fark bulunmamıştır.

Literatürde çocuklarda Mİ ile kemik kalitesini değerlendiren sınırlı sayıda çalışmada, mandibulanın sol ve sağ tarafları arasında Mİ için anlamlı bir fark bulunmamıştır. (Knezović Zlatarić ve ark., 2006; Tayebi ve ark., 2017). Çalışmamızda kontrol grubunda Mİ sağ ortalama değeri sol taraftan yüksek bulunmuştur. Bu durum tek taraflı çiğneme alışkanlığı ile alakalı olabilmektedir.

Mandibular kemik kütlesi ve trabeküler mimariyi ölçmek için kullanılan diğer bir teknik, karmaşık yapıların ölçülmesine yardımcı olabilecek matematiksel teknik olan fraktal boyut analizidir. Çeşitli hastalık süreçleri nedeniyle kompleks yapılarda meydana gelen değişimlerin FB analiz yöntemi ile değerlendirilmesi tıpta giderek daha fazla kullanılmaya başlamıştır (Lopes & Betrouni, 2009). Trabeküler kemiğin mikromimarisi incelendiğinde dallara ayrılan yapısı nedeniyle öz-benzerlik şeklinde fraktal özellikler sergilemektedir. Bu nedenle FB ölçümleri trabeküler kemiğin kompleks yapısını tanımlamada kullanılmaktadır (Güleç ve ark., 2019b). FB analizi için gerekli yazılımın kolay ulaşılabilir olması tekniğin uygulanabilirliğini artırmaktadır.

Literatürde sistemik hastalıkların çene kemiklerine etkisini FB analizi ile inceleyen çeşitli çalışmalar mevcuttur. Osteoporoz (White & Rudolph, 1999), talasemi majör (Bayrak ve ark., 2020), orak hücreli anemi (Demirbaş ve ark., 2008), kronik böbrek yetmezliği (Gumussoy ve ark., 2016) gibi birçok hastalığın ve bifosfonat (Demiralp ve ark., 2019), aromataz inhibitörü (Göller Bulut ve ark., 2018), kortikosteroid (Aktuna Belgin & Serindere, 2020) ve seçici seratonin geri alım inhibitörleri (Coşgunarslan ve ark., 2020) gibi ilaçların çene kemiklerine etkisinin değerlendirilmesinde FB analiz yöntemi kullanılmıştır. FB analizi, osteoporotik değişiklikler ile normal kemik yoğunluğu arasındaki farkın ayırt edici bir parametresi olarak kabul edilir (Mostafa ve ark., 2016).

Osteoporoza bağlı alveolar kemikte meydana gelen değişimleri FB analiz yöntemiyle belirlemek amacıyla birçok çalışma yapılmıştır (Tosoni ve ark., 2006; Lopes & Betrouni, 2009). Bazı bulgular osteoporotik durumlarda artan trabeküler kemik karmaşıklığına bağlı olarak FB değerinin arttığı fikrini desteklerken (Law ve ark., 1996); diğerleri hastalıklı durumun trabeküler karmaşıklığını azalttığını ve sonuç olarak FB'nin azaldığı fikrini desteklemektedir (Southard ve ark., 1996; Updike & Nowzari, 2008).

Bununla beraber, osteoporoz hastaları ve sağlıklı grubun radyograflarından hesaplanan FB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (Tosoni ve ark., 2006; Yaşar & Akgünlü, 2006). Bazı durumlarda röntgenlerde kemik yoğunluğu azalmasına rağmen FB değerinde artış gözlenebilmektedir (Aktuna Belgin & Serindere, 2020).

Geraets ve van der Stelt (2000), tıbbi görüntülemeye ve dental radyografilerde kemik yapının değerlendirilmesinde FB analiz uygulamalarını tanıtmak amacıyla yayınladıkları derlemede literatürde açıklanan sonuçların çeşitli olduğunu belirtmişler ve bu duruma, anatomik farklılıklar, 2 boyutlu kemik görüntüleri elde etmek için kullanılan yöntemlerdeki farklılıklar, FB ölçme tekniklerinin ve ROI seçimlerindeki farklılıkların neden olabileceğini bildirmişlerdir. Bu konuda standardizasyonun olmadığı görülmektedir. Kemiği incelemek için FB analizi kullanıldığında, analitik zincirdeki tüm aşamaların sonuçlar üzerinde bir etkisi olduğunu, daha kesin sonuçlar elde etmek için FB analizi ile ilgili çalışmaların dikkatlice tasarlanması gerektiğini düşünmektedirler.

Literatürde FB değerinin artması yapının karmaşıklık derecesinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. FB'deki artış, incelenen yapının karmaşıklığının arttığını gösterirken, FB'deki azalma yapının daha düz ve daha az karmaşık olduğunu göstermektedir (Lopes & Betrouni, 2009; White & Rudolph, 1999). FB analizi, osteoporotik değişiklikler ile normal kemik yoğunluğu arasındaki farkın ayırt edici bir parametresi olarak kabul edilir (Mostafa ve ark., 2016). Bu nedenle çalışmamızda AAA hastası çocuklarda mandibular kemik yapısındaki değişiklikleri değerlendirmek adına FB analiz yöntemi tercih edilmiştir.

Updike ve Nowzari (2008) piksel-dilatasyon, mass-radius, kutu sayma gibi birçok FB analiz yönteminin olduğunu ve farklı tip metodlar ile farklı FB değerlerinin ortaya çıkabileceğini, araştırmacılar için farklı yöntemlerin kullanıldığı çalışmalarda FB değerlerinin karşılaştırılmasının mümkün olmayacağını belirtmişlerdir. Birçok araştırmacının en yaygın metot olarak kutu sayma metodunu kullandığını bildirmişlerdir. Bu nedenle çalışmamızda literatürde yaygın olarak kullanılan kutu sayma metodu tercih edildi.

Aynı hastaya ait periapikal ve panoramik radyografilerde elde edilen FB değerleri karşılaştırıldığında, panoramik radyografilere ait FB değerlerinin periapikal radyografilerden elde edilen değerlere göre daha düşük olduğu görülmüştür. Panoramik radyografilerden elde edilen FB değerleri periapikal radyografilerden daha düşük olmasına rağmen, trabeküler kemikteki osteoporotik değişimlerin belirlenmesinde panoramik radyografilerin yeterli olduğu bildirilmiştir (Bollen ve ark., 2001). Panoramik radyografilerin klinikte rutin olarak en sık kullanılan radyografi olması, KİBT ve BT'ye göre radyasyon dozunun düşük olması, sağ-sol angulus ve kondil bölgesinin tek bir radyografiden değerlendirilmesine imkan tanınması gibi avantajları vardır. Çalışmamıza standardizasyon açısından aynı röntgen cihazı ile elde edilen ve ideal konumlandırılmış hastaların panoramik radyografileri dahil edilmiştir.

Shrout ve ark. (1997) yaptıkları bir çalışmada ROI boyutu ve şeklinin FB'ye etkisini araştırmışlardır. Çalışmalarında klinikte rutin olarak alınan bite-wing radyografilerini dijitalize ederek mandibular premolar ve molar bölgede üç farklı boyutta ROI belirlemişlerdir. Sonuç olarak herhangi bir diş dokusu içermeyen en küçük ROI'nin FB değerinin dental yapılar içeren diğer iki ROI'den anlamlı derecede farklı olduğunu bulmuşlar ve trabeküler kemik yapısını incelemeyi amaçlayan çalışmalarda ROI sınırları

içerisine dental yapıların dahil edilmemesi gerektiğini vurgulamışlardır. Bu nedenle çalışmamızda ROI seçiminde trabeküler kemik haricinde hiçbir doku bulunmamasına özen gösterildi.

ROI konumunun FB ölçümleri üzerindeki etkisi açık değildir. Kesin bir ROI konumunun gerekli olmayacağı gösterilmiş olsa da bu konu üzerinde bir fikir birliği elde edilmemiştir (Aktuna Belgin & Serindere, 2020). Çoğu çalışmada, FB analizi korpus ve angulus mandibula bölgelerinde yapılmıştır (Geraets ve ark., 2008). Spongios kemikğin trabeküler yapısının anatomik bölgeye göre değişebildiği bildirilmiştir (White ve ark., 2000). Literatürde, anatomik alanın FB değerlerini önemli bir oranda etkilemediğini belirten çalışmalar da mevcuttur (Sansare ve ark., 2012). Horner ve ark. (1996) yaptıkları bir çalışmada, genel kemik kütlelerinin bir göstergesi olarak mandibular ölçümlerin değerlendirmesi için mandibula gövdesinin en uygun bölge olabileceğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda, ROI'nin konumu ve boyutundan kaynaklanabilecek olası farklılıkları ortadan kaldırmak için ilgili bölgelerdeki (kondil, angulus, korpus) ROI'ler aynı boyutta oluşturulmuştur.

Literatürde radyasyon dozu ve projeksiyon açısındaki değişimlerin FB değerine etkisini inceleyen çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. FB analiz yönteminin kullanıldığı bir çalışmada, FB değerinin, radyasyon dozu ve 20°'ye kadar olan projeksiyon açısındaki değişimlerden ve magnifikasyondan etkilenmediği belirtilmiştir (Samarabandu ve ark., 1993). Ancak Southard ve ark. (1996) -5°, 0° ve 5° lik açılardan FB'nin değiştiğini belirtmişlerdir. FB değerinin, ROI'nin şekli, boyutu ve yerleştirildiği anatomik lokasyondan, radyasyon dozu ve projeksiyon açısındaki değişimlerden etkilenebileceği düşünüldüğünden tüm bu kriterler göz önünde bulundurularak tez çalışmamızda, 70 kVp, 10 mA ve 8 sn parametreleriyle elde edilen direkt dijital

panoramik radyograflar kullanılmıştır. Çalışmamızda en küçük mandibular kondil boyutlarına da uyacak şekilde, kondil başının sınırlarını aşmayacak, 25x25 piksele sahip kare şeklinde ROI'ler kullanılarak FB değerleri elde edilmiştir. Tez çalışmamızda gözlemci-içi tutarlılık kondil ve angulus bölgeleri için istatistiksel olarak anlamlı iyi düzeyde iken interdental bölgede orta düzeyde uyum gözlenmiştir. Bu farklılık çocuklarda interdental bölgede ROI seçiminin zorluğuyla ilişkili olabilir.

Yüz genişliğindeki büyüme pubertal büyüme atağı döneminden önce tamamlanırken, yüz uzunluğu ve yüksekliğindeki büyüme ergenlik boyunca devam eder (Kang ve ark., 2016). Genel olarak çocuklarda yaşla birlikte, özellikle pubertal büyüme atılım döneminde mandibular gövde hacminde anlamlı bir artış izlenmektedir. Bu artış önemli ölçüde trabeküler kalınlaşma ve trabeküler aralanmanın azalması ile açıklanmakla beraber trabekül sayısında bir değişiklik izlenmemektedir. Mineralizasyona bakıldığında ise tüm mandibulada trabeküler elementlerde yaşla birlikte artış söz konusudur (Watson ve ark., 1995).

Yaşar ve Akgünlü (2006) yaptıkları çalışmada osteoporotik olan ve olmayan bireylerde benzer FB değerleri bulmalarının nedeni olarak yaş ortalamasının düşük olması, vücut kitle indeksinin yüksek olması, uygulanan yöntem ve FB hesaplanan alan gibi faktörlerin olabileceğini belirtmişlerdir. Yapılan çalışmalarda deneysel farklılıklar ve denekler arasındaki anatomik farklılıkların FB değerlerinde değişikliklere neden olabileceği öne sürülmüştür (Caligiuri ve ark., 1994). Çalışmamızda gruplara göre FB değerlerinin ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu sonuç çalışma ve kontrol grubumuzun yaş ortalamasının düşük olması ile ilişkili olabilir.

Güleç ve ark. (2019a) çalışmalarında kondil, angulus ve dişli bölgelerden yapılan FB ölçümlerinin sağ ve sol tarafta birbirinden istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda kontrol grubunun sağ ve sol FB kondil değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Bu değer dışında gruplar arası ve grup içi sağ-sol FB değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Okul çocuklarının fiziksel büyüme paterni, genellikle büyümenin tamamlandığı 16 yaşına kadar ilerleyici bir büyüme gösterir. 16 yaşın altındaki çocuklarda kemik mineral yoğunluğu kızlarda erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (Nohara ve ark., 2009). Literatürde yaş ve cinsiyetin trabeküler yapı ve FB üzerinde etkili olduğunu savunan çalışmalar olduğu gibi (Gulec ve ark., 2020), yaş ve cinsiyet ile FB arasında ilişki bulunmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (Updike & Nowzari, 2008). Yaş ve FB değerleri arasında negatif korelasyonun gösterildiği bir çalışmada FB'nin pubertal büyüme atılımının tahmini için kullanılabileceğini belirtilmiştir (Kang ve ark., 2016). Güleç ve ark. (2019a) yaptıkları bir çalışmada, yaş ortalaması $26,96 \pm 5,67$ olan sağlıklı bireyleri dahil etmiş ve yaş gruplarına göre sadece sol kondil FB değerleri arasında fark bulmuşlardır. Çalışmalarında kondil bölgesinde FB, 31-35 yaş grubunda en yüksek ortalama sahipken 36-40 yaş grubunda en düşük bulunmuştur. Çalışmamızda sol kondil FB, interdental bölge FB değerleri ile yaş arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki vardır. Çalışma grubumuzun yaş ortalamasının daha düşük olması yaşla birlikte FB değerinde artışı açıklamaktadır. 248 bireyin radyografilerinin değerlendirildiği çalışmamızda kız-erkek sayıları olabildiğince yakın tutuldu. Çalışma ve kontrol grubunun %46'sı kızdır. Çalışmamızda cinsiyete göre FB nicel verilerinin dağılımları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Trabeküler kemik metabolik olarak daha yüksek metabolik aktiviteye sahiptir ve kompakt kemiğe oranla daha yüksek kemik döngü hızına sahiptir. Dolayısıyla, metabolik aktiviteyi daha iyi bir temsil eder, kemik yapıdaki değişimlerin görüntülenmesinde daha değerli bir diagnostik bilgi potansiyeline sahiptir (Jolley ve ark., 2006). Çalışmamızda FB ile Mİ, PMİ arasında zayıf bir korelasyon bulundu. Bunun nedeni olarak FB değerlerinin trabeküler kemikle, mandibular indekslerin kortikal kemikle ilgili bilgi vermesi olabileceğini düşündük. Çalışmamızda trabeküler kemikteki değişimlerin değerlendirildiği FB değerlerinin çalışma ve kontrol grupları arasında farklılık göstermemesi, AAA hastalarının sağlıklı çocuklara göre kemik yoğunluğunun düşük olmadığını göstermektedir.

Literatürde AAA hastalarının kemik mineral yoğunluğu hakkında farklı görüşler mevcuttur. Bu görüşler kemik mineral yoğunluğunun sağlıklı bireylere göre az veya benzer olduğu yönündedir. AAA hastası çocuklarda kemik metabolizmasının durumunu inceleyen bazı çalışmalarda kemik mineral yoğunluğunun AAA'lı vakalarda, normalden daha az olduğu bulunmuş ve bu değişikliği subklinik inflamasyon ile ilişkilendirmişlerdir (Padeh ve ark., 2019; Suyani ve ark., 2008). Bazı çalışmalarda ise AAA hastası bireyler ve sağlıklı bireyler arasında kemik mineral yoğunluğu açısından anlamlı farklılık bulunamamıştır (Koşan ve ark., 2012; Berkdemir Siverekli ve ark., 2011).

Çocukluk ve ergenlik, yetişkin kemik kütlesinin %90'ından fazlasının kazanıldığı yüksek iskelet büyümesinin görüldüğü dönemlerdir. Erken yaşta kemik kütlesi kazanımı ve kemik sertliğinin optimizasyonu, yaşlılarda osteoporoz ve kırıkların önlenmesinde öneme sahip gibi görünmektedir (Bachrach, 2007). Tanı ve tedavisi geciken prepubertal AAA hastalarında kemik mineral yoğunluğunun gecikmeyenlere kıyasla daha düşük bulunduğu bir çalışmada, kolşisin tedavisinin kemik mineral yoğunluğunu olumlu yönde

etkileyebileceği bildirilmiştir (Erguven ve ark., 2008). Erken teşhis ve düzenli kolşisin tedavisi sadece AAA ataklarının yoğunluğunu azaltmak ve amiloidozu önlemekle kalmaz, aynı zamanda kemiğin daha iyi mineralizasyonuna da katkıda bulunur (Duzova ve ark., 2004).

Kolşisinin, mikrotübüllerin yapısına ve işlevine müdahale ederek kemik matriksinin salgılama sürecini etkilediği, plazma zarının işlevine müdahale ederek osteoblastların yıkımını engellediği, osteoklastların kemik rezorbe edici aktivitesini azalttığı ileri sürülmektedir (Ohya, 1978; Oda, 1990). Arai ve ark. (1995) tarafından yapılan bir çalışmada, intravenöz olarak 1 mg/kg dozda kolşisin tedavisinin, kemik oluşum periyodu sırasında mineralize yüzeyin osteoblastlarında yüksek seviyelerde tip I kollajen ortaya çıkardığını ve trabeküler kemik benzeri yapı oluşturduğu bildirilmiştir. TNF- α , IL-1, IL-6, IL-11, IL-15 ve IL-17 gibi birkaç pro-inflamatuar sitokin, osteoklastik kemik rezorpsiyonu ile ilişkilidir (Mundy, 2007). Aral ve ark. (2018) kolşisinin anti-inflamatuar, antioksidan, anti-apoptotik ve kemik koruyucu etkiler yoluyla periodontal doku tahribatını önlemede profilaktik bir potansiyele sahip olduğunu bildirmişlerdir. Kolşisin hem düşük hem de yüksek dozlarda sitokin seviyelerini, kemik rezorpsiyonunu ve oksidatif stresi düzenleyerek periodontal doku yıkımını önleyebilir. Toker ve ark. (2019) yaptıkları bir hayvan çalışmasında kolşisinin, periodontitis ilerlemesi üzerinde bir anti-inflamatuar etki uyguladığını bildirmişlerdir.

Koşan ve ark. (2012) yapmış oldukları bir çalışmada AAA'lı çocukların KMY değerleri kontrol grubuna göre düşük bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark tespit etmemişlerdir. Çalışma sonuçlarına göre hastaların %14'ünün kemik yaşı ve %5'inin KMY değerlerinin geri olması, inflamasyonun kemik üzerine olan etkisinin takibinin gerekli olduğunu göstermektedir. Düzenli kolşisin tedavisi altındaki AAA'lı

çocuklarda KMY ve kemik metabolizma parametrelerinin yaşlılarından farklı olmadığını saptamışlardır. Bazı hastalarda görülen kemik yaşı geriliğinin ve düşük KMY düzeyinin subklinik inflamasyona bağlı ikincil etkilenme sonucu olabileceği bildirilmiştir. Hastalık aktivitesinin derecesi ile ilişkili olarak KMY’de az da olsa etkilenme olduğu sonucuna varmışlardır. Atalay ve ark. (2016), AAA tanısı konan 28 erişkin hasta ve 32 sağlıklı bireyin dahil edildiği çalışmalarında, AAA’nın azalmış mandibular kemik yoğunluğu ile ilişkili olduğunu belirtmiştir. Yıldırım ve ark. (2009), 28 erişkin AAA hastası ve 30 sağlıklı bireyden oluşan çalışmalarında, AAA hastalarının yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi açısından eşleştirilmiş kontrol grubuna göre daha düşük KMY’ye sahip olduğunu belirtmiştir.

Berkdemir Siverekli ve ark. (2011) 44 erişkin atak geçirmeyen AAA’lı hasta ve 36 sağlıklı bireyin kemik mineral yoğunluğu skorlarına bakmışlardır. Hasta ve kontrol grubu arasında KMY skorları ve kemik kaybı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamışlardır. Çalışmamızda AAA’lı çocukların fraktal boyut ve mandibular indeks değerlerinin (MKİ, PMİ) istatistiksel olarak sağlıklı bireylerle benzer olması AAA’lı çocukların mandibular kemik kalitesi, miktarı ve trabeküler mikromimari yapısının sağlıklı çocuklardan farklı olmadığını göstermektedir. AAA’lı çocukların Mİ değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunması kolşisinin osteoblastik aktiviteyi artırması kaynaklı olabilir.

AAA hastaları tanı ve tedavide gecikme sonucunda sürekli inflamasyondan daha çok etkilenecektir. Özellikle de tanı ve tedavide gecikme olan olgularda kemik mineral içeriği mutlaka değerlendirilip, belirli aralıklarla takibi yapılmalıdır. Erken tanı ve tedavi ile AAA hastalarında inflamasyona sekonder gelişmesi beklenen osteoporozun

önlenmesinde dental panoramik radyografiyle Mİ ölçümlerinin katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

Bu çalışmadaki limitasyonlarımızın başında retrospektif bir çalışma olması gelmektedir. Retrospektif çalışmanın doğası gereği kemik yapılarını etkileyebilecek bazı faktörler (hastaların oral hijyen düzeyleri, periodontal hastalık geçmişleri, hasta dosyalarında belirtilmemiş sistemik hastalık olasılığı gibi faktörler) istenilen seviyede değerlendirilememiştir. AAA hastası çocuklarda hastalığın teşhis yaşının ve kolşisin kullanım süresinin bilinmemesi, çocuk hastalarda panoramik röntgen standartlarını sağlamadaki zorluklar ve ROI seçiminin daha geniş yapılamaması diğer limitasyonlarımızdandır. Mental foramenin boyutundaki, pozisyonundaki ve radyografik görünümündeki farklılıklar mental foramenin yerini belirlemede zorluğa sebep olarak PMİ indeks değerlendirmesini etkileyebilmektedir. Yaşlar heterojen dağıldığından parametrelerin yaş gruplarına göre karşılaştırmaları yapılamamıştır. AAA'lı çocuklarda mandibular kemik değişikliklerini doğrulamak için daha büyük hasta popülasyonlu ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Bu çalışmada AAA'lı hastaların çene kemiklerindeki değişikliklerin belirlenmesi amacıyla panoramik radyograflarda mandibular indeksler ve 6 farklı ROI'de FB ölçülerek değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmelerin sonuçlarına göre;

1. Çalışmamız AAA hastalarının panoramik radyografileri üzerinden kemik kalitesinin fraktal boyut analizi ve radyomorfometrik ölçümler (MKİ, Mİ, PMİ) ile değerlendirildiği öncü nitelikteki ilk çalışmadır.
2. Kemik kalitesi ve miktarını değerlendirmek için MKİ, PMİ ve FB analiz yöntemi destekleyici parametreler gerektirirken, Mİ yüksek tekrarlanabilirlik özelliğinden dolayı tek başına kullanılabilir.
3. Mİ'de gruplar arası anlamlı farklılık gözlenirken PMİ ve MKİ'de anlamlı farklılık bulunmadığından osteoporotik değişiklikler için Mİ'nin daha güvenilir bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz.
4. Tez çalışmamızda FB değerlerinde gözlemci içi tutarlılığın interdental bölgede angulus ve kondil bölgelerine kıyasla daha düşük olması çocuklarda interdental bölgede ROI seçiminin zorluğuyla ilişkili olabilir.
5. FB analizi yöntemi, 4-15 yaş grubu için mandibulada hastalık tanısı ya da takibi amacıyla kullanılacağına seçilecek ROI sağ-sol yönden bağımsız olarak angulus bölgesinde tercih edilebilir.
6. AAA hastası çocukların trabeküler kemik mikromimarisi sağlıklı çocuklar ile benzerdir.

7. KAYNAKÇA

- Aksentijevich, I., Centola, M., Deng, Z., Sood, R., Balow, J., ... Doggett, N. A. (1997). Ancient Missense Mutations in a New Member of the RoRet Gene Family Are Likely to Cause Familial Mediterranean Fever. *Cell*, 90(4), 797–807.
- Akshita, D., & Asha, V. (2017). Reliability of panoramic radiographic indices in identifying osteoporosis among postmenopausal women. *Journal of Oral and Maxillofacial Radiology*, 5(2), 35.
- Aktuna Belgin, C., & Serindere, G. (2020). Fractal and radiomorphometric analysis of mandibular bone changes in patients undergoing intravenous corticosteroid therapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 130(1), 110–115.
- Allen, B., Migliorati, C., Rowland, C., An, Q., Shintaku, W., ... Kaste, S. (2016). Comparison of mandibular cortical thickness and QCT-derived bone mineral density (BMD) in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 26(5), 330–335.
- Alonso, M. B. C., Cortes, A. R., Camargo, A. J., Arita, E. S., Haiter-Neto, F., & Watanabe, P. C. A. (2011). Assessment of Panoramic Radiomorphometric Indices of the Mandible in a Brazilian Population. *International Scholarly Research Network ISRN Rheumatology*, 2011.
- Amerio, P., Vianale, G., Reale, M., Muraro, R., Tulli, A., & Piattelli, A. (2010). The effect of deproteinized bovine bone on osteoblast growth factors and proinflammatory cytokine production. *Clinical Oral Implants Research*, 21(6), 650–655.

- Andersen, T. L., Sondergaard, T. E., Skorzynska, K. E., Dagnaes-Hansen, F., Plesner, T. L., ... Delaisse, J. M. (2009). A Physical Mechanism for Coupling Bone Resorption and Formation in Adult Human Bone. *The American Journal of Pathology*, 174(1), 239–247.
- Apolinário, A. C., Sindeaux, R., De Souza Figueiredo, P. T., Guimarães, A. T. B., Acevedo, A. C., ... Leite, A. F. (2016). Dental panoramic indices and fractal dimension measurements in osteogenesis imperfecta children under pamidronate treatment. *Dentomaxillofacial Radiology*, 45(4), 20150400.
- Arai, N., Ohya, K., Kasugai, S., Shimokawa, H., Ohida, S., Ogura, H., & Amagasa, T. (1995). Expression of bone sialoprotein mRNA during bone formation and resorption induced by colchicine in rat tibial bone marrow cavity. *Journal of Bone and Mineral Research*, 10(8), 1209–1217.
- Aral, C. A., Aral, K., Yay, A., Özçoban, Ö., Berdeli, A., & Saraymen, R. (2018). Effects of colchicine on gingival inflammation, apoptosis, and alveolar bone loss in experimental periodontitis. *Journal of Periodontology*, 89(5), 577–585.
- Ariji, Y., Katsumata, A., Kubo, R., Taguchi, A., Fujita, H., & Ariji, E. (2017). Factors affecting observer agreement in morphological evaluation of mandibular cortical bone on panoramic radiographs. *Oral Radiol.* 33(2), 117-123.
- Atalay, Y., Çakmak, Ö., Asutay, F., Ulu, S., Eroğlu, S., & Solak, Ö. (2016). Decreased Mandibular Bone Mineral Density In Adults With Familial Mediterranean Fever. *Acta Medica Mediterranea*, 32, 255.
- Bachrach, L. K. (2005). Osteoporosis and Measurement of Bone Mass in Children and Adolescents. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 34(3), 521–535.

- Bagi, C. M., Berryman, E., & Moalli, M. R. (2011). Comparative Bone Anatomy of Commonly Used Laboratory Animals: Implications for Drug Discovery. *Comp Med*, 61(1), 76–85.
- Baker-LePain, J. C., & Lane, N. E. (2012). Role of bone architecture and anatomy in osteoarthritis. *Bone*, 51(2), 197–203.
- Bakkaloglu, A. (2003). Familial Mediterranean fever. *Pediatric Nephrology*, 18(9), 853–859.
- Barnett, E., & Nordin, B. E. C. (1960). The radiological diagnosis of osteoporosis: A new approach. *Clinical Radiology*, 11(3), 166–174.
- Barone, A., Covani, U., Cornellini, R., & Gherlone, E. (2003). Radiographic bone density around immediately loaded oral implants. *Clinical Oral Implants Research*, 14(5), 610–615.
- Baskin, E., & Saatci, U. (2006). Familial Mediterranean Fever. *Current Rheumatology Reviews*, 2(1), 101–108.
- Bayrak, S., Göller Bulut, D., Orhan, K., Sinanoğlu, E. A., Kurşun Çakmak, E. Ş., Mısırlı, M., & Ankaralı, H. (2019). Evaluation of osseous changes in dental panoramic radiography of thalassemia patients using mandibular indexes and fractal size analysis. *Oral Radiology*, 36(1), 18–24.
- Bayrak, S., Göller Bulut, D., Orhan, K., Sinanoğlu, E. A., Kurşun Çakmak, E. Ş., Mısırlı, M., & Ankaralı, H. (2020). Evaluation of osseous changes in dental panoramic radiography of thalassemia patients using mandibular indexes and fractal size analysis. *Oral Radiology*, 36(1), 18–24.

- Bayram, M., Yildirim, M., Köse, A., & Seymen, F. (2011). Pedodonti Anadilim Dalı'nda Başlangıç Muayenesinde Alınan Panoramik Radyograflerin Değerlendirilmesi. *İstanbul Üniversitesi Dis Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 45(3), 41–47.
- Ben-Chetrit, E., & Ozdogan, H. (2008). Non-response to colchicine in FMF--definition, causes and suggested solutions. *Clin Exp Rheumatol*, 26 Suppl 50:S49–51
- Ben-Chetrit, E., & Touitou, I. (2009). Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis and Rheumatism*, 61(10), 1447–1453.
- Benson, B. W., Prihoda, T. J., & Glass, B. J. (1991). Variations in adult cortical bone mass as measured by a panoramic mandibular index. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 71(3), 349–356.
- Bhatt, H., & Cascella, M. (2020). Familial Mediterranean Fever. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- Bloom, W., Fawcett D. W., & Maximow, A. A. (1975). Textbook of Histology: Vol. 10th ed.
- Bollen, A. M., Taguchi, A., Hujoel, P. P., & Hollender, L. G. (2001). Fractal dimension on dental radiographs. *Dentomaxillofacial Radiology*, 30(5), 270–275.
- Bonucci, E. (1981). New knowledge on the origin, function and fate of osteoclasts. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (158), 252–269.
- Booty, M. G., Chae, J. J., Masters, S. L., Remmers, E. F., Barham, B., Le, J. M., ... Aksentijevich, I. (2009). Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? *Arthritis and Rheumatism*, 60(6), 1851–1861.
- Bouxsein, M. L. (2005). Determinants of skeletal fragility. *Best Practice & Research*

- Clinical Rheumatology*, 19(6), 897–911.
- Bouxsein, M. L., Boyd, S. K., Christiansen, B. A., Guldberg, R. E., Jepsen, K. J., & Müller, R. (2010). Guidelines for assessment of bone microstructure in rodents using micro-computed tomography. *Journal of Bone and Mineral Research*, 25(7), 1468–1486.
- Boyce, B. F., & Xing, L. (2008). Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 473(2), 139–146.
- Bozdag, G., & Sener, S. (2015). The evaluation of MCI, MI, PMI and GT on both genders with different age and dental status. *Dentomaxillofacial Radiology*, 44(9), 20140435.
- Bridges, T., King, G., & Mohammed, A. (1988). The effect of age on tooth movement and mineral density in the alveolar tissues of the rat. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 93(3), 245–250.
- Caligiuri, P., Giger, M. L., & Favus, M. (1994). Multifractal radiographic analysis of osteoporosis. *Medical Physics*, 21(4), 503–508.
- Cantarini, L., Rigante, D., Brizi, M. G., Lucherini, O. M., Sebastiani, G. D., Vitale, A., Gianneramo, V., & Galeazzi, M. (2012). Clinical and biochemical landmarks in systemic autoinflammatory diseases. *Annals of Medicine*, 44(7), 664–673.
- Capulli, M., Paone, R., & Rucci, N. (2014). Osteoblast and osteocyte: Games without frontiers. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 561, 3–12.
- Carmo, J. Z. B., & de Medeiros, S. F. (2017). Mandibular Inferior Cortex Erosion on Dental Panoramic Radiograph as a Sign of Low Bone Mineral Density in

- Postmenopausal Women. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 39(12), 663–669.
- Celenk, C., & Celenk, P. (2012). Bone Density Measurement Using Computed Tomography. In L. Saba (Ed.), *Computed Tomography-Clinic Applications* (pp. 123–136).
- Chen, S. K., Oviir, T., Lin, C. H., Leu, L. J., Cho, B. H., & Hollender, L. (2005). Digital imaging analysis with mathematical morphology and fractal dimension for evaluation of periapical lesions following endodontic treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 100(4), 467–472.
- Chikui, T., Shimizu, M., Kawazu, T., Okamura, K., Shiraishi, T., & Yoshiura, K. (2009). A Quantitative Analysis of Sonographic Images of the Salivary Gland: A Comparison Between Sonographic and Sialographic Findings. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 35(8), 1257–1264.
- Coşgunarslan, A., Aşantoğrol, F., Soydan Çabuk, D., & Canger, E. M. (2020). The effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the human mandible. *Oral Radiology*, 37(1), 20–28.
- Coşgunarslan, A., Soydan Çabuk, D., Aşantoğrol, F., & Murat, E. (2021). Kronik Böbrek Hastalarında Mandibular Kemik Kalitesinin Değerlendirilmesi Evaluation of Mandibular Bone Quality in Chronic Kidney Disease (CKD) Patients. *J Den Tal Sci*, 27(1), 15–20.
- Crockett, J. C., Mellis, D. J., Scott, D. I., & Helfrich, M. H. (2010). New knowledge on critical osteoclast formation and activation pathways from study of rare genetic diseases of osteoclasts: focus on the RANK/RANKL axis. *Osteoporosis*

- International*, 22(1), 1–20.
- Cross, S. S. (1997). Fractals In Pathology. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 182(1), 1-8.
- Dallas, S. L., Prideaux, M., & Bonewald, L. F. (2013). The Osteocyte: An Endocrine Cell ... and More. *Endocrine Reviews*, 34(5), 658–690.
- Demirbaş, A. K., Ergün, S., Güneri, P., Aktener, B. O., & Boyacıoğlu, H. (2008). Mandibular bone changes in sickle cell anemia: fractal analysis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 106(1), e41–e48.
- Devlin, H., & Horner, K. (2008). Diagnosis of osteoporosis in oral health care. *Journal of Oral Rehabilitation*, 35(2), 152–157.
- Devlin, C. V., Horner, K., & Devlin, H. (2001). Variability in measurement of radiomorphometric indices by general dental practitioners. *Dentomaxillofacial Radiology*, 30(2), 120–125.
- Donnelly, E. (2010). Methods for Assessing Bone Quality: A Review. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*, 469(8), 2128–2138.
- Duzova, A., Ozaltın, F., Ozon, A., Besbas, N., Topaloglu, R., Ozen, S., & Bakkaloglu, A. (2004). Bone mineral density in children with familial Mediterranean fever. *Clinical Rheumatology*, 23(3), 230–234.
- Erdem, B., Gönül, M., Ateş, D., Gököz, Ö., Albayrak, M., & Akdağ, İ. (2020). A Case of Systemic Amyloidosis Associated with Multiple Myeloma Diagnosed with Skin Findings. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji Dergisi*, 30(1), 30–34.
- Erguven, M., Gok, E., Celiker, E., & Yilmaz, O. (2008). The Evaluation Of Bone Mineral

- Density In Prepubertal Children. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 50, 114–115.
- Fazzalari, N. L., & Parkinson, I. H. (1997). Fractal Properties of Subchondral Cancellous Bone in Severe Osteoarthritis of the Hip. *Journal of Bone and Mineral Research*, 12(4), 632–640.
- Feng, X., & McDonald, J. M. (2011). Disorders of Bone Remodeling. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 6, 121-145.
- Firman, R. N., Sufiawati, I., Primarti, R. S., Nurrachman, A. S., & Damayanti, M. A. (2020). Mandibular Bone Quality Of Panoramic Radiographs In Hiv-Infected Children. *Dentino : Jurnal Kedokteran Gigi*, 5(1), 85–89.
- Florencio-Silva, R., Sasso, G. R. D. S., Sasso-Cerri, E., Simões, M. J., & Cerri, P. S. (2015). Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. *BioMed Research International*, 2015.
- Fonnesu, C., Cerquaglia, C., Giovinale, M., Curigliano, V., Verrecchia, E., de Socio, G., La Regina, M., Gasbarrini, G., & Manna, R. (2009). Familial Mediterranean Fever: A review for clinical management. *Joint Bone Spine*, 76(3), 227–233.
- Franz-Odendaal, T. A., Hall, B. K., & Witten, P. E. (2006). Buried alive: How osteoblasts become osteocytes. *Developmental Dynamics*, 235(1), 176–190.
- Frascino, A. V., Costa, C., Salgado, D. M. R. A., Coracin, F. L., Fava, M., & Odone-Filho, V. (2019). Mandibular radiomorphometric assessment of bone mineral density in survivors of pediatric hematopoietic stem-cell transplantation. *Clinics*, 74.
- Gartner, L. P., & James, J. L. (2007). Color Textbook of Histology (3rd ed., pp. 7–139). Saunders Elsevie.

- Geraets, W. G. M., & Van Der Stelt, P. F. (2000). Fractal properties of bone. *Dentomaxillofacial Radiology*, 29(3), 144–153.
- Geraets, W. G. M., Verheij, J. G. C., van der Stelt, P. F., Horner, K., Lindh, C., ... Devlin, H. (2008). Selecting regions of interest on intraoral radiographs for the prediction of bone mineral density. *Dentomaxillofac Radiol*, 37(7), 375–379.
- Göller Bulut, D., Bayrak, S., Uyeturk, U., & Ankarali, H. (2018). Mandibular indexes and fractal properties on the panoramic radiographs of the patients using aromatase inhibitors. *Br J Radiol*, 91(1091), 20180442 .
- Govindraju, P., & Chandra, P. (2014). Radiomorphometric Indices of the Mandible – An Indicator of Osteoporosis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*, 8(3), 195.
- Govindraju, P., Mahesh Kumar, T. S., Chandra, P., Balaji, P., & Sowbhagya, M. B. (2015). Panoramic Radiomorphometric Indices of Mandible: Biomarker for Osteoporosis. In V. R. Preedy (Ed.), *Biomarkers in Bone Disease* (pp. 1–23).
- Güleç, M., Taşşöker, M., & Özcan, S. (2019a). Mandibular trabeküler kemiğin fraktal boyutu: Yaş, cinsiyet ve ilgi alanı seçiminin önemi nedir?. *Selcuk Dent J.*, 6(4), 15-19
- Güleç, M., Taşşöker, M., & Özcan, S. (2019b). Tıpta ve Diş Hekimliğinde Fraktal Analiz. *Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi*, 40(1), 17–31.
- Gulec, M., Tassoker, M., Ozcan, S., & Orhan, K. (2020). Evaluation of the mandibular trabecular bone in patients with bruxism using fractal analysis. *Oral Radiology*, 37(1), 36–45.

- Gulsahi, A., Yüzügüllü, B., İmirzalıoğlu, P., & Genç, Y. (2008). Assessment of panoramic radiomorphometric indices in Turkish patients of different age groups, gender and dental status. *Dentomaxillofacial Radiology*, 37(5), 288–292.
- Gümüşsoy, İ. (2019). Panoramik Radyografilerde Fraktal Analiz Metodunun Uygulanması ve Değişik Röntgen Cihazlarının Fraktal Boyut Değerine Etkisi. *Sakarya Medical Journal*, 9(3), 492–498.
- Gumussoy, I., Miloglu, O., Cankaya, E., & Bayrakdar, I. S. (2016). Fractal properties of the trabecular pattern of the mandible in chronic renal failure. *Dentomaxillofac Radiol*, 45(5).
- Guntur, A. R., & Rosen, C. J. (2012). Bone As An Endocrine Organ. *Endocrine Practice*, 18(5), 758–762.
- Gutierrez, P., Piña, C., Lara, V. H., & Bosch, P. (2005). Characterization of enamel with variable caries risk. *Archives of Oral Biology*, 50(10), 843–848.
- Hardy, C. (2011). Safety and Efficacy of Colchicine in the Treatment of Recurrent Aphthous Stomatitis (Doctoral dissertation, Pacific University).
- Hastar, E., Yilmaz, H. H., & Orhan, H. (2019). Evaluation of Mental Index, Mandibular Cortical Index and Panoramic Mandibular Index on Dental Panoramic Radiographs in the Elderly. *European Journal of Dentistry*, 05(01), 060–067.
- Heo, M. S., Park, K. S., Lee, S. S., Choi, S. C., Koak, J. Y., ... Kim, J. D. (2002). Fractal analysis of mandibular bony healing after orthognathic surgery. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 94(6), 763–767.
- Heymans, O., Fissette, J., Vico, P., Blacher, S., Masset, D., & Brouers, F. (2000). Is fractal

- geometry useful in medicine and biomedical sciences?. *Medical Hypotheses*, 54(3), 360–366.
- Horner, K., Devlin, H., Alsop, C. W., Hodgkinson, I. M., & Adams, J. E. (1996). Mandibular bone mineral density as a predictor of skeletal osteoporosis. *The British Journal of Radiology*, 69(827), 1019–1025.
- Ibáñez, R. (2003). Técnicas de medida de densidad de masa ósea [Bone mineral density measurement techniques]. In *Anales del Sistema. Sanitario de Navarra* (Vol. 26).
- Jeong, K. I., Kim, S. G., Oh, J. S., & Jeong, M. A. (2013). Consideration of various bone quality evaluation methods. *Implant Dentistry*, 22(1), 55–59.
- Jett, S., Shrout, M. K., Mailhot, J. M., Potter, B. J., & Borke, J. L. (2004). An evaluation of the origin of trabecular bone patterns using visual and digital image analysis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 98(5), 598–604.
- Jolley, L., Majumdar, S., & Kapila, S. (2006). Technical factors in fractal analysis of periapical radiographs. *Dentomaxillofac Radiol*, 35(6), 393–397.
- Jowitt, N., MacFarlane, T., Devlin, H., Klemetti, E., & Horner, K. (1999). The reproducibility of the mandibular cortical index. *Dentomaxillofac Radiol*, 28(3), 141–144.
- Kallinich, T., Haffner, D., Niehues, T., Huss, K., Lainka, E., ... Ozen, S. (2007). Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics*, 119(2), e474–e483.
- Kang, D., Kwak, K. H., Kim, S. S., Park, S. B., Son, W. S., & Kim, Y. I. (2016).

- Application of fractal analysis of the midpalatal suture for estimation of pubertal growth spurts. *Oral Radiology*, 33(3), 199–203.
- Kanis, J. A., Mccloskey, E. V., Johansson, H., Oden, A., Melton, L. J., & Khaltsev, N. (2008). A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone*, 42(3), 467–475
- Kanis, J. A., Melton, L. J., Christiansen, C., Johnston, C. C., & Khaltsev, N. (1994). The diagnosis of osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 9(8), 1137–1141.
- Karag zel, G., & Özkan, B. (2012). Pediatrik Osteoporoz. *Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon  zel Dergisi*, 5, 73–78.
- Karsenty, G., & Ferron, M. (2012). The contribution of bone to whole-organism physiology. *Nature*, 481(7381), 314–320.
- Kastner, D. L. (1998). Familial Mediterranean fever: the genetics of inflammation. *Hospital Practice*, 33(4), 131–158.
- Klemetti, E., Kolmakov, S., & Kr ger, H. (1994). Pantomography in assessment of the osteoporosis risk group. *European Journal of Oral Sciences*, 102(1), 68–72.
- Knezovi  Zlatari , D., Me trovi , S., & Kostelac, D. (2006). The Comparison of Cortical Thickness of the Lower Border of the Mandible in Three Malocclusion Groups Dependent on Age and Gender. *Acta Stomatologica Croatica : International Journal of Oral Sciences and Dental Medicine*, 40(2), 116–125.
- Ko an, C., Sepet gil, O.,  ayır, A., Kaya, A., & Özkan, B. (2012). Ailevi Akdeniz Ate i Olan  ocuklarda Kemik Metabolizmasının De erlendirilmesi. *Turkish Journal of Pediatric Disease*, 6(3), 139–145.

- Kwon, A. Y., Huh, K. H., Yi, W. J., Lee, S. S., Choi, S. C., & Heo, M. S. (2017). Is the panoramic mandibular index useful for bone quality evaluation? *Imaging Science in Dentistry*, 47(2), 87-92.
- Kwon, J. Y., Naito, H., Matsumoto, T., & Tanaka, M. (2012). Osteocyte Apoptosis-Induced Bone Resorption in Mechanical Remodeling Simulation - Computational Model for Trabecular Bone Structure. *Apoptosis and Medicine*. IntechOpen.
- Law, A. N., Bollen, A. M., & Chen, S. K. (1996). Detecting Osteoporosis Using Dental Radiographs: A Comparison Of Four Methods. *The Journal of the American Dental Association*, 127(12), 1734–1742.
- Ledgerton, D., Horner, K., Devlin, H., & Worthington, H. (1997). Panoramic mandibular index as a radiomorphometric tool: an assessment of precision. *Dentomaxillofac Radiol*, 26(2), 95–100.
- Ledgerton, D., Horner, K., Devlin, H., & Worthington, H. (1999). Radiomorphometric indices of the mandible in a British female population. *Dentomaxillofac Radiology*, 28(3), 173–181.
- Lee, D. H., Ku, Y., Rhyu, I. C., Hong, J. U., Lee, C. W., Heo, M. S., & Huh, K. H. (2010). A clinical study of alveolar bone quality using the fractal dimension and the implant stability quotient. *Journal of Periodontal & Implant Science*, 40(1), 19–24.
- Lee, Y. H., Auh, Q. S., Chun, Y. H., & An, J. S. (2020). Age-related radiomorphometric changes on panoramic radiographs. *Clinical and Experimental Dental Research*, 7(4), 539–551.
- Livneh, A., & Langevitz, P. (2000). Diagnostic and treatment concerns in familial

- Mediterranean fever. *Bailliere's Best Practice & Research. Clinical Rheumatology*, 14(3), 477–498.
- Livneh, A., Langevitz, P., Zemer, D., Padeh, S., Migdal, A., & Pras, M. (1996). The changing face of Familial Mediterranean Fever. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 26(3), 612–627.
- Lopes, R., & Betrouni, N. (2009). Fractal and multifractal analysis: A review. *Medical Image Analysis*, 13(4), 634–649 .
- Mandelbrot, B. B. (1982). *The fractal geometry of nature* (Vol. 1). New York: WH freeman.
- Manolagas, S. C. (2000). Birth and Death of Bone Cells: Basic Regulatory Mechanisms and Implications for the Pathogenesis and Treatment of Osteoporosis. *Endocrine Reviews*, 21(2), 115–137.
- Margaritescu, C., Raica, M., Pirici, D., Simionescu, C., Mogoanta, L., Stinga, A. C., Stinga, A. S., & Ribatti, D. (2010). Podoplanin expression in tumor-free resection margins of oral squamous cell carcinomas: an immunohistochemical and fractal analysis study. In *Histology and histopathology: Vol. Vol.25, n°*.
- Miller, S., de Saint-Georges, L., Bowman, B., & Jee, W. (1989). Bone Lining Cells: Structure and Function. *Scanning Microscopy*, 3(3), 27.
- Moore, K. L., & Persaud, T. V. N. (1992). *Before We Are Born: Essentials of Embryology and Birth Defects* (4th ed.).
- Moss, M. L. (1960). Functional analysis of human mandibular growth. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 10(6), 1149–1159.

- Mostafa, R. A., Arnout, E. A., & Abo el-Fotouh, M. M. (2016). Feasibility of cone beam computed tomography radiomorphometric analysis and fractal dimension in assessment of postmenopausal osteoporosis in correlation with dual X-ray absorptiometry. *Dentomaxillofac Radiol*, 45(7), 45.
- Mundy, G. R. (1999). Bone Remodelling and its Disorders. CRC Press. pp. 1–11).
- Mundy, G. R. (2007). Osteoporosis and Inflammation. *Nutrition Reviews*, 65(suppl_3), S147–S151.
- Muramatsu, C., Horiba, K., Hayashi, T., Fukui, T., Hara, T., Katsumata, A., & Fujita, H. (2016). Quantitative assessment of mandibular cortical erosion on dental panoramic radiographs for screening osteoporosis. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 11(11), 2021–2032.
- Nakamoto, T., Taguchi, A., Ohtsuka, M., Suei, Y., Fujita, M., ... Rohlin, M. (2003). Dental panoramic radiograph as a tool to detect postmenopausal women with low bone mineral density: untrained general dental practitioners' diagnostic performance. *Osteoporosis International*, 14(8), 659–664.
- Nemati, S., Kajan, Z. D., Saberi, B. V., Arzin, Z., & Erfani, M. H. (2016). Diagnostic value of panoramic indices to predict osteoporosis and osteopenia in postmenopausal women. *Journal of Oral and Maxillofacial Radiology*, 4(2), 23.
- Noble, B. S., Stevens, H., Loveridge, N., & Reeve, J. (1997). Identification of apoptotic changes in osteocytes in normal and pathological human bone. *Bone*, 20(3), 273–282.
- Nohara, T., Ueda, M., Ohta, A., & Sugimoto, T. (2009). Correlation of Body Growth and

- Bone Mineral Density Measured by Ultrasound Densitometry of the Calcaneus in Children and Adolescents. *Tohoku J. Exp. Med*, 219(1), 63–69.
- Oda, T. (1990). Effect of colchicine on the Golgi apparatus and the lysosomal system in osteoclasts. *Japanese Journal of Oral Biology*, 32(4), 422–439.
- Ohya, K. (1978). Effects Of Colchicine On Osteoblast In Rat: An Ultrastructural Study. *The Bulletin Of Tokyo Medical And Dental University*, 25(4), 277–295.
- Onen, F. (2006). Familial Mediterranean fever. *Rheumatology International*, 26(6), 489–496.
- Onen, F., Sumer, H., Tunca, M., & Ozdogan, H. (2004). Increased frequency of familial Mediterranean fever in Central Anatolia, Turkey. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 22, 31–33.
- Oshida, Y., Munoz, C. A., Winkler, M. M., Hashem, A., & Itoh, M. (1993). Fractal Dimension Analysis of Aluminum Oxide Particle for Sandblasting Dental Use. *Bio-Medical Materials and Engineering*, 3(3), 117–126.
- Ozen, S., & Bilginer, Y. (2014). A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin. *Nature Reviews. Rheumatology*, 10(3), 135–147.
- Ozgocmen, S., & Akgul, O. (2011). Anti-TNF agents in familial Mediterranean fever: report of three cases and review of the literature. *Modern Rheumatology*, 21(6), 684–690.
- Ozkurede, V. U., & Franchi, L. (2012). Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: role of inflammasomes in autoinflammatory syndromes.

- Clinical and Experimental Immunology*, 167(3), 382–390.
- Ozturk, M. A., Kanbay, M., Kasapoglu, B., Onat A. M., Guz, G., Furst, D. E., & Ben-Chetrit, E. (2011). Therapeutic approach to familial Mediterranean fever: a review update. *Clin Exp Rheumatol*. 29(4 Suppl 67), S77-86
- Padeh, S., Bilginer, Y., & Ozen, S. (2019). Familial Mediterranean Fever. Textbook of Autoinflammation, 293–313.
- Park, Y. S., Yi, K. Y., Lee, I. S., & Jung, Y. C. (2005). Correlation between microtomography and histomorphometry for assessment of implant osseointegration. *Clinical Oral Implants Research*, 16(2), 156–160.
- Pras, M. (1998). Familial Mediterranean fever: from the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 27(2), 92–97.
- Ramesh, Mahajan, K., Thomas, B., Shenoy, N., & Bhandary, R. (2011). Alveolar bone mass in pre- and postmenopausal women with serum calcium as a marker: A comparative study. *Indian Journal of Dental Research*, 22(6), 878.
- Renders, G. A. P., Mulder, L., Van Ruijven, L. J., & Van Eijden, T. M. G. J. (2007). Porosity of human mandibular condylar bone. *Journal of Anatomy*, 210(3), 239–248.
- Riggs, B. L., & Melton, L. J. I. (1986). Involutional Osteoporosis. *N Engl J Med*, 314, 1876–1886.
- Rocheftort, G. Y., Pallu, S., & Benhamou, C. L. (2010). Osteocyte: the unrecognized side of bone tissue. *Osteoporosis International*, 21(9), 1457–1469.
- Rothe, L. E., Bollen, A. M., Little, R. M., Herring, S. W., Chaison, J. B., Chen, C. S. K., & Hollender, L. G. (2006). Trabecular and cortical bone as risk factors for

- orthodontic relapse. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 130(4), 476–484.
- Samarabandu, J., Acharya, R., Hausmann, E., & Allen, K. (1993). Analysis of bone X-rays using morphological fractals. *Acoustics, Speech, and Signal Processing, IEEE International Conference On*, 3, 133–136.
- Sánchez, I., & Uzcátegui, G. (2011). Fractals in dentistry. *Journal of Dentistry*, 39(4), 273–292.
- Sansare, K., Singh, D., & Karjodkar, F. (2012). Changes in the fractal dimension on pre- and post-implant panoramic radiographs. *Oral Radiology*, 28(1), 15–23.
- Sarı, İ., Birlik, M., & Kasifoğlu, T. (2014). Familial Mediterranean fever: An updated review. *European Journal of Rheumatology*, 1(1), 21–33.
- Scarfe, W. C., Farman, A. G., & Sukovic, P. (2006). Auteur-ressource Clinical Applications of Cone-Beam Computed Tomography in Dental Practice. *J Can Dent Assoc*, 72(1), 75.
- Shohat, M. (2016). Familial Mediterranean Fever. GeneReviews®.
- Shrout, M. K., Hildebolt, C. F., & Potter, B. J. (1997). The effect of varying the region of interest on calculations of fractal index. *Dentomaxillofacial Radiology*, 26(5), 295–298.
- Siegal, S. (1945). Benign Paroxysmal Peritonitis. *Annals of Internal Medicine*, 23, 1945–1946.
- Sindel, D., & Gula, G. (2015). Osteoporozda Kemik Mineral Yoğunluğunun Değerlendirilmesi. *Turk J Osteoporos*, 21(1), 23–29.

- Siverekli, N. B., Sahin, O., Senel, S., Hayta, E., Kaptanoğlu, E., & Elden, H. (2011). Bone mineral density in familial Mediterranean fever. *Rheumatology International*, 32(8), 2453–2457.
- Smith, T. G., Lange, G. D., & Marks, W. B. (1996). Fractal methods and results in cellular morphology dimensions, lacunarity and multifractals. *Journal of Neuroscience Methods*, 69(2), 123–136.
- Sohar, E., Gafni, J., Pras, M., & Heller, H. (1967). Familial Mediterranean fever: A survey of 470 cases and review of the literature. *The American Journal of Medicine*, 43(2), 227–253.
- Southard, T. E., Southard, K. A., Jakobsen, J. R., Hillis, S. L., & Najim, C. A. (1996). Fractal dimension in radiographic analysis of alveolar process bone. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 82(5), 569–576.
- Sumer, A. P., Akça, T., & Köprülü, H. (2004). Çocuklarda Görülen Dental Anomaliler: Panoramik Radyografik Değerlendirme. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 5(2), 81–84.
- Suyani, E., Ozturk, M. A., Deger, S. M., Demirag, M. D., Goker, B., & Haznedaroglu, S. (2008). Decreased bone mineral density in adult familial Mediterranean fever patients: a pilot study. *Clinical Rheumatology*, 27(9), 1171–1175.
- Swain, M. V., & Xue, J. (2009). State of the Art of Micro-CT Applications in Dental Research. *International Journal of Oral Science*, 1(4), 177–188.
- Taguchi, A. (2010). Triage screening for osteoporosis in dental clinics using panoramic

- radiographs. *Oral Diseases*, 16(4), 316–327.
- Taguchi, A., Suei, Y., Horner, K., Devlin, H., Nakamoto, T., ... Klemetti, E. (2004). Is there any difference between the British and Japanese definitions of the mandibular cortical index (MCI) on panoramic radiographs? A pilot study. *Oral Radiology*, 20(1), 44–48.
- Tayebi, A., Tofangchiha, M., Fard, M. A., & Gosili, A. (2017). The relationship of mandibular radiomorphometric indices to skeletal age, chronological age and skeletal malocclusion type. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 9(8), e970.
- Thacker, H. L., & Richmond, B. (2006). In rebuttal: osteopenia is a useful diagnosis. *Cleveland Clin J Med*, 73, 34–38.
- Toker, H., Balci Yuce, H., Yildirim, A., Tekin, M. B., & Gevrek, F. (2019). The effect of colchicine on alveolar bone loss in ligature-induced periodontitis. *Brazilian Oral Research*, 33.
- Tosoni, G. M., Lurie, A. G., Cowan, A. E., & Burleson, J. A. (2006). Pixel intensity and fractal analyses: detecting osteoporosis in perimenopausal and postmenopausal women by using digital panoramic images. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 102(2), 235–241.
- Touitou, I., Sarkisian, T., Medlej-Hashim, M., Tunca, M., Livneh, A., ... Gershoni-Baruch, R. (2007). Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism*, 56(5), 1706–1712.
- Urdike, S. X., & Nowzari, H. (2008). Fractal analysis of dental radiographs to detect

- periodontitis-induced trabecular changes. *Journal of Periodontal Research*, 43(6), 658–664.
- Üstebay, S., Üstebay, D., & Yılmaz, Y. (2015). Ailevi Akdeniz Ateşi. *Journal of Academic Research in Medicine*, 5(3), 89–93.
- Uysal, S., Çağırankaya, B. L., & Hatipoğlu, M. G. (2007). Do gender and torus mandibularis affect mandibular cortical index? A cross-sectional study. *Head & Face Medicine*, 3(1), 1–6.
- Vilaseca, J., Tor, J., Guardia, J., & Bacardi, R. (1982). Periodic Meningitis and Familial Mediterranean Fever. *Archives of Internal Medicine*, 142(2), 378–379.
- Walsh, M. C., Kim, N., Kadono, Y., Rho, J., Lee, S. Y., Lorenzo, J., & Choi, Y. (2006). Osteoimmunology: Interplay Between the Immune System and Bone Metabolism. *Annu. Rev. Immunol.*, 24, 33–63.
- Wasserman, H., & Gordon, C. M. (2017). Bone Mineralization and Fracture Risk Assessment in the Pediatric Population. *Journal of Clinical Densitometry*, 20(3), 389–396.
- Watson, E. L., Katz, R. V., Adelezzzi, R., Gift, H. C., & Dunn, S. M. (1995). The measurement of mandibular cortical bone height in osteoporotic vs. non-osteoporotic postmenopausal women. *Special Care in Dentistry: Official Publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry*, 15(3), 124–128.
- White, S. C., Cohen, J. M., & Mourshed, F. A. (2000). Digital analysis of trabecular

- pattern in jaws of patients with sickle cell anemia. *Dentomaxillofacial Radiology*, 29(2), 119–124.
- White, S. C., & Rudolph, D. J. (1999). Alterations of the trabecular pattern of the jaws in patients with osteoporosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 88(5), 628-635.
- White, S. C., Taguchi, A., Kao, D., Wu, S., Service, S. K., ... Tanimoto, K. (2004). Clinical and panoramic predictors of femur bone mineral density. *Osteoporosis International*, 16(3), 339–346.
- Wical, K. E., & Swoope, C. C. (1974). Studies of residual ridge resorption. Part I. Use of panoramic radiographs for evaluation and classification of mandibular resorption. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 32(1), 7–12.
- Yalçın Yeler, D., Koraltan, M., Hocaoglu, T. P., Arslan, C., Erselcan, T., & Yeler, H. (2016). Bone quality and quantity measurement techniques in dentistry. *Cumhuriyet Dental Journal*, 19(1), 73-86 .
- Yalçinkaya, F. (2005). Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine*, 84(1), 1–11.
- Yalçinkaya, F., Özen, S., Özçakar, Z. B., Aktay, N., Çakar, N., Düzova, A., Kasapçopur, Ö., Elhan, A. H., Doğanay, B., Ekim, M., Kara, N., Uncu, N., & Bakkaloğlu, A. (2009). A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology*, 48(4), 395–398.
- Yaşar, F., & Akgünlü, F. (2006). The differences in panoramic mandibular indices and fractal dimension between patients with and without spinal osteoporosis.

- Dentomaxillofacial Radiology*, 35(1), 1–9.
- Yildirim, K., Karatay, S., Cetinkaya, R., Uzkeser, H., Erdal, A., Capoglu, I., & Erdem, F. H. (2009). Bone mineral density in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatology International*, 30(3), 305–308.
- Yilmaz, E., Ozen, S., Balci, B., Duzova, A., Topaloglu, R., Besbas, N., Saatci, U., Bakkaloglu, A., & Ozguc, M. (2001). Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *European Journal of Human Genetics : EJHG*, 9(7), 553–555.
- Yuksel, S., Samli, H., Colbay, M., Dundar, U., Acarturk, G., ... Solak, M. (2009). Increased Serum Osteoprotegerin Levels Associated with Decreased Bone Mineral Density in Familial Mediterranean Fever. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 217(4), 321–327.

8. EKLER

EK-1 ETİK KURUL ONAYI



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 83116987 - 699
Konu : Etik Kurul Kararı
Toplantı Tarihi : 13.08.2020
Toplantı No : 2020/10
Proje No : 20-KAEK-215

01.10.2020

Sayın, Doç.Dr. Halenur ALTAN

Etik Kurulumuzun 13.08.2020 tarihli toplantısında görüşülen 20-KAEK-215 kayıt numaralı "Ailevi Akdeniz Ateşi Hastası Olan Çocuklarda Mandibular İndeksler ve Fraktal Boyut Analizi Kullanılarak Dental Panoramik Radyografi Üzerinden Kemik Değişikliklerinin Değerlendirilmesi" başlıklı çalışmanız gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına karar verilmiştir.

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğin 14-4. maddesi ve yönergemizin 18-3. maddesine göre çalışmanız tamamlandıktan sonra sonuç raporunun tarafımıza en geç 90 gün içerisinde bildirilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Dr. Öğretim Üyesi Muzaffar KATAR
Başkan

9. ÖZGEÇMİŞ

1995 yılında Bartın'da doğdum. İlkokul eğitimimi Zati Açar İlköğretim Okulu'nda, lise eğitimimi Karabük Mehmet Vergili Fen Lisesi'nde tamamladım. 2013 yılında Kocaeli Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesini kazandım ve 2018 yılında mezun oldum. 2019 yılında Diş Hekimliği Uzmanlık sınavını kazanarak Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak uzmanlık eğitimime başladım.

Uluslararası Hakemli Dergilerdeki Makaleler:

ALTUNOK ÜNLÜ NİHAL, ALTAN AHMET, ALTAN HALENUR, (2021). "Multidisciplinary Treatment Of Radicular Cyst Caused By Delayed Trauma İn The Maxillary Central Teeth: A Case Report", Journal Of Pre-Clinical And Clinical Research, Doi: 10.26444/jpccr/139069 (Yayın No: 7123288)

ALTUNOK NİHAL, ALTAN AHMET, ALTAN HALENUR, (2020). "Multidisciplinary Treatment Of Mesiodens Causing Delayed Tooth Eruption And Follow-Up: Report Of Two Cases", Journal Of Pediatric Dentistry, 6(2), 46-52., Doi: 10.14744/JPD.2020.12_14 (Yayın No: 6909436)

ALTUNOK ÜNLÜ NİHAL, ALTAN HALENUR, (2021). "The Misdiagnosis And Consequences Of The Odontogenic Orocutaneous Fistula By Medical Doctors: A Case Report", The Journal Of Pediatric Research, 8(4), 498-501., Doi: 10.4274/jpr.galenos.2020.80488 (Yayın No: 7280112)

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:

ALTUNOK ÜNLÜ NİHAL, ALTAN HALENUR (2021). Konjenital Daimi Premolar Eksikliği Olan Hastaların Süt Azı Dişlerinde Rejeneratif Tedavi Takibi: Dört Olgu/ Regenerative Treatment Follow-up in Primary Molars with a Congenitally Missing Permanent Premolars: Four Cases. NEU Uluslararası Diş Hekimliği Kongresi (Özet Bildiri) (Yayın No:7240267)

ALTUNOK NİHAL, ALTAN HALENUR (2020). Tıp Hekimlerinin Dental Kaynaklı Ekstraoral Fistül Tedavisine Bakışı: Bir Olgu Raporu. Erciyes Üniversitesi Uluslararası Diş Hekimliği Kongresi (Özet Metin Bildiri)

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:

ALTUNOK NİHAL, ALTAN HALENUR (2019). Komplike Kron Kök Kırığı Olan Daimi Keserin Strip Kron İle Restorasyonu: Bir Olgu Sunumu. 1. Tokat Diş Hekimliği Ulusal Sempozyumu (Özet Metin Bildiri) (Yayın No:6011662)

Kurslar:

Yeni Nesil Döner Eğeler ile Konservatif Kanal Genişletme ve Apeks Bulucu Cihazların Dili, Ankara, Kurs, 04.10.2020-04.10.2020, (Ulusal)

G-Power Uygulamalı Güç ve Örnek Büyüklüğü Hesaplama, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Kurs, 10.04.2021-10.04.2021, (Ulusal)

Sağlık Bilimlerinde SPSS Uygulamalı Veri Analizi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Kurs, 28.05.2021-29.05.2021, (Ulusal)

Sertifika: Samsun Diş Hekimleri Odası 111. Bilimsel Program, Samsun, Sertifika, 23.11.2019-23.11.2019, (Ulusal)