



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

AĞIZ DİŞ VE ÇENE RADYOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**MANDİBULAR KONDİL
KONİK IŞINLI BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ
GÖRÜNTÜLERİNİN RADYOMİKS ANALİZİ İLE
YAŞ TAYİNİ**

Dt. Aytaç ÜZEL

UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. Enver Alper SİNANOĞLU

KOCAELİ- 2024





TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

AĞIZ DİŞ VE ÇENE RADYOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**MANDİBULAR KONDİL KONİK İŞINLI
BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ
GÖRÜNTÜLERİNİN RADYOMİKS ANALİZİ İLE
YAŞ TAYİNİ**

Dt. Aytaç ÜZEL

UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. Enver Alper SİNANOĞLU

KOCAELİ- 2024

1. ÖZET

MANDİBULAR KONDİL KONİK IŞINLI BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ GÖRÜNTÜLERİNİN RADYOMİKS ANALİZİ İLE YAŞ TAYİNİ

Yaş tayini, yaşayan insanların yasal sorumluluklarının belirlenmesinde ve hayatını kaybetmiş kişilerde ise hem kimlik tespitinde hem de yine yasal değerlendirmelerde önemli bir olgudur. Yasal yaşlar ülkelere ve yasalarına bağlı olarak 14 ila 21 arasında değişir, ancak çoğu 18 ila 21 yaş aralığındadır. Türkiye’de ise bu durum 12-21 yaş arasında değişir. Yaş tayini yapabilmek amacıyla birçok farklı yöntem kullanılabilmektedir. Ancak radyomik analiz kullanarak yaş tayini yapan çalışma sayısı literatürde çok kısıtlıdır. Bu doğrultuda bu çalışmanın amacı konik ışınli bilgisayarlı tomografi görüntülerinde mandibular kondilden yapılan radyomik analiz sonucu elde edilen parametreleri kullanarak yasal yaş tayini yapmaktır.

Bu retrospektif çalışmada, her hastanın kondili 3D Slicer programı kullanılarak ayrı ayrı segmente edilmiştir. Segmente edilen görüntülerden SlicerRadiomics eklentisi kullanılarak radyomik özellikler çıkarılmıştır. Sonrasında regresyon modelleri geliştirilerek radyomik özelliklerin hastanın yaşını tahmin etmedeki başarısı değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda 18-20 yaş grubu referans olarak alındığında elde edilen radyomiks skoruna ait ROC analizi sonuçlarına göre modelimizin bu yaş gruplarını %72.00 duyarlılık ve %71.20 özgüllük ile tespit edebildiği, 15-17 yaş grubu referans olarak alındığında elde edilen radyomiks skoruna ait ROC analiz sonuçlarına göre modelimizin bu yaş gruplarını %84.00 duyarlılık ve %74.80 özgüllük ile tespit edebildiği, 12-14 yaş grubu referans olarak alındığında elde edilen radyomiks skoruna ait ROC analiz sonuçlarına göre modelimizin bu yaş gruplarını %88.00 duyarlılık ve %84.40 özgüllük ile tespit edebildiği görülmüştür.

Makine öğrenme modelleri kullanmadan Lasso ve lojistik regresyon modelleri kullanarak oluşturduğumuz bu modellerin bu yaş gruplarını tespit etmede yüksek başarı gösterdiği görülmektedir. Bu modeller arasından 12-14 yaş grubu referans alınarak oluşturulan modelin en başarılı model olduğu izlenmektedir.

Anahtar Sözcükler: Mandibular Kondil, Radyomik Analiz, Yaş tayini, Konik Işınli Bilgisayarlı Tomografi

2. SUMMARY

AGE DETERMINATION BY RADIOMIC ANALYSIS OF MANDIBULAR CONDYLAR CONE BEAM COMPUTED TOMOGRAPHY IMAGES

Age estimation is a crucial factor in determining the legal responsibilities of living persons and, in the case of deceased persons, in both identification and legal assessments. The legal age range varies from country to country and from one legal system to another, but most countries have a legal age range between 18 and 21 years. In Turkey, the legal age range is between 12 and 21 years. There are numerous methods that can be used to estimate age. However, the number of studies that estimate age using radiomic analysis is limited in the literature. Accordingly, the aim of this study was to estimate the legal age using the parameters obtained from radiomic analysis of the mandibular condyle in cone beam computed tomography images.

In this retrospective study, each patient's condyle was segmented individually using the 3D Slicer program. Radiomic features were extracted from the segmented images using the SlicerRadiomics plugin. Subsequently, regression models were developed and the efficacy of radiomic features in predicting the age of the patient was evaluated.

The results of the ROC analysis of the radiomics score obtained when the 18-20 age group was taken as the reference population demonstrated that our model exhibited 72% sensitivity and 71% specificity in detecting individuals within this age group. Similarly, the ROC analysis of the radiomics score obtained when the 15-17 age group was taken as the reference population indicated that our model exhibited 84% sensitivity and 71% specificity in detecting individuals within this age group.

The models, which were developed using Lasso and logistic regression without the use of machine learning, demonstrated high success in detecting the age groups. Among these models, the model created with reference to the 12-14 age group exhibited the highest success.

Key Words: Mandibular Condyle, Radiomic Analysis, Age Estimation, Cone Beam Computed Tomography

İTHAF

Canım oğlum Ayaz ve Canım eşim Seda'ya itafen..



TEŞEKKÜR

Uzmanlık sürecimde karşılaştığım zorluklarda hiçbir zaman rehberliğini ve bilgisini esirgmeden yanımda olduğunu hissettiren, rehberliği ve vizyonu sayesinde uzmanlıktan önce olduğum kişiden daha donanımlı birine dönüşmemde çok büyük emeğe sahip olan, akademik yolculuğumda bana ilham sağlayan ve tez sürecimde gece gündüz demeden her zaman bütün ilgisi ile bana destek olan değerli hocam Prof. Dr. Enver Alper SİNANOĞLU'na; bana kazandırdığı akademik disiplin, geniş bakış açısı ve uzmanlık sürecimde sağladığı destek için sonsuz teşekkür ederim.

Akademik dünyada adım adım ilerlerken sadece bir danışman değil, aynı zamanda bir yol arkadaşı ve dost olan, iyi günde de kötü günde de sabrı ve güler yüzüyle her zaman bana inanan ve yanımda olan, kıymetli hocam Dr. Öğr. Üyesi Umut SEKİ'ye;

Uzmanlık eğitimimin bana kattığı en önemli insanlar olan, beraber tonlarca şey yaşadığımız ve hayatımızın sonuna kadar birlikte gülüp eğlenerek daha nice güzel günler biriktireceğimiz, ne kadar stresli ve mutsuz olsam da her zaman beni eğlendirmeyi ve güldürmeyi bilen, arkadaştan ve dosttan ziyade benim için hepsi birer kardeş olan değerli Dt. Derman Erduran, Dt. Göktuğ Yersel, Dt. Alican Kuran ve Dt. Dilber Çölkesen'e;

Klinikte nice zorlukları göğüslediğimiz ve birlikte dolu bir üç sene geçirdiğimiz çok sevgili Ağız Diş Çene Radyolojisi Anabilim Dalı'ndaki bütün saygıdeğer personel arkadaşlarıma ve saygıdeğer asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

AYTAÇ ÜZEL

BEYAN

Bu tez çalışmasını Kocaeli Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi uzmanlık tez yazım kılavuzu standartlarına uygun olarak yazdığımı, tezi akademik ve etik kurallara bağlı kalarak gerçekleştirdiğimi, özgün bir bilimsel araştırma eseri olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

25/06/2024

AYTAÇ ÜZEL

İÇİNDEKİLER

ONAY.....	vi
ÖZET.....	vii
SUMMARY.....	viii
İTHAF.....	ix
TEŞEKKÜR.....	x
BEYAN.....	xi
İÇİNDEKİLER.....	xii
TABLolar DİZİNİ.....	xv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xvi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xviii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. MANDİBULAR KONDİL ANATOMİSİ VE OSSİFİKASYONU.....	3
2.1.1. İntramembranöz kemikleşme süreci.....	4
2.1.2. Endokondral kemikleşme süreci.....	5
2.2. KONİK IŞINLI BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ.....	10
2.2.1. Çalışma prensibi ve temel kavramlar.....	10
2.2.1.1. KİBT'nin avantajları.....	12

2.2.1.2. KIBT'nin dezavantajları.....	12
2.2.2. Görüntü oluşumunu etkileyen faktörler.....	13
2.2.3 KIBT görüntüsünde artefakt kavramı.....	13
2.3. YAŞ TAYİNİ.....	16
2.3.1. Mevzuatta yaş tayini.....	16
2.3.2. Yaş tayini yöntemleri.....	17
2.3.3. Diş hekimliğinde yaş tayini çalışmaları.....	17
2.3.4. Üç boyutlu veri ile yaş tayini çalışmaları.....	20
2.4 RADYOMİKS ANALİZİ.....	23
2.4.1. Radyomik veri	23
2.4.2. Radyomiks analizi süreci.....	31
2.4.3. Medikal görüntülemelerde radyomiks kullanımı.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1. VERİLERİN ELDE EDİLMESİ.....	34
3.1.1. Konik ışınlı bilgisayarlı tomografi görüntüsü elde edilmesi.....	34
3.1.2. Dahil etme kriterleri doğrultusunda çalışma grubu oluşturulması.....	34
3.1.3. Alt gruplarının oluşturulması.....	35
3.1.4. Radyomiks analizi.....	35
3.1.4.1. Segmentasyon.....	35
3.1.4.2. Radyomik veri elde edilmesi.....	36
3.2.RADYOMİK VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	36
3.2.1. Veri parametrelerinin çıkarılması.....	36
3.2.1.1. 18-20 Yaş Grubu Referans Alınarak Seçilen Radyomik Parametreleri.....	37
3.2.1.2. 15-17 Yaş Grubu Referans Alınarak Seçilen Radyomik Parametreleri.....	38

3.2.1.3. 12-14 Yaş Grubu Referans Alınarak Seçilen Radyomik Parametreleri.....	39
3.2.2. Radyomiks skorlarının hesaplanması.....	39
3.2.2.1. 18-20 Yaş Grubu Referans Alınarak Seçilen Radyomik Parametrelerinden Elde Edilen Radyomiks Skoru.....	40
3.2.2.2. 15-17 Yaş Grubu Referans Alınarak Seçilen Radyomik Parametrelerinden Elde Edilen Radyomiks Skoru.....	41
3.2.2.3. 12-14 Yaş Grubu Referans Alınarak Seçilen Radyomik Parametrelerinden Elde Edilen Radyomiks Skoru.....	42
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	43
4. BULGULAR.....	43
4.1. Demografik Özelliklere Ait Tanımlayıcı İstatistikler.....	43
4.2. 18-20 Yaş Grubu Referans Alınarak Hesaplanan Radyomiks Skorundan Elde Edilen Bulgular.....	44
4.3. 15-17 Yaş Grubu Referans Alınarak Hesaplanan Radyomiks Skorundan Elde Edilen Bulgular.....	46
4.4. 12-14 Yaş Grubu Referans Alınarak Hesaplanan Radyomiks Skorundan Elde Edilen Bulgular.....	49
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇ.....	58
7. KAYNAKLAR.....	59
8. ÖZGEÇMİŞ.....	65

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Türkiye Cumhuriyeti’nde yaşla ilgili yasal konular ve ilgili yaş sınırları

Tablo 2. Şekil tabanlı radyomik özellikleri (morfolojik parametreler) ve açıklamaları

Tablo 3. Birinci dereceden istatistiksel radyomik özellikleri ve açıklamaları

Tablo 4. GLCM radyomik özellikleri ve açıklamaları

Tablo 5. GLRM radyomik özellikleri ve açıklamaları

Tablo 6. GLSZM radyomik özellikleri ve açıklamaları

Tablo 7. NGTDM radyomik özellikleri ve açıklamaları

Tablo 8. GLDM radyomik özellikleri ve açıklamaları

Tablo 9. 18-20 yaş grubu referans alındığında, Lasso regresyon modeli ile seçilen radyomik özellikleri

Tablo 10. 15-17 yaş grubu referans alındığında, Lasso regresyon modeli ile seçilen radyomik özellikleri

Tablo 11. 12-14 yaş grubu referans alındığında, Lasso regresyon modeli ile seçilen radyomik özellikleri

Tablo 12. Demografik özelliklere ait tanımlayıcı istatistikler

Tablo 13. 18-20 yaş aralığı referans alındığında elde radyomiks skoruna ait ROC analizi sonuçları

Tablo 14. 18-20 yaş grubu referans olarak kabul edildiğinde elde edilen radyomiks skoru ile yapılan lojistik regresyon analizi sonuçları

Tablo 15. 15-17 yaş aralığı referans alındığında elde radyomiks skoruna ait ROC analizi sonuçları

Tablo 16. 15-17 yaş grubu referans olarak kabul edildiğinde elde edilen radyomiks skoru ile yapılan lojistik regresyon analizi sonuçları

Tablo 17. 12-14 yaş aralığı referans alındığında elde radyomiks skoruna ait ROC analizi sonuçları

Tablo 18. 12-14 yaş grubu referans olarak kabul edildiğinde elde edilen radyomiks skoru ile yapılan lojistik regresyon analizi sonuçları.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Mandibular kondilin anteriordan ve posteriordan görünümü

Şekil 2. İntramembranöz kemikleşme süreci şeması

Şekil 3. Endokondral kemikleşme süreci şeması

Şekil 4. Mandibular kondil ossifikasyon katmanları

Şekil 5. Mandibular kondilin endokondral kemikleşme katmanları.

Şekil 6. Kondrositler dejenere olup kemik trabekülleri izlenen şekil.

Şekil 7. KIBT ile BT arasındaki X-ışını kaynağından çıkan ışınların farklılığı.

Şekil 8. KIBT ışın saçılmasının şematik görünümü.

Şekil 9. Schour ve Massler dental gelişim diyagramları.

Şekil 10. Tek köklü ve çok köklü dişlerin, kron-kök mineralizasyonu için morfolojik derecelendirme sisteminin çizimleri.

Şekil 11. Demirjian'ın diş yaşı tahmini için diş büyüme aşamalarını belirleme yöntemi

Şekil 12. Kondilin Tip 1 kortikasyonunu gösteren KIBT görüntüsü

Şekil 13. Kondilin Tip 2 kortikasyonunu gösteren KIBT görüntüsü

Şekil 14. Kondilin Tip 3 kortikasyonunu gösteren KIBT görüntüsü

Şekil 15. Görüntüdeki piksel değerlerinin uzamsal dağılımına ilişkin bilgileri içeren özel matrislere örnekler.

Şekil 16. Radyomiks iş akışı.

Şekil 17. PubMed tarandığında bulunan, onkolojik ve onkolojik olmayan radyomik çalışmaların sayısını gösteren dairesel çubuk grafik.

Şekil 18. 3D Slicer programında mandibular kondil segmentasyonu.

Şekil 19. Segmente edilmiş mandibular kondilin üç boyutlu rekonstrüksiyonu.

Şekil 20. 18-20 yaş grubu referans olarak belirlendiğinde hesaplanan radyomiks skorunun yaş gruplarına göre dağılımı.

Şekil 21. 15-17 yaş grubu referans olarak belirlendiğinde hesaplanan radyomiks skorunun yaş gruplarına göre dağılımı.

Şekil 22. 12-14 yaş grubu referans olarak belirlendiğinde hesaplanan radyomiks skorunun yaş gruplarına göre dağılımı.

Şekil 23. 18-20 yaş grubu referans olarak kabul edildiğinde hesaplanan radyomiks skorunun ROC eğrisi grafiği.

Şekil 24. Yaş gruplarını ayırt etmede radyomiks skorunun (18-20 yaş grubu referans) performansı.

Şekil 25. 15-17 yaş grubu referans olarak kabul edildiğinde hesaplanan radyomiks skorunun ROC eğrisi grafiği.

Şekil 26. Yaş gruplarını ayırt etmede radyomiks skorunun (15-17 yaş grubu referans) performansı.

Şekil 27. 12-14 yaş grubu referans olarak kabul edildiğinde hesaplanan radyomiks skorunun ROC eğrisi grafiği.

Şekil 28. Yaş gruplarını ayırt etmede radyomiks skorunun (12-14 yaş grubu referans) performansı.

KISALTMALAR DİZİNİ

KIBT	Konik ışınlı bilgisayarlı tomografi
BT	Bilgisayarlı tomografi
DICOM	Digital imaging and communications in medicine
FLAIR	Fluid attenuation inversion recovery
FO	First order
GLCM	Gray level co-occurrence matrix
GLRLM	Gray level run length matrix
MR	Manyetik rezonans
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NGTDM	Neighborhood gray tone difference matrix
PACS	Picture Archiving Communicating Systems
ROI	Region of interest

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yaş tayini, hayatta olan bireylerin yasal sorumluluklarını değerlendirmek ve ölenlerin kimliğini belirlemek için önemlidir. Yaş değerlendirmesinin önemi, savaşların bir sonucu olarak artan uluslararası mülteci sayısı ve cezai sorumluluğa ilişkin yasal anlaşmazlıklar gibi bir dizi sorun nedeniyle artmaktadır (1). Ülke veya yasalara bağlı olarak, yasal yaş 14 ila 21 arasındadır, ancak çoğu 18 ila 21 yaşındadır (2). Yaş tayini yapmak için birçok farklı yöntem vardır. Dişler, çene kemiği ve kafatası gibi anatomik yapıların yanı sıra eller de yaş tayinine yardımcı olabilir (1).

Mandibulada boyut ve yeniden şekillenme ile ilgili morfolojik değişiklikler belirli bir yaşa kadar gerçekleşir (3). Mandibular kondilin gelişimi mandibulanın büyüme ve gelişimi ile yakından ilişkilidir. Fetal gelişimin on ikinci haftasında osseöz kondil yüzeyinde sekonder kırıldak oluşur (4). Mandibular kondilde kortikal bölgeler arasında yeniden şekillenme nedeniyle kortikal kemiğin mineralizasyonunda farklılıklar olduğu bildirilmiştir. Mandibulanın şekli yaşla yakından ilişkilidir ve yaş tayini için potansiyel bir gösterge olarak kullanılabilir (5). Bayrak ve ark., konik ışınli bilgisayarlı tomografi (KIBT) taramalarının değerlendirmesi yoluyla kronolojik yaş ile mandibular kondil kortikasyonu arasında bir korelasyon olduğunu bildirmiştir (6). Önceki çalışmalar, kondil başındaki kemik iliği yoğunluğunun yaş tayini için bir görüntüleme biyobelirteci olarak potansiyelini öne sürmüştür, ancak özellikle bu parametre kullanılarak yaş sınıflandırması üzerine hiçbir çalışma yapılmamıştır. Hiçbir yaş tayini yönteminin %100 doğru olması garanti edilmediğinden, yaş tayini için yeni yaklaşımların geliştirilmesi gerekmektedir (7).

Son zamanlarda, klinik tanı ve tedaviyi iyileştirmek için tıbbi görüntülerden nicel özelliklerin çıkarılmasına yönelik ilgi giderek artmaktadır. Radyomiks, radyolojik görüntülerden nicel bilgi çıkarma sürecidir ve kişiselleştirilmiş hassas tıp bağlamında merkezi bir rol üstlenerek karar destek araçları geliştirmek için tasarlanmıştır (8). Verilerin dijital görüntülerden çıkarılması ve diğer hasta özellikleriyle birleştirilmesi, tanıda kesinliği, prognozun değerlendirilmesini ve tedavi yanıtının tahminini artırmayı vaat etmektedir (9). Radyomiks analiz, yüksek kaliteli bir görüntüleme protokolünün seçilmesiyle başlar. Çalışmanın hedefi doğrultusunda seçilecek ve değer bilgisi içerebilecek bölgeler, ilgi bölgesi veya ilgi hacmi, bu görüntülerden tanımlanır. Daha sonra bu bölgeler manuel veya bilgisayar destekli olarak segmente edilir ve görüntülerdeki doku, şekil ve gri seviye istatistiklerine dayalı

kantitatif özellikler, bir veri tabanından demografik, klinik veya genomik bilgilerle birleştirilebilen bir rapor oluşturmak için çıkarılır (10). Bu veriler daha sonra ilgilenilen sonuçlara yönelik tanıya ya da prognoza yardımcı modeller geliştirmek için kullanılabilir (11).

Radyomiksin ana kısmı, özellik çıkarma olarak da bilinen doku analizi sürecidir. Yalnızca radyolojik değerlendirmede kullanılan semantik özellikler ve radyolojik görüntülerden matematiksel olarak çıkarılan, şekil, yoğunluk, doku ve filtreleme bilgilerine dayanan nicel tanımlayıcılardan oluşan agnostik veya semantik olmayan özellikler olmak üzere iki sınıfa ayrılır (10). Dijital olarak şifrelenmiş tıbbi görüntüler tümör patofizyolojisiyle ilgili bilgiler içerdiğinden ve bunlar kantitatif yüksek boyutlu verilere dönüştürülebildiğinden, radyomiks kavramı en geniş şekilde onkoloji alanında uygulanmaktadır (12).

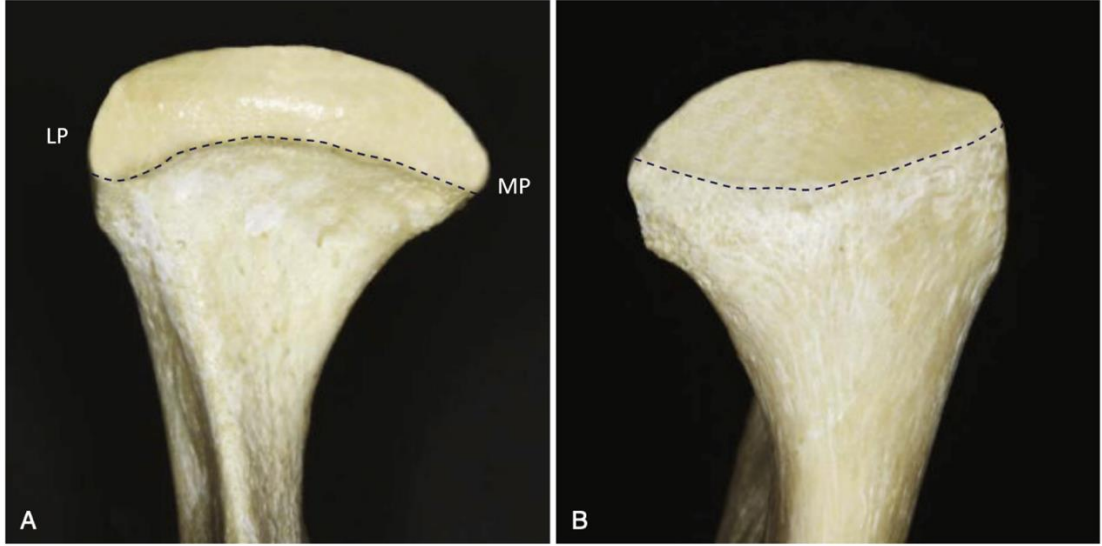
Radyomik analizi farklı görüntüleme yöntemlerden elde edilen tıbbi görüntüler üzerinde gerçekleştirilebilir. BT, MRI, PET, ultrason ve diğer görüntüleme yöntemlerine benzer şekilde, KIBT de radyomiks uygulamaya çalışan çok sayıda bilim insanı için bir platform haline gelmiştir (13). Ancak literatürde KIBT görüntülerinde radyomik analizi kullanan çalışma sayısı çok kısıtlıdır. Radyomik analiz kullanarak yaş tayini yapan tek bir çalışma mevcuttur. Jeon ve ark. mandibular kondiler başın KIBT görüntülerine dayanarak yasal yaş sınıflandırması (18, 19, 20 ve 21 yaş grupları) için makine öğrenimi modellerini kullanarak seçilen özelliklerin bir görüntüleme biyobelirteci olarak kullanılabilirliğini değerlendirmeyi hedeflemişlerdir (7).

Bu çalışmanın amacı, önemli yasal yaş dönüm noktalarına (12, 15, 18, 21 ve 24 yaş) göre yaş gruplarını sınıflandırmak ve KIBT hacimlerinde mandibular kondillerden elde edilen radyomik özellikleri kullanarak bu grupları birbirinden ayırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MANDİBULAR KONDİL ANATOMİSİ VE OSSİFİKASYONU

Mandibular kondil, mandibulanın kafatası ile eklem yaptığı ve etrafında hareketin gerçekleştiği kısımdır. Önden bakıldığında, kutup adı verilen bir medial ve bir lateral çıkıntıya sahiptir (Şekil 1). Medial kutup genellikle lateral kutba göre daha belirgindir (14).



Şekil 1. A) Mandibular kondilin anteriordan görünümü. Medial kutup (MP) lateral kutuptan (LP) daha belirgin şekilde izlenmektedir. B) Posteriordan görünümü. Noktalı çizgili alan eklem yüzeyini göstermektedir. Posterior kondil eklem yüzeyinin anterior eklem yüzeyinden daha geniş olduğu izlenebilir (1).

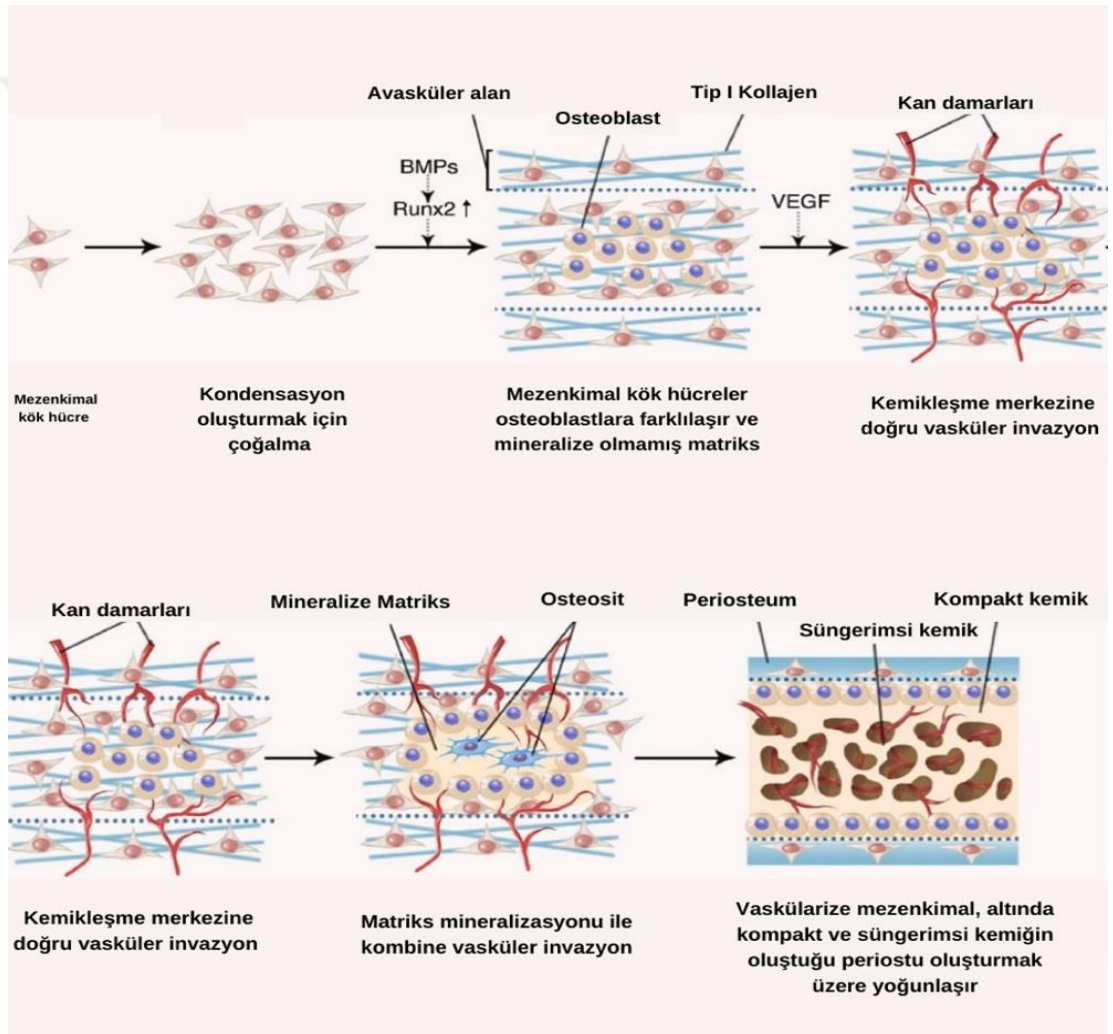
Mandibular kondile yukarıdan bakıldığında, medial kutup ve lateral kutupların merkezlerinden çizilen bir çizginin genellikle foramen magnumun ön sınırına doğru medial ve posterior olarak uzanacağı görülebilir. Kondilin toplam mediolateral uzunluğu 18 ila 23 mm, ön-arka genişliği ise 8 ila 10 mm arasındadır. Kondilin gerçek eklem yüzeyi hem anterior hem de posterior olarak kondilin en superior yönüne kadar uzanır. Posterior eklem yüzeyi anterior yüzeyden daha büyüktür. Kondilin eklem yüzeyi anteroposteriorda oldukça dışbükeydir ve mediolateralde sadece hafifçe dışbükeydir (14).

İnsanda iskelet yapısının köken aldığı üç farklı soy vardır ve bunlar somitler, lateral mezoderm ve kraniyal nöral kresttir. Somitler aksiyel iskeletin oluşumunda, lateral mezoderm uzuv iskeletinin oluşumunda ve kraniyal nöral krest ise brankiyal ark, kraniyofasiyal kemikler ile kıkırdakların oluşumunda görev alır (2). Kemik oluşumu mekanizmasında intramembranöz kemikleşme ve endokondral kemikleşme olarak iki farklı süreç vardır. Her iki süreçte de önceden mevcut olan bir mezenkimal doku kemiğe dönüşmektedir. Ancak intramembranöz

kemikleşme de mezenkimal doku doğrudan kemiğe dönüşürken, endokondral kemikleşmede mezenkimal doku ilk olarak kıkırdığa farklılaşır. Bu kıkırdak daha sonrasında kemik dokusuna dönüşür (15).

2.1.1 İntramembranöz kemikleşme süreci

İntramembranöz kemik süreci, kraniyofasiyal kemikler ve klavikula gibi yassı kemiklerin gelişiminde yaygın olarak görülür. Mezenkimal hücrelerin yeni kemikler oluşturmak üzere doğrudan osteoblastlara farklılaştığı süreçtir (16) (Şekil 2).



Şekil 2. İntramembranöz kemikleşme süreci şeması (17).

Endokondral kemikleşmeye benzer şekilde, intramembranöz kemikleşme de ilk olarak pluripotent mezenkimal hücrelerin çoğalmasıyla başlar. Ardından bu hücreler kümeler halinde göç ederek oluşturdukları genişleyen kondensasyon osteojenik farklılaşmanın merkezi olur. Bu merkez erken kemik morfolojisinin oluşumunu sağlar (4).

Kondensasyon alanın etrafındaki mezenkimal kök hücreler ince bir avasküler alan oluşturmak amacıyla düzensiz bir şekilde dizilmişlerdir. Alanın merkezindeki kök hücreler ise osteoblastlara farklılaşmak için, Runx2 ekspresyonunu düzenleyen kemik morfogenetik proteinleri gibi sitokinlerle indüklenir. Farklılaşmış ve olgunlaşmış osteoblastlar çevreye mineralize olmayan tip I-kollajenden zengin osteoidler salgılayabilir (17). Osteoid mineralizasyonun merkezi anjiyogenez sitokinlerinden (örn. VEGF) etkilenmeden önce, küçük çaplı kapillerler avasküler tabakaya doğru hareket eder. Ardından ise mineralizasyonun merkezine doğru ilerler (18).

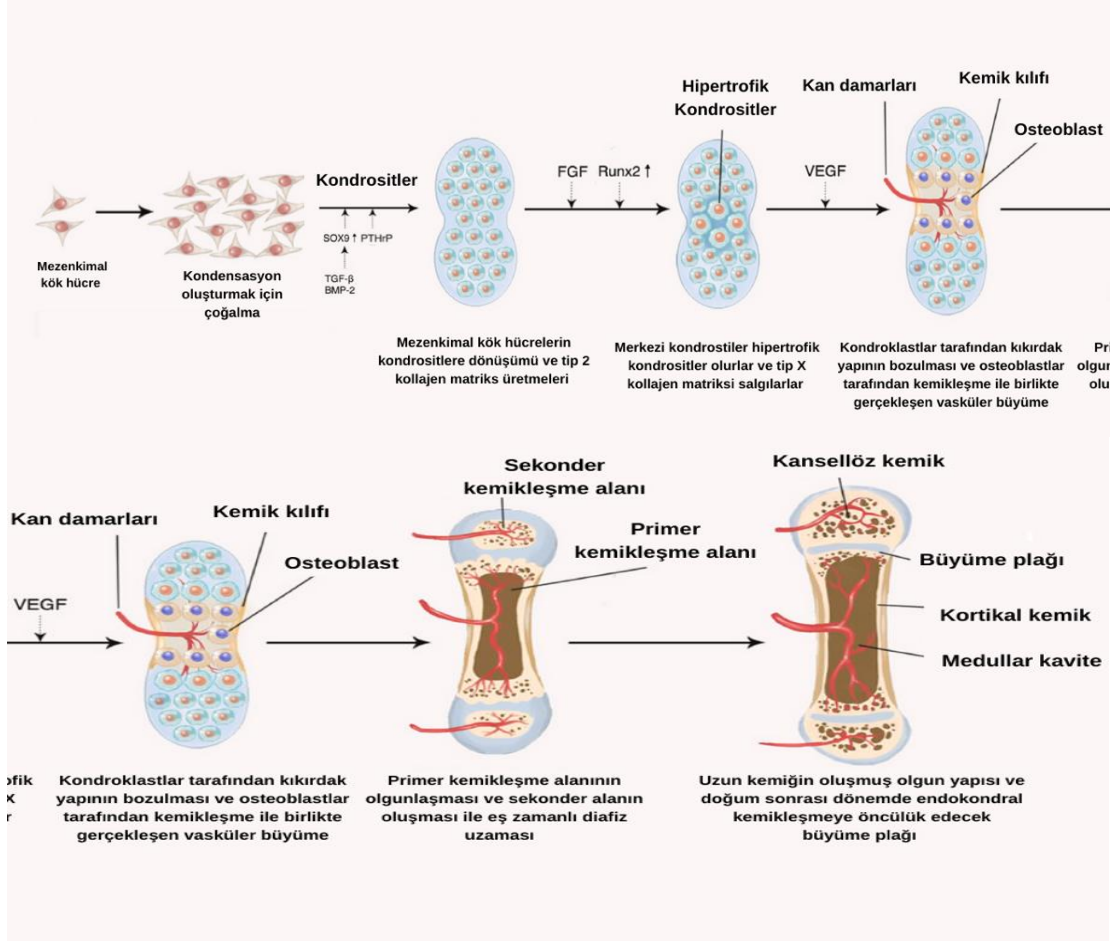
Vasküler invazyon eşliğinde ekstrasellüler matriks sürekli olarak oluşur ve mineralize olur. Son olarak, osteoblastlar mineralize ekstrasellüler matriks içinde kapsüllenir ve osteositlere farklılaşır. Mineralize matriks etrafında yoğunlaşan vaskülarize mezenkimal, periosteuma dönüşür. Periosteumun altındaki trabeküler kemik kompakt bir kemik oluşturmak üzere sıkıştırılır. Kemikleşme çekirdeği, süngerimsi kemik ve dar bir boşluk oluşturmak üzere yüksek oranda vaskülarize olur (19).

Kalsifikasyon gerçekleştikçe osteoblastlar lakunlara yerleşir. Kemikleşme merkezlerinin birleşmesi doğrultusunda süngerimsi kemik oluşur. Süngerimsi kemiğin olduğu bölgelerde, trabeküler belirli bir alanda sınırlı kalır ve mezenkimal bağ doğru kırmızı kemik iliği yönüne doğru ilerler. Ancak kompakt kemikte bu trabeküler üzerinde yeni yapım süreçleri ile kemik kalınlaşır. Damarlar ve onu çevreleyen bağ doku sıkışarak Havers kanalları meydana gelir. Kafatasındaki yassı kemikler, mandibula (mandibula korpusunun bir kısmı, ramus ve kondil hariç) ve maksillanın bazı bölümleri intramembranöz olarak kemikleşir. Kafatasının yassı kemiklerinin iç ve dış kısımlarında kompakt kemik meydana gelirken, orta kısım süngerimsi kemikten oluşmaktadır (20).

2.1.2 Endokondral kemikleşme süreci

Endokondral kemikleşmede, intramembranöz kemikleşme sürecinin aksine, kök hücreler ile olarak kondrositlere farklılaşır (Şekil 3). Bu sürecin ilk aşamalarında, TGF- β ve BMP-2 gibi sitokinleri kök hücreleri indükler ve SOX9 ekspresyonu ile kondrositlere kondensasyon ve farklılaşma emri verilir (21,22). Kondensasyona uğramış kondrositler,

perikondriyum tarafından salgılanan paratiroid hormonla ilişkili protein (PTHrP) tarafından sürekli olarak çoğalmaları ve tip II kollajen salgılamaları için uyarılır (23). Kıkırdaktan oluşan matriks büyüyüp geliştikçe, merkezde kalan kondrositler FGF gibi sitokinlerden etkilenecek şekilde çoğalmayı durdurur ve hipertrofik hale geçer (24,25).



Şekil 3. Endokondral kemikleşme süreci şeması (4).

Hipertrofik kondrositler tip X kollajenden oluşan kıkırdak matriksi üretebilme ve CaP granüllerini salgılayabilme yeteneğine sahiptirler. CaP granülleri ise apatit mikrokristallerinin büyümesi için çekirdek haline gelen bir yapıdır (26). Kondensasyon alanının kenarındaki perikondriyal hücreler, hipertrofik kondrositler tarafından osteoblastlara farklılaşmaya ve ardından kemik kılıfı oluşturmaya teşvik edilir. Bu arada, hipertrofik kondrositler VEGF gibi sitokinleri salgılayarak kondroklaster kan damarlarının ve osteoblastların gelmesini sağlar (27).

Periferik vasküler endotel hücreleri, perikondriyal membranı geçerek kıkırdak matriks alanına girer. Böylece burada damarlanmış bir kemikleşme merkezi oluşur. Sonrasında hipertrofik kondrositler apoptozla ortadan kalkar ve kıkırdak matriksi primer kemikleşme alanını oluşturur. Primer kemikleşme alanında, kıkırdak ve (kıkırdak olmayan) osteojenik dokular arasındaki sınır bölgesinde bulunan hipertrofik kondrositler, osteoblast benzeri hücrelere daha fazla farklılaşmaya başlar. Böylece osteoblastlarla birlikte süngerimsi kemik matrisini oluşturmak için tip I kollajen salgılar (28). Kemik kılıf bölgesindeki osteoblastlar kortikal kemiği oluşturur. Uzun kemiklerin her iki ucunda gerçekleşen kondrosit çoğalması, vasküler invazyon ve osteojenik aktivite olaylarında sekonder kemikleşme alanlarını oluşturur. Birincil ve ikincil kemikleşme merkezleri arasındaki alan, kondrositlerin depolanması için bir rezervuar bölgesi olarak görev yapar. Böylece bu alan, doğum sonrası dönemde endokondral kemikleşme yoluyla uzun kemiklerin büyümesini yönlendirmeye devam edebilen bir büyüme plağına dönüşür (17).

İnsan iskeletinin çoğunluğunu oluşturan vertebral kolon, pelvis ve ekstremitte kemikleri gibi kemikler endokondral olarak kemikleşme göstermektedir. Ancak istisna olarak mandibulanın bir kısmı da endokondral olarak kemikleşmektedir. Başka bir deyişle mandibulanın hem endokondral hem de intramembranöz kemikleşme göstermesiyle diğer kemiklerden farklı bir kemikleşme mekanizmasına sahip olduğu söylenebilir. Mandibulada; kondil, ramus ve korpusun bir parçası olmak üzere bu anatomik yapılar endokondral kemikleşme göstermektedir (15,29,30).

Mandibular kondilin endokondral kemikleşme tabakaları farklı araştırmacılar tarafından çeşitli katmanlara ayrılarak değerlendirilmiştir. Girdler (31) tarafından dört tabakaya, Luder (32), Bloom ve Fawcett (33), Merida-Velasco ve arkadaşları (4) ve Bosshardt-Luehrs ve Luder (34) tarafından sekiz tabakaya ayrılmıştır. Ancak kabaca yapı itibarıyla kıkırdak tabakası ve kemikleşme tabakası olmak üzere iki farklı tabakada da incelenebilir (Şekil 4).



Şekil 4. Mandibular kondil ossifikasyon katmanları (29) Ca: Kıkırdak tabakası, Os: Kemikleşme tabakası, (Mallory-Azan $\times 10$) (29)

Karadede (35) mandibular kondilin endokondral kemikleşme katmanlarını yedi tabakaya ayırarak mandibular kondili daha ayrıntılı olarak incelemiştir (Şekil 5).

1-Fibröz tabaka: Anterior bölgede ve sınırlarda ince olan bu tabaka, posteriorda daha kalın olarak izlenir. Bu tabaka damar ve sinirlerden yoksundur ancak çiğneme basınçlarına dayanıklıdır.

2-Proliferatif tabaka: Kondroblastları oluşturan mezenkimal hücrelerin yer aldığı tabakadır. Bu tabakada mitoz bölünme sık olur. Anterior bölgesi incedir, merkez kalın ve posterior ise geniş olarak incelenmektedir.

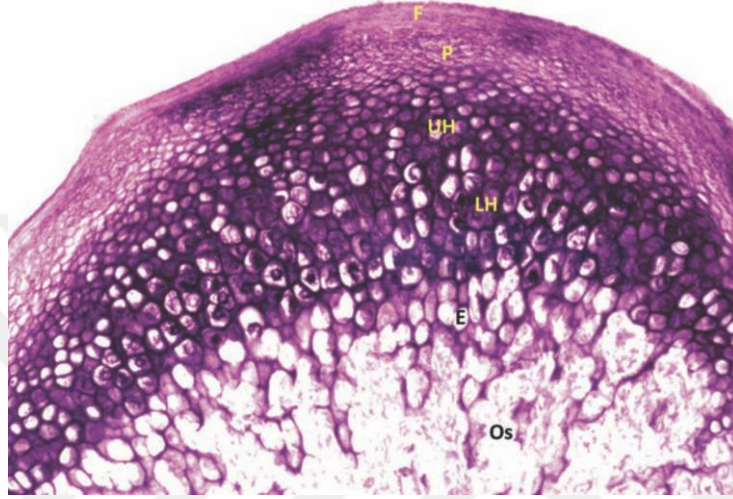
3-Üst hipertrofik tabaka: Bu tabakanın kalınlığı anterior marjinal kısımlarda neredeyse görünmez. Merkez bölgesi en büyük alanı kaplar ve posterior kısmı da geniştir. Genç kıkırdak hücreleri ve kondroblastlar bu tabakada bulunur.

4-Alt hipertrofik tabaka: Posterior alan anteriora oranla daha geniştir. Ancak en büyük alanı merkez kısım kaplar. Bu tabakada olgun kıkırdak hücreleri ile kondrositler bulunur.

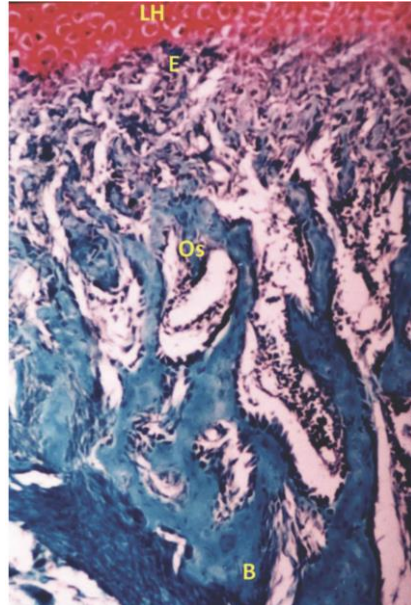
5-Erozyon tabakası: Bu tabakada artık dejenere kondrositler matriks kalsifikasyonu oluşturmuşlardır ve damar göçü izlenmektedir. Kondrositler dejenere oldukça bölgeden uzaklaştırılır (Şekil 6). Bu görevi ise fagositler ve bölgeye göç etmiş damarlar sağlar. Kondrojenik karakter gösteren bu hücreler kemik hücreleri ile iç içe geçer ve kemik iliğinin geniş alanlarını kaplar.

6-Kemikleşme tabakası: Bu tabakada artık kondrojenik karakterli hücreler önemli ölçüde azalır ve kemik trabekülleri gözlenmeye başlanır. Kemik iliğinin bir kısmında belirgin bir azalma izlenir.

7-Kemik tabakası: Bu tabakada artık kondrojenik karakterli hücreler izlenmez. Trabeküler kemik yapısından oluşan bu tabakada osteositler gözlenmektedir.



Şekil 5. Mandibular kondilin endokondral kemikleşme katmanları (29). F Fibröz tabaka, P: Proliferatif tabaka, UH: Üst hipertrofik tabaka, LH: Alt hipertrofik tabaka, E: Erozyon tabakası, Os: Kemikleşme tabakası, (Mallory-Azan $\times 20$)



Şekil 6. Kondrositler dejenere olup bölgeden uzaklaştırılmışlardır (29). Kemik trabekülleri izlenmeye başlanmıştır. LH: Alt hipertrofik tabaka, E: Erozyon tabakası, Os: Kemikleşme tabakası, B: Kemik, Mallory-Azan $\times 40$

Fibröz tabaka, bağ dokusundan gelişerek mandibular kondilin eklem yüzeyini oluşturur. Bu tabaka damarsız bir tabakadır. Karadede (35) ve Girdler (31), fibröz ve onun bir altındaki tabaka olan proliferatif tabakanın kondrojenik özellikler göstermediğini belirtmişlerdir. Kantomaa (36) fibröz tabakanın hafif ortokromatik, proliferatif tabakanın ise ortokromatik ve hücreler arası matriksinin ise hafif metakromatik olduğunu ileri sürmüştür. Belirttiği bu fikir Karadede'nin (35) söylemleri ile kısmen uyumludur. Kantomaa (36), Karadede (35) ve Girdler (31) hipertrofik tabakanın kondrojenik bir karakter taşıdığını bildirmiştir. Proliferatif tabakanın polimorfik bir hücre alanı olduğu, mezenkimal hücreler içerdiği ve bu tabakada yoğun hücre bölünmesi olduğu saptanmıştır (35,37).

Mandibular kondilde fibröz, proliferatif, üst ve alt hipertrofik tabakaların merkez alanlarının en geniş alan olmak üzere; anterior alanlarının posterior alanlardan ince bir karakterde olduğu görülmüştür. Anterior alanların kalınlığının ince olması bu bölgelerin disfonksiyonunu göstermektedir (35). Anteriora oranla daha geniş olan merkez ve posterior alanların ise mitokondriyal kondroblast üreten mezenkimal hücrelerin içermesi nedeniyle daha büyük olduğu söylenmektedir. Bu hücreler anterior bölgedeki hücrelerden daha büyüktürler ve ürettikleri ekstrasellüler matriksler de daha geniş alan kaplar. Bu nedenle orta ve arka subkondral bölgelerde rezorptif aktiviteler, dejenere kondrosit oluşma oranının daha fazla olması nedeniyle daha yüksektir. Bu da sonuç olarak kondilin yukarı ve aşağı doğru büyümesine sebebiyet verir (32,35)

Yapılan deneysel çalışmalar göstermiştir ki fonksiyonel faktörlerin mandibular kondillerin büyümesini düzenlemede önemli bir payı vardır ve bu fonksiyonel faktörler mezenkimal hücrelerin kondroblastlara farklılaşmasına neden olur (36). Araştırmalar, posterior kıkırdığın büyüme modelinin metabolik farklılaşma, aşırı mitoz ve farklı çiğneme basınçlarına bağlı olduğunu göstermişlerdir (32,36,38).

2.2. KONİK IŞINLI BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ

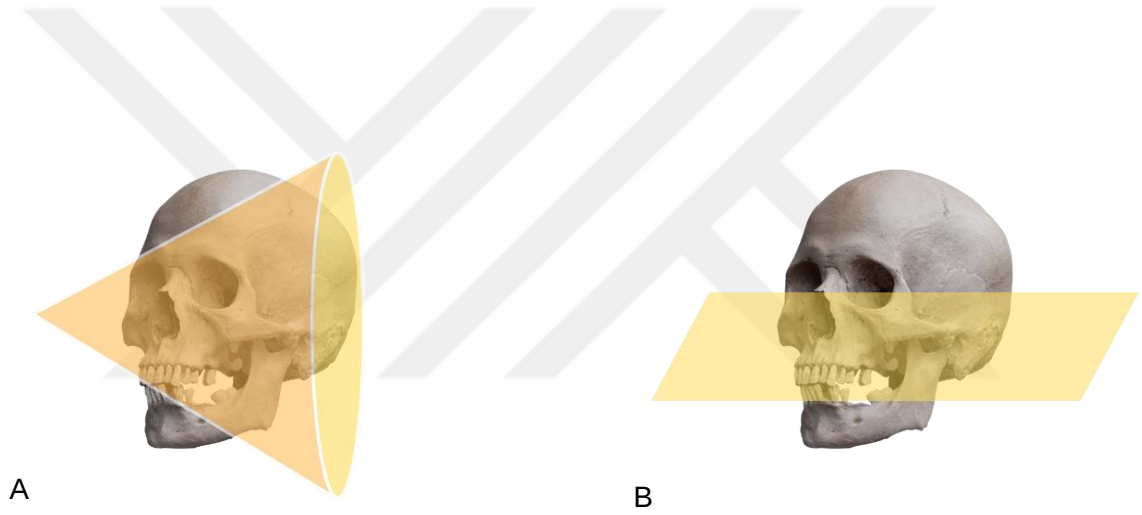
2.2.1. Çalışma prensibi ve temel kavramlar

KIBT'de görüntüleme, bir X-ışın kaynağı ve dönebilen bir gantriye sabitlenmiş olan detektör kullanılarak oluşturulur. Radyasyonun kaynağı piramidal veya koni şeklindedir ve buradan çıkan x-ışınları, görüntülenmek istenilen alanın ortasından dönen detektöre doğru

yönlendirilir (39). X-ışını kaynağı ve detektör, ilgili bölgenin merkezinde sabitlenmiş bir rotasyon dayanağı etrafında dönerler.

Döndürme esnasında görüntülenmek istenen yapının birden fazla düzlemsel görüntüsü elde edilir. Bu döndürme 360 derecelik bir tam dönmenin yanı sıra kısmi bir yay şeklinde de olabilmektedir. Bu durum cihazlar arasında farklılık gösterebilir. Bu gerçekleşen olgu, görüntülenmek istenen alanın ayrı ayrı kesitlerini elde etmek için sarmal bir ilerlemede yelpaze şeklinde bir radyasyon demeti kullanan geleneksel BT'den farklıdır (40).

Geleneksel BT'de temsili bir üç boyutlu görüntü elde edebilmek için her kesitte ayrı bir tarama ve ayrı bir iki boyutlu rekonstrüksiyon gerektirir. Ancak bu durum piramidal bir X-ışını kullanılarak tüm ilgili alanı ışınlayan ve görüntü rekonstrüksiyonu için gerekli veriyi tek bir rotasyonda elde edilen KIBT'den farklıdır (39,40) (Şekil 7).



Şekil 7. A) Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi ile B) Geleneksel Bilgisayarlı Tomografi arasındaki X-ışını kaynağından çıkan ışınların farklılığı (41).

Kaynaktan çıkan fotonlar görüntülenmek istenilen alandan geçerek detektöre ulaşır. Bu süreç içerisinde fotonlar enerjilerinin bir miktarını kaybederler ve detektör bu bilgileri döndüğü ark boyunca birkaç defa kaydeder (42). Elde edilen bu verilen voksellerden oluşan üç boyutlu bir veri seti oluşturmak için ham veri olarak kaydedilir. Ortaya çıkan ve gri tonlarını içeren görüntülerin temel bileşeni piksel değerleridir. Her bir pikselin içerdiği gri ton değeri, detektörün üzerine gelen fotonların enerjisi ile ilişkilidir (41).

2.2.1.1. KIBT'nin avantajları

KIBT'nin diğer görüntüleme cihazlarına kıyasla birçok avantajı bulunmaktadır. Bu avantajlar aşağıda maddeler halinde belirtilmiştir (43).

- Üç boyutlu görüntü oluşturma
- Gerçek boyutlu veri
- Panoramik, lateral sefalogram gibi tüm iki boyutlu görüntüleri oluşturabilme potansiyeli
- Doğal oturma pozisyonunda dikey tarama potansiyeli
- İzotropik vokal boyutu
- Yüksek çözünürlük
- BT'den daha düşük radyasyon dozu
- BT ile karşılaştırıldığında daha düşük maliyet
- Kolay erişebilirlik
- Kolay kullanım
- Ofis içi görüntüleme
- Küçük karbon ayak izi oluşturma
- Kullanıcı dostu arayüzü ve görüntüleme yazılımı
- BT ile karşılaştırıldığında daha iyi enerji tasarrufu sağlama

2.2.1.2.KIBT'nin dezavantajları

KIBT, diş hekimliğinde maksillofasiyal bölgenin görüntülenmesinde en çok tercih edilen görüntüleme yöntemi olsa da diğer görüntüleme cihazlarına kıyasla bazı önemli sınırlamalara ve dezavantajlara da sahiptir. Bu dezavantajlar aşağıda maddeler halinde belirtilmiştir (43).

- X-Işının dedektörünün türüne bağlı olarak düşük kontrast aralığı
- Sınırlı bir dedektör boyutu olması sınırlı bir görüş alanına ve sınırlı tarama hacmine sahip olmasına neden olmaktadır
- Yumuşak doku hakkında sınırlı bir bilgi verebilmesi
- Saçılma radyasyonundan kaynaklı oluşan gürültü, kontrast çözünürlüğünün kaybına neden olur
- Tüm veri kümesinin etkilenmesine neden olan hareket artefaktları

- Sabit bir HU değerine sahip olmaması

2.2.2. Görüntü oluşumunu etkileyen faktörler

KIBT’de görüntü kalitesi özellikleri; uzaysal çözünürlük, kontrast, gürültü ve artefakt olmak üzere dört temel parametre kullanılarak tanımlanabilmektedir (39–41).

Uzaysal çözünürlük veya diğer bir ifade ediliş biçimiyle netlik, bir görüntüdeki küçük yapıları ayırt edebilme yeteneğini ifade eder. KIBT görüntülemesinde uzaysal çözünürlük; odak noktası boyutu, detektörün boyutu, yumuşatma filtresi ve rekonstrükte edilen voksel boyutu gibi birçok faktör tarafından etkilenir. KIBT’nin geleneksel BT’ye kıyasla daha küçük detektör elemanları ve dolayısıyla daha küçük voksel boyutları kullanmasıyla daha yüksek uzaysal çözünürlüğe sahip olduğu bilinmektedir. Ancak bu durum kullanılan cihazın model farklılıklarına göre değişebilir (42,44).

Radyografik görüntünün kontrastı, farklı yoğunluktaki dokuları veya materyalleri ayırt edebilme yeteneği olarak tanımlanır. Kontrast; detektörün dinamik aralığı, pozlama faktörleri ve rekonstrükte edilen görüntünün bit derinliği gibi faktörlerden etkilenir (45). En temel haliyle kontrast, bir görüntünün iki bölgesi arasındaki ortalama voksel değeri farkını ifade eder (41).

Radyografik görüntülerde gürültü, voksel değerlerindeki rastgele meydana gelen değişkenlik durumunu ifade eder (46). Kuantum gürültüsü ve elektronik gürültü olmak üzere iki farklı gürültü türü tanımlanmıştır (45). Kuantum gürültüsü, X-ışını üretimi ve fotonların zayıflaması sırasında meydana gelen etkileşimlerin rastgele doğasından kaynaklanan doğal bir süreçtir. Elektronik gürültü ise detektör sinyalinin dönüştürülmesi ve iletilmesi esnasında oluşur. Gürültü ve uzaysal çözünürlük genellikle karşılıklı bir şekilde çalışır (41).

Gürültünün azalmasına neden olan faktörler uzaysal çözünürlüğün iyileşmesini sağlarken iken uzaysal çözünürlüğü kötü etkileyen durumlar gürültünün artmasına neden olur. KIBT görüntülerinde oluşan gürültü ve detektördeki nispeten yüksek miktarda oluşan elektronik gürültü geleneksel BT’de oluşan gürültüden daha fazladır (47). Kontrast ve gürültü birlikte ele alındığında başka bir deyiş ile kontrast-gürültü oranı, farklı atenüasyona sahip büyük yapılarla ilgili görüntüleme performansının basit bir ölçütü olarak görülür (41).

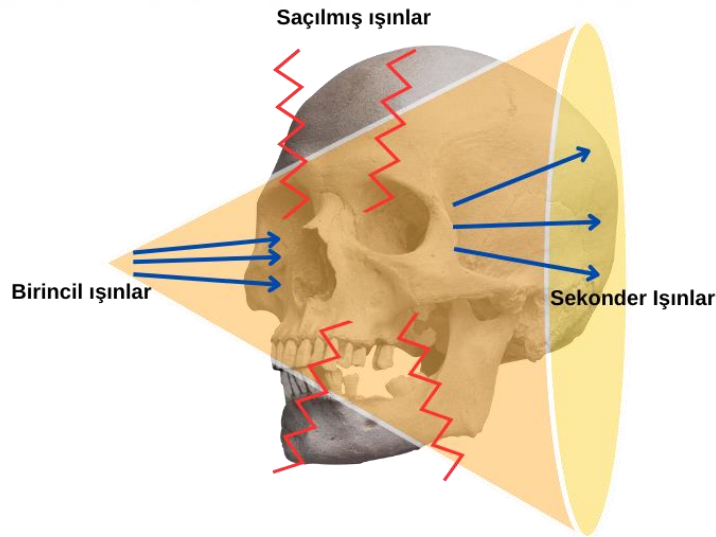
2.2.3. KIBT görüntüsünde artefakt kavramı

Görüntü artefaktı, KIBT taramalarında görüntü kalitesini bozan ana nedendir. Artefakt, görüntüde incelenen konuyla ilgisi olmayan herhangi bir hata veya distorsiyon olarak tanımlanabilir. KIBT görüntüleri; daha düşük enerji spektrumlu konik ışın geometrisi

kullanılması, konik ışık ıraksaklığı, saçılma ve genellikle daha yüksek gürültü düzeyinin neden olduğu aliasing artefaktları gibi ek faktörler nedeniyle geleneksel BT görüntülerine kıyasla daha fazla artefakta sahiptirler (48).

KIBT verilerinin elde edilmesi sırasında kullanılan fiziksel prosedürlerdeki sınırlamalar artefaktlara neden olabilir ve bunlara kaçınılmaz artefaktlar denilir (46). KIBT'nin ışın projeksiyon geometrisi, indirgenmiş yörünge rotasyonel yayları ve görüntü rekonstrüksiyon yöntemleri sebebiyle; saçılma, parsiyel hacim ortalaması ve konik ışın etkisi gibi üç farklı kaçınılmaz artefakt oluşur (48).

Saçılma, madde ile etkileşime girdikten sonra orijinal yollarından kırılan fotonlardan kaynaklanır (Şekil 8). Saçılan x-ışınlarının detektörde oluşturdukları ekstra veri, ölçülen yoğunlukların artmasıyla sonuçlanır. Çünkü saçılan yoğunluklar basitçe birincil yoğunluğa eklenirler (48). Detektör ne kadar büyük olursa, saçılan fotonların detektöre ulaşip onu etkileme olasılığı o kadar yüksektir. Dolayısıyla piramidal bir ışına sahip olup ilgili alanı tek seferde ışınlayan KIBT'lerde, yelpaze ışınlı geleneksel BT'lere kıyasla saçılan radyasyonun görüntü bozucu etkisi daha fazla olacaktır (49,50).



Şekil8. KIBT projeksiyonunda birincil ışınlar madde ile etkileşime girdikten sonra yollarından saptığında oluşan ışın saçılmasının şematik görünümü (45).

Saçılma, rekonstrüksiyonda ışın sertleşmesinin neden olduklarına çok benzeyen çizgi artefaktlarına neden olur (51) . Ayrıca saçılmanın, tüm dokuların yoğunluk değerini etkilerken yumuşak doku kontrastını daha da azalttığı bilinmektedir (52).

Diğer bir artefakt çeşidi ise kazanım artefaktıdır. Bir X-ışını demeti bir nesneden geçerken, daha yüksek enerjili fotonlar bu nesnenin içinden geçebilirken düşük enerjili fotonlar nesne tarafından emilir. Bunun sonucunda ışın sertleşmesi denilen bir durum oluşur (45).

Nesne ne kadar yoğunsa ve atom numarası ne kadar yüksekse, soğurulan dalga boylarının payı da o kadar büyük olur. Metal gibi yüksek oranda emici malzeme, nesnenin içine yerleştirilmiş bir filtre işlevi görür. Bunun sonucunda cupping artefaktı olarak da bilinen diferansiyel emilimin bir sonucu olarak metalik yapıların bozulması meydana gelir.

Ayrıca yayılan spektrum, detektörde kaydedilenden daha düşük enerjili ışınlar içeriyorsa, kaydedilen verilerde emici malzemelerin arkasındaki ışın yolunda nispeten çok fazla enerji kaydedilir (48). Üç boyutlu rekonstrüksiyonda, oluşan bu hata hacime geri yansıtılır ve koyu çizgilerle sonuçlanır (51). Titanyum gibi hafif metallerin bile KIBT cihazlarında uygulanan tipik kilovoltlar için büyük ışın sertleşmesine neden olduğu gösterilmiştir (53).

Hastanın hareket etmesi nedeniyle oluşan artefakta hasta hareketi artefaktı denilir. Rekonstrükte edilen görüntüde çift konturlar şeklinde gözükmetedir. Voksel boyutu ne kadar küçükse diğer bir deyiş ile uzaysal çözünürlük ne kadar yüksek ise, yapıların hizalanmasına neden olmak için gereken hareket o kadar küçük olur.

Voksel boyutu küçük olan çekimlerde küçük bir hareketlilik bile hareket artefaktı oluşmasına neden olabilir. Bu sorun, hastanın kafasının sabit tutulmasını sağlayarak ve çekimin mümkün olduğunca kısa sürede yapılmasıyla en aza indirilebilir (45,48).

2.3. YAŞ TAYİNİ

2.3.1. Mevzuatta yaş tayini

Türkiye Cumhuriyeti kanunlarında çeşitli konular ile ilgili çeşitli yaş limitleri mevcuttur. Bu konu ile ilgili yasal mevzuatlar, yasal durum ve ilgili yaş limiti Tablo 1’de belirtilmiştir.

Tablo 1. Türkiye Cumhuriyeti’nde Yaşla İlgili Yasal Konular ve İlgili Yaş Sınırları		
Yasal Mevzuat	Yasal Durum	Yaş Limiti
Türkiye Cumhuriyeti Anayasası	Seçme ve seçilme hakkı.	18
Türk Medeni Kanunu Mevzuatı No. 4721	Yasaya göre, evliliğin bir kişiye yasal yetişkinlik kazandırdığı kabul edilirken, on beş yaş ve üzeri kişiler, kendi istekleri üzerine ve ebeveynlerinin rızasına tabi olarak evlenerek yetişkinliğe erişebilirler.	15
	Yasaya göre, cinsiyet değiştirmek için bireyin on sekiz yaşını doldurmuş olması gerekmektedir.	18
	Yasaya göre, bireylerin on yedi yaşına gelene kadar evlenmelerine izin verilmemektedir. Ancak, istisnai durumlarda ve önemli nedenlerle, mahkeme on altı yaşını doldurmuş kişilerin evlenmesine izin verebilir.	17,16
Türk Ceza Kanunu Mevzuatı No. 5237	Ceza kanunlarının uygulanmasında, henüz on sekiz yaşını doldurmamış bireyler çocuk olarak kabul edilir.	18
	Kanun uyarınca, suçun işlendiği tarihte on iki yaşından küçük olan kişiler cezai sorumluluğa tabi değildir.	12
	Eylemlerinin yasal sonuçlarını anlayamayan veya davranışlarını kontrol etme yeteneğinden yoksun olan 12 ila 15 yaş arasındaki çocuklar cezai olarak sorumlu tutulmazlar.	12,15
	Cezai sorumluluğa ilişkin ceza, fiili işlediği sırada 12-15 yaşında olan bireyler ve 15-18 yaşında olan bireyler için belirli oranlarda indirilecektir. Ayrıca, sağır veya dilsiz olan bireyler için yukarıda belirtilen yaş sınırları üç yıl ilerletilmiştir. On beş yaşından küçükler veya bu tür fiillerin hukuki anlam ve sonuçlarını anlama yeteneği gelişmemiş olanlara karşı işlenen tüm cinsel fiiller cinsel istismar olarak kabul edilir ve bu şekilde cezalandırılır.	12,15,18,21
Türk Ceza Kanunu Mevzuatı No. 5271	Mahkemeye gelen on beş yaşından küçükler yemin etmeksizin ifade verirler. Sanığın on sekiz yaşından küçük olması halinde, duruşma ve hükmün açıklanması kapalı oturumda yapılır.	15,18
Çocuk Koruma Kanunu Mevzuatı No. 5395	Kanun, daha önce ergenlik çağına girmiş olsalar bile henüz on sekiz yaşını doldurmamış kişilerin çocuk olarak kabul edildiğini belirtmektedir. Tedbir, on sekiz yaşına ulaştıklarında otomatik olarak sona erecektir.	18

2.3.2 Yaş tayini yöntemleri

Adli yaş değerlendirmeleri fiziksel gelişim, iskelet olgunlaşması ve diş gelişiminin değerlendirilmesine dayanmaktadır. Bu gelişim aşamalarını cinsiyet ve referans popülasyondan analiz edilen bireylerin bilinen yaşı ile ilişkilendirmek için yaş değerlendirmesi sırasında referans çalışmalar yaygın olarak kullanılır (2). Adli Yaş Teşhisi Çalışma Grubu (Arbeitsgemeinschaft für Forensische Altersdiagnostik; AGFAD), radyografik inceleme için yasal bir gereklilik olduğunda ancak tıbbi bir endikasyon olmadığında, fizik muayenenin el radyografisi ve dental radyolojide yaygın olarak kullanılan panoramik radyografi ile birleştirilmesini önermektedir. El iskeleti gelişimi tamamlanmışsa, ek bir radyografi veya bilgisayarlı tomografi klavikulları değerlendirmelidir (54).

Radyografik yaş değerlendirmesi bağlamında, iskelet olgunlaşması tipik olarak medial klaviküler epifiz kırırdağının (55), pubik simfizin (56) ve sol el-bilek bölgesinin (57) incelenmesiyle belirlenir. Ayrıca, radyografik yaş tayini uygulamalarına dental metodolojiler de dahil edilmiştir. Bunlar arasında Demirjian, Goldstein ve Tanner tekniği öne çıkmaktadır. Bu yöntem, kron ve kök oluşumundan apeks kapanışına kadar ilerlemeyi kapsayan yedi sol daimi mandibular diş boyunca sekiz gelişim aşamasının değerlendirilmesini gerektirir (58). Bununla birlikte, hiçbir yaş tayin yöntemi mutlak kesinlik iddiasında bulunamayacağından, doğruluğu artırmak için yıllar içinde sürekli olarak çeşitli yaklaşımlar geliştirilmiştir. Yeni yöntemlerle iyileştirme arayışında ısrarcı olmak esastır (59,60).

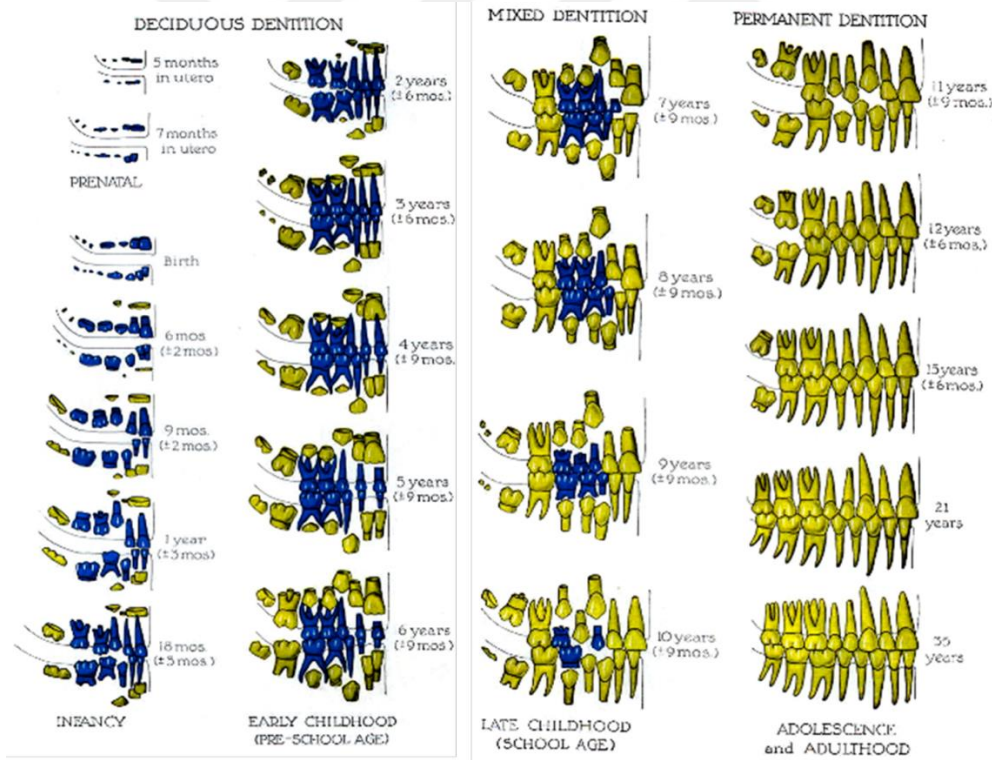
2.3.3 Diş hekimliğinde yaş tayini çalışmaları

Yaş tayini amacıyla en yaygın kullanılan vücut parçalarından biri, dış faktörlerden daha az etkilenmesi nedeniyle dişlerdir (61). Bu perspektif ile, dental görüntüleme teknikleri klinisyenlerin kemik gelişimini daha az invaziv ve daha hızlı prosedürlerle değerlendirip kronolojik yaş tayini yapmalarına olanak sağlamıştır (62). Dental radyografilerden yaş tayini; çene kemiklerinin oluşumu, diş germelerinin görünümü, kronun tamamlanma derecesi ve sürmesi, süt dişlerinin rezorpsiyon derecesi, dişlerdeki açık apekslerin ölçümü, pulpa odası ve kök kanallarının hacmi, fizyolojik sekonder dentin oluşumu, diş-pulpa oranı veya üçüncü molar dişin gelişimi ve topografisi gibi bazı özelliklerin değerlendirilmesine dayanmaktadır (63).

Dental yaş tayin yöntemleri iki ana gruba ayrılabilir: ilki ergen ve çocuklara uygulanacak olan dental büyüme ve gelişime dayalı olanlar; ikincisi ise yetişkin bireylere uygulanacak olan dental postformasyon değişikliklerine dayalı olanlar. Antropolojik yaş tayini yöntemlerine benzer şekilde, dejeneratif değişikliklere dayanan dental yöntemlerle yetişkin yaş

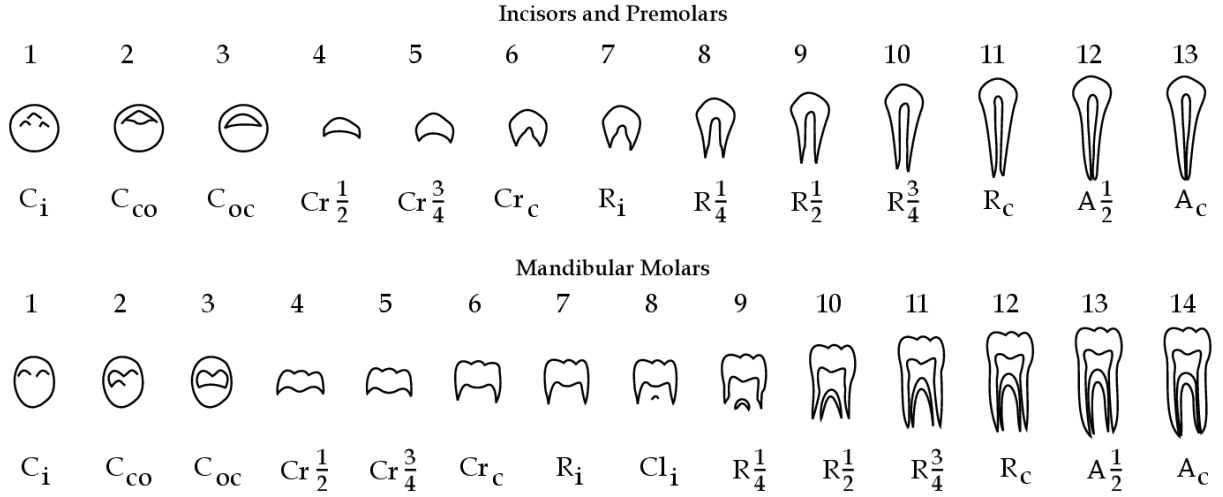
tayini yöntemleri, büyüme ve gelişmeye dayanan ergen ve çocuk dental yaş tayini yöntemlerine göre daha az doğruluk göstermektedir (64).

Dental büyüme ve gelişime dayalı olan diş yaşı tayini teknikleri, atlas/evreleme tekniği ve diş gelişiminin aşamalı evreleme teknikleri olmak üzere ikiye ayrılabilir. Schour ve Massler'in 1941 yılında geliştirdiği atlas/evreleme tekniği ile 4 aylık bir bireyden 21 yaşında bir bireye kadar yaş tayini olarak yapılabilen 21 kronolojik basamaktan oluşmaktadır (Şekil 9). Bu metotta hem süt hem de daimî dişler için gelişim çizelgeleri mevcuttur. Bu çizelgeler doğrultusunda ise kişinin kaç yaşında olduğunun tespiti yapılabilmektedir. Amerikan Diş hekimleri Birliği (ADA) bu çizelgeleri periyodik olarak güncellemiş ve güncel çizelgeleri 1982 yılında yayınlamıştır. Bu güncel çizelgeler ise özellikle radyografilerdeki dişlerin kalsifikasyon aşamalarını standart versiyonlar ile karşılaştırmaya yardımcı olmaktadır (65–67). Ancak, bu çizelgeyi geliştirmek için kullanılan veriler büyük ölçüde Logan ve Kronfield tarafından toplanan kronik olarak hasta ve yetersiz beslenen kurum çocuklarından oluşan küçük bir örneklem üzerinde kaydedilen verilere dayanmaktadır (68).



Şekil 9. Schour ve Massler (1941) Dental Gelişim Diyagramları (67).

1963 yılında Moorrees, Fanning ve Hunt, süt mandibular kanin ve molar dişlerin rezorpsiyonun ve düşmesinin beş aşamasından, daimi tek köklü dişler için kron, kök ve apeks gelişiminin 13 aşamasından ve daimi çok köklü dişler için kron, kök, yarık ve apeks gelişiminin 14 aşamasından oluşan diş yaşı tahmini için bir evreleme sistemi geliştirmişlerdir (Şekil 10) (66,69).



Şekil 10. Tek köklü ve çok köklü dişlerin, kron-kök mineralizasyonu için morfolojik derecelendirme sisteminin çizimleri (70).

Panoramik radyografilerde yaş tayini için yaygın olarak kullanılan çeşitli yöntemler arasında en yaygın olarak kullanılanı, basit ve pratik olan Demirjian, Goldstein ve Tanner yöntemidir (71). Demirjian, Goldstein ve Tanner, üçüncü molar dişler hariç her bir kadranda yedi mandibular daimî dişin gelişim aşamalarını değerlendirerek bir yaş tayin etme yöntemi geliştirmişlerdir (Şekil 11). Her bir dişin dental olgunluğunun göstergesi olarak sekiz diş mineralizasyon aşaması belirtilmiştir (58). Bu yöntemin avantajı bu diş gelişim aşamalarının açıkça belirtilmesi sayesinde, aynı gözlemci tarafından yapılan yaş tayininde ve ayrıca farklı gözlemciler tarafından yapılan yaş tayininde bile çok az farklılıklar olmasıdır (71). Diğer bir avantajı ise bir kadrandaki eksik dişlerin simetrik kadrandaki diş kullanılarak yorumlanabilmesidir. Ayrıca, birinci büyük azı dişi eksikliğinde gelişim yaşı bu diş ile benzer olan santral kesici dişin kullanabileceği belirtilmiştir. Ancak dezavantaj olarak ise üçüncü azı dişlerinin sınıflamada yer almaması ve bu yöntemin uygulanması için mandibular dişlerin olması zorunluluğudur (65). Demirjian yöntemi cinsiyete özgüdür ve farklı popülasyonlar için doğrulanmış bir yöntemdir (72–77).



Şekil 11. Demirjian'ın diş yaşı tahmini için diş büyüme aşamalarını belirleme yöntemi (78).

Üçüncü azı dişlerin apeksi kapanıp gelişimleri tamamladıktan sonra, gelişimsel değişiklikler artık bireyin yaşını tahmin etmek için kullanılamaz. Dolayısıyla, yetişkin yaş tayini teknikleri yalnızca diş dokularındaki gelişim sonrası değişikliklere dayanabilir (64). Bu gibi durumlarda üçüncü moların kök pulpası hacmi, üçüncü molar periodontal ligamentin görünürlüğü, sekonder dentinin ölçülmesi, pulpa boşluğunun hacmi adli çalışmalarda yaş tayin yöntemleri olarak kullanılabilir. Ancak en uygun yöntemin seçimi her vakanın özelliklerine bağlıdır ve uygulayıcıların geçerlilik, güvenilirlik ve ölçüm hataları da dahil olmak üzere mevcut seçeneklerin farkında olması gerekir. Ayrıca kanıtlarının güvenilirliğini ve değerini artırmak için daha detaylı ve sürekli araştırmalara ihtiyaç vardır (79).

2.3.4 Üç boyutlu veri ile yaş tayini çalışmaları

Adli diş hekimliğinde esas olarak periapikal ve panoramik radyografilerden faydalanılsa da gelişmiş görüntüleme yöntemlerinden biri olan KIBT adli tıp pratiğine girmeyi başarmıştır (80–82). KIBT'nin diş yaşı tahmininde periapikal ve panoramik görüntülemeye göre avantajı, morfolojik özelliklerin daha ayrıntılı gözlemlenmesine olanak tanıyan üç boyutlu çok düzlemli

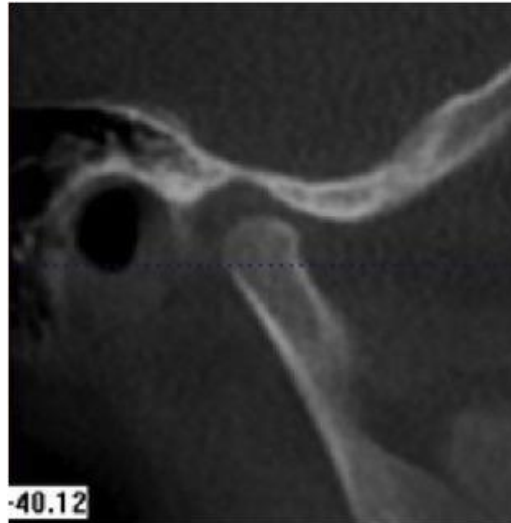
incelemeye olanak sağlamasıdır. Bu özellikler arasında, sekonder dentinin ilerleyen birikimini takiben hacimde zamana bağlı azalma gösteren pulpa odası boyutu da yer almaktadır (82). Bu ölçüm metodolojisi yetişkinlerin yaşının tahmin edilmesinde büyük öneme sahiptir (83). Çocuklar ve genç popülasyonlarda ise sıklıkla dental evreleme ve diş oranlarının ölçümü gibi gelişimsel parametreler kullanılır (84).

KIBT hacimlerinde dişler üzerinden çeşitli yöntemlerle adli yaş tayini yapılabilmektedir. Pulpa Diş Oranı, Kvaal Yöntemi, Pulpa Dentin Oranı, Pulpa Odası Hacmi, Pulpa Odası Kron Oranı, Diş Koronal İndeksi, Pulpa Kron Oranı, Olze tarafından modifiye edilen Gustafson Yöntemi, Açık Apeks Yüzey Alanı, Demirjian, Pulpa Hacmi, Pulpa Mine Oranı, Cameriere Açık Apeks Alanı ve London Atlası kullanılan yöntemlerdendir (82).

Bunların yanı sıra görüntüleme alanında dişler dışında mevcut olan çeşitli anatomik yapıları kullanan çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalar frontal sinüs, damak süturları, sfenookspital sinkondroz (SOS) ve mandibula gibi çeşitli kraniyofasiyal birimleri yaş tayini için kullanmış ve bu birimlerin yaşın daha iyi değerlendirilmesi için kullanılabileceğini göstermiştir. Ayrıca bazı anatomik noktaları kullanarak KIBT görüntülerinde geometrik morfometri yöntemiyle yaş tayini yapmayı hedefleyen çalışmalar da literatürde mevcuttur (85).

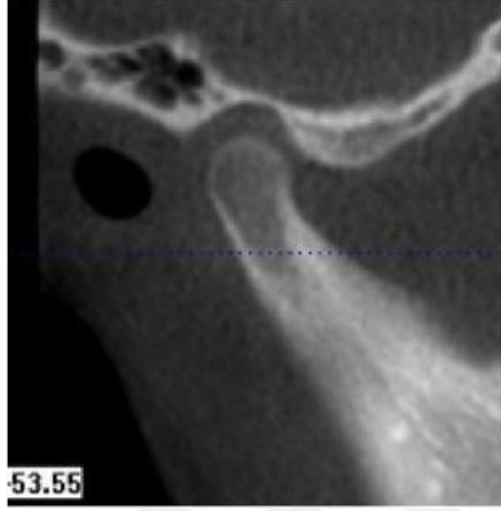
Bayrak ve ark. mandibular kondil kortikasyonu ile kronolojik yaş ve cinsiyet arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmalarında; kondiler kortikasyona ait bir sınıflandırma yaparak bu sınıflandırmanın yeni bir yaş tayin yöntemi olarak etkinliğini araştırmışlardır (6). Bu sınıflamada:

Tip I: Kondil üzerinde kortikasyon yoktur (Şekil 12).



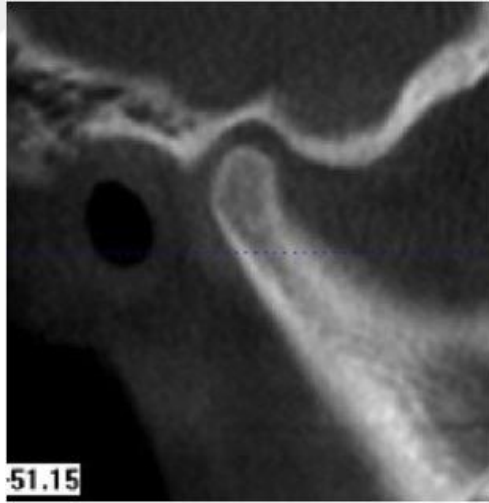
Şekil 12. Kondilin Tip I kortikasyonunu gösteren KIBT görüntüsü (6).

Tip II: Kondilin üst yüzeyindeki kemik, kondilin etrafındaki yapılara göre daha az yoğunlukta görülür (Şekil 13).



Şekil 13. Kondilin Tip II kortikasyonunu gösteren KIBT görüntüsü (6).

Tip III: Kondil yüzeyi, çevresindeki kortikal alanlarla benzer veya daha yüksek yoğunlukta görülür (Şekil 14).



Şekil 14. Kondilin Tip III kortikasyonunu gösteren KIBT görüntüsü (6).

Elde ettikleri sonuçlar doğrultusunda erkeklerde Tip I kondil kortikasyonunun 14.14 ± 2.3 yaşındaki kişilerde görüldüğünü, Tip II kondil kortikasyonunun 16.11 ± 3.18 yaşındaki kişilerde görüldüğünü ve Tip III kondil kortikasyonunun ise 19.39 ± 3.96 kişilerde görüldüğünün bildirmişlerdir. Kadınlarda ise Tip I kondil kortikasyonu 13.01 ± 2.16 yaşındaki bireylerde, kondilin Tip II kondil kortikasyonu 15.52 ± 2.71 yaşındaki bireylerde ve kondilin

Tip III kondil kortikasyonu ise 17.95 ± 3.13 yaşındaki bireylerde izlenmektedir. Bu bağlamda erkek ve kadın bireylerde Tip I'den Tip III'e kadar kortikasyon sürecinin aşamaları arttıkça kronolojik yaşın da arttığını bildirmişlerdir. Ayrıca erkeklerin mandibular kondilindeki kortikasyonun tüm aşamalarının kadınlara göre daha geç gerçekleştiğini eklemişlerdir (6).

2.4 RADYOMİKS ANALİZ

Radyomiks; genomiks, proteomiks ve metabolomiks içeren daha geniş bir -omiks alanı içinde yer alan bir disiplindir. Radyomik, matematiksel yöntemler kullanarak tıbbi görüntülemenin algılanamayan nüanslarını, özellikle de sinyal yoğunluğu dağılımını ve karmaşık piksel/voksel karşılıklı bağımlılıklarını ölçülebilir verilere dönüştürmeye çalışır (86). Amaç, insan gözünün görsel olarak algılayamayacağı desenleri ve ayrıntıları ortaya çıkararak bu dijital temsilleri klinik olarak alakalı hale getirmektir (87,88).

Ayrıca radyomiks, görüntü yoğunluğu, morfoloji ve doku dahil olmak üzere görsel olarak ayırt edilebilen özelliklerin objektif olarak ölçülmesini sağlar. Bu yaklaşım, geleneksel görüntü yorumlamasında mevcut olan öznelliği etkili bir şekilde azaltır. Dolayısıyla radyomiks, tanısal süreçlerin otomasyonu değil, mevcut süreçlere veri eklenmesidir (86).

Radyomiks teknolojisi, veri madenciliği yoluyla radyolojik görüntülerden elde edilen parametreleri hastaya özgü diğer bilgi ve özelliklerle entegre ederek tanı, prognoz ve tedavide önemli değişiklikler getirme potansiyeline sahiptir. Bu bütünleştirici yaklaşım, tıbbi değerlendirmelerin doğruluğunu ve eksiksizliğini artırmayı ve böylece daha rafine ve kişiselleştirilmiş bir tıbbi karar verme sürecine katkıda bulunmayı amaçlamaktadır (89).

2.4.1. Radyomik veri

Radyomik analizin en önemli noktası, görüntüde ilgili alan hacimlerinin niteliklerini nicel olarak tanımlamak amacıyla verilerin çıkarılması olgusudur. Radyomik analizde elde edilen veriler pratikte kabaca, semantik ve agnostik özellikler olarak ikiye ayrılabilir.

Semantik özellikler, ilgili bölgeyi tanımlamak amacıyla radyoloji terimlerinde yaygın olarak kullanılan özelliklerdir. Agnostik özellikler ise kantitatif tanımlayıcılar aracılığıyla lezyon heterojenliğini araştırmaya çalışan özelliklerdir (8). Daha ayrıntılı bir şekilde bakıldığında radyomik özellikler, matematiksel olarak birinci dereceden, ikinci dereceden veya daha yüksek dereceden istatistiksel yöntemler kullanılarak çıkarılır ve genel olarak şekil tabanlı, birinci, ikinci ve daha yüksek dereceli istatistikler olarak sınıflandırılabilir. Ancak bu verilerin tanımlanmasında, isimlendirilmesinde ve ait olduğu sınıf konusunda genel bir fikir birliği

bulunmamaktadır. Bu durum ise farklı radyomik çalışmalarını karşılaştırırken bazı sorunların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (90).

Şekil tabanlı özellikler, ilgilenilen bölgenin iki boyutlu veya üç boyutlu şeklinin tanımlayıcılarıdır (Tablo 2). İlgilenilen bölgenin geometrik özelliklerinin nicel bir tanımını verir ve gri seviye yoğunluk dağılımından bağımsızdır (91).

Tablo 2. Şekil tabanlı radyomik özellikleri (morfolojik parametreler) ve açıklamaları (92)	
Radyomik Özellikleri	Açıklaması
Elongation	Bir hacmin genişliğinden ne ölçüde uzun olduğu, eksantrik olduğu olarak görülebilecek büyük ve küçük ana eksen uzunluklarının ters oranı
Flatness	Bir hacmin uzunluğuna göre ne ölçüde düz olduğunu gösterebilecek büyük ve küçük eksen uzunluklarının ters oranı
MajorAxisLength MinorAxisLength LeastAxisLength	Sırasıyla, en büyük temel bileşen kullanılarak hesaplanan, ilgili bölgeyi çevreleyen elipsoidin en büyük, ikinci en büyük ve en küçük eksen uzunluğu
Maximum3DDiameter	Segmente edilen alanın yüzey ağı köşeleri arasındaki en büyük çift yönlü Öklid mesafesi
MeshVolume	Segmente edilen alanın üçgen ağındaki her bir yüz için tanımlanan tüm hacimlerin toplamı
Sphericity	Segmente edilen alanın şeklinin bir küreye göre yuvarlaklığının bir ölçüsü
SurfaceArea	Ağıdaki her bir üçgenin tüm alanlarının toplamı
SurfaceVolumeRatio	Yüzey alanının ağı hacmine oranı
VoxelVolume	Tek bir vokselin hacminin segmente edilen alandaki voksel sayısı ile çarpımı

Birinci dereceden istatistik özellikleri (Tablo 3), uzamsal ilişkileri göz ardı ederek tek tek voksellerin değerlerinin dağılımını dikkate alır (9,93). Normalleştirilmiş birinci dereceden histogram (H) görüntüden aşağıdaki şekilde hesaplanabilir:

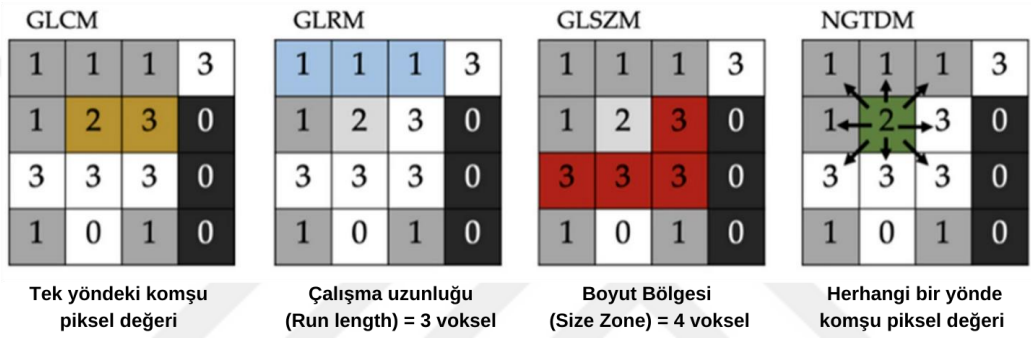
$$H(i) = \text{Gri olan piksel sayısı} - \{I \in Bi\} \text{ seviyesindekiler} / \sum \text{Görüntüdeki piksel sayısı}$$

“T” voksel yoğunluğu ve “B” eşit aralıklı bölmeler olmak üzere, bu histogramdan birinci dereceden özellikler belirli denklemler kullanılarak hesaplanır. Sonrasında segmente edilen alan tek bir değer temsiline indirgenir (90).

Tablo 3. Birinci dereceden istatistiksel radyomik özellikleri ve açıklamaları (92)	
Radyomik Özellikleri	Açıklaması
10Percentile 90Percentile	Segmente edilen alan içindeki gri seviye yoğunluğunun 10. ve 90. yüzdelerik dilimleri
Energy	Segmente edilen alandaki voksel değerlerinin büyüklüğünün bir ölçüsü
Entropy	Segmente edilen alanın gri seviye yoğunluklarındaki doğal rastgeleliğin bir ölçüsü
InterquartileRange	Görüntü dizisinin 25. ve 75. yüzdelerik dilimleri arasındaki aralık
Kurtosis	Segmente edilen alanın değerlerin dağılımının “sivriliği”
Maximum	Segmente edilen bölge içindeki maksimum gri seviye yoğunluğu
MeanAbsoluteDeviation	Tüm yoğunluk değerlerinin görüntü dizisinin “Mean Value” değerine olan ortalama uzaklığı
Mean	Segmente edilen alan içindeki ortalama gri seviye yoğunluğu
Median	Segmente edilen alan içindeki medyan gri seviye yoğunluğu
Minimum	Mevcut en düşük yoğunluk
Range	Segmente edilen bölgedeki gri değerler aralığı
RobustMeanAbsoluteDeviation	Tüm yoğunluk değerlerinin, gri seviyeleri 10. ve 90. yüzdelerik dilimler arasında veya bunlara eşit olan görüntü dizisi alt kümesi üzerinde hesaplanan "Mean Value" değerine olan ortalama uzaklığı
RootMeanSquared	Tüm karesel yoğunluk değerlerinin ortalamasının karekökü
Skewness	"Mean Value" değeri etrafındaki değer dağılımının asimetrisi
TotalEnergy	"Energy" özelliğinin mm küp cinsinden voksel hacmi ile ölçeklendirilmiş değeri
Uniformity	Her bir yoğunluk değerinin karelerinin toplamı ve görüntü dizisinin homojenliğinin bir ölçüsü
Variance	Her bir yoğunluk değerinin “Mean Value” değerine olan karesel uzaklıklarının ortalaması ve dağılımın ortalama etrafındaki yayılımının bir ölçüsü

İkinci dereceden özellikler, vokselle çiftlerinin ortak olasılık dağılımına dayanır. İnsan gözüyle algılanamayan desenlerin uzamsal düzenini tanımlar. Analiz genellikle iki adımda gerçekleştirilir. İlk olarak piksel değerlerinin uzamsal dağılımına ilişkin bilgileri içeren belirli bir matris tanımlanır. Daha sonra bu matris üzerinden bazı metrikler değerlendirilir (94).

En yaygın kullanılan matrisler (Şekil 15) Gray Level Co-occurrence Matrix (GLCM), Gray Level Run-Length Matrix (GLRM), Gray Level Size Zone Matrix (GLSZM), Neighboring Gray Tone Difference Matrix (NGTDM), Gray Level Dependence Matrix (GLDM)'dir (90).



Şekil 15. Görüntüdeki piksel değerlerinin uzamsal dağılımına ilişkin bilgileri içeren özel matrislere örnekler (90).

GLCM; piksel veya vokselle çiftlerinin görüntüde nasıl dağıldığı hakkında istatistiksel bilgiler içerir (90). İki boyutlu analizler için yatay, dikey veya diyagonal olarak ya da üç boyutlu analizler için ise 13 yönde olmak üzere farklı düzlemlerde değerlendirme yapabilir. Bu farklı yönlerde pikseller veya vokseller arasında önceden tanımlanmış bir mesafe ile önceden tanımlanmış gri seviye yoğunluklarına sahip piksel veya vokselle çiftlerinin uzamsal ilişkilerini araştırmayı sağlar (Tablo 4) (95).

Tablo 4. GLCM radyomik özellikleri ve açıklamaları (92)	
Radyomik Özellikleri	Açıklaması
Autocorrelation	Dokunun incelik ve kabalığının büyüklüğünün bir ölçüsü
ClusterProminence	GLCM'nin çarpıklığı ve asimetrisinin bir ölçüsü
ClusterShade	GLCM'nin çarpıklığının ve tekdüzeliğinin bir ölçüsü

ClusterTendency	Benzer gri seviye değerlerine sahip voksel gruplarının bir ölçüsü
Contrast	Diyagonalden uzak değerleri tercih eden yerel yoğunluk değişiminin bir ölçüsü
Correlation	Gri seviye değerlerinin GLCM'deki ilgili voksellere doğrusal bağımlılığı
DifferenceAverage	Benzer yoğunluk değerlerine sahip çiftlerin oluşumları ile farklı yoğunluk değerlerine sahip çiftlerin oluşumları arasındaki ilişkinin bir ölçüsü
DifferenceEntropy	Komşuluk yoğunluğu değer farklılıklarındaki rastgeleliğin ve değişkenliğin bir ölçüsü
DifferenceVariance	Ortalamadan daha fazla sapan farklı yoğunluk seviyesi çiftlerine daha yüksek ağırlık veren bir heterojenlik ölçüsü
Id Idm Idmn Idn	Segmente edilen alanın yerel homojenliğinin bir ölçüsü
Imc1 Imc2 Mcc	Segmente edilen alanın karmaşıklığının ölçülmesi
InverseVariance	Görüntünün yerel homojenliğinin ölçüsü
JointAverage	I dağılımının ortalama gri seviye yoğunluğu
Joint Energy	Segmente edilen bölgedeki homojen desenlerin bir ölçüsü
Joint Entropy	Komşuluk yoğunluğu değerlerindeki rastgeleliğin/değişkenliğin bir ölçüsü
MaximumProbability	Komşu yoğunluk değerlerinin en baskın çiftinin oluşumu
SumAverage	Daha düşük yoğunluk değerlerine sahip çiftlerin oluşumları ile daha yüksek yoğunluk değerlerine sahip çiftlerin oluşumları arasındaki ilişkinin bir ölçüsü
SumEntropy	Komşuluk yoğunluk değeri farklarının toplamı
SumSquares	GLCM'deki ortalama yoğunluk seviyesi hakkında komşu yoğunluk seviyesi çiftlerinin dağılımında bir ölçü

GLRM, iki veya üç boyutta farklı yönlerde aynı gri seviyeye sahip ardışık piksellerin uzamsal dağılımını açıklar (Tablo 5). Daha yüksek dereceli istatistiksel bilgileri dikkate alır ve görüntüde önceden belirlenmiş bir yönde aynı yoğunluğa sahip ardışık voksellerin uzunluğunu ifade eder (90,96).

Tablo 5. GLRM radyomik özellikleri ve açıklamaları (92)	
Radyomik Özellikleri	Açıklaması
GrayLevelNonUniformity GrayLevelNonUniformityNormalized	Görüntüdeki gri seviye yoğunluk değerlerinin benzerliğinin bir ölçüsü
GrayLevelVariance	İşlemler için gri seviye yoğunluğundaki varyans
HighGrayLevelRunEmphasis LowGrayLevelRunEmphasis	Düşük ve yüksek gri seviye değerlerinin dağılımının bir ölçüsü
LongRunEmphasis	Daha büyük bir değer daha uzun çalışma uzunluklarını ve daha kaba yapısal dokuları gösterecek şekilde uzun çalışma uzunluklarının dağılımının bir ölçüsü
LongRunHighGrayLevelEmphasis ShortRunHighGrayLevelEmphasis	Daha yüksek gri seviye değerlerine sahip daha kısa ve uzun çalışma uzunluklarının ortak dağılımının bir ölçüsü
LongRunLowGrayLevelEmphasis ShortRunLowGrayLevelEmphasis	Daha düşük gri seviye değerlerine sahip daha kısa ve uzun çalışma uzunluklarının ortak dağılımının bir ölçüsü
RunEntropy	Çalışma uzunluklarının ve gri seviyelerinin dağılımındaki belirsizliğin/rastgeleliğin bir ölçüsü
RunLengthNonUniformity RunLengthNonUniformityNormalized	Görüntü boyunca çalışma uzunluklarının benzerliğinin bir ölçüsü
RunPercentage	Segmente edilen alandaki çalışma sayısı ve vokal sayısının oranını alarak dokunun kabalığının bir ölçüsü
RunVariance	Çalışma uzunlukları için çalışmalardaki varyans
ShortRunEmphasis	Daha büyük bir değer daha kısa çalışma uzunluklarını ve daha ince dokulu dokuları gösterecek şekilde kısa çalışma uzunluklarının dağılımının bir ölçüsü

GLSZM, GLRM'ye benzer bir prensibe dayanmaktadır. GLSZM, aynı gri seviye yoğunluğunu paylaşan bağlantılı voksellerin sayısı olarak tanımlanan bir görüntüdeki gri seviye bölgelerini ölçer (Tablo 6). Daha homojen bir doku daha geniş ve daha düz bir matrisle sonuçlanacaktır. GLSZM farklı yönler için hesaplanmaz ancak komşuluğu tanımlayan farklı piksel veya vokselle mesafeleri için hesaplanabilir. GLSZM özellikleri iki boyutta (8 komşu piksel) veya üç boyutta (26 komşu vokselle) hesaplanabilir (97).

Tablo 6. GLSZM radyomik özellikleri ve açıklamaları (92)

Radyomik Özellikleri	Açıklaması
GrayLevelNonUniformity GrayLevelNonUniformityNormalized	Görüntüdeki gri seviye yoğunluk değerlerinin değişkenliğinin bir ölçüsü
GrayLevelVariance	Bölgeler için gri seviye yoğunluklarındaki varyans
HighGrayLevelZoneEmphasis LowGrayLevelZoneEmphasis	Düşük ve yüksek gri seviye boyut bölgelerinin dağılımının bir ölçüsü
LargeAreaEmphasis SmallAreaEmphasis	Küçük ve büyük boyutlu bölgelerin dağılımının bir ölçüsü
LargeAreaHighGrayLevelEmphasis LargeAreaLowGrayLevelEmphasis	Daha düşük gri seviye değerlerine sahip daha büyük boyutlu bölgelerin ortak dağılımının görüntüdeki oranının bir ölçüsü
SizeZoneNonUniformity SizeZoneNonUniformityNormalized	Görüntüdeki boyut bölgesi hacimlerinin değişkenliğinin bir ölçüsü
SmallAreaHighGrayLevelEmphasis SmallAreaLowGrayLevelEmphasis	Daha düşük ve daha yüksek gri seviye değerlerine sahip daha küçük boyutlu bölgelerin ortak dağılımının görüntüdeki oranının bir ölçüsü
ZoneEntropy	Bölge boyutlarının ve gri seviyelerinin dağılımındaki belirsizliğin/rastgeleliğin bir ölçüsü
ZonePercentage	İlgili bölgedeki bölge sayısı ve vokselle sayısının oranını alarak dokunun kabalığının bir ölçüsü
ZoneVariance	Bölgeler için bölge büyüklüğü hacimlerindeki farklılık

NGTDM, bir piksel veya vokselin gri seviyesi ile önceden tanımlanmış bir mesafe içindeki konu piksel veya voksellerin ortalama gri seviyesi arasındaki farkların toplamını ölçer (Tablo 7) (98).

Tablo 7. NGTDM radyomik özellikleri ve açıklamaları (92)	
Radyomik Özellikleri	Açıklaması
Busyness	Bir pikselden komşuluğundaki piksele olan değişimin bir ölçüsü
Coarseness	Merkez voksel ile komşuluğundaki voksel arasındaki ortalama fark ve uzamsal değişim oranının bir göstergesi
Complexity	Gri seviyelerdeki tekdüze olmayan ve hızlı değişimlerin bir ölçüsü
Contrast	Genel gri seviye dinamik aralığına da bağlı olan uzamsal yoğunluk değişiminin bir ölçüsü
Strength	Bir görüntüdeki temel öğelerin bir ölçüsü

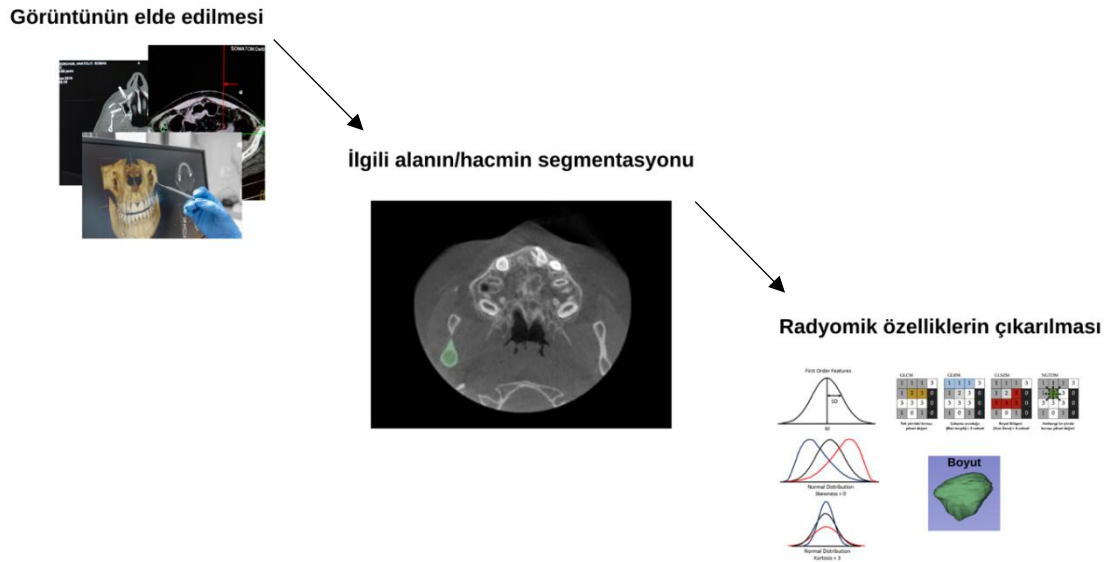
GLDM, bir görüntüdeki gri seviye bağımlılıklarını ölçer (Tablo 8). Bu bağımlılıklar, merkez voksele bağlı olan belirli bir mesafedeki bağlı voksellerin sayısı olarak tanımlanır (99).

Tablo 8. GLDM radyomik özellikleri ve açıklamaları (92)	
Radyomik Özellikleri	Açıklaması
DependenceEntropy	Görüntüdeki gri seviyelerin bağımlılık modellerinin rastgeleliğinin veya karmaşıklığının bir ölçüsü
DependenceNonUniformity DependenceNonUniformityNormalized	Görüntü genelinde bağımlılığın benzerliği
DependenceVariance	Görüntüdeki bağımlılık boyutundaki varyans
GrayLevelNonUniformity	Görüntüdeki gri seviye yoğunluk değerlerinin benzerliği
GrayLevelVariance	Görüntüdeki gri seviye varyansı
HighGrayLevelEmphasis LowGrayLevelEmphasis	Düşük ve yüksek gri seviye değerlerinin dağılımı
LargeDependenceEmphasis SmallDependenceEmphasis	Küçük ve büyük bağımlılıkların dağılımının bir ölçüsü

LargeDependenceHighGrayLevelEmphasis SmallDependenceHighGrayLevelEmphasis	Daha yüksek gri seviye değerlerine sahip küçük ve büyük bağımlılığın ortak dağılımı
LargeDependenceLowGrayLevelEmphasis SmallDependenceLowGrayLevelEmphasis	Düşük gri seviye değerlerine sahip küçük ve büyük bağımlılığın ortak dağılımı

2.4.2. Radyomik analizi süreci

Radyomik analizi süreci, birbirini takip eden birkaç adımdan oluşur (Şekil 16). İlk adım inceleme yapılacak biyomedikal görüntünün elde edilmesidir. Görüntünün elde edilmesinden sonra incelenecek alan segmente edilir. Sonrasında segmente edilen alanın radyomik özellikleri çıkarılır.



Şekil 16. Radyomiks iş akışı.

Radyomik analiz için; BT, Manyetik rezonanslı görüntüleme (MRG) ve Pozitron emisyon tomografisi (PET) en yaygın kullanılan görüntüleme cihazları arasındadır (10). Ancak tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi (SPECT), ultrason, iki boyutlu radyografiler ve KIBT de kullanılmaktadır (59,100,101).

Hedef hasta popülasyonundan yeterli sayıda görüntü verisi elde edilmesinin ardından, ilgilenilen alan ya da ilgilenilen hacim segmente edilir. Uzman klinisyenler tarafından manuel segmentasyon kullanılan bir yöntemdir ancak bu metot zaman alıcıdır ve gözlemci yanlılığı sorununu da ortaya çıkarır. Bu sorun ise gözlemci içi ve gözlemciler arası tekrarlanabilirliğin

ölçülmesini ve raporlanmasıyla çözülebilir. Ancak bu durumun çözülmesi için tekrar üretilmeyen radyomik özelliklerinin çalışmadan çıkarılması gerekir (10). Segmentasyon işlemini hızlandırmak ve tekrarlanabilirliği artırmak için yarı-otomatik ya da otomatik segmentasyon kullanılabilir. Bu amaçla, 3D Slicer, FreeSurfer, ITK-SNAP, ImageJ ve ayrıca U-Net ve iW-Net gibi derin öğrenme tabanlı algoritmalar dahil olmak üzere hem açık kaynaklı hem de ticari segmentasyon araçları kullanılmaktadır (102–107).

Özellik çıkarma, ilgilenilen bölge segmente edildikten sonraki adımdır. Radyomik özelliklerinin elde edilmesi, normal ve anormal radyolojik görüntülerin karakterizasyonuna yardımcı olmak için yararlı bilgilerin seçilmesidir. Bu adım radyomik analizin kalbidir (90).

2.4.3. Medikal görüntülemelerde radyomiks kullanımı

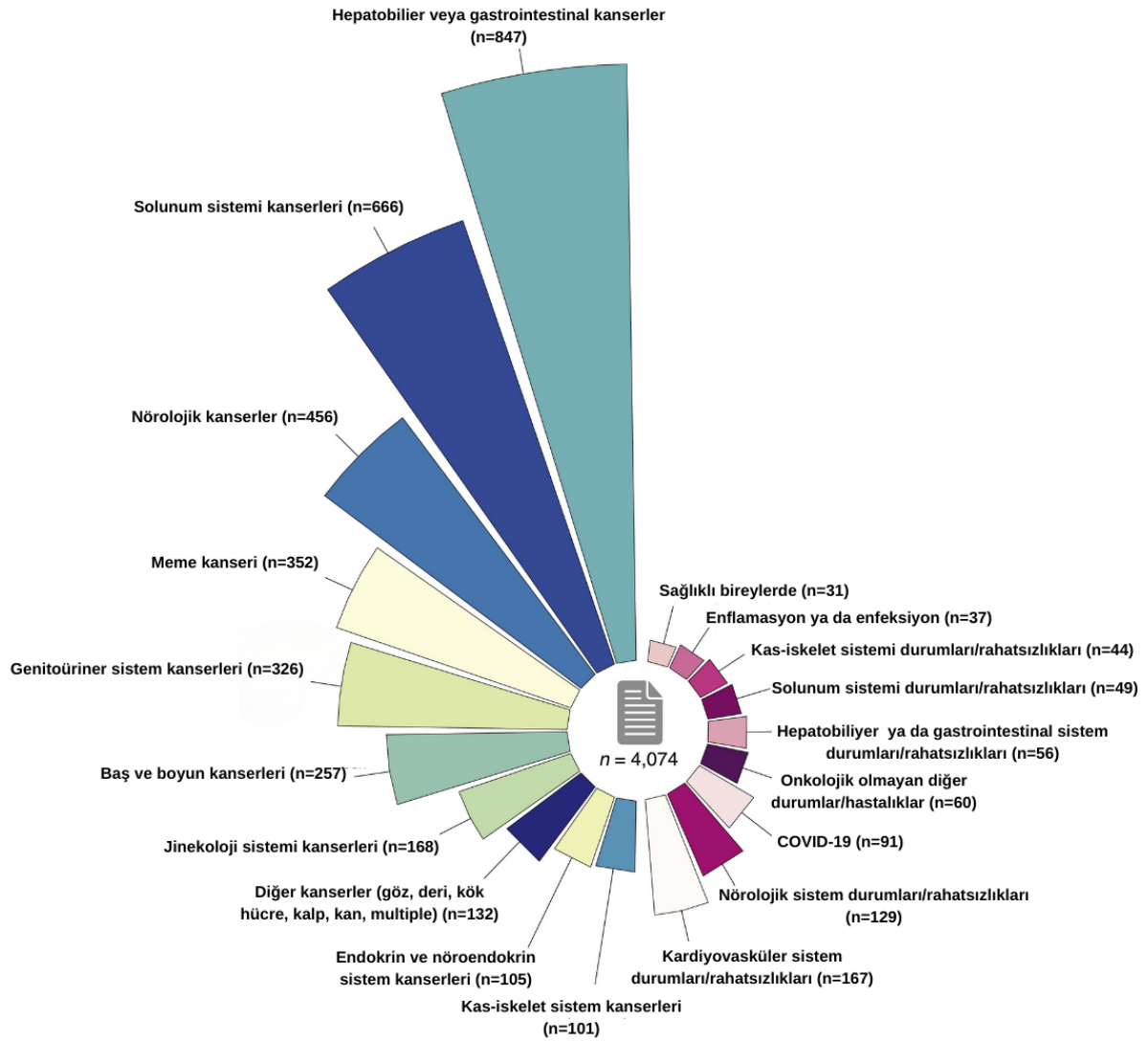
Radyomiksin tıp alanında ilk kullanımları arasında romatizmal kalp hastalığının teşhisine yardımcı olma potansiyelinin araştırılması ve akciğer grafilerinde akciğer hastalığının sınıflandırılması yer alsa da, daha yakın zamandaki gelişiminin çoğu onkolojiye odaklanmıştır (8,108,109).

Radyomiks bugüne kadar çoklukla onkoloji alanında çalışmalar tarafından; tarama, hastalık tespiti, tanı, evreleme, prognoz, biyolojik korelasyonların bulunması ve tahmin edilmesi, tedavi yanıtının tahmini ve temel onkolojik süreçlere ilişkin anlayışı ilerletmek amacıyla kullanılmıştır (110,111).

Radyomiks onkoloji alanı dışında da pek çok alanda hastalıklar için kullanılabilir. Bunun için gerekli tek şey ilgili durumu ifade edebilecek bir radyolojik veri seti ve veri setinin sonucunu içeren bir radyomik analiz sonucudur. Onkoloji alanı dışındaki radyomik araştırmaların çoğu emekleme aşamasında olsa da çeşitli alanlarda umut verici sonuçlar elde edilmektedir. Hatta diğer alanlarda radyomiksin kullanımına dair artan bir ilgi çalışmacılar arasında mevcuttur (Şekil 17) (110).

BT, MRI, PET, ultrason ve diğer görüntüleme yöntemlerinde olduğu gibi, KIBT de radyomik analizi uygulamaya çalışan bir dizi bilim insanı için bir araştırma alanı haline gelmiştir (13). Radyomik analiz, KIBT görüntülerinde basit bir kemik kistini odontojenik keratokistten ayırmak (112), periapikal granülomları radiküler kistlerden ayırmak (113), periapikal kistleri odontojenik keratokistlerden ayırmak (114), ve temporomandibular eklem osteoartritini teşhis etmek için kullanılmış (115) ve umut verici sonuçlar elde edilmiştir.

Ayrıca iki çalışma da radyomik özellikleri kullanarak KIBT görüntülerinde yaş tayini yapmayı hedeflemiştir (7,116).



Şekil 17. PubMed tarandığında bulunan, onkolojik ve onkolojik olmayan radyomik çalışmaların sayısını gösteren dairesel çubuk grafik. Bu grafik, birincil olmayan kaynakları (incelemeler ve bildiriler), insan dışı modeller üzerindeki araştırmaları ve belirli bir kanser bölgesini veya durumu/hastalığı sorgulamayan teknik makaleleri hariç tutmaktadır. 12 Mayıs 2022 itibarıyla en az 4.074 makale yayınlanmıştır (110).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Kocaeli Üniversitesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar komitesi tarafından (Karar No: KÜ GOKAEK-2023/396) onaylanmıştır. Ayrıca çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür.

3.1. VERİLERİN ELDE EDİLMESİ

Araştırmada 2012-2023 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı'nın KIBT arşivi retrospektif olarak incelenmiştir. Bu arşivde mevcut olan ve rutin dental tedavi süreçleri içinde ortognatik tedavi, dental kist ve tümörlerin tedavisi, gömülü dişlerin değerlendirilmesi amacıyla alınmış olan KIBT görüntülerindeki kondil yapıları değerlendirilmiştir.

3.1.1. Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi Görüntüsü Elde Edilmesi

Görüntüler 23 x 17,3 cm görüş alanında (FOV) ve 0,400 mm vokselde Planmeca Promax 3D Max KIBT cihazı (Planmeca OY, Helsinki, Finlandiya) kullanılarak 94 kVp, 14 mA, 360° rotasyon ve 27 sn pozlama süresi parametrelerinde elde edilmiştir

3.1.2. Dahil etme ve dışlama kriterleri doğrultusunda çalışma grubu oluşturulması

Dahil etme kriterleri:

- Mandibular kondilin tam olarak izlenebildiği
- Radyomiks analiz için kondilin tam olarak segmentasyonunun yapılabildiği
- Artefaktsız KIBT görüntüleri çalışmaya dahil edilmiştir.

Dışlama Kriterleri:

- Mandibular kondil bölgesinde tümör, kist ve hiperplazi mevcut olan hastaların görüntüleri
- Mandibular kondilinde osteofit, subkondral kist veya erozyon mevcut olan hastaların görüntüleri
- Anamnezinde kemik metabolizmasını etkileyebilecek herhangi bir sistemik rahatsızlığı veya ilaç kullanımı olan hastaların KIBT görüntüleri çalışma dışında bırakılmıştır.

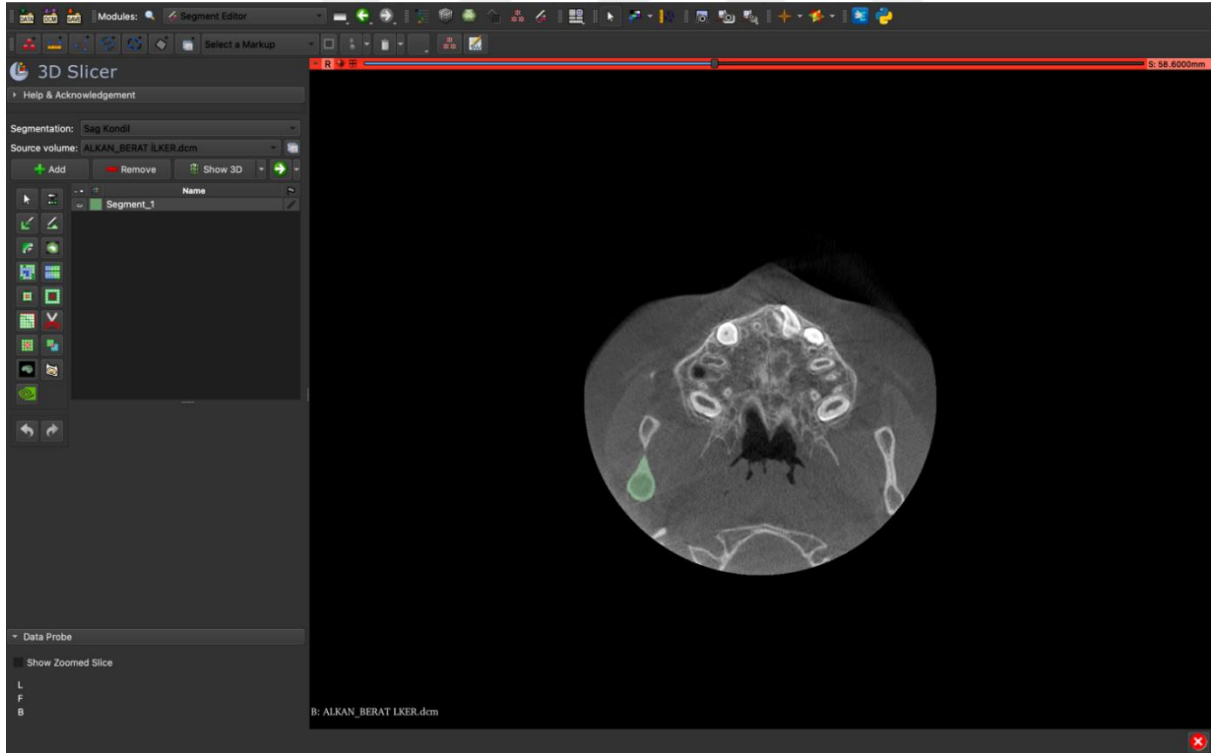
3.1.3. Alt Gruplarının Oluşturulması

Çalışma grubu T.C. mevzuatlarında bulunan ve yukarda anlatılan yasalar doğrultusunda önem arz eden yasal yaş noktaları açısından altı alt gruba ayrılmıştır. Bu alt gruplar sırasıyla <12 yaş altı, 12-15 yaş, 15-18 yaş, 18-21 yaş, 21-24 yaş ve >24 yaş üstü şeklindedir.

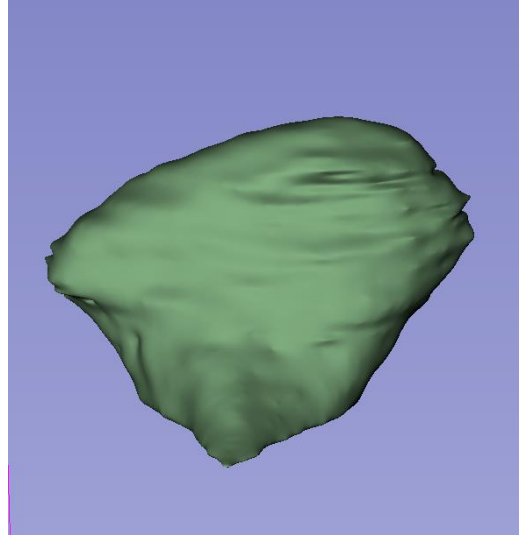
3.1.4. Radyomiks Analizi

3.1.4.1. Segmentasyon

Elde edilen KIBT görüntülerinden Planmeca Romexis yazılımı (Planmeca OY, Helsinki, Finlandiya) kullanılarak Tıpta Dijital Görüntüleme ve İletişim (Digital Imaging and Communications in Medicine-DICOM) dosyalarının dışa aktarılması sağlanmıştır. Ardından her hasta için DICOM dosyaları, biyomedikal araştırmalar için ücretsiz bir açık kaynak yazılım platformu olan 3D Slicer (versiyon 5.2.2) yazılımında içe aktarılmıştır. Radyomik özelliklerin elde edilmesi için aksiyel kesitte incisura mandibula bölgesinde mandibular kondilin koronoid proçes ile ilk ayrıldığı kesitten başlamak üzere (Şekil 18), mandibular kondil yarı otomatik olarak segmente etme edildi (Şekil 19).



Şekil 18. 3D Slicer programında mandibular kondil segmentasyonu.



Şekil 19. Segmente edilmiş mandibular kondilin üç boyutlu rekonstrüksiyonu

3.1.4.2. Radyomik Veri Elde Edilmesi

3DSlicer yazılımında, segmente edilmiş mandibular kondil alanı için SlicerRadiomics eklentisi kullanılarak 107 adet radyomik verisine ait parametre elde edildi. Elde edilen parametreler içerisinde 14'ü morfolojik, 18'i birinci dereceden, 24'ü GLCM, 14'ü GLDM, 16'sı GLRM, 16'sı GLSZM ve 5'i NGTDM şeklindeydi.

3.2.RADYOMİK VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

3.2.1. Veri Parametrelerinin Çıkarılması

Elde edilen 107 radyomik parametresinden yaş grupları ile en çok ilişkili özelliklerin seçilmesi amacıyla Lasso regresyon modeli geliştirildi. Bu doğrultuda, 100 tekrarlı ve 10 katlı çapraz geçerlilik ile minimum kriteri kullanılarak modelin veriye en iyi uyum sağladığı optimal ayar parametresinin değeri $\lambda=0.008088802$ olarak elde edildi.

3.2.1.1. 18-20 Yaş Grubu Referans Alınarak Seçilen Radyomik Parametreleri

Lasso regresyon modeli sonucunda belirlenen parametre ile sıfır olmayan 17 radyomik parametresi seçildi (Tablo 9).

Tablo 9. 18-20 yaş grubu referans alındığında, Lasso regresyon modeli ile seçilen radyomik özellikleri		
Radyomik Özellikleri	Parametre	Katsayılar
Sabit		0.9476508
Elongation	Şekil	-0.1513607
MajorAxisLength	Şekil	0.0003758654
Maximum2DDiameterRow	Şekil	0.02629037
Maximum2DDiameterSlice	Şekil	0.0145732
Maximum3DDiameter	Şekil	0.01501921
Maximum	Birincil	0.0007094767
Median	Birincil	0.003623258
Uniformity	Birincil	-7.625729
MaximumProbability	GLCM	-42.33893
DependenceNonUniformity	GLDM	-0.0000136916
LargeDependenceHighGrayLevelEmphasis	GLDM	0.000001581345
LargeDependenceLowGrayLevelEmphasis	GLDM	1.13072
GrayLevelVariance	GLRM	-0.01623666
SmallAreaEmphasis	GLSZM	6.192438
ZoneEntropy	GLSZM	-0.3337358
Busyness	NGTDM	-0.07687562
Strength	NGTDM	1.479921

3.2.1.2. 15-17 Yaş Grubu Referans Alınarak Seçilen Radyomik Parametreleri

Lasso regresyon modeli sonucunda belirlenen parametre ile sıfır olmayan 16 radyomik parametresi seçildi (Tablo 10).

Tablo 10. 15-17 yaş grubu referans alındığında, Lasso regresyon modeli ile seçilen radyomik özellikleri

Radyomik Özellikleri	Parametre	Katsayılar
Sabit		3.027215
Flatness	Şekil	1.346992
LeastAxisLength	Şekil	0.2069066
Maximum2DDiameterRow	Şekil	-0.01037912
MinorAxisLength	Şekil	-0.08137685
Sphericity	Şekil	0.3698636
10Percentile	Birincil	0.0005351247
InterquartileRange	Birincil	-0.0005109784
Kurtosis	Birincil	-0.1820615
MeanAbsoluteDeviation	Birincil	-0.01721456
Range	Birincil	-0.001075918
Autocorrelation	GLCM	0.0008266262
GrayLevelNonUniformityNormalized	GLRM	-115.7386
SizeZoneNonUniformityNormalized	GLSZM	27.15067
SmallAreaLowGrayLevelEmphasis	GLSZM	95.05806
ZonePercentage	GLSZM	-5.332145
Strength	NGTDM	-0.3452712

3.2.1.3. 12-14 Yaş Grubu Referans Alınarak Seçilen Radyomik Parametreleri

Lasso regresyon modeli sonucunda belirlenen parametre ile sıfır olmayan 13 radyomik parametresi seçildi (Tablo 11).

Tablo 11. 12-14 yaş grubu referans alındığında, Lasso regresyon modeli ile seçilen radyomik özellikleri

Radyomik Özellikleri	Parametre	Katsayılar
Sabit		4.358922
Elongation	Şekil	1.816281
LeastAxisLength	Şekil	-0.04754939
Maximum2DDiameterColumn	Şekil	0.002039378
MeshVolume	Şekil	-0.0004275049
Energy	Birincil	0.0000000001331026
Kurtosis	Birincil	0.04263675
MeanAbsoluteDeviation	Birincil	-0.02018254
TotalEnergy	Birincil	-0.000000000362505
ClusterShade	GLCM	-0.0005921745
GrayLevelNonUniformity	GLDM	0.00004918413
GrayLevelNonUniformity	GLRM	0.00007569625
GrayLevelVariance	GLDM	0.1212828
SmallAreaEmphasis	GLSZM	-7.240932

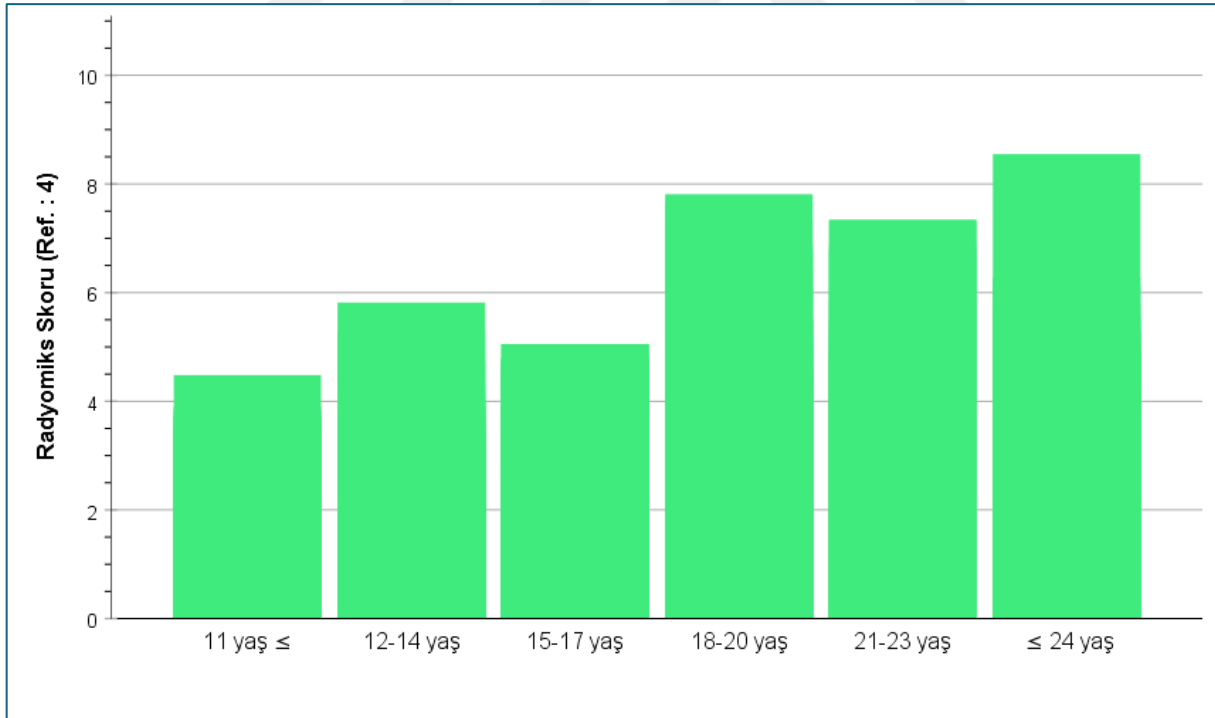
3.2.2. Radyomiks skorlarının hesaplanması

Seçilen radyomiks özelliklerin katsayıları ile lineer kombinasyonu elde edilerek her referans grup ayrı olmak üzere radyomiks skorları hesaplandı.

3.2.2.1. 18-20 Yaş Grubu Referans Alınarak Seçilen Radyomik Parametrelerinden Elde Edilen Radyomiks Skoru

Lasso regresyon modeli ile seçilen 17 radyomik özelliğinin lineer kombinasyonu ile elde edilen Radyomiks skorunun, her hasta için hesaplanması aşağıda belirtilmiştir. 18-20 yaş grubu referans alındığında elde edilen radyomiks skorlarının diğer yaş gruplarına göre dağılımı ise Şekil 20’de gösterilmiştir.

$$\begin{aligned} \text{Radyomiks Skoru} = & 0.948 + (-0.151) \times \text{Elongation} + (-0.0004) \times \text{MajorAxisLength} + (0.026) \\ & \times \text{Maximum2DDiameterRow} + (0.015) \times \text{Maximum2DDiameterSlice} + (0.015) \times \\ & \text{Maximum3DDiameter} + (0.001) \times \text{Maximum} + (0.004) \times \text{Median} + (-7.626) \times \text{Uniformity} + (- \\ & 42.339) \times \text{Maximum Probability} + (-0.000014) \times \text{DependenceNonUniformity} + (0.000002) \times \\ & \text{LargeDependenceHighGrayLevelEmphasis} + (1.131) \times \text{Large Dependence Low Gray Level} \\ & \text{Emphasis} + (-0.016) \times \text{GrayLevelVariance} + (6.192) \times \text{SmallAreaEmphasis} + (-0.334) \times \\ & \text{ZoneEntropy} + (-0.077) \times \text{Busyness} + (1.480) \times \text{Strength} \end{aligned}$$

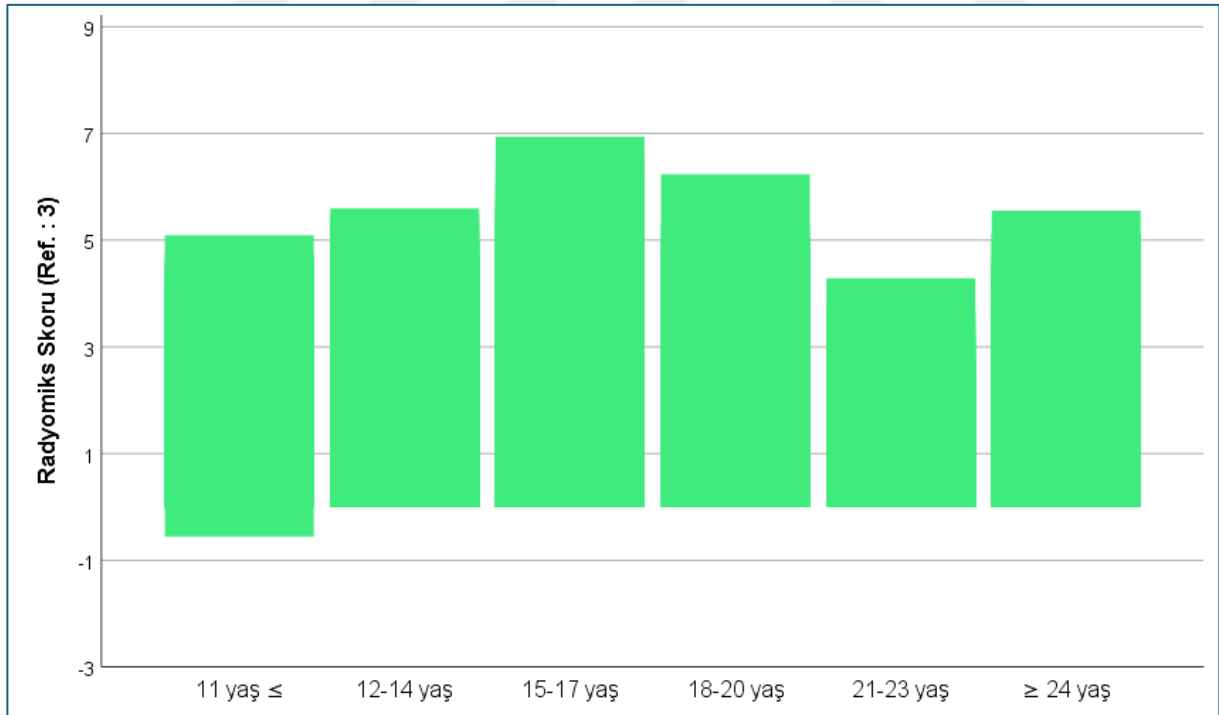


Şekil 20. 18-20 yaş grubu referans olarak belirlendiğinde hesaplanan radyomiks skorunun yaş gruplarına göre dağılımı

3.2.2.2. 15-17 Yaş Grubu Referans Alınarak Seçilen Radyomik Parametrelerinden Elde Edilen Radyomiks Skoru

Lasso regresyon modeli ile seçilen 16 radyomik özelliğinin lineer kombinasyonu ile elde edilen Radyomiks skorunun, her hasta için hesaplanması aşağıda belirtilmiştir. 15-17 yaş grubu referans alındığında radyomiks skorlarının diğer yaş gruplarına göre dağılımı ise Şekil 21’de gösterilmiştir.

$$\text{Radyomiks skoru} = 3.027 + (1.347) \times \text{Flatness} + (0.207) \times \text{LeastAxisLength} + (-0.010) \times \text{Maximum2DDiameterRow} + (-0.081) \times \text{MinorAxisLength} + (0.370) \times \text{Sphericity} + (0.0005) \times 10\text{Percentile} + (-0.0005) \times \text{InterquartileRange} + (-0.182) \times \text{Kurtosis} + (-0.017) \times \text{MeanAbsoluteDeviation} + (-0.0011) \times \text{Range} + (0.0008) \times \text{Autocorrelation} + (-115.739) \times \text{GrayLevelNonUniformityNormalized} + (27.151) \times \text{SizeZoneNonUniformityNormalized} + (95.058) \times \text{SmallAreaLowGrayLevelEmphasis} + (-5.332) \times \text{ZonePercentage} + (-0.345) \times \text{Strength}$$

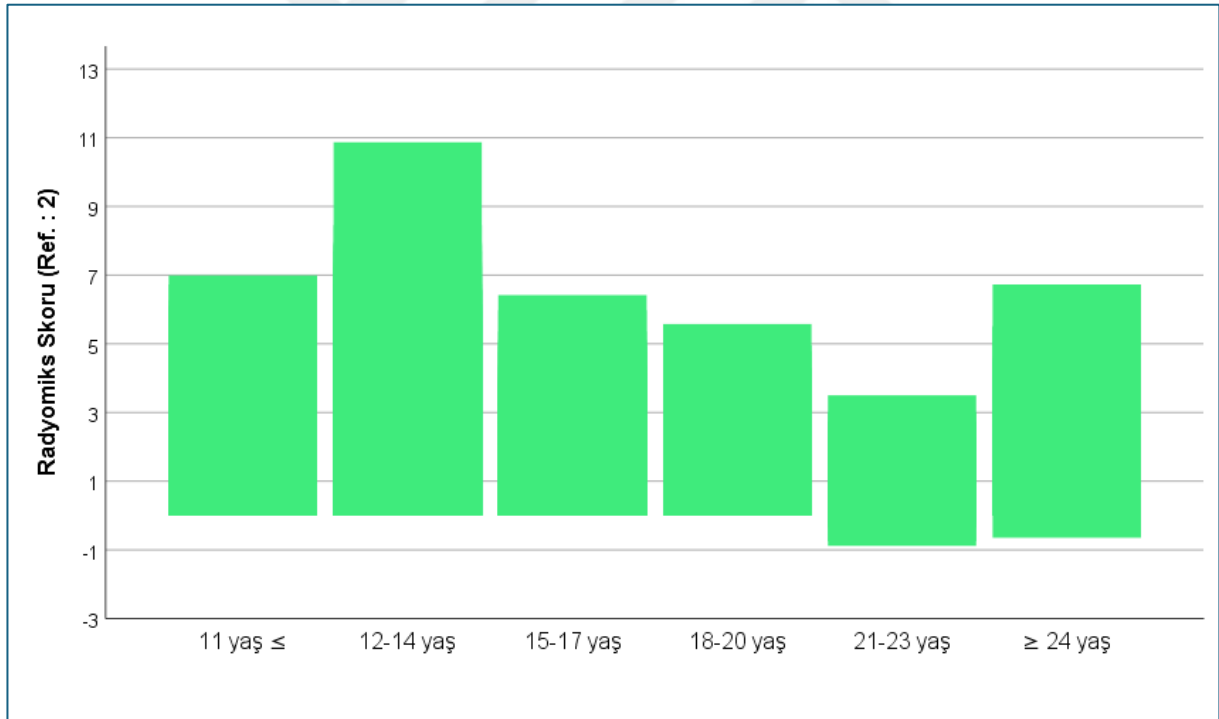


Şekil 21. 15-17 yaş grubu referans olarak belirlendiğinde hesaplanan radyomiks skorunun yaş gruplarına göre dağılımı

3.2.2.3. 12-14 Yaş Grubu Referans Alınarak Seçilen Radyomik Parametrelerinden Elde Edilen Radyomiks Skoru

Lasso regresyon modeli ile seçilen 13 radyomik özelliğinin lineer kombinasyonu ile elde edilen Radyomiks skorunun, her hasta için hesaplanması aşağıda belirtilmiştir. 12-14 yaş grubu referans alındığında radyomiks skorlarının diğer yaş gruplarına göre dağılımı ise Şekil 22’de gösterilmiştir.

$$\text{Radyomiks skoru} = 4.359 + (1.816) \times \text{Elongation} + (-0.048) \times \text{LeastAxisLength} + (0.002) \times \text{Maximum2DDiameterColumn} + (-0.0004) \times \text{MeshVolume} + (1.33\text{E-}11) \times \text{Energy} + (0.043) \times \text{Kurtosis} + (-0.020) \times \text{MeanAbsoluteDeviation} + (-3.63\text{E-}10) \times \text{TotalEnergy} + (-0.0006) \times \text{ClusterShade} + (0.00005) \times \text{GLDMGrayLevelNonUniformity} + (0.00008) \times \text{GLRLMGrayLevelNonUniformity} + (0.121) \times \text{GrayLevelVariance} + (-7.241) \times \text{SmallAreaEmphasis}$$



Şekil 22. 12-14 yaş grubu referans olarak belirlendiğinde hesaplanan radyomiks skorunun yaş gruplarına göre dağılımı

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Örneklem büyüklüğü belirlemek amacıyla yapılan güç analizinde, referans olarak “Radiomics programı kullanılarak 3D kraniyal BT görüntülerin, radyomorfometrik ve yeniden yapılandırma yöntemleriyle frontal sinüsten cinsiyet tayini: Retrospektif bir çalışma” çalışması kullanılmıştır (117). Bu doğrultuda PASS 11 programı kullanılarak $\alpha=0.05$, $1-\beta(\text{Power})=0.90$ parametreleri ile güç analizi sonucu toplam 274 olarak hesaplanmıştır. Verilerin hesaplanmasında oluşabilecek hatadan kaynaklı olarak %10'luk bir hata payı ile hasta sayısı 300 olarak belirlenmiştir. Veri setinin istatistiksel analizi için IBM SPSS ve R Project programı kullanılmıştır. Lasso lojistik regresyon modeli, R programındaki "glmnet" kütüphanesi kullanılarak gerçekleştirilmiştir (R Foundation for Statistical Computing, Viyana, Avusturya) (118,119). ROC analizi, radyomiks skoru için en uygun kesme değerlerini belirlemek için kullanılmıştır. Radyomiks skorunun yaş tespiti üzerindeki etkisi multinomiyal regresyon modeli ile değerlendirilmiştir. Bu analizlerin sonuçları standart sapmalarla birlikte ortalama değerler olarak ifade edilmiştir. Hipotez testi için 0.05 anlamlılık düzeyi belirlenmiştir.

4.BULGULAR

4.1. Demografik Özelliklere Ait Tanımlayıcı İstatistikler

Çalışmaya dahil edilen hastaların dağılımı değerlendirildiğinde, %30.7'si erkeklerden ve %69.3'ü kadınlardan oluşmaktadır. Erkeklerin %42'si 1. Grupta, %28'i 2. Grupta, %54'ü 3. Grupta, %14'ü 4. Grupta, %30'u 5. Grupta ve %16'sı ise 6. Grupta olduğu gözlemlenmiştir. Kadınların %58'i 1. Grupta, %72'si 2. Grupta, %46'sı 3. Grupta, %86'sı 4. Grupta, %70'i 5. Grupta ve %84'ü ise 6. Grupta olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca hastaların %62'sinin sağ kondili ve %38'inin ise sol kondilinin çalışmaya dahil edildiği görülmüştür (Tablo 12)

Tablo 12. Demografik özelliklere ait tanımlayıcı istatistikler

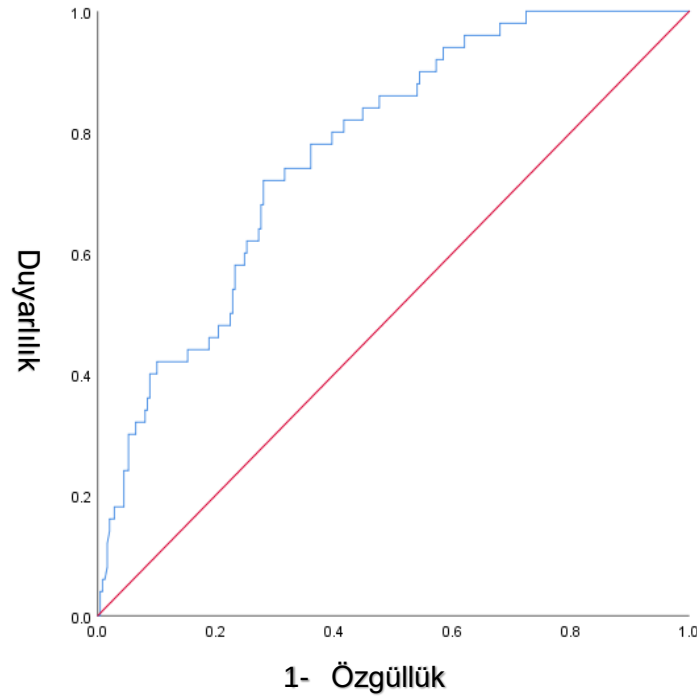
	11 yaş ≤	12-14 yaş	15-17 yaş	18-20 yaş	21-23 yaş	≥ 24 yaş	Toplam
Cinsiyet							
Erkek	21 (42)	14 (28)	27 (54)	7 (14)	15 (30)	8 (16)	92 (30.7)
Kadın	29 (58)	36 (72)	23 (46)	43 (86)	35 (70)	42 (84)	208 (69.3)
Kondil Tarafı							
Sağ	32 (64)	31 (62)	31 (62)	36 (72)	27 (54)	29 (58)	186 (62)
Sol	18 (36)	19 (38)	19 (38)	14 (28)	23 (46)	21 (42)	114 (38)

Frekans (%)

4.2. 18-20 Yaş Grubu Referans Alınarak Hesaplanan Radyomiks Skorundan Elde

Edilen Bulgular

18-20 yaş aralığında olan hastalar referans olarak kabul edildiğinde hesaplanan radyomiks skoruna ait ROC analizi sonuçları değerlendirildiğinde (Şekil 23); 18-20 yaş grubunu öngörmeye kesme noktası ≥ 4.27 , AUC (%95 GA) değeri 0.769 (0.705 – 0.834), duyarlılık değeri %72 ve özgüllük değeri de %71.2 olarak tespit edilmiştir (Tablo 13). Bu radyomiks skorunun (18-20 yaş referans) %71.2 oran ile 18-20 yaş aralığını doğru tespit edebildiği ve %72 oran ile gerçek durumda diğer yaş gruplarını doğru tespit edebildiği görülmektedir.



Şekil 23. 18-20 yaş grubu referans olarak kabul edildiğinde hesaplanan radyomiks skorunun ROC eğrisi grafiği

Tablo 13. 18-20 yaş aralığı referans alındığında elde radyomiks skoruna ait ROC analizi sonuçları					
	AUC (%95 CI)	Kesme Değeri	Duyarlılık	Özgüllük	p
Radyomiks Skoru	0.769 (0.705- 0.834)	4.27	72.00%	71.20%	<0.001

AUC: Eğri altında kalan alan, CI: Güven aralığı

18-20 yaş grubu referans alınarak hesaplanan radyomiks skoru ile geliştirilen lojistik regresyon modeli sonucunda, yaş gruplarını öngörmeye radyomiks skorunun (18-20 yaş grubu referans) etkisinin anlamlı olduğu görülmektedir (Tablo 14). 17 yaş ve altında olan hastaların, 18-20 yaş aralığında olanlara göre daha düşük radyomiks skoruna sahip olduğu görülmektedir (OR: 0.052, 0.131, 0.302; $p<0.001$). 21-23 yaş aralığında olan hastaların, 18-20 yaş aralığında olanlara göre daha düşük radyomiks skoruna sahip olduğu görülmektedir (OR: 0.609; $p=0.014$). Ancak 24 yaş ve üzeri hastalarda ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişim bulunmamıştır ($P>0.050$).

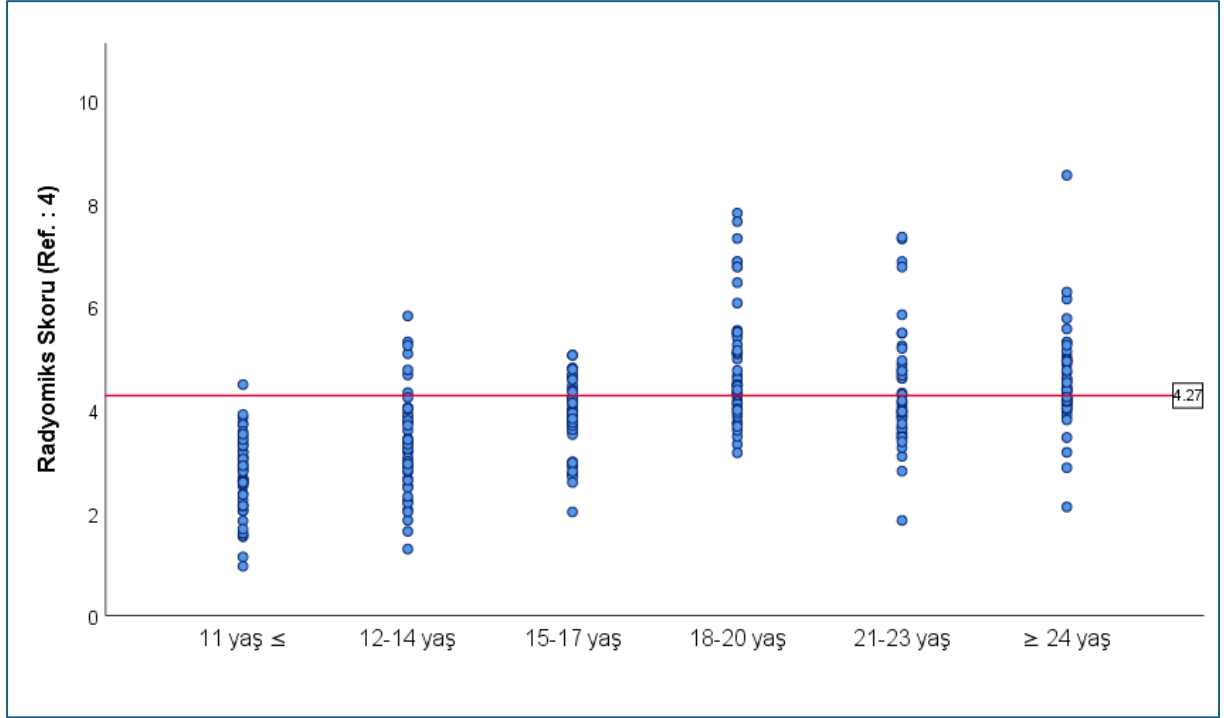
Uyum iyiliğinin ölçülerinden olan Nagelkerke R² incelendiğinde, oluşturulan lojistik regresyon modelinin hastaların yaşının %43.1'ini açıkladığı görülmüştür.

Tablo 14. 18-20 yaş grubu referans olarak kabul edildiğinde elde edilen radyomiks skoru ile yapılan lojistik regresyon analizi sonuçları

	OR (%95 CI)	p
11 yaş ve altı		
Radyomiks Skoru	0.052 (0.027- 0.101)	<0.001
12-14 yaş		
Radyomiks Skoru	0.131 (0.074- 0.233)	<0.001
15-17 yaş		
Radyomiks Skoru	0.302 (0.184- 0.498)	<0.001
18-20 yaş	Referans	---
21-23 yaş		
Radyomiks Skoru	0.609 (0.409- 0.905)	0.014
24 yaş ve üzeri		
Radyomiks Skoru	0.730 (0.506- 1.054)	0.093

OR: Odds Ratio, CI: Güven aralığı

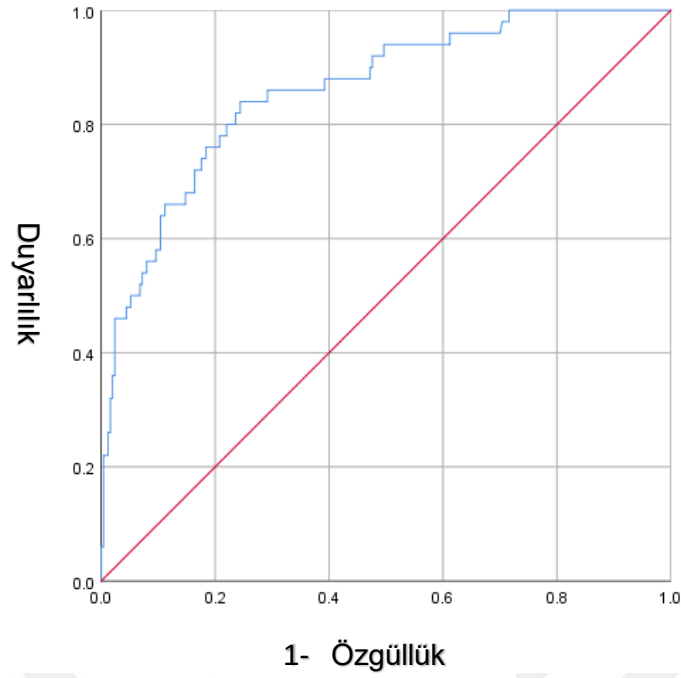
Elde edilen radyomiks skoru (18-20 yaş referans) nokta grafiği ile değerlendirildiğinde, 18-20 yaş grubundaki bireylerin çoğunlukla 4.27 olan kesme değerinin üzerinde olduğu görülmektedir. 18 yaş altında ya da 20 yaş üstünde olan bireylerin radyomiks skorunun ise bu kesme değerinin altında olduğu izlenmektedir. Şekil 24’de 18 yaşın altına indikçe hastaların radyomiks skoru değerinin azaldığı, aynı şekilde 20 yaş üzerinde olan hastaların da radyomiks değerlerinin azaldığı görülmektedir.



Şekil 24. Yaş gruplarını ayırt etmede radyomiks skorunun (18-20 yaş grubu referans) performansı

4.3. 15-17 Yaş Grubu Referans Alınarak Hesaplanan Radyomiks Skorundan Elde Edilen Bulgular

15-17 yaş aralığında olan hastalar referans olarak kabul edildiğinde hesaplanan radyomiks skoruna ait ROC analizi sonuçları değerlendirildiğinde (Şekil 25); 15-17 yaş grubunu öngörmekte kesme noktası ≥ 4.17 , AUC (%95 GA) değeri 0.860 (0.804 – 0.916), duyarlılık değeri %84 ve özgüllük değeri de %74.8 olarak tespit edilmiştir (Tablo 15). Bu radyomiks skorunun (15-17 yaş referans) %74.8 oran ile 15-17 yaş aralığını doğru tespit edebildiği ve %84 oran ile gerçek durumda diğer yaş gruplarını doğru tespit edebildiği görülmektedir.



Şekil 25. 15-17 yaş grubu referans olarak kabul edildiğinde hesaplanan radyomiks skorunun ROC eğrisi grafiği

Tablo 15. 15-17 yaş aralığı referans alındığında elde radyomiks skoruna ait ROC analizi sonuçları

	AUC (%95CI)	Kesme Değeri	Duyarlılık	Özgüllük	p
Radyomiks Skoru	0.860 (0.804- 0.916)	4.17	84.00%	74.80%	<0.001

AUC: Eğri altında kalan alan, CI: Güven aralığı

15-17 yaş grubu referans alınarak hesaplanan radyomiks skoru ile geliştirilen lojistik regresyon modeli sonucunda, yaş gruplarını öngörmede radyomiks skorunun (15-17 yaş grubu referans) etkisinin anlamlı olduğu görülmektedir (Tablo 16). 14 yaş ve altında olan hastaların, 15-17 yaş aralığında olanlara göre daha düşük radyomiks skoruna sahip olduğu görülmektedir (OR: 0.052, 0.0250; $p < 0.001$). Ayrıca 18 yaş ve üzerinde olan hastaların, 15-17 yaş aralığında olanlara göre daha düşük radyomiks skoruna sahip olduğu görülmektedir (OR: 0.153, 0.031, 0.237; $p < 0.001$).

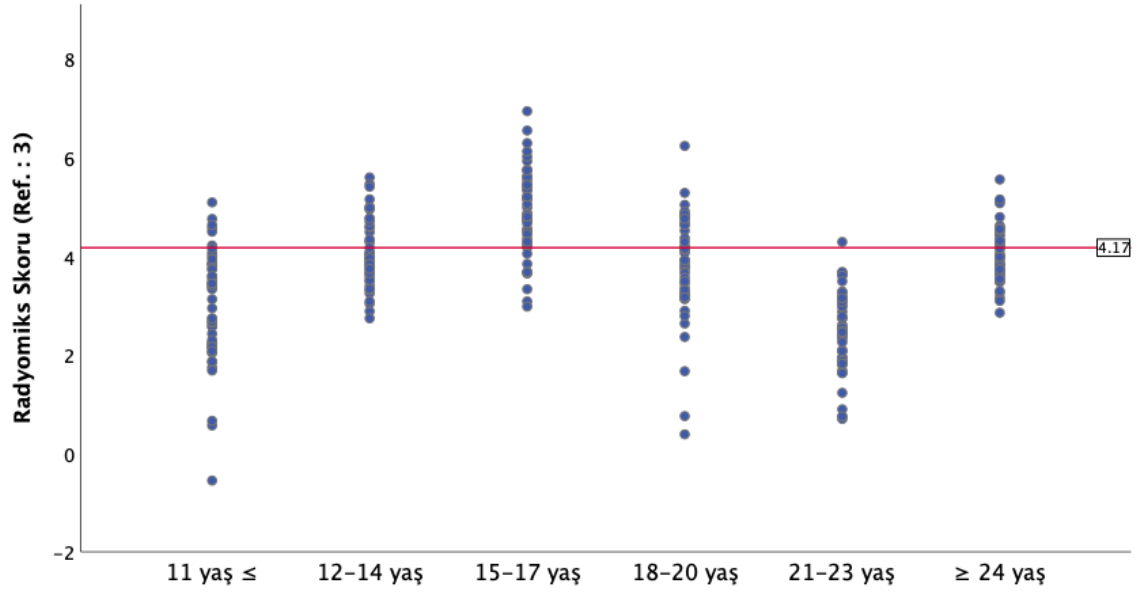
Uyum iyiliğinin ölçülerinden olan Nagelkerke R² incelendiğinde, oluşturulan lojistik regresyon modelinin hastaların yaşının %48.3'ünü açıkladığı görülmüştür.

Tablo 16. 15-17 yaş grubu referans olarak kabul edildiğinde elde edilen radyomiks skoru ile yapılan lojistik regresyon analizi sonuçları

	OR (%95 CI)	P
11 yaş ve altı		
Radyomiks Skoru	0.052 (0.026- 0.104)	<0.001
12-14 yaş		
Radyomiks Skoru	0.250 (0.139- 0.450)	<0.001
15-17 yaş	Referans	
Radyomiks Skoru	---	---
18-20 yaş		
Radyomiks Skoru	0.153 (0.082- 0.287)	<0.001
21-23 yaş		
Radyomiks Skoru	0.031 (0.015- 0.065)	<0.001
24 yaş ve üzeri		
Radyomiks Skoru	0.237 (0.131- 0.43)	<0.001

OR: Odds ratio, CI: Güven aralığı

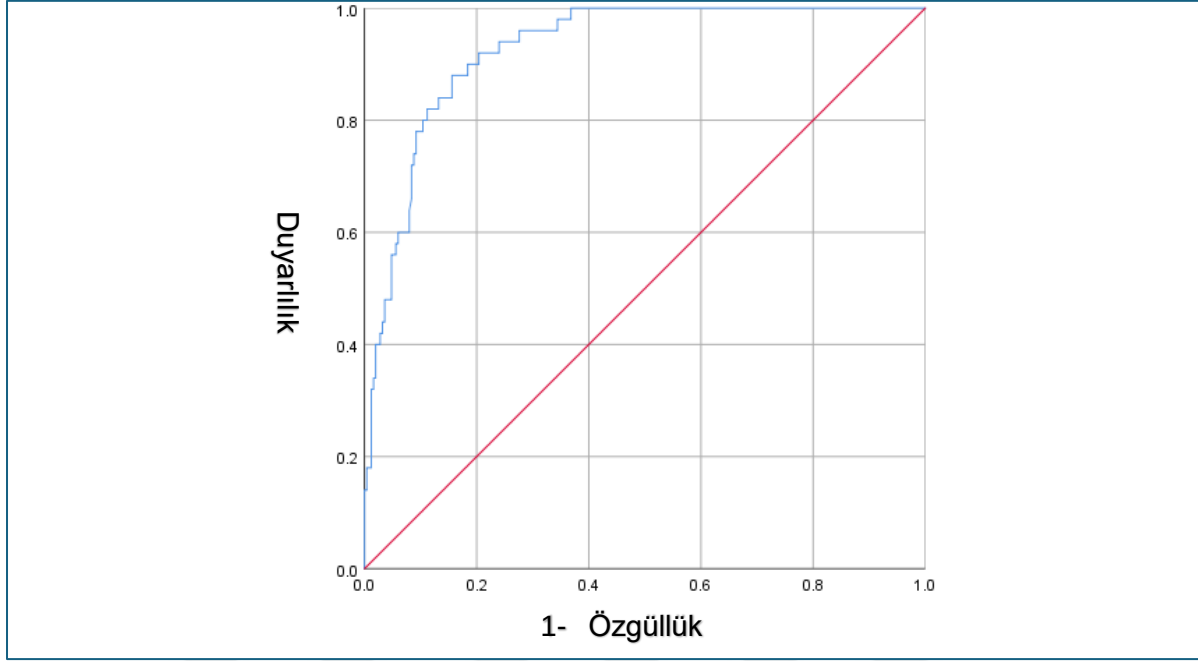
Elde edilen radyomiks skoru (15-17 yaş referans) nokta grafiği ile değerlendirildiğinde, 15-17 yaş grubundaki bireylerin çoğunlukla 4.17 olan kesme değerinin üzerinde olduğu görülmektedir. 14 yaş altında ya da 18 yaş üstünde olan bireylerin radyomiks skorunun ise bu kesme değerinin altında olduğu izlenmektedir. Şekil 26'da 14 yaşın altına indikçe hastaların radyomiks skoru değerinin azaldığı, aynı şekilde 18 yaş üzerinde olan hastaların da radyomiks değerlerinin azaldığı görülmektedir



Şekil 26. Yaş gruplarını ayırt etmede radyomiks skorunun (15-17 yaş grubu referans) performansı

4.4. 12-14 Yaş Grubu Referans Alınarak Hesaplanan Radyomiks Skorundan Elde Edilen Bulgular

12-14 yaş aralığında olan hastalar referans olarak kabul edildiğinde hesaplanan radyomiks skoruna ait ROC analizi sonuçları değerlendirildiğinde (Şekil 27); 12-14 yaş grubunu öngörmeye kesme noktası ≥ 4.23 , AUC (%95 GA) değeri 0.927 (0.896 – 0.958), duyarlılık değeri %88 ve özgüllük değeri de %84.4 olarak tespit edilmiştir (Tablo 17). Bu radyomiks skorunun (12-14 yaş referans) %84.4 oran ile 12-14 yaş aralığını doğru tespit edebildiği ve %88 oran ile gerçek durumda diğer yaş gruplarını doğru tespit edebildiği görülmektedir.



Şekil 27. 12-14 yaş grubu referans olarak kabul edildiğinde hesaplanan radyomiks skorunun ROC eğrisi grafiği

Tablo 17. 12-14 yaş aralığı referans alındığında elde radyomiks skoruna ait ROC analizi sonuçları

	AUC (%95CI)	Kesme Değeri	Duyarlılık	Özgüllük	P
Radyomiks Skoru	0.927 (0.896- 0.958)	4.23	88.00%	84.40%	<0.001

AUC: Eğri altında kalan alan, CI: Güven aralığı

12-14 yaş grubu referans alınarak hesaplanan radyomiks skoru ile geliştirilen lojistik regresyon modeli sonucunda, yaş gruplarını öngörmeye radyomiks skorunun (12-14 yaş grubu referans) etkisinin anlamlı olduğu görülmektedir (Tablo 18). 11 yaş ve altında olan hastaların, 12-14 yaş aralığında olanlara göre daha düşük radyomiks skoruna sahip olduğu görülmektedir (OR: 0.367; $p<0.001$). Ayrıca 15 yaş ve üzerinde olan hastaların, 12-14 yaş aralığında olanlara göre daha düşük radyomiks skoruna sahip olduğu görülmektedir (OR: 0.288, 0.164, 0.040, 0.223; $p<0.001$).

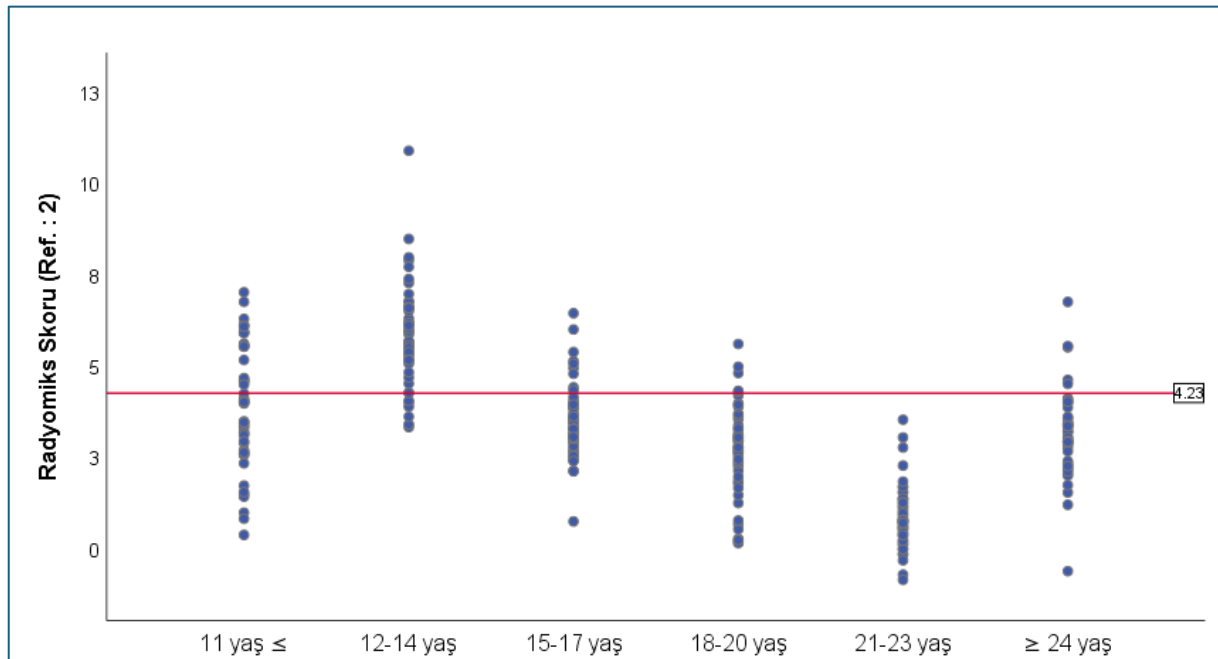
Uyum iyiliğinin ölçülerinden olan Nagelkerke R² incelendiğinde, oluşturulan lojistik regresyon modelinin hastaların yaşının %60.8'ini açıkladığı görülmüştür.

Tablo 18. 12-14 yaş grubu referans olarak kabul edildiğinde elde edilen radyomiks skoru ile yapılan lojistik regresyon analizi sonuçları

	OR (%95 CI)	P
11 yaş ve altı		
Radyomiks Skoru	0.367 (0.253- 0.531)	<0.001
12-14 yaş	Referans	
Radyomiks Skoru	---	---
15-17 yaş		
Radyomiks Skoru	0.288 (0.194- 0.428)	<0.001
18-20 yaş		
Radyomiks Skoru	0.164 (0.104- 0.257)	<0.001
21-23 yaş		
Radyomiks Skoru	0.040 (0.022- 0.073)	<0.001
24 yaş ve üzeri		
Radyomiks Skoru	0.223 (0.146- 0.340)	<0.001

OR: Odds ratio, CI: Güven aralığı

Elde edilen radyomiks skoru (12-14 yaş referans) nokta grafiği ile değerlendirildiğinde, 12-14 yaş grubundaki bireylerin çoğunlukla 4.23 olan kesme değerinin üzerinde olduğu görülmektedir. 11 yaş altında ya da 15 yaş üstünde olan bireylerin radyomiks skorunun ise bu kesme değerinin altında olduğu izlenmektedir. Şekil 28’de 11 yaşın altına indikçe hastaların radyomiks skoru değerinin azaldığı, aynı şekilde 15 yaş üzerinde olan hastaların da radyomiks değerlerinin azaldığı görülmektedir.



Şekil 28. Yaş gruplarını ayırt etmede radyomiks skorunun (12-14 yaş grubu referans) performansı

5.TARTIŞMA

Adli yaş tayini, adli tıbbın önemli bir uygulaması olarak kimlik tespiti yapılması amacıyla kullanılabileceği gibi, son yıllarda artan küresel göç hareketleri sonucunda belgesiz kişilerin yaşının tespiti için de kullanılmaktadır (2). Geçerli kimlik belgeleri olmayan; ceza, hukuk ve sığınma işlemleri sırasında gerçek yaşlarının açıklığa kavuşturulması gereken yabancılar için birçok ülkede hukuken önemli yaş sınırları 14 ila 22 yaşlar arasındadır. Ancak bu yaş sınırı her ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir (1). Özellikle 18 yaş hukuksal zeminde yetişkin tanımı yapılabilmesi açısından önemli bir sınırdır. 1990 yılında 193 ülke tarafından devletlerin kendi yetki alanlarındaki her çocuğun haklarını ayırım gözetmeksizin garanti altına alması şartıyla imzalanan Çocuk Hakları Sözleşmesi, 18 yaşın altındaki herkesi çocuk olarak tanımlamaktadır. Ancak çocuk olduğunu iddia eden kişinin bu iddiasını kanıtlayacak meşru kimlik belgelerine sahip olması gerekmektedir (120).

Bunun yanı sıra 12-15 yaş da Türkiye’de önemli yasal yaş noktalarıdır. 12 yaşın altındaki çocuklar cezai sorumluluktan muaf tutulurken, 12 ila 15 yaş ve 15 ila 18 yaş arasındaki çocuklar için Türk Ceza Kanunu’na göre farklı prosedürler uygulanmaktadır (121). Bu yaş grupları, bireyin hukuki kavramları anlama ve uyguladığı fiilin sonucunu belirleyebilme yetisine dayanarak belirlenmiştir. Ayrıca bu yaş sınırları sadece suç hukukunda değil evlilik gibi sosyal olayları düzenleyen medeni hukukta da önemlidir (122). Avrupa ülkelerinde yaş sınırlarının çoğu 10 ila 16 yaş arasında belirlenmiştir. Örneğin İsviçre, İngiltere ve Galler’de çocuklar 10 yaşından itibaren cezai suçlardan sorumlu tutulabilmektedir. Avusturya, İspanya, Macaristan, Bulgaristan ve Almanya’da asgari yaş 14’tür. Türkiye gibi Belçika, Hollanda ve İrlanda’da da asgari yaş 12’dir (80). Hindistan, Ürdün ve Endonezya gibi ülkelerde bu yaş sınırı 7-8’e kadar düşebilmektedir (123). Bu ülkelerde bu yaşın altındaki çocukların tutuklanamayacağını veya bir suçla itham edilemeyeceğini, Birleşmiş Milletler (BM) yayınladığı kılavuzlar ile açıkça belirtmiştir (124). Türkiye’de yasal yaş sınırları farklı konular için 12 ile 21 yaş arasında değişmektedir. Bu sebeple bu çalışmada Türkiye Cumhuriyeti yasalarına göre önemli yasal yaş dönüm noktaları (12, 15, 18, 21 ve 24 yaş) dikkate alınarak bu yaş aralıklarına göre gruplandırma kullanılmıştır.

Adli yaş tayini amacıyla hastaya ait anamnezin, fiziksel inceleme bulgularının değerlendirilmesi ve çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılarak yapılan değerlendirme gibi kullanılması önerilen birçok yöntem mevcuttur. Bu görüntüleme yöntemleri arasında el-bilek radyografisi, panoramik radyografi, tomografi ile yapılan değerlendirmeler sayılabilir. Bu

doğrultuda ağız diş ve çene radyolojisi alanında kullanılan çeşitli radyografiler hastanın kemik ya da diş durumunu değerlendirerek kronolojik yaşı tespit etme amacıyla kullanılmaktadır (1).

Mandibulada morfolojik değişikliklere neden olan remodelling olgusu belirli bir yaşa kadar devam eder (3). Mandibular kondilin gelişiminin mandibulanın büyümesi ve gelişimi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Ek olarak mandibular kondilde remodelling nedeniyle kortikal alanların mineralizasyonu doğrultusunda değişikliklerin olduğu da belirtilmiştir (5). Bu bağlamda yaş alma sürecinde mandibular kondilde oluşan histolojik ve morfolojik değişikliklerin analizi ile yaş tayini yapılmasını değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Lei ve ark., kondile ait kortikal kemiğin subkondral formasyonunun erkeklerde 13-14 yaşlarda ilk olarak tespit edildiğini belirtirken, kızlarda ise bu yaş 12-13 olarak bulunmuştur. Bu kartilaj dokunun ise yerini kemiğe bırakması sürecinin ise 20-25 yaşlarında tamamlanacağı belirtilmiştir (125). Ayrıca yaş almanın ve fonksiyonel etkilerin TME bölgesinde histolojik ve morfolojik değişikliklere neden olabileceği de söylenmektedir. Eklem bölgesinde, mekanik etkilere karşı olarak gelişen devamlı patofizyolojik düzenlemelerin kemik ve yumuşak doku komponentlerinde ömür boyu sürecek remodelling süreçlerine neden olabileceği de unutulmamalıdır (120). Ishibashi ve ark., kadavralarda mandibular kondilin yaş ile değişimini histolojik, radyolojik ve morfolojik olarak değerlendirdikleri çalışmalarında, 40 yaşından genç örneklerde kortikal kemiğin radyografik olarak genellikle pürüzsüz, düzenli, dışbükey bir forma sahip olduğunu, 50 ve 60 yaşlardaki kişilerden elde edilen örneklerde ise kortikal kemik tabakasında bozulma ve çentikli bir düzensizliğin sıklıkla görülmeye başlandığı bildirmişlerdir. 70 yaşından daha büyük örneklerde ise kondilin form olarak poligonal veya düzleşmiş bir şekle dönüştüğü ve eklem yüzeyinde sık sık eroziv lezyonlar izlendiğini rapor etmişlerdir (126). Bayrak ve ark., yaptıkları çalışmada mandibular kondil kortikasyonu ile kronolojik yaş ile arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Geliştirdikleri yeni metod ile mandibular kondilin kortikasyonunu açıklayan üç aşamalı bir sınıflandırma oluşturmuşlardır. Elde ettikleri sonuçlar doğrultusunda yaş arttıkça bireylerin Tip 1'den daha çok Tip 3 kondil kortikasyona sahip olduğunu bildirmişlerdir. Tip 1'de kondil üzerinde kortikasyon yoktur. Tip 2'de kondilin üst yüzeyindeki kemik, kondil çevresindeki yapılardan daha az yoğunlukta görülmektedir. Tip 3'te ise kondil yüzeyi, çevredeki kortikal alanlara benzer veya daha yüksek yoğunlukta görülür (6). Başka bir çalışmada Bayrak ve ark., iskelet olgunlaşmasının değerlendirilmesi için kabul görmüş ve güvenilir bir gösterge olarak kullanılan SOS füzyon evrelendirmesi ile kondil kortikasyonu arasında bir korelasyon olup olmadığını yaşayan bireylerde KIBT ile araştırmışlardır. Çalışmada kondiler kortikasyon tipi ile SOS füzyon evresi arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir. Bu bağlamda SOS füzyon evresi ile kondil kortikasyon tipi

arasında tespit ettikleri bu pozitif korelasyon ile kondil kortikasyonunun yaş tayininde yararlı bir yöntem olabileceğini bildirmişlerdir (127). Bu sebeple bu çalışmada mandibular kondilin radyomiks analizinin yaş tayininde kullanmasının araştırılması hedeflenmiştir. Ayrıca Bayrak ve ark., sağ ve sol mandibular kondil kortikasyon sınıfının neredeyse her olgu için eşit olduğunu ve istatistiksel olarak aralarında anlamlı bir farklılık olmadığını belirtmişlerdir. Bu doğrultuda bizim çalışmamızda her kondil ayrı birer olgu olarak değerlendirilmiş ve çalışmaya o şekilde dahil edilmiştir.

İntraoral ve panoramik radyograflardan yararlanan Adli Diş Hekimliği alanına ağız diş ve çene radyolojisindeki gelişmeler ile KIBT de dahil olmuştur. KIBT'nin, morfolojik özellikleri daha ayrıntılı gözlemlenmesine olanak tanıyan üç boyutlu yapısı nedeniyle yaş tayininde iki boyutlu radyograflara kıyasla daha avantajlı olduğu söylenebilir (82). KIBT hacimlerinde dişler üzerinden çeşitli yöntemlerle adli yaş tayini yapılabilmektedir. Pulpa Diş Oranı, Kvaal Yöntemi, Pulpa Dentin Oranı, Pulpa Odası Hacmi, Pulpa Odası Kron Oranı, Diş Koronal İndeksi, Pulpa Kron Oranı, Olze tarafından modifiye edilen Gustafson Yöntemi, Açık Apeks Yüzey Alanı, Demirjian, Pulpa Hacmi, Pulpa Mine Oranı, Cameriere Açık Apeks Alanı ve London Atlası kullanılan yöntemlerdendir (75). Ancak adli yaş tayini yapılacak popülasyonun yaş dağılımı amacıyla kullanılması gereken metot değişebilir. Bu perspektifle ikincil dentinin ilerleyen birikimini takiben hacimde zamana bağlı azalmayı gösteren pulpa odası boyutunun ölçülmesi metodu yetişkinlerin yaşının tahmin edilmesinde büyük değer taşıırken, çocuklar ve genç popülasyonlarda yapılan yaş tayininde dental evreleme ve diş oranlarının ölçümü gibi gelişimsel metotların kullanımı önem taşır (82). Bunların yanı sıra görüntüleme alanında dişler dışında mevcut olan çeşitli anatomik yapıları kullanan çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalar SOS, frontal sinüs, damak sütürları gibi çeşitli kraniyofasiyal yapıları kullanılarak KIBT görüntülerinde geometrik morfometri yöntemiyle yaş tayini yapmayı hedefleyen çalışmalar da literatürde mevcuttur (85). Schemling ve ark., yaş tayininde optimum hassasiyetin elde edilebilmesi için çeşitli yöntemlerin her zaman birlikte kullanılması gerektiğini belirtmiştir (1). Bu doğrultuda, iki boyutlu radyograflara kıyasla daha çok görüntüleme alanının değerlendirilmesine ve daha ayrıntılı bir görüntülenmeye imkân sağlayan bir üç boyutlu görüntüleme yöntemi olan KIBT görüntülerinden elde edilen veri seti bu çalışmada kullanılmıştır.

KIBT görüntülerinde yapılan dental yaş tayini analizlerinde, gözlemciler arası ve içi uyumun yüksek olduğu rapor edilmiştir. Merdietio Boedi ve ark. yaptıkları meta analizlerine dahil ettikleri çalışmalarda metrik analiz kullanan metotların sınıf içi korelasyon katsayısının 0.592 ile 0.981 arasında sınıflar arası korelasyon katsayısının ise 0.798 ile 0.93 arasında olduğu

bildirmişlerdir. Hacimsel analiz kullanan metotların sınıf içi korelasyon katsayısının ise 0.856 ile 0.998 arasında sınıflar arası korelasyon katsayısının ise 0.63 ila 1 değerler değiştiğini belirtmişlerdir (82). Bu bağlamda hacimsel ölçümlerin daha yüksek oranda tekrar edilebilir olduğu düşüncesi ön plana çıkmaktadır. Ayrıca Marconi ve ark., ise yaptıkları diş ve kemik olgunluğu endekslerinin geçerliliğini ve tekrarlanabilirliğini araştırdıkları meta analiz çalışmalarında, kemik olgunluk endekslerine dayanan sadece iki çalışmanın geçerliliğini ve tekrarlanabilirlik analizini rapor ettiğini belirtmişlerdir (60). Bu perspektif ile tekrar edilebilir ve valide bir kemik yaş tayini metodunun gerekli olduğu söylenebilir.

Radyomiks, gelişmiş matematiksel analizleri kullanarak klinisyenlerin elindeki tıbbi görüntülerdeki verileri geliştirmeyi amaçlayan nicel bir yaklaşımdır. En sık onkoloji alanında kullanılan radyomik analiz, biyomedikal görüntülerde insan gözü tarafından algılanamayan verilerin kantitatif olarak sunulmasını hedefler (8). Bu bağlamda radyomiks görüntülerdeki sinyal yoğunlukları ve piksel ilişkilerinin uzamsal dağılımını matematiksel olarak çıkararak yorumlanabilecek bir veri haline getirmektedir (95). Buna ek olarak, görüntü yoğunluğu, şekli veya dokusundaki görsel olarak kayda değer farklılıklar radyomiks aracılığıyla ölçülebilir. Bu şekilde görüntü yorumunun öznel doğasının üstesinden gelinebileceği rapor edilmiştir. Dolayısıyla radyomiks, teşhis süreçlerinde herhangi bir otomasyon anlamına gelmemekte, aksine mevcut süreçlere ek veriler sağlamaktadır (12). Radyomik analizi farklı görüntüleme yöntemlerden elde edilen tıbbi görüntüler üzerinde gerçekleştirilebilir. BT, MRI, PET, ultrason ve diğer görüntüleme yöntemlerine benzer şekilde, KIBT de radyomiks uygulamaya çalışan çok sayıda bilim insanı için bir platform haline gelmiştir (13). Ancak literatürde KIBT görüntülerinde radyomik analizi kullanan çalışma sayısı çok kısıtlıdır. Son zamanlarda bu alanda yapılan çalışmalar, basit kemik kistini odontojenik keratokistten, apikal osteitisleri radiküler kistlerden, periapikal kistleri odontojenik keratokistlerden ayırt etme amacıyla radyomik analizi kullanırken; bazı çalışmalar ise TME osteoartritinin teşhisinde KIBT görüntülerinde radyomik analizin kullanımını araştırmışlardır (18). Radyomik analiz ile yaş tayini yapmayı hedefleyen bir çalışmaya ek olarak, başka bir çalışmada ise radyomik analizin bir alt dalı olan doku analizini kullanarak yaş tayini yapılmıştır (21). Sadece bu iki çalışmada mandibular kondili bir belirleyici olarak kullanarak yaş tayini yapmayı hedeflenmiştir. Nussi ve ark., KIBT görüntülerinde mandibular kondilden çıkarılan doku parametrelerini kullanarak bunların hastaların cinsiyeti ve yaşı ile ilişkisini değerlendirmişlerdir (116). Jeon ve ark. ise mandibular kondiler başın KIBT görüntülerine dayanarak yasal yaş sınıflandırması (18, 19, 20 ve 21 yaş grupları) için makine öğrenimi modellerini kullanarak seçilen özelliklerin bir görüntüleme biyobelirteci olarak kullanışlılığını değerlendirmeyi hedeflemişlerdir (7).

Nussi ve ark. (116), çalışmalarındaki doku analizi kavramı, görüntüdeki belirli bir ilgi bölgesindeki pikseller arasındaki gri seviyelerin dağılımı ile ilgilidir. Gray Level Co-occurrence Matrix (GLCM) doku parametrelerinin çıkarılması için en çok kullanılan ve hassas yöntemlerden biridir. GLCM'nin radyomik analizde de doku özelliklerinden biri olması nedeniyle, radyomiksin doku analizi kavramından daha kapsayıcı bir analiz olduğu söylenebilir. Nussi ve ark., çalışmalarında mandibular kondillerdeki trabeküler yapının GLCM özelliklerini çıkartarak bu verilerin cinsiyet ve yaş ile ilişkisini değerlendirmişlerdir. Çalışma gruplarındaki hastaları yaş gruplarına göre 03 ila 13 yaş, 14 ila 24 yaş ve 25 ila 34 yaş şeklinde üç gruba ayırmışlardır. Ancak yaptıkları doku analizi sonucunda bu yaş gruplarını başarılı bir şekilde birbirinden ayırt etmeyi başaramamışlardır. Çalışmada kullandıkları GLCM özellikleri “Angular second moment, Contrast, Correlation, Entropy, Inverse difference moment, Sum of entropy ve Sum of squares” şeklindedir. Bizim çalışmamızda, referans olarak 18-20 yaş grubunun kullanıldığı modelin geliştirilmesinde Lasso regresyon modeli kullanılarak yaş grupları ile ilişkili seçilen 17 radyomik parametre içerisinde sadece 1 tanesi GLCM grubuna ait olarak bulunmuştur. Bu GLCM özelliği normalleştirilmiş GLCM öğelerinin maksimum değerini ifade eden “MaximumProbability”dir. Ayrıca çalışmalara ait sonuçlarda ortaya çıkan terimsel farklılıklar ve farklı analiz parametreleri değerlendirirken, Nussi ve ark.'nın çalışmalarında radyomik analiz için MaZda programını kullandıkları ve çalışmamızda ise 3D Slicer'ın eklentisi olan SlicerRadiomics programının kullanıldığı dikkate alınmalıdır.

Literatürde KIBT görüntülerinde radyomiks ile yaş tayini yapan tek çalışmada Jeon ve ark., segmente ettikleri her kondilden 127 radyomik özellik çıkarmışlardır (7). Dört yasal yaş sınıflandırabilen bir model geliştirebilmek için bu radyomik özelliklerin seçilmesi amacıyla “Random Forest” yöntemini kullanmışlardır. Özellikleri önem sırasına göre sıraladıktan sonra, çıkarılan en iyi 10 özelliği kullanmışlardır. Bu amaçla mandibular kondili segmentasyonu için AVIEW programı versiyon 34.35 (Coreline Soft Inc., Seoul, Korea) kullanmışlardır. Segmentasyon işlemi için ise tek bir gözlemci tarafından gerçekleştirilen manuel segmentasyon işlemi kullanılmıştır (7). Bizim çalışmamızda ise segmente edilen her mandibular kondil için 107 radyomik özellik çıkarılmıştır. Ayrıca modellerin geliştirilmesi için yaş grupları ile ilişkili radyomik özellikleri seçmek amacıyla ilk olarak Lasso regresyon modeli kullanılmıştır. Sonrasında elde edilen radyomik özelliklerin lineer kombinasyonu kullanılarak her mandibular kondil için bir radyomiks skoru hesaplanmış ve bu radyomiks skorlarının yaş tayinindeki başarısı değerlendirilmiştir. Segmentasyon işlemi için 3D Slicer programı kullanılmış ve işaretlemeler tek bir gözlemci tarafından yarı-otomatik olarak yapılmıştır.

Jeon ve ark., çalışmalarında legal yaş tayini için hastaları 18,19,20 ve 21 yaşlara göre sınıflandırıp, elde ettikleri radyomik özellikleri ile bu ayrımı yapmayı hedeflemişlerdir. Bu gruplandırmayı oluştururken, yasal yaşların ülkeye veya yasalara bağlı olarak 14 ila 21 arasında değişebildiğini, ancak çoğunun 18 ila 21 yaş aralığında olduğunu ileri sürmüşlerdir (7). Bizim çalışmamızda ise, çalışma grubu T.C. mevzuatlarında bulunan yasalar doğrultusunda önem arz eden yasal yaş noktaları açısından altı alt gruba ayrılmıştır. Bu alt gruplar sırasıyla <12 yaş altı, 12-15 yaş, 15-18 yaş, 18-21 yaş, 21-24 yaş ve >24 yaş üstü şeklindedir. Bizim çalışmamızda yaptığımız sınıflandırma daha genel bir yaş skalasını hedef almaktadır.

Jeon ve ark., çalışmalarında kullandıkları AVIEW yazılımından, kondiler başın segmente edilmiş alanı için çıkardıkları 127 radyomik özellikten bir tanesi fraktal özelliği, 23 tanesi şekil özelliği ve 103 tanesi ise doku özelliğinden oluşmaktadır. Bizim çalışmamızda ise 3D Slicer programının SlicerRadiomics eklentisi kullanılarak elde edilen 107 radyomik özelliğinden 14 tanesi şekil özelliği, 18 tanesi birincil özellik ve 75 tanesi ise doku özelliği olarak tespit edilmiştir.

Jeon ve ark., çalışmalarında “Random Forest” kullanarak her yaş grubu için belirledikleri en iyi 10 radyomik özelliği çalışmaya dahil etmişlerdir (7). Bulgular değerlendirildiğinde, çalışmamızla ortak olarak bazı radyomik özelliklerinin yaş tayini amacıyla kullanıldığı görülmektedir. Bu parametreler arasından özellikle GLCM kategorisinde Homogeneity, Contrast, ASM, IDM ve Entropy özelliklerinin her iki çalışmada da kullanılması dikkat çekmektedir. Ayrıca Strength özelliği ise NGTDM kategorisinde tek ortak olarak kullanılmış olan parametredir. Şekle bağlı radyomik özelliklerden ise Flatness her iki çalışmada da yaş tayini için kullanılmış olup, birincil özellikler kategorisinde ise Maximum ve TotalEnergy gibi metrikler her iki çalışmada ortak olarak kullanılmıştır.

Jeon ve ark., geliştirdikleri makine öğrenme modelinin 18 yaş grubunu tespit etme başarısını ölçmek amacıyla değerlendirdikleri doğruluk, hassasiyet, özgüllük değerlerinin sırasıyla 85.29, 87.50, 83.33 olduğu belirtmişlerdir. 19 yaş grubunu tespit etmede bu değerlerin ise 82.35, 83.33, 90.00 olduğunu; 20 yaş grubunu tespit etmede bu değerlerin 82.35, 83.33, 81.82 olduğunu; 21 yaş grubu tespit etmede ise 91.18, 80.00, 95.83 olduğunu rapor etmişlerdir. 21 yaş sınıflandırma modelinin en iyi performansı gösterdiğini belirtmişlerdir (7). Bizim çalışmamızda ise 18-20 yaş grubu referans olarak alındığında elde edilen radyomiks skoruna ait ROC analizi sonuçlarına göre modelimizin bu yaş gruplarını %72.00 duyarlılık ve %71.20 özgüllük ile tespit edebildiği, 15-17 yaş grubu referans olarak alındığında elde edilen radyomiks skoruna ait ROC analiz sonuçlarına göre modelimizin bu yaş gruplarını %84.00 duyarlılık ve %74.80 özgüllük ile tespit edebildiği, 12-14 yaş grubu referans olarak alındığında elde edilen

radıomiks skoruna ait ROC analiz sonuçlarına göre modelimizin bu yaş gruplarını %88.00 duyarlılık ve %84.40 özgüllük ile tespit edebildiği görülmüştür. Makine öğrenme modelleri kullanmadan Lasso ve lojistik regresyon modelleri kullanarak oluşturduğumuz bu modellerin bu yaş gruplarını tespit etmede yüksek başarı gösterdiği görülmektedir. Bu modeller arasından 12-14 yaş grubu referans alınarak oluşturulan modelin en başarılı model olduğu izlenmektedir.

Bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda, özellikle 12-14 yaş grubu referans olarak geliştirilen modelin yüksek başarı gösterdiği görülmüştür. Literatürdeki kabul görmüş yaş tayini metotları ile kıyaslandığında bu çalışmada daha düşük bir başarı oranı yakalanmış olsa da önerilen metotlardan hiçbirinin başarısının %100 olmadığı unutulmamalıdır. Bu perspektif, yasal durumlar için yaş tayini gereksiniminde birkaç yaş tayini metodunun bir arada kullanılması gerektiğini ve yeni yaş tayini metotların geliştirilmesi gerekliliğini tekrardan gündeme getirmektedir. Bu çalışma, literatürde KIBT görüntülerinde yaş tayini amacıyla radyomik verileri kullanan ikinci çalışma özelliği taşımaktadır. Bu sebeple elde edilen sonuçlar, radyomik verilerin yaş tayininde kullanılabileceğini göstermesi sebebiyle umut vericidir. Ayrıca evreleme metotlarına kıyasla, kantitatif bir değer sunması itibarıyla radyomiks analiz küçük bir yaş aralığına kıyasla çok daha geniş yaş aralıklarında kullanılabilme potansiyeline sahiptir. Bu bakış açısı ile ilerideki çalışmalarda daha geniş yaş aralıklarında birkaç yöntemin kullanılarak radyomik verilerin yaş tayinindeki etkinliğini değerlendirmek yararlı olacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda, KIBT görüntülerinde mandibular kondilden elde edilen radyomik parametrelerinin yaş tayini amacıyla kullanılabileceği görülmüştür.
2. Üç farklı grubu referans alınarak yapılan farklı regresyon modellerinden en başarılı modelin 12-14 yaş grubu referans alınarak geliştirilen model olduğu izlenmiştir.
3. Baş boyun bölgesindeki anatomik yapılardan elde edilen veriler ile gerçekleştirilen diğer yaş tayini metotlarına göre, kantitatif sonuçlarla gerçekleştirilen bir ölçüm olması avantajı açısından radyomik analizin yaş tayini çalışmalarında kullanılabileceği görülmüştür.
4. Yetişkin hastaların yaş tayini amacıyla kullanılabilecek diş ve kemik yaş tayini yöntemlerinin ek olarak mandibular kondillerinde yapılan radyomik analizin yaş tayininde kullanılabileceğine yönelik umut verici sonuçlar elde edilmiştir.

5. Yaş tayini yapılırken birkaç metodun bir arada kullanılmasının regresyon analizi ile yapılan değerlendirmelerde faydalı olması dikkate alındığında, tek bir KIBT veri seti ile yapılabilecek yaş tayini analizlerine yeni bir yöntem olarak radyomik analizi eklenebilir.

KAYNAKÇA

1. Schmeling A, Geserick G, Reisinger W, Olze A. Age estimation. *Forensic Sci Int.* 2007 Jan 17;165(2):178–81.
2. Schmeling A, Dettmeyer R, Rudolf E, Vieth V, Geserick G. Forensic Age Estimation. *Dtsch Arztebl Int.* 2016 Jan;113(4):44–50.
3. Saini V, Srivastava R, Rai RK, Shamal SN, Singh TB, Tripathi SK. Mandibular ramus: an indicator for sex in fragmentary mandible. *J Forensic Sci.* 2011 Jan;56 Suppl 1:S13-16.
4. Mérida-Velasco JR, Rodríguez-Vázquez JF, Mérida-Velasco JA, Sánchez-Montesinos I, Espín-Ferra J, Jiménez-Collado J. Development of the human temporomandibular joint. *Anat Rec.* 1999 May 1;255(1):20–33.
5. Renders G a. P, Mulder L, van Ruijven LJ, van Eijden TMGJ. Degree and distribution of mineralization in the human mandibular condyle. *Calcif Tissue Int.* 2006 Sep;79(3):190–6.
6. Bayrak S, Halıcıoglu S, Kose G, Halıcıoglu K. Evaluation of the relationship between mandibular condyle cortication and chronologic age with cone beam computed tomography. *J Forensic Leg Med.* 2018 Apr;55:39–44.
7. Jeon KJ, Kim YH, Choi H, Ha EG, Jeong H, Han SS. Radiomics approach to the condylar head for legal age classification using cone-beam computed tomography: A pilot study. *PLOS ONE.* 2023 Jan 19;18(1):e0280523.
8. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology.* 2016 Feb;278(2):563–77.
9. Avanzo M, Stancanella J, El Naqa I. Beyond imaging: The promise of radiomics. *Phys Medica PM Int J Devoted Appl Phys Med Biol Off J Ital Assoc Biomed Phys AIFB.* 2017 Jun;38:122–39.
10. Avery E, Sanelli PC, Aboian M, Payabvash S. Radiomics: A primer on processing workflow and analysis. *Semin Ultrasound CT MR.* 2022 Apr;43(2):142–6.
11. Guiot J, Vaidyanathan A, Deprez L, Zerka F, Danthine D, Frix A, et al. A review in radiomics: Making personalized medicine a reality via routine imaging. *Med Res Rev.* 2022 Jan;42(1):426–40.
12. Shur JD, Doran SJ, Kumar S, Ap Dafydd D, Downey K, O'Connor JPB, et al. Radiomics in Oncology: A Practical Guide. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* 2021 Oct;41(6):1717–32.
13. He X, Chen Z, Gao Y, Wang W, You M. Reproducibility and location-stability of radiomic features derived from cone-beam computed tomography: a phantom study. *Dentomaxillofac Radiol.* 2023 Nov 1;52(8):20230180.
14. Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion - 8th Edition | Elsevier Shop [Internet]. [cited 2024 May 12]. Available from: <https://shop.elsevier.com/books/management-of-temporomandibular-disorders-and-occlusion/okeson/978-0-323-58210-0>
15. Gilbert SF. Osteogenesis: The Development of Bones. In: *Developmental Biology* 6th edition [Internet]. Sinauer Associates; 2000 [cited 2024 May 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10056/>
16. Percival CJ, Richtsmeier JT. Angiogenesis and intramembranous osteogenesis. *Dev Dyn Off Publ Am Assoc Anat.* 2013 Aug;242(8):909–22.
17. Zhu G, Zhang T, Chen M, Yao K, Huang X, Zhang B, et al. Bone physiological microenvironment and healing mechanism: Basis for future bone-tissue engineering scaffolds. *Bioact Mater.* 2021 Nov;6(11):4110–40.
18. Duan X, Bradbury SR, Olsen BR, Berendsen AD. VEGF stimulates intramembranous bone formation during craniofacial skeletal development. *Matrix Biol J Int Soc Matrix Biol.* 2016;52–54:127–40.
19. Lopes D, Martins-Cruz C, Oliveira MB, Mano JF. Bone physiology as inspiration for tissue

regenerative therapies. *Biomaterials*. 2018 Dec;185:240–75.

20. Topaloğlu U, Ketani MA, Saruhan BG. Kemik Doku ve Kemikleşme Çeşitleri.

21. Pizette S, Niswander L. BMPs are required at two steps of limb chondrogenesis: formation of prechondrogenic condensations and their differentiation into chondrocytes. *Dev Biol*. 2000 Mar 15;219(2):237–49.

22. Akiyama H, Chaboissier MC, Martin JF, Schedl A, de Crombrughe B. The transcription factor Sox9 has essential roles in successive steps of the chondrocyte differentiation pathway and is required for expression of Sox5 and Sox6. *Genes Dev*. 2002 Nov 1;16(21):2813–28.

23. Lanske B, Karaplis AC, Lee K, Luz A, Vortkamp A, Pirro A, et al. PTH/PTHrP receptor in early development and Indian hedgehog-regulated bone growth. *Science*. 1996 Aug 2;273(5275):663–6.

24. Kronenberg HM. Developmental regulation of the growth plate. *Nature*. 2003 May 15;423(6937):332–6.

25. Minina E, Kreschel C, Naski MC, Ornitz DM, Vortkamp A. Interaction of FGF, Ihh/Pthlh, and BMP signaling integrates chondrocyte proliferation and hypertrophic differentiation. *Dev Cell*. 2002 Sep;3(3):439–49.

26. Cameron JA, Milner DJ, Lee JS, Cheng J, Fang NX, Jasiuk IM. Employing the biology of successful fracture repair to heal critical size bone defects. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;367:113–32.

27. Hu K, Olsen BR. Osteoblast-derived VEGF regulates osteoblast differentiation and bone formation during bone repair. *J Clin Invest*. 2016 Feb;126(2):509–26.

28. Bianco P, Cancedda FD, Riminucci M, Cancedda R. Bone formation via cartilage models: The “borderline” chondrocyte. *Matrix Biol*. 1998 Jul 1;17(3):185–92.

29. Karadede B, Karadede B, Karadede Mİ. Growth, Development, and Ossification of Mandible and Temporomandibular Joint. In: Rozylo-Kalinowska I, Orhan K, editors. *Imaging of the Temporomandibular Joint* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [cited 2024 May 12]. p. 43–57. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-99468-0_3

30. Sakul BU, Bilecenoglu B, Ocak M. Anatomy of the Temporomandibular Joint. In: Rozylo-Kalinowska I, Orhan K, editors. *Imaging of the Temporomandibular Joint* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [cited 2024 May 12]. p. 9–41. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-99468-0_2

31. Girdler NM. The behaviour of mandibular condylar cartilage in cell culture. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1993 Jun;22(3):178–84.

32. Luder HU. Structure and growth activities of the mandibular condyle in monkeys (*Macaca fascicularis*): I. Intracondylar variations. *Am J Anat*. 1983 Feb;166(2):223–35.

33. Bloom W, Fawcett DW. *A Textbook of Histology*. Saunders; 1968. 886 p.

34. Bosshardt-Luehrs CP, Luder HU. Cartilage matrix production and chondrocyte enlargement as contributors to mandibular condylar growth in monkeys (*Macaca fascicularis*). *Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod Its Const Soc Am Board Orthod*. 1991 Oct;100(4):362–9.

35. Mehmet İrfan Karadede. Mandibular Kondil Histo-Anatomisinin Ratlarda İncelenmesi. *Dicle Üniversitesi Diş Hekim Fakültesi Derg*. 1995;6.

36. Kantomaa T. New aspects of the histology of the mandibular condyle in the rat. *Acta Anat (Basel)*. 1986;126(4):218–22.

37. Matsumoto F, Miyamoto Y, Nagayama M. Light- and electron-microscopic observations on the mandibular condylar cartilages in growing rats on a low-calcium diet. *Acta Anat (Basel)*. 1991;142(1):41–8.

38. Kantomaa T, Tuominen M, Pirttiniemi P, Rönning O. Weaning and the histology of the mandibular condyle in the rat. *Acta Anat (Basel)*. 1992;144(4):311–5.

39. Scarfe W, Li Z, Aboelmaaty W, Scott S, Farman A. Maxillofacial cone beam computed tomography: essence, elements and steps to interpretation. *Aust Dent J*. 2012;57(s1):46–60.

40. Scarfe WC, Farman AG. What is cone-beam CT and how does it work? *Dent Clin North Am*. 2008 Oct;52(4):707–30, v.

41. Pauwels R, Araki K, Siewerdsen JH, Thongvigitmanee SS. Technical aspects of dental CBCT: state of the art. *Dentomaxillofac Radiol*. 2015 Jan;44(1):20140224.

42. Pauwels R, Beinsberger J, Stamatakis H, Tsiklakis K, Walker A, Bosmans H, et al. Comparison of spatial and contrast resolution for cone-beam computed tomography scanners. *Oral Surg Oral Med*

Oral Pathol Oral Radiol. 2012 Jul;114(1):127–35.

43. De Vos W, Casselman J, Swennen GRJ. Cone-beam computerized tomography (CBCT) imaging of the oral and maxillofacial region: A systematic review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2009 Jun;38(6):609–25.
44. Brüllmann D, Schulze RKW. Spatial resolution in CBCT machines for dental/maxillofacial applications—what do we know today? *Dentomaxillofacial Radiol*. 2015 Jan;44(1):20140204.
45. White SC, Pharoah MJ, editors. *Front Matter*. In: *Oral Radiology (Seventh Edition)* [Internet]. St. Louis (MO): Mosby; 2014 [cited 2023 Feb 10]. p. i–iii. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323096331000389>
46. Nagarajappa AK, Dwivedi N, Tiwari R. Artifacts: The downturn of CBCT image. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2015 Dec;5(6):440.
47. Liang X, Jacobs R, Hassan B, Li L, Pauwels R, Corpas L, et al. A comparative evaluation of Cone Beam Computed Tomography (CBCT) and Multi-Slice CT (MSCT) Part I. On subjective image quality. *Eur J Radiol*. 2010 Aug;75(2):265–9.
48. Schulze R, Heil U, Gross D, Bruellmann DD, Dranischnikow E, Schwanecke U, et al. Artefacts in CBCT: a review. *Dento Maxillo Facial Radiol*. 2011 Jul;40(5):265–73.
49. Kalender WA, Kyriakou Y. Flat-detector computed tomography (FD-CT). *Eur Radiol*. 2007 Nov;17(11):2767–79.
50. Zhang Y, Zhang L, Zhu XR, Lee AK, Chambers M, Dong L. Reducing metal artifacts in cone-beam CT images by preprocessing projection data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Mar 1;67(3):924–32.
51. De Man B, Nuyts J, Dupont P, Marchal G, Suetens P. Metal streak artifacts in X-ray computed tomography: a simulation study. *IEEE Trans Nucl Sci*. 1999 Jun;46(3):691–6.
52. Tofts PS, Gore JC. Some sources of artefact in computed tomography. *Phys Med Biol*. 1980 Jan;25(1):117–27.
53. Schulze RKW, Berndt D, d’Hoedt B. On cone-beam computed tomography artifacts induced by titanium implants. *Clin Oral Implants Res*. 2010 Jan;21(1):100–7.
54. Schmeling A, Grundmann C, Fuhrmann A, Kaatsch HJ, Knell B, Ramsthaler F, et al. Criteria for age estimation in living individuals. *Int J Legal Med*. 2008 Nov 1;122(6):457–60.
55. Schmeling A, Schulz R, Reisinger W, Mühler M, Wernecke KD, Geserick G. Studies on the time frame for ossification of the medial clavicular epiphyseal cartilage in conventional radiography. *Int J Legal Med*. 2004 Feb 1;118(1):5–8.
56. Warriar V, Kanchan T, Shedge R, Krishan K, Singh S. Computed tomographic age estimation from the pubic symphysis using the Suchey-Brooks method: A Systematic Review and Meta-analysis. *Forensic Sci Int*. 2021 Aug;325:110811.
57. De Tobel J, Ottow C, Widek T, Klasinc I, Mörnstad H, Thevissen PW, et al. Dental and Skeletal Imaging in Forensic Age Estimation: Disparities in Current Approaches and the Continuing Search for Optimization. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2020 Oct;24(5):510–22.
58. Demirjian A, Goldstein H, Tanner JM. A new system of dental age assessment. *Hum Biol*. 1973 May;45(2):211–27.
59. Jeon KJ, Kim YH, Choi H, Ha EG, Jeong H, Han SS. Radiomics approach to the condylar head for legal age classification using cone-beam computed tomography: A pilot study. *PLOS ONE*. 2023 Jan 19;18(1):e0280523.
60. Marconi V, Iommi M, Monachesi C, Faragalli A, Skrami E, Gesuita R, et al. Validity of age estimation methods and reproducibility of bone/dental maturity indices for chronological age estimation: a systematic review and meta-analysis of validation studies. *Sci Rep*. 2022 Sep 16;12(1):15607.
61. Willems G. A review of the most commonly used dental age estimation techniques. *J Forensic Odontostomatol*. 2001 Jun;19(1):9–17.
62. Vila-Blanco N, Varas-Quintana P, Tomás I, Carreira MJ. A systematic overview of dental methods for age assessment in living individuals: from traditional to artificial intelligence-based approaches. *Int J Legal Med*. 2023 Jul 1;137(4):1117–46.
63. Panchbhair AS. Dental radiographic indicators, a key to age estimation. *Dento Maxillo Facial Radiol*. 2011 May;40(4):199–212.
64. Adserias-Garriga J. Chapter 6 - Evolution of methods and state-of-the-art in dental age estimation. In: Adserias-Garriga J, editor. *Age Estimation* [Internet]. Academic Press; 2019 [cited 2024

- May 13]. p. 77–87. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128144916000066>
65. Shahn KA, Chatra L, Shenai P. Dental and craniofacial imaging in forensics. *J Forensic Radiol Imaging*. 2013 Apr 1;1(2):56–62.
 66. Moorrees CF, Fanning EA, Hunt EE. AGE VARIATION OF FORMATION STAGES FOR TEN PERMANENT TEETH. *J Dent Res*. 1963;42:1490–502.
 67. Schour I, Massler M. Studies In Tooth Development: The Growth Pattern Of Human Teeth Part II. *J Am Dent Assoc*. 1940 Dec 1;27(12):1918–31.
 68. Logan WHG, Kronfeld R. Development of the Human Jaws and Surrounding Structures from Birth to the Age of Fifteen Years*. *J Am Dent Assoc* 1922. 1933 Mar 1;20(3):379–428.
 69. Moorrees CF, Fanning EA, Hunt EE. FORMATION AND RESORPTION OF THREE DECIDUOUS TEETH IN CHILDREN. *Am J Phys Anthropol*. 1963 Jun;21(2):205–13.
 70. Harris EF, Buck AL. Tooth Mineralization: A Technical Note on the Moorrees-Fanning-Hunt Standards. *Dent Anthropol J*. 2018 Sep 3;16(1):15–20.
 71. Olze A, Bilang D, Schmidt S, Wernecke KD, Geserick G, Schmeling A. Validation of common classification systems for assessing the mineralization of third molars. *Int J Legal Med*. 2005 Jan;119(1):22–6.
 72. Willems G, Van Olmen A, Spiessens B, Carels C. Dental age estimation in Belgian children: Demirjian's technique revisited. *J Forensic Sci*. 2001 Jul;46(4):893–5.
 73. Blenkin MRB, Evans W. Age estimation from the teeth using a modified Demirjian system. *J Forensic Sci*. 2010 Nov;55(6):1504–8.
 74. Cruz-Landeira A, Linares-Argote J, Martínez-Rodríguez M, Rodríguez-Calvo MS, Otero XL, Concheiro L. Dental age estimation in Spanish and Venezuelan children. Comparison of Demirjian and Chaillet's scores. *Int J Legal Med*. 2010 Mar;124(2):105–12.
 75. Gungor OE, Kale B, Celikoglu M, Gungor AY, Sari Z. Validity of the Demirjian method for dental age estimation for Southern Turkish children. *Niger J Clin Pract*. 2015;18(5):616–9.
 76. Melo M, Ata-Ali J. Accuracy of the estimation of dental age in comparison with chronological age in a Spanish sample of 2641 living subjects using the Demirjian and Nolla methods. *Forensic Sci Int*. 2017 Jan;270:276.e1-276.e7.
 77. Kelmendi J, Vodanović M, Koçani F, Bimbashi V, Mehmeti B, Galić I. Dental age estimation using four Demirjian's, Chaillet's and Willems' methods in Kosovar children. *Leg Med Tokyo Jpn*. 2018 Apr 24;33:23–31.
 78. Azarbakhsh G, Iranparvar P, Tehranchi A, Moshfeghi M. Relationship of Vitamin D Deficiency with Cervical Vertebral Maturation and Dental Age in Adolescents: A Cross-Sectional Study. *Int J Dent*. 2022 Nov 22;2022:1–7.
 79. de las Heras SM. Chapter 9 - Dental age estimation in adults. In: Adserias-Garriga J, editor. *Age Estimation* [Internet]. Academic Press; 2019 [cited 2024 May 13]. p. 125–42. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128144916000091>
 80. Kvaal SI, Koltveit KM, Thomsen IO, Solheim T. Age estimation of adults from dental radiographs. *Forensic Sci Int*. 1995 Jul 28;74(3):175–85.
 81. Knell B, Ruhstaller P, Prieels F, Schmeling A. Dental age diagnostics by means of radiographical evaluation of the growth stages of lower wisdom teeth. *Int J Legal Med*. 2009 Nov;123(6):465–9.
 82. Merdietio Boedi R, Shepherd S, Mânica S, Franco A. CBCT in dental age estimation: A systematic review and meta analysis. *Dento Maxillo Facial Radiol*. 2022 May 1;51(4):20210335.
 83. Marroquin TY, Karkhanis S, Kvaal SI, Vasudavan S, Kruger E, Tennant M. Age estimation in adults by dental imaging assessment systematic review. *Forensic Sci Int*. 2017 Jun;275:203–11.
 84. Augusto D, Pereira CP, Rodrigues A, Cameriere R, Salvado F, Santos R. Dental Age Assessment by I2M and I3M: Portuguese Legal Age Thresholds of 12 and 14 Year Olds. *Acta Stomatol Croat*. 2021 Mar;55(1):45–55.
 85. Desai P, Awatiger MM, Angadi PP. Geometrics Morphometrics in Craniofacial Skeletal Age Estimation - A Systematic Review. *J Forensic Odontostomatol*. 2023 Apr 30;41(1):57–64.
 86. van Timmeren JE, Cester D, Tanadini-Lang S, Alkadhi H, Baessler B. Radiomics in medical imaging—“how-to” guide and critical reflection. *Insights Imaging*. 2020 Aug 12;11(1):91.
 87. Neisius U, El-Rewaidy H, Nakamori S, Rodriguez J, Manning WJ, Nezafat R. Radiomic

- Analysis of Myocardial Native T1 Imaging Discriminates Between Hypertensive Heart Disease and Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Oct 1;12(10):1946–54.
88. Mannil M, von Spiczak J, Manka R, Alkadhi H. Texture Analysis and Machine Learning for Detecting Myocardial Infarction in Noncontrast Low-Dose Computed Tomography: Unveiling the Invisible. *Invest Radiol*. 2018 Jun;53(6):338.
 89. Leite AF, Vasconcelos K de F, Willems H, Jacobs R. Radiomics and Machine Learning in Oral Healthcare. *Proteomics Clin Appl*. 2020 May;14(3):e1900040.
 90. Scapicchio C, Gabelloni M, Barucci A, Cioni D, Saba L, Neri E. A deep look into radiomics. *Radiol Med (Torino)*. 2021 Oct 1;126(10):1296–311.
 91. Limkin EJ, Reuzé S, Carré A, Sun R, Schernberg A, Alexis A, et al. The complexity of tumor shape, spiculatedness, correlates with tumor radiomic shape features. *Sci Rep*. 2019 Mar 13;9(1):4329.
 92. van Griethuysen JJM, Fedorov A, Parmar C, Hosny A, Aucoin N, Narayan V, et al. Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype. *Cancer Res*. 2017 Nov 1;77(21):e104–7.
 93. Fehr D, Veeraraghavan H, Wibmer A, Gondo T, Matsumoto K, Vargas HA, et al. Automatic classification of prostate cancer Gleason scores from multiparametric magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Nov 17;112(46):E6265–6273.
 94. Haralick RM, Shanmugam K, Dinstein I. Textural Features for Image Classification. *IEEE Trans Syst Man Cybern*. 1973 Nov;SMC-3(6):610–21.
 95. Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, Häggström I, Szczypiński P, Gibbs P, et al. Introduction to Radiomics. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2020 Apr;61(4):488–95.
 96. Galloway MM. Texture analysis using gray level run lengths. *Comput Graph Image Process*. 1975 Jun 1;4(2):172–9.
 97. Thibault G, Angulo J, Meyer F. Advanced statistical matrices for texture characterization: application to cell classification. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2014 Mar;61(3):630–7.
 98. Amadasun M, King R. Textural features corresponding to textural properties. *IEEE Trans Syst Man Cybern*. 1989 Sep;19(5):1264–74.
 99. Sun C, Wee WG. Neighboring gray level dependence matrix for texture classification. *Comput Graph Image Process*. 1982 Nov;20(3):297.
 100. Tamal M, Alshammari M, Alabdullah M, Hourani R, Alola HA, Hegazi TM. An integrated framework with machine learning and radiomics for accurate and rapid early diagnosis of COVID-19 from Chest X-ray. *Expert Syst Appl*. 2021 Oct 15;180:115152.
 101. Hu HT, Wang Z, Huang XW, Chen SL, Zheng X, Ruan SM, et al. Ultrasound-based radiomics score: a potential biomarker for the prediction of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol*. 2019 Jun;29(6):2890–901.
 102. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet J, Fillion-Robin JC, Pujol S, et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging*. 2012 Nov;30(9):1323–41.
 103. Fischl B. FreeSurfer. *NeuroImage*. 2012 Aug 15;62(2):774–81.
 104. Yushkevich PA, Yang Gao null, Gerig G. ITK-SNAP: An interactive tool for semi-automatic segmentation of multi-modality biomedical images. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Int Conf*. 2016 Aug;2016:3342–5.
 105. Girish V, Vijayalakshmi A. Affordable image analysis using NIH Image/ImageJ. *Indian J Cancer*. 2004;41(1):47.
 106. Falk T, Mai D, Bensch R, Çiçek Ö, Abdulkadir A, Marrakchi Y, et al. U-Net: deep learning for cell counting, detection, and morphometry. *Nat Methods*. 2019 Jan;16(1):67–70.
 107. Aresta G, Jacobs C, Araújo T, Cunha A, Ramos I, van Ginneken B, et al. iW-Net: an automatic and minimalistic interactive lung nodule segmentation deep network. *Sci Rep*. 2019 Aug 12;9(1):11591.
 108. Hall EL, Kruger RP, Dwyer SJ, Hall DL, McLaren RW, Lodwick GS. A Survey of Preprocessing and Feature Extraction Techniques for Radiographic Images. *IEEE Trans Comput*. 1971 Sep;C-20(9):1032–44.
 109. Sutton RN, Hall EL. Texture Measures for Automatic Classification of Pulmonary Disease. *IEEE Trans Comput*. 1972 Jul;C-21(7):667–76.
 110. McCague C, Ramlee S, Reinius M, Selby I, Hulse D, Piyatissa P, et al. Introduction to radiomics for a clinical audience. *Clin Radiol*. 2023 Feb 1;78(2):83–98.

111. Limkin EJ, Sun R, Dercle L, Zacharaki EI, Robert C, Reuzé S, et al. Promises and challenges for the implementation of computational medical imaging (radiomics) in oncology. *Ann Oncol*. 2017 Jun 1;28(6):1191–206.
112. Jiang ZY, Lan TJ, Cai WX, Tao Q. Primary clinical study of radiomics for diagnosing simple bone cyst of the jaw. *Dento Maxillo Facial Radiol*. 2021 Oct 1;50(7):20200384.
113. De Rosa CS, Bergamini ML, Palmieri M, Sarmento DJ de S, de Carvalho MO, Ricardo ALF, et al. Differentiation of periapical granuloma from radicular cyst using cone beam computed tomography images texture analysis. *Heliyon*. 2020 Oct;6(10):e05194.
114. Yilmaz E, Kayikcioglu T, Kayipmaz S. Computer-aided diagnosis of periapical cyst and keratocystic odontogenic tumor on cone beam computed tomography. *Comput Methods Programs Biomed*. 2017 Jul;146:91–100.
115. Bianchi J, Gonçalves JR, de Oliveira Ruellas AC, Ashman LM, Vimort JB, Yatabe M, et al. Quantitative bone imaging biomarkers to diagnose temporomandibular joint osteoarthritis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2021 Feb;50(2):227–35.
116. Nussi AD, de Castro Lopes SLP, De Rosa CS, Gomes JPP, Ogawa CM, Braz-Silva PH, et al. In vivo study of cone beam computed tomography texture analysis of mandibular condyle and its correlation with gender and age. *Oral Radiol*. 2023 Jan 1;39(1):191–7.
117. Çelebi Y. Radiomics Programı Kullanılarak 3D Kranial BT Görüntülerin, Radyomorfometrik ve Yeniden Yapılandırma Yöntemleriyle Frontal Sinüsten Cinsiyet Tayini: Retrospektif bir Çalışma [Internet] [M.Sc.]. [Ann Arbor, United States]; 2022 [cited 2024 May 21]. Available from: <https://www.proquest.com/docview/2787193234/abstract/56A220D5A25445F5PQ/1>
118. Simon N, Friedman J, Hastie T, Tibshirani R. Regularization Paths for Cox's Proportional Hazards Model via Coordinate Descent. *J Stat Softw* [Internet]. 2011 [cited 2024 May 21];39(5). Available from: <http://www.jstatsoft.org/v39/i05/>
119. Lasso and Elastic-Net Regularized Generalized Linear Models [Internet]. [cited 2024 May 21]. Available from: <https://glmnet.stanford.edu/>
120. Franklin D, Flavel A, Noble J, Swift L, Karkhanis S. Forensic age estimation in living individuals: methodological considerations in the context of medico-legal practice. *Res Rep Forensic Med Sci*.
121. Saka NE, Budak H, Temel G. Forensic Psychiatry Practice In Turkey. *Sabuncuoglu Serefeddin Health Sci*. 2020 Feb 24;2(1):13–7.
122. Büken B, Safak AA, Yazici B, Büken E, Mayda AS. Is the assessment of bone age by the Greulich-Pyle method reliable at forensic age estimation for Turkish children? *Forensic Sci Int*. 2007 Dec 20;173(2–3):146–53.
123. Urbas G. The age of criminal responsibility.
124. OHCHR [Internet]. [cited 2024 Mar 22]. Guidelines for Action on Children in the Criminal Justice System. Available from: <https://www.ohchr.org/en/instruments-mechanisms/instruments/guidelines-action-children-criminal-justice-system>
125. Lei J, Liu MQ, Yap AUJ, Fu KY. Condylar subchondral formation of cortical bone in adolescents and young adults. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013 Jan;51(1):63–8.
126. Ishibashi H, Takenoshita Y, Ishibashi K, Oka M. Age-related changes in the human mandibular condyle. *J Oral Maxillofac Surg*. 1995 Sep;53(9):1016–23.
127. Bayrak S, Göller Bulut D. Relationship between condyle cortication, sphenooccipital synchondrosis, and chronological age. *Oral Radiol*. 2020 Apr 1;36(2):190–6.

