

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**EKTODERMAL DİSPLAZİLİ ÇOCUKLARDA
MANDİBULAR İNDEKSLER VE FRAKTAL BOYUT ANALİZİ
KULLANILARAK DENTAL PANORAMİK RADYOGRAFİ
ÜZERİNDEN KEMİK YAPISININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

MÜZEYYEN DİLŞAH DEMİRAY

DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ

PEDODONTİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. HALENUR ALTAN

KONYA 2024

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**EKTODERMAL DİSPLAZİLİ ÇOCUKLARDA
MANDİBULAR İNDEKSLER VE FRAKTAL BOYUT ANALİZİ
KULLANILARAK DENTAL PANORAMİK RADYOGRAFI
ÜZERİNDEN KEMİK YAPISININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

MÜZEYYEN DİLŞAH DEMİRAY

DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ

PEDODONTİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. HALENUR ALTAN

Prof. Dr. İzzet YAVUZ

KONYA 2024

TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı Uzmanlık Öğrencisi **Müzeyyen Dilşah DEMİRAY**' ın “**Ektodermal Displazili Çocuklarda Mandibular İndeksler ve Fraktal Boyut Analizi Kullanılarak Dental Panoramik Radyografi Üzerinden Kemik Yapısının Değerlendirilmesi**” başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Diş Hekimliğinde Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

KONYA 2024

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Halenur ALTAN

Necmettin Erbakan Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Jüri Üyesi

Prof. Dr. İzzet YAVUZ

Dicle Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Jüri Üyesi

Doç. Dr. Merve ABAKLI İNCİ

Necmettin Erbakan Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığı tarafından 11.10.2024 tarihinde onaylanmıştır.

Dekan

Prof. Dr. Ali Rıza TUNÇDEMİR

Necmettin Erbakan Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

APPROVAL

We certify that we have read this dissertation entitled **“Evaluation of Bone Structure via Dental Panoramic Radiography Using Mandibular Indexes and Fractal Dimension Analysis in Children with Ectodermal Dysplasia”** by **“Müzeyyen Dilşah DEMİRAY”** that in our opinion it is fully adequate, in scope and quality, as dissertation for the degree of Specialization Thesis in the Department of “Pediatric Dentistry”, Faculty of Dentistry, University of Necmettin Erbakan.

KONYA 2024

Principal Advisor

Assoc. Prof. Halenur ALTAN

Necmettin Erbakan University

Faculty of Dentistry

Examination Committee Member

Prof. Dr. İzzet YAVUZ

Dicle University

Faculty of Dentistry

Examination Committee Member

Assoc. Prof. Merve ABAKLI İNCİ

Necmettin Erbakan University

Faculty of Dentistry

The thesis above was approved by the Dean of the Faculty of Dentistry of Necmettin Erbakan University on 06.10.2023.

Dean

Prof. Dr. Ali Rıza TUNÇDEMİR

Necmettin Erbakan University

Faculty of Dentistry

BENZERLİK

EKTODERMAL DİSPLAZİLİ ÇOCUKLARDA MANDİBULAR
İNDEKSLER VE FRAKTAL BOYUT ANALİZİ KULLANILARAK
DENTAL PANORAMİK RADYOGRAFİ ÜZERİNDEN KEMİK
YAPISININ DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLIK RAPORU

% 11	% 9	% 4	% 4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr	%3
2	Submitted to Suleyman Demirel University	%1
3	openaccess.izu.edu.tr	%1
4	www.odmfr.org	%1
5	abakus.inonu.edu.tr:8080	<%1
6	acikerisim.omu.edu.tr	<%1
7	acikerisim.baskent.edu.tr	<%1
8	dergipark.org.tr	<%1

BEYANAT

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Müzeyyen Dilşah DEMİRAY

11.10.2024

İmza



ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR SAYFASI

Uzmanlık eğitimimin en başından son gününe kadar her daim yanımda olan, bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, sabrını, gülen yüzünü ve sevgisini esirgemeyen, eğitimim boyunca edindiğim bilgilere ve tecrübelere vesile olan, kendisinden çok şey öğrendiğim, akademik anlamda her zaman örnek aldığım sevgili danışman hocam Doç. Dr. Halenur ALTAN'a,

Tez sürecim boyunca desteğini esirgemeyen değerli eş danışman hocam Prof. Dr. İzzet YAVUZ'a,

Tez sürecime katkılarından ötürü Prof. Dr. Michele CALLEA'ya,

Katkılarından ötürü e-istatistik ekibine,

Uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini her zaman hissettiğim bilgi ve tecrübeleriyle uzmanlık sürecimi kolaylaştıran değerli hocalarım Doç. Dr. Merve ABAKLI İNCİ, Dr. Öğr. Üyesi Hazal ÖZER ve Öğr. Gör. Dr. Yasemin Derya FİDANCIOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimimin ilk gününden beri her zorluğun üstesinden birlikte geldiğimiz sevgili kıdemdaşlarım Toygar SAY, Büşra ALMAS, Melike TEKÇE ve Oğuzhan KARAYEL'e

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum aynı bölümü paylaştığım çok kıymetli çalışma arkadaşlarım; Merve KOÇ, Elif DEMİREL YAĞBASAN, Gözde ESENTÜRK ÇUKUR, Meliha ÇAKIR, Merve TAŞCI DEDEOĞLU, Rümeysa BARANOK MAVİ, Ayşenur ÇETİN, Zehra Selin KARAUĞUZ, Ahsen AKPINAR, Betül KAAN, Şerife Merve KIRDÖK, Sümeyye Naciye KÖŞ, Semiha YILMAZ, Erva TURGUT, Zeynep Selin OKSUN'a,

Çalışmaya başladığım günden beri bir aile gibi olduğumuz bölümümüz sekreter, teknisyen ve personellerine,

Tez sürecimde bana destek olmak için elinden gelen tüm gayretlerini gösteren, nazımı çeken canım arkadaşlarım Cemile Nur YILDIRIM, Fatma SARAÇ, Ömer ÖĞÜTCEN, Mehmet Efe KAR, Hüseyin BİÇER'e

Hayatımın tüm zorlu zamanlarında dert ortağım olduğu gibi uzmanlık eğitimim boyunca da her daim yanı başımda olan, benim dertlerimi benden çok sahiplenip mükemmel çözümleri ile hayatta kalmama yardımcı olan can dostum, kız kardeşim Ecem ÖZDEMİR'e

Diş hekimliği eğitimimin başlangıcından itibaren hep yanımda olan canım dostlarım; Şevval Safa KORKMAZ, Fatma Kübra EROĞLU'na

Birlikte büyüdüğüm uzakta olsalar da hep yanı başımda hissettiğim dostlarım Ayça ARSLANTÜRK YILDIRIM, Hatice Nihan SOYUMER ve Pınar ÇELİK'e

Tüm hayatım boyunca her alanda kararım ne olursa olsun koşulsuz şartsız beni her zaman destekleyen, her daim arkamda duran, sevgileriyle hayatıma anlam katan, beni en iyi şartlarda büyütüp, yetiştirerek bu günlere gelmemi sağlayan, canım ailem; annem Serap DEMİRAY, babam Mehmet DEMİRAY' ve canımın içi kardeşim Galip Berke DEMİRAY'a

Kalbimin en güzel köşesinde yaşamaya devam edecek biricik meleğim İremime

sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

<i>İç Kapak</i>	<i>i</i>
<i>Tez Onay Sayfası</i>	<i>ii</i>
<i>Approval</i>	<i>iii</i>
<i>Benzerlik</i>	<i>iv</i>
<i>Beyanat</i>	<i>v</i>
<i>Önsöz Ve Teşekkür Sayfası</i>	<i>vi</i>
<i>Kısaltmalar Ve Simgeler Listesi</i>	<i>x</i>
<i>Şekiller Listesi</i>	<i>xii</i>
<i>Tablolar Listesi</i>	<i>xiii</i>
<i>Özet</i>	<i>xiv</i>
<i>Abstract</i>	<i>xv</i>
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Ektodermal Displazi	4
2.1.1. Ektoderm Tabakasının Gelişimi	4
2.1.2 Ektodermal Displazinin Tanımı ve Tarihçesi	5
2.1.3 Ektodermal Displazinin Teşhis Yöntemleri	6
2.1.4 Ektodermal Displazinin Etiyolojisi, Patogenezi	8
2.1.5. Ektodermal Displazinin Sınıflandırması ve Epidemiyolojisi	9
2.1.6 Ektodermal Displazide Etkilenen Yapılar ve Semptomları	12
2.1.6.1 Dişler	14
2.1.6.2. Saçlar	15
2.1.6.3. Tırnaklar	16
2.1.6.4. Ter Bezleri	17
2.1.6.5 Cilt	18
2.1.6.6. Gözler	18
2.1.6.7 Sinir Sistemi	19
2.1.7 Ektodermal Displazili Hastalarda Tedavi Yönetimi	19
2.2 Kemik Doku	20
2.2.1. Kemik Dokunun Yapısı	20
2.2.2. Kemik Dokunun Hücreleri	22
2.2.3. Kemik Dokuda Remodelasyon	23

2.3. Kemiğin Kalitatif Ve Kantitatif Değerlendirilmesi	24
2.3.1. Kemik Mineral Yoğunluğu.....	24
2.3.2. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçüm Yöntemleri.....	25
2.3.3. Çocuklarda Kemik Mineral Yoğunluğunun Değerlendirilmesi.....	27
2.3.4. Diş Hekimliğinde Kemik Kalite ve Miktar Belirleme Teknikleri.....	28
2.3.4.1. Mandibular indeksler	29
2.3.4.1.1. Mandibular kortikal indeks (MKİ).....	31
2.3.4.1.2. Mental indeks (Mİ)/ Mandibular kortikal genişlik (MKG)/ Mandibular kortikal kalınlık (MKK)	32
2.3.4.1.3. Panoramik mandibular indeks (PMİ)	33
2.3.4.1.3.1. PMİ superior (PMİS).....	34
2.3.4.1.3.2. PMİ inferior (PMİİ).....	34
2.3.4.1.4. Gonial indeks (Gİ).....	34
2.3.4.1.5. Antegonial indeks (Aİ)	35
2.3.4.2. Fraktal analiz.....	36
2.3.4.2.1. Fraktal teriminin tarihçesi.....	36
2.3.4.2.2. Fraktal geometri ve fraktal örnekleri	36
2.3.4.2.3. Fraktalların temel özellikleri	39
2.3.4.2.4. Fraktal analiz ve fraktal boyut	40
2.3.4.2.5. Fraktal boyutun hesaplanmasında kullanılan yöntemler	40
2.3.4.2.6. Diş hekimliğinde fraktal boyut analizi.....	40
3. MATERYAL METOT.....	43
3.1. Etik Onay.....	43
3.2 Çalışma Tipi.....	43
3.3. Çalışma Dizaynı	43
3.4. Çalışma Ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması.....	44
3.4.1. Çalışma Grubunun Oluşturulması.....	44
3.4.2. Kontrol Grubunun Oluşturulması.....	45
3.5. Radyolojik Görüntüleme.....	47
3.6. Mandibular İndeksler	47
3.6.1. Mandibular İndeks Ölçümleri	47
3.6.2. Mandibular kortikal indeks (MKİ).....	47
3.7. Fraktal Boyut Analizi.....	47
3.8. İstatistiksel Analiz.....	51
4. BULGULAR.....	52
4.1. Demografik Veri Bulguları.....	52

4.2. Gözlemci-İçi Güvenilirlik Katsayıları.....	52
4.3. Mandibular İndeks Bulguları.....	53
4.4. Fraktal Boyut Analizi Bulguları	54
4.5. Fraktal Değerleri İle Diş Sayılarının Korelasyonu	56
5. TARTIŞMA.....	57
6. SONUÇLAR	69
7. KAYNAKÇA.....	70
8. EKLER	81



KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

AEC	: Ankiloblefaron-Ektodermal Defektler-Dudak/Damak Yarıkları Sendromu
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
CNS	: Central Nervous System (Santral Sinir Sistemi)
CST	: Christ Siemens-Touraine Sendromu
DA	:Dansitometrik Analiz
DEXA	: Dual Enerji X-ray Absorptiometre (Çift X-Işını Absorpsiyometrisi)
DPA	:Çift Foton Absorpsiyometrisi
DPR	:Dental Panoramik Radyografi
DIP	: Digital Image Processing (Dijital Görüntü İşleme)
DMP	:Dentin Matriks Proteini
ED	: Ektodermal Displazi
EDA	: Ektodisplasin A
EDAR	: Ektodisplasin A reseptörü
EDARADD	:Ektodisplasin-A Reseptörü İle İlişkili Adaptör Protein
EEC	: Ektrodaktili-Ektodermal Displazi-Klefting Sendromu
FD	: Fraktal Boyut
HED	: Hipohidrotik Ektodermal Displazi
KBT	:Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi
KIBT	:Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi
KMY	:Kemik Mineral Yoğunluğu
mikro-B	:Mikro Bilgisayarlı Tomografi
SPA	: Single Photon Absorptiometry (Tek Foton Absorpsiyometrisi)
QUS	: Quantitative Ultrasound (Kantitatif Ultrasonografi)

TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
QCT	:Quantitative Computed Tomography (Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi)
XLHED	:X'e Bağlı Hipohidrotik Ektodermal Displazili



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Çift X-ışını absorpsiyometrisi (Dual-energy X-ray absorptiometry,DEXA).....	28
Şekil 2.2. Doğrusal panoramik indeksler: mandibular kortikal genişlik (veya mental indeks veya mandibular kortikal kalınlık) = b (Horner ve Devlin 1998); panoramik mandibular indeks (PMI) = b/a (Benson ve ark. 1991); gonial indeks (GI) = d (Bras ve diğerleri 1982); antegoniyal indeks (AI) = e (Ledgerton ve diğerleri 1999); mandibular oran (M/M) = c/a (Ortman ve ark. 1989)	32
Şekil 2.3. Mandibular Kortikal İndeks a) Mandibular kortikal indeks C1, b) Mandibular kortikal indeks C2, c) Mandibular kortikal indeks C3.....	33
Şekil 2.4. Mental indeks. Bir çizgi (b) mandibula alt sınırına teğettir ve başka bir çizgi birincisine diktir (a) ve mental foramen'in merkezinden geçer. Kortikal kemik kalınlığının ölçümü (mental indeks) yatay çizgi (c) boyunca yapılır.....	34
Şekil 2.5. Panoramik mandibular indeks. PMI superior (PMİS) (a) PMI inferior (PMİİ) (b).....	35
Şekil 2.6. Gonial indeks.....	36
Şekil 2.7. Antegoniyal indeks.....	36
Şekil 2.8. Mandelbrot kümesi.....	38
Şekil 2.9. Sierpinski üçgeni.....	38
Şekil 2.10. Koch kar tanesi.....	39
Şekil 2.11. Doğada fraktal örnekleri.....	39
Şekil 2.12. Tıp ve Biyolojide Fraktal Örnekleri.....	40
Şekil 3.1. Ektodermal Displazi tanılı hasta panoramik radyografisi.....	46
Şekil 3.2. Kontrol grubu sağlıklı hasta panoramik radyografisi.....	47
Şekil 3.3. Belirtilen ROI'lerin program üzerinde seçilmesi.....	49
Şekil 3.4. FB analiz aşamaları. (a) Duplike ROI görüntüsü (b) Bulanıklaştırma (c) Bulanık görüntünün orijinal görüntüden çıkarılması (d) 128 gri tonu ekleme (e) 128 eşik değeri ile iki renkli görüntüye dönüştürme (f) Aşındırma işlemi (g) Genişletme işlemi (h) Tersine çevirme işlemi (ı) Ana hatların iskeletsel olarak belirlenmesi	51
Şekil 3.5. Elde edilen değerlerin logaritmik ölçekte grafiği ile FB 'D' değeri.....	51
Şekil 3.6. ImageJ yazılımında FB kutu sayma sonuç penceresi.....	52

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2. 1. Ektodermal displazilerin yeni eklenen 15 sendromla güncellenmiş sınıflandırması	11
Tablo 2.2. Hali hazırda bilinen yollarda yer almayan genlerle ilişkili olan ve çoğunlukla ektodermal olmayan orijinli organları etkileyen veya ED'nin karmaşık bir sendromun sadece küçük bir parçası olduğu ED özelliklerine sahip sendromlar.....	12
Tablo 2.3. Ektodermal Displazi tedavisinde genel öneriler.....	21
Tablo 2.4. Mandibular İndeksler	31
Tablo 4.1 Gruplara göre demografik özelliklerin karşılaştırılması	53
Tablo 4.2. Sınıf içi korelasyon katsayıları	54
Tablo 4.3. MKİ ve gruplar arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	54
Tablo 4.4. Ortalama ve standart sapma değerleri.....	56
Tablo 4.5 Kondil, Angulus ve Interdental değişkenlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması..	57
Tablo 4.6 Sağ Kondil ve İnterdental FB değerlerinin var olan diş sayıları ile korelasyonu.....	57
Tablo 4.7 Sol Kondil ve İnterdental FB değerlerinin var olan diş sayıları ile korelasyonu.....	57

ÖZET

T.C. NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

Ektodermal Displazili Çocuklarda Mandibular İndeksler ve Fraktal Boyut Analizi
Kullanılarak Dental Panoramik Radyografi Üzerinden Kemik Yapısının Değerlendirilmesi

Müzeyyen Dilşah DEMİRAY
PEDODONTİ ANABİLİM DALI
Uzmanlık Tezi/KONYA-2024

Amaç: Ektodermal displazi (ED), embriyodaki ektodermden gelişen saç, tırnak, diş minesi ve cilt gibi ≥ 2 dokunun aplazisi veya displazisi ile karakterize nadir bir genetik hastalıktır. Hipodontinin ED vakalarının %80'inde ortaya çıktığı bilinmektedir. Özellikle, dişlerin doğuştan yokluğu, fonksiyonel uyarının eksikliğine neden olarak alveol kemiğinin atrofisine yol açar. Ayrıca, alveolar kemiğin büyümesindeki azalma, aşırı dar ve lingual olarak içbükey alveoler sırtlara, çenelerde dikey boyut kaybına ve sagittal yönde gelişimsel geriliğe neden olur. Son zamanlarda tercih edilen dental tedavi yöntemleri arasında implant destekli ya da geleneksel protetik tedaviler sıklıkla yer almaktadır. Çalışmamızda ektodermal displazi tanısı alan 4-15 yaşları arasındaki çocuk hastaların panoramik radyografileri üzerinden mandibular indeks ölçümleri ve Fraktal Boyut(FB) analizi yapılarak sağlıklı çocuklara göre kemik kalitesi, kortikal kemik miktarı ve kemik mikromimari yapısındaki benzerlik ve farklılıkların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal Metot: Çalışmamıza İtalya Ulusal Ektodermal Displazi Derneği (Associazione Nazionale Displasia Ectodermica, ANDE) ve Ektodermal Displazi Grubu Türkiye arşivinde bulunan hastaların ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı'na muayene veya tedavi amacıyla başvurmuş ektodermal displazili ve sağlıklı çocuklardan teşhis amacıyla alınmış 20 panoramik radyografi dahil edilmiştir. Yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 60 sağlıklı çocuğun radyografileri ile kontrol grubu oluşturulmuştur. Panoramik radyografiler üzerinden mandibular kortikal indeks hesaplaması ve fraktal analiz uygulanmıştır.

Bulgular: ED hastası çocuklarda C2 ve C3 tip MKİ görülme ihtimali sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Gruplara göre ortalama fraktal boyut (FB) değerleri arasında kondil bölgesinde hem sağ tarafta (0.019) hem sol tarafta (0.019), interdental bölgede sadece sağ tarafta (<0.001) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda, ektodermal displazili çocuk hastaların kemik yapısının sağlıklı çocuklardan farklı olduğunu, klinik hasta yönetimi sırasında özellikle protetik ve implant tedavilerinde bu farklılığın göz önünde bulundurulmasının klinisyenlere yardımcı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Ektodermal Displazi; Fraktal Analiz; Hipodonti; Kemik Mineral Yoğunluğu; Mandibular Kortikal İndeks,

ABSTRACT

NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY

FACULTY OF DENTISTRY

Evaluation of Bone Structure on Dental Panoramic Radiography Using Mandibular Indexes and Fractal Dimension Analysis in Children with Ectodermal Dysplasia

Müzeyyen Dilşah DEMİRAY

DEPARTMENT OF PEDIATRIC DENTISTRY

Specialization Thesis/KONYA-2024

Aim: Ectodermal dysplasia (ED) is a rare genetic disease characterized by aplasia or dysplasia of ≥ 2 tissues such as hair, nails, tooth enamel and skin that develop from the ectoderm in the embryo. Hypodontia is known to occur in 80% of ED cases. In particular, the congenital absence of teeth leads to atrophy of the alveolar bone, causing a lack of functional stimulation. In addition, the decrease in alveolar bone growth causes extremely narrow and lingually concave alveolar ridges, loss of vertical dimension in the jaws and developmental delay in the sagittal direction. Recently, implant-supported or traditional prosthetic treatments are frequently preferred among dental treatment methods. In our study, it was aimed to evaluate the similarities and differences in bone quality, cortical bone amount and bone microarchitecture compared to healthy children by performing mandibular index measurements and Fractal Dimension (FB) analysis on panoramic radiographs of pediatric patients between the ages of 4 and 15 diagnosed with ectodermal dysplasia.

Material Method: Our study included 20 panoramic radiographs taken for diagnostic purposes from patients with ectodermal dysplasia and healthy children who applied to the Department of Pediatric Dentistry, Faculty of Dentistry, Necmettin Erbakan University, and from the archives of the National Ectodermal Dysplasia Association of Italy (Associazione Nazionale Displasia Ectodermica, ANDE) and the Ectodermal Dysplasia Group Turkey, and from children with ectodermal dysplasia who applied for examination or treatment. A control group was formed with radiographs of 60 healthy children matched for age and gender. Mandibular cortical index calculation and fractal analysis were applied on the panoramic radiographs.

Results: The probability of C2 and C3 type MCI in children with ED was found to be significantly higher than in the healthy group ($p < 0.001$). A statistically significant difference was found between the mean fractal dimension (FB) values in the condyle region on the right side (0.019) and left side (0.019) and in the interdental region only on the right side (< 0.001).

Conclusion: Our study has shown that the bone structure of children with ectodermal dysplasia may be different from healthy children, and further studies are needed in a larger sample group to confirm this result.

Keywords: Bone Mineral Density; Ectodermal Dysplasia; Fractal Analysis; Hypodontia Mandibular Cortical Index

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Baş ve yüz, üç germ tabakasının (endoderm, ektoderm ve mezoderm) ve ayrıca dördüncü germ tabakası olarak adlandırılan kranial nöral kretin etkileşimleri yoluyla gelişir. Bir asırdan fazla süren deneysel embriyoloji ve genetik, her bir germ katmanından türetilen hücre tiplerinin inanılmaz çeşitliliğini, sinyal yollarını ve kraniofasiyal gelişimi koordine eden genleri ve bunlardaki değişikliklerin insan hastalıklarının ve omurgalı evriminin altında nasıl yattığını ortaya çıkardı. Ancak birçok hastalık ve konjenital anomali için nedensel genomik değişikliklere, özellikle de kodlamayan genomdaki değişikliklerin kraniofasiyal gen ekspresyonunu nasıl etkileyebileceğine dair eksik bir tabloya sahibiz (Tseng ve Crump 2023).

Ekleriyle birlikte deri, tüm yüksek organizmalarda önemli bir organdır. Kendini çevresel zorluklardan ayıran birincil engeli oluşturur. Bu kadar çok yönlü ve karmaşık yapının gelişimi, embriyonik dokunun ektodermal ve altta yatan (ekto) mezenkimal katmanları içinde ve arasında çeşitli genetik sinyal yollarının oldukça koordineli etkileşimini gerektirir. Bu sistemin herhangi bir bölümünde veya ektodermal yapıların gelişimi sırasında herhangi bir noktada meydana gelen bir arıza, ektodermal displazi sendromları olarak sınıflandırdığımız çeşitli fenotipik olarak farklı durumlara yol açabilir (Mues ve ark. 2009).

Ektodermal displazi (ED), embriyodaki ektodermden gelişen saç, tırnak, diş minesini ve cilt gibi ≥ 2 dokunun aplazisi veya displazisi ile karakterize nadir bir genetik hastalıktır (Baskan ve ark. 2006, Deshpande ve Kumar 2010). ED sendromu 10.000 doğumda 1 ila 100.000 doğumda 1 oranında görülür (Akleyin ve ark. 2024). ED'li hastaların klinik özellikleri arasında seyrek saç (trikodisplazi), anormal ter bezleri (dishidroze), konjenital diş eksiklikleri (hipodonti veya anodonti), anormal yağ bezleri (asteatoz), anormal tırnaklar (onikodisplazi), çıkıntılı dudaklar, çökmüş orta yüz, eyer şekilli burun köprüsü ve yaşlı bir yüz ifadesi yer alır (Akleyin ve ark. 2022). Embriyonik ektodermden türetilen diğer yapılar arasında meme bezi, tiroid bezi, timus, ön hipofiz, adrenal medulla, merkezi sinir sistemi, dış kulak, melanositler, kornea, konjonktiva, lakrimal bez ve gözyaşı kanalı bulunur (O'Connor ve ark. 2019).

Hipodontinin ED vakalarının %80'inde ortaya çıktığı bilinmektedir. Özellikle, dişlerin doğuştan yokluğu, fonksiyonel uyarının eksikliğine neden olarak alveol kemiğinin atrofisine yol açar (Sweeney ve ark. 2005). Ayrıca, alveolar kemiğin büyümesindeki azalma, aşırı dar ve lingual olarak içbükey alveoler sırtlara, çenelerde dikey boyut kaybına ve sagittal yönde gelişimsel geriliğe neden olur (Sweeney ve ark. 2005), (Wang ve ark. 2016).

Fraktal boyut (FD) analizi, bir görüntünün karmaşık yapısını çeşitli görüntü işleme prosedürleriyle basitleştirerek bir FD değerine dönüştürür (Sánchez ve Uzcátegui 2011). Kemik yapısı aynı zamanda fraktal özelliklere de sahiptir ve patolojik değişiklikleri değerlendirmek ve ergenlik büyüme ve olgunlaşma endekslerini belirlemek için FD analizi kullanılarak değerlendirilebilir (Jang ve ark. 2016, Kang ve ark. 2017, Zandieh ve ark. 2017).

Literatürde yapılan çalışmalarda fraktal analizin kemikteki yapısal değişiklikleri tespit edebilen, ekonomik, kolay uygulanabilir ve invaziv olmayan bir yöntem olduğu bildirilmektedir (Demirbaş ve ark. 2008).

ED gibi anadonti ve hipodontinin eşlik ettiği hasta gruplarında, diş eksiklikleri nedeniyle erken yaşta protez rehabilitasyonuna ihtiyaç vardır. Özellikle implant destekli protezler tedavi protokolünün bir parçası olarak düşünülebilir. Ancak çocukların doğuştan diş eksiklikleri, çenelerin gelişim durumu ve yaşları, implantların yerleştirilmesinde zorluk yaratmaktadır. Yapılan bir meta-analizde, ED'li vakalardaki 1472 implantın %23,9'u 17 yaş altı ED'li çocuklara yerleştirilmiş ve implantların %17,4'ü başarısız olmuştur (Chrcanovic 2018).

Diş hekimliğinde, ektodermal displazili hastaların kemik mineral yoğunluğunun (KMY) dikkate alınması, tedavi planlanmasında hekime yol gösterir ve hasta prognozu üzerinde olumlu bir etkiye neden olur. Literatürde ED hastalığına sahip çocuklarda panoramik radyografilerde mandibular indekslerin ve fraktal boyut analizinin birlikte uygulandığı herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda ektodermal displazi tanısı alan 4-15 yaşları arasındaki çocuk hastaların panoramik radyografileri üzerinden mandibular indeks ölçümleri ve Fraktal Boyut(FB) analizi

yapılarak sağlıklı çocuklara göre kemik kalitesi, kortikal kemik miktarı ve kemik mikromimari yapısındaki benzerlik ve farklılıkların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ektodermal Displazi

2.1.1. Ektoderm Tabakasının Gelişimi

Yumurtanın sperm ile döllemesinin ardından, tek hücreli zigot, iki hücreliden 16 hücreli bir morulaya dönüşene kadar blastomerlerin çoklu mitotik bölünmesine uğrar (Zhang ve Hiiragi 2018). Gebeliğin 1. haftasının sonunda başlayan rahim duvarına implantasyon sırasında, blastosistin iç hücre kütleğinde meydana gelen değişiklikler, iki katmandan oluşan iki tabakalı bir embriyonik disk üretir: epiblast (gelecekteki ektoderm), Amniyotik boşluk; ve yolk kesesine bakan hipoblast (gelecekteki endoderm)(Tortori-Donati ve ark. 2001). Bilaminar embriyonik diskin gelişimi, insan blastosistinin endoderm, mezoderm ve ektodermden oluşan çok katmanlı bir gastrulaya dönüşmesini içeren gelişimin 3. haftasındaki aşaması olan gastrulasyondan hemen önce gelir (Muhr ve ark. 2024).

Embriyolojide gastrulasyon, bir embriyonun erken gelişim sırasında bilaminar germinal diskten (hipoblast ve epiblast) trilaminar germinal diske (endoderm, mezoderm ve ektoderm) dönüştüğü bir süreçtir. Bu dönüşüm insan gebeliğinin üçüncü haftasında gerçekleşir. Bu süreç, 14. veya 15. günde, embriyonun dorsal yüzeyinin orta hattında primitif çizgi olarak adlandırılan kalınlaşmış bir epiblast şeridinin kaudal olarak görüldüğü zaman başlar (Tortori-Donati ve ark. 2001). Gastrulasyon daha sonra sistematik organogenezin başlangıcını işaret eden germ hücre katmanlarının oluşmasını sağlar (Muhr ve ark. 2024).

Gastrulasyon aşamasından kısa bir süre sonra nörolasyon süreci meydana gelecektir. Bu aşamada, mezodermal hücreler (gastrulasyonun orta tabakası) notokord'u oluşturacak ve nöral plakadaki üstteki ektodermal hücrelere, nöral tüpü oluşturmak üzere içe doğru katlanmaları için sinyal verecek ve birleşen uçlar, nöral tepeyi oluşturacaktır. Nöral tüp ve nöral tepe, üstteki ektodermin geri kalanından ayrılır. Nöral tüp merkezi sinir sistemi haline gelecektir. Nöral kret periferik sinir sistemini, enterik sinir sistemini, melanositleri, yüz kıkırdaklarını, odontoblastları, entero-kromaffin hücrelerini, spiral membranı ve daha fazlasını oluşturacaktır. İnvolut olmayı başaramayan ektoderm derinin epidermisini, saç, ekzokrin bezleri ve ön

hipofizi oluşturacaktır. Ayrıca doğru gelişme, üç katman arasındaki iletişimi gerektirmektedir (Ansari ve Pillarisetty 2023).

2.1.2 Ektodermal Displazinin Tanımı ve Tarihçesi

Ektodermal displazi (ED), çoğunlukla ektodermal dokuların ve bazen de gelişmekte olan embriyonun mezodermal dokularının displazisi ile karakterize edilen, nadir görülen, kalıtsal bozuklukların heterojen bir grubunu tanımlamak için kullanılan bir terimdir (Yavuz ve ark. 2006, Vieira ve ark. 2007, Varghese ve ark. 2011).

1994 yılında Freire-Maia tarafından tüm olası Mendel kalıtım tarzlarını içeren 117 olası ektodermal displazi çeşidi tanımlanmıştır (Hall 1994).

ED olarak sınıflandırılabilir durumun özelliklerini içeren ilk klinik rapor, 1792'de doğuştan saç ve diş eksikliği olan iki Yahudi erkek çocuğunu tanımlayan Danz'a aittir (Danz 1792). 1838'de Wedderburn, Charles Darwin'e yazdığı bir mektupta, 10 Hindu erkek aile üyesinden oluşan bir vakayı anlatan ektodermal displaziye belgeledi. 1848'de Thurnam 2 hipohidrotik form vakası bildirmiştir. Benzer vakalar sırasıyla 1883 ve 1886'da Guilford ve Hutchinson tarafından rapor edilmiştir (Deshmukh ve Prashanth 2012). “Ektodermal displazi” terimi, Weech tarafından 1929'da ortaya atılana kadar literatürde yer almıyordu (Weech 1929). Bu rapordan önce, hipotrikoz, hipodonti, onikodisplazi ve anhidrozlu hastalar “saç ve tırnak distrofisi”, “deri, saç ve dişlerin kusurlu gelişimi” ve “konjenital ektodermal defekt” gibi çeşitli terimler altında tanımlanmıştı. Weech tarafından ortaya atılan tanımlamayla ED'lerin bazı temel yönleri de belirlemiştir:

1. Bozuklukların çoğu ektodermal kökenli dokuları etkilemiş olmalıdır
2. Bu bozukluklar gelişimsel olmalıdır
3. Kalıtım nedensel bir rol oynamış olmalıdır (Weech 1929).

Weech raporunu 20'lerin sonlarında yayınladığında, aklında erkeklerde X'e bağlı anhidrotik form, Christ Siemens-Touraine sendromu (CST) veya hipohidrotik ED (HED) vardı ancak kadınlarda da rapor edildiğini belirtti; ayrıca bu katılım modelinin zaman zaman cinsiyetle bağlantılı olmayan bir özellik olarak miras alındığını da belirtti. o zamandan beri birçok klinisyen ED terimini CST sendromunu

ve HED'in otozomal resesif ve dominant formlarını tanımlamak için kullanmıştır (Ruggieri ve Pascual-Castroviejo 2008).

Benzer ancak çok az farklı anomali paternlerine sahip hastalarla ilgili daha fazla klinik rapor kaydedildikçe, “ektodermal displazi” terimi birçok farklı genetik varlığı kapsayacak şekilde genişletildi. Bu heterojenliği ve görülen semptomların çeşitliliğini özetlemek için Touraine “ektodermal polidisplazi” terimini önermiştir (Touraine 1936). Bunu kısa süre sonra daha resmi sınıflandırma girişimleri izledi; başlangıçta koşullar hidrotik veya anhidrotik olarak sınıflandırılmıştı, ancak bu basit sınıflandırma ED'nin çeşitli formlarıyla ilişkili tırnak, saç ve diş anomalilerinin karmaşıklığını yansıtmada başarısız oldu (O'Connor ve ark. 2019).

2.1.3 Ektodermal Displazinin Teşhis Yöntemleri

Ektodermal displazi (ED) için mevcut tanı yöntemleri, klinik muayene, genetik testler ve bazen doğum öncesi taramanın bir kombinasyonunu içerir. Ektodermal displazinin (ED) tipik fenotipik özelliklerini gösteren bir hasta, ilk önce terleme, saç/tırnak ve diş anormalliklerinin varlığı/yokluğuna özel önem verilerek klinik olarak değerlendirilir. Her ne kadar öncelikli olarak klinik olarak teşhis edilse de spesifik sendromun/alt tipin ileri tanısı bir dizi araştırmayı gerektirir; örneğin, hipohidrotik ED hastasındaki bir trikogram, hidrotik varyantta bulunmayan barkod saçını gösterir. Genellikle gereksiz olmasına rağmen, bir deri biyopsisi, hipohidrotik ED vakalarında ekrin yapıların olmadığını veya hidrotik ED durumunda ekrin siringofibroadenomatosis olduğunu gösterir. Ekstremitelerin röntgeni gibi diğer araştırmalar ED varyantlarının teşhisinde yardımcı olabilir (Baskan ve ark. 2006).

Klinik Tanı

Klinik tanı genellikle hastanın fiziksel belirti ve semptomlarına dayanarak bir doktor veya diş hekimi tarafından yapılır. Yaygın göstergeler arasında dişler, saç, tırnaklar ve ter bezlerindeki anormallikler bulunur. Örneğin, eksik veya form bozukluğu olan dişler genellikle bir diş hekimi tarafından ilk teşhise yol açar. Doktorlar ayrıca aile öyküsünü de dikkate alır ve ektrodaktili (el malformasyonları) veya boy kısalığı gibi diğer ektodermal olmayan anormallikleri de arayabilir .

Genetik Test

Genetik test, klinik tanının doğrulanmasının kritik bir bileşenidir. ED'nin birçok türü olduğundan, genetik testler bu bozuklukla ilişkili olduğu bilinen spesifik genleri hedef alır. Bu doğrulama, kalıtım modelini anlamak ve aile içindeki taşıyıcıları belirlemek için gereklidir. ED'nin tüm türleri tek bir testle tanımlanamasa da hedefe yönelik genetik testler birçok şüpheli vakayı doğrulayabilir.

Tanı Tekniklerindeki Gelişmeler

Moleküler genetikteki son gelişmeler ED'nin sınıflandırılmasını ve tanısını iyileştirmiştir. Örneğin, moleküler yola dayalı sınıflandırma, farklı ED alt tiplerinin spesifik genetik temellerinin belirlenmesine yardımcı olarak daha kesin teşhisleri ve potansiyel hedefe yönelik tedavileri kolaylaştırır (Peschel ve ark. 2022).

Doğum Öncesi Tanı

Ailede ED öyküsünün olduğu bilinen durumlarda doğum öncesi tanı yapılabilir. Bu, fetusteki ED'nin genetik belirteçlerinin test edilmesini içerir. Son çalışmalar, X'e bağlı hipohidrotik ektodermal displazili (XLHED) fetüslere ektodisplazin A1'in (EDA1) uygulanması gibi doğum öncesi tedaviler için ümit verici sonuçlar göstermiştir. Bu tedavi, rahim içinde uygulandığında ter bezlerinin ve diğer ektodermal yapıların gelişiminde iyileşmeler göstermiştir (Schneider ve ark. 2023).

Gelecekteki Yönlendirmeler

Devam eden araştırmalar tanısal doğruluğun artırılmasına ve yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine odaklanmaktadır. Örneğin, ED ile ilişkili dış ve dermatolojik sorunları ele almak için yeni biyomateryaller ve rejeneratif tedaviler araştırılmaktadır. Bu ilerlemeler yalnızca semptomları daha iyi yönetmekle kalmayıp, aynı zamanda bozukluğun belirli yönlerini potansiyel olarak tedavi etme vaadini de taşıyor (Peschel ve ark. 2022, Schneider 2022).

2.1.4 Ektodermal Displazinin Etiyolojisi, Patogenezi

Ektodermal displaziler, değişken kalıtım tarzına sahip tek gen bozukluklarıdır. Ektodermal yapıların indüksiyonu ve gelişiminde rol oynayan hücre sinyalleme süreçlerindeki mutasyonlar ve bunların mezodermal yapılarla etkileşimleri, ektodermal displazilerin klinik belirtilerinin merkezinde yer alır. Örneğin, ektodisplazin sinyal iletim yolunu etkileyen genlerdeki spontan mutasyonlar, sinyal hatalarına neden olur. Bu, epidermal uzantıların aplazisi, hipoplazisi veya displazisi ile sonuçlanır. Bu klasik olarak hipohidroz ektodermal displazide görülür (Deshmukh ve Prashanth 2012, Khan ve ark. 2020, Noriega-Juárez ve ark. 2020).

EDA, EDAR ve EDARADD genleri, embriyonik gelişim sırasında birlikte çalışan proteinlerin (ektodisplazin A) yapımı için talimatlar sağlar. Ektodisplazin A, iki hücre katmanı, ektoderm ve mezoderm arasındaki etkileşim için kritik olan sinyal yolunun bir parçasını oluşturur. Erken embriyoda bu hücre katmanları birçok vücut organı ve dokusunun temelini oluşturur. Ektoderm-mezoderm etkileşimleri, cilt, saç, tırnaklar, dişler ve ter bezleri dahil olmak üzere ektodermden kaynaklanan çeşitli yapıların oluşumu için gereklidir. EDA, EDAR veya EDARADD genindeki mutasyonlar, kusurlu ektodisplazin A oluşumuna neden olur, böylece ektoderm ile mezoderm arasındaki normal etkileşimler engellenir ve dolayısıyla saç, ter bezleri ve dişlerin normal gelişimi bozulur (Wright ve ark. 2019).

EDA Geni

X bağlantılı hipohidrotik ektodermal displazi (XLHED), EDA genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. EDA, ektodisplazin A (EDA) proteini üretir ve bu protein, ter bezlerinin, dişlerin ve saçın normal gelişimi için kritiktir. Mutasyonlar, EDA'nın fonksiyonunu bozarak bu yapıların gelişimini engeller (Wohlfart ve ark. 2020).

WNT10A Geni

WNT10A genindeki mutasyonlar, ED'nin başka bir yaygın nedenidir. Bu gen, hücre sinyal yollarında kritik rol oynayan bir protein üretir. WNT10A'daki mutasyonlar, özellikle diş gelişimini etkileyerek diş eksikliğine (agenesis) yol açar. WNT10A ve EDA genlerindeki bileşik heterozigot mutasyonlar, daha şiddetli fenotiplere neden olabilir (Liu ve ark. 2024).

Diğer Genetik Yollar

ED'nin etiolojisinde diğer genetik yollar da rol oynar. Örneğin, TP63, IKBKG ve EDAR genlerindeki mutasyonlar, farklı ED alt tiplerinin gelişimine katkıda bulunur. Bu genetik yollar, saç folikülleri, diş tomurcukları ve ter bezleri gibi ektodermal yapıların gelişiminde kritik rol oynar (Peschel ve ark. 2022).

2.1.5. Ektodermal Displazinin Sınıflandırması ve Epidemiyolojisi

Tarihsel olarak ektodermal displazi (ED) olarak sınıflandırılan kalıtsal durumlar, genetik nedenleri ve klinik fenotipleri bakımından heterojendir. Birleştirici bir özellik, ED koşullarının tamamının, ektodermal kökenli dokuların genetik olarak belirlenmiş gelişimsel kusurları olmasıdır. ED'ler için ilk sınıflandırma sistemleri moleküler genetikten önceydi ve fenotipik özelliklere ve kalıtım moduna göre kategorize edildi ve gruplandırıldı. En yaygın olarak bilinen bu tür nozoloji, 1970'lerde Dr. Newton Freire-Maia ve Pinheiro tarafından geliştirildi (MAIA ve PINHEIRO, Freire-Maia 1971, Freire-Maia 1977, Freire-Maia ve Pinheiro 1988) ve saç, diş, tırnak ve/veya ter bezlerini içeren "klasik belirtilere" sahip koşulları içeriyordu. Bu sınıflamada; Grup A (saç, diş, tırnak ve ter bezlerinde en az ikisinin etkilendiği durumlar) ve Grup B (saç, diş, tırnak ve ter bezlerinden birini ve ektodermal kökenli en az bir başka dokuyu (örneğin meme bezi) etkileyen durumlar) olarak alt bölümlere ayrılmıştır. Freire-Maia sınıflandırma sistemi, bu farklı koşullara ilişkin anlayışımızı geliştiren ve etkilenen bireylerin en iyi şekilde nasıl yönetilebileceğine dair değerli bilgiler sağlayan güçlü bir temel görevi görmektedir (Itin ve Fistarol 2004).

Ektodermal displazilerin yeni eklenen 15 sendromla beraber uluslararası bir danışma grubunun Haziran 2022'de (Paris) yaptığı toplantıda fikir birliğine varılarak, şu anda bilinen tüm ED'lerin bulunduğu güncellenmiş sınıflandırması aşağıdaki Tablo 2.1.'de listelenmiştir. Hali hazırda bilinen yollarda yer almayan genlerle ilişkili olan ve çoğunlukla ektodermal olmayan orijinli organları etkileyen veya ED'nin karmaşık bir sendromun sadece küçük bir parçası olduğu ED özelliklerine sahip sendromlar ise Tablo 2.2.'de listelenmiştir (Peschel ve ark. 2022).

Ektodermal displazinin (ED) uluslararası prevalansı yaklaşık 10.000 doğumda 7'dir. En yaygın varyant, yalnızca erkeklerde görülen tam gelişmiş ekspresyonla genellikle X'e bağlı olan hipohidrotik ED'dir (Majmundar ve Baxi 2024).

Affected Gene(s)	Disease(s)/Syndrome(s)—Previously Suggested Nomenclature	OMIM No.	Hypo-dontia	Hair Phenotypic Features	Glandular	Additional Symptoms
EDA-NFκB pathway	EDA Ectodermal dysplasia 1, hypohidrotic, X-linked (Christ-Siemens-Touraine syndrome, XLHED)	305100	•	•	•	
	EDAR Ectodermal dysplasia 10A and 10B, AD and AR (ECTD10A, B)	129490, 224900	•	•	•	
	EDARADD Ectodermal dysplasia 11A and 11B, AD and AR (ECTD11A, B)	614940, 614941	•	•	•	
	IKBK Incontinentia pigmenti (IP)	308300	•	•	•	
	IKBK Ectodermal dysplasia and immunodeficiency 1, AD and AR (EDAID1)	300291, 300301	•	•	•	
	CHUK Cocoon syndrome	613630	•	•	•	•
	NFKB1A Ectodermal dysplasia and immunodeficiency 2 (EDAID2)	612132	•	•	•	
	PRKD1 Congenital heart defects and ectodermal dysplasia (CHDED)	617364	•	•	•	•
	TRAF6 Hidrotic form of ectodermal dysplasia, not yet OMIM-listed ¹	602355	•	•	•	
	PORCN Focal dermal hypoplasia (FDH) or Goltz-Gorlin syndrome	305600	•	•	•	•
WNT pathway	TWIST2 Focal facial dysplasia 3/Ablepharon-macrostomia syndrome (AMS)	136500, 200110	•	•	•	•
	WNT10A Odonto-onycho-dermal dysplasia (OODD)/Schöpf-Schulz-Passarge syndrome (SSPS)	257980, 224750	•	•	•	
	KREMEN1 Ectodermal dysplasia 13, hair/tooth type (ECTD13)	617392	•	•	•	
	TBX3 Ulnar-mammary syndrome (UMS)	181450	•	•	•	•
	LEFT Ectodermal dysplasia with or without hypohidrosis, not yet OMIM-listed ²	153245	•	•	•	
	LRP6 Ectodermal dysplasia with or without hypohidrosis, not yet OMIM-listed ³	(603507) *	•	•	•	
	MSX1 Ectodermal dysplasia 3, Witkop type (ECTD3 or Witkop syndrome)	189500	•	•	•	•
	TP63 Acro-dermato-ungual-lacrimal-tooth syndrome (ADULT)	103285	•	•	•	
	TP63 Ectodactyly ectodermal dysplasia-cleft lip/palate syndrome (EEC)	604292	•	•	•	•
	TP63 Limb-mammary syndrome (LMS)	603543	•	•	•	•
p63 pathway	TP63 Ankyloblepharon-ectodermal defects-cleft lip/palate (AEC/Rapp-Hodgkin syndrome)	106260, 129400	•	•	•	•
	CDH3 Ectodermal dysplasia, ectodactyly, macular dystrophy syndrome (EEMS)	225280	•	•	•	•
	KDF1 Ectodermal dysplasia 12, hypohidrotic/hair/tooth/nail type (ECTD12)	617337	•	•	•	
	DLX3 Tricho-dento-osseous syndrome (TDO)	190320	•	•	•	
	RIPK4 Curly hair-ankyloblepharon-nail dysplasia syndrome (CHANDS)/complex lethal subtype known as Bartoskas-Papas syndrome 1 (BPS1)	214350, 263650	•	•	•	•
Structure group	Disease(s)/Syndrome(s)—Previously Suggested Nomenclature	OMIM No.	Hypo-dontia	Hair Phenotypic Features	Glandular	Additional Symptoms
	PKP1 Ectodermal dysplasia-skin fragility syndrome (EDSFS)	604536	•	•	•	•
	GRHL2 Ectodermal dysplasia-short stature syndrome (ECTDS)	616029	•	•	•	•
	PVRL1 Cleft lip/palate-ectodermal dysplasia syndrome (CLPED1)	225060	•	•	•	•
	PVRL4 Ectodermal dysplasia-syndactyly syndrome 1 (EDSS1)	613573	•	•	•	•
	KRT74 Ectodermal dysplasia 7, hair/nail type (ECTD7)	614929	•	•	•	
	KRT85 Ectodermal dysplasia 4, hair/nail type (ECTD4)	602032	•	•	•	
	GJB2 Keratitis-ichthyosis-deafness syndrome, AD (KID)	148210	•	•	•	•
	GJA1 Oculo-dento-digital dysplasia (ODDD, ODDR)	164200, 257850	•	•	•	•
	GJB6 Clouston syndrome or ectodermal dysplasia 2, Clouston type (ECTD2)	129500	•	•	•	
Others	TSPEAR Ectodermal dysplasia 14, hair/tooth type with or without hypohidrosis (ECTD14)	618180	•	•	•	
	HOXC13 Ectodermal dysplasia 9, hair/nail type (ECTD9)	614931	•	•	•	
	CST6 Ectodermal dysplasia 1, hypohidrotic/hair type (ECTD15)	618535	•	•	•	•
	AP1B1 Keratitis-ichthyosis-deafness syndrome, AR (KIDAR)	242150	•	•	•	
	TRPS1 Trichorhinophalangeal syndrome, type I (TRPS1) or type III (TRPS3)	190350, 190351	•	•	•	•
	TRPS1 + EXT1 Trichorhinophalangeal syndrome, type II (TRPS2)	150230	•	•	•	•

Tablo 2. 1 Ektodermal displazilerin yeni eklenen 15 sendromla güncellenmiş sınıflandırması.

Affected Gene(s)	Syndrome(s) with a Partial Ectodermal Dysplasia-Like Phenotype but Classified Elsewhere	OMIM No.	Hypodontia	Hair	Nail	Glandular Phenotypic Features	Additional Symptoms
CDH1, CTNND1	Blepharochelodonic syndrome 1/Blepharochelodonic syndrome 2 (BCDS1/BCDS2)	119580, 617681	•	•			•
IFT43, -52, -122, -140 WDR19, -35	Cranioectodermal dysplasia, types 1-4 (CED) or Sensenbrenner syndrome	218330	•	•	•		•
EVC, EVC2	Ellis-van Creveld syndrome (EVC)	225500	•	•	•		•
EVC, EVC2	Weyers acrofacial dysostosis (WAD)	193530	•	•	•		•
KCTD1	Scalp-ear-nipple syndrome (SENS)	181270	•	•	•	•	•
SOX9-CN/2 *	Cooks syndrome	106995		•	•	•	•
ANTXR1	Growth retardation, alopecia, pseudoanodontia, and optic atrophy syndrome (GAPO)	230740	•	•	•	•	•
SMARCA4	Huriez syndrome/Basan syndrome	181600, 129200		•		•	
DSP	Carvajal syndrome (DCWHK)	605676	•	•	•		•
KRT14	Dermatopathia pigmentosa reticularis (DPR)/Naegeli syndrome (NFIS)	125595, 161000	•	•	•	•	
KRT16, -17	Pachyonychia congenita 1/Pachyonychia congenita 2 (PCI/PC2)	167200, 167210	•	•	•	•	
ARID1A, -1B SMARCA4, -B1, -E1	Coffin-Siris syndrome (CSS)	135900	•	•	•		•
ATP6V1B2	Deafness, congenital, and onychodystrophy, AD (DDOD)	124480	•		•		•
TBC1D24	Deafness, onycho- and osteodystrophy, mental retardation, and seizures syndrome	220500	•		•		•
SLC25A24	Gorlin-Chaudhry-Moss syndrome (FPS)	612289	•	•	•		•
PEX1, PEX6	Heimler syndrome 1 (HMLR1)/Heimler syndrome 2 (HMLR2)	234580, 616617	•		•		•
UBR1	Johanson-Blizzard syndrome (JBS)	243800	•	•			•
FGFR3, -2 FGF10	Lacrimal-auriculo-dento-digital syndrome (LADD)	149730	•		•		•
SREBF1	Mucoepithelial dysplasia, hereditary (HMD)	158310		•	•		
HEPHL1	Pili torti and developmental delay (HIDD)	261990		•	•		•
KRT81, -83, -86, DSC4	Monilethrix (MNLX)	158000		•	•		
RODGI	Kohlschütter-Tönz syndrome	226750	•	•			•
INSR	Pineal hyperplasia, insulin-resistant diabetes mellitus, and somatic abnormalities	262190	•	•		•	•
CTSK	Pycnodysostosis (PKND)	265800	•		•		•
SETBP1	Schinzel-Giedion midface retraction syndrome (SGS)	269150	•	•	•		•

Tablo 2.2. Hali hazırda bilinen yollarda yer almayan genlerle ilişkili olan ve çoğunlukla ektodermal olmayan orijinli organları etkileyen veya ED'nin karmaşık bir sendromun sadece küçük bir parçası olduğu ED özelliklerine sahip sendromlar.

2.1.6 Ektodermal Displazide Etkilenen Yapılar ve Semptomları

Belirgin kutanöz özellikler gösteren ektodermal displazilerin (ED) başlıca alt tiplerinin klinik özellikleri aşağıda ele alınmıştır.

Hipohidrotik Ektodermal Displazi: En yaygın form olan X'e bağlı hipohidrotik ED, terleme yetersizliği ile birlikte bir saç ve diş anomalileri ile birlikte ortaya çıkar. Etkilenen yenidoğanlarda belirgin pullanma ile birlikte kollodion benzeri bir zar görülür. Saçlar açık kahverengi pigmentasyon ile seyrek ve ya yoktur. Etkilenen bebeklerde klinik olarak yaşamın ilk birkaç saati kadar erken bir zamanda bilinmeyen kökenli ateş ve hipertermi görülür. Terleme yetersizliği vücut sıcaklığının yükselmesine ve hipertermi gelişmesine neden olur. Genel olarak, ısı toleransı öyküsü karakteristiktir ancak zorunlu değildir. Ekrin bezlerin olmaması nedeniyle dermatogliklerdeki bozukluk sonucu cilt pürüzsüz görünür. Yüz dismorfizmi tanınan bir özelliktir. Periorbital kırışıklık, yüzde sebace hiperplazi, eğer burun, tamamen dışa dönük dudaklar ve belirgin frontal çıkıntı yüz görünümünü karakterize eder. Dişler genellikle çivi şeklindedir ve sayıları azdır. Bazal salgılar ve kulak kiri viskoz ve tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarına yol açar. Atopik egzama yaygın bir komorbiditedir. İlişkili özellikler arasında ses kısıklığı, gastroözofageal reflü ve tek taraflı veya iki taraflı meme aplazisi/hipoplazisi bulunur. Yukarıdaki özelliklerin tümü ağırlıklı olarak erkeklerde gözlenir. Kadın hastalar taşıyıcı durum nedeniyle sınırlı klinik dağılıma hatta tam gelişmiş bir hastalığa kadar değişen klinik özellikler gösterir. Bu değişkenlik X inaktivasyonunun rastgele doğasından kaynaklanır. Bu hastaların bir alt kümesi hipogamaglobulinemi ve otoimmün sitopeniler şeklinde immün yetmezlik ile ortaya çıkar. Bu hastalarda terlemedeki azalma nispeten daha hafiftir. Eritrodermi, seboreik dermatit ve intertrigo şeklinde cilt belirtileri yaygındır. Tırnaklar hipohidrotik ED'de etkilenmez (Wright ve ark. 1993, Reyes-Real ve ark. 2018).

Hidrotik Ektodermal Displazi: Clouston sendromu olarak da bilinir. Bu durum birincil olarak saç ve tırnakları etkilerken, dişler ve ekrin ter bezleri korunur. Saç ve tırnak değişiklikleri erken bebeklikte ortaya çıkar ve zamanla ilerler. Saçlar tel gibi, kırılabilir ve seyrek. Yama şeklinde alopesi yaygın bir özelliktir. Tırnaklar süt beyazıdır ve bebeklik döneminde küçüktür ve yaşla birlikte tırnak plağında ilerleyici kalınlaşma gösterir, en sonunda tırnak yatağının distal ucundan ayrılma ile sonuçlanır.

Palmo-plantar keratoderma belirgin bir özelliktir. Avuç içleri ve ayak tabanları, dorsal yüzünde Arnavut kaldırımı benzeri bir desenle benekli hiperkeratoz gösterir. Oral lökoplaki gözlemlenmiştir. Kırpıkların seyrekliği, tekrarlayan konjonktivit ve blefarit ataklarına yatkınlık yaratır (Ando ve ark. 1988, Mellerio ve Greenblatt 1993, Tape ve Tye 1995).

Wiktop Diş ve Tırnak Sendromu: Etkilenen bireylerde yavaş büyüyen ince, kırılğan tırnak plakaları görülür. Koilonychia(kaşık tırnak) doğumdan itibaren belirgin olabilir ve bu durum yaşla birlikte ilerleme eğilimindedir. Tırnak anormallikleri genellikle ayak tırnaklarını içerir. Hem süt hem de daimi dişlenme etkilenir. Süt dişleri konik veya normal olabilir ve uzun süreli persiste kalırlar. Daimi dişlenme kısmen veya tamamen olmayabilir, özellikle mandibular anterior dişlerin, maksiller kanin dişlerin ve ikinci molar dişlerin eksikliği sıklıkla görülür (Wicomb ve ark. 2004).

Yukarıda belirtilen üç bozukluk geleneksel olarak klasik ektodermal displaziler olarak tanımlanmıştır.

Ankiloblefaron-Ektodermal Defektler-Dudak/Damak Yarıkları Sendromu: Hay-Wells sendromu olarak da bilinir. Klinik özellikler doğumdan itibaren belirgindir. Soyulan deri ve altta yatan erozyonlarla klasik eritrodermik görünüm yaygındır ve akut deri yetmezliği nedeniyle potansiyel olarak ölümcül enfeksiyonlara neden olur. Saç derisi her zaman kronik erosif dermatit, yamalı alopesi ve tel gibi saç şeklinde etkilenir; pili-torti gibi saç anomalileri hiperkonveksiteden anonişiye kadar değişir. Terleme azalabilir ve sonuçta termal intolerans ortaya çıkabilir. Diş anormallikleri arasında hipodonti ve konik dişler bulunur. Bu sendromu diğer varyantlardan ayıran ek özellikler arasında hiper granülasyon dokusu oluşumu, tekrarlayan deri enfeksiyonları, omuzların ve üst gövdenin elek şeklinde ve yıldız şeklinde skarlaşması ve intertriginöz bölgelerin retiküle pigmentasyonu bulunur. Göz kapakları arasında, cerrahi düzeltme gerektirebilecek veya kendiliğinden çözülebilecek, doğuştan doku şeritleri, ankiloblefaron adnatum filiform olarak da bilinir, gözlenir. Lakrimal kanal atrezisi oluşabilir. Dış kulak malformasyonu görülebilir. AEC'li hastaların hemen hemen hepsinde, dudak yarığı olan veya olmayan yarık damak görülür. Çoğu hastada, gelişme geriliğine neden olan gastroözofageal reflü bulunur ve gastrostomi yerleştirilmesini gerektirecek kadar şiddetlidir.

Hipospadias, fazladan meme uçları ve uzuv anormallikleri diğer ilişkili özelliklerdir (Cole ve ark. 2009, Julapalli ve ark. 2009).

2.1.6.1 Dişler

Hipodonti, Oligodonti, Anodonti: Diş eksiklikleri yaygındır. Özellikle kesici ve köpek dişlerinde eksiklik görülür.

Anormal Diş Morfolojisi: Dişler küçük, konik veya peg şeklinde olabilir.

Mine Hipoplazisi: Dişlerin dış tabakasında yapısal bozukluklar görülebilir.

Anodonti, dişlerin tamamen yok olmasıdır. Hipodonti, altıdan az dişin gelişmemesi olarak tanımlanır ve oligodonti, altı veya daha fazla dişin gelişmemesi olarak tanımlanır.

Anodonti, hipodonti ve oligodonti aynı etiyolojiye sahip olsa da her birinin fenotipik görünümü altta yatan etiyolojinin şiddetine bağlıdır. Dişlerin gelişmemesi için önerilen etiyoloji, sendromik olmayan vakalarda 15 nedensel genle ilişkilendirilmiştir (Yu ve ark. 2019). Sendromik hipodonti terimi, diş agenezisinin ektodermal displazide görüldüğü gibi bir sendromla ilişkili olduğu durumlarda kullanılır (Al-Ani ve ark. 2017, Wright ve ark. 2019).

X'e bağlı, otozomal dominant ve resesif HED olgularında görülen dental anomaliler, dişlerin tamamen yokluğundan seyrek ve anormal şekilli dişlere kadar değişkenlik gösterebilmektedir. Dişlenme gecikir ve çıkan dişler boyut açısından normalden daha küçük olma eğilimindedir, buna bağlı geniş aralıklıdır ve sıklıkla konik veya çivi formdadır. Hem süt dişleri hem de kalıcı dişler etkilenir. Hipodontiye bağlı olarak alveoler prosesler hipoplastiktir, bu da dolgun, dışa dönük dudaklara yol açar (O'Connor ve ark. 2019).

X'e bağlı Hipohidrotik Ektodermal Displazi(HED)'nin zorunlu kadın taşıyıcılarının yaklaşık %80'inde kalıcı dişlerin olmaması ve küçük veya çivi şeklinde dişlerin görülmesi gibi farklı diş anormallikleri gözlenmiştir (Clarke ve ark. 1987).

Birçok gen, sendromlarla ilişkili değişikliklere sahip olabilirken, bazı genler yalnızca bir ektodermal dokudaki değişikliklerle ilişkilidir. Bunun örnekleri arasında, diş eksikliğine neden olan ancak ED'nin başka fenotipik özelliklerine neden

olmayan *EDA* ve *WNT10A* genleri gösterilebilir. Bu genler ektodermal dokuların oluşumunda görev aldığı gibi ED'lerde etkilenen genlerin çoğu ile ortak yolları kullandığı da bilinmektedir (Wright ve ark. 2019).

Ankiloblefaron-Ektodermal Defektler-Yarık Dudak / Damak Sendromunda (Hay–Wells Sendromu) hipodonti yaygındır. Mevcut dişler sıklıkla küçük, koniktir ve mine hipoplazisine sekonder beyaz veya sarı lekelerle birlikte renk değişimleri mevcuttur (Farrington ve Lausten 2009). Maksiller ve mandibular daimi birinci molar dişler mevcut kalıcı dişler arasında en muhtemel olanlardır, buna karşılık maksiller anterior ve kaninler muhtemel alveoler yarıktan ötürü sıklıkla eksik olma eğilimindedir (Farrington ve Lausten 2009).

2.1.6.2. Saçlar

Hipotrikoz: Saçların seyrek ve ince olması.

Alopecia: Saçların tamamen dökülmesi veya hiç çıkmaması.

Kırılgan Saçlar: Saçlar kolayca kırılabilir ve dökülebilir.

Saç, diğer ektodermal dokularla ortak bir gelişim yolunu paylaşan bir deri uzantısıdır. İnsan saçı, olası altta yatan metabolik veya genetik sendromların önemli bir fenotipik göstergesidir.

Genetik saç bozuklukları hem yetişkinlerde hem de çocuklarda şiddetli alopesiye neden olabilir ve ara sıra bir multisistem sendromunun parçası olarak ortaya çıkabilir. Bu nedenle, bu genetik bozuklukların tanısı yalnızca uygun tedavinin başlatılması için değil, aynı zamanda ilişkili diğer ektodermal anomalilerin tespiti ve uygun genetik danışmanlık için de önemlidir. Etkilenen çocuklar ve ebeveynleri genellikle bu tür durumlardan psikolojik olarak etkilenir (Ahmed ve ark. 2019).

Salgılanan ektodisplasin A (EDA), tümör nekroz faktörü (TNF) süper ailesinin belirgin bir üyesidir ve gelişim sırasında deri eklerinin oluşumu için kritik öneme sahiptir (Kowalczyk-Quintas ve Schneider 2014, Cai ve ark. 2021). EDA sinyalleme, esas olarak balıktan insana kadar omurgalıların deri ekleriyle sınırlı benzersiz bir TNF ligand-reseptör-adaptör protein kompleksi oluşturan EDA, EDAR ve EDARADD tarafından kontrol edilir (Lefebvre ve Mikkola 2014). İnsanlarda, bu üç genin herhangi birindeki mutasyonlar, saç kökleri, tırnaklar, dişler ve ekrin ter bezleri ve Meibomian

bezleri dahil olmak üzere bir veya daha fazla deri ekinin eksikliği veya malformasyonu ile karakterize edilen ektodermal displaziye (ED) yol açar (Khan ve ark. 2020).

Saç, ektodermal displazilerden en sık etkilenen ektir (Visinoni ve ark. 2009) ve alopesi ve hipotrikozis belirtileri gösterir. Ektodermal displazideki yaygın trikoskopik bulgular arasında tek bir saç bulunan foliküler üniteler, saç shaftı pigmentasyonundaki anormallikler, pili torti, trikoşizis, pili kanalikülleri, trikoreksis nodosa ve psödomoniletriiks bulunur (Rakowska ve ark. 2015). Saç derisi kılları ince, seyrek, yavaş büyüyen ve hafif pigmentlidir, ancak sekonder cinsiyet kılları normal olabilir (Wright ve ark. 1993). HED'li 22 hastanın mikroskopik saç analizinde, araştırmacılar normal kontrollerle karşılaştırıldığında değişken shaft kalınlığı, trikoreksis nodosa ve pili torti insidansının arttığını bulmuştur (Rouse ve ark. 2004). HED'li 12 hastadan oluşan kontrol eşleştirilmiş bir grupta fototrikogram analizi, terminal kıl sayısının önemli ölçüde azaldığını, foliküler ünite sayısının azaldığını, foliküler ünite başına kıl sayısının azaldığını, terminal kıl genişliğinin azaldığını ve kıl büyüme hızının azaldığını göstermiştir (Jones ve ark. 2013).

2.1.6.3. Tırnaklar

Tırnak Distrofisi: Tırnakların kalınlaşması, kırılğan olması veya anormal şekillerde büyümesi.

Onikoliz: Tırnakların yataktan ayrılması.

Tırnak Kaybı: Tırnakların tamamen dökülmesi.

El ve ayak tırnakları yaklaşık olarak gebeliğin 10. haftasında gelişmeye başlar. Tırnak deformiteleri birçok hastalığın belirtisi olabileceği gibi, çevresel faktörlerin etkisiyle de yapısal değişikliklere uğrayabilir (de Berker 2013). Ektodermal Displazi (ED) durumunda tırnaklar kırılğan, ince, distrofik, hiperkonveks ve anormal keratinize olabilir (Majmundar ve Baxi 2024). Ayrıca, Ektrodaktili-Ektodermal Displazi-Klefting Sendromu (EEC) vakalarında, tırnaklardaki bu değişikliklerin yanı sıra el ve ayak parmaklarında sayısal anomaliler de görülebilir (Sutton ve van Bokhoven 1993).

2.1.6.4. Ter Bezleri

Hipohidroz: Azalmış terleme.

Anhidroz: Terlemenin tamamen olmaması, vücut ısısının düzenlenmesini zorlaştırır.

Hiperhidroz: Aşırı terleme (nadiren görülür).

Derinin uzantıları olan ter bezleri ekrin ve apokrin olmak üzere iki çeşittir. Ekrin ve apokrin bezleri dermiste bulunur ve salgı hücrelerinden ve içine materyal salgılayan merkezi bir lümeninden oluşur. Tipik olarak, ekrin bezleri doğrudan cilt yüzeyine açılırken, apokrin bezleri ilişkili kıl foliküllerine açılır. Bu nedenle, ekrin bezleri insan vücudunun hemen hemen her yerinde bulunabilir ve en yüksek konsantrasyon avuç içlerinde ve ayak tabanlarında bulunur (Patel ve ark. 2024).

Ekrin bezleri embriyonik ektodermden türemiştir. Bu bezler, gebeliğin dördüncü ayı civarında palmoplantar deride oluşur ve yaklaşık bir ay sonra vücudun geri kalanında gelişir. Ekrin bezleri doğum zamanına kadar tamamen oluşmuştur (Hodge ve ark. 2024).

Ekrin ter bezleri buharlaşmalı ısı kaybı yoluyla bir termoregülasyon işlevi görür. Vücudun iç sıcaklığı yükseldiğinde, ter bezleri cildin yüzeyine su salar. Orada, su hızla buharlaşır ve ardından cildi ve altındaki kanı soğutur; bu, insanlarda termoregülasyonun en etkili yoludur. Ekrin ter bezleri ayrıca iyon ve azotlu atık atılımına da katılır (Urso ve ark. 2018).

Ektodermal displazili hastalarda ekrin bezlerinin azlığı veya yokluğu nedeniyle terleme ciddi şekilde azalır veya yoktur. Terleme yoluyla termoregülasyon yeteneği yetersizdir ve fiziksel eforla veya sıcak bir ortamda hipertermi meydana gelebilir. Bu durum özellikle 42°C'ye kadar tekrarlayan ateş nöbetleri yaşayabilen bebeklerde ve küçük çocuklarda problemlidir. Isı intoleransı daha büyük çocuklarda ve yetişkinlerde ortaya çıkar, ancak soğuk sıvılar içerek, ciltlerini veya kıyafetlerini ıslatarak ve serin bir ortam arayarak vücut sıcaklıklarını kontrol etmeyi öğrenirler. Heterozigot dişilerin yaklaşık %25'i ısı intoleransı yaşamaktadır ve neredeyse yarısı terleme yeteneklerinin azaldığını fark etmektedir. X'e bağlı HED'in taşıyıcı dişilerindeki hipohidrotik cilt alanları, Blaschko çizgilerine karşılık gelen tanımlanmış doğrusal modellerde

meydana gelir. Etkilenen bireylerde azalan apokrin terlemesi sorun yaratmaz(O'Connor ve ark. 2019).

2.1.6.5 Cilt

Kserozis: Kuru ve pullu cilt.

Hiperpigmentasyon: Ciltte koyu lekeler.

Hipopigmentasyon: Ciltte renk azalması.

Dermatit: Cilt iltihapları ve enfeksiyonları.

Deri, yüzey ektoderminden gelişen ‘epidermis tabakası’ ve mezodermal germ yaprağından olan mezenşimden gelişen ‘dermis tabakası’ olmak üzere iki tabakadan oluşur. Embriyonik deri 4.-5. haftalarda mezenşimi örten yüzey ektoderminden gelişmektedir (Uysal ve ark. 2016). ED’ bireylerde cilt kuru, pullanmış, ince, yumuşak, düz, göz ve dudak çevresinde hiperpigmente ve kırışık, vücudun bazı bölgelerinde ise hipopigmente yapıda olabilir. Yüzeye yakın kan damarları izlenebilir (İmirzalioglu ve ark. 2002). Avuç içlerinde ve ayak tabanlarında hiperkeratozis bulunabilir(Bani ve ark. 2010). Ciltte ekzamatoid değişiklikler görülebilir(Myers 1986).

2.1.6.6. Gözler

Göz Kuruluşu: Yetersiz gözyaşı üretimi.

Korneal Opasiteler: Korneanın bulanıklaşması.

Göz Kapaklarının Anormal Gelişimi: Kapakların yeterince kapanmaması.

Günümüzde ektodermal displazili olgularda gözün yüzey hastalıklarının etiolojisinin açık olmadığı düşünülmektedir. Kronik konjonktivit ve dakriyosistit gibi enfeksiyonlar, azalmış veya tümüyle kaybolmuş lakrimal ve meibom bez işlevi, embriyogenez aşamasında korneal epitelin birincil gelişimsel bozukluğundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Ektodermal displazili olgularda oküler patolojiler arasında göz kapakçık bezlerinin kaybı, poliyozis, nazolakrimal kanal hipoplazisi, keratopati, ankiloblefaron ve kapak hipoplazisi bildirilmiştir(Keklikçi ve ark. 2014).

2.1.6.7 Sinir Sistemi

Nöropati: Sinir hasarı veya fonksiyon bozukluğu.

Gelişimsel Gecikmeler: Motor ve bilişsel gelişimde yavaşlama.

2.1.7 Ektodermal Displazili Hastalarda Tedavi Yönetimi

Kesin tanı konulduğunda, hasta ve ebeveynlerin semptomlar, komplikasyonları, prognozu ve nihayetinde hastalığın yönetimi hakkında eğitilmesi zorunlu hale gelir. ED yönetimi için genel öneriler aşağıdaki tabloda listelenmiştir (Tablo 2.3.).

Multidisipliner bir yaklaşım, yönetimin ve yaşam kalitesinin sağlanmasının temelini oluşturur. Diş hekimleri, ortodontistler, göz doktorları, KBB uzmanları, konuşma terapistleri, nörologlar, genetikçiler, ayak hastalıkları uzmanları, fizyoterapistler, ortopedi uzmanları ve beslenme uzmanlarıyla düzenli takipler gerekebilir. Tırnak ve diş protezleri genellikle kozmetik görünümü sağlamak ve erken yaşta ağız boşluğunun ve yüzün işlevlerini ve gelişimini sürdürmek için kullanılır. Bireysel vakalarda psikiyatrik destek ve aile danışmanlığı da düşünülebilir. Hastalar, bozuklukları daha iyi anlamak için Ulusal Ektodermal Displaziler Vakfı (NFED) gibi destek gruplarından yararlanabilir(Dev ve ark. 2024).

<i>Ektodermal displazinin tedavisinde genel önerilerler</i>
✓ Düzenli nemlendirme ✓ Temizleyicileri ve sabunları aşırı kullanmaktan kaçınma ✓ Geniş spektrumlu güneş kremleri kullanılması ✓ Mümkünse ideal olarak klimalı bir ortam ✓ Islak tişört giymek, ekstra sıvı içmek, spor veya oyun sırasında hemen serin bir ortama erişim sağlamak ✓ Spor olarak yüzmenin tercih edilmesi ✓ Saçlara zarar gelmesini önlemek için protein kaplı şampuanların tercih edilmesi ✓ Görünümü iyileştirmek için saç ve sakalın dikkatli bir şekilde şekillendirilmesi ve kesilmesi ✓ Kozmetik görünümü iyileştirmek için peruklar tercih edilebilir ✓ Tırnakların kesilmesi, ponza taşıyla törpülenmesi ✓ Yeterli ağız hijyeni sağlanmalıdır; florlu diş macunları kullanılabilir ✓ Ağız kuruluğu, göz kuruluğu gibi semptomların giderilmesinde tükürük yerine geçen maddeler, tuzlu burun damlaları, nemlendirme ve suni gözyaşları yardımcı olur. ✓ Düzenli olarak kilo ve boy ölçümü yapılmalıdır ✓ Yeterli beslenme ve mikro besin takviyesi yapılmalıdır

Tablo 2.3. Ektodermal Displazi tedavisinde genel öneriler.

2.2 Kemik Doku

Kemik, yapısal destek sağlayan, hareketi kolaylaştıran ve hayati organları koruyan, metabolik olarak aktif bir bağ dokusudur. Mineral ve asit-baz dengesi homeostazisinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Ayrıca kemik iliğinde hematopoez (kan hücresi üretimi) için ortam sağlar. Kemik, hücre dışı bir matris ve kemik hücrelerinden (osteositler) oluşur (Dallas ve ark. 2013).

2.2.1. Kemik Dokunun Yapısı

Özel bir bağ dokusu olan kemik, esas olarak tip 1 kollajen liflerinden ve inorganik tuzlardan oluşur. Tip 1 kollajen, kemiğin ağırlık taşıma fonksiyonlarının neden olduğu gerilime direnmek üzere tasarlanmış kalsifiye olmayan bir matristir. Kemiğin ana hücresel bileşeni olan osteoblastlardan oluşur. (Baig ve Bacha 2024)

Osteoblastlar osteoid matriksin üretiminde, taşınmasında ve düzenlenmesinde görev alır. Ayrıca matriks mineralizasyonunu başlatıp düzenler ve komşu kemik hücrelerinin aktivitelerini kontrol ederler. Osteoblastların morfolojisi metabolik durumlarıyla yakından ilişkilidir.(Camoszi ve ark. 2010, Neve ve ark. 2011)

Osteoid mineralize olduğunda, öncü hücreler laküna adı verilen organik hücre içi maddelerle çevrelenerek tamamen gelişip osteositlere olgunlaşır. Mineral içeriği esas olarak kalsiyum ve fosfat iyonlarından oluşan hidroksiapatit kristalleridir, ancak bazen sodyum ve karbonit de içerebilir.(Unal ve ark. 2018, Cowan ve ark. 2024)

Osteon anatomik olarak kemik dokusunun tek fonksiyonel birimi olarak temsil edilir. Havers kanalı olarak bilinen, osteositin arteriyel, venöz ve sinir beslemesinden oluşan merkezi bir kanalın etrafında kollajen lif yönelimlerinden oluşan eşmerkezli lamellerle düzenlenmiştir. Bu sistem aynı zamanda komşu osteositler arasındaki iletişimi ve komşu osteonlar arasındaki iletişimi sağlayan kanaliküller ve Volkmann kanalından da oluşur.

Osteonun kan kaynağı, kemiğin dış yüzeyini kaplayan yumuşak doku olan yüksek derecede vaskülarize periosteumdan kaynaklanır. Periosteal kan damarları, endosteumla kaplı Volkmann kanalları, yani osteonu geçen dik kanallar yoluyla Haversian kanalına ulaşır. Haversian kanalından çıkan arterler, kortikal kemiğin iç üçte ikisindeki ve kemik iliği boşluğundaki osteositleri besler.(Baig ve Bacha 2024)

Mimari olarak kemik iki alt tipe ayrılır: kortikal ve trabeküler kemikler. Benzer şekilde, kemiğin kuvvetinin birincil mekanik belirleyicileri, tanımlandığı gibi alt tipe özeldir: kortikal kemik için genişlik ve gözeneklilik ve trabeküler kemik için şekil, genişlik, bağlantı ve anizotropi(Cowan ve ark. 2024). İki alt tipe ilişkin diğer farklılıklar aşağıdaki gibidir (Oftadeh ve ark. 2015, Unal ve ark. 2018) :

1. Kortikal Kemik: Vücuttaki toplam kemiğin yaklaşık %80'ini oluşturur ve trabeküler kemikten çok daha güçlüdür. Bükülmeye, bükülmeye ve sıkışmaya karşı çok dayanıklıdır ve çok daha yoğun olup metabolizmadaki rolü minimumdur. Çoğunlukla femur ve tibia gibi uzun kemiklerin gövde kısmında ve trabeküler kemiğin dış kabuğunda görülür.

2. Trabeküler Kemik: Toplam kemiğin yalnızca %20'sini oluşturur ancak yüzey/hacim oranı kortikal kemiğin on katıdır. Yükteki değişikliklere sekiz kat daha hızlı tepki vererek onu çok daha dinamik hale getirir. Omurga gövdesi, pelvis ve metafizler gibi basıya daha fazla maruz kalan bölgelerde ortaya çıkar.

2.2.2. Kemik Dokunun Hücreleri

Kemik hücreleri toplam kemik hacminin yaklaşık %10'unu oluşturur. Dört tip hücre vardır:

- Osteoprogenitör (Kök) Hücreler: Osteoprogenitör hücreler, osteoblastlara yeniden farklılaşma yeteneğini korur. Kemik kanallarında, endosteumda, periosteumda ve kemik iliğinde bulunurlar. Mineral iyonlarının kemik hücre dışı matrisinin içine ve dışına akışını ve akışını düzenleyebilirler. Ayrıca özel bir mikro çevreye sahip kemik remodelasyon bölümlerinin oluşumundan da sorumludurlar(Corradetti ve ark. 2015).

- Osteoblastlar - Kemik Oluşturan Hücreler: Kemiğin yüzeyinde sıkı bir şekilde paketlenmişlerdir. Kemik matriksini (osteoid) sentezler ve salgırlar. Ayrıca alkalın fosfataz (kemik oluşumu için bir belirteç) ve mineralizasyon için çekirdekleyici görevi gören dentin matriks proteini (DMP-1) ve kemik sialoproteini olarak bilinen bir dizi protein salgılayarak kemik mineralizasyonunu da düzenlerler. Osteokalsin ve osteonektin, hidroksiapatit kristallerinin sayısını düzenleyerek mineral birikimini düzenleyen, osteoblastlar tarafından salgılanan kalsiyum ve fosfat bağlayıcı proteinlerdir. Osteoblastların sonuçta iki kaderi vardır: (1) hücreleri kaplayan hareketsiz osteoblastlar olarak kalırlar veya (2) osteositlere dönüşürler. Osteoblastlar osteoklastogenezi (osteoklast oluşumu) ve osteosit oluşumunu düzenler. D vitamini ve paratiroid hormonu (PTH), osteoblastları makrofaj CSF (M-CSF) salgılaması ve osteoklastogenezi için önemli olan RANKL'ı eksprese etmesi için uyarır (Caetano-Lopes ve ark. 2007).

- Osteositler - Mekanosensing Hücreleri: Bunlar tüm kemik hücrelerinin %90'ını oluşturur. Osteoblastlardan kaynaklanırlar. Lakuna kanaliküler sistemi olarak

bilinen kemik ağı içinde bulunurlar. Normalde alkalın fosfataz eksprese etmezler ancak osteokalsin ve diğerk kemik matriks proteinlerini eksprese ederler. Sitoplazmik süreçleri aracılığıyla birbirleriyle ve kemik yüzeyleriyle bağlantıyı sürdürürler. Osteositler metabolik ve elektriksel olarak boşluk bağlantılarıyla birbirine bağlanır. Başlıca işlevleri mekanosensasyondur. Osteositler, kemik matrisinin fiziksel deformasyonu ve kanaliküler sıvının lakuna kanaliküler ağı boyunca akışından kaynaklanan sıvı akışı kayma gerilimi yoluyla mekanik yüklenmeyi tespit eder. Osteositler kemiğin yeniden şekillenmesinde orkestratör görevi görür ve sonuç olarak endokrin hücreler olarak da kabul edilirler. Serum fosfat seviyelerini düzenlemek için FGF23 salgırlarlar. FGF23, renal ve bağırsakta sodyum ve fosfat ortak taşıyıcı ekspresyonunu azaltır ve ardından her iki böbrekten renal fosfat atılımını artırır(El Sayed ve ark. 2024).

- Osteoklastlar - Kemik Emici Hücreler: Bunlar, mononükleer monosit-makrofaj hücrelerinden köken alan çok çekirdekli hücrelerdir. RANKL ve makrofaj CSF (M-CSF), osteoklast oluşumu için kritik olan iki sitokindir. Osteoklast öncüllerinin çoğalması ve olgun osteoklastlara farklılaşması için önemlidirler. Osteoprotegerin (OPG), RANK reseptöründeki etkisini engellemek için RANKL'a (şekle bakın) bağlanan ve ardından osteoklastogenezi inhıbe eden, membrana bağlı salgılanan bir proteindir. Kemik rezorpsiyonu, hidrojen iyonlarının, tartrat dirençli asit fosfatazın (TRAP) ve katepsin K enzimlerinin osteoklast salgılamasına bağlıdır. Hidrojen iyonları, kemik matrisinin mineral bileşenini çözmek için osteoklastların altındaki rezorpsiyon bölmesini asitleştirirken, katepsin K ve tartrat dirençli asit fosfataz (TRAP), çoğunlukla tip I kollajenden oluşan proteinli matrisi sindirir. PTH osteoklast aktivitesini uyarırken kalsitonin inhıbe eder(Boyce ve ark. 2009).

2.2.3. Kemik Dokuda Remodelasyon

Kemik, strese ve hormonal kontrole yanıt olarak sürekli remodelasyona uğrar. Stresin azaldığı koşullar altında kemik yıkılır ve kemik kaybına yol açar. Remodelasyon sırasında, osteosit apoptozu, osteoblastlara miyeloid hücrelerden osteoklast farklılaşmasını indüklemeleri için sinyal verir. Osteoklastlar eski osteositleri uzaklaştırır, kemik yıkımını başlatır ve yeni osteoblastlar oluşturur. Yeni osteoblastlardan yeni osteositler sentezlenir.(Cowan ve ark. 2024)

Osteoklastlar, kemiğin iç yüzeyindeki Howship lakunasında bulunan çok çekirdekli hücrelerdir. Osteoklastların dış zarları nükleer faktör kappa B'nin (RANK) reseptör aktivatörünü içerir. Bu reseptör, nükleer faktör-kappa B ligandının (RANKL) reseptör aktivatörü olan osteoblastların ürünü tarafından aktive edilir. Başka bir osteoblastik salgı olan osteoprotegerin, osteoklast farklılaşmasını önlemek için RANK-RANKL etkileşimini bozar(Ono ve ark. 2020).

Osteoklastlar kemik matriksini parçalamak için karbonik anhidraz ve kollajenaz kullanır. Karbonik anhidraz, kemik matriksini asitleştiren proton üreten bir enzimdir. Kollajenaz, kolajeni parçalayan bir enzimdir(Da ve ark. 2021).

2.3. Kemiğin Kalitatif Ve Kantitatif Değerlendirilmesi

2.3.1. Kemik Mineral Yoğunluğu

Osteoporoz, kemik kütlelerinin azalması, kemik dokusunun mikro mimarisinin bozulması ve kemik kırılabilirliğinin artmasıyla karakterize, günümüzün en yaygın metabolik kemik hastalığıdır(2001, Guglielmi ve ark. 2011). Osteoporoz etiyolojik nedenlerine göre primer ve sekonder olmak üzere iki ana tipe ayrılır(Guglielmi ve ark. 2011). Primer osteoporoz yaşa bağlı olarak kemik kütlesi kaybıyla karakterize iken, sekonder osteoporozun etiyolojisinde bazı hastalıklar ve ilaç kullanımı bulunmaktadır(Guglielmi ve ark. 2011).

Osteoporoz veya düşük kemik kütlesi (osteopeni) tanısı doğrulanmış bir hastanın tedavisi, kırık riskinin değerlendirilmesini, iskelet kırılabilirliğinin ikincil nedenlerinin değerlendirilmesini, tedavinin başlatılmasına ilişkin kararların verilmesini ve hastayı etkileyebilecek tüm ilgili klinik faktörlerin tanımlanmasını içerir. Osteoporotik kırıkların yükünü azaltmak için kırık riski yüksek olan hastaların erken tanımlanması ve müdahale edilmesi gerekmektedir(Lewiecki 2000).

Kemiklerin yapısal bütünlüğüne birçok faktör katkıda bulunur: toplam kemik kütlesi, kemik geometrisi ve onu oluşturan dokunun özellikleri. Kemik yapısal bütünlüğüne katkıda bulunan faktörlerin çokluğuna rağmen, klinik olarak osteoporozu teşhis etmek ve kırık riskini değerlendirmek için altın standart, kemik kalitesi ve mimarisi hakkında herhangi bir bilgi olmaksızın yalnızca kantitatif kemik

parametreleri sağlayan çift enerjili X-ışını absorpsiyometri (DEXA) kullanılarak yapılan “Kemik Mineral Yoğunluğu(KMY)” ölçümüdür.(Martineau ve Leslie 2017)

2.3.2. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçüm Yöntemleri

Kemik kütlesi kemik gücüne katkı sağlayan en önemli unsurdur. Kemğin kırılabilirliği (veya kuvveti), kemğin yapısı ve onun mineral (Ca, P) içeriği ile doğru orantılıdır. Kemik kütlesi azaldıkça kırık riski oldukça artar. Kemik mineral kütlesi, kemiklerdeki mineral miktarını gram cinsinden gösterir(Emer ve ark. 2016).

Her ne kadar kemik mineral yoğunluğu (KMY), kemik kuvveti ve kırık riskinin değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilse de (Fonseca ve ark. 2014), kemik kuvveti, kemğin mikro yapısı ve kemik bileşenleri gibi diğer birçok faktör tarafından belirlenir (Fonseca ve ark. 2014).

Klinik bağlamda oluşturulan kemik kalitesi değerlendirme yöntemlerinin yanı sıra, kemik dokusunun mekanik gücünü doğrudan analiz etmek için mikro girinti veya nano girinti testleri gibi yöntemler de mevcuttur (Dall'Ara ve ark. 2012, Albert ve ark. 2013).

Kemik mineral yoğunluğu ölçümü için kullanılan yöntemler;(Emer ve ark. 2016)

Radyolojik yöntemler:

- Standart konvansiyonel radyografi
- Kemik radyometrisi
- Radyolojik fotodensitometri
- Dijital görüntü işleme (DIP)
- Kantitatif bilgisayarlı tomografi (QCT)

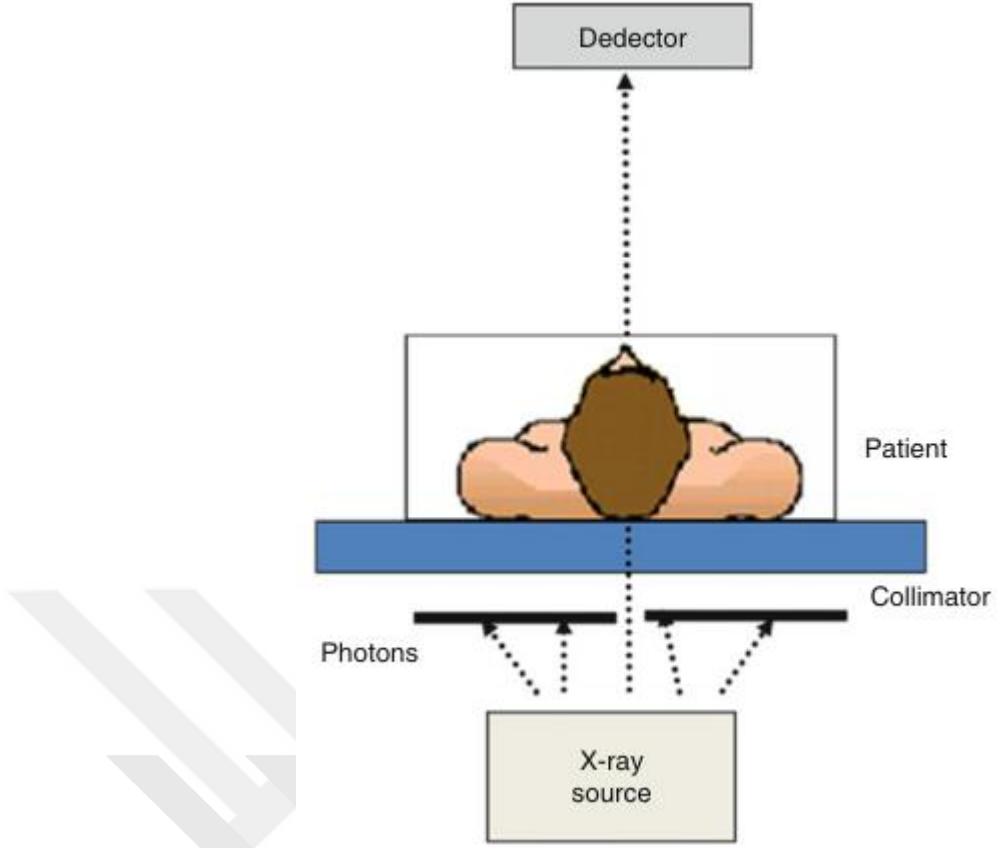
Foton Absorbsiyometri Teknikleri:

- Tek foton absorpsiyometrisi (SPA)
- Çift foton absorpsiyometrisi (DPA)
- Tek enerjili X-ışını absorpsiyometrisi
- Çift X-ışını absorpsiyometrisi (DEXA)

Diğer yöntemler:

- Kantitatif ultrasonografi (QUS)
- Nöron aktivasyon analizi
- Manyetik rezonans görüntüleme
- Yarı tarama flografisi
- Kemik biyopsisi

DEXA (Şekil 2.1.) günümüzün en yaygın kullanılan yöntemi olup KMY ölçümünde altın standart olarak kabul edilmektedir. DEXA'da radyasyon kaynağı olarak iki farklı enerji seviyesinde (70 ve 140 keV) X-ışınları yayan X-ışını tüpü kullanılır. Hastalar röntgen tüpü ile dedektör arasına yerleştirilir. X ışınları, seçilen ilgi alanına yönlendirilmesini sağlayan kolimatör sisteminden geçtikten sonra, ilgili alandaki kemik ve yumuşak doku yoğunluklarının değişmesi nedeniyle değişen seviyelerde emilir ve dedektöre ulaşır. Kemik ve yumuşak doku arasındaki zayıflama farkı düşük enerji seviyesinde daha belirgin hale gelir. Sisteme kemik ve yumuşak doku atenüasyon değerleri girilerek, ilgi alanındaki yumuşak doku atenüasyonunun hariç tutulması ve ilgilenilen kemiğin atenüasyon profilinin geliştirilmesi mümkün olmaktadır (Guglielmi ve ark. 2011, Link 2012). DEXA tekniğinde maruz kalınan radyasyon dozu (50 μ Sv), geleneksel vertebral röntgen grafisinin 1/1.000'idir (Fogelman ve Blake 2000). Yüksek çözünürlük ve görüntü kalitesinin yanı sıra kısa test süresi (2-5 dakika) bu tekniğin diğer avantajlarıdır (Link 2012).



Şekil 2.1. Çift X-ışını absorpsiyometrisi (Dual-energy X-ray absorptiometry,DEXA).

2.3.3. Çocuklarda Kemik Mineral Yoğunluğunun Değerlendirilmesi

Kemik gelişimi, doğumdan itibaren başlayan ve ergenlik döneminin sonuna kadar devam eden dinamik bir süreçtir. Bu süreçte, kemiklerin hem uzunluğu hem de yoğunluğu artar. Çocukluk ve ergenlik döneminde yeterli kemik kütlesinin kazanılması, ilerleyen yaşlarda osteoporoz riskini azaltır.

Çocuklarda Kemik Mineral Yoğunluğunu Etkileyen Faktörler(Kalkwarf ve ark. 2007, Weaver ve ark. 2016)

1. Genetik Faktörler: KMY büyük ölçüde genetik yatkınlık tarafından belirlenir. Ailede osteoporoz öyküsü olan çocuklar, düşük KMY açısından risk altındadır.

2. Beslenme: Kalsiyum ve D vitamini, sağlıklı kemik gelişimi için kritik öneme sahiptir. Yetersiz kalsiyum alımı ve D vitamini eksikliği, düşük KMY'ye yol açabilir.

3. Fiziksel Aktivite: Düzenli fiziksel aktivite, kemiklerin mekanik yüklenme yoluyla güçlenmesini sağlar. Özellikle ağırlık taşıyan egzersizler, kemik kütlesini artırmada etkilidir.

4. Hormonal Faktörler: Büyüme hormonu, tiroid hormonları ve cinsiyet hormonları (özellikle östrojen ve testosteron) kemik gelişimini düzenler. Hormon dengesizlikleri kemik sağlığını olumsuz etkileyebilir.

5. Kronik Hastalıklar ve İlaç Kullanımı: Kronik hastalıklar ve bazı ilaçlar (örneğin kortikosteroidler), kemik mineral yoğunluğunu azaltabilir.

KMY, genellikle çift enerjili X-ışını absorpsiyometri (DEXA) yöntemiyle ölçülür. DEXA, düşük düzeyde X-ışınları kullanarak kemik yoğunluğunu ve vücut kompozisyonunu değerlendirir. Bu yöntem, çocuklar için güvenli ve etkili bir ölçüm tekniğidir.(Christofaro ve ark. 2022)

KMY ölçümlerinin çocuklarda değerlendirilmesi, yaşa ve cinsiyete göre belirlenen referans değerlerle karşılaştırılarak yapılır. KMY'nin yaşa uygun normal değerlerin altında olması, düşük kemik yoğunluğu veya osteopeni olarak adlandırılır ve ilerleyen yaşlarda osteoporoz riskini işaret edebilir.(Crabtree ve ark. 2017)

2.3.4. Diş Hekimliğinde Kemik Kalite ve Miktar Belirleme Teknikleri

Kemik mineral yoğunluğunu ölçmek için kullanılan standart yöntem, çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisidir (DEXA). Referans KMY değerleri ile ölçümler arasındaki farklar standart sapma (SD) skorları olarak ifade edilir ve T skorları veya Z skorları olarak tanımlanır. T-skoru, KMY'nin genç sağlıklı deneklerde beklenen ortalamadan farklı olduğu SD değerini tanımlarken, Z-skoru, KMY'nin yaş ve cinsiyet için ortalama beklenen değerden farklı olduğu SD değerini tanımlar. -1,0 ila -2,5 SD arasındaki bir T skoru, genellikle osteoporoz öncesi bir durum olan osteopeni temsil eder. Osteoporoz tanısı, T skoru -2,5 SD'ye eşit veya bu değerden düşük olduğunda konur (Kanis ve ark. 2013).

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

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

2.3.4.1. Mandibular indeksler

Panoramik radyografilerin, rutin diş muayeneleri sırasında veya çeşitli diş tedavisi prosedürlerinden önce sık görülen tanısal prosedürler olduğu göz önüne alındığında, diş hekimlerinin bunları yüksek osteoporoz riski taşıyan hastaları tanımlamak için kullanabilmeleri büyük klinik değere sahip olabilir(Tugnait ve ark. 2003).

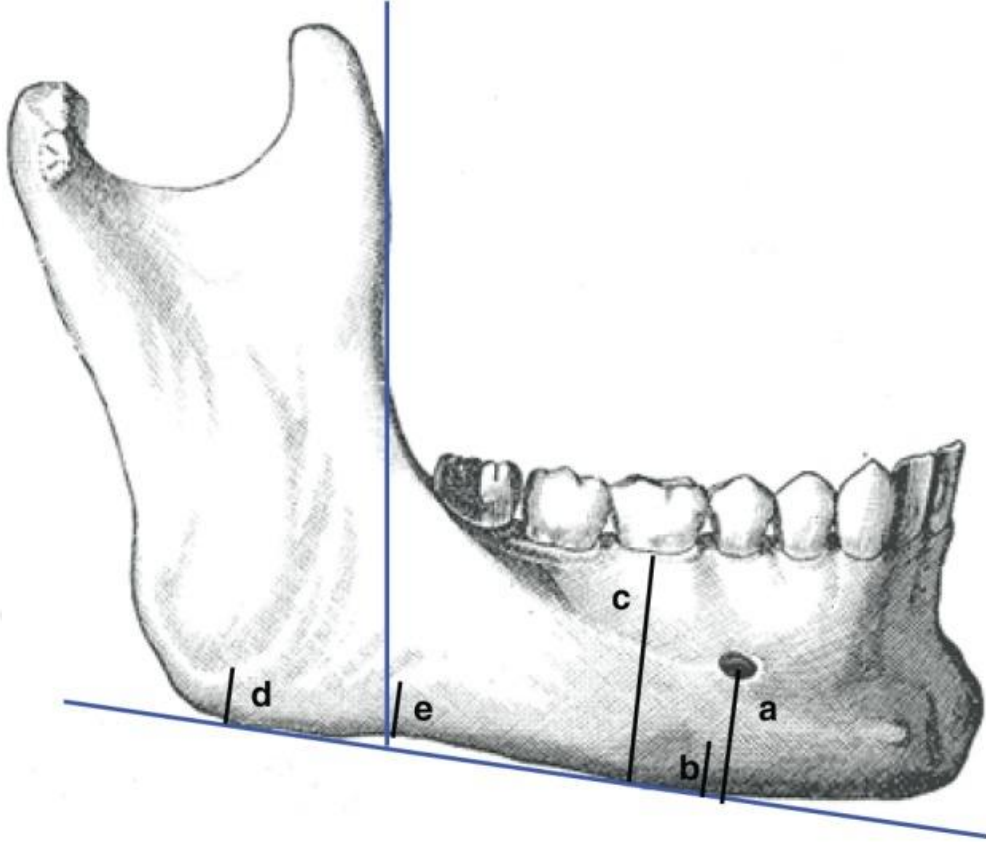
Panoramik görüntülerde gözlenen mandibulanın radyomorfometrik göstergelerinin osteopeni ve osteoporozun taranması veya ön teşhisinde yararlılığını analiz eden çalışmalar giderek daha popüler hale gelmektedir. İndeksler ile KMY değerleri arasındaki korelasyonu gösteren çalışmalar, hastalara rutin diş hekimi ziyaretleri sırasında erken teşhis konulabildiği için bu yöntemin büyük tanısal önemini vurgulamaktadır(Vlasiadis ve ark. 2008, Cakur ve ark. 2009).

Klemetti ve Kolmakow, kemik kalitesinin değerlendirilmesinde trabeküler kemik veya alveoler proçes yerine panoramik radyografide mandibular korteks morfolojisinin değerlendirilmesinin daha sağlıklı olacağını seçimini doğrulamıştır(Govindraju ve ark. 2015).

Mandibular indeksler(Tablo 2.4.)(Şekil 2.2.), panoramik radyografiler üzerinde yapılan, kemik kaybını değerlendirebilen ve olası kemik mineral yoğunluğu kaybını öngörebilen ölçümlerdir. Bu aynı zamanda mandibular kortikal şekli ve genişliğini niteliksel veya niceliksel olarak değerlendirmek için geliştirilen panoramik radyomorfometrik indeksler olarak da bilinir(Leite ve ark. 2010, López-López ve ark. 2011). Kalitatif ve kantitatif indekslerden bazıları mandibular kortikal indeks (MCI), mental indeks (MI) ve panoramik mandibular indekstir (PMI). Bunlar, kemik kalitesini değerlendirmek ve erime ve osteoporoz belirtilerini gözlemlemek amacıyla panoramik radyografilerde kullanılmıştır. (Gulsahi ve ark. 2008, Bajoria ve ark. 2015).

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

Tablo 2.4. Mandibular İndeksler.



Şekil 2.2. Doğrusal panoramik indeksler: mandibular kortikal genişlik (veya mental indeks veya mandibular kortikal kalınlık) = b (Horner ve Devlin 1998); panoramik mandibular indeks (PMI) = b/a (Benson ve ark. 1991); gonial indeks (GI) = d (Bras ve diğerleri 1982); antegoniyal indeks (AI) = e (Ledgerton ve diğerleri 1999); mandibular oran (M/M) = c/a (Ortman ve ark. 1989).

2.3.4.1.1. Mandibular kortikal indeks (MKİ)

1994 yılında Klemetti ve arkadaşları tarafından panoramik radyografi için geliştirilen mandibular kortikal indeks (MKİ) (Şekil 2.3.) (Klemetti ve ark. 1994) , mandibular endosteumun porözitesini ve kemik mineral yoğunluğunu değerlendiren niteliksel bir indekstir. Klemetti indeksi olarak da bilinir. Panoramik radyografilerde MCI'nın görünümü, mandibula alt korteksinin mental foramen distalindeki antegoniyal çentik bölgesinde iki taraflı olarak gözlenmesiyle değerlendirilir ve aşağıdaki kriterlere göre üç gruptan birine kategorize edilir; (Munhoz ve ark. 2021),

- Sınıf 1(C1) normal korteks : Mandibular kortikal kemik normal şekle sahiptir, korteksin endosteal sınırı mandibulanın her iki yanında eşit, düzenli ve keskindir. bu da hastanın risk altında olmadığını gösterir.
- Sınıf 2(C2) orta derecede aşınmış korteks : Mandibular kortikal kemikte yarım daire veya doğrusal şekle sahip az sayıda radyolüsent alan mevcuttur. Endosteal

marjinde, uni/bilateral semilunar defektler(laküner rezorpsiyon) veya kortikal endosteal kalıntıların (bir ila üç katman) bulunduğu görünmektedir.

- Sınıf 3(C3) ciddi derecede aşınmış veya gözenekli korteks : Mandibular kortikal kemikte çeşitli radyolusent alanlar mevcuttur. Korteks, yoğun endosteal katmanlar ve açıkça gözenekli kortikal kalıntılar oluşturur. Hastanın yüksek sistemik osteoporoz riski altında olduğunu gösterir.

MKI'nın en büyük avantajı görsel bir sınıflandırma oluşturması nedeniyle diş hekimleri arasında kolay uygulanabilir olmasıdır.(Munhoz ve ark. 2021)

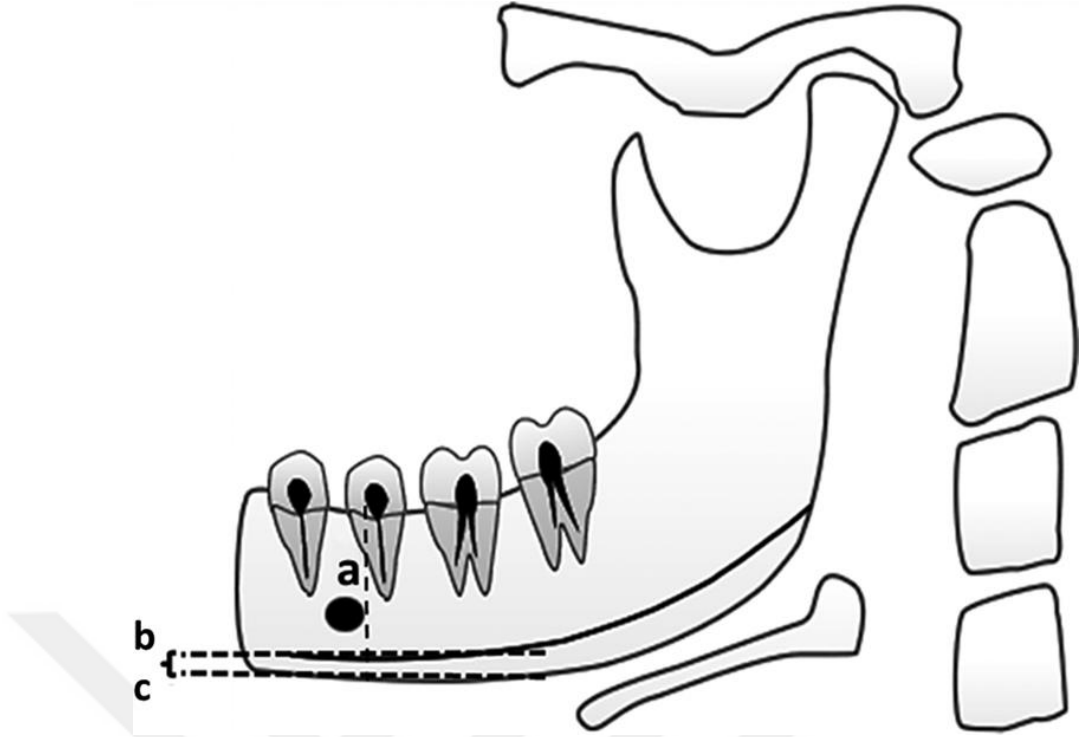


Şekil 2.3. Mandibular Kortikal İndeks a) Mandibular kortikal indeks C1, b) Mandibular kortikal indeks C2, c) Mandibular kortikal indeks C3.

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

Mental indeks (Mİ)(Şekil 2.4.) mental foramendeki mandibular kortikal kalınlıktır. mandibula tabanından (a) mental foramen merkezinin yüksekliğinde çizilen dik bir çizgi aracılığıyla mandibular kortikal kemiğin kalınlığını değerlendirmek için kullanılır (Ledgerton ve ark. 1997).

Mandibulanın farklı tarafları farklı oklüzal kuvvetlerden etkilenebilme ihtimali sebebiyle ve buna bağlı topografik anatomide asimetrik işarete sahip olabileceğinden, mandibulanın sağ ve sol tarafından ilgilenilen bölgedeki kortikal kalınlık ölçülür, ölçümler sonrasında ortalama değerler referans alınır(Govindraju ve ark. 2015).

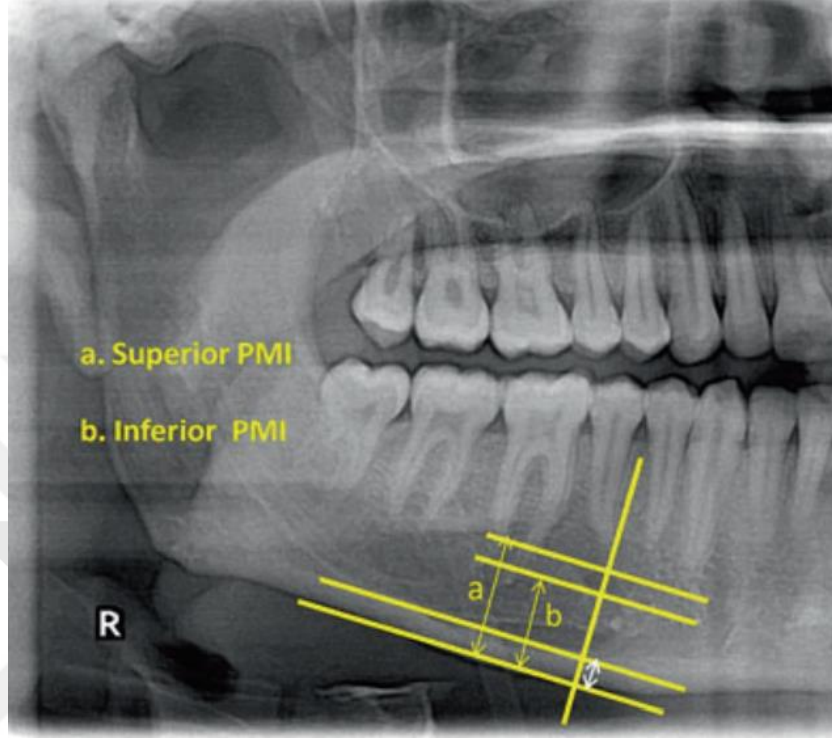


Şekil 2.4. Mental indeks. Bir çizgi (b) mandibula alt sınırına teğettir ve başka bir çizgi birincisine diktir (a) ve mental foramen'in merkezinden geçer. Kortikal kemik kalınlığının ölçümü (mental indeks) yatay çizgi (c) boyunca yapılır.

2.3.4.1.3. Panoramik mandibular indeks (PMİ)

Panoramik mandibular indeks (PMİ)(Şekil 2.5.), Benson ve arkadaşları tarafından tanımlanan bir radyomorfometrik indekstir(Benson ve ark. 1991). Mandibular korteks kalınlığının mental foramen ile alt mandibular korteks arasındaki mesafeye oranıdır(Savic Pavicin ve ark. 2014). MI ile aynı hat boyunca ölçülür. PMI, üst mandibular indeksler ve alt panoramik mandibular indeksler olarak hesaplanır.

Mandibulanın alt sınırına teğete dik olarak ve mental foramenin ortasından geçen bir çizgi çizilir. 2. Ölçümler bu kortikal genişlik çizgisi boyunca, mandibulanın alt sınırı ile mental foramenin alt kenarı ve üst kenarı arasındaki mesafe boyunca yapılacaktır(Govindraju ve ark. 2015).



Şekil 2.5. Panoramik mandibular indeks. PMI superior (PMİS) (a) PMI inferior (PMİİ) (b).

2.3.4.1.3.1. PMİ superior (PMİS)

Mental foramenin üst kenarından mandibulanın alt kenarına kadar olan mesafedeki korteks kalınlığının ölçümüdür. (Şekil 2.5.)

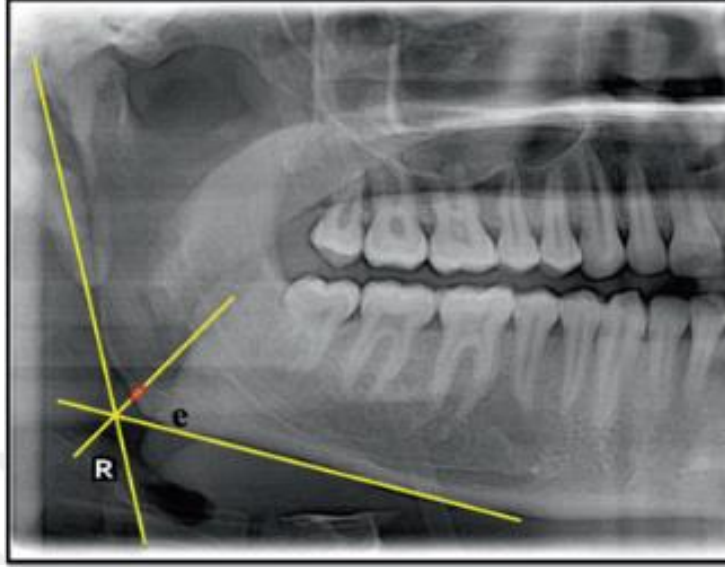
2.3.4.1.3.2. PMİ inferior (PMİİ)

Mental foramenin alt kenarından mandibulanın alt kenarına kadar olan mesafedeki korteks kalınlığının ölçümüdür. (Şekil 2.5.)

2.3.4.1.4. Gonial indeks (Gİ)

Ramusun arka kenarına teğet olarak çizilen bir çizgi ile mandibulanın alt kenarına teğet olarak çizilen bir çizginin oluşturduğu açının açıortayından geçen çizginin mandibular korteksle kesiştiği noktada ölçülen mandibular kortikal genişlik

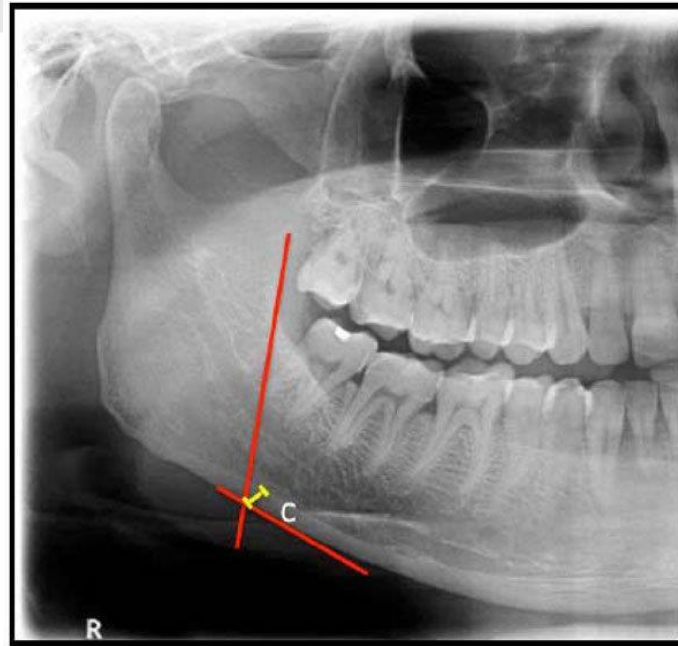
miktardır, normal değeri $>1,2$ 'dir(Akyol ve ark. 2022) (Şekil 2.6.). Bu indeks ilk olarak 1982'de Bras ve ark. tarafından tanımlanmıştır(Bras ve ark. 1982).



Şekil 2.6. Gonial indeks.

2.3.4.1.5. Antegonial indeks (Aİ)

Antegonial indeks (Şekil 2.7) Ledgerton ve ark. tarafından çıkan ramusun ön sınırındaki "en iyi uyum" çizgisinin mandibulanın alt sınırına kadar uzatılmasıyla tanımlanan bir noktada gonionun önündeki bölgedeki kortikal genişliğin ölçümü olarak tanımlanmıştır(Govindraju ve ark. 2015).



Şekil 2.7. Antegonial İndeks .

2.3.4.2. Fraktal analiz

2.3.4.2.1. Fraktal teriminin tarihçesi

17. ve 18. yüzyılda fraktal özellikleri barındıran ilk örnek yapılar, ünlü matematikçilerin çalışmaları sırasında keşfedilmeye başlandı. Georg Cantor 1883 yılında Cantor setini tanımladı. Cantor seti, sonsuz alt kümelerin birbirinden ayrılarak parçalanmasıyla oluşan bir yapıdır ve fraktal özellikler taşımaktadır(Cantor 1883).

20. yüzyıl başlarında matematikçiler, karmaşık ve düzenli yapıları inceledi. Helge von Koch 1904'te sonsuz bir şekilde büyüyen ve en eski fraktal eğrilerden biri olan Koch kar tanesi olarak bilinen ünlü fraktala adını verdi(von Koch 1904).

1960'larda matematikçi Benoît Mandelbrot, karmaşık geometrisi integral boyutla tanımlanamayan nesneleri belirtmek için "fraktal" ismini kullandı(Mandelbrot 1967).

2.3.4.2.2. Fraktal geometri ve fraktal örnekleri

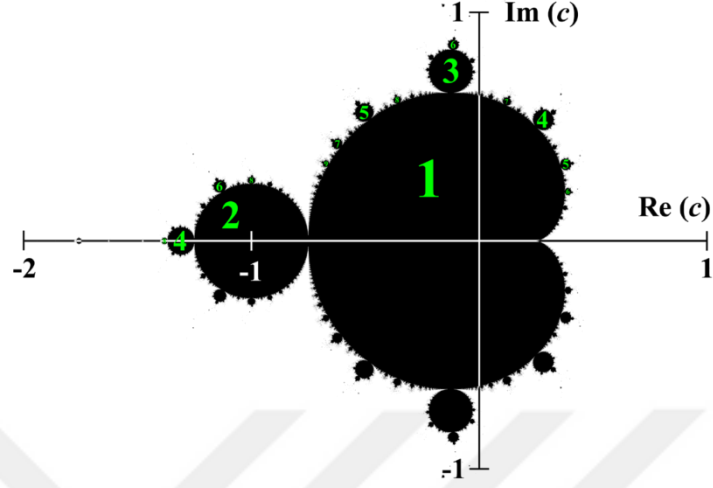
Fraktal geometri , geleneksel Öklid geometrisi açısından "düzensiz" olan *fraktallar* adı verilen geometrik nesnelerle (veya kümelerle) ilgilenir(Datseris ve ark. 2023).

Klasik Öklid geometrisinde boyutların sayısı bir tamsayı değeridir: noktaların boyutu yoktur; çizgiler yalnızca bir boyuta (uzunluğa) sahiptir; düz figürlerin iki boyutu vardır (uzunluk ve genişlik); ve katılar üç boyutludur (uzunluk, genişlik ve yükseklik).(Paradowska-Stolarz ve ark. 2023)

Fraktal geometri bu temel ilkelerden kaçır. Bu geometride boyutlar 0 ile 3 arasında kesirli bir değer alabilir. Fraktal geometrinin bir diğer özelliği de kendi kendine benzerliktir, bu da fraktalın ölçekten bağımsız olarak benzer görünmesi anlamına gelir.(Paradowska-Stolarz ve ark. 2023)

Matematikte en bilinen fraktallar Mandelbrot kümesi(Rădulescu ve ark. 2023), Sierpinski üçgeni(Sendker ve ark. 2024) ve Koch kar tanesidir(Barrow 2020).

- Mandelbrot kümesi(Şekil 2.8.), karmaşık düzlemde belirli bir formülü ($z_{n+1} = z_n^2 + c$) sağlayan noktaların kümesidir. Bu küme, hem matematiksel güzelliği hem de karmaşıklığı ile ünlüdür(Rădulescu ve ark. 2023).



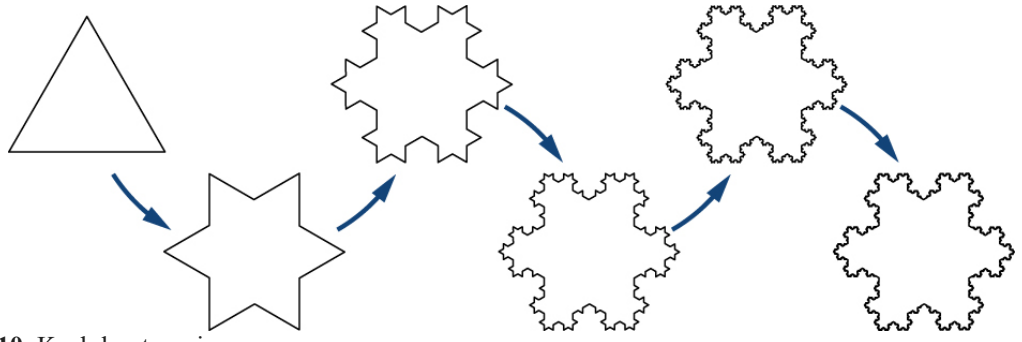
Şekil 2.8. Mandelbrot kümesi.

- Sierpinski üçgeni(Şekil 2.9.), bir eşkenar üçgenin ortasına daha küçük bir eşkenar üçgen çıkarılarak oluşturulan ve bu işlemin sonsuz kere tekrarlandığı bir fraktaldır. Bu yapı, kendine benzerlik ve ölçeklenebilirlik özelliklerini mükemmel bir şekilde gösterir(Sendker ve ark. 2024).



Şekil 2.9. Sierpinski üçgeni.

- Koch kar tanesi(Şekil 2.10.), bir eşkenar üçgenin her kenarının üç eşit parçaya bölünmesi ve ortadaki parçanın yerine yeni bir eşkenar üçgen eklenmesiyle oluşur. Bu işlem, sonsuz kere tekrarlandığında, karmaşık ve detaylı bir kar tanesi şekli elde edilir(Barrow 2020).



Şekil 2.10. Koch kar tanesi.

Fraktalların, matematiksel güzelliklerinin ötesinde, birçok pratik uygulaması vardır.

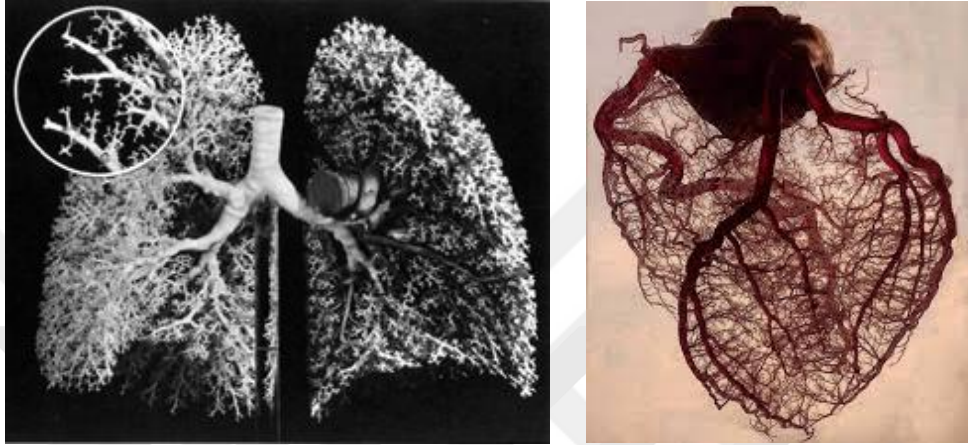
Doğada ; Dağların, nehir yataklarının, ağaçların ve bulutların modellenmesinde fraktallar kullanılır. Bu doğa olayları, fraktal yapılar gösterir ve fraktal modeller, bu yapıları daha doğru bir şekilde simüle etmeye yardımcı olur(Husain ve ark. 2022).



Şekil 2.11. Doğada fraktal örnekleri.

Bilgisayar Grafikleri ve Sanatta ; Fraktal algoritmalar, karmaşık ve estetik açıdan çekici grafikler üretmek için kullanılır. Fraktal sanat, bu algoritmaların yaratıcı bir şekilde uygulanmasıyla ortaya çıkar(Bies ve ark. 2016).

Tıp ve Biyolojide ; Fraktallar, akciğer dokusu, kan damarları ve sinir ağları gibi biyolojik yapıların modellenmesinde kullanılır. Bu modeller, tıbbi görüntüleme ve tanı süreçlerinde önemli bir rol oynar(Helmberger ve ark. 2014, Tanabe ve ark. 2020)(Şekil 2.12.).



Şekil 2.12. Tıp ve Biyolojide Fraktal Örnekleri.

2.3.4.2.3. Fraktalların temel özellikleri

Fraktalların en belirgin özelliği kendi benzerlikleridir. Bir fraktalın herhangi bir kısmı, büyütüldüğünde veya küçültüldüğünde, tüm yapının genel formunu korur. Bu özellik, aynı zamanda fraktalların ölçek bağımsız olduğunu gösterir. Bıçimsel olarak kendine benzerlik, bir alt kümenin bütün boyutuna büyütüldüğünde bütünden ayırt edilemez olduğu bir özellik olarak tanımlanır(Lopes ve Betrouni 2009)

Fraktalın bir diğer önemli özelliği, fraktal boyut adı verilen matematiksel bir parametredir. Öklid boyutundan farklı olarak fraktal boyut genellikle tam sayı olmayan bir sayıyla, yani tam sayıdan ziyade kesirle ifade edilir. Bu, fraktalın doldurduğu alanın, iki boyutlu veya üç boyutlu uzaydan farklı olduğu anlamına gelir. Mandelbrot bu özelliği kullanarak fraktal boyut kavramını geliştirmiştir. Örneğin, Koch kar tanesi, 1.2619 gibi kesirli bir boyuta sahiptir.(Tassoker ve ark. 2019).

2.3.4.2.4. Fraktal analiz ve fraktal boyut

Fraktal analiz (FA), düzensiz ve karmaşık vücut yapılarının değerlendirilebildiği matematiksel bir yöntemdir. Bu yöntemin niceliksel sonucu fraktal boyut (FD) olarak tanımlanır(Güngör ve ark. 2016).

2.3.4.2.5. Fraktal boyutun hesaplanmasında kullanılan yöntemler

- Kutu Sayma Yöntemi : Fraktal boyutun hesaplanmasında en yaygın kullanılan yöntemlerden biridir. Adımları şu şekildedir:
- Hausdorff Boyutu : Matematiksel olarak daha katı bir yöntemdir ve genellikle teorik çalışmalarda kullanılır:
- Yıgınlı Kümeleme Yöntemi : Bir fraktalın içine gömülü olduğu uzayda nasıl büyüdüğünü inceler:
- Çizgi Uzunluğu Yöntemi: Özellikle kendine benzer çizgiler ve eğriler için kullanılır.
- Korrelasyon Boyutu : Bir veri setindeki noktaların dağılımını ve yoğunluğunu anlamak için kullanılır.
- Spektral Boyut Yöntemi : Özellikle dinamik sistemlerde ve rastgele yürüyüş problemlerinde kullanılır.

2.3.4.2.6. Diş hekimliğinde fraktal boyut analizi

Son yıllardaki yayınlarda fraktal analizin tıp da dahil olmak üzere bilimin birçok alanında kullanılma potansiyeline olan ilgi giderek artmaktadır.Özellikle görüntü incelemelerinin analizine geniş çapta uygulanabildiği için FA'yı benimsemiştir. (Leszczyński ve Sokalski 2017)

Diş hekimliğinde, dental radyografilerden çene kemiklerinin kemik mineral yoğunluğunu (KMY) araştıran araştırmacılar trabeküler kemiğin kantitatif değerlendirmesi için de bu FA yönteminden yararlanmışlardır(Çoban Büyükbayraktar ve Eninanç 2024).

Literatürde özellikle kemik metabolizmasını etkileyen Paget hastalığı, hiperparatiroidizm, hipoparatiroidizm, osteomalazi, renal osteodistrofi, diabet,

romatoid artrit, ankilozan spondilit, osteogenezis imperfekta, osteoporoz gibi osteodistrofik hastalıklarla ilgi çok sayıda fraktal analiz çalışması bulunmaktadır(Bulut ve ark. 2023, Czajkowska ve ark. 2023, Gulec ve ark. 2023, Altunok ve ark. 2024, Dedeoğlu ve ark. 2024, Ozturk ve Artas 2024).

Fraktal boyut analizi diş hekimliğinde özellikle kemik kalitesi ve iyileşme süreci açısından cerrahi operasyonlar sonrası takip aşamasında sıklıkla kullanılmaktadır. Tözüm ve ark. implant çevresindeki iyileşme sürecini ve implant stabilitesine katsayısı değerlendirmek amacıyla fraktal analizi kullanmışlardır. Fraktal boyut ile rezonans frekansı arasında, fraktal boyut ile yerleştirme torku arasında ve rezonans frekansı ile yerleştirme torku arasında doğrusal korelasyonlar bulmuşlardır(Tözüm ve ark. 2016).

Panoramik radyografilerden fraktal boyutun ölçümü, implant operasyonları öncesi kemik kalitesinin ve dolayısıyla diş implantlarının birincil stabilitesinin tahmin edilmesinde yardımcı olabilir(Tolga Suer ve ark. 2016). Zeytinoğlu ve ark. yaptığı çalışmada başarılı diş implantlarının etrafındaki trabeküler kemiğin, protez yüklemesinden altı ay sonra daha düşük fraktal boyut değerleri sergilediği ve 12 aylık takip sonrasında stabil bir kemik mikro yapısı sergilediğini bulmuşlardır (Zeytinoğlu ve ark. 2015).

Fraktal boyut analizi birçok klinik durumda peri-implant alveoler trabeküler kemik modellerindeki değişiklikleri tespit etmede ve implant yerleştirmeyi takiben kemiğin tatmin edici iyileşmesi, dijital panoramik görüntüler kullanılarak izlenebilmesinde yardımcı olabilir. Putri ve ark. dental implant osseointegrasyon sürecinin iki boyutlu (2D) dijital ve üç boyutlu (3D) konik ışınli bilgisayarlı tomografi (CBCT) radyografileri ile değerlendirilmesinde trabeküler yapının benzer şekilde görülüp görülmediğini incelemişlerdir(Putri ve ark. 2024). Çalışma sonucu 3 boyutlu CBCT radyografilerinin 2 boyutlu radyografilere kıyasla daha yüksek trabeküler kalınlık ve fraktal boyut değerlerine sahip olduğunu göstermiştir.

Kök kanal tedavisi sonrası endodontik lezyonların iyileşme sürecini değerlendirmek için fraktal boyut analizinin kullanıldığı çalışmalar mevcuttur. Yun Yu ve ark. kök kanal tedavisi sonrasında reaktif kemikteki değişiklikleri değerlendirmek için kutu sayımı yöntemi ile fraktal analizi kullanmış ve klinik olarak başarılı

endodontik tedavi sonrasında reaktif kemik bölgelerinde FD'nin azaldığını göstermiştir(Yu ve ark. 2009). Huang ve ark. kök kanal tedavisi yapılan dişlerin başlangıç ve 1. yıl takip radyografileri arasında fraktal boyut (FD) değerlerindeki değişiklikliği kantitatif olarak incelemişlerdir(Huang ve ark. 2013).

Ayrıca implant yüzeylerinin pürüzlülüğünü ölçmek için(Perrotti ve ark. 2011, Silveira ve ark. 2021) oral skuamöz hücreli karsinomdan etkilenen bireylerin histolojik örnekleri üzerinde evreleme, sınıflandırma ve hayatta kalma durumunu değerlendirmek için(Franciotti ve ark. 2021) ; çürük tanısında(Umemori ve ark. 2010); ve epitel-bağ dokusu arayüzündeki malign ve premalign lezyonları karakterize etmek ve teşhis etmek(Sánchez ve Uzcátegui 2011, Lucchese ve ark. 2015) amacıyla da çok sayıda fraktal analiz çalışması yapılmıştır. Bununla birlikte, FA'nın diş hekimliğindeki ana uygulaması, çene kemiklerinin morfolojik yapısının ve bunun zaman içindeki olası değişiminin değerlendirilmesidir(Kato ve ark. 2020). Bazı raporlar FD'nin sağlıklı bireyleri osteoporotik hastalardan ayırmada umut verici bir uygulama olduğunu göstermiştir (Alman ve ark. 2012), (Sindeaux ve ark. 2014, Güngör ve ark. 2016)].

Diş hekimliğinde, ektodermal displazili hastaların kemik mineral yoğunluğunun (KMY) dikkate alınması, tedavi planlanmasında hekime yol gösterir ve hasta prognozu üzerinde olumlu bir etkiye neden olur. Literatürde ED hastalığına sahip çocuklarda panoramik radyografilerde mandibular indekslerin ve fraktal boyut analizinin birlikte uygulandığı herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda ektodermal displazi tanısı alan 4-15 yaşları arasındaki çocuk hastaların panoramik radyografileri üzerinden mandibular indeks ölçümleri ve Fraktal Boyut(FB) analizi yapılarak sağlıklı çocuklara göre kemik kalitesi, kortikal kemik miktarı ve kemik mikromimari yapısındaki benzerlik ve farklılıkların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

3. MATERYAL METOT

3.1. Etik Onay

2023-2024 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı'nda yürütülen bu tez çalışması Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.(2023/338) (EK-1)

3.2 Çalışma Tipi

Bu çalışma Ektodermal Displazi Grubu Türkiye arşivinde bulunan hastaların, İtalya Ulusal Ektodermal Displazi Derneği (Associazione Nazionale Displasia Ectodermica, ANDE) ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı'na muayene veya tedavi amacıyla başvurmuş ektodermal displazili ve sağlıklı çocuklardan teşhis amacıyla alınmış panoramik radyografilerin kullanıldığı çok merkezli retrospektif bir çalışmadır.

3.3. Çalışma Dizaynı

ED'li bireylerde oral bölgede, anadonti, hipodonti, konik dişler, alt ve üst çenede dikey boyut kaybı, çenelerde sagittal yönde gelişim geriliği, alveoler kret yetersizliği, dudak ve damak yarıkları, ileri çıkık dudak gibi bulgular görülebilir(Sari ve ark. 2015).

Bu tez çalışmasında, ortopanoramik radyografi üzerinden mandibular indeksler (MKİ) ve FB analizi yöntemiyle ED hastaları ile sağlıklı çocuk popülasyonu arasında kemik dansitesinde farklılık bulunmadığına dair sıfır hipotezini test etmek amaçlandı. Çalışmanın sıfır hipotezi,

H_{01} = ED'li çocuklar ile sağlıklı çocuklar karşılaştırıldığında sağ ve sol kondil bölgesinde kemik dansiteleri arasında fark yoktur.

H_{02} = ED'li çocuklar ile sağlıklı çocuklar karşılaştırıldığında sağ ve sol angulus mandibula bölgesinde kemik dansiteleri arasında fark yoktur.

H₀₃ = ED'li çocuklar ile sağlıklı çocuklar karşılaştırıldığında sağ ve sol interdental bölgede kemik dansiteleri arasında fark yoktur.

H₀₄ = ED'li çocuklar ile sağlıklı çocuklar karşılaştırıldığında mandibular kortikal indeks değerleri arasında fark yoktur.

3.4. Çalışma Ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması

3.4.1. Çalışma Grubunun Oluşturulması

Araştırmaya dahil edilme kriterleri;

1. Cinsiyet ve yaş kriterleri hasta grubuna uygun 4-15 yaş arası hastalar
2. Ektodermal Displazi hastalığının olması ve bu hastalığının yanında kemik metabolizmasını etkileyen Paget hastalığı, hiperparatiroidizm, hipoparatiroidizm, osteomalazi, renal osteodistrofi, diabet, romatoid artrit, ankilozan spondilit, osteogenezis imperfekta, osteoporoz gibi osteodistrofik hastalıkların bulunmaması, bifosfanat türü ilaçlar gibi kemik metabolizmasını etkileyecek ilaç kullanılmamış olması
3. Panoramik radyografide mandibulanın inferior korteksinin ve mental foramenin izlenebiliyor olması
4. Her iki mandibular kondilin sınırlarının net olarak izlenebildiği panoramik radyografın olması
5. Geçirilmiş travma öyküsü olmaması

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri;

1. Belirlenen yaş aralığı dışında kalan bireyler
2. Maksillofasial bölgede kist /tümör gibi patoloji varlığı
3. Geçirilmiş ya da geçirilmekte olan ortodontik tedavi hikayesi

4. Dental panoramik radyografide (DPR) artefaktlar, pozisyonlandırma hataları, mental foramenin izlenememesi vb. nedenlerden dolayı görüntü kalitesinin sağlıklı incelemeye imkan vermemesi durumlarında

5. Dosya kayıtlarında özellikle kemik metabolizmasına etki edebilecek bir sistemik rahatsızlığının (hiperparatiroidizm, hipoparatiroidizm, gastrointestinal hastalıklar, Paget hastalığı, romatoid artrit vb.) bulunduğu belirlenen hastalar

6. Maksillofasiyal bölgede travma ve rekonstrüksiyon öyküsü olan hastalar

7. Mandibulada cerrahi öyküsü olan hastalar



Şekil 3.1. Ektodermal Displazi tanılı hasta panoramik radyografisi

3.4.2. Kontrol Grubunun Oluşturulması

Araştırmaya dahil edilme kriterleri;

1. Cinsiyet ve yaş kriterleri hasta grubuna uygun 4-15 yaş arası hastalar

2. Sistemik olarak sağlıklı olmak (özellikle kemik metabolizmasını etkileyen Paget hastalığı, hiperparatiroidizm, hipoparatiroidizm, osteomalazi, renal osteodistrofi, diabetes, romatoid artrit, ankilozan spondilit, osteogenezis imperfekta, osteoporoz gibi osteodistrofik hastalıkların bulunmaması, bifosfanat türü ilaçlar gibi kemik metabolizmasını etkileyecek ilaç kullanılmamış olması)

3. Panoramik radyografide mandibulanın inferior korteksinin izlenebiliyor olması

4. Her iki mandibular kondilin sınırlarının net olarak izlenebildiği panoramik radyografin olması

5. Geçirilmiş travma öyküsü olmaması

Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriteri;

1. Maksillofasial bölgede kist /tümör gibi patoloji varlığı

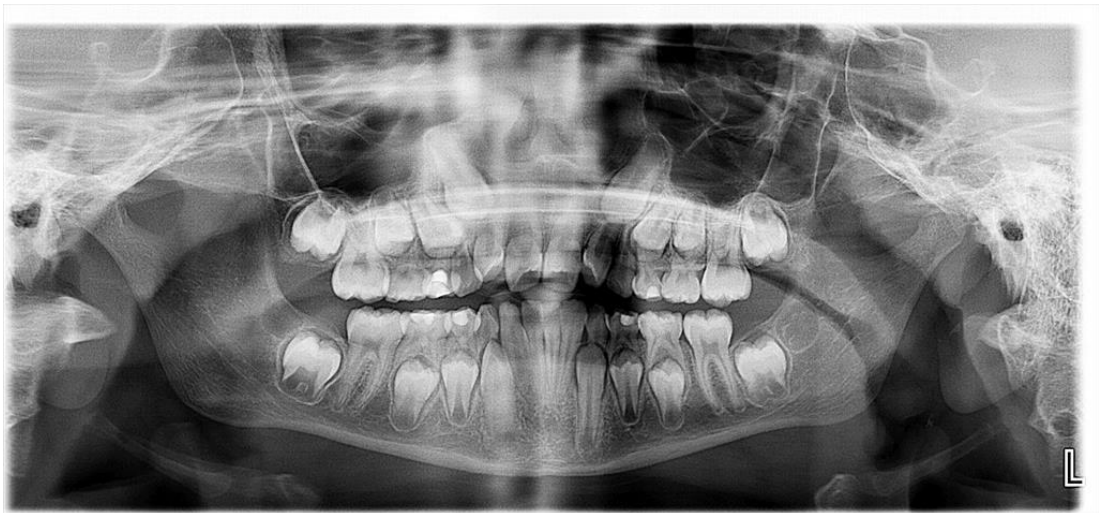
2. Geçirilmiş ya da geçirilmekte olan ortodontik tedavi hikayesi

3. DPR’de artefaktlar, pozisyonlandırma hataları, mental foramenin izlenememesi vb. nedenlerden dolayı görüntü kalitesinin sağlıklı incelemeye imkan vermediği durumlarda

4. Dosya kayıtlarında özellikle kemik metabolizmasına etki edebilecek bir sistemik rahatsızlığının (hiperparatiroidizm, hipoparatiroidizm, gastrointestinal hastalıklar, Paget hastalığı, romatoid artrit vb.) bulunduğu belirlenen hastalar

5. Maksillofasiyal bölgede travma ve rekonstrüksiyon öyküsü olan hastalar

6. Mandibulada cerrahi öyküsü olan hastalar



Şekil 3.2. Kontrol grubu sağlıklı hasta panoramik radyografisi

3.5. Radyolojik Görüntüleme

Çalışma(Ektodermal displazi) grubu ve kontrol (sağlıklı bireyler) grubundan elde edilen panoramikler 8 bit derinliğinde yüksek çözünürlüklü 'jpeg' formatında dışarı aktarılarak kaydedilmiştir. Alınan panoramik görüntülerde kondilin, mandibulanın, kortikal kemik sınırlarının tam olarak izlenebildiği, ölçülecek sahalarda artefakt ve distorsiyonun bulunmadığı görüntüler ölçüm için değerlendirilmiştir.

3.6. Mandibular İndeksler

3.6.1. Mandibular İndeks Ölçümleri

Tüm dijital görüntülerde ölçümler, Image J (ImageJ 1.38, NIH Maryland, MD, USA) programı üzerinde yapılmıştır. Mandibular indekslerden MKİ, kullanılmıştır. Kalibrasyon için alt mandibular santral dişlerinin mesio-distal genişliği ölçülen bir hastadan alınan panoramik radyografi kullanılmıştır.

3.6.2. Mandibular kortikal indeks (MKİ)

Mandibular kortikal indeks ölçümleri Klemetti ve ark. (Klemetti ve ark. 1994) belirlediği yönteme göre yapılmıştır. Sağ ve sol mandibulada mental foramanın distalinde bulunan kortikal kemik morfolojisi 3 kategoriye göre değerlendirildi;

C1: Normal korteks - korteksin endosteal sınırı her iki tarafta da eşit ve keskindir.

C2: Hafif ila orta derecede aşınmış korteks – endosteal kenarda yarım ay defektleri (laküner rezorpsiyon) mevcuttur veya endosteal kortikal tabakalaşma (1-3 tabaka) olduğu görülmüştür.

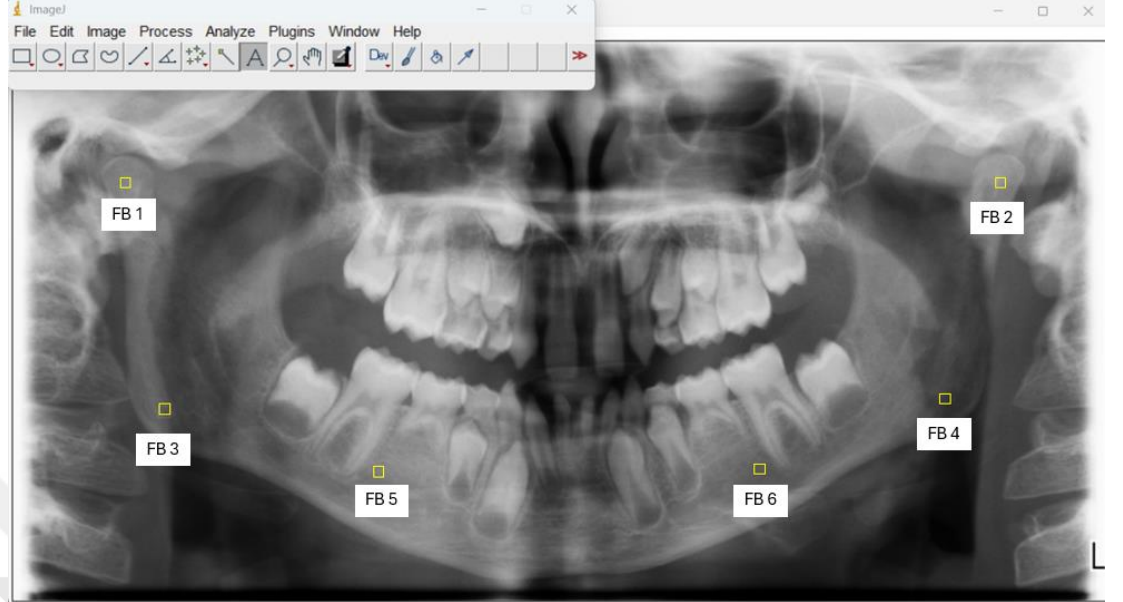
C3: Ciddi şekilde aşınmış korteks- Şiddetli endosteal kortikal tabakalaşma ve net olarak izlenen poröz kemik yapısı mevcuttur.

3.7. Fraktal Boyut Analizi

FB analizi yapılması için her bir hastada;

1. Sağ ve sol mandibular kondil bölgesinden 25 x 25 piksel
2. Sağ ve sol mandibular angulus bölgesinden 25 x 25 piksel

3. Sağ ve sol mandibular ikinci premolar ve molar bölgesinden (dişlerin periodonsiyumlarını ve mandibular kanalı içermeyecek şekilde) 25 x 25 piksel boyutlarında olacak şekilde toplamda 6 adet ilgili bölge (ROI) seçilmiştir. (Şekil 3.1)



Şekil 3.3. Belirtilen ROI'lerin program üzerinde seçilmesi.

Fraktal Boyut analizi işlem basamakları;

1. ROI seçimi: Hasta ve kontrol grubuna ait bireylerin 'peg' formatındaki görüntüleri, ImageJ v1.52a programında açılarak 25 x 25 piksel boyutlarında kare şekilli ROI elde edildi. Seçilen ROI kesilerek 'jpeg' formatında kaydedilip duplike edildi (Şekil 3.4.a).

2. Duplike edilmiş görüntüye Gaussian filtresi (sigma=35 piksel) uygulanarak görüntüdeki kemik kalınlığı farklılıklarının ve kemiği örten yumuşak doku varlığının neden olduğu yüksek ve orta derecedeki parlak alanlar bulanıklaştırıldı. Bu adım, tüm küçük ve orta ölçekli yapıları kaldırır ve sadece büyük densite farklılıklarının kalmasını sağlar (Şekil 3.4.b).

3. 'Subtraction' işlemi uygulanarak bulanık görüntü orjinal görüntü üzerinden çıkarıldı (Şekil 3.4.c).

4. 'Add' uygulaması ile elde edilen görüntüye tüm piksel konumlarında 128 gri değeri eklendi (Şekil 3.4.d).

5. ‘Threshold’ seçeneği ile görüntü 128 parlaklık değerinde eşiklenerek siyah ve beyaz olacak şekilde iki renkli görüntüye dönüştürüldü. Böylece kemik iliği ve trabeküler yapının ana hatları ayırt edilebilir hale geldi. Elde edilen iki renkli görüntüdeki siyah alanlar trabeküler kemiği simgeler (Şekil 3.4.e).

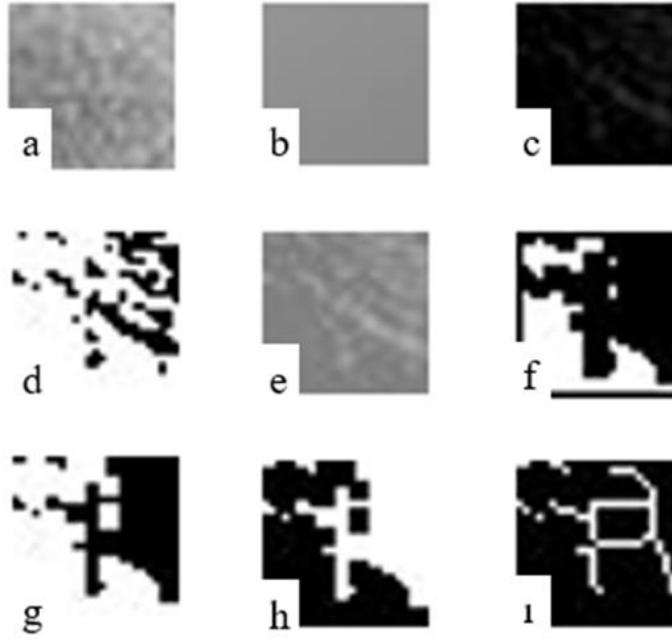
6. ‘Erode’ seçeneği ile görüntüdeki gürültü azaltıldı (Şekil 3.4.f).

7. ‘Dilate’ seçeneği ile mevcut alanlar genişletildi (Şekil 3.4.g).

8. ‘Invert’ seçeneği ile beyaz alanlar siyaha, siyah alanlar beyaza çevrildi. Oluşan görüntüde beyaz alanlar trabeküler kemiği, siyah alanlar kemik iliğini ifade eder (Şekil 3.4.h).

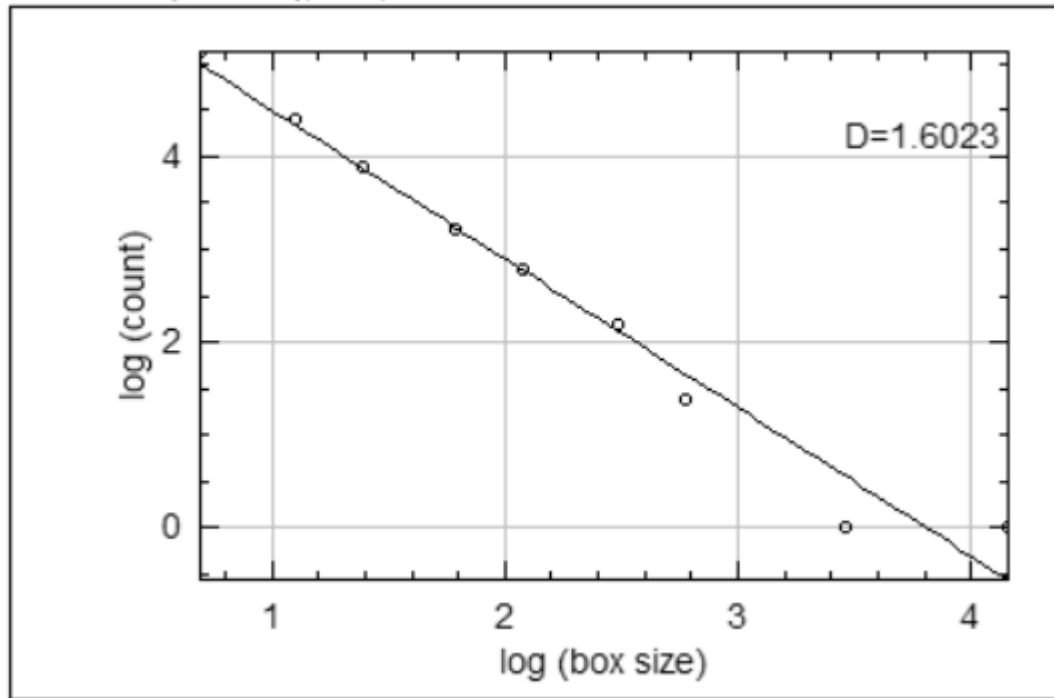
9. ‘Skeletonize’ işlemi ile, görüntü üzerinde yalnızca piksellerin merkezi çizgisi kalana kadar aşındırılarak, trabeküler kemiğin ana hatları belirlendi. İskeletleştirilmiş görüntülerde iskelet yapısı kemik örüntüsünü ve iskelet dışı yapı kemik iliğini temsil etmektedir (Şekil 3.4.ı).

10. ‘Analyze’ seçeneği kullanılarak ‘Fractal Box Count’ alt seçeneği ile mevcut görüntü, boyutları 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 32, 64 piksel olan karelere ayrılır. Her farklı boyuttaki pikseller için, trabeküllerin bulunduğu kareler ve görüntüdeki toplam kare sayısı hesaplanır. Bu değerlerin, logaritmik ölçekte grafiği çizilir. Oluşan grafikteki noktaların konumuna en iyi uyan eğri çizilir (Şekil 3.5). Eğrinin doğrusal regresyonunun negatif eğimi ile yapının karmaşıklık derecesini gösteren FB değeri belirlendi (Şekil 3.6.).

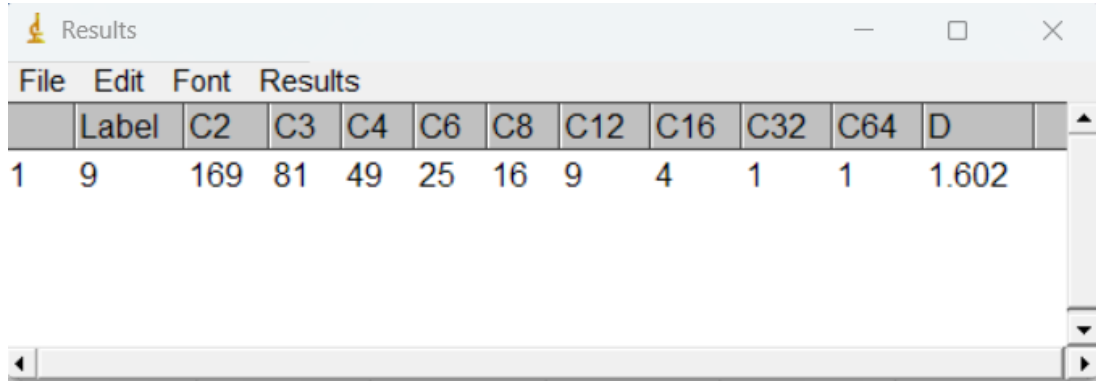


Şekil 3.4. FB analiz aşamaları. (a) Duplike ROI görüntüsü (b) Bulanıklaştırma (c) Bulanık görüntünün orijinal görüntüden çıkarılması (d) 128 gri tonu ekleme (e) 128 eşik değeri ile iki renkli görüntüye dönüştürme (f) Aşındırma işlemi (g) Genişletme işlemi (h) Tersine çevirme işlemi (i) Ana hatların iskeletsel olarak belirlenmesi.

4.50x7.44 (419x276); 8-bit; 113K



Şekil 3.5. Elde edilen değerlerin logaritmik ölçekte grafiği ile FB 'D' değeri.



The screenshot shows the 'Results' window in ImageJ. It contains a table with the following data:

	Label	C2	C3	C4	C6	C8	C12	C16	C32	C64	D
1	9	169	81	49	25	16	9	4	1	1	1.602

Şekil 3.6. ImageJ yazılımında FB kutu sayma sonuç penceresi.

3.8. İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov Testi ve Shapiro-Wilk Testi ile incelendi. Normal dağılıma uymayan parametrelerin ikili karşılaştırmalarında Mann Whitney U Testi kullanıldı. Her bir grupta ölçülen sağ ve sol analiz puanlarının karşılaştırılmasında Wilcoxon Testi kullanıldı. Kategorik veriler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Fisher Freeman Halton Testi ve Yates Düzeltmesi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalar Bonferonni Testi ile incelendi. Sonuçlar kategorik veriler için frekans (yüzde); nicel veriler için ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca (minimum-maksimum) şeklinde sunuldu. Önem düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veri Bulguları

Çalışmaya 20 ED'li (çalışma grubu) ve 60 sağlıklı (kontrol grubu) olmak üzere toplam 80 çocuk dahil edildi. Gruplara göre hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=1.000$). Çalışma grubunun ve kontrol grubunun yaş ortalaması 8,55 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre cinsiyetin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=1.000$). Çalışma grubunun %50'si ve kontrol grubunun %50'si kız olarak bulunmuştur (Tablo 4.1.).

Cinsiyet ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=1.000$). Kızların oranı Ektodermal Displazi grubunda %50 iken sağlıklı olan grupta %50 olarak tespit edilmiştir. Erkeklerin oranı Ektodermal Displazi grubunda %50 iken sağlıklı olan grupta %50 olarak tespit edilmiştir.

Gruplara göre yaş ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=1.000$). Ektodermal Displazi grubunda ortanca yaş değeri 7,5 iken sağlıklı olan grupta ortanca yaş değeri 7,5 olarak elde edilmiştir.

Tablo 4.1. Gruplara göre demografik özelliklerin karşılaştırılması.

	Gruplar		Toplam	Test İstatistiği	p
	Ektodermal Displazi	Sağlıklı			
Cinsiyet, n (%)					
Kız	10 (50)	30 (50)	40 (50)	0,000	1.000*
Erkek	10 (50)	30 (50)	40 (50)		
Yaş	8,55 ± 3,56	8,55 ± 3,5	8,55 ± 3,49	600	1.000**
	7,5 (4 - 14)	7,5 (4 - 14)	7,5 (4 - 14)		

*Yates Düzeltmesi; **Mann Whitney U Testi; Frekans (Yüzde); Ortalama ± Standart Sapma; Ortanca (minimum-maksimum)

4.2. Gözlemci-İçi Güvenilirlik Katsayıları

Araştırmamızda yer alan her iki gruba ait ölçümlerdeki tekrarlanabilirliği değerlendirmek için, örneklem büyüklüğünün rastgele seçilmiş %25'inin panoramik

röntgen üzerinden mandibular indeks ve FB ölçümleri aynı araştırmacı tarafından bir ay arayla tekrarlanmıştır.

FB sağ ve sol kondil değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı iyi düzeyde bir uyum vardır (ICC=0,760;p<0.001) FB sağ ve sol angulus değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı iyi düzeyde bir uyum vardır (ICC=0,598; p<0,001). FB sağ ve sol interdental değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı iyi düzeyde bir uyum vardır (ICC=0,650; p<0,001). MKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı iyi düzeyde bir uyum vardır (ICC=0,570; p< 0,001) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Sınıf içi korelasyon katsayıları

	ICC (%95 CI)	p
MKİ	0,760	<0.001
FB Kondil	0,598	<0.001
FB Angulus	0,650	<0.001
FB İnterdental	0,570	<0.001

ICC: sınıf içi korelasyon katsayısı

4.3. Mandibular İndeks Bulguları

MKİ tipleri ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p<0.001) (Tablo 4.3.). C1(Normal korteks) olanların oranı Ektodermal Displazi grubunda %15 iken Sağlıklı olan grupta %88,3 olarak elde edilmiştir. C2(Hafif ila orta derecede aşınmış korteks) olanların oranı Ektodermal Displazi grubunda %55 iken Sağlıklı olan grupta %11,7 olarak elde edilmiştir. C3(Ciddi şekilde aşınmış korteks) olanların oranı Ektodermal Displazi grubunda %30 iken Sağlıklı olan grupta hiç görülmemiştir. Gruplara göre tüm MKİ Tiplerinin oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur.

Tablo 4.3. MKİ ve gruplar arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Gruplar		Toplam	Test İstatistiği	p*
	Ektodermal Displazi	Sağlıklı			
MKİ					
C 1	3 (15) ^a	53 (88,3) ^b	56 (70)	39,570	<0.001
C 2	11 (55) ^a	7 (11,7) ^b	18 (22,5)		
C 3	6 (30) ^a	0 (0) ^b	6 (7,5)		

4.4. Fraktal Boyut Analizi Bulguları

Gruplara göre Sağ kondil fraktal analiz puanı ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.019$). Ektodermal displazi grubunda puan ortancası 1,602 iken Sağlıklı olan grupta puan ortancası 1,602 olarak elde edilmiştir. Burada farklılık sıra ortalamalarından kaynaklanmakta olup Ektodermal displazi grubunun sıra ortalaması 49,85 iken sağlıklı olan grupta sıra ortalaması 37,38 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre Sol kondil fraktal analiz puanı ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.025$). Ektodermal displazi grubunda puan ortancası 1,602 iken Sağlıklı olan grupta puan ortancası 1,601 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre Sağ angulus fraktal analiz puanı ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.560$). Ektodermal displazi grubunda puan ortancası 1,602 iken Sağlıklı olan grupta puan ortancası 1,602 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre Sol angulus fraktal analiz puanı ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.597$). Ektodermal displazi grubunda puan ortancası 1,602 iken Sağlıklı olan grupta puan ortancası 1,602 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre Sağ interdental fraktal analiz puanı ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.001$). Ektodermal displazi grubunda puan ortancası 1,602 iken Sağlıklı olan grupta puan ortancası 1,601 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre Sol interdental fraktal analiz puanı ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.266$). Ektodermal displazi grubunda puan ortancası 1,602 iken Sağlıklı olan grupta puan ortancası 1,601 olarak elde edilmiştir.

Ektodermal displazi grubunda Sağ kondil fraktal analiz ve Sol kondil fraktal analiz puanları ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.320$). Sağ kondil fraktal analiz grubunda puan ortancası 1,602 iken Sol kondil fraktal analiz grupta puan ortancası 1,602 olarak elde edilmiştir. Sağlıklı grubunda Sağ kondil fraktal analiz ve Sol kondil fraktal analiz puanları ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.533$). Sağ kondil fraktal analiz grubunda puan ortancası 1,602 iken Sol kondil fraktal analiz grupta puan ortancası 1,601 olarak elde edilmiştir. Ektodermal displazi grubunda Sağ

angulus fraktal analiz ve Sol angulus fraktal analiz puanları ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.355$). Sağ angulus fraktal analiz grubunda puan ortancası 1,602 iken Sol angulus fraktal analiz grupta puan ortancası 1,602 olarak elde edilmiştir. Sağlıklı grubunda Sağ angulus fraktal analiz ve Sol angulus fraktal analiz puanları ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.678$). Sağ angulus fraktal analiz grubunda puan ortancası 1,602 iken Sol angulus fraktal analiz grupta puan ortancası 1,601 olarak elde edilmiştir. Ektodermal displazi grubunda Sağ interdental fraktal analiz ve Sol interdental fraktal analiz puanları ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.150$). Sağ interdental fraktal analiz grubunda puan ortancası 1,602 iken Sol interdental fraktal analiz grupta puan ortancası 1,602 olarak elde edilmiştir. Sağlıklı grubunda Sağ interdental fraktal analiz ve Sol interdental fraktal analiz puanları ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.532$). Sağ interdental fraktal analiz grubunda puan ortancası 1,601 iken Sol interdental fraktal analiz grupta puan ortancası 1,601 olarak elde edilmiştir.

Tablo 4.4. Ortalama ve standart sapma değerleri.

Tablo 4.3'te ortalama ve standart sapma değerleri ek olarak sunulmuştur. Veriler normal dağılım

Değişken	Taraf	Grup	
		Ektodermal displazi	Sağlıklı
Kondil	Sağ	1,602 ± 0,001	1,600 ± 0,003
	Sol	1,601 ± 0,001	1,599 ± 0,004
Angulus	Sağ	1,601 ± 0,002	1,601 ± 0,002
	Sol	1,601 ± 0,001	1,601 ± 0,002
Interdental	Sağ	1,601 ± 0,003	1,598 ± 0,005
	Sol	1,600 ± 0,004	1,599 ± 0,005

göstermediği için Tablo 1'de tüm karşılaştırmalar sonucunda ortanca değerler sunuldu ve yorumlar da ortanca değer üzerinden yapılmıştır.

Tablo 4.5 Kondil, Angulus ve Interdental değişkenlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması.

Değişken	Taraf	Grup		Test İstatistiği	p*
		Ektodermal displazi	Sağlıklı		
Kondil	Sağ	1,602 (1,597 - 1,602)	1,602 (1,589 - 1,602)	413,000	0.019
	Sol	1,602 (1,599 - 1,602)	1,601 (1,585 - 1,602)	411,500	0.025
	Test İstatistiği	-0,994	-0,623		
	p**	0.320	0.533		
Angulus	Sağ	1,602 (1,597 - 1,602)	1,602 (1,592 - 1,602)	555,000	0.560
	Sol	1,602 (1,597 - 1,602)	1,602 (1,591 - 1,602)	562,000	0.597
	Test İstatistiği	-0,925	-0,415		
	p**	0.355	0.678		
Interdental	Sağ	1,602 (1,590 - 1,602)	1,601 (1,582 - 1,602)	294,500	<0.001
	Sol	1,602 (1,586 - 1,602)	1,601 (1,575 - 1,602)	504,000	0.266
	Test İstatistiği	-1,440	-0,625		
	p**	0.150	0.532		

4.5. Fraktal Değerleri İle Diş Sayılarının Korelasyonu

Çalışma grubunda sol FB kondil değeri ile sol mandibula anterior bölgedeki diş sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek bir ilişki vardır ($r=0,602$; $p=0.006$) (Tablo 4.6, Tablo 4.7).

Tablo 4.6 Sağ Kondil ve İnterdental FB değerlerinin var olan diş sayıları ile korelasyonu

	Sağ Maksilla Anterior		Sağ Maksilla Posterior		Sağ Mandibula Anterior		Sağ Mandibula Posterior		Sağ Antagonist	
	r	p	r	P	r	p	r	P	r	P
Sağ Kondil	-0,131	0.592	-0,008	0.973	-0,241	0.321	-0,097	0.691	-0,097	0.691
Sağ İnterdental	-0,169	0.489	-0,292	0.225	-0,310	0.197	-0,210	0.389	-0,210	0.387

Tablo 4.7 Sol Kondil ve İnterdental FB değerlerinin var olan diş sayıları ile korelasyonu

	Sol Maksilla Anterior		Sol Maksilla Posterior		Sol Mandibular Anterior		Sol Mandibular Posterior		Sol Antagonist	
	r	p	r	p	r	P	r	p	r	P
Sol Kondil	0,242	0.318	0,158	0.518	0,602	0.006	0,350	0.142	0,376	0.113
Sol İnterdental	-0,035	0.888	-0,100	0.685	-0,132	0.591	-0,046	0.850	-0,108	0.659

5. TARTIŞMA

Ektodermal displazi (ED), deri, saç, ter bezleri ve dişler olmak üzere ektoderm türevi yapıların agenezisi ile seyreden nadir genetik bozukluklar grubunu temsil eder. Oral bulguları arasında hipodontiden anodontiye kadar değişebilen konjenital diş eksikliği(Doğan ve ark. 2015), mevcut dişlerde morfolojik yapısal bozukluklar (sıklıkla küçük, konik yapı) ve mine hipoplazisine sekonder beyaz veya sarı lekelerle birlikte renk değişimleri sayılabilir(Farrington ve Lausten 2009). Hipodontinin ED vakalarının %80'inde ortaya çıktığı bilinmektedir. Özellikle, konjenital diş eksikliği, fonksiyonel uyarımın eksikliğine neden olur ve bu da alveolar kemiğin atrofisine yol açabilir (Akleyin ve ark. 2024). Dahası, alveolar kemiğin azalan büyümesi, aşırı dar ve lingual olarak içbükey alveolar sırtlara, çenelerde dikey boyut kaybına ve sagittal yönde gelişimsel geriliğe neden olabilir (Wang ve ark. 2016, Akleyin ve ark. 2024).

Diş hekimliğinde, ektodermal displazili hastaların kemik mineral yoğunluğunun (KMY) dikkate alınması, tedavi planlanmasında hekime yol gösterir ve hasta prognozu üzerinde olumlu bir etkiye neden olur. Literatürde ED hastalığına sahip çocuklarda panoramik radyografilerde mandibular indekslerin ve fraktal boyut analizinin birlikte uygulandığı herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız ED'li hastaların panoramik radyografilerinde mandibular indeks ölçümleri ve fraktal boyut(FB) analizi içeren ilk araştırma niteliğinde olup, konu ile ilgili öncü niteliktedir. Diş hekimliği uzmanlık tezi çalışmamızda, Ektodermal Displazi Grubu Türkiye arşivinde bulunan hastaların, İtalya Ulusal Ektodermal Displazi Derneği (Associazione Nazionale Displasia Ectodermica, ANDE) arşivinde bulunan hastaların ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı'na muayene veya tedavi amacıyla başvurmuş ektodermal displazili 4-15 yaşları arasındaki çocukların kemik kalitesi, kortikal kemik miktarı ve kemik mikromimari yapısındaki değişiklikler panoramik radyografi üzerinden mandibular indeksler ve FB analizi kullanılarak ölçüldü.

Radyografik görüntüler, özellikle kemik yapısındaki değişiklikleri incelemede temel araçlardır. Radyografiler aracılığı ile anatomik ve patolojik yapıların genel görünümü değerlendirilebilir(Nandal ve ark. 2014, Lo Giudice ve ark. 2018). Panoramik radyografiler, herhangi bir nedenle diş hekimine başvuran hastaların çene

kemiklerinin incelenmesinde basit, pratik ve ucuz bir görüntüleme yöntemi olarak en çok tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Diş hekimliğinde panoramik görüntüleme, büyüme ve gelişimin değerlendirilmesiyle birlikte kemik yapısı hakkında bilgi sahibi olmak için de kullanılabilir. Yavuz ve Yardimci Tunc (2024) çalışmalarında, trabeküler kemik yapısını değerlendirirken periapikal radyografi, panoramik radyografi ve konik ışınlı bilgisayarlı tomografi(KIBT) tekniklerinden elde edilen fraktal değerlerini(FD) karşılaştırmışlardır. Sonuçlar, ex vivo ortamda fraktal değerlerinin radyografik görüntüleme tekniği seçiminden etkilendiğini göstermektedir. Çalışmalarında aralarında anlamlı bir fark olmamasına rağmen, önceki çalışmalarla tutarlı olarak periapikal radyografi fraktal değerlerinin panoramik radyografi fraktal değerlerinden daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Periapikal radyografiler, panoramik radyografilere göre çok daha yüksek çözünürlüğe sahiptir ve bu nedenle daha ince kemik trabeküllerini tespit edebilir (Bollen ve ark. 2001). Ayrıca, panoramik radyografilerin kalitesi ve keskinliği (sharpness) birçok durumdan etkilenir. Panoramik radyografiler rotasyonel teknikle elde edildiğinden geometrik bozulmalar meydana gelebilir. Panoramik radyografi tekniğinde odak boyutu sınırlıdır ve odak oluşunun dışındaki yapılarda görüntü kaybı olabilir. Periapikal radyografide trabeküler kemiğin fraktal paterni, panoramik radyografiden daha iyi değerlendirilebilir. Magat ve Ozcan Sener (2019) konik ışınlı bilgisayarlı tomografide (KIBT) dijital panoramik radyografiler(DPR) ve fraktal analiz üzerine yaptıkları çalışmada, KIBT'nin daha düşük görüntü çözünürlüğü ve daha yüksek radyasyon dozu nedeniyle trabeküler kemiği değerlendirmek için KIBT yerine DPR'lerin kullanımını önermişlerdir. Bizim çalışmamızda da panoramik radyografilerin diş hekimliği pratiğinde sıklıkla tercih edilmesi ve kolay ve pratik uygulanabilir bir yöntem olması nedeniyle FA analizi için panoramik röntgenler kullanılmıştır. Ayrıca örneklemin çocuk ve ergenlerden oluşması nedeniyle radyasyon doz oranı da dikkate alınarak KIBT yerine panoramik radyografiler üzerinde çalışmanın yapılmasına karar verilmiştir.

Kemik mineral yoğunluğu (KMY), osteoporoz gibi sistemik kemik hastalıklarının tanı ve takip değerlendirmesinde en önemli, objektif parametrelerden biridir(Camacho ve ark. 2020). Kemiğin kırılabilirliği ve direnci, kemikteki mineral madde (kalsiyum ve fosfat) miktarı ve organizasyonu ile doğru orantılıdır. Lokal patoloji veya sistemik hastalık sonucu kemik birim alanındaki mineral maddedeki

azalma, hacimsel KMY ile yüksek uyumluluk gösterir ve kırık riski artar(Çolak 2019). Akleyin ve ark. (2024) konjenital diş eksikliği olan ED vakalarının mandibula hacmini üç boyutlu modelleme ile nicel olarak ölçüp ve diş eksikliği olmayan bireyler ile karşılaştırmışlardır, çalışmanın sonuçlarına göre, ED vakalarında konjenital diş eksikliği nedeniyle mandibular hacmin farklı olduğunu bulmuşlardır. Ektodermal displazili hastalarda en sık görülen bulgu; süt ve daimi diş germ eksikliğidir ve bu nedenle vakaların çoğunluğu için gelişimin erken yıllarında diş protezi tedavisi önerilmektedir. Beslenme, konuşma ve sosyalleşme ile ilgili orofasiyal bozulmayı en aza indirmek, dikey mesafeyi yeniden sağlamak, çene pozisyonunu uyumlu hale getirmek, çiğneme kaslarının koordinasyonunu geri kazandırmak ve çiğneme işlevini iyileştirmek için ilk dental protezin okul döneminden önce yapılması önerilmektedir(Nakayama ve ark. 2015). Bazı sınırlamalar olmasına rağmen, konvansiyonel çıkarılabilir protezler hala ED'li çocuklar için en yaygın tedavi yöntemidir(Schnabl ve ark. 2018). Bunun yanı sıra geleneksel sabit protezler ve implant destekli protezler de günümüzde yaygın kullanılan tedavi seçeneklerindendir. Geleneksel çıkarılabilir protezlerle karşılaştırıldığında, sabit protezler hasta dostudur ve daha stabil, daha hijyenik ve daha estetik sonuç sağlar(AlNuaimi ve Mansoor 2019). Akrilik esaslı konvansiyonel çıkarılabilir/sabit parsiyel ve total protezler uzun yıllardır başarıyla kullanılmasına(Derbanne ve ark. 2010) rağmen günümüzde artık erken yaşta implant destekli protezlerle ED'li çocukların oral rehabilitasyonu sağlanabilmektedir(Kramer ve ark. 2007, Aydınbelge ve ark. 2013). Özellikle implant destekli protetik tedavi sürecinin yönetilmesi açısından ED'li çocukların kemik kalitesi, kortikal kemik miktarı ve kemik mikromimari yapısının bilinmesi tedavi sürecini başarıyla yönetmemiz ve sağlıklı sonuçlar almamız konusunda önemli bir yol gösterici olacaktır.

Panoramik radyografik görüntüler ile aynı hastada kemik mineral yoğunluğunun değişikliği ölçülebilir (Bayrak ve ark. 2020). Dansitometrik ve radyomorfometrik ölçüm yöntemleri, kemiğin nitel ve nicel olarak değerlendirilmesi için birçok çalışmada kullanılmıştır(Göller Bulut ve ark. 2018, Serindere ve Belgin 2019, Yagmur ve ark. 2022). Mandibular kortikal genişlik (MKG), panoramik mandibular indeks (PMİ), mandibular kortikal indeks (MKİ) gibi çeşitli panoramik radyomorfometrik indeksler kemik mineral yoğunluğunu belirlemek için çalışmalarda kullanılan indekslerden bazılarıdır. Literatürde dental panoramik radyomorfometrik

indeksler osteoporotik değişikliklerin ön tanısı için başarılı bir yöntem olarak geçmektedir(Vlasiadis ve ark. 2007). Mandibular kortikal indeks sınıflandırmasına göre C2 ve C3 kategorisi görülen vakalar daha düşük KMY değerleri ile ilişkilendirilmiştir (Zlatarić ve Celebić 2003). Coşgunarslan ve ark. (2021), MKİ, PMİ ve MKG açısından vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulamamıştır. Bayrak ve ark. (2020) ise talasemi hastalarında daha düşük MKG değerleri bulmuş ancak PMİ ile ilişkili bir fark bulamamışlardır. Gulsahi ve ark. (2008) MKG ve MKİ'nin osteoporotik hastalarda yeterli tanısal etkiye sahip olduğunu ancak PMİ'nin olmadığını bulmuşlardır. Altunok Ünlü ve ark. (2023) çalışmamızdan farklı olarak FMF'li çocuklarda MKİ dağılımını kontrol grubu ile benzer bulmuşken, çalışmamızla benzer şekilde gruplara göre ortalama fraktal boyut (FD) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır.

Yaşar ve Akgünlü (2014) panoramik radyografiler üzerinden spinal osteoporozu olan ve olmayan hastalar arasındaki mandibular indeksler ve fraktal boyuttaki farklılıkları incelemişlerdir. Çalışmada osteoporotik ve osteoporotik olmayan hastalar arasında kortikal genişlik, panoramik mandibular indeks, alveolar kret rezorpsiyon derecesi, fraktal boyut ve mandibular diş sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken, mandibular kortikal indeks açısından fark bulunmuştur. Çalışmanın sonuçları osteoporotik hastaların osteoporotik olmayan hastalara göre alt korteks morfolojisinde değişiklik olma olasılığının daha yüksek olduğunu ve yaşın osteoporoz için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir(Yaşar ve Akgünlü 2014). Çalışmamızın sonuçları, bu çalışmayla uyumlu olarak ED'li hastalar ile sağlıklı çocuklarda fraktal analiz değerlerine göre angulus ve sol interdental bölgede benzer mikromimari yapıya sahip olduğu görülmüştür. Mandibular kortikal indekse göre sağlıklı çocuklarda normal(C1) sağlıklı kemik yapısı %88,3 oranla ED'li çocuklarda (C1) kemik yapısı %15 oranla daha fazla rastlanmıştır. ED'li çocuklarda C2 hafif orta aşınmış kemik yapısı sağlıklı çocuklara göre daha fazla görülmüştür. C3 aşırı aşınmış kemik yapısı sağlıklı çocuklarda hiç görülmezken ED'li çocuklarda %30 oranında görülmüştür. Bu durumun temel nedenini ED'li çocuklarda gerçekleşen kemik yapısındaki değişikliklerin kortikal kemiğin yapısından kaynaklı daha net gözlemlendiği ve bunun panoramik radyomorfometrik indekslerle de tespit edilebilirken, trabeküler kemikteki pöroz yapı nedeniyle değişikliklerin şiddetlendikten sonra radyografiye yansıdığını çalışmamızdaki hasta popülasyonunun

da çocuk ve ergen hastalardan oluşması nedeniyle incelenen tüm bölgelerde anlamlı bir fark oluşturmadığını, yalnızca kondil ve sağ interdental bölgede anlamlı fark olduğunu söyleyebiliriz.

Gulsahi ve ark. (2008) yaş, cinsiyet ve diş durumunun MKİ'i nasıl etkilediğini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada cinsiyetle ilişkisinin olmadığını, artan yaşla beraber yüksek skor alma ihtimalinin de arttığını söylemişlerdir. Yaşın, osteoporoz için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. İnceledikleri hasta grubunda yaş aralığı oldukça geniştir ve yaşa bağlı osteoporoz riskinin artışı MKİ değerleri ile de örtüşmektedir. Dentisyon durumuna göre tam dişli hastalarla karşılaştırıldığında dişsiz hastalarda C3 kategorisinde MKİ olma olasılığının 27,30 kat yüksek, kısmen dişli hastalarda C3 kategorisinde MKİ olma olasılığının ise 2,68 kat daha yüksek olduğu sonucuna varmışlardır. Çalışmamızda ED vaka grubu hipodonti veya anadonti görülmesi nedeniyle dişsiz veya kısmi dişsiz hasta grubu olarak düşünülebilir. ED grubunda %15 C1 kategorisi görülürken sağlıklı ve diş eksikliği bulunmayan grubun %88,3'ünde yani büyük çoğunluğunda C1 kategorisinde MKİ görüldüğü sonucu elde edilmiştir. ED grubunda da ağırlıklı olarak %55 C2 ve %30 C3 aşınmış korteks olduğu görülmüştür. Sağlıklı olan grupta C2 korteks görülme oranı sadece %11,7 olarak belirlenmiş C3 ise hiç görülmemiştir. Bulgularımız, Gulsahi ve ark. (2008) çalışması ile uyumlu olarak MKİ'nin tam veya kısmi dişsizlik ile şiddetlendiği sonucunu doğrulamaktadır. Çiğneme kasları, dişsiz bireylerde yaşla birlikte fonksiyon ve yapı olarak değişir ve bilgisayarlı tomografide dişli bireylere ait rakamlarla karşılaştırıldığında daha düşük elektromiyografik aktivite ve kas yoğunluğuna sahip oldukları gösterilmiştir(Raustia ve ark. 1996). Arktaki diş eksikliklerini zamanla çiğneme kaslarının atrofisine neden olur, bu durum da mandibular kemiğin kalitesini olumsuz etkileyebilir.

Fraktal geometri, farklı ölçeklerde özbenzerliğe sahip düzensiz desenleri tanımlamak için uzun zamandır kullanılmaktadır. Karmaşık şekilleri ve yapısal örüntüleri tanımlamak ve analiz etmek için kullanılan matematiksel bir yöntem olan fraktal analiz, çeşitli doğal yapıların ve biyosistemlerin incelenmesine de uyarlanmıştır(Sánchez ve Uzcátegui 2011). Mimari olarak kemik iki alt tipe ayrılır: kortikal ve trabeküler kemik. Yüksek yüzey alanı-hacim oranı nedeniyle trabeküler kemiğin kortikal kemiğe göre 8 kat daha yüksek metabolik aktiviteye sahip olduğu ve

metabolik uyarılara karşı oldukça duyarlı olduğu düşünülmektedir(Lang ve ark. 1991). Bu yüzden trabeküler kemik, kemik yapısındaki değişiklikleri değerlendirmede daha belirleyicidir (Jolley ve ark. 2006). Bu nedenle, çalışmamızda belirlenen ROI'lere trabeküler kemikten başka hiçbir dokuyu dahil etmemeye dikkat ettik. Ayrıca, yaşa bağlı faktörlerin trabeküler kemiğin yapısı üzerinde büyük bir etkisi olduğundan(Gulec ve ark. 2021), örneklem grubunun yaş aralığı (4-15) olacak şekilde dar tutulmuştur.

Radyografik verilerden hesaplanan FA, trabeküler kemiğin mikro yapısal özelliklerini yorumlamak için değerli bir araç görevi görür (Öztürk Kocak ve Göller Bulut 2021). FA, yöntemin kısıtlamalarına rağmen, projeksiyon geometrisi veya radyasyon dozu gibi değişkenlerden etkilenmeyen, objektif sonuçlar veren basit ve invaziv olmayan bir yöntemdir(Akan ve Ünlü Kurşun 2022). Yüksek FA değerleri, trabeküler mimari içinde artan yoğunluk ve daha az gözenek ile karakterize edilen karmaşık bir kemik yapısını ifade etmektedir(Arsan ve ark. 2017). Trabeküler kemik için, kutu sayımı ile hesaplanan FD'ler genellikle 1 ile 2 arasındadır. 1'e yakın değerler daha az fraktal içeren basit yapıları temsil ederken, ikiye yakın değerler daha karmaşık kemik yapılarını gösterir(Tolga Suer ve ark. 2016). Çenelerin normal veya sağlıklı trabeküler kemiğinin FD'si için önerilen değer periapikal görüntülerde yaklaşık 1,5'tir(Amer ve ark. 2012), ancak sağlıklı hasta gruplarıyla yapılan bazı çalışmalar aynı incelemede daha yüksek (1,74) veya daha düşük (1,05) FD değeri tespit etmiştir(Veltri ve ark. 2007, Sener ve ark. 2015). Panoramik radyografi görüntülerindeki FD sonuçlarında da benzer varyasyonlar gözlemlenmiştir(Tosoni ve ark. 2006, Yasar ve Akgunlu 2008, Kavitha ve ark. 2015, Hwang ve ark. 2017). Çalışmamızda kontrol grubunda FD sonuçları 1,575 ile 1,602 aralığında değişirken, ED grubunda 1,586 ile 1,602 aralığındadır.

Panoramik ve periapikal radyografilerde FA'yı değerlendirmeyi içeren çalışmaların çoğunun temel amacı KMY araştırmasıdır. Çalışmalar FD değerlerinin KMY ile pozitif bir korelasyona sahip olduğunu öne sürmüşlerdir (Alman ve ark. 2012, Koh ve ark. 2012), ancak normal ve osteoporotik gruplar arasında başka hiçbir yerde fark bulunamamıştır(Tosoni ve ark. 2006, Yaşar ve Akgünlü 2006, Oliveira ve ark. 2013). Bazı yazarlar osteoporozlu gruplarda artmış FD değerleri gözlemlemiştir(Law ve ark. 1996, Bollen ve ark. 2001). Bu yazarlar KMY kaybı

olduğunda trabeküler yapının daha karmaşık hale geldiğini ve bu nedenle daha fazla sayıda fraktalın meydana geldiğini savunmuşlardır. Temur ve ark. (2024) ile Tercanlı ve Bolat Gümüş (2024) de çalışmalarında buldukları daha yüksek değerli FD sonuçlarını kemiğin gözenekli yapısındaki karmaşıklığın artmasına bağlı olarak yıkımın bir göstergesi olabileceğini düşünmüşlerdir. Çalışmamızda ED'li grupta gözlenen yüksek FD sonuçları bize kemik yapısında fark olabileceğini düşündürmektedir.

FA yalnızca dijital radyografik görüntülerde gerçekleştirilebilir, ancak bu görüntüler önceden işlenmelidir. Bu amaçla White ve Rudolph (1999), radyografik görüntüler ve FA kullanarak kemik mikromimarisi hakkında çıkarımlar yapmak amacıyla ImageJ yazılımını kullanan bir yöntem geliştirmiştir. Biz de White ve Rudolph (1999)'un tanımladığı yönteme göre analizlerimizi gerçekleştirdik. Özellikle çok merkezli yürütülen çalışmalarda radyografik görüntülerin standardizasyonunu tam anlamıyla sağlamak her zaman çok mümkün olamamaktadır. Görüntülerin çözünürlüğü, doğru ve gerçekçi değerlendirmeleri sağlamada önemli bir faktördür. Ancak, görüntü çözünürlüğü, voltaj (kVp), akım (mA), pozlama süresi, tarama süresi, görüş alanı (FOV) ve voksel piksel boyutu gibi tarama ve pozlama parametrelerinden doğrudan etkilenir(Bechara ve ark. 2012). Ayrıca, radyografik görüntünün sıkıştırılması ve kayıt biçimi ile analiz edilen kemik içindeki ilgi bölgelerinin (region of interest, ROI) boyutu ve konumu dahil olmak üzere çeşitli faktörler FD'yi etkileyebilir. Shrout ve ark. (1997) farklı boyut ve şekildeki ilgi alanlarının (ROI) kullanılmasının alveolar kemiğin fraktal indeksi üzerindeki etkisini karşılaştırma amacıyla yaptıkları çalışmada 2-100 arasında değişen pixel değerlerinde ROI'leri karşılaştırmışlar ve ilk karşılaştırma için, eşleştirilmiş t-testleri büyük ROI'lerle hesaplanan fraktal indekslerin küçük ROI'lerden hesaplanan ilgili indekslerden anlamlı şekilde farklı olduğunu gösterirken, ikinci karşılaştırma için, büyük kadran ROI'lerinden hesaplanan fraktal indeksler büyük ROI'lerden hesaplanarlardan farklı bulunmamıştır. Bu çalışmanın sonuçları, ROI'leri görüntülere yerleştirirken dikkatli olunması gerektiğini, böylece dahil edilen yapıların tüm görüntülerde aynı olması gerektiğini öne sürmektedir. Shrout ve ark. (1999) yaptıkları ikinci çalışmada bu sefer çeşitli yerlere yerleştirilen ROI'lerin fraktal değerleri ve gri seviye değerleri arasındaki korelasyonların sonuçlara etkisini incelemişlerdir. Maksilla, mandibula, maksilla apikal, maksilla krestal, mandibula apikal, mandibula krestal, sağ-sol

şeklinde çeşitli bölgelerden alınan ROI'ler karşılaştırılmış; ROI yerleşimlerindeki küçük değişikliklerin ortalama ROI değerleri üzerinde minimal etkiye sahip olduğu yönündeki sonuçlara varmışlardır. Lee ve ark. (2014) tarafından yapılan bir çalışmada, doğrusal ROI seçiminin trabeküler yapıyı karakterize etmek için yetersiz olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle, çalışmamızda 25x25 piksel kare şeklinde ROI'ler elde edilerek hesaplamalar yapılmıştır. Dahil edilen yaş grubunda anatomik yapıları içine almayacak şekilde sadece trabeküler kemiği içeren ROI'ler elde etmek için ROI boyutu yetişkinlerde yapılan çalışmalara göre daha küçük tutulmuştur.

Çene eklemine mekanik özellikleri, güç, kalite ve direnç gibi, mandibular kondilin kortikal kemik kalınlığına, trabeküler kemik yoğunluğuna ve trabeküllerin konfigürasyonuna bağlıdır. Gözeneklilik, trabeküler kalınlık, trabeküllerler arası bağlantı ve anizotropi gibi kemiğin yapısal özelliklerindeki bir değişiklik, dejeneratif hastalıklar ve kırık riski hakkında bilgi sağlar(Ergun ve ark. 2009, Sanchez-Molina ve ark. 2013). Arsan ve ark. (2017), fraktal analiz kullanarak panoramik radyografilerde mandibular kondilin trabeküler yapısını sağlıklı ve dejeneratif değişikliklerin olduğu durumlara göre ayrı ayrı hesaplamış ve dejeneratif değişikliklerin şiddeti ile FD değerlerinin ters orantılı olduğunu bulmuştur (Arsan ve ark. 2017). Çalışmamızda sağlıklı ve ektodermal displazi grupları arasında hem sağ hem de sol kondil fraktal değerleri arasında istatistiksel olarak fark olduğu görüldü. Bu sonuçların sağlıklı gruptan farklı olarak ED vakalarında görülen hipodonti ve anodontiye bağlı değişen çiğneme alışkanlıklarının kaslara ve eklemeye düşen yük üzerindeki etkisi kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz.

Kolçakoğlu ve ark. (2022) uyku bruksizmi(SB) tanısı almış pediatrik hastaların panoramik radyografilerde fraktal analiz yöntemi kullanılarak mandibular kondil, angulus mandibula ve mental foramen bölgesindeki trabeküler kemik yoğunluğunu değerlendirmişlerdir. Anamnezi ve klinik bulguları uyku bruksizmi ile uyumlu olan toplam 37 hastaya BiteStrip® kullanılarak uyku bruksizmi tanısı konulmuştur. Hastaların panoramik radyografilerinde üç alan belirlenmiştir: kondilin geometrik merkezi, mandibular kanalın altındaki angulus bölgesi ve mental foramenin distal bölgesi. Bu üç lokasyonda 60 × 60 piksellik ilgi alanları (ROI) seçilmiş ve fraktal boyutları (FD) hesaplanmıştır. Sonuçlar kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Mevcut çalışmada, SB grubunda angulus bölgesinde daha yüksek FD bulunmuştur. Masseter

kasının mandibula ile birleştiği yer olan angulus bölgesi, SB nedeniyle masseter kas aktivitesinin artmasıyla KMY'yi artırdığı, FD'nin angulus bölgesinde KMY'nin artışına bağlı olarak yüksek çıktığı düşünülmüştür. SB grubunda kondil bölgesinde daha yüksek FD saptanmış olup, bu durum SB ile ilişkili atipik kuvvetlerin KMY'yi arttırdığı şeklinde yorumlanmıştır. Ancak korpus bölgesinde yani periradiküler trabeküler kemikte iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Kolcakoglu ve ark. 2022).

Gulec ve ark. (2021) erişkin bruksizm hastalarında kemik trabekülasyonunu değerlendirmek için FA yöntemlerini kullanmışlardır. Kolcakoglu ve ark. (2022) çalışması ile paralel olarak kondil bölgesinde daha yüksek FD değeri olduğunu ve periradiküler bölgede anlamlı bir fark olmadığını bulmuşlardır. Ancak angulus bölgesinde anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Gulec ve ark. (2021), Kolcakoglu ve ark. (2022) bulgularından farklı olan bu sonucun, çocuk hastalarda büyüme ve gelişimin devam etmesinden kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür(Gulec ve ark. 2021). Bizim çalışmamızda bu iki çalışma ile uyumlu olarak kondil bölgesinde Sağ ve sol kondil fraktal analiz puanı ortanca değerleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Angulus bölgesinde Gulec ve ark. (2021) çalışmasıyla uyumlu şekilde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmazken her iki çalışmanın da aksine çalışmamızda sağ interdental alanda gruplar arasında fraktal analiz puanı ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Wolff yasası kemiğin mekanik uyarılara verdiği yanıtı açıklar ve tekrarlanan kuvvetler sonucunda kemik yapısında bir adaptasyon meydana geleceğini belirtir(Wolff 1892). Bu bağlamda kas ve kemik dokusu etkileşime girer. Kas kütlesi ve aktivitesi ile kemik mineral yoğunluğu (KMY) arasında pozitif bir ilişki vardır. Kemikte değişen kas kütlesi ve aktivitesine yanıt olarak meydana gelen değişiklikler mekanik uyarılar, stres ve zorlanma kuvvetleriyle ilişkilidir (Frost 1994, Cianferotti ve Brandi 2014). Toplumda doğal diş yapısına sahip sağlıklı bireylerde sağ baskın çiğnemenin mevcut olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (Nissan ve ark. 2004, Rovira-Lastra ve ark. 2016). Çoklu diş eksikliği görülen sendromik vakalarda böyle eğilim görülmemektedir. Çalışmamızdaki gruplar arası sağ interdental bölgede çıkan farklılığın sebebinin mevcut çalışmalardaki hastalarda diş eksikliğinin olmaması ve sağlıklı popülasyonda yaygın sağ baskın kullanımın ED'li vakalarda görülmemesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Baskan ve ark. (2006) vaka serisi raporunda ektodermal displazi (ED) ile ilişkili olası kranio-maksillofasiyal deformasyonları özetlemişlerdir. Sefalometrik ölçüm ve analizler sonucunda vakaların çoğunda maksiller retrüzyon, mandibula protrüzyonu (ileri-yukarı yer değiştirmesi) ve iskeletsel sınıf III deformite buna bağlı yüz yüksekliğinde azalma, çene ucunda belirginleşme ve profilde içbükeylik ortaya koymuşlardır. Sagittal maksiller retrüzyon ve azalmış dikey dento-alveolar yükseklik şiddetli hipodonti ile ilişkilendirilmiştir. Nakayama ve ark. (2015) ektodermal displazinin dentomaksillofasiyal özelliklerini açıkladıkları retrospektif çalışmalarında hipodonti nedeniyle dikey ve anteroposterior maksiller büyüme geriliğinin ve mandibulanın saat yönünün tersine dönmesi ve mandibular protrüzyon sonucu ED'li bireylerde ön yüz yüksekliğinin azalmasına yol açtığını göstermişlerdir. ED'li hastalarda yetersiz diş desteği nedeniyle bozulmuş rezorpsiyon-apozisyon sürecine bağlı kemik deformasyonları, büyüme paternlerinde değişiklik meydana gelmesi ve iskeletsel olarak çene ilişkilerinde bozukluk görüldüğü birçok vaka raporunda bildirilmiştir(Alcan ve ark. 2006, Baskan ve ark. 2006, Bani ve ark. 2010, Nakayama ve ark. 2015, Kilic ve ark. 2017). Çalışmamızın sonuçlarına göre ED'li grup ile sağlıklı grup arasında, her iki kondil içinde fraktal değerlerinde anlamlı sonuç bulunmuştur. ED'li hastaların fraktal değerleri sağlıklı çocuklardan daha yüksek çıkmıştır. ED'li hastalarda hipodontiye bağlı görülen mandibular rotasyon, çiğneme sırasında kondillere ve çenenin anterior bölgesine binen yükün artmasına, artan yük de bu bölgedeki kemik yapısının sağlıklı çocuklardan farklı görülmesine neden olmaktadır. Çalışma sonuçlarımıza göre

Hipodonti hastalarında, dental implant uygulamaları ve ortodontik tedaviler gibi tedavilerde kemik kalitesinin bilinmesi klinisyen açısından değerlidir(Valle ve ark. 2011, Lindh ve ark. 2014). Daimi diş eksikliğinin yetersiz alveoler kemik gelişimine neden olabileceği bildirilmiştir (Agarwal ve ark. 2013, Bertl ve ark. 2018).

Temur ve ark. (2024) mandibular 2. premolar agenezisi olan sağlıklı 69 çocuk ve ergen ile yürüttükleri çalışmalarında çalışmamızdan farklı olarak her iki tarafta da dişsiz alana komşu bölgelerin fraktal boyutunda farklılık gözlenmezken, çalışma sonuçlarımızla benzer şekilde yükselen ramus-kondil birleşim bölgesinde fraktal değerlerde anlamlı fark olduğunu ortaya koymuşlardır. Çalışmamızda sol kondil FB sonuçları ile sol mandibula anterior diş sayısı arasında güçlü korelasyon olduğu

görülmüştür. Bu sonuçlar bize hipodontinin lokalize olarak gözleendiği, çiğneme fonksiyonunun ve oklüzyonun minimal etkilendiği durumlarda, çiğneme stimülasyonunun yükü kemiğe homojen dağılım gösterdiğini ve interdental alanda farklılığa neden olmazken oklüzyonun ciddi şekilde etkilendiği kanin koruyuculu oklüzyonun kaybolduğu çoklu diş eksikliklerinde kondil bölgesine binen yükün arttığını, kemik yapısının değiştiğini bunların sonucunda fraktal değerlerinde anlamlı düzeyde artış meydana geldiğini düşündürmüştür.

Tüm bu bulgular ve tartışmanın ışığında çalışmamızın sıfır hipotezi olan kondil bölgesinde ve sağ interdental bölgede ED'li çocuklar ile sağlıklı çocuklar karşılaştırıldığında kemik dansiteleri arasında fark yoktur hipotezi reddedilirken, sol interdental bölgede ve angulus bölgesinde ED'li çocuklar ile sağlıklı çocuklar karşılaştırıldığında kemik dansiteleri arasında fark yoktur hipotezi kabul edilmiştir.

ED sendromu 10.000 doğumda 1 ila 100.000 doğumda 1 ortaya çıkan, nadir görülen bir hastalıktır. İncelenen popülasyonda az rastlanılan bir hasta grubu olmasına rağmen örneklem boyutu aynı popülasyonda yapılan çalışmalara oranla yüksek sayıdadır. ED'li çocuk hastaların kemik yapısını sağlıklı çocuklarla karşılaştıran ilk ve öncü çalışma özelliği taşımaktadır. Bu hususta Ektodermal displazili hastaların kemik yapısı üzerine yapılacak sonraki araştırmalar için faydalı bir referans olacağını ve bu konuda literatürdeki açıklığa dikkat çekebileceğimizi düşünmekteyiz.

Çalışmamızın limitasyonlarının başında diğer çalışmaların aksine bizim çalışmamızda nadir görülen bir hastalık olan ED'li bireylerinin sayısı oldukça sınırlı olduğu için mental foramenin izlenmemesi bir dışlama kriteri olarak belirlenememiş ve çoğu vakada mental foramen net izlenemediği için PMİ, Mİ ve MKG değerleri kaydedilememiştir.

Ayrıca;

- ED alt gruplarına göre inceleme yapılamaması
- Çalışmanın çok merkezli yürütülmesine bağlı kullanılan panoramik cihazın standardizasyonunun sağlanamaması da diğer limitasyonlar arasında sayılabilir.

Ancak, literatürde ED'li çocuk ve ergenlerde mandibular indeksler ve fraktal boyut analizi kullanılarak dental panoramik radyografi üzerinden kemik yapısını değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlamadığımız için literatüre önemli bir katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.



6. SONUÇLAR

Çalışmamız ED’li hastaların çene kemiklerindeki değişikliklerin belirlenmesi amacıyla panoramik radyografiler üzerinde mandibular kortikal indeks ve 6 farklı bölgeden (sağ kondil, sol kondil, sağ angulus, sol angulus, sağ interdental, sol interdental) elde edilen ROI’lerde FB ölçülerek değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmelerin sonuçlarına göre;

1. Çalışmamız ED’Lİ hastalarının panoramik radyografileri üzerinden kemik kalitesinin fraktal boyut analizi ve radyomorfometrik ölçümler (MKİ) ile değerlendirildiği öncü nitelikteki ilk çalışmadır.
2. MKİ sonuçlarına göre mandibular kortikal kemik tabakası kalınlığı ED’li hastalarda sağlıklı bireylere göre daha ince gözlenmektedir.
3. Fraktal analiz sonuçlarından yola çıkarak kondil ve sağ interdental bölgede ED’li çocukların trabeküler kemik mikromimarisi sağlıklı çocuklardan farklı görülmektedir.
4. Agulus mandibula ve sol interdental bölgede ED’li çocukların trabeküler kemik mikromimarisi sağlıklı çocuklar ile benzer yapıdadır.
5. MKİ osteoporotik değişiklikleri teşhis etmek için pratik ve güvenilir bir yöntemdir.
6. ED’nin kemik yapısı üzerindeki etkilerini ortaya koymak için farklı yaş gruplarında daha fazla hastayı içeren kapsamlı çalışmaların yapılması önerilmektedir.

7. KAYNAKÇA

- Agarwal P, Vinuth DP, Dube G, Dube P. Nonsyndromic tooth agenesis patterns and associated developmental dental anomalies: a literature review with radiographic illustrations. *Minerva Stomatol.* 2013;62(1-2):31-41.
- Ahmed A, Almohanna H, Griggs J, Tosti A. Genetic Hair Disorders: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2019;9(3):421-448.
- Akan B, Ünlü Kurşun B. Structural changes in the trabecular bone of the mandibular condyle of growing patients with sagittal jaw discrepancy treated with the twin-block appliance. *Orthod Craniofac Res.* 2022;25(1):142-149.
- Akleyin E, Osmanoğulları Sarıyıldız C, Yavuz İzzet, Adıgüzel Özkan. Ectodermal dysplasia: A retrospective evaluation of the clinical findings of forty-four cases in the 0-16 years age. *Int Dent Res.* 2022;12(1):21-26.
- Akleyin E, Yavuz Y, Yardımeden A. Three-Dimensional Modeling and Quantitative Assessment of Mandibular Volume in Ectodermal Dysplasia: A Case Series. *Medicina (Kaunas).* 2024;60(4):528.
- Akyol R, Şirin Sarıbal G, Amuk M. Evaluation of mandibular bone changes in multiple myeloma patients on dental panoramic radiographs. *Oral Radiology.* 2022 Oct;38(4):575-585.
- Al-Ani AH, Antoun JS, Thomson WM, Merriman TR, Farella M. Hypodontia: An Update on Its Etiology, Classification, and Clinical Management. *Biomed Res Int.* 2017;2017:9378325.
- Albert C, Jameson J, Toth JM, Smith P, Harris G. Bone properties by nanoindentation in mild and severe osteogenesis imperfecta. *Clin Biomech (Bristol).* 2013;28(1):110-116.
- Alcan T, Basa S, Kargül B. Growth analysis of a patient with ectodermal dysplasia treated with endosseous implants: 6-year follow-up. *J Oral Rehabil.* 2006;33(3):175-182.
- Alman AC, Johnson LR, Calverley DC, Grunwald GK, Lezotte DC, Hokanson JE. Diagnostic capabilities of fractal dimension and mandibular cortical width to identify men and women with decreased bone mineral density. *Osteoporos Int.* 2012;23(5):1631-1636.
- AlNuaimi R, Mansoor M. Prosthetic rehabilitation with fixed prosthesis of a 5-year-old child with Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia and Oligodontia: a case report. *J Med Case Rep.* 2019;13(1):329.
- Altunok M, Miloğlu Ö, Doğan H, Yılmaz AB, Uyanık A, Çankaya E. Fractal characteristics of the trabecular pattern of the mandible in patients with renal transplantation. *Clin Transplant.* 2024;38(1):e15236.
- Altunok Ünlü N, Coşgun A, Altan H. Evaluation of bone changes on dental panoramic radiography using mandibular indexes and fractal dimension analysis in children with familial Mediterranean fever. *Oral Radiol.* 2023;39(2):312-320.
- Amer ME, Heo MS, Brooks SL, Benavides E. Anatomical variations of trabecular bone structure in intraoral radiographs using fractal and particles count analyses. *Imaging Sci Dent.* 2012;42(1):5-12.
- Ando Y, Tanaka T, Horiguchi Y, Ikai K, Tomono H. Hidrotic ectodermal dysplasia: A clinical and ultrastructural observation. *Dermatologica.* 1988; 176: 205–211.
- Ansari A, Pillarisetty LS. Embryology, Ectoderm. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 1, 2023.
- Arsan B, Köse TE, Çene E, Özcan İ. Assessment of the trabecular structure of mandibular condyles in patients with temporomandibular disorders using fractal analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2017;123(3):382-391.
- Aydinbelge M, Gumus HO, Sekerci AE, Demetoğlu U, Etoz OA. Implants in children with hypohidrotic ectodermal dysplasia: an alternative approach to esthetic management: case report and review of the literature. *Pediatr Dent.* 2013;35(5):441-446.
- Baig MA, Bacha D. Histology, Bone. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 1, 2023.

- Bajoria AA, MI A, Kamath G, Babshet M, Patil P, Sukhija P. Evaluation of Radiomorphometric Indices in Panoramic Radiograph - A Screening Tool. *Open Dent J.* 2015;9:303-310. Published 2015 Jul 31.
- Bani M, Tezkirecioglu AM, Akal N, Tuzuner T. Ectodermal dysplasia with anodontia: a report of two cases. *Eur J Dent.* 2010;4(2):215-222.
- Barrow, John D. The area of a rough black hole. *Physics Letters B*, 2020, 808: 135643
- Baskan Z, Yavuz I, Ulku R, Kaya S, Yavuz Y, Basaran G, Adiguzel O, Ozer T. Evaluation of ectodermal dysplasia. *Kaohsiung J Med Sci.* 2006;22(4):171-6.
- Bayrak S, Göller Bulut D, Orhan K, Sinanoğlu EA, Kurşun Çakmak EŞ, Mısırlı M, Ankaralı H. Evaluation of osseous changes in dental panoramic radiography of thalassemia patients using mandibular indexes and fractal size analysis. *Oral Radiology.* 2020;36(1):18-24
- Bechara B, McMahan CA, Moore WS, Noujeim M, Geha H, Teixeira FB. Contrast-to-noise ratio difference in small field of view cone beam computed tomography machines. *J Oral Sci.* 2012;54(3):227-232.
- Benson BW, Prihoda TJ, Glass BJ. Variations in adult cortical bone mass as measured by a panoramic mandibular index. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991;71(3):349-356.
- Bertl K, Bertl MH, Heimel P, et al. Alveolar bone resorption after primary tooth loss has a negative impact on straightforward implant installation in patients with agenesis of the lower second premolar. *Clin Oral Implants Res.* 2018;29(2):155-163.
- Bies, A. J., D. R. Blanc-Goldhammer, C. R. Boydston, R. P. Taylor and M. E. Sereno. Aesthetic Responses to Exact Fractals Driven by Physical Complexity. *Front Hum Neurosci.* 2016; 10: 210.
- Bollen AM, Taguchi A, Hujoel PP, Hollender LG. Fractal dimension on dental radiographs. *Dentomaxillofac Radiol.* 2001;30(5):270-275.
- Boyce BF, Yao Z, Xing L. Osteoclasts have multiple roles in bone in addition to bone resorption. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2009;19(3):171-180.
- Bras J, van Ooij CP, Abraham-Inpijn L, Kusen GJ, Wilink JM. Radiographic interpretation of the mandibular angular cortex: A diagnostic tool in metabolic bone loss. Part I. Normal state. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1982;53(5):541-545.
- Bulut, M., M. Tokuc, M. N. Aydin, H. Ayyıldız Civan, E. Polat, G. Dogan, C. Altuntas, N. A. Bayrak and O. F. Beser. Advancing dentistry: fractal assessment of bone health in pediatric patients with celiac disease using dental images. *Quintessence Int.* 2023 54(10): 822-831.
- Caetano-Lopes J, Canhão H, Fonseca JE. Osteoblasts and bone formation. *Acta Reumatol Port.* 2007;32(2):103-110.
- Cai Z., Deng X., Jia J., Wang D., Yuan G. Ectodysplasin A/ectodysplasin A receptor system and their roles in multiple diseases. *Front. Physiol.* 2021;12:788411.
- Cakur B, Dagistan S, Sahin A, Harorli A, Yilmaz A. Reliability of mandibular cortical index and mandibular bone mineral density in the detection of osteoporotic women. *Dentomaxillofac Radiol.* 2009;38(5):255-261.
- Camacho, P. M., S. M. Petak, N. Binkley, D. L. Diab, L. S. Eldeiry, A. Farooki, S. T. Harris, D. L. Hurley, J. Kelly, E. M. Lewiecki, R. Pessah-Pollack, M. McClung, S. J. Wimalawansa and N. B. Watts. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis 2014;2020 Update. *Endocrine Practice.* 2020;26: 1-46.
- Camozzi, V., F. Vescini, G. Luisetto and L. Moro. Bone organic matrix components: their roles in skeletal physiology. *J Endocrinol Invest.* 2010;33(7 Suppl): 13-15.
- Cantor, G. Ueber unendliche, lineare Punktmannichfaltigkeiten. *Mathematische Annalen.* 1883;21(4): 545-591.
- Chrcanovic BR. Dental implants in patients with ectodermal dysplasia: A systematic review. *J Craniomaxillofac Surg.* 2018;46(8):1211-1217.
- Christofaro, D. G. D., W. R. Tebar, B. T. C. Saraiva, G. C. R. da Silva, A. B. Dos Santos, G. I. Mielke, R. M. Ritti-Dias and J. Mota. Comparison of bone mineral density according to domains of sedentary behavior in children and adolescents. *BMC Pediatr.* 2022; 22(1): 72.

- Cianferotti L, Brandi ML. Muscle-bone interactions: basic and clinical aspects. *Endocrine*. 2014;45(2):165-177.
- Clarke A, Phillips DI, Brown R, Harper PS. Clinical aspects of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Arch Dis Child*. 1987;62(10):989-996.
- Cole, P., D. A. Hatef, Y. Kaufman, A. Magruder, A. Bree, E. Friedman, R. Sindwani and L. H. Hollier, Jr.. Facial clefting and orofacial pathway manifestations in ankyloblepharon-ectodermal defects-cleft lip/palate (AEC) syndrome. *Am J Med Genet A*. 2009;149a(9): 1910-1915.
- Corradetti B, Taraballi F, Powell S, et al. Osteoprogenitor cells from bone marrow and cortical bone: understanding how the environment affects their fate. *Stem Cells Dev*. 2015;24(9):1112-1123.
- Coşgunarslan, A., F. Aşantoğrul, D. Soydan Çabuk and E. M. Canger. The effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the human mandible. *Oral Radiol*. 2021;37(1): 20-28.
- Cowan PT, Launico MV, Kahai P. Anatomy, Bones. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; April 21, 2024.
- Crabtree, N. J., N. J. Shaw, N. J. Bishop, J. E. Adams, M. Z. Mughal, P. Arundel, M. S. Fewtrell, S. F. Ahmed, L. A. Treadgold, W. Högl, N. A. Bebbington and K. A. Ward. Amalgamated Reference Data for Size-Adjusted Bone Densitometry Measurements in 3598 Children and Young Adults-the ALPHABET Study. *J Bone Miner Res*. 2017;32(1): 172-180.
- Czajkowska, S., J. Rupa-Matysek, K. Nijakowski, L. Gil, A. Surdacka and T. Kulczyk. A Panoramic X-ray as a Supportive Diagnostic Tool for the Screening of Osteoporosis in Patients with Hemophilia A and B. *J Clin Med* 2023;12(21).
- Çoban Büyükbayraktar, Z. and İ. Eninanç. Assessment of mandibular trabecular structure and cervical vertebral maturation using fractal analysis. *Technol Health Care* 2024;32(2): 1211-1221.
- Çolak, M. An Evaluation of Bone Mineral Density Using Cone Beam Computed Tomography in Patients with Ectodermal Dysplasia: A Retrospective Study at a Single Center in Turkey. *Med Sci Monit*. 2019;25: 3503-3509.
- Da W, Tao L, Zhu Y. The Role of Osteoclast Energy Metabolism in the Occurrence and Development of Osteoporosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:675385.
- Dall'Ara, E., R. Schmidt and P. Zysset. "Microindentation can discriminate between damaged and intact human bone tissue." *Bone* 2012;50(4): 925-929.
- Dallas SL, Prideaux M, Bonewald LF. The osteocyte: an endocrine cell ... and more. *Endocr Rev*. 2013;34(5):658-690.
- Danz, D. J. V. M. o. H. u. Z. S. A. G. F. N. K. . Sechste bemerkung. 1792; 4: 684.
- Datseris, G., I. Kottlarz, A. P. Braun and U. Parlitz. Estimating fractal dimensions: A comparative review and open source implementations. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*. 2023;33(10): 102101.
- de Berker, D. Nail anatomy. *Clin Dermatol* 2013;31(5): 509-515.
- Dedeoğlu N, Eşer G, Çelik Özen D, Altun O. Five-year change of panoramic radiomorphometric indices and fractal dimension values in type 2 diabetes patients. *Oral Radiol*. 2024;40(1):49-57.
- Demirbaş AK, Ergün S, Güneri P, Aktener BO, Boyacıoğlu H. Mandibular bone changes in sickle cell anemia: fractal analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;106(1):e41-e48.
- Derbanne MA, Sitbon MC, Landru MM, Naveau A. Case report: Early prosthetic treatment in children with ectodermal dysplasia. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2010;11(6):301-305.
- Deshmukh S, Prashanth S. Ectodermal dysplasia: a genetic review. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2012;5(3):197-202.
- Deshpande SN, Kumar V. Ectodermal dysplasia - Maxillary and mandibular alveolar reconstruction with dental rehabilitation: A case report and review of the literature. *Indian J Plast Surg*. 2010;43(1):92-96.
- Dev A, Malhi K, Mahajan R. Ectodermal Dysplasia - An Overview and Update. *Indian Dermatol Online J*. 2024;15(3):405-414. Published 2024 Apr 23.

- Doğan, M. S., M. Callea, İ. Yavuz, O. Aksoy, G. Clarich, A. Günay, A. Günay, S. Güven, M. Maglione and Z. Akkuş. An evaluation of clinical, radiological and three-dimensional dental tomography findings in ectodermal dysplasia cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015; 20(3): e340-346.
- El Sayed SA, Nezwek TA, Varacallo M. Physiology, Bone. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; September 10, 2024.
- Emer, M. Ö., S. İnce and N. Arslan. Bone Mineral Densitometry: Measurement and Evaluation Methods. Musculoskeletal Research and Basic Science. F. Korkusuz. Cham, Springer International Publishing.2016;197-212.
- Ergün S, Saraçoğlu A, Güneri P, Ozpınar B. Application of fractal analysis in hyperparathyroidism. *Dentomaxillofac Radiol*. 2009;38(5):281-288.
- Farrington, F. and L. Lausten. Oral findings in ankyloblepharon-ectodermal dysplasia-cleft lip/palate (AEC) syndrome. *Am J Med Genet A*. 2009;149a(9): 1907-1909.
- Fogelman I, Blake GM. Different approaches to bone densitometry. *J Nucl Med*. 2000;41(12):2015-2025.
- Fonseca H, Moreira-Gonçalves D, Coriolano HJ, Duarte JA. Bone quality: the determinants of bone strength and fragility. *Sports Med*. 2014;44(1):37-53.
- Franciotti, R., M. Moharrami, A. Quaranta, M. E. Bizzoca, A. Piattelli, G. Aprile and V. Perrotti. Use of fractal analysis in dental images for osteoporosis detection: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2021;32(6):1041-1052.
- Freire-Maia N. Ectodermal dysplasias. *Hum Hered*. 1971;21(4):309-312.
- Freire-Maia, N. Nosologic groups. An overview. *Hum Here*. 1977 27(4): 251-256.
- Freire-Maia, N. and M. Pinheiro. Ectodermal dysplasias--some recollections and a classification. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1988;24(2): 3-14.
- Frost HM. Wolff's Law and bone's structural adaptations to mechanical usage: an overview for clinicians. *Angle Orthod*. 1994;64(3):175-188.
- Govindaraju, P., D. M. Kumar T S, P. Chandra, B. Pachipulusu and S. Basavaraju. Panoramic Radiomorphometric Indices of Mandible: Biomarker for Osteoporosis.2015; 1-23.
- Göller Bulut D, Bayrak S, Uyetürk U, Ankaralı H. Mandibular indexes and fractal properties on the panoramic radiographs of the patients using aromatase inhibitors. *Br J Radiol*. 2018;91(1091):20180442.
- Guglielmi G, Muscarella S, Bazzocchi A. Integrated imaging approach to osteoporosis: state-of-the-art review and update. *Radiographics*. 2011;31(5):1343-1364.
- Gulec, M., M. Ertürk, M. Tassoker and M. Basdemirci. "Evaluation of cortical and trabecular bone structure of the mandible in patients with ankylosing spondylitis." *Sci Rep*. 2023; 13(1): 19762.
- Gulec M, Tassoker M, Özcan S, Orhan K. Evaluation of the mandibular trabecular bone in patients with bruxism using fractal analysis. *Oral Radiol*. 2021;37(1):36-45.
- Gulsahi A, Yüzüğüllü B, İmirzalioglu P, Genç Y. Assessment of panoramic radiomorphometric indices in Turkish patients of different age groups, gender and dental status. *Dentomaxillofac Radiol*. 2008;37(5):288-292.
- Güngör E, Yildirim D, Çevik R. Evaluation of osteoporosis in jaw bones using cone beam CT and dual-energy X-ray absorptiometry. *J Oral Sci*. 2016;58(2):185-194.
- Hall, R. K. J. Pediatric orofacial medicine and pathology.1994
- Helmberger, M., M. Pienn, M. Urschler, P. Kullnig, R. Stollberger, G. Kovacs, A. Olschewski, H. Olschewski and Z. Bálint. Quantification of Tortuosity and Fractal Dimension of the Lung Vessels in Pulmonary Hypertension Patients. *PLOS ONE* 2014;9(1): e87515.
- Hodge BD, Sanvictores T, Brodell RT. Anatomy, Skin Sweat Glands. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; October 10, 2022.
- Huang CC, Chen JC, Chang YC, Jeng JH, Chen CM. A fractal dimensional approach to successful evaluation of apical healing. *Int Endod J*. 2013;46(6):523-529.

- Husain, A., M. N. Nanda, M. S. Chowdary and M. Sajid. Fractals: An Eclectic Survey, Part II. 2022; 6(7): 379.
- Hwang JJ, Lee JH, Han SS, et al. Strut analysis for osteoporosis detection model using dental panoramic radiography. *Dentomaxillofac Radiol.* 2017;46(7):20170006.
- Imirzalioglu P, Uckan S, Haydar SG. Surgical and prosthodontic treatment alternatives for children and adolescents with ectodermal dysplasia: a clinical report. *J Prosthet Dent.* 2002;88(6):569-572.
- Itin PH, Fistarol SK. Ectodermal dysplasias. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2004;131C(1):45-51.
- Jang, H. I., S. C. Kim, J. M. Chae, K. H. Kang, J. W. Cho, N. Y. Chang, K. Y. Lee and J. H. Cho. Relationship between maturation indices and morphology of the midpalatal suture obtained using cone-beam computed tomography images. *Korean J Orthod* 2016;46(6): 345-355.
- Jolley L, Majumdar S, Kapila S. Technical factors in fractal analysis of periapical radiographs. *Dentomaxillofac Radiol.* 2006;35(6):393-397.
- Jones, K. B., A. F. Goodwin, M. Landan, K. Seidel, D. K. Tran, J. Hogue, M. Chavez, M. Fete, W. Yu, T. Hussein, R. Johnson, K. Huttner, A. H. Jheon and O. D. Klein. Characterization of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia (XL-HED) hair and sweat gland phenotypes using phototrichogram analysis and live confocal imaging. *Am J Med Genet A.* 2013;161a(7): 1585-1593.
- Julapalli, M. R., R. K. Scher, V. P. Sybert, E. C. Siegfried and A. F. Bree. "Dermatologic findings of ankyloblepharon-ectodermal defects-cleft lip/palate (AEC) syndrome." *Am J Med Genet A* 2009;149a(9): 1900-1906.
- Kalkwarf, H. J., B. S. Zemel, V. Gilsanz, J. M. Lappe, M. Horlick, S. Oberfield, S. Mahboubi, B. Fan, M. M. Frederick, K. Winer and J. A. Shepherd. The bone mineral density in childhood study: bone mineral content and density according to age, sex, and race. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(6): 2087-2099.
- Kang, D., K.-H. Kwak, S.-S. Kim, S.-B. Park, W.-S. Son and Y.-I. J. O. R. Kim. Application of fractal analysis of the midpalatal suture for estimation of pubertal growth spurts. 2017; 33: 199-203.
- Kanis JA, Adachi JD, Cooper C, et al. Standardising the descriptive epidemiology of osteoporosis: recommendations from the Epidemiology and Quality of Life Working Group of IOF. *Osteoporos Int.* 2013;24(11):2763-2764.
- Kato CN, Barra SG, Tavares NP, et al. Use of fractal analysis in dental images: a systematic review. *Dentomaxillofac Radiol.* 2020;49(2):20180457.
- Kavitha MS, An SY, An CH, et al. Texture analysis of mandibular cortical bone on digital dental panoramic radiographs for the diagnosis of osteoporosis in Korean women. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;119(3):346-356.
- Keklikci U, Yavuz I, Tunik S, Ulku ZB, Akdeniz S. Ophthalmic manifestations in patients with ectodermal dysplasia syndromes. *Adv Clin Exp Med.* 2014;23(4):605-610.
- Khan, S. A., A. Rukan, A. Ullah, N. Bibi, M. Humayun, W. Ullah, R. Raza, N. Muhammad, W. Ahmad, S. Khan and E. K. U. Homozygous variants of EDAR underlying hypohidrotic ectodermal dysplasia in three consanguineous families. *Eur J Dermatol.* 2020;30(4): 408-416.
- Kilic, S., S. H. Altintas, N. Yilmaz Altintas, O. Ozkaynak, M. Bayram, A. Kusgoz and F. Taskesen. Six-Year Survival of a Mini Dental Implant-Retained Overdenture in a Child with Ectodermal Dysplasia. *J Prosthodont.* 2017;26(1):70-74.
- Klemetti E, Kolmakov S, Kröger H. Pantomography in assessment of the osteoporosis risk group. *Scand J Dent Res.* 1994;102(1):68-72.
- Koh KJ, Park HN, Kim KA. Prediction of age-related osteoporosis using fractal analysis on panoramic radiographs. *Imaging Sci Dent.* 2012;42(4):231-235.
- Kolcakoglu K, Amuk M, Sirin Sarıbal G. Evaluation of mandibular trabecular bone by fractal analysis on panoramic radiograph in paediatric patients with sleep bruxism. *Int J Paediatr Dent.* 2022;32(6):776-784.
- Kowalczyk-Quintas C, Schneider P. Ectodysplasin A (EDA) - EDA receptor signalling and its pharmacological modulation. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014;25(2):195-203.

- Kramer FJ, Baethge C, Tschernitschek H. Implants in children with ectodermal dysplasia: a case report and literature review. *Clin Oral Implants Res.* 2007;18(1):140-146.
- Lang P, Steiger P, Faulkner K, Glüer C, Genant HK. Osteoporosis. Current techniques and recent developments in quantitative bone densitometry. *Radiol Clin North Am.* 1991;29(1):49-76.
- Law AN, Bollen AM, Chen SK. Detecting osteoporosis using dental radiographs: a comparison of four methods. *J Am Dent Assoc.* 1996;127(12):1734-1742.
- Ledgerton D, Horner K, Devlin H, Worthington H. Panoramic mandibular index as a radiomorphometric tool: an assessment of precision. *Dentomaxillofac Radiol.* 1997;26(2):95-100.
- Lee, K. I., S. C. Choi, T. W. Park and D. S. You. Fractal dimension calculated from two types of region of interest. *Dentomaxillofacial Radiology.* 2014;28(5): 284-289.
- Lefebvre, S. and M. L. Mikkola. Ectodysplasin research--where to next?. *Semin Immunol.* 2014;26(3): 220-228.
- Leite, A. F., P. T. Figueiredo, C. M. Guia, N. S. Melo and A. P. de Paula. Correlations between seven panoramic radiomorphometric indices and bone mineral density in postmenopausal women. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;109(3): 449-456.
- Leszczyński, P. and J. Sokalski. The use of fractal analysis in medicine: A literature review. *Dental and Medical Problems.* 2017;54: 79-83.
- Lewiecki, E. M. (2000). Osteoporosis: Clinical Evaluation. Endotext. K. R. Feingold, B. Anawalt, M. R. Blackman et al. South Dartmouth (MA), MDText.com, Inc.
- Lindh, C., G. H. Oliveira, C. R. Leles, M. do Carmo Matias Freire and R. F. Ribeiro-Rotta. Bone quality assessment in routine dental implant treatment among Brazilian and Swedish specialists. *Clin Oral Implants Res.* 2014;25(9): 1004-1009.
- Link, T. M. Osteoporosis imaging: state of the art and advanced imaging. *Radiology.* 2012;263(1): 3-17.
- Liu, Y., J. Sun, C. Zhang, Y. Wu, S. Ma, X. Li, X. Wu and Q. Gao. Compound heterozygous WNT10A missense variations exacerbated the tooth agenesis caused by hypohidrotic ectodermal dysplasia. *BMC Oral Health.* 2024;24(1): 136.
- Lo Giudice, R., F. Nicita, F. Puleio, A. Alibrandi, G. Cervino, A. Lizio and G. J. I. j. o. d. Pantaleo. Accuracy of periapical radiography and CBCT in endodontic evaluation. 2018;(1): 2514243.
- Lopes, R. and N. Betrouni. Fractal and multifractal analysis: A review. *Medical Image Analysis.* 2009;13(4): 634-649.
- López-López, J., A. Estrugo-Devesa, E. Jane-Salas, R. Ayuso-Montero and C. Gómez-Vaquero. Early diagnosis of osteoporosis by means of orthopantomograms and oral x-rays: a systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011;6(7): e905-913.
- Lucchese, A., E. Gentile, G. Capone, G. De Vico, R. Serpico and G. Landini. Fractal analysis of mucosal microvascular patterns in oral lichen planus: a preliminary study." *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;120(5): 609-615.
- Magat, G. and S. Ozcan Sener. Evaluation of trabecular pattern of mandible using fractal dimension, bone area fraction, and gray scale value: comparison of cone-beam computed tomography and panoramic radiography. *Oral Radiol.* 2019;35(1): 35-42.
- MAIA, N. and M. PINHEIRO Syndrome in ectodermal dysplasias: a clinical and genetic study,
- Majmundar, V. D. and K. Baxi (2024). Ectodermal Dysplasia. StatPearls.
- Mandelbrot, B. J. s. How long is the coast of Britain? Statistical self-similarity and fractional dimension. 1967;156(3775): 636-638.
- Martineau, P. and W. D. Leslie. Trabecular bone score (TBS): Method and applications. *Bone* 2017;104: 66-72.
- Mellerio J, Greenblatt D. Hidrotic Ectodermal Dysplasia 2. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; April 25, 2005.

- Mues, G. I., R. Griggs, A. J. Hartung, G. Whelan, L. G. Best, A. K. Srivastava and R. D'Souza. From ectodermal dysplasia to selective tooth agenesis. *Am J Med Genet A*. 2009;149a(9): 2037-2041.
- Muhr, J., T. C. Arbor and K. M. Ackerman (2024). Embryology, Gastrulation. StatPearls.
- Munhoz, L., L. Morita, A. Y. Nagai, J. Moreira and E. S. Arita. Mandibular cortical index in the screening of postmenopausal at low mineral density risk: a systematic review. *Dentomaxillofac Radiol*. 2021;50(4): 20200514.
- Myer, C. M., 3rd Otolaryngologic manifestations of the ectodermal dysplasias--clinical note. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1986;11(3): 307-310.
- Nakayama, Y., Y. Baba, M. Tsuji, H. Fukuoka, T. Ogawa, M. Ohkuma and K. Moriyama. Dentomaxillofacial characteristics of ectodermal dysplasia. *Congenit Anom (Kyoto)* 2015;55(1): 42-48.
- Nandal, S., P. Ghalaut and H. Shekhawat. A radiological evaluation of marginal bone around dental implants: An in-vivo study. *Natl J Maxillofac Surg* 2014;5(2): 126-137.
- Neve, A., A. Corrado and F. P. Cantatore. Osteoblast physiology in normal and pathological conditions. *Cell Tissue Res* 2011;343(2): 289-302.
- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* vol. 285,6. 2001; 785-95.
- Nissan, J., M. D. Gross, A. Shifman, L. Tzadok and D. Assif. Chewing side preference as a type of hemispheric laterality. *J Oral Rehabil*. 2004;31(5): 412-416.
- Noriega-Juárez, M. A., C. García-Delgado, A. Villaseñor-Domínguez, C. A. Mena-Cedillos, M. Toledo-Bahena, A. Valencia-Herrera, P. Baeza-Capetillo, A. Cervantes, V. F. Morán-Barroso and N. Monroy-Jaramillo. X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia by a de novo recurrent variant in a Mexican patient. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2020;77(4): 212-217.
- O'Connor, C., Y. Asai and A. D. Irvine. Ectodermal Dysplasias. *Harper's Textbook of Pediatric Dermatology*. 2019;1629-1705.
- Oftadeh, R., M. Perez-Viloria, J. C. Villa-Camacho, A. Vaziri and A. Nazarian. Biomechanics and mechanobiology of trabecular bone: a review. *J Biomech Eng*. 2015;137(1): 0108021-01080215.
- Oliveira, M. L., E. F. Pedrosa, A. D. Cruz, F. Haiter-Neto, F. J. Paula and P. C. Watanabe. Relationship between bone mineral density and trabecular bone pattern in postmenopausal osteoporotic Brazilian women. *Clin Oral Investig*. 2013;17(8): 1847-1853.
- Ono, T., M. Hayashi, F. Sasaki and T. Nakashima . RANKL biology: bone metabolism, the immune system, and beyond. *Inflamm Regen*. 2020;40: 2.
- Ozturk, E. M. A. and A. Artas. Evaluation of Bone Mineral Changes in Panoramic Radiographs of Hypothyroid and Hyperthyroid Patients Using Fractal Dimension Analysis. *J Clin Densitom* 2024;27(1): 101443.
- Öztürk Kocak, A. T. and D. Göller Bulut . Measurement of the trabecular bone structure of the TMJ region in patients with transverse maxillary deficiency: a CBCT fractal analysis study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2021;132(3): 352-360.
- Paradowska-Stolarz, A., M. Wieckiewicz, M. Kozakiewicz and K. Jurczyszyn. Mechanical Properties, Fractal Dimension, and Texture Analysis of Selected 3D-Printed Resins Used in Dentistry That Underwent the Compression Test. *Polymers (Basel)*. 2023;15(7).
- Patel, B. C., A. D. Treister, C. McCausland, P. A. Lio and F. Jozsa (2024). Anatomy, Skin, Sudoriferous Gland. StatPearls.
- Perrotti, V., G. Aprile, M. Degidi, A. Piattelli and G. Iezzi. Fractal analysis: a novel method to assess roughness organization of implant surface topography. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2011;31(6): 633-639.
- Peschel, N., J. T. Wright, M. I. Koster, A. J. Clarke, G. Tadini, M. Fete, S. Hadj-Rabia, V. P. Sybert, J. Norderyd, S. Maier-Wohlfart, T. J. Fete, N. Pagnan, A. F. Visinoni and H. Schneider. Molecular Pathway-Based Classification of Ectodermal Dysplasias: First Five-Yearly Update. 2022;13(12): 2327.

- Putri, A., F. Pramanik and A. Azhari. The Suitability of Trabecular Patterns in the Assessment of Dental Implant Osseointegration Process through 2D Digital and 3D CBCT Radiographs. *Eur J Dent* 2024;18(2): 571-578.
- Rădulescu, A., D. Evans, A.-D. Augustin, A. Cooper, J. Nakuci and S. Muldoon. Synchronization and Clustering in Complex Quadratic Networks. *Neural Computation* 2023;36(1): 75-106.
- Rakowska, A., R. Górska, L. Rudnicka and M. Zadurska. Trichoscopic Hair Evaluation in Patients with Ectodermal Dysplasia. *J Pediatr*. 2015;67(1): 193-195.
- Raustia, A. M., M. A. Salonen and J. Pyhtinen. Evaluation of masticatory muscles of edentulous patients by computed tomography and electromyography. *J Oral Rehabil* 1996;23(1): 11-16.
- Reyes-Real, J., M. I. Mendoza-Ramos, E. Garrido-Guerrero, C. F. Méndez-Catalá, A. R. Méndez-Cruz and G. Pozo-Molina. Hypohidrotic ectodermal dysplasia: clinical and molecular review. *Int J Dermatol*. 2018;57(8): 965-972.
- Rouse, C., E. Siegfried, W. Breer and G. Nahass. Hair and sweat glands in families with hypohidrotic ectodermal dysplasia: further characterization. *Arch Dermatol*. 2004;140(7): 850-855.
- Rovira-Lastra, B., E. I. Flores-Orozco, R. Ayuso-Montero, M. Peraire and J. Martinez-Gomis. Peripheral, functional and postural asymmetries related to the preferred chewing side in adults with natural dentition. *J Oral Rehabil* 2016;43(4): 279-285.
- Ruggieri, M. and I. Pascual-Castroviejo. Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia (HED). *Neurocutaneous Disorders Phakomatoses and Hamartoneoplastic Syndromes*. M. Ruggieri, I. Pascual-Castroviejo and C. Di Rocco. Vienna, Springer Vienna. 2008;957-965.
- Sanchez-Molina, D., J. Velazquez-Ameijide, V. Quintana, C. Arregui-Dalmases, J. R. Crandall, D. Subit and J. R. Kerrigan. Fractal dimension and mechanical properties of human cortical bone. *Med Eng Phys*. 2013;35(5): 576-582.
- Sánchez, I. and G. Uzcátegui. Fractals in dentistry. *J Dent* 2011;39(4): 273-292.
- Sari, M. E., I. Duran, S. J. J. o. I. D. Ibiş and M. Research. Dental implant patients with ectodermal dysplasia: current approaches. 2015;8: 147-150.
- Savic Pavicin, I., J. Dumancic, T. Jukic, T. Badel and A. Badanjak. Digital orthopantomograms in osteoporosis detection: mandibular density and mandibular radiographic indices as skeletal BMD predictors. *Dentomaxillofac Radiol*. 2014;43(7): 20130366.
- Schnabl, D., I. Grunert, M. Schmuth and I. Kapferer-Seebacher. Prosthetic rehabilitation of patients with hypohidrotic ectodermal dysplasia: A systematic review. *J Oral Rehabil*. 2018;45(7): 555-570.
- Schneider, H. Ectodermal dysplasias: New perspectives on the treatment of so far inmedicable genetic disorders. 2022;13.
- Schneider, H., C. Schweikl, F. Faschingbauer, S. Hadj-Rabia and P. Schneider. A Causal Treatment for X-Linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia: Long-Term Results of Short-Term Perinatal Ectodysplasin A1 Replacement. 2023; 24(8): 7155.
- Sendker, F. L., Y. K. Lo, T. Heimerl, S. Bohn, L. J. Persson, C. N. Mais, W. Sadowska, N. Paczia, E. Nußbaum, M. Del Carmen Sánchez Olmos, K. Forchhammer, D. Schindler, T. J. Erb, J. L. P. Benesch, E. G. Marklund, G. Bange, J. M. Schuller and G. K. A. Hochberg . Emergence of fractal geometries in the evolution of a metabolic enzyme. *Nature*. 2024;628(8009): 894-900.
- Sener, E., S. Cinarcik and B. G. Baksi. Use of Fractal Analysis for the Discrimination of Trabecular Changes Between Individuals With Healthy Gingiva or Moderate Periodontitis. *J Periodontol*. 2015;86(12): 1364-1369.
- Serindere, G. and C. J. N. j. o. c. p. Belgin. Evaluation of the effects of hemoglobinopathies on the mandible with fractal dimension analysis. 2019;22(10): 1435-1440.
- Shrout, M. K., B. A. Farley, S. M. Patt, B. J. Potter, C. F. Hildebolt, T. K. Pilgram, N. Yokoyama-Crothers, M. Dotson, J. Hauser, S. Cohen, E. Kardaris and P. Hanes. The effect of region of interest variations on morphologic operations data and gray-level values extracted from digitized dental radiographs. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 1999;88(5): 636-639.

- Shrout, M. K., C. F. Hildebolt and B. J. Potter . The effect of varying the region of interest on calculations of fractal index." *Dentomaxillofac Radiol.* 1997;26(5): 295-298.
- Silveira, E. R., M. G. Cademartori, H. S. Schuch, J. A. Armfield and F. F. Demarco. Estimated prevalence of dental fear in adults: A systematic review and meta-analysis. *J Dent* 2021;108: 103632.
- Sindeaux, R., P. T. Figueiredo, N. S. de Melo, A. T. Guimarães, L. Lazarte, F. B. Pereira, A. P. de Paula and A. F. Leite. Fractal dimension and mandibular cortical width in normal and osteoporotic men and women. *Maturitas* 2014;77(2): 142-148.
- Sutton VR, van Bokhoven H. *TP63-Related Disorders*. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; June 8, 2010.
- Sweeney, I. P., J. W. Ferguson, A. A. Heggie and J. O. Lucas. Treatment outcomes for adolescent ectodermal dysplasia patients treated with dental implants. *Int J Paediatr Dent* 2005;15(4): 241-248.
- Tanabe, N., S. Sato, B. Suki and T. Hirai. Fractal Analysis of Lung Structure in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020;11.
- Tape, M. W. and E. Tye. Ectodermal dysplasia: literature review and a case report. *Compend Contin Educ Dent.* 1995;16(5): 524-528.
- Tassoker, M., S. Ozcan and M. Güleç. Tıpta ve Diş Hekimliğinde Fraktal Analiz. *Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi.* 2019;40(1): 17-31.
- Temur, K. T., G. Magat, A. Cukurluoglu, A. S. Onsuren and S. Ozcan. Evaluation of mandibular trabecular bone by fractal analysis in pediatric patients with hypodontia of the mandibular second premolar tooth. *BMC Oral Health.* 2024;24(1): 1005.
- Tercanlı, H. and E. Bolat Gümüş. Evaluation of mandibular trabecular bone structure in growing children with Class I, II, and III malocclusions using fractal analysis: A retrospective study. *Int Orthod* 2024;22(3): 100875.
- Tolga Suer, B., Z. Yaman, B. J. I. J. o. O. Buyuksarac and M. Implants. Correlation of Fractal Dimension Values with Implant Insertion Torque and Resonance Frequency Values at Implant Recipient Sites. 2016;31(1).
- Tortori-Donati, P., A. Rossi, R. Biancheri and A. Cama. Magnetic resonance imaging of spinal dysraphism. *Top Magn Reson Imaging.* 2001;12(6): 375-409.
- Tosoni, G. M., A. G. Lurie, A. E. Cowan and J. A. Burleson. Pixel intensity and fractal analyses: detecting osteoporosis in perimenopausal and postmenopausal women by using digital panoramic images. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102(2): 235-241.
- Touraine, A. J. L. p. m. "L" anidrose avec hypotrichose et anodontie(polydysplasie ectodermique hereditaire). 1936;(44): 145-149.
- Tözüm, T. F., E. Dursun and S. J. I. d. Uysal. Radiographic fractal and clinical resonance frequency analyses of posterior mandibular dental implants: their possible association with mandibular cortical index with 12-month follow-up. 2016;25(6): 789-795.
- Tseng, K. C. and J. G. Crump . Craniofacial developmental biology in the single-cell era. *Development.* 2023;150(19).
- Tugnait, A., V. Clerehugh and P. N. Hirschmann. Radiographic equipment and techniques used in general dental practice: a survey of general dental practitioners in England and Wales. *J Dent.* 2003;31(3): 197-203.
- Umemori, S., K. Tonami, H. Nitta, S. Mataka and K. Araki. The possibility of digital imaging in the diagnosis of occlusal caries. *Int J Dent.* 2010; 860515.
- Unal, M., F. Cingoz, C. Bagcioglu, Y. Sozer and O. Akkus. Interrelationships between electrical, mechanical and hydration properties of cortical bone. *J Mech Behav Biomed Mater* 2018;77: 12-23.
- Urso, B., K. B. Lu and A. Khachemoune. Axillary manifestations of dermatologic diseases: a focused review. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2018;27(4): 185-191.
- Uysal, A., F. Oltulu, D. Ç. Kocatürk and B. Ozdil. (2016). Deri ve deri eklerinin embriyolojik gelişimi.

- Valle, A. L., F. C. Lorenzoni, L. M. Martins, C. V. Valle, J. F. Henriques, A. L. Almeida and L. F. Pegoraro. A multidisciplinary approach for the management of hypodontia: case report. *J Appl Oral Sci* 2011;19(5): 544-548.
- Varghese, G., P. J. O. Sathyan and M. P. Journal. Hypohidrotic ectodermal dysplasia—a case study. 2011;2(1): 123-126.
- Veltri, M., P. Balleri and M. Ferrari. Damping factor for monitoring the bone interface at dental implants. *Clin Oral Implants Res*. 2007;18(6): 738-742.
- Vieira, K. A., M. S. Teixeira, C. G. Guirado and M. B. Gavião. Prosthodontic treatment of hypohidrotic ectodermal dysplasia with complete anodontia: case report. *Quintessence Int*. 2007;38(1): 75-80.
- Visinoni, A. F., T. Lisboa-Costa, N. A. Pagnan and E. A. Chautard-Freire-Maia. Ectodermal dysplasias: clinical and molecular review. *Am J Med Genet A*. 2009;149a(9): 1980-2002.
- Vlasiadis, K. Z., J. Damilakis, G. A. Velegrakis, C. A. Skouteris, I. Fragouli, A. Goumenou, J. Matalliotakis and E. E. Koumantakis. Relationship between BMD, dental panoramic radiographic findings and biochemical markers of bone turnover in diagnosis of osteoporosis. *Maturitas*. 2008;59(3): 226-233.
- Vlasiadis, K. Z., C. A. Skouteris, G. A. Velegrakis, I. Fragouli, J. M. Neratzoulakis, J. Damilakis and E. E. Koumantakis. Mandibular radiomorphometric measurements as indicators of possible osteoporosis in postmenopausal women. *Maturitas*. 2007;58(3): 226-235.
- von Koch, H. (1904). Sur une courbe continue sans tangente obtenue par une construction geometrique elementaire, Norstedt & soner.
- Wang, Y., J. He, A. M. Decker, J. C. Hu and D. Zou. Clinical outcomes of implant therapy in ectodermal dysplasia patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2016;45(8): 1035-1043.
- Weaver, C. M., C. M. Gordon, K. F. Janz, H. J. Kalkwarf, J. M. Lappe, R. Lewis, M. O'Karma, T. C. Wallace and B. S. Zemel. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int*. 2016;27(4): 1281-1386.
- Weech, A. J. A. J. o. D. o. C. Hereditary ectodermal dysplasia (congenital ectodermal defect): a report of two cases. 1929;37(4): 766-790.
- White, S. C. and D. J. Rudolph. Alterations of the trabecular pattern of the jaws in patients with osteoporosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88(5): 628-635.
- Wicomb, G. M., L. X. Stephen and P. Beighton. Dental implications of Tooth-Nail dysplasia (Witkop syndrome): a report of an affected family and an approach to dental management. *J Clin Pediatr Dent*. 2004;28(2): 107-112.
- Wohlfart, S., R. Meiller, J. Hammersen, J. Park, J. Menzel-Severing, V. O. Melichar, K. Huttner, R. Johnson, F. Porte and H. Schneider. Natural history of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia: a 5-year follow-up study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2020;15(1): 7.
- Wolff, J. J. V. v. A. H. (1892). "Das gesetz der transformation der knochen."
- Wright, J. T., M. Fete, H. Schneider, M. Zinser, M. I. Koster, A. J. Clarke, S. Hadj-Rabia, G. Tadini, N. Pagnan, A. F. Visinoni, B. Bergendal, B. Abbott, T. Fete, C. Stanford, C. Butcher, R. N. D'Souza, V. P. Sybert and M. I. Morasso. Ectodermal dysplasias: Classification and organization by phenotype, genotype and molecular pathway. *Am J Med Genet A*. 2019;179(3): 442-447.
- Wright JT, Grange DK, Fete M. Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; April 28, 2003.
- Yagmur, B., H. Tercanli-Alkis, F. Tayfun-Kupesiz, H. Karayilmaz and O. A. J. M. o. Kupesiz, patologia oral y cirugia bucal. Alterations of panoramic radiomorphometric indices in children and adolescents with beta-thalassemia major: A fractal analysis study. 2022;27(1): e10.
- Yasar, F. and F. Akgunlu. Evaluating mandibular cortical index quantitatively. *Eur J Dent* 2008;2(4): 283-290.
- Yaşar, F. and F. Akgünlü. The differences in panoramic mandibular indices and fractal dimension between patients with and without spinal osteoporosis. *Dentomaxillofac Radiol* 2006;35(1): 1-9.

- Yaşar, F. and F. Akgünlü. The differences in panoramic mandibular indices and fractal dimension between patients with and without spinal osteoporosis. *Dentomaxillofacial Radiology* 2014;35(1): 1-9.
- Yavuz, E. and S. Yardimci Tunc. Comparison of periapical radiography, panoramic radiography, and CBCT in the evaluation of trabecular bone structure using fractal analysis. *Oral Radiology* 2024;40.
- Yavuz, I., Z. Baskan, R. Ulku, T. C. Dulgergil, O. Dari, A. Ece, Y. Yavuz and K. O. Dari. Ectodermal dysplasia: Retrospective study of fifteen cases. *Arch Med Res* 2006;37(3): 403-409.
- Yu, M., S. W. Wong, D. Han and T. Cai. Genetic analysis: Wnt and other pathways in nonsyndromic tooth agenesis. *Oral Dis* 2019;25(3): 646-651.
- Yu, Y. Y., H. Chen, C. H. Lin, C. M. Chen, T. Oviir, S. K. Chen and L. Hollender. Fractal dimension analysis of periapical reactive bone in response to root canal treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;107(2): 283-288.
- Zandieh, S., J. Haller, R. Bernt, K. Hergan and E. Rath. Fractal analysis of subchondral bone changes of the hand in rheumatoid arthritis. 2017;96(11): e6344.
- Zeytinoğlu, M., B. İlhan, N. Dündar and H. J. C. o. i. Boyacıoğlu. Fractal analysis for the assessment of trabecular peri-implant alveolar bone using panoramic radiographs. 2015;19: 519-524.
- Zhang, H. T. and T. Hiiragi. Symmetry Breaking in the Mammalian Embryo. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2018;34: 405-426.
- Zlatarić, D. K. and A. Celebić. Clinical bone densitometric evaluation of the mandible in removable denture wearers dependent on the morphology of the mandibular cortex. *J Prosthet Dent.* 2003;90(1): 86-91.

8. EKLER

Ek-A: T.C. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı



T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ DIŞ HEKİMLİĞİ

İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı: 34

Toplantı Tarihi: 26.10.2023

Karar Sayısı:2023/338; (Başvuru ID: 16234) N.E.Ü. Dış Hekimliği Fakültesi Klinik Bilimler Bölümü Pedodonti Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Halenur ALTAN'ın "Ektodermal Displazili Çocuklarda Mandibular İndeksler ve Fraktal Boyut Analizi Kullanılarak Dental Panoramik Radyografi Üzerinden Kemik Yapısının Değerlendirilmesi" başlıklı uzmanlık tez çalışması ile ilgili başvurusu görüşüldü. Arş. Gör. Müzeyyen Dilşah DEMİRAY'ın uzmanlık tez çalışmasının N.E.Ü. Dış Hekimliği Fakültesi Klinik Bilimler Bölümü Pedodonti Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Halenur ALTAN'ın sorumluluğunda yürütülmesinin uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Not: Çalışma ile ilgili gerekli izin ve yasal sorumluluk araştırmacıya aittir.

Sorumlu Araştırmacı: Doç. Dr. Halenur ALTAN

Yardımcı Araştırmacılar: Arş. Gör. Müzeyyen Dilşah DEMİRAY, Michele CALLEA, Prof. Dr. İzzet YAVUZ

ASLI GİBİDİR
26.10.2023



Prof. Dr. Bozkurt Kubilay IŞIK
Etik Kurulu Başkanı