

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE RADYOLOJİSİ ANABİLİM DALI**

**TİP I GAUCHER HASTALIĞINDA
DENTOMAKSİLLOFASİYAL TUTULUMUN KLİNİK VE
RADYOLOJİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Hazırlayan
Araş. Gör. Firdevs AŞANTOĞROL**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Emin Murat CANGER**

Uzmanlık Tezi

**Ekim 2020
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE RADYOLOJİSİ ANABİLİM DALI**

**TİP I GAUCHER HASTALIĞINDA
DENTOMAKSİLLOFASİYAL TUTULUMUN KLİNİK VE
RADYOLOJİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

**Hazırlayan
Araş. Gör. Firdevs AŞANTOĞROL**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Emin Murat CANGER**

**Ekim 2020
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Firdevs AŞANTOĞROL

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

Tip 1 Gaucher Hastalığında Dentomaksillofasiyal Tutulumun Klinik Ve Radyolojik Açıdan Değerlendirilmesi adlı Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi'ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Hazırlayan

Araş. Gör. Firdevs AŞANTOĞROL

Danışman

Doç. Dr. E. Murat CANGER

Anabilim Dalı Başkanı

Doç. Dr. E. Murat CANGER

Doç. Dr. Emin Murat CANGER danışmanlığında **Firdevs AŞANTOĞROL** tarafından hazırlanan “**Tip I Gaucher Hastalığında Dentomaksillofasiyal Tutulumun Klinik ve Radyolojik Açıdan Değerlendirilmesi**” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı’nda Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

23/10/2020

JÜRİ

İmza

Danışman : Doç. Dr. Emin Murat CANGER

.....

(Erciyes Üniversitesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı)

Üye : Prof. Dr. Saadettin KAYIPMAZ

.....

(Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi)

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Meryem ETÖZ

.....

(Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi)

ONAY

Bu tezin kabulü Fakülte Anabilim Dalının tarih ve.....sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

Doç. Dr. Emin Murat CANGER

Anabilim Dalı Başkanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, yardımını ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam ve danışmanım Doç. Dr. Emin Murat CANGER'e,

Tez çalışmamda engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yoğun programına rağmen vaktini her zaman ayırıp tez sürecimde bana yol gösteren Prof Dr. Fahri BAYRAM'a, çalışma hastalarımın bilgi ve dosyalarını almamda her türlü yardımı sağlayan, sabır ve hoşgörü ile tüm sorularımı cevaplayan Dr. Hüseyin DURSUN'a

Uzmanlık eğitimim boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı öğretim üyesi değerli hocam Dr. Öğretim Üyesi Meryem ETÖZ'e

Tanışmaktan ve birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, hiçbir konuda yardımlarını esirgemeyen değerli arkadaşlarım Dt. Aykağan ÇOŞGUNARSLAN'a ve Dt. Damla SOYDAN ÇABUK'a

Başarı ve mutluluğumda en önemli role sahip, hayatımın her aşamasında yanımda olan ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen çok sevdiğim annem Raziye AŞANTOĞROL'a, babam Mehmet AŞANTOĞROL'a, ablam Zöhre ALÇINKAYA'ya, kardeşim Tuba Nur AŞANTOĞROL'a, abilerime ve vereceğim her kararda danıştığım, aklına ve vicdanına sonsuz güvendiğim dostum Dt. Handan KOCAER'e

Teşekkür ederim.

Firdevs Aşantoğrol

Kasım 2020, KAYSERİ

TIP I GAUCHER HASTALIĞINDA DENTOMAKSİLLOFASİYAL TUTULUMUN KLİNİK VE RADYOLOJİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Firdevs AŞANTOĞROL

**Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi, Ekim 2020
Danışman: Doç. Dr. Emin Murat CANGER**

ÖZET

Gaucher hastalığı (GH), otozomal resesif kalıtım gösteren ve en sık görülen lizozomal depo hastalığıdır. Glukoserebrosidaz (GBA) enzim eksikliğine bağlı olarak, lizozomlarda glukoserebrozid birikimi nedeniyle ortaya çıkmaktadır. GH, tipik olarak organomegali ve kemik iliğinin lipid yüklü makrofajlar ile infiltre olduğu çoklu organ tutulumu göstermektedir. GH'nin üç klinik tipi tanımlanmıştır. Tip I GH, non-nöronopatik ve en sık görülen klinik tiptir. Diş hekimliği için, radyografik özellikleri nedeniyle mandibular osteoporoz veya ameloblastoma gibi diğer kemik hastalıkları ile karışabilen GH'nin ayrımını yapmak, erken tanı için çok önemlidir. Bu çalışmada, anabilim dalımız kliniğine yönlendirilen Tip c GH tanısı konmuş hastaların oral bulgularının ve dentomaksillofasiyal tutulumunun klinik ve radyolojik açıdan değerlendirilmesi amaçlandı. Tüm hastaların ilk değerlendirme aşamasında elde edilen dosya kayıtları incelendi. Hastaların dosya kayıtlarından başvuru anındaki yaşları, yakınmaları, anne-baba akrabalık durumu, ailede benzer hastalık öyküsü ya da kardeş öyküsü, tanı anındaki fizik inceleme bulguları, GBA gen mutasyonları, GBA enzim aktivitesi, kemik semptomu varlığı ve kemik tutulumu değerlendirmesi, splenektomi yapılıp yapılmadığı, enzim replasman tedavisi başlama yaşı, tanı ve tedavi başlanması arasında geçen süre, toplam tedavi süresi kaydedildi. Hastaların tanı anındaki tam kan sayımı sonuçları, laboratuvar incelemeleri, organ büyüklükleri ve kemik tutulumları değerlendirildi. Hastaların kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesi için yapılmış DEXA sonuçları elde edildi ve her hasta için semptom ciddiyet skoru hesaplandı. Daha sonra, oral bulgular ve dentomaksillofasiyal tutulum için ağız içi muayenesi ve panoramik görüntülerle konik ışınli bilgisayarlı tomografi görüntülerinde radyolojik incelemeler yapıldı. Generalize rarefaksiyon, genişlemiş kemik iliği boşlukları, psödokistik/RL lezyonlar, kök rezorbsiyonu, diş deplasmanı; lamina dura, mandibular

kanal ve maksiller sinüsün kortikal sınırları gibi anatomik yapıların silikleşmesi, periodontal ligament aralığında genişleme, mandibular kanalın inferiora deplasmanı, diş sürmesinde gecikme, paranazal sinüslerin tutulumu, yumuşak doku kasifikasyonu, temporomandibular eklem tutulumu, servikal vertebraların tutulumu, endosteal skalloping, kortikal incelme ve sklerozis/RO alanlar gibi patolojik radyografik bulgular sorgulandı. Çenelerin kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesi için fraktal boyut (FB) analizi, gri skala (GS) değerlerinin ölçümü ve radyomorfometrik indeksler (MKK, KIBTİ(S), KIBTİ(İ) ve KIBT-Kİ) kullanıldı. KIBT görüntülerinde maksilla anterior trabeküler kemik, mandibula anterior trabeküler kemik, foremen mentale anterioru mandibular trabeküler kemik, foremen mentale posterioru mandibular trabeküler kemik, foremen mentale posterioru mandibular kortikal kemik ve kondil başı trabeküler kemik olmak üzere toplamda 6 ilgili alan belirlendi. FB analizi ve GS değerlerinin hesaplanması için aynı ilgili alanlar kullanıldı. Tüm değerlendirmeler için kontrol grubu ve hasta grubu arasında farklılık olup olmadığı analiz edildi. Tip I GH hastalarının klinik parametreleri ile dentomaksillofasiyal bulguları arasındaki ilişki incelendi. Tip I GH'nin çene tutulumu incelendiğinde, hastaların 9'unda (%56,3) mandibula, 4'ünde (%25,0) ise her iki çene tutulmuştu. KIBT görüntülerinden elde ettiğimiz bulgulara göre; 10 (%62,5) hastada generalize rarefaksiyon, 12 (%75,0) hastada genişlemiş kemik iliği boşlukları, 10 (%62,5) hastada lamina dura incelmesi, 7 (%43,8) hastada mandibular kanalın kortikal sınırlarında silikleşme ve 12 (%75,0) hastada maksiller sinüsün mukozal kalınlaşması sık izlenen radyografik bulgular arasındaydı. Panoramik görüntülerde tespit edilen anormal radyografik bulgular açısından kontrol ve çalışma grubu karşılaştırıldığında generalize rarefaksiyon ve genişlemiş kemik iliği boşlukları açısından anlamlı bir farklılık tespit edilirken; KIBT görüntülerinde generalize rarefaksiyon, genişlemiş kemik iliği boşlukları, mandibular kanalın kortikal sınırlarında silikleşme ve periodontal ligament aralığında genişleme ile ilgili anlamlı farklılıklar bulundu. Çalışma grubu ile kontrol grubu fraktal değerleri karşılaştırıldığında, GH hastalarındaki bütün ilgili alanlarda FB değerleri kontrol grubundakilere göre istatistiksel olarak daha düşük ve anlamlıydı. Çalışma grubunda sırasıyla maksiller anterior, mandibular foramen mentalenin anterioru ve posteriorundaki trabeküler kemik ilgili alanlarının gri skala değerleri GS1, GS3, GS4 kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştu. Çalışma ve kontrol grubu arasında MKK, KIBTİ(S), KIBTİ(İ) ve KIBT-Kİ açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Çene kemiklerindeki Gaucher

lezyonlarının teşhisi için izlenecek yol haritası kapsamlı tıbbi geçmiş, klinik ve radyolojik muayenedir. GH'de trabeküler kemiğin radyografik analizi, kemik yapılarının kalitatif ve kantitatif değerlendirmesine olanak tanıyan KIBT görüntülerinde fraktal analiz ve gri skala değerlerinin ölçümü ile yapılabilir. Sonuç olarak, diş hekimlerinin GH'nin dentomaksillofasiyal bulgularına aşina olması ve gelişebilecek olası ağız ve diş komplikasyonlarının farkında olması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Gaucher hastalığı, konik ışınli bilgisayarlı tomografi, maksillofasiyal anomaliler, kemik mineral yoğunluğu



CLINICAL AND RADIOLOGICAL EVALUATION OF THE DENTOMAXILLOFACIAL INVOLVEMENT IN THE PATIENTS WITH TYPE I GAUCHER DISEASE

Firdevs AŞANTOĞROL

**Erciyes University, Faculty of Dentistry,
Department of Oral and Maxillofacial Radiology
Dental Specialty Thesis, October 2020
Supervisor: Doç. Dr. Emin Murat CANGER**

ABSTRACT

Gaucher disease (GD) is an autosomal recessive systemic condition, and the most common of the lysosomal storage disorders. GD results in glucocerebroside accumulation in the cells of monocyte-macrophage system due to deficiency of the enzyme glucocerebrosidase (GBA). GD typically shows organomegaly and multiple organ involvement in which the bone marrow is infiltrated by lipid-laden macrophages. Three clinical types of GD have been identified. Type I GD is non-neuronopathic and the most common clinical type. For dentistry, it is very important for early diagnosis to distinguish GD, which can be confused with other bone diseases such as mandibular osteoporosis or ameloblastoma due to its radiographic features. In this study, it was aimed to evaluate the oral findings and dentomaxillofacial involvement of patients diagnosed with Type I GD who were referred to the clinic of our department in clinical and radiological terms. The file records obtained in the first evaluation phase of all patients were examined. Patients' age at the time of admission, complaints, parental consanguinity, family history of similar disease or sibling history, physical examination findings at the time of diagnosis, GBA gene mutations, GBA enzyme activity, presence of bone symptom and bone involvement evaluation, whether splenectomy was performed, Enzyme replacement therapy initiation age, time between diagnosis and initiation of treatment, and total treatment time were recorded. Complete blood count results, laboratory examinations, organ sizes, and bone involvement of the patients at the time of diagnosis were evaluated. DEXA results for bone evaluation of patients were obtained and the symptom severity score was calculated for each patient. Subsequently, for oral findings and dentomaxillofacial involvement, the intraoral examination and radiological examinations were performed in panoramic images and cone-beam computed tomography (CBCT) images. The pathological radiographic findings such as

generalized rarefaction, enlarged bone marrow spaces, pseudocystic/RL lesions, root resorption, tooth displacement; effacement of the anatomical structures such as the lamina dura, the cortical borders of the mandibular canal and maxillary sinus, enlargement of the periodontal ligament space, inferior displacement of the mandibular canal, delayed tooth eruption, paranasal sinus involvement, soft tissue calcification, temporomandibular joint involvement, cervical vertebrae involvement, endosteal scalloping, and sclerosis/RO areas were questioned. Fractal dimension (FD) analysis, measurement of grayscale (GS) values, and radiomorphometric indices (MCW, CBCTI (S), CBCTI (I), and CBCT-CI) were used to evaluate the bone mineral density of the jaws. A total of 6 regions of interest were identified in the CBCT images: maxillary anterior trabecular bone, mandibular anterior trabecular bone, mandibular trabecular bone anterior to mental foramen, mandibular trabecular bone posterior to mental foramen, mandibular cortical bone posterior to mental foramen, and trabecular bone of condyle head. The same regions of interest were used for FD analysis and calculation of GS values. For all parameters, it was analyzed whether there was a difference between the control group and the patient group. The relationship between clinical parameters and dentomaxillofacial findings of Type I GD patients was examined. When the jawbone involvement of Type I GD was examined, the mandible was affected in 9 (56.3%) of the patients, and both jaws were affected in 4 (25.0%). According to the findings of CBCT images; Generalized rarefaction in 10 (62.5%) patients, enlarged bone marrow spaces in 12 (75.0%) patients, thinning of the lamina dura in 10 (62.5%) patients, effacement of the cortical borders of the mandibular canal in 7 (43.8%) patients. Mucosal thickening of the maxillary sinus was among the common radiographic findings in 12 (75.0%) patients. When the control and study group were compared in terms of abnormal radiographic findings detected in panoramic images, a significant difference was found in terms of generalized rarefaction and enlarged bone marrow spaces; whereas significant differences were found in CBCT images regarding generalized rarefaction, enlarged bone marrow spaces, effacement of the cortical borders of the mandibular canal and widening in the periodontal ligament space. When the fractal values of the study group and the control group were compared, FD values in all regions of interest in GD patients were statistically lower and significant than those in the control group. GS1, GS3, GS4, which are the grayscale values of the trabecular bone-related areas of the trabecular bone in the maxillary anterior, the anterior and

posterior trabecular bone of the mental foramen, respectively, were found to be significantly lower in the study group compared to the control group. There was no significant difference between the study and control groups in terms of MCW, CBCTI (S), CBCTI (I), and CBCT-CI. The roadmap for the diagnosis of Gaucher lesions in the jawbones is a comprehensive medical history, clinical, and radiological examination. Radiographic analysis of trabecular bone in GD can be performed by fractal analysis and measurement of GS values in CBCT images, which allow qualitative and quantitative evaluation of bone structures. As a result, dentists should be familiar with the dentomaxillofacial findings of GD and be aware of possible oral and dental complications that may develop.

Keywords: Gaucher disease, cone beam computed tomography, maxillofacial abnormalities, bone density

İÇİNDEKİLER

TİP I GAUCHER HASTALIĞINDA DENTOMAKSİLLOFASİYAL TUTULUMUN KLİNİK VE RADYOLOJİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

İÇ KAPAK SAYFASI.....	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI	iii
ONAY	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	ix
İÇİNDEKİLER	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xviii
TABLolar LİSTESİ.....	xx
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanım ve Tarihçe.....	3
2.2. Epidemiyoloji ve Genetik.....	4
2.3. Patofizyoloji	5
2.4. Tip I Gaucher Hastalığı	7
2.5. Tip II Gaucher hastalığı.....	8
2.6. Tip III Gaucher Hastalığı	8
2.7. Tanı.....	9
2.8. Hastalığın Etkilediği Doku ve Organ Sistemleri	11
2.8.1. Viseral Değişiklikler	11
2.8.2. Hematolojik Değişiklikler.....	14
2.8.3. Kemik Tutulumu.....	14

2.8.4. Gaucher Hastalığı ve Akciğer Tutulumu	19
2.8.5. Gaucher Hastalığı ve Nörolojik Tutulum	19
2.8.6. Gaucher Hastalığı ve Malignite	20
2.9. Laboratuvar Bulguları	20
2.10. Hastalık Biyobelirteçleri.....	21
2.11. Görüntüleme Yöntemleri.....	22
2.12. Tanı ve Ayırıcı Tanı	24
2.13. Tedavi.....	25
2.13.1. Spesifik Tedavi	26
2.13.2. Destek Tedavi	27
2.14. İzlem.....	28
2.14.1. Tip I Gaucher Hastalığında İzlem.....	28
2.15. Gaucher Hastalığının Dentomaksillofasiyal Görünümü	29
2.16. Panoramik Radyografi.....	35
2.17. Konik Işınli Bilgisayarlı Tomografi	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM	47
3.1. Etik Kurul Onay Bilgileri	47
3.2. Hastalar.....	47
3.3. Hasta Grup Materyalleri	47
3.3.1. Dosya İncelemesi.....	47
3.3.2. Semptom Ciddiyet Skoru.....	48
3.3.3. Tam Kan Sayımı	48
3.3.4. Biyokimyasal İncelemeler	48
3.3.5. Organ Büyüklüklerinin Değerlendirilmesi	49
3.3.6. Kemik Tutulumunun Değerlendirilmesi.....	49
3.3.7. Akciğer-Kalp Tutulumunun Değerlendirilmesi.....	49
3.4. Hastaların Klinik İncelemesi	49
3.5. Kontrol Grubunun Oluşturulması.....	50
3.6. Panoramik Radyografi Protokolü	50

3.7. Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi Protokolü	51
3.7.1. KIBT Görüntülerinde Değerlendirilen Kriterler	52
3.7.2. KIBT Görüntülerinde Ölçümlerin Yapılacağı Kesitlerin Hazırlanması:	53
3.7.3. Fraktal Boyut Analizi.....	54
3.7.4. Gri Skala Değerlerinin Hesaplanması.....	58
3.7.5. KIBT Kesitlerinde Radyomorfometrik İndeksler	59
3.8. İstatistiksel Değerlendirme	60
4. BULGULAR	62
4.1. Hastaların Başlangıç Bilgilerine Ait Sosyodemografik ve Medikal Özellikler ...	62
5. TARTIŞMA	100
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	127
7. KAYNAKLAR	133
ÖZGEÇMİŞ.....	156

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACE	: Angiotensin Converting Enzyme
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ASF	: Asit Fosfataz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BMD	: Bone Mineral Density
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CC18/PARC	: Pulmonary and Activation-Regulated Chemokine
CCD	: Charge-Coupled Device
CCL18	: Kemokin Ligand 18
CCL8	: Sistein Kemokin Ligand 8
CT	: Sitotriosidaz
DEXA	: Dual Enerji X-Işını Absorpsiyometresi
DIC	: Dissemine İntravasküler Koagulopati
DMFS	: Çürük, Eksik ve Dolgulu Yüzeylerin İndeksleri
DVT	: Dental Volumetrik Tomografi
EEG	: Elektroensefalografi
EMA	: European Medicines Agency
ERT	: Enzim Replasman Tedavisi
ES	: Etmoid Sinüs
FB	: Fraktal Boyut
FBA	: Fraktal Boyut Analizi
FDA	: “Food and Drug Administration”
FOV	: Field of View
FS	: Frontal Sinüs
GBA	: Glukoserebrosidaz
GH	: Gaucher Hastalığı
GİS	: Gastrointestinal Sistem
gr/cm²	: Gram/santimetrekare

gr/dl	: Gram/desilitre
GSD	: Gri skala değeri
GV	: Gri Değer
HCC	: Hepatoselüler Karsinoma
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HRCT	: Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi
HU	: Hounsfield Birimleri
ICGG	: International Collabrate Gaucher Group
IL-1 β	: İnterlökin-1 beta
IL-10	: İnterlökin-10
IL-6	: İnterlökin-6
IU/ml	: International units per millilitre
İA	: İlgili Alan
Kb	: Kilobayt
Kg	: Kilogram
KIBT	: Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi
KIBTİ(i)	: KIBT mandibular indeks (inferior)
KIBTİ(S)	: KIBT mandibular indeks (superior)
KIBT-Kİ	: KIBT Mandibular Kortikal İndeks
KIBT-Mİ	: KIBT Mental İndeks
Kİ	: Klemetti İndeksi
KMY	: Kemik mineral yoğunluğu
kVp	: Kilovolt potansiyel
LCD	: Likit kristal ekran
LD	: Lamina dura
LDH	: Laktik dehidrogenaz
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
Lyso-GL1	: Glukozilsfingozin kitoriozidaz
mA	: Miliamper
mg/dL	: Miligram/Desilitre
MIP-1 α	: Makrajoj inflamatuvar protein
MK	: Mandibular Kanal
MKİ	: Mandibular Kortikal İndeks

MKK	: Mandibular kortikal kalınlık
mm³	: Milimetreküp
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
mRNA	: Mesajcı RNA
MS	: Maksiller sinüs
ng/mL	: Nanogram/mililitre
NT-proBNP	: N-Terminal Prohormon B Tip Natriüretik Peptid
PAH	: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
PDL	: Periodontal Ligament Aralığı
pg/mL	: Pikogram/mililitre
PMİ	: Panoramik Mandibular İndeks
PNS	: Paranasal Sinüsler
PSAP	: Prosaposin
PSP	: Işınla uyarılabilir fosfor
PT	: Protrombin Zamanı
QCT	: Kantitatif BT
RL	: Radyolusent
RO	: Radyoopak
SPECT-CT	: Single-Photon Emission Computed Tomography Coupled With Computed Tomography
SRT	: Substrat Azaltıcı Tedavi
SS	: Sfenoid Sinüs
SSI	: Semptom Ciddiyet Skoru
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TIFF	: Tagged Image File Format
TME	: Temporomandibular Eklem
TNF-α	: Tumor Necrosis Factor-alfa
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
U/L	: Ünite/Litre
USG	: Ultrasonografi
ZSSI	: Zimran Severity Score Index
γ-GT	: Gama Glutamil Transferaz

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	Glukozilseramid Metabolizması	5
Şekil 2.2.	16 yaşında hipersplenizm nedeniyle opere olan kadın hastanın dalak mikroskopik görüntüsü.....	6
Şekil 2.3.	a: 33 yaşında erkek hastanın T2 ağırlıklı koronal MR kesiti	12
Şekil 2.4.	GH’de görülen kemik patolojilerine genel bakış; primer, sekonder ve tersiyer kemik değişikliklerine ayrılan olaylar dizisi.	15
Şekil 2.5.	a:44 yaşında erkek hastanın T1 ağırlıklı koronal MR kesiti	17
Şekil 2.6.	X-ışını kaynağı, hasta, sekonder kolimatör ve görüntü reseptörü arasındaki ilişkinin şematik görünümü	35
Şekil 2.7.	Panoramik görüntü elde edilmesi	36
Şekil 2.8.	Görüntü tabakası	37
Şekil 2.9.	Medikal BT ve KIBT çalışma prensiplerinin şematize görünümü.	40
Şekil 2.10.	KIBT’de görüntü oluşum aşamalarının şematik gösterimi	42
Şekil 3.1.	OP200 D; Instrumentarium Dental.	51
Şekil 3.2.	New Tom 5G KIBT cihazı.	52
Şekil 3.3.	Analizlerin yapılacağı bölgelerde KIBT kesitlerinin hazırlanması.....	54
Şekil 3.4.	İlgili alanların seçimi.....	55
Şekil 3.5.	İlgili alanların seçimi.....	55
Şekil 3.6.	Fraktal boyut analizinin ilgili alana uygulanması	57
Şekil 3.7.	Elde edilen değerlerin logaritmik ölçek grafiği.....	57
Şekil 3.8.	İlgili bölgelerde planimetrik çizimler yapılarak gri skala değerlerinin hesaplanması	58
Şekil 3.9.	MKK: mandibular kortikal kalınlık; S: foremen mentalenin süperior marjiniinden mandibulanın inferior sınırına teğet çizilen çizgi arasında kalan mesafe; I: foremen mentalenin inferior marjiniinden mandibulanın inferior sınırına teğet çizilen çizgi arasında kalan mesafe. $KIBT-MI=MKK$; $KIBTI(S)=MKK/S$; $KIBTI(I)=MKK/I$	59

Şekil 3.10. KIBT görüntülerinde inferior mandibular korteksin sınıflandırılması. a: Tip 1 kortikal kemik; b: Tip 2 kortikal kemik; c: Tip 3 kortikal kemik.....	60
Şekil 4.1. Kontrol ve Çalışma Grubuna Göre Cinsiyet Dağılımı	64
Şekil 4.2. Çalışma Grubundaki Hastaların GBA Gen mutasyonlarına Göre Dağılımı.....	69



TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1.	Zimran Severity Score Index, 1992 (ZSSI skoru 0-10: Hafif hastalık; 11-25: Orta şiddetli hastalık;> 25: Ağır hastalık)	10
Tablo 2.2.	Gaucher Hastalığı klinik alt tipleri ve bulguları	11
Tablo 2.3.	Kemik tutulumuna bağlı klinik komplikasyonlar.	16
Tablo 2.4.	Gaucher Hastalığında Görüntüleme Yöntemlerinin Değerlendirmesi.....	23
Tablo 2.5.	Gaucher ile Hematolojik Hastalıkların Ayırıcı Tanısı.....	25
Tablo 2.6.	Gaucher Tanısı Alan Hastalarda İlk Değerlendirme.....	28
Tablo 2.7.	Tip I Gaucher hastası çocuklarda izlem önerileri	29
Tablo 2.8.	Gaucher hastalığının dental bulguları hakkında yayınlanmış çalışmaların ve vaka raporlarının derlemesi	31
Tablo 4.1.	Çalışma Grubundaki Hastaların Yaş ve Dexa Bulgularına Ait Normallik Testi Sonuçları.....	62
Tablo 4.2.	Çalışma Grubundaki Laboratuvar Bulgularına Ait Normallik Testi Sonuçları	63
Tablo 4.3.	Kontrol ve Çalışma gruplarının cinsiyet dağılımı.....	63
Tablo 4.4.	Kontrol ve çalışma gruplarının yaş için karşılaştırılması	64
Tablo 4.5.	Çalışma Grubundaki Hastaların Başlangıç Bilgilerinin Dağılımı	65
Tablo 4.6.	Kemik tutulumu ile ilgili bulguların dağılımı.....	65
Tablo 4.7.	Laboratuvar Testleri Sonuçlarının Dağılımı	66
Tablo 4.8.	Laboratuvar Testleri Sonuçlarının Ortalama ve Standart Sapma Değerleri	68
Tablo 4.9.	Visseral Tutulum Dağılımı	68
Tablo 4.10.	Oral Klinik Bulguların Dağılımı.....	70
Tablo 4.11.	Kontrol ve Çalışma Grubundaki Hastalarda Panoramik Bulguların Karşılaştırılması	71
Tablo 4.12.	Kontrol ve Çalışma Grubundaki Hastalarda KIBT Bulguların Karşılaştırılması	73

Tablo 4.13. Çalışma ve Kontrol Grubunda Panoramik Bulgularda 1. Gözlemci ile 2. Gözlemci Arası İç Tutarlılık Katsayıları	74
Tablo 4.14. Çalışma ve Kontrol Grubunda Panoramik Bulgularda 1. Gözlemcinin ve 2. Gözlemcinin Test Tekrar Test İç Tutarlılık Katsayıları.....	75
Tablo 4.15. Çalışma ve Kontrol Grubunda KIBT Bulgularda 1. Gözlemci ile 2. Gözlemci Arası İç Tutarlılık Katsayıları	76
Tablo 4.16. Çalışma ve Kontrol Grubunda KIBT Bulgularda 1. Gözlemcinin ve 2. Gözlemcinin Test Tekrar Test İç Tutarlılık Katsayıları.....	77
Tablo 4.17. Çalışma ve Kontrol Grubunda FB Bulgularda 1. Gözlemci ile 2. Gözlemci Arası İç Tutarlılık Katsayıları	78
Tablo 4.18. Çalışma ve Kontrol Grubunda FB Bulgularda 1. Gözlemcinin Test Tekrar Test İç Tutarlılık Katsayıları	78
Tablo 4.19. Çalışma ve Kontrol Grubunda KIBT İndeks Bulgularında 1. Gözlemci ile 2. Gözlemci Arası İç Tutarlılık Katsayıları.....	78
Tablo 4.20. Çalışma ve Kontrol Grubunda KIBT İndeks Bulgularında 1. Gözlemcinin ve 2. Gözlemcinin Test Tekrar Test İç Tutarlılık Katsayıları.....	79
Tablo 4.21. Çalışma ve Kontrol Grubunda GS Bulgularında 1. Gözlemci ile 2. Gözlemci Arası İç Tutarlılık Katsayıları	79
Tablo 4.22. Çalışma ve Kontrol Grubunda GS Bulgularında 1. Gözlemcinin ve 2. Gözlemcinin Test Tekrar Test İç Tutarlılık Katsayıları.....	79
Tablo 4.23. FB, GS, KIBT İndeksleri, DEXA, SSI ve BKİ parametrelerine Tanımlayıcı İstatistikler	80
Tablo 4.24. KIBT-Kİ Dağılımı	80
Tablo 4.25. Bütün Hastalarda (Hasta ve Kontrol Gruplarında) FB, GS, KIBT İndeksleri, DEXA, SSI ve BKİ parametrelerinin Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi (n=32).....	82
Tablo 4.26. Hasta ve kontrol grupları arasında FB, GS değerleri ve KIBT indeks değerlerinin karşılaştırılması.....	83

Tablo 4.27. Çalışma Grubunda Cinsiyete Göre FB, GS Değerleri ve KIBT İndeks Değerlerinin Karşılaştırılması	84
Tablo 4.28. Kontrol Grubunda Cinsiyete Göre FB, GS Değerleri ve KIBT İndeks Değerlerinin Karşılaştırılması.....	85
Tablo 4.29. DEXA Sonuçlarının Hepatomegali ve Splenomegali ile Karşılaştırılması	86
Tablo 4.30. Çalışma grubunda KIBT Bulguları ile Hepatomegali Arasındaki İlişki	87
Tablo 4.31. Çalışma grubunda KIBT Bulguları ile Splenomegali Arasındaki İlişki	87
Tablo 4.32. Çalışma grubunda KIBT Bulguları ile Triglicerit Arasındaki İlişki	88
Tablo 4.33. Çalışma grubunda KIBT Bulguları ile Hemogloblin Arasındaki İlişki	89
Tablo 4.34. Çalışma grubunda KIBT Bulguları ile Lökosit Arasındaki İlişki.....	89
Tablo 4.35. Çalışma grubunda KIBT Bulguları ile Trombosit Arasındaki İlişki	90
Tablo 4.36. Çalışma grubunda KIBT Bulguları ile TME Problemi Arasındaki İlişki	91
Tablo 4.37. KIBT Bulgularına Göre SSI skorlarının Karşılaştırılması.....	92
Tablo 4.38. TME Problemine Göre SSI skorlarının Karşılaştırılması	92
Tablo 4.39. Beden Kitle İndeksine Göre SSI skorlarının Karşılaştırılması	93
Tablo 4.40. KIBT Bulgularına Göre DEXA skorlarının Karşılaştırılması	93
Tablo 4.41. DEXA (L total Z skor- L total BMD- femur total Z skor-femur Total BMD) ile FB Değerleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....	96
Tablo 4.42. DEXA (L total Z skor- L total BMD- femur total Z skor-femur Total BMD) ile GS Değerleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....	98
Tablo 4.43. DEXA (L total Z skor- L total BMD- femur total Z skor-femur Total BMD) ile KIBT İndeks Değerleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....	99
Tablo 4.44. FB5 ile KIBT-Kİ ilişkisi	99

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gaucher hastalığı (GH), otozomal resesif kalıtım gösteren ve en sık görülen lizozomal depo hastalığıdır. Glukoserebrosidaz (GBA) enzim eksikliğine bağlı olarak, lizozomlarda glukoserebrozid birikimi nedeniyle ortaya çıkmaktadır [1, 2]. Gaucher hastalığı, tipik olarak organomegali ve kemik iliğinin lipid yüklü makrofajlar ile infiltrate olduğu çoklu organ tutulumu göstermektedir. Gaucher hastalığının üç klinik tipi tanımlanmıştır. Sınıflama, nörolojik bulguların olup olmamasına ve bu nörolojik bulguların ilerleme hızına göre yapılmıştır. Tip I GH, non-nöronopatik ve en sık görülen klinik tiptir. Hastalık başlangıç yaşı ve semptomların ciddiyeti oldukça değişkenlik göstermektedir. Genellikle adölesan veya erişkin dönemde tanı alırlar. Tip II GH, akut nöronopatik veya infantil tip olarak tanımlanır. Hayatın ilk yıllarında çok ağır nörolojik ve visseral tutulum ile seyreder. Organomegali ortalama üçüncü ayda, nörolojik bulgular ise ortalama altıncı ayda ortaya çıkar. Genellikle bu tip hastalar iki yaşından önce kaybedilir. Tip III GH, subakut nöronopatik tip veya juvenil tip olarak tanımlanır. Hastalık genellikle çocukluk çağında ortaya çıkar ve yavaş ilerleyici nörodejeneratif seyir gösterir. Nörolojik tutulum daha ılımlıdır ve yaşam süresi Tip II'ye göre daha uzundur. Tip II GH ve Tip III GH hayatın ilk yıllarında tanı alırlar, aktif bir tedavi verilemediği için de genellikle erişkin döneme ulaşamazlar [3]. Tip I GH'nda organomegali ve kemik iliği tutulumunun yanı sıra, kemik tutulumu ve akciğer tutulumu önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Gaucher hastalığının iskelet bulguları diffüz kemik ağrısı, ağrılı krizler, özellikle proksimal ve distal femur, proksimal tibia ve proksimal humerusu etkileyen art arda eklem çökmesi ile birlikte osteonekroz (avasküler nekroz) ile karakterizedir. Osteolitik lezyonlar, patolojik kırıklar, vertebral kompresyon kırıkları ve düşük kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili diğer fragilite kırıkları da ortaya çıkar [4, 5]. Kemik ağrısı, kemik krizleri, patolojik kırıklar, deformiteler ve bunlar için uygulanan cerrahi yaklaşımlar hastaların yaşam kalitesini etkilemektedir.

İskelet bulguları hastalığın henüz tam anlaşılamamış, ancak yaşam kalitesi üzerine olumsuz etki gösteren yönünü oluşturmaktadır. Literatürde GH tanısı almış hastaların oral bulgularına ve dentomaksillofasiyal tutulumuna dair az sayıda çalışma bulunmaktadır. Diş hekimliği için, radyografik özellikleri nedeniyle mandibular osteoporoz veya ameloblastoma gibi diğer kemik hastalıkları ile karışabilen GH' nin ayrımını yapmak, erken tanı için çok önemlidir.

Bu çalışma, anabilim dalımız kliniğine yönlendirilen Tip I Gaucher hastalığı tanısı konmuş hastaların klinik ve radyolojik açıdan değerlendirilmesi amacı ile planlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Tarihçe

Gaucher hastalığı ilk kez 1882’de Fransız hekim, Phillippe Ernest Gaucher tarafından tanımlanmıştır. Phillippe Ernest Gaucher doktora tezinde çocukluğundan beri açıklanamayan masif splenomegaliye sahip olan, şiddetli kanama, anemi ve enfeksiyöz komplikasyonlar yaşayan 32 yaşında bir kadın hastayı tarif etmiştir. Otopsi sırasında dalakta gözlenen büyük ve anormal hücrelerin malign epitelyal hücreler olduklarını düşünmüş ve bu hastalığı epitelioma olarak adlandırmıştır [6]. Hastalığa 1905’te, bu patolojiye sahip olan hastanın ilk premortem teşhisini koyan Tıp hekimi N. E. Brill tarafından “Gaucher Hastalığı” adı verilmiştir [7]. İlk akut nöronopatik Gaucher hastası (Tip II GH) 1927’de, ilk kronik nöronopatik Gaucher hastası (Tip III GH) da 1959’da tarif edilmiştir [8, 9]. Gaucher hastalığında biriken maddenin glukoserebrozid olduğu Henriette Aghion tarafından 1934’de gösterilmiştir [10]. Brady ve arkadaşları ise GH’nda altta yatan metabolik defektin glukoserebrozidden glukoz ve seramid hidrolizini katalize eden GBA enzim eksikliği olduğunu 1965 yılında saptamışlardır [11]. İnsan GBA geninin birinci kromozomda yer aldığı 1983’te Barneveld ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir [12]. Takip eden yıllarda genin klonlanması ile çalışmalar artmış, 1996’da Beutler ve Gelbart farklı fenotipik bulgulara sahip Gaucher hastalarında birçok mutasyon tanımlamışlardır [13].

GH, otozomal resesif kalıtım gösteren, en sık görülen lizozomal depo hastalığıdır. Glukoserebrosidaz (GBA) enzim eksikliğine bağlı olarak, lizozomlarda glukoserebrozid birikimi nedeniyle ortaya çıkmaktadır [1, 2]. Gaucher hastalığı, tipik olarak organomegali ve kemik iliğinin lipid yüklü makrofajlar ile infiltre olduğu çoklu organ tutulumu göstermektedir.

2.2. Epidemiyoloji ve Genetik

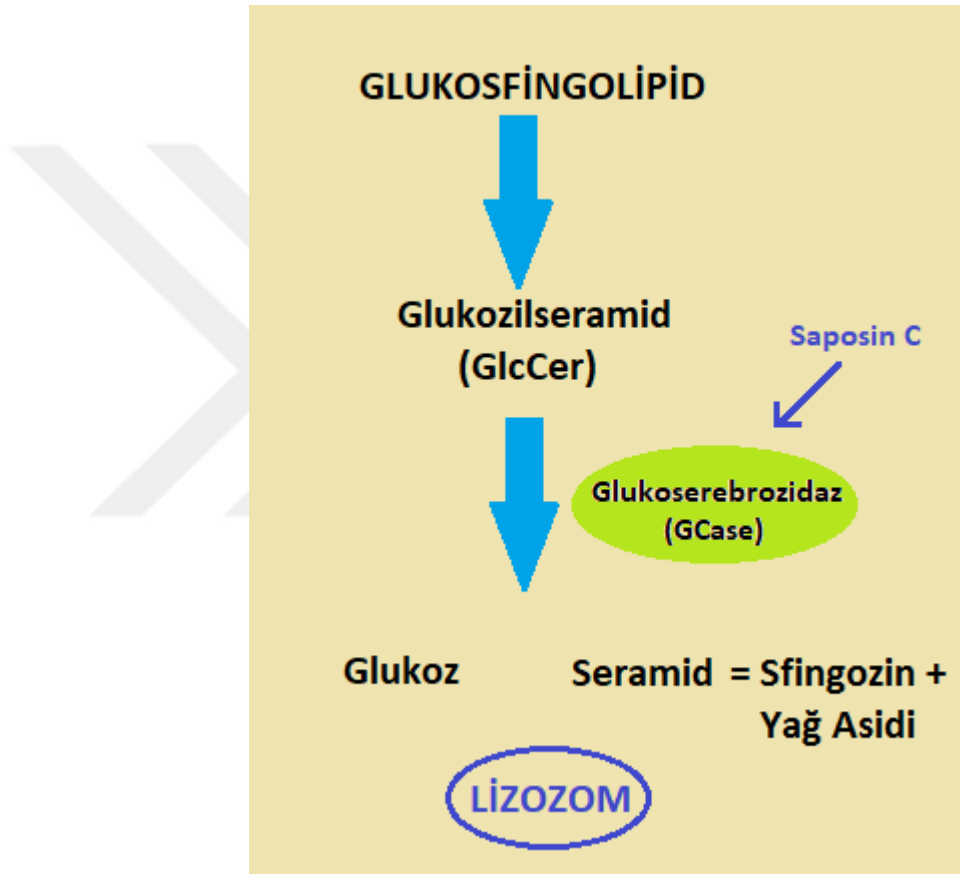
Gaucher hastalığı pek çok etnik kökende görülebilen otozomal resesif kalıtmımlı bir hastalıktır. Ortalama 40-50 bin canlı doğumda bir görülür. En sık görülen formu Tip I'dir. Hastaların yaklaşık %90'ını oluşturur. Aşkenazi Yahudilerinde sık görülür ve taşıyıcılık 1/13 sıklıktaadır [3]. Gaucher hastalığının ülkemizdeki sıklığı ile ilgili bir çalışma olmamakla birlikte, akraba evliliğinin yaygın olmasından ötürü genel ortalamanın üzerinde görüldüğü tahmin edilmektedir. Nöronopatik GH, daha az sıklıkla görülmektedir. Dünyada en geniş Gaucher hastası veri tabanına sahip Gaucher kayıt birimine bildirilen 1698 hastadan %1'den daha azının Tip II GH, %5'inin ise Tip III GH olduğu bilinmektedir [14]. Nöronopatik GH'de bölgesel farklılıklar gözlenmektedir. Japonya, İsveç ve Polonya gibi topluluklarda Tip II ve Tip III GH daha sık görülmektedir.

GH'ye sebep olan GBA geni 21. kromozomda yer almaktadır. Bu genin 1q21 bölgesine lokalize olduğu bilinmektedir. Bu gen 11 eksona sahiptir ve 7,5 kb uzunluğundadır. Bu gende bugüne kadar 400'den fazla mutasyon saptanmıştır. Nokta, inversiyon, delesyon, missens görülebilen mutasyonlardandır. En bilinen mutasyonlar N370S, L444P, 84GG, R463C, recTL gibi mutasyonlardır. En sık görülen mutasyon ise c.1226A>G (N370S) mutasyonudur. Aşkenazi Yahudilerinde %75-%80 sıklıkta görülürken, diğer toplumlarda %30 civarında görülür. Diğer sık görülen mutasyonlar c.84dup, c.1448T>C ve c.115+1G>A mutasyonlarıdır. Bazı mutasyonlar farklı klinik semptomlara yol açabilmektedir. Örneğin; homozigot N370S mutasyonu taşıyanlar asemptomatik veya ılımlı seyir gösterirken, L444P mutasyonu nörolojik semptomlara (Gaucher Tip II ve Tip III), c.1342G>C (D409H) mutasyonu kalp kapağı hastalıklarına yol açabilir. Çok nadir bir durum olan Saposin C eksikliği de Gaucher hastalığı kliniğine sebep olabilir. Saposin C glukoserebridaz aktivatörüdür. Gaucher kliniğine uyan fakat enzim düzeyi normal olan hastada akılda tutulması gerekir. Saposin C eksikliğinde PSAP (prosaposin) geninde mutasyon vardır [15, 16].

Farklı popülasyonlarda mutasyon çeşitliliği de farklılık göstermektedir. Türk toplumunda daha sıklıkla tüm mutasyonların yaklaşık %61.8'ini oluşturan N370S ve L444P mutasyonları görülmektedir [17].

2.3. Patofizyoloji

Glukoserebrozidaz, işlevi doğal bir glikosfingolipid olan glukozilseramidi seramid ve glukozu parçalamak olan lizozomal bir enzimdir (Şekil 2.1). Bu enzimin eksikliği sonucu, parçalanmamış glukozilseramid makrofajlarda birikir [18]. Bu maddenin depolanma bölgelerinin farklılık göstermesi GBA (glukozil seramidaz beta) mRNA'sının her dokuda farklı eksprese ediliyor olmasından kaynaklanır [19].

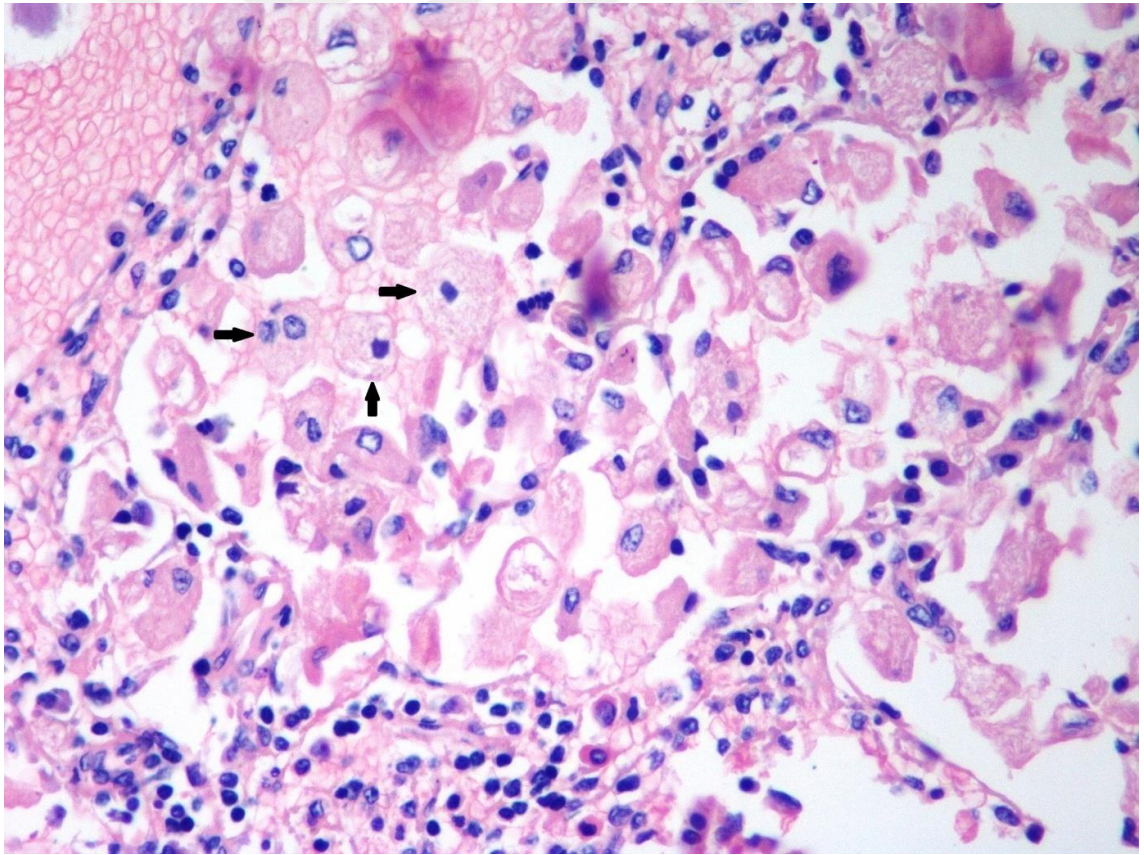


Şekil 2.1. Glukozilseramid Metabolizması

Lipid ile yüklü olan makrofajlar, Gaucher hücresi olarak adlandırılan tipik bir morfoloji sunarlar. Işık mikroskopu altında büyümüş, ekzantrik çekirdeği olan, yoğunlaşmış kromatin ve heterojen sitoplazmalı hücreler şeklinde izlenirler. Biriken maddelerin sitoplazmada oluşturdukları ince çizgilenmelere “buruşuk kâğıt manzarası” ismi verilir (Şekil 2.2). Büyüklükleri 20 – 100 mikron olabilen bu hücreler, sitoplazmalarının buruşturulmuş kâğıt görünümünde olması ile diğer lizozomal depo hastalıklarından ayrılır. Bu hücreler makrofajların normalde bulundukları her yerde görülebilmektedir. Ancak en fazla karaciğer, dalak, kemik iliği ve lenf nodlarında bulunurlar. Dalakta

histiyositlerden, karaciğerde Kupfer hücrelerinden, kemik iliğinde makrofajlardan, beyinde ise Virchow Robin aralığındaki periaventisyal hücrelerden gelişirler. Çok fazla sayıda olmaları ve boyutlarının büyüklüğü karaciğer ve dalağın mekanik olarak büyümesine yol açar.

Genetik ve biyokimya alanındaki tüm gelişmelere rağmen GH'nın mekanizmaları halen tam olarak ortaya konulamamıştır. Masif splenomegalili hastalarda, dalağın sadece %2'sinde glukosfingolipid birikimi olduğu için, splenomegaliye yol açan başka mekanizmalarında olduğu düşünülmektedir [20]. Patogenezdeki en önemli faktörlerden bir diğeri makrofaj aktivasyonudur. GH olanlarda makrofaj-ilişkili inflamatuvar belirteçlerin (IL-1 β , IL-6, IL-10 ve TNF- α) artması makrofaj aktivasyonunun en önemli kanıtlarındandır [21, 22].



Şekil 2.2. 16 yaşında hipersplenizm nedeniyle opere olan kadın hastanın dalak mikroskopik görüntüsü. Dar sitoplazmalı, hiperkromatik nükleuslu küçük lenfositler arasında geniş ve soluk renkli, ince vakuoller ve kırıxıklıklar gösteren sitoplazmalarıyla Gaucher hücreleri (oklar) görölmektedir (Hematoksilen eozin, x400) (Prof. Dr. Olgun Kontaş'ın izniyle, Erciyes Üniversitesi Tıp Faköltesi, Patoloji Anabilim Dalı).

2.4. Tip I Gaucher Hastalığı

Tip I GH, nörolojik bulguların gözlenmediği, en sık görülen klinik tiptir. Klinik tablo belirgin şekilde değişkenlik gösterebilmektedir. Hastalık splenik makrofajlarda glukozilseramid birikimi sonucu klasik olarak splenomegali ile karakterizedir. Dalak dışında karaciğer ve kemik iliğinde de “Gaucher hücresi” olarak adlandırılan lipitten zengin makrofajlar izlenebilir. Bu sebepten ötürü Gaucher hastalığında hasar en çok makrofajdan zengin organlarda izlenir [21].

Hastalarda sık görülen dalak, karaciğer ve kemik iliği tutulumuna bağlı olarak sitopeni, splenomegali, hepatomegali sık olarak görülmektedir. Ayrıca ortopedik komplikasyonlar ve diğer hematolojik değişiklikler de izlenebilir. Hastalar organomegaliye ikincil olan karın şişliği ve/veya hipersplenizm sonucu gelişen anemi, trombositopeni ve nötropeniye bağlı şikâyetler ile doktora başvurabilir. Halsizlik, solukluk, kolay morarma ve kanama en sık yakınmalardır. Ortopedik tutulumuna bağlı olarak çoğu hastada kemik ağrısı hikâyesi olabilir. Nadiren de hastalar kemik krizi, humerus veya femurun avasküler nekrozu veya vertebraların kompresyon kırıkları gibi kemik bulguları ile tanı alabilirler [21].

Tam kan sayımında anemi, trombositopeni ve nötropeni saptanabilir. Anemi semptomatik Gaucher hastalarında en sık rastlanan anormalliklerden birisidir. Periferik yaymada normokromik bazen de mikrositik, hipokromik eritrositler gözlenebilir. Detaylı incelemelerde demir eksikliği tespit edilebilir. Biyokimyasal incelemelerde, karaciğer fonksiyon anormallikleri gözlenebilir. Değişik çalışmaların verilerine göre GH olanlarda %40-60 arasında karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk görülebilmektedir [22].

Tip 1 hastalık grubunda da genel olarak SSS tutulumu olmadığı kabul edilse de literatürde özellikle geç başlangıçlı Tip I GH ile Parkinson hastalığı arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır [22].

Genel olarak geç başlangıçlı Tip I GH'nin yavaş seyirli olduğu ve uzun dönemde az progresyon gösterdiği düşünülse de son zamanlarda yapılan çalışmalarda bu grup hastaların uzun dönem takiplerinde önemli viseral ve iskelet sistemi bozuklukları olabildiği ve ayrıca geç başlangıçlı hastalarda artmış malignite riski olabileceği

gösterilmiştir [23]. Uluslararası Gaucher Grubu (ICGG: International Collaborate Gaucher Group) Gaucher bildirim verilerine göre geç başlangıçlı Tip 1 Gaucher hastalarında beklenen yaşam süresi, topluma göre yaklaşık 8,9 yıl azalmış olarak bulunmuştur.

2.5. Tip II Gaucher hastalığı

Tip II GH, semptomların erken bebeklik döneminde başlaması ve nörolojik semptomların hızlı ilerlemesi ile karakterize klinik tiptir. Tipik olarak hastalar yaşamın ilk üç yılı içerisinde kaybedilirler. Hepatosplenomegali, anemi, trombositopeni, belirgin beyin sapı tutulumu bulguları mevcuttur. Piramidal tutulum ve kognitif bozukluklar eşlik edebilir. Beyin sapı bulguları arasında disfaji, stridor piramidal bulgular arasında spastisite, boynun retrofleksiyonu, trismus ve opustotonus sayılabilir [24].

2.6. Tip III Gaucher Hastalığı

Tip III GH, kronik progresif nöronopatik tip olarak adlandırılır ve bebeklik, çocukluk, ergenlik veya yetişkinlik döneminde bulgu verebilir. Tip III GH, Tip II'ye göre daha heterojen bir klinik sergiler. Bu klinik tipin önceleri sadece Kuzey İsveç'in Norbotten ve Vasterbotten bölgelerinde yaşayan insanlar ile sınırlı olduğu düşünülmekteydi [25]. Ancak daha sonra düşünüldüğünden daha sık olduğu ve tüm etnik gruplarda görüldüğü anlaşılmıştır. Tarihsel olarak Tip III GH üç klinik alt tipe ayrılmıştır. Tip IIIa belirgin nörolojik bulgulara hafif viseral tutulumun eşlik etmesi ile karakterizedir. Hastalık orta-erken çocukluk döneminde myoklonus, demans ve ataksi gibi bulgular ile kendini gösterir. Bu tipin en önemli özelliği erken dönemde, konjugat yatay sakkadik göz hareketlerinin yavaşlaması ile karakterize yatay supranükleer bakış paralizisinin ortaya çıkmasıdır. Daha büyük yaştaki çocuklar, zayıf göz hareketlerini, sinkinetik göz kırpma ve kafayı çevirme ile telafi edebilmektedir. Tip IIIa'nın seyrinde tedaviye dirençli generalize tonik-klonik nöbetler, demans, ilerleyici spastisite ve ataksi gelişir ve hasta entelektüel işlevlerini yitirir. Nörolojik dejenerasyon ikinci veya üçüncü on yılda ölümle sonuçlanır. Bu hastalarda karaciğer ve dalak genellikle büyümüştür ancak Tip I ve Tip IIIb'de görülen problemler gözlenmez. Kemik tutulumu çoğu hastada gözlenir. Tip IIIb bebeklikte ve erken çocuklukta ortaya çıkar, belirgin hepatosplenomegali, kanama eğilimi, kemik tutulumu, akciğer tutulumu ve büyüme geriliği gibi agresif sistemik özellikler ile kendini gösterir. Bu tip hastaların nörolojik tutulumu genellikle erken

başlayan supranükleer bakış paralizi ile sınırlıdır ancak nöbetler görülebilir. Tip IIIc olarak adlandırılan klinik tipte, supranükleer bakış paralizi, hafif hepatosplenomegali ve kemik tutulumu, korneal opasiteler, mitral ve aort kapak kalsifikasyonu birlikteliği mevcuttur. Bu klinik tip homozigot D409H mutasyonu ile birlikte [24, 26].

2.7. Tanı

GH tanısı enzim eksikliğinin kantitatif olarak gösterilmesi ile konulur. Bunun için, periferik kan lökositlerinde glukoserebrosidaz enziminin direk analizi yapılır. Beyaz kan hücrelerinde enzim aktivitesi farklılık gösterir, bu fark monosit>lenfosit>granülosit şeklindedir [24]. Tip I hastalarda genellikle %10-15 civarında enzim aktivitesi bulunmakla birlikte, Tip II ve III hastalarda neredeyse hiç enzim aktivitesi yoktur. Enzim düzeyi 4.2 IU/ml'den düşük olanlar Gaucher Hastalığı olarak kabul edilmektedir. Enzim düzeyi 10 IU/ml'den büyük olan kişilerde Gaucher hastalığı olmadığı düşünülmektedir. Ara gruptaki kişilerde tanıda zorluk olabilir. Bu grup hastalar için genetik analiz daha uygun bir yöntem olacaktır.

Mutasyon analizi, GH'de hastalıktan etkilenmiş kişinin ailesine genetik danışma verilmesi ve aile taraması açısından önem taşımaktadır. Genetik testler ilave olarak enzim düzeyi 4.2-10 IU/ml arasında olan grupların ayrııcı tanısında kullanılabilir.

Her ne kadar yaygın kemik iliği, karaciğer ve dalak tutulumu olsa da bu organların histopatolojik incelemesinin tanıda yeri oldukça azdır. Hastalara anemi, trombositopeni ve/veya splenomegali bulguları nedeni ile yapılan kemik iliği aspirasyonunda Gaucher hücrelerinin görülmesi ile tanı konulabilir. Ayrııcı tanıda lösemi ve lenfoma gibi hematolojik maligniteler göz önünde tutulmalıdır. Tüm bu işlemler invaziv olup, ancak enzim aktivitesine bakılamıyorsa tanı için kullanılabilirler.

Aktive makrofajlardan ayrıca sitotriosidaz (CT) ve sistein kemokin ligand 18 (CCL8) gibi diğer enzimler de sekrete edilir. Özellikle artmış CT aktivitesinin GH için bir belirteç olarak kullanılabileceğini gösteren çalışmalar vardır [27, 28]. Makrofoj inflamatuvar protein (MIP)-1 α ve MIP-1 β [20] ve soluble CD163 [29] gibi belirteçler de izlemde kullanılabilir.

Son dönemlerde yapılan çalışmalar ile serum kemokin CC18/PARC konsantrasyonunun visseral GH ile iyi bir korelasyon gösterdiği ve enzim tedavisine yanıt

değerlendirmesinde anahtar bir rolü olduğu düşünülmektedir [30]. Tanı sonrasında hastaların klinik ağırlık durumu Zimran'ın semptom ciddiyet indeksi (ZSSI: Zimran Severity Score Index) ile incelenmeli ve hastaların ilerideki değerlendirilmesi ve takibinde ZSSI kullanılmalıdır (Tablo 2.1) [17, 31]

Tablo 2.1. Zimran Severity Score Index, 1992 (ZSSI skoru 0-10: Hafif hastalık; 11-25: Orta şiddetli hastalık;> 25: Ağır hastalık) [31]

Sitopeni	Splenektomi yapılmamış	1
	Splenektomi yapılmış; Lökopeni	1
	Anemi	1
	Trombositopeni	1
Splenomegali*	Yok	0
	Hafif	1
	Orta	2
	Masif	3
Splenektomi		3
Hepatomegali*	Yok	0
	Hafif	1
	Orta	2
	Masif	3
Karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, ALP, LDH, γ -GT)	Normal	0
	Kısmen anormal	1
Karaciğer hastalığının klinik bulguları	Yok	0
	Var	4
SSS tutulumu	Yok	0
	Var	20
Diğer organ tutulumları	Yok	0
	Var	4
<i><u>Kemik bulguları için her kategoriden bir madde seçilecek</u></i>		
Objektif	Belirti veya bulgu yok	0
	Radyografi bulgusu var	1
Subjektif	Ağrı yok	0
	Hafif / aralıklı ağrı var	2
	Kronik ağrı var (kırık ile ilişkisiz)	3
Kırıklar	Yok	0
	Post-travmatik kırık var	1
	Aseptik nekroz veya patolojik kırık var	5

* Organomegali; organ alt ucu umbilikus üstünde ise hafif, umbilikus ile pelvis girişi arasında ise orta, pelvis girişi geçiyorsa masif olarak tanımlanır.

AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, ALP: alkalin fosfataz, LDH: laktik dehidrogenaz, γ -GT: gama glutamil transferaz, SSS: santral sinir sistemi

2.8. Hastalığın Etkilediği Doku ve Organ Sistemleri

Gaucher hastalığı geniş klinik çeşitliliğe sahip bir hastalıktır. Hastalığın bulguları aynı genetik mutasyon ve enzim seviyesine sahip hastalarda bile farklılık gösterebilir. Hastalığın bulguları genellikle biriken maddelerin lokal etkileri, organomegali ve organ disfonksiyonu sebebiyledir. Hastalığın temel bulguları hepatosplenomegali, osteopeni, kemik ağrısı ve sitopenilerdir. Tablo 2.2’de Gaucher hastalığı alt tiplerinde sıklıkla saptanan klinik durumlar/semptomlar gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Gaucher Hastalığı klinik alt tipleri ve bulguları

Hastalık alt tipi	Primer SSS tutulumu	Kemik hastalığı	Diğer
Tip I GH	Yok	Var	• Splenomegali • Hepatomegali • Sitopeni • Pulmoner hastalık
Tip II GH (Akut veya infantil)	• Bulber bulgular • Piramidal bulgular • Kognitif yetmezlik	Yok	• Splenomegali • Hepatomegali • Sitopeni • Pulmoner hastalık • Dermatolojik değişiklikler
Tip III GH (Subakut; juvenil)	• Okulomotor apraksi • Nöbet • Progresif myoklonik epilepsi	Var	• Splenomegali • Hepatomegali • Sitopeni • Pulmoner hastalık

2.8.1. Viseral Değişiklikler

Dalak tutulumu: Splenomegali normal dalak hacminin beş katı olarak tanımlanmaktadır. Gaucher hastalarının yaklaşık %90-%95’inde görülen splenomegali, tanıda önemli bir rol oynamaktadır. Splenomegalisi olmayan veya hafif düzeyde olan hastaların çoğu N370S mutasyonu taşıyan, ileri yaştaki hastalardır. Dalak volümü normalin 50 katına kadar çıkabilir [14]. Organ volümü ölçümü için bilgisayarlı tomografi (BT) veya tercihen volümetrik magnetik rezonans görüntülemesi (MRG) önerilmektedir, ancak ultrasonografi (USG) ile de deneyimli bir uygulayıcı varlığında tahmin edilebileceği belirtilmektedir [4, 32]. Hastalık ilerledikçe dalakta enfarkt

alanları, nekroz ve fibrozis gibi değişiklikler görülebilir. Dalakta hematolojik malignensi bulguları ile karışabilecek nodüler lezyonlar saptanabilir (Şekil 2.3) [33].

Gaucher hastalığı olanlarda hipersplenizm ve splenomegali klinik birçok durumun sebebi olarak düşünüldüğünden, enzim replasman tedavisi öncesinde splenektomi Gaucher hastalığının ana tedavi unsurlarından bir olarak kabul edilmekteydi. Günümüzde halen özellikle enzim replasman tedavisine yanıt alınamayan (dirençli anemi, trombositopeni vb.) hastalarda splenektomi palyatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır [34].



Şekil 2.3. a: 33 yaşında erkek hastanın T2 ağırlıklı koronal MR kesiti , dalakta multiple nodüler görünüm mevcut, b: 39 yaşında kadın hastanın T2 ağırlıklı koronal MR kesiti, masif hepatosplenomegalisi mevcut. (Prof.Dr.Fahri Bayram’ın izniyle)

Karaciğer Tutulumu: Tip I GH olanlarda en sık görülen non-spesifik bulgulardan biri hepatomegalidir. Hepatomegali normal karaciğer volümünün 1,25 katı olarak tanımlanır. Yaklaşık %75-%80 civarında görülür. Dalağı alınmış olan hastalarda ise bu oran daha yüksektir [14]. Hepatomegali genellikle splenomegaliden sonra görülür. Yapılan bir çalışmada splenomegalisi olan hastalarda hepatomegali görülme sıklığı %100 olarak bulunmuştur. Bu oran splenektomi yapılan hastalarda %87 olarak bulunmuştur. Hepatomegali patogenezinde en çok kabul gören hipotez karaciğer parankimindeki Gaucher hücre infiltrasyonuna bağlı gelişen hepatosit hasarı sonucu oluşan karaciğer tutulumudur [33].

Yapılan çalışmalarda incelenen olguların %40'ında fokal splenik ve/veya hepatik lezyon saptanmıştır. Bu lezyonlar karaciğer ve dalakta gaucher hücre birikimine bağlı oluşan “Gaucheroma”lar olarak adlandırılmaktadır. Bu lezyonlar MRG’de hiper-hipointens aralığında, USG’de hiper-hipoekoik aralığında ve BT’de hipodens olarak görülmüştür [35]. Bu lezyonların ayırıcı tanısında fokal nodüler hiperplazi ve hepatoselüler karsinoma (HCC) de göz önünde tutulmalıdır.

MRG incelemesinde T2 sekansında Gondon metodu ile bakılan karaciğer demir konsantrasyonu, hem hastalığın şiddeti hakkında bilgi verebilir hem de prognozunda kullanılabilir [36].

Değişik çalışmaların verilerine göre GH olan olgularda %40-60 arasında karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk görülebilmektedir. Gaucher hastalığı karaciğerde hem transaminaz yüksekliğine hem de sentez fonksiyon bozukluklarına yol açabilmektedir. Transaminaz yüksekliği kötü prognoz ile ilişkilidir.

GH’nin en korkulan karaciğer komplikasyonu parankim fibrozisi ve sirozdur. Fibroze bağlı olarak siroz, asit ve özofagus varis kanaması gibi gastrointestinal komplikasyonların da görülebildiği bilinmektedir. GH’de nadiren portal hipertansiyon da görülebilir. GH hastalarında iki sebepten ötürü portal hipertansiyon görülür. İlki splenomegaliye bağlı portal sistemdeki kan akımındaki artıştır ki bu durum splenektomi ile düzelir. İkinci sebep splenektomili hastalarda görülür. Bu hastalarda karaciğer parankiminde masif Gaucher hücre infiltrasyonuna bağlı sinuzoidal portal hipertansiyon görülür. Bu birikime bağlı oluşan kupffer hücre aktivasyonu hepatik fibroze ve sonuç olarak siroza yol açar [35].

Karaciğer ve Dalak Dışı Gastrointestinal Sistem (GİS) Tutulumu:

Özellikle 40 yaş üstü GH tanısı olan kadınlarda, artmış kolelitiyazis riski olduğu bilinmektedir. Bu risk artışı anemi, geçirilmiş splenektomi, karaciğer tutulumu ve glukoserebrozidazların artmış biliyer sekresyonu gibi nedenlere bağlıdır [36, 37]. Nadir de olsa GH dalak ve karaciğer dışı gastrointestinal sistem tutulumu yapabilir [38]. GH’nin yaptığı “Gaucher hücre psödotümörleri” batında kitle benzeri lezyonlar yapabilir [39, 40]. Bu durum Gaucher hastalığı-malignite ilişkisi açısından önemlidir. Ayrıca gaucher hücrelerinin kolonik infiltrasyonu, ileal tutulumu bağlı masif GİS

kanama ve midenin menetrier hastalığı gibi daha nadir olarak görülen Gaucher hastalığı tipleri de rapor edilmiştir [40-42].

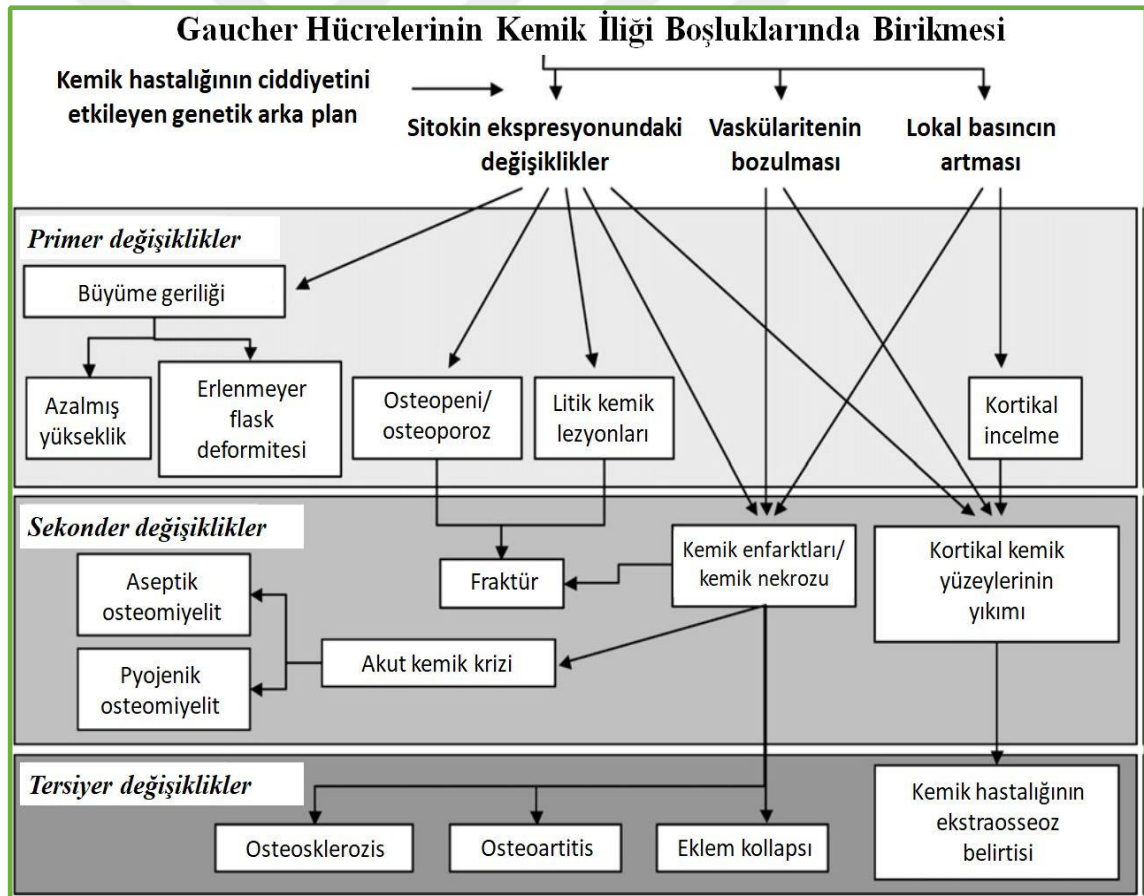
2.8.2. Hematolojik Değişiklikler

Hematolojik anormallikler GH'nin temel bulguları arasında yer almaktadır. Anemi, trombositopeni, nötropeni, ve koagülopati en sık görülen bulgulardır [43]. Anemi, lökopeni ve trombositopeni beraber görülebildiği gibi ayrı ayrı da ortaya çıkabilir [43]. Hematolojik tutulum kendini genellikle halsizlik, yorgunluk burun kanaması, kolay morarma gibi bulgular ile belli eder. Bazı hastalar, transfüzyon-bağımlı olacak kadar ciddi anemi ile gelebilir. Lökopeni görülmesi daha nadirdir. Gaucher hastalığında pansitopeni ilerleyen vakalarda görülebilmektedir. Erken dönemde trombositopeni ön plandadır. Trombositopeninin en önemli nedeni hipersplenizmdir. Tanı konulamayan hastalarda kemik iliği infiltrasyonları ve kemik iliğinde meydana gelen infarktlar sonucu trombositopeni derinleşir, anemi ve lökopeni eşlik eder. Bu hastalarda kanamaya yatkınlık, demir ve vitamin B12 eksikliği de anemiye sebep olabilir. İlave olarak düşük seviyede dissemine intravasküler koagulopati (DIC) ve doğumsal faktör eksikliklerine bağlı durumlar kanama diyatezine katkı sağlayabilir. Hastaların bir kısmında poliklonal ve monoklonal gamopati görülebilmektedir. Özellikle ilerleyen yaşlarda monoklonal gamopati insidansı artar [44]. Yıllık protein elektroforezi yapılması bu hastalarda önerilir. GH'de immün trombositopeni de görülebilir ve enzim replasman tedavisine rağmen düzelmeyen trombositopenilerde bu durum akla gelmelidir [44].

2.8.3. Kemik Tutulumu

Tüm GH tiplerinde hastaların %80'inde çeşitli derecelerde kemik tutulumu olabilir, bu hastaların yarısından fazlasında ciddi komplikasyonlar görülebilir [45]. Tip I GH'de kemik bulguları sıklıkla görülebilmektedir, ancak Tip III GH'de daha ciddi seyrettiği bilinmektedir. Kemik tutulumuna bağlı olarak görülebilen klinik komplikasyonlar Tablo 2.3' de gösterilmektedir. Bununla birlikte, GH'nin iskeletsel yönlerinin incelendiği çalışmada Wenstrup ve ark. [46] GH ile ilişkili kemik patolojilerini fokal hastalık (geri dönüşümsüz lezyonlar- örneğin, osteonekroz ve osteosklerozis), lokal hastalık (yoğun şekilde tutulan kemik iliğine komşu geri dönüşümlü anormallikler- örneğin, kortikal incelme ve kemik deformiteleri) ve generalize osteopeni olarak üç gruba ayırmışlardır. Ancak, GH'deki kemik patolojilerinin bu tanımlayıcı ve morfolojik olarak odaklanılmış

sınıflaması, farklı patolojileri açıklamaz. Bu sınıflamanın dışında GH, bir olaylar dizisi olarak da görülebilir (Şekil 2.4) [47]. GH'de görülen kemik patolojileri primer, sekonder ve tersiyer değişikliklere ayrılabilir [48]. Primer değişikliklerin, sitokin ekspresyonunun değişmesi veya artan lokal basınçtan kaynaklanması muhtemeldir. Kemik enfarktüsleri gibi sekonder değişiklikler, sitokin salınımındaki değişiklikler, vaskülaritede değişiklik ve geniş glukoserebrozid birikimine bağlı olarak artan lokal basınç dahil olmak üzere karmaşık patolojik mekanizmalardan gelişebilir. Klinik olarak bu patolojiler, sıklıkla şiddetli kemik ağrısının eşlik ettiği akut olaylardır. Tersiyer değişiklikler, önce akut olan değişikliklerden sekonder olarak gelişen daha fazla bozulma olarak görülen oldukça kronik patolojileri özetler. Sekonder ve tersiyer değişiklikler kemik ve kemik iliğinde tedaviyle bile değişmeden kalacak izler bırakacaktır (Şekil 2.4) [48].



Şekil 2.4. GH'de görülen kemik patolojilerine genel bakış; primer, sekonder ve tersiyer kemik değişikliklerine ayrılan olaylar dizisi.

Ağrı, GH'ye bağlı kemik tutulumunda yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen bir semptomdur. En sık, nonspesifik olarak tanımlanan lokalize edilemeyen, lokal veya sistemik bulgu olmaksızın gözlenen ve tedaviye hızla yanıt veren ağrı gözlenmektedir.

İkinci sıklıkta ise kemik krizleri görülmektedir. Hastaların bir kısmında genellikle tek ekstremiteyi veya eklemi tutan ağrılı kemik krizleri görülebilir. Kemik krizi akut olarak ortaya çıkar ve eklemden hassasiyet, ısı artışı ve ödem olabilir. Ateş, lökositoz görülür. Klinik, radyolojik ve laboratuvar bulguları osteomyelit veya septik artritis ile karışabilir. Bu nedenle gereksiz cerrahiler yapılabilmektedir [44]. Şiddetli ağrıya neden olan kemik krizi ataklarının standart analjezikler ile kontrol altına alınması mümkün olmayabilir ve ağrı günler ve hatta haftalar sürebilir [4]. Kemik krizi orak hücreli anemi veya osteomyelitte görülen krizler ile benzerlik gösterdiği için ayırıcı tanıda güçlük yaratır. Opiatların ağrıyı azalttığı belirtilmektedir. Lokal olarak yumuşak dokularda ödem ve hassasiyet gözlemlenebilir. Yaşanan ağrı günlük yaşam aktivitelerini bozarak yaşam kalitesi üzerine yıkıcı etkiler bırakır. Kemik krizlerinin çocukluk çağında daha sık görüldüğü bilinmektedir ancak yaşamın üçüncü ile yedinci on yılı arasında da ortaya çıkabilir [4]. Yapılan çalışmalar kırıkların önceki kemik krizi bölgesinde ortaya çıkma eğiliminde olduğunu göstermiştir [49]. Patolojik kırıklara bağlı gelişen ağrı ise akut ve etkilenen bölgede lokalizedir, ancak kemik krizinden daha az şiddetli bir ağrıdır.

Gaucher hücreleri ile kemik iliğinin infiltrasyonu, Gaucher kemik hastalığı patofizyolojisinin önemli bir komponentidir. Kemik iliği infiltrasyonu lomber omurgada ve pelviste başlar, femur metafiz ve diyafizinde ortaya çıkar ve takiben epifize yayılır. Hastalık ilerledikçe proksimal tibia, diz epifizleri, talus, humerus, radius ve kostalarda da değişiklikler görülebilir [50]. Nadiren mandibula ve paranasal sinuslar da etkilenebilir [51].

Tablo 2.3. Kemik tutulumuna bağlı klinik komplikasyonlar.

Ağrı	Nonspesifik ağrı Kemik krizi Patolojik kırık Dejeneratif değişiklikler
Yapısal bozukluklar	Büyüme geriliği Kemik deformitesi Nörolojik komplikasyonlar (omurilik kompresyonu) Eklem destrüksiyonu ve kırıklar Psödoartroz ve uzun kemiklerin instabilitesi Cerrahi girişimler (eklem replasmanı vs.)
Metabolik komplikasyonlar	Osteopeni / Osteoskleroz / Osteonekroz Enfeksiyonlar / Osteomyelit
Yaşam kalitesinde azalma	Uzun süreli hastanede yatışlar İş gücü kaybı Anksiyete ve psikolojik problemler

Gaucher hücrelerinin kemik iliğinde yol açtığı infiltrasyonun kemik içi basıncı yükselttiği, böylece iskemiye ve enfarktlara sebep olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda Gaucher hücreleri ve onları çevreleyen aktive olmuş makrofajlardan salınan sitokinlerin osteoblast ve osteoklast arasındaki dengeyi bozduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Osteoklast aktivitesinin baskılanmasının, ‘remodelling’ anormalliklerine yol açtığı bilinmektedir. Gaucher hastalığında görülen klasik ‘remodelling’ bozukluğu, konvansiyonel radyolojik görüntülemelerde uzun kemiklerde ve özellikle distal femurda görülen Erlenmeyer flask deformitesidir (Şekil 2.5.). Kemiğin metafizinde genişlemeler görülür, genellikle asemptomatiktir. Erlenmeyer flask deformitesi Gaucher hastalığına özgü bir bulgu değildir fakat hastaların yaklaşık %80’inde görülür [52] ve tanı koymada yardımcı olabilir. Eklem harabiyetlerine bağlı olarak eklem operasyonları ve protez bazı hastalarda gerekli olabilmektedir. Vertebra gövdelerinde bazen H vertebra olarak adlandırılan ve orak hücreli anemide görülene benzer, superior ve inferior köşelerde merdiven benzeri depresyonlar görülebilir. Gaucher hastalığında kemik harabiyetleri genellikle geri dönüşümsüzdür [53, 54].



Şekil 2.5.a: 44 yaşında erkek hastanın T1 ağırlıklı koronal MR kesiti, distal femurda genişlemeye bağlı Erlenmeyer flask deformitesi ayrıca osteonekroz ve eklem deformasyonuna bağlı geçirilmiş operasyonu mevcut. b: Aynı hastada MRG’de osteonekroz alanları. (Prof.Dr.Fahri Bayram’ın izniyle)

Kemik yoğunluğunda azalma ve kortikal incelme, hemen hemen tüm Gaucher hastalarında mevcuttur [52]. Trabeküler ve kortikal kemik lokalize ya da yaygın şekilde etkilenmiş olabilir. Hem erişkin hem de pediatrik hastada artmış kemik kırığı riski, osteopeni ile ilişkilidir. Kırıklar, femur boynu, torakolomber vertebralar ve tibiada görülebilir [49]. En sık vertebralarda görülür (%36'sı) ve bunu alt ekstremitte kırıkları izler. Ciddi ve çoklu vertebra kırıklarına bağlı nörolojik kompresyon ve torasik hiperkifoza görülebilir. 5894 hastanın değerlendirildiği retrospektif ICGG Registry çalışmasına göre; lomber vertebrada düşük kemik dansitesi, vertebra ve femurda kırık için en güçlü risk faktörüdür [55].

Osteonekroz, GH'ye bağlı kemik hastalığının en ciddi ve sakatlığa neden olan komplikasyonudur. Özellikle ikinci on yılda daha sık görülür. Klinik bulguları artraljiden, ciddi eklem destrüksiyonuna kadar değişebilir. Femur başı en sık etkilenen bölgedir, genellikle hastalık her iki femur başında da görülür [56]. Daha az sıklıkta distal femur epifizi, proksimal humerus epifizi ve vertebralar etkilenebilir. Eklem destrüksiyonu sonrası kollaps, genellikle protez takılmasını gerektirir. Osteonekroz özellikle osteopeni ile birlikte, bir veya birden fazla vertebra'nın kırılmasına yol açabilir ve buna bağlı nörolojik bulgular ortaya çıkabilir. Splenektominin, osteonekroz için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir [5]. Psödotümör oluşumu ise, GH'de nadir görülmekle birlikte, özgün radyolojik görünümü ve çoğu zaman Gaucher hücrelerinden oluşan yumuşak doku kitlesi ile birlikte olması nedeni ile tanınması gereken bir bulgudur [57]. Splenektomi geçiren hastalarda, tüm kemik bulgularında kötüleşme olabileceği bilinmektedir [58]. Kemik iliğinin hastalık yükünü etkileyen faktörlerin incelendiği bir çalışmada, splenektomi ve splenomegalinin kemik iliği hastalığı riskini arttırdığı görülmüştür. N370S allelinin kopya sayısı fazla olan hastalarda ise kemik iliği hastalığı yükünün belirgin olarak daha az olduğu sonucuna varılmıştır [59].

GH'de kemik tutulumunu değerlendirmek için, görülen kemik komplikasyonlarının heterojenliği sebebi ile farklı görüntüleme teknikleri kullanılması gerekmektedir. MRG, kemik iliği infiltrasyonunu gösterebildiği için en faydalı olan incelemedir. MRG aynı zamanda osteonekrozun aşamalarını da gösterebilir ve kemik krizlerini diğer akut kemik patolojilerden ayırt etmede oldukça duyarlıdır [60]. Çocuklarda kemik iliği görüntülenmesi en iyi alt ekstremitelerin alt bölgelerinde gerçekleştirilebilmektedir [60]. Gaucher hücreleri ile sarı veya yağlı kemik iliğinin infiltrasyonu, kemik iliğindeki yağ

konsantrasyonunun azalmasına böylelikle T1 ve T2 ağırlıklı sinyal intensitelerinin azalmasına yol açar. Çocuklarda kemik iliği kompozisyonundaki gelişimsel farklılıklar kemik iliği MRG değerlendirmesinde zorluklara yol açabilmektedir.

Erken çocuklukta omurga ve ekstremitelerde kırmızı ilik sarı iliğe oranla daha fazla bulunur. Ancak çocukluk boyunca, ergenlik ve erken erişkinlikte kırmızı iliğin sarı iliğe dönüşümü söz konusudur. Bu doğal süreç içinde sarı iliğin artması tedaviye yanıt şeklinde yorumlanabilir. Bu nedenle MRG sonuçlarının özellikle Gaucher hastalarında deneyimli radyolog tarafından değerlendirilmesi gereklidir. Dual enerji X-ışını absorpsiyometresi (DEXA), kemik mineral yoğunluğunu (KMY) ölçmek için kullanılan standart yöntemdir ve generalize osteopeniyi tetkik etmede tam sonuç verir. Düz radyografinin, kemik iliği infiltrasyonu ve osteopeninin ilk bulgularını göstermede yetersiz olduğu düşünülmektedir [60]. Düz radyografi, Erlenmeyer flask deformitesi, osteonekroz ve kırıkları tespit etmede, kortikal kalınlığı ve kemik yaşını tetkik etmede kullanılır. Ancak MRG konusunda deneyimi olmayan merkezlerde kemik tutulumunu değerlendirmek amacı ile kullanılmaktadır.

2.8.4. Gaucher Hastalığı ve Akciğer Tutulumu

Gaucher hastalarında akciğer tutulumu interstisyel akciğer hastalığı, lobar konsolidasyon ve pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) şeklinde görülebilmektedir. PAH özellikle splenektomi yapılmış ve karaciğer hastalığı olan Gaucher hastalarında daha sık görülmektedir. Siyanoz, çomak parmak ve dispne gelişmişse hepatopulmoner sendrom düşünülmelidir. Hepatopulmoner sendrom genellikle araya giren karaciğer hastalıkları (örn. viral hepatit) olanlarda görülür. Hastalarda akciğer hastalığına yönelik aralıklı olarak ekokardiyografi yapılmalı, N-Terminal prohormon B tip natriüretik peptik (NT-proBNP) ölçümleri yapılmalıdır [44, 61].

2.8.5. Gaucher Hastalığı ve Nörolojik Tutulum

Nörolojik tutulum genel olarak Tip II ve III GH'de görülmektedir. Ancak, son dönemde yapılan çalışmalar Tip I GH'de de nörolojik tutulum olabileceğini göstermektedir [62]. Bu bulgular Tip II ve III GH'de gözlenenden oldukça farklı ve çok daha hafiftir. Tip I GH'de genel olarak nörolojik tutulumun olmadığı kabul edilse de detaylı sorgulamalarda %30-40 arası nörolojik semptom saptanabilir [17].

Nöronopatik GH tanısı konulan hastalarda nöro-oftalmolojik muayene, işitmeye yönelik testler, beyin görüntülemesi (tercihen MRG ile), elektroensefalografi (EEG) ve uyarılmış beyin sapı potansiyelleri ile nöropsikometrik testlerin yapılması önerilmektedir. Nöronopatik GH'nin en önemli klinik bulgusu, horizontal bakış anormalliğidir. Okulomotor apraksi olarak adlandırılabilir ancak supranükleer sakkadik bakış paralizi tanımlamasının daha doğru olduğu düşünülmektedir. Bu bulguda sakkada (hızlı göz hareketleri) başlama ve yavaşlamada anormallik vardır. Nöronopatik GH tanımlaması için bu bulgunun olması gerektiği kabul edilmiştir [63].

Nöronopatik GH'de gözlenen atipik nörolojik özelliklerden en önemlisi, çocukluk çağında karakteristik olan rijidite ve daha yaşlılarda Parkinson benzeri başvuruya neden olan ekstrapiramidal tutulumdur [64, 65]. Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen nörodejeneratif hastalıktır. Özellikle 65 yaş üstünde sıklığı artar. Yapılan çalışmalarda GBA geni ile Parkinson hastalığı arasında ilişki bulunmuştur. GH'ye sebep olan 130'dan fazla mutasyonun Parkinson hastalığı sıklığında artışa sebep olduğu bilinmektedir. Özellikle ağır kliniğe sebep olan mutasyonların, Parkinson hastalığının erken yaşlarda görülmesine ve daha şiddetli bulgularla seyretmesine neden olduğu bildirilmiştir. GH taşıyıcılarında bile Parkinson gelişme oranı %9,1'dir. Takiplerde hastalar bu yönden sorgulanmalıdır. Gereklik halinde nöroloji konsültasyonu istenmelidir [66]. Bu tip Gaucher hastalarındaki Parkinson bulguları demans, görsel halüsinasyonlar ve myoklonus gibi atipik özellikler içerir ve konvansiyonel tedaviye dirençlidir [67].

2.8.6. Gaucher Hastalığı ve Malignite

GH ile multiple miyelom birlikteliği birçok çalışma ile ortaya konmuştur. 107 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada monoklonal gamopati prevalansı %16 bulunmuştur [68]. Diğer bazı malignitelerin de Gaucher hastalığında görüldüğü bildirilmiştir. Bunlar non-Hodgkin lenfoma, hepatoselüler karsinom, malign melanom ve pankreas kanseridir. Bunların sporadik mi yoksa hastalıkla ilişkili mi olduğu net değildir [44, 68].

2.9. Laboratuvar Bulguları

Tip I GH birçok organı etkilediği için geniş bir laboratuvar bulgusuna sahiptir. Splenomegali ve kemik iliği tutulumuna bağlı olarak trombositopeni (%90) başta olmak

üzere anemi (%56) ve nadiren lökopeni görülebilir. Splenektomili hastalarda hemogram normal olabilir. Çeşitli faktör eksikliklerine ve/veya K vitamini eksikliğine bağlı protrombin zamanında (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanında (aPTT) uzama görülebilir. Nadiren bu bozukluk ileri karaciğer hastalığının bir bulgusu olabilir. Hücre yıkılımına bağlı laktik dehidrogenazda artış, karaciğer fonksiyon testlerinde AST ön planda olmak üzere yükseklikler görülebilir. HDL-Kolesterol düşüklüğü, trigliserit yüksekliği yine beklenen bulgular arasındadır. D vitamini düşüklüğü, idrar kalsiyumunda yükseklik de sık görülen bulgulardandır [15, 44].

Ferritin düzeyi çoğu hastada (>%85) normalden yüksek bulunur. Hastalık takibinde kullanılan bir belirteçtir. Kemik iliği ve karaciğerde birikir. Hastalarda demir ve transferrin saturasyonu normaldir. Flebotomi önerilmez. Transferrin saturasyonu yüksek olan hastalar hemokromatozis açısından değerlendirilmelidir [44].

2.10. Hastalık Biyobelirteçleri

Kitotriozidaz enzimi Gaucher hücreleri tarafından fazla miktarda üretilir ve 1994 yılından beri biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. Hastalar arasında ve laboratuvar ölçüm tekniği nedeniyle merkezler arasında çok farklı sonuçlar çıkabildiği için hastalar arası karşılaştırma yapılamamaktadır. Ayrıca toplumun üçte birinde gen mutasyonu (CHIT1 geni: Chitinase 1) sonucu kitotriozidaz enziminde kısmi veya tam yetersizlik mevcuttur ve kitotriozidaz düzeyi düşük gelebilmektedir. Gaucher hastalığı dışında bazı hastalıklarda da hafif yükseklikler görülebilir. Bunlar Niemann-Pick, sarkoidoz, beta talasemi, multipl skleroz, Alzheimer ve leishmaniyozis [44].

Kemokin ligand 18 (CCL18) makrofajlar (özellikle M2) ve dentritik hücreler başta olmak üzere çeşitli hücre tiplerinden salgılanabilmektedir. CCL18 GH'de 10-50 kat yükselebilmektedir. Ayrıca kronik inflamasyon durumlarında (idiyopatik pulmoner fibrozis, bazı kanserler, skleroderma gibi), alerjik reaksiyonlarda, insülin direncinde ve obezitede artabilir. Kitotriozidaz eksikliği olan hastalarda biyobelirteç olarak kullanılabilir. Aşırı yüksekliği kötü prognoz ile ilişkilidir [44].

Glukozilsfingozin (Lyso-GL1) kitotriozidaz ve CCL18'e göre daha sonra bulunmuş sensivitesi ve spesifitesi daha yüksek bir moleküldür. Gaucher hastalığının immun

disregölasyon ve kemik hastalığının patofizyolojisinde rolü vardır. Splenektomili hastalarda çok daha yüksek değerlere ulaşır. Tedavi ile düşüşler gösterir [69].

2.11. Görüntüleme Yöntemleri

GH'de tanı anında ve takipte hepatosplenomegalinin derecesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve komplikasyonların takibi için görüntüleme yöntemlerine başvurulmaktadır. Ayrıca kemik tutulumuna yönelik çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. MRG yöntemi karaciğer, dalak, kemik iliğı ve eklem harabiyetlerinin görüntülemesinde diğer yöntemlere göre daha üstündür. MRG iskemik kemik lezyonlarının erken tanısında önemlidir. SPECT-CT (single-photon emission computed tomography coupled with computed tomography) tarama teknolojisi, ani kemik krizinin klinik bulguları olduğunda osteonekroz ve osteomiyelit ayırıcı tanısında yardımcı olur. MRG ve BT organomegali takibinde bir önceki görüntü ile karşılaştırma yapılabilmesi açısından batın USG'sinden daha avantajlıdır. Görüntüleme yöntemlerinin bazıları, avantaj ve dezavantajları Tablo 2.4' de gösterilmiştir [54, 68, 70].

Tablo 2.4. Gaucher Hastalığında Görüntüleme Yöntemlerinin Değerlendirmesi [68, 70]

	<u>Endikasyonları</u>	<u>Avantajı</u>	<u>Dezavantajı</u>
Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) Kontrastsız	Hepatosplenomegali volümü ve takibi, karaciğer ve dalak lezyonları. Kemik iliği tutulumu, osteonekroz, kırıklar, avasküler nekroz	Tedavi yanıtı değerlendirme ve takipte detaylı bilgiler sunar. Radyasyon maruziyeti yoktur	Pahalı olması, kapalı alan korkusu olanlarda, protez ve kalp pili olan bazı hastalarda çekilememesi
Bilgisayarlı Tomografi (BT) Kontrastlı	Hepatosplenomegali volümü ve takibi, Karaciğer ve dalak lezyonları	Lezyonları değerlendirmede yeterli. Çoğu merkezde çekilebilir	İyonize radyasyon maruziyeti, kontrast madde maruziyeti
Ultrason	Hepatosplenomegali volümü ve takibi, Karaciğer ve dalak lezyonları	Ucuz, radyasyon maruziyeti yok, BT ile eşdeğer bulgular verir	Operatör bağımlı olması, volüm değerlendirmede MRI ve BT daha üstün
Kemik Dansitometri	Osteopeni ve osteoporoz tanı ve takibi	Takipte ve kırık riskinde önemli bilgiler verir.	Osteonekroz ve kompresyon kırığı olan bölgelerde güvenilirmez
Direkt Grafi	Kemik korteks lezyonları, eklem dejenerasyonları, kırıklar	Ucuz, hızlı yapılabilir, kontrendikasyonu yok	Düşük dozda radyasyon maruziyeti, yorumlamada tecrübe gerekliliği

2.12. Tanı ve Ayırıcı Tanı

GH nadir görülen bir hastalıktır. Nadir hastalıklarda tanı için öncelikle hastalıktan şüphelenmek gerekir. Kemik ağrısı ve kronik halsizliği olan, trombositopeni ve/veya hepatosplenomegalisi olan, yaşa göre düşük kemik dansitometri değerleri olan (sekonder osteoporoz) hastalarda akla gelmesi gerekir. Aile öyküsünde benzer şikâyeti olan bireylerin olması veya ebevenylerin akraba olması kalıtsal hastalıklar açısından önemli ipuçlarıdır. Şüphelenilen olguda ilk yapılması gereken kuru kanda lökosit GBA enzim düzeyi bakılmasıdır. Gaucher hastalarında normalin %10-15 düzeyinde enzim aktivitesi bulunur. Enzim düzeyi düşük gelen hastalarda mutasyon analizi yapılmalıdır. Biallel patolojik mutasyon saptanan hastalarda tanı doğrulanmış olur. Eğer mutasyon analizinde sadece bir patolojik mutasyon saptanırsa ve hastalık bulguları şiddetli değilse hasta taşıyıcıdır ve genellikle tedavi gerekmez. Hastalık bulguları şiddetli ise normal gelen alelde saptanamayan bir mutasyon olabilir ve ileri genetik analiz gerekebilir. Kemik iliği biyopsisinde Gaucher hücrelerinin görülmesi tanı için anahtar bulgudur fakat karakteristik klinik ve biyokimyasal özellikleri olan çoğu hastada yapılması gerekli olmayabilir [54].

Hastada enzim düzeyi düşük ve genetik analiz normal ise enzim düzeyi tekrar çalışılmalıdır. Enzim düzeyi flow sitometri yöntemi ile çalışılabilir. Enzim düzeyi ikinci kez düşük gelir ve hastada klinik, laboratuvar ve görüntüleme ile Gaucher hastalığı düşünülüyor ise kemik iliği biyopsisi, kitotriozidaz düzeyi, CCL18 düzeyi veya glukozilsfingozin düzeyi gibi daha spesifik testler yapılmalıdır. Bu testler Gaucher hastalığı ile uyumlu ise ileri genetik analiz gerekebilir.

Hastada enzim düzeyi normal fakat şiddetle GH'den şüpheleniyor ve hastalık spesifik testlerde de yükseklik varsa, nadir bir durum olan saposin C eksikliği olabilir. SPAP gen analizi yapmak gerekir. Gaucher hastalığı tanısı alan bireylerde tedavi öncesi takipte yardımcı olacak hepatik ve dalak volümü bakılmalıdır. Spesifik bir belirteç ile laboratuvar (ferritin, CCL18, kitotrizoidaz, lyso-GL1) takibi yapılması önerilir. Tanısı doğrulanan hastaların aile bireylerinin de hastalık yönünden sorgulanması önerilir [15, 16].

Hastalığın ayırıcı tanısında diğer depo hastalıkları (Nieman Pick, mukopolisakkaridozlar), hematolojik hastalıklar (Tablo 2.5), saposin C eksikliği bulunmaktadır [16]. Özellikle hematolojik hastalıklarda ve mikobakteri enfeksiyonlarında Gaucher hücrelerine benzer Psödo Gaucher hücreleri görülebilmektedir. Bu hastalarda enzim düzeyi normaldir [71].

Tablo 2.5. Gaucher ile Hematolojik Hastalıkların Ayırıcı Tanısı [71]

	GH 1	KML	ALL	NHL	MM	ITP
Tanı yaşı	0-80+	2-3 (çocuklar) >65 (yetişkin)	63	10	70	30-40
Kemik ağrısı	✓	✓	✓	✓	✓	
Morarma/kanama	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Yorgunluk	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Hepatomegali	✓	✓	✓	✓	Az yaygın	Nadir
Splenomegali	✓	✓	✓	✓	Az yaygın	Nadir
Biyopside Gaucher hücreleri	Küme halinde	Yalancı- Gaucher hücreleri	Yalancı- Gaucher hücreleri	Yalancı- Gaucher hücreleri	Yalancı- Gaucher hücreleri	Yok
☒ Evet ☐ Bazen						

2.13. Tedavi

Tedavide amaç hastalığın komplikasyonlarını azaltmak, hastanın semptomlarını azaltmak ve hayat kalitesini arttırmaktır. İskelet tutulumunda aşağıdaki tedavi hedefleri önerilmektedir.

- Kemik ağrısının azalması veya 1-2 yıl içinde elemine edilmesi
- Kemik krizlerinin önlenmesi
- Osteonekroz ve subkondral eklem kollapsının önlenmesi
- KMY'nin iyileşmesi. Pedyatrik hastalar için normal ve ideal tepe kemik ağırlığının kazanılması ve 2 yılda kortikal ve trabeküler KMY'de artış; erişkin hastalar için trabeküler KMY'de 3-5 yılda artış [54]. Tedavi, spesifik tedavi ve destek tedavisi olmak üzere iki genel başlık altında ele alınabilir.

2.13.1. Spesifik Tedavi

GH’de spesifik tedaviler içinde birinci basamak enzim replasman tedavisidir (ERT). Bu tedaviyle hastalar genellikle altı ay içinde laboratuvar, 12-24 ay içinde klinik olarak düzelmeler gösterir. Bu amaçla dünyada üç, ülkemizde halihazırda iki preparat mevcuttur. Bunlar imigluseraz, taligluseraz ve velagluserazdır. Velagluseraz ülkemizde mevcut olmayıp, yakın bir tarihte gelmesi beklenmektedir. Her üç tedavide etkinlik ve doz bakımından benzerdir. Hastalığın şiddetine göre doz belirlenir. Şiddetli semptomları ve masif organomegalisi olan hastalarda tedaviye maksimum 60 ünite/kg dozunda 2 haftada bir verilmek üzere başlanır. Doz semptomlar gerilediğinde maksimum 30 ünite/kg dozuna düşmek gerekir [44]. Tedavilerin maliyeti oldukça yüksektir. Etkin olan en düşük dozda idame tedavi maliyet açısından önemlidir. 7.5 ünite/kg/2 hafta dozunda bile hafif ve orta düzey hastalarda olumlu sonuçlar alınmıştır. Bu sebeple uygun hastalarda dikkatli takip ile doz tedricen düşürülebilir [72]. ERT genellikle iyi tolere edilir. Tedaviye başlanmadan önce antihistaminiklerle premedikasyon yan etkileri kontrol etmede yardımcıdır. İmigluseraz ile tedavi alan hastaların yaklaşık %10-%15’inde antikor gelişebilir. Velagluserazda antikor gelişimi %1 olarak bildirilmiştir. ERT gebelikte kullanılabilmektedir [44]. ERT hematolojik ve visseral parametrelerde (hepatosplenomegali) 12-20 haftada kontrol sağlar, fakat kemik cevabı için daha uzun süre gerekir. Kemik ağrısı ve kemik krizleri hızlıca azalır ve bu azalmanın hayat kalitesine olumlu etkisi için en az 3 yıl gerekir. Kemik ağrısı en az başarının olduğu parametredir. KMY’de artış 1-2 yıl içinde görülür [54].

ERT’yi tolere edemeyen hastalarda substrat azaltıcı (SRT) tedavi denebilir. FDA ve EMA tarafından hafif ve orta Tip I Gaucher hastalığı için imigluseraza intolerant olan veya ERT almak istemeyen hastalar için onay almıştır [54]. İki farklı preparat mevcuttur. Miglustat ilk çıkan preparattır. Miglustat glukozilsifingozil sentez inhibitörüdür. 18 aylık tedavide dalak ve karaciğer volümünde küçülme, kemik mineral dansitometrisinde iyileşmeler görülmüştür. Hemoglobin ve trombosit değerlerinde düzelmeler yavaştır 24 aylık bir sürede kısmı düzelme elde edilmiştir. Yan etki olarak gastrointestinal yan etkiler ve kilo kaybı görülmektedir. Başlangıç dozu günde 3 kez 100 miligramlık tabletler şeklindedir. Zaman içinde intolerans gelişilebilmekte ve doz arttırma ihtiyacı oluşmaktadır. Gebelikte kontrendikedir [15, 44]. Bir diğer SRT eliglustattır. Miglustat ile aynı şekilde glukozilsifingozil sentez inhibitörüdür. Fakat

miglustattan daha potenttir. Günde tek doz olarak kullanılır. Yan etki olarak baş ağrısı ve kas ağrıları görülebilir. Eliglustat birinci basamak tedavide ERT'ye alternatif olarak kullanılabilir. CYP2D6 (sitokrom P450) tarafından metabolize edildiğinden ötürü ilaç başlanmadan önce hastadan genetik analiz yapılmalıdır. Hızlı metabolize edici gen mevcut ise ilaç kullanılmamalıdır. Ayrıca aynı enzim yolağını kullanan ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır. Kardiyak hastalığı olanlarda kontrendikedir. Gebelikte kullanılmaz [72].

Kemik iliği nakli bir başka spesifik tedavi türüdür. Başarılı olursa kür sağlar. Tedaviye dirençli ağır vakalarda kullanılabilir. Fakat mortalitesi yüksek bir tedavi protokolü olduğundan öncelikle diğer tedaviler denenmelidir. Gen tedavisi ve moleküler şaperonlar deneme aşamasında olan diğer tedavi yöntemleridir [44].

2.13.2. Destek Tedavi

Kemik sağlığı için hayat tarzı değişikliği (egzersiz, yürüyüş vb.), sigara ve alkolün bırakılması, dengeli beslenme konusunda uyarılmalıdır. Gerekli durumlarda kalsiyum ve D vitamini takviyesi başlanmalıdır. Splenektomi GH'de kaçınılması gereken bir durumdur. Çünkü hastalarda hepatik fibroz/siroz, PAH, kemik hastalığında ilerleme ve hepatik karsinoma sebep olması nedeniyle önerilmez. Uygun tedaviye rağmen dirençli sitopenileri olan veya rüptür gelişen olgularda splenektomi endikedir.

Ağrılı kemik krizlerinde hidrasyon, immobilizasyon ve analjezikler tedavide kullanılır. Kemik ve eklem ağrıları için güçlü analjezikler gerekebilir. Osteonekroz veya patolojik kırıklar genellikle cerrahi gerektirir. İleri cerrahi teknikler iyi sonuçları arttırmış ve kanama, enfeksiyon ve protez gevşemesi gibi postoperatif komplikasyonları azaltmıştır. İlk kalça atroplastisi genelde genel popülasyona göre 20 yıl erken olan 44 yaş civarında olur ve sonuçları başarılıdır. Osteoporozu olan hastalarda bifosfanat verilmeden önce spesifik tedavi yanıtı beklenmelidir. Postmenapozal kadınlarda spesifik tedaviye iyi yanıt alınamamışsa bifosfanatlar kullanılabilir [15, 53, 54].

2.14. İzlem

2.14.1. Tip I Gaucher Hastalığında İzlem

Tip I GH tanısı alan her hasta tedavi alsın veya almasın en az 6 ay-1 yıl aralıklarla değerlendirilmelidir [4, 32]. Özellikle çocuklarda lineer büyüme, kilo ve boy persentilleri kaydedilmelidir. Fizik incelemede karaciğer ve dalak büyüklüğü, kalp ve akciğerler, kemik ve eklem muayenesi ve nörolojik muayeneye önem verilmelidir. N370S mutasyonu taşımayan hastaların sonradan nörolojik bulgularının ortaya çıkması ile Tip III GH tanısı aldıkları bilinmektedir [32].

Tablo 2.6’de tip I GH tanısı alan hastalarda önerilen temel değerlendirmeler, Tablo 2.7’de ise izlemde önerilen incelemeler özetlenmiştir [4, 32].

Tablo 2.6. Gaucher Tanısı Alan Hastalarda İlk Değerlendirme [44, 54, 73]

- Anamnez ve pedigr (aile ağacı)
- Geniş fizik muayene
- Hayat kalitesi anketi
- β -Glukoserebrosidaz aktivitesi ve genotipleme
- Hemogram: hemoglobin, platelet sayısı
- Hastalığın biyokimyasal belirteçleri: Kitotriozidaz, Lyso, CCL18, Ferritin
- Ek testler: Lökosit sayısı, hemostaz testleri, serum immunelektroforezi, karaciğer enzimleri, kalsiyum ve fosfor düzeyleri
- Visseral tutulumu değerlendirme: dalak ve karaciğer hacmi (MRG veya BT)
- Kemik tutulumu değerlendirme:
 - Femur (posteroanterior) ve vertebra (lateral) direk grafileri
 - Femur MRG’si (koronal T1- and T2-ağırlıklı görüntüler)
 - Lomber vertebra ve kalça DEXA
- Akciğer tutulumu değerlendirme: EKG, akciğer filmi, sağ ventrikül sistolik basıncını ölçmek için Doppler ekokardiyografi

Tablo 2.7. Tip I Gaucher hastası çocuklarda izlem önerileri [4]

	Tüm hastalar	Tedavi almayan hastalar			Tedavi alan hastalar	
	Tanı anında ^a	Yılda bir	Bir-iki yılda bir	Üç ayda bir ^b	Yılda bir ^b	Doz değişikliği yapıldığında
<u>Hematolojik:</u>						
Hemoglobin	✓	✓		✓		✓
Trombosit sayısı	✓	✓		✓		✓
ASF	✓	✓		✓		✓
ACE	✓	✓		✓		✓
Kitotriyosidaz	✓	✓		✓		✓
<u>Viseral</u>						
Karaciğer hacmi	✓		✓		✓	✓
Dalak hacmi	✓		✓		✓	✓
<u>Kemik tutulumu</u>						
MRG (femur)	✓		✓		✓	✓
Radyografi	✓		✓		✓	✓
DEXA	✓		✓		✓	✓
<u>Yaşam kalitesi</u>						
Hastanın bildirdiği fonksiyonel sağlık ve iyilik hali	✓	✓			✓	

^aTanı anında yapılması gereken diğer tetkikler Tablo 2.6.de özetlenmiştir. Bu tetkiklerde anormal bulgular varlığında izlemde kontrolleri yapılmalıdır; ^bTerapötik hedeflere ulaşılmış ve doz değişikliği gerekmeyen hastalarda izlem 12-24 ay aralıklar ile yapılabilir.

2.15. Gaucher Hastalığının Dentomaksillofasiyal Görünümü

Kemik tutulumu GH'de sık görülen bulgulardan biridir ve tekrarlayan, ani başlayan ağrılı "kemik krizi" atakları ile karakterizedir. Kemik hastalığının altında yatan patoloji, kemik iliği kompartmanına infiltre olan ve doğrudan veya dolaylı olarak kortikal incelme, osteonekroz ve litik lezyonlar dahil olmak üzere lokal kemik defektlerine yol açan Gaucher hücrelerinin birikimi ile ilişkilidir [74]. Patolojik kırıklar ya da minör bir travmadan sonra bile gelişebilecek kırıklar GH'nin yaygın komplikasyonlarından

[75]. Osteopeni, Tip I GH hastaları arasında yaygındır ve düşük kemik yoğunluğu, ergenlik döneminde en yüksek prevalans oranı ile beş yaşında belirgin hale gelmektedir [76].

GH'de uzun kemik tutulumu yaygındır, maksillofasiyal kemik tutulumları daha az görülür. Çene kemiği tutulumu genellikle asemptomatiktir [77, 78] ve rutin diş radyografilerinde rastlantısal bulgular olarak tespit edilebilir [79]. Bu radyografik bulgular kemiğin generalize rarefaksiyonu (osteopeni), trabeküler yapının kaybı, genişlemiş kemik iliği boşlukları, kortikal incelme, osteoskleroz, psuedo-kistik radyolusent (RL) lezyonlar, mental bölgenin demineralizasyonu, lamina duranın incilmesi, mandibular kanalın yer değiştirmesi ve lezyonlara komşu dişlerde apikal kök rezorpsiyonunu içerir [80-83]. Maksiller sinüs tutulumu literatürde sadece birkaç vakada rapor edilmiştir [51, 82, 84]. Birkaç vaka raporunda da mandibulanın Gaucher hücre infiltrasyonunun ve / veya kemik krizinin bir nidusu olduğu bildirilmiştir [84-88]. GH hastaları arasında maksillofasiyal kemik tutulumunu bildiren çalışmalar nispeten azdır ve az sayıda hasta içerir. Bu çalışmalar çoğunlukla 1 veya 2 vakayı sunan vaka raporları, literatür derlemeleri ya da 42 vakaya kadar sunan vaka serilerinden oluşmaktadır [74, 80, 82, 83, 89].

Oral bulgular, oral mukozanın sarımsı pigmentasyonunu ve peteşiyi içerir [90]. Yapılan bir çalışmada 20 yaşın altındaki genç hastaların %56'sında daimî dişlerin sürmesinde gecikme bulunmuş ve kronolojik yaş ile dental yaşları arasında bir fark olduğunu bildirmişlerdir [80].

Yahudi Aşkenazi kökenli hastalar ve taşıyıcılar arasında yapılan bir araştırmada, dişeti ve DMFS indeksleri ile GH'nin klinik belirtileri arasında bir ilişki kurulamamıştır [91]. Tablo 2.8'de, 1938-2020 yılları arasında yayınlanmış GH'nin oral bulgularını gösteren makaleler özetlenmiştir.

Tablo 2.8. Gaucher hastalığının dental bulguları hakkında yayınlanmış çalışmaların ve vaka raporlarının derlemesi

Yazar/Yıl	Yaş/Cinsiyet	Bölge	RG	Bulgular	Tedavi
Bender, 1938	13/K	md ve mx	Periapikal ve ekstraoral röntgen	Kist benzeri radyolusensi, premolar-molar bölgede trabeküler yapının kaybı, mandibular bölgede generalize osteoporoz	Alt 1. molar dişin çekimi
Bender, 1959 (takip)				Farklı RL alanlar- trabeküler yapının daha fazla kaybı, endosteal kemik dejenerasyonu ve kalınlığında azalma, sert damak bölgesinde spontan kanama episodları	Alt 1. molar dişin çekimi
Bender ve ark., 1996 (takip)				Trabeküllerin yeniden oluşumu ile radyolüsenside belirgin iyileşme	Arka dişlerin komlike olmayan çekimi, 1991 sonrası ERT
Moch ve ark., 1953	39/K	md	Ekstraoral röntgen	Mandibulanın her iki tarafında psödo-kistik RL alanlar, sağ üst 2. küçük azı dişinin alveolar apsesi	Apseli dişin çekimi ve apikal bölgenin küretajı (penisilin+500cc tam kan)
Spiegel, 1957	19/K	md ve mx	Periapikal ve ekstraoral röntgen	Premolar ve molar bölgede radyolüsensi ve trabeküler yapının kaybı, sol maksiller premolar bölgede osteoliz, minör operasyonlardan sonra uzamış kanama	Sağ alt 3. molar üzerindeki doku flebinin çıkarılması
Michanowicz ve ark., 1967	21/E	md	Periapikal röntgen	Mandibular ve maksiller dişlerin çoğunda küçük ve büyük çürük lezyonları, sağ 3. molar ve 1. birinci molarlarda radyolüsensi, mandibulada generalize osteoporoz ve boşluklar	Sağ alt 3. molar, sol alt 1. molar ve sol üst 2. molar dişlerinin çekimi
Weigler ve ark., 1967	28/E	md	Periapikal röntgen	1. premolardan 3. molar kadar geniş RL bölge; kemik iliği boşluklarının genişlemesi, Sol alt 2. premolar ve 1. molar kökünde lamina dura kaybı	Sol alt 1. moların çekimi ve küretajı
Bildman, 1972	16/K	md	Periapikal röntgen	Mandibula gövdesinde bilateral radyolusent alanlar	Üst ve alt 1. molarların çekimi
Sela, 1972	67/K	md	Otopsi incelemesi	Histolojik olarak mandibulada kemik iliği ile yer değiştirmiş Gaucher hücrelerinin tümör benzeri birikimi, nodüler tarzda kırmızı ve sarı tümör benzeri kitleler	-
Browne, 1977	39/K	md	Periapikal röntgen	Kötü ağız hijyeni, ağız mukozasının sarı pigmentasyonu, radyografilerde mandibular molarların apikalinde kök rezorpsiyonu, generalize trabekülizasyon kaybı	Periodontal tedavi ve komplikasyonsuz diş çekimi

Hall ve ark., 1985	47/E	md	Panoramik röntgen	Sol alt çenede sekonder enfeksiyonla seyreden geniş RL kemik lezyonu	Sol mandibular korpus ve ramusun debridmanı, alt 2. Premolar, 1. ve 2. molar çekimi, IV ve oral penisilin
Schwartz ve ark., 1988	46/E	mx sinüs ve sfenoid sinüs	Ekstraoral sinüs röntgeni ve BT	Maksiller sinüs ve sfenoid sinüsün radyografik opasifikasyonu, sinüslerin posterolateral duvarlarında incelme ile maksiller antrumun hafif genişlemesi	Bilateral maksiller sinüslerin irrigasyonu ve sinüzit benzeri tablo için medikal tedavi
Heasman, 1991	40/K	md	Periapikal ve panoramik röntgen	Yüzde ve dudaklarda hemorajik lezyonlar; mandibulanın premolar ve molar bölgelerinde görülen bilateral radyoopasite alanları, generalize ödematöz gingivitis	-
Lustmann ve ark., 1991	50/E	md ve mx	Periapikal ve panoramik röntgen	Orta derecede periodontal hastalık ve kötü ağız hijyeni, ikisi mandibula gövdesinde ve ikisi maksiller kanin-premolar bölgede olmak üzere azalmış trabekülasyon ve belirsiz sınırlarla karakterize dört RL lezyon, her iki taraftaki kanin, premolar ve molarlarda ileri apikal rezorpsiyon	-
Regenye ve ark., 1992	23/E	md travma	Periapikal, okluzal, panoramik röntgen ve BT	Bir motorlu taşıt kazası sonucu alt çene fraktürü mevcut, postoperatif enfeksiyon, cerrahi işlemler sırasında aşırı kanama görülmemiş, kemiğin remodellinginde bir azalma belirlenmiş	Mandibular fraktürlerin stabilizasyonu, postoperatif enfeksiyonun klindamisin ile tedavisi
Karabulut ve ark., 1997	14/K	md, mx ve sfenoid kemikler	Posteroanterior lateral grafi ve BT	Yaygın osteopeni, trabeküler kayıp, mandibula ve maksilla'nın etkilenimi, meduller boşlukların genişlemesi nedeniyle sfenoid ve maksiller sinüslerin opasifikasyonu	-
Carter ve ark., 1998	28 hasta	md ve mx	Panoramik röntgen	28 hastadan 25'inde çene tutulumuna dair radyografik bulgu mevcut, en sık görülen bulgular: kemik iliği boşluklarının genişlemesi, kist benzeri lezyonlar, kortikal incelme, kök rezorpsiyonu, mandibular kanalın yer değiştirmesi ve daimî diş sürmesinde gecikme	-
Wasserstein ve ark., 1999	12/K	md	Panoramik röntgen ve BT	Sol ve sağ mandibula alt kortikal sınırlarına uzanan ve yukarıdan dişler arasına invaze olan büyük multiloküler RL lezyonlar, mandibular kesici bölgede simetrik kötü sınırlı geniş lusen lezyon	Patolojik kırık riskini azaltmak için yumuşak bir diyet önerisi

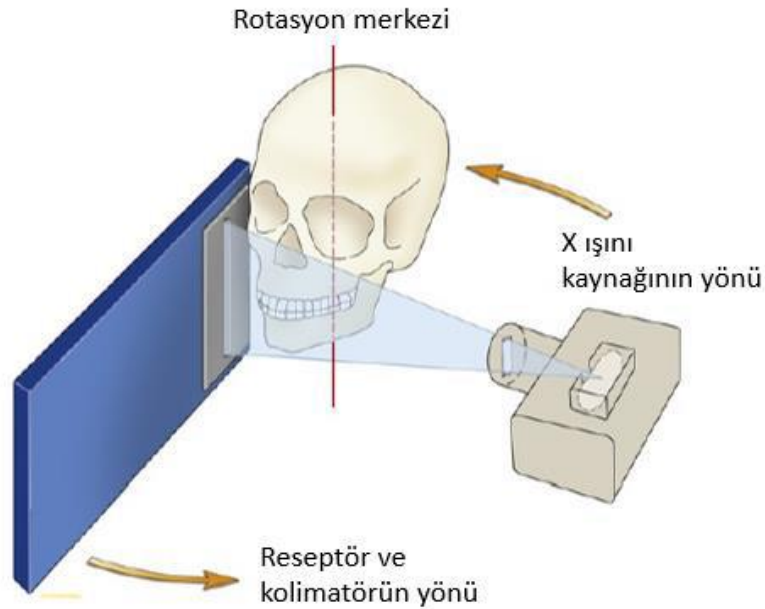
Fischman ve ark., 2003	87 hasta ve 31 taşıyıcı	-	Sadece klinik muayene (DMFS indeks ve GI)	Trombositopeni sıklığına rağmen dişeti kanaması mevcut değil, kemik tutulumuna dair radyolojik bulgu olmasına rağmen, diş kaybı veya mobilite varlığına rastlanılmamış	-
Horwitz ve ark., 2007	47/K	md	Periapikal ve panoramik röntgen	Klinik muayenede sağ yanak mukozasında peteşi, büyük plak ve diş taşı birikintileri, akut generalize dişeti iltihabı, spontan kanama ve şiş, karnabahar benzeri papillalar, RG incelemede çift taraflı kist benzeri lezyonlar, premolar molar bölgede şiddetli kök rezorpsiyonu, kemik iliği boşluklarının genişlemesi, trabeküler yapının kaybı, mandibular kanalın kortikal sınırlarının silikleşmesi	Detertraj ve küretaj, açık flep cerrahisi, sağ üst tarafta üç dişin çekimi
Lisboa ve ark., 2011	24/K	-	Periapikal röntgen	Hastanın önceki çekimlerinde aşırı kanama öyküsü, 26 nolu dişin pulpayı etkileyen derin çürük lezyonu ve aşırı kron harabiyeti	26 nolu dişin çekimi, postop kanama ve enfeksiyon riski sebebiyle preop ve postop profilaktik antibiyotik ve antifibrinolitik ilaç protokolü
Givol ve ark., 2011	7 hasta	-	-	Dental işlemlerde trombositopeni ve kanamayı araştıran bir çalışma, tüm hastalar trombositopenik ve çoğu hasta için koagülasyon testleri normal, dental işlemin kanama risk skoru ve hematolojik (platelet sayısı, disfonksiyonu, koagülopatiler, uzamış PT ve PTT, azalmış fibrinojen düzeyi) risk skoru toplamına göre işlemler esnasında hematolojik replasman terapisi gerekliliği	Detertraj, kron boyu uzatma, cerrahi diş çekimi, kök kanal tedavisi ve kist enükleasyonu
Kumar ve ark., 2012	47/E	mx	BT	Sağ kanin diştan 3. molarlara kadar mukoperiostla kaplı olmayan beyazımsı nekrotik kemik, sağ maksiller alveolü içeren tüm sert damakta kemik yıkımı ve sağ maksiller sinüs tabanının erozyonu	Sağ taraf alveolü, maksiller sinüs tabanı ve sert damağı içeren nekrotik kemiğin cerrahi olarak çıkarılması
Nobre ve ark., 2012	10 hasta ve 20 kontrol	md ve mx	Panoramik röntgen ve KIBT	KIBT görüntülerinde tüm vakalarda md ve altısında hem md hem mx tutulumu, tüm hastalarda generalize rarefaksiyon ve genişlemiş ilik boşlukları, 5'inde kortikal incelme ve osteoskleroz, 9'unda psödo-kistik lezyon, 7'sinde mental demineralizasyon, 1 vakada kondil başında düzleşme, 8'inde anatomik yapıların silikleşmesi ve 3 kişide maksiller sinüs mukozasının kalınlaşması mevcut, patolojik kırık, kök rezorpsiyonu veya diş sürmesinde gecikmeye rastlanmamış	-

Zeevi ve ark., 2013	30/E	md	Panoramik röntgen ve BT	Panoramik radyografide skallop tarzda kortike kenarlara sahip, geniş, multiloküler, iyi sınırlı asemptomatik bilateral RL lezyon, aksiyal BT'de azalmış trabeküller, kemik ekspansiyonu ve bukkal kemik perforasyonu, bilateral md kanal duvarlarının silikleşmesi, diş deplasmanı, yoğun postoperatif kanama komplikasyonu	Lezyonun olduğu sahadan biyopsi alınması
	37/K	md ve mx	Panoramik röntgen ve BT	Md ve mx'da yaygın kemik trabeküllerinin rarefaksiyonu, sol md posteriorda asemptomatik uniloküler RL lezyon, mandibular kanalların bilateral silikleşmesi ve maksiller sinüslerin obliterasyonu, aksiyal BT'de oblitere maksiller sinüs, maksillada genişlemiş kemik iliği boşlukları, mandibular kemiğin rarefaksiyonu ve sol posterior mandibulanın iyi sınırlı lezyonu	Lezyonun olduğu sahadan biyopsi alınması
Ahmadiéh ve ark., 2014	46/K	md	Periapikal ve panoramik röntgen ve BT	Sol mandibula posteriorda şiddetli ve sürekli zonklayan tipte ağrı, panoramik filmde mandibulanın birçok bölgesinde bilateral nispeten iyi sınırlı psödokistik multiloküler RL lezyonlar, azalmış trabekülizasyon, md kanalın silikleşmesi ve mx sinüsün hafif opasifikasyonu, KIBT ile doğrulanan hastanın şikâyeti olan sol mandibulada büyük multiloküler litik bir lezyon, genişlemiş kemik iliği boşlukları ve etkilenen molarlarda lamina dura kaybı ile incelmış periodontal ligament boşluğu	Oral bifosfonat kullanımı, ağrı şikâyetinin olduğu bölgeye diğer patolojileri ekarte etmek için cerrahi biyopsi uygulaması, patolojik dokunun cerrahi olarak çıkarılması
Mohamed ve ark., 2020	42 pediyatrik hasta (16 Tip I GH ve 26 Tip III GH)	md	Panoramik röntgen	İntraoral muayenede 5 hastada gecikmiş daimî diş sürmesi, En sık görülen bulgular: md'nin inferior korteksinde incelme, lokalize ve generalize rarefaksiyon, Tip 1 ve Tip III GH'de benzer sıklıkta generalize rarefaksiyon, Tip I GH'de kemik iliği boşluklarında genişleme daha yaygın, Tip III GH'de daha sık psödokistik RL lezyonlar, kortekste incelme, anodonti ve diş anomalileri mevcut, dental yaş ile kronolojik yaş arası farklılık bulunmamış	Bifosfonat kullanımı ve enzim replasman terapisi

2.16. Panoramik Radyografi

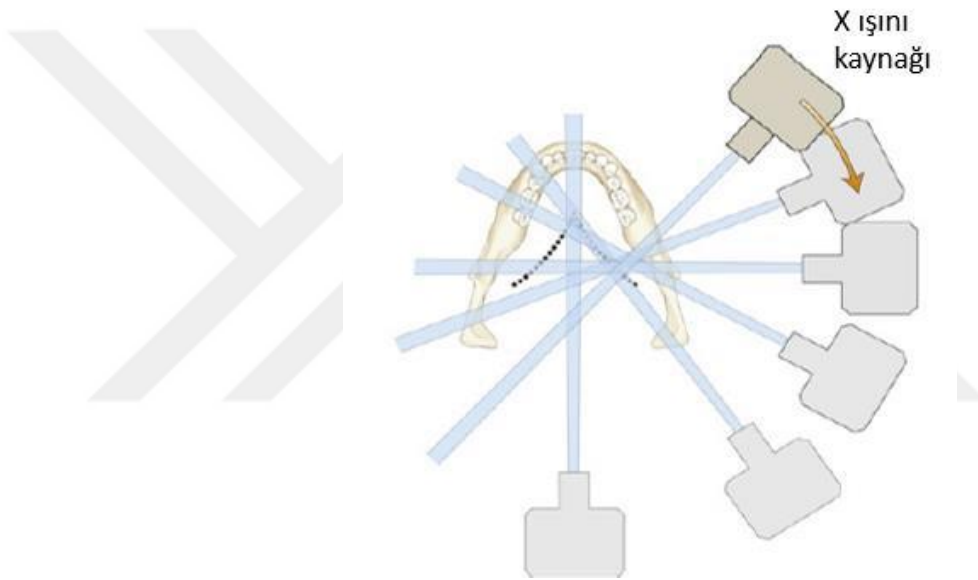
Pantomografi olarak da adlandırılan panoramik radyografi maksiller ve mandibular dental arkları ve bunların destekleyici yapılarını gösteren geniş, kavisli bir görüntü tabakasıyla sonuçlanan bir görüntüleme tekniğidir. Panoramik radyografi, bir x-ışını kaynağı ve bir görüntü reseptörünün hastanın başı çevresinde dönmesiyle elde edilir (Şekil 2.6.) [91]. Panoramik radyografi, çenelerin geniş bir şekilde kapsanmasını gerektiren tanısal durumlarda klinik olarak en kullanışlı tekniktir.

Panoramik radyografi ilkeleri ilk olarak 1933 ve 1948'de birbirinden bağımsız olarak Numata [92] ve Paatero [93] tarafından tanımlanmıştır. Şekil 2.5., panoramik görüntü oluşumu sırasında x-ışını kaynağı, hasta, ikincil kolimatör ve görüntü reseptörü arasındaki ilişkiyi şematik olarak göstermektedir. Panoramik cihazların çalışması tomografi prensibine dayanır. X-ışını kaynağı, hasta ve reseptör öğelerinden biri (genellikle hasta) sabit kalır diğer iki öğe eşit hızda ve ters yönde hareket ederek tomografi prensibi gerçekleştirilmiş olur.



Şekil 2.6. X-ışını kaynağı, hasta, sekonder kolimatör ve görüntü reseptörü arasındaki ilişkinin şematik görünümü. X-ışını tüpü başlığı hastanın bir tarafına doğru hareket ettikçe, reseptör ters tarafa doğru hareket eder. Görüntü reseptörü kolimatörü geçerek aşama aşama latent görüntüyü oluşturur [91].

Çağdaş panoramik radyografi cihazları, birden fazla sabit konum yerine sürekli hareket eden bir rotasyon merkezi kullanır (Şekil 2.7.). Bu özellik, dişleri ve destekleyici kemiği en iyi şekilde görüntülemek için görüntü tabakasının (fokal trough) şeklinin optimize edilmesini sağlar. Bu rotasyon merkezi başlangıçta sol temporomandibular eklem bölgesi görüntülenirken, sağ mandibula gövdesinin lingual yüzeyine yakındır. Orta hat görüntülenirken, dönme merkezi, mandibulanın simfiz bölgesinin lingualine kadar olan ark boyunca anteriora doğru hareket eder. Çenelerin karşı tarafı görüntülenirken ark tamamlanır.



Şekil 2.7. Panoramik görüntü elde edilmesi. X-ışını kaynağının rotasyon merkezi, tüp ve reseptör hastanın etrafında döndükçe yer değiştirir. İlk olarak, x ışını hastanın tüp tarafındaki noktalı arkın son kısmında hareket etmeye başlar. X-ışını kaynağı hastanın arkasına doğru hareket ettikçe, rotasyon merkezi arka (noktalı çizgi) birlikte ileriye gelir. Bu çizim, ekspozurun ilk yarısında gözlenen x-ışını kaynağı pozisyonu ve ilgili rotasyon merkezlerini göstermektedir [91].

Görüntü oluşumunun bu temel prensibi, görüntüyü kaydetmek için kullanılan dedektör türüne bakılmaksızın aynı kalır. Reseptörün yüke bağlaşımlı aygıt (Charge-coupled device (CCD)) dizisi olması durumunda, film iki boyutlu bir CCD dizisi ile değiştirilir. Görüntünün oluşturulması için dizinin her bir sütunu okunur. X-ışını kaynağı ve reseptörü hastanın etrafında dolaşırken CCD dizisi sürekli olarak okunur. Elde edilen geometrik projeksiyon özellikleri, film veya foto-uyarılabilir fosfor (PSP) plak kullanımındaki gibidir.

Görüntü Tabakası (Fokal Trough)

Fokal trough veya görüntü tabakası, bu bölgede konumlandırılmış yapıların panoramik görüntü üzerinde oldukça iyi görüntülendiği geniş, üç boyutlu kavisli bir bölgedir (Şekil 2.8.). Panoramik bir görüntüde görülen anatomik yapılar görüntüleme sırasında görüntü tabakasına yerleştirilen yapılardır. Görüntü tabakasının ortasına yerleştirilen yapılar en net olanıdır ve görüntü katmanının merkezinden uzaklaştıkça, yapılar giderek daha az netleşir. Görüntü tabakasının dışındaki nesneler bulanıklaştırılır, boyut olarak büyütülür veya küçültülür ve bazen tanınmayacak derecede bozulur. Görüntü tabakasının şekli, kullanılan ekipman markasına ve her bir ünite içinde seçilen görüntüleme protokolüne göre değişir. Bu şekil ve genişlik reseptör ve x-ışını tüpünün yolu ve hızı, x-ışını huzmesinin hizalanması ve kolimatör genişliği ile belirlenir. Görüntü tabakasının konumu geniş makine kullanımı ile değişebilir, bu nedenle sürekli olarak yetersiz görüntüler üretiliyorsa yeniden kalibrasyon gerekebilir.



Şekil 2.8. Görüntü tabakası. Hareket eden kaynak ve reseptör, görüntü tabakası olarak bilinen bir keskinlik bölgesi oluşturur. Anatomik yapı görüntü merkezinin ne kadar merkezine konumlandırılırsa elde edilen radyograf o kadar net olacaktır. Panoramik cihazlarda genellikle hastanın diş dizilimini görüntü tabakasına optimal olarak yerleştirmeyi sağlayan lazer ışıkları bulunmaktadır [91].

Tanısal olarak faydalı panoramik radyograflar elde etmek için, hastayı uygun şekilde hazırlamak önemlidir. Dental apareyler, küpe, kolye, saç tokası ve baş boyun bölgesindeki her türlü metal nesne çıkarılmalıdır ve hastaya işlem sırasında sabit

durması gerektiği açıklanmalıdır. Panoramik radyografide hastaya pozisyon verilirken dikkat edilmesi gereken kurallar şunlardır:

- Hastanın frankfurt düzlemi yere paralel ve sagittal düzlemi yere dik olmalıdır.
- Hastanın anteroposterior konumu, ısırma çubuğu ve çene desteği kullanılarak ayarlanır. Bu amaçla ısırma düzeneği üzerinde bulunan çentiği ısırması söylenir. Bu şekilde kesici dişler fokal trough içine alınmış olur.
- Radyografi alınırken hastanın boyun kısmının iyice gerilmesi gerekir. Bunun için hastanın başı sefalostatla sabitlendikten sonra, hastaya cihaz üzerindeki kollardan tutması ve pozisyonunu bozmadan ayaklarını 20 cm civarında ileri doğru getirmesi söylenir (ski pozisyonu). Böylece servikal vertebraların mandibula anterior bölgeye süperpoze olması önlenmiş olur.
- Cihaz ve hasta pozisyonu ayarlandıktan sonra hastaya yutkunması ve dilini damağına temas ettirmesi söylenmelidir. Böylece dil dorsumu ve sert damak arasındaki hava boşluğu yok olur ve maksiller dişlerin apikal kısımlarının optimal görüntülenmesi sağlanmış olur [91, 94].

Panoramik Radyografinin Endikasyonları

Panoramik Radyografi dentisyonun genel değerlendirmesi, kistler, tümörler ya da enfeksiyonlar gibi kemik içi patolojilerin incelenmesi, temporomandibular eklemlerin kaba değerlendirilmesi, daimî dentisyonun sürmesinin değerlendirilmesi, gömülü dişlerin konumunun değerlendirilmesi, dentomaksillofasiyal travma ve maksillofasiyal iskeletin gelişimsel bozuklukları gibi durumlarda kullanılabilmektedir [91].

Panoramik Radyografinin Avantaj ve Dezavantajları [91]

Tüm Ağız Serisine Göre Avantajları

- Yüz kemiklerini ve dişleri kapsamlı gösterme,
- Düşük radyasyon dozu,
- Panoramik radyografik tekniğin kolaylığı,
- Trismuslu hastalarda ya da intraoral radyografiyi tolere edemeyen hastalarda kullanılabilmesi,

- Hızlı ve kullanışlı bir radyografik teknik olması,
- Hasta eğitiminde ve olgu sunumunda yararlı bir görsel yardımcı olması.

Dezavantajları

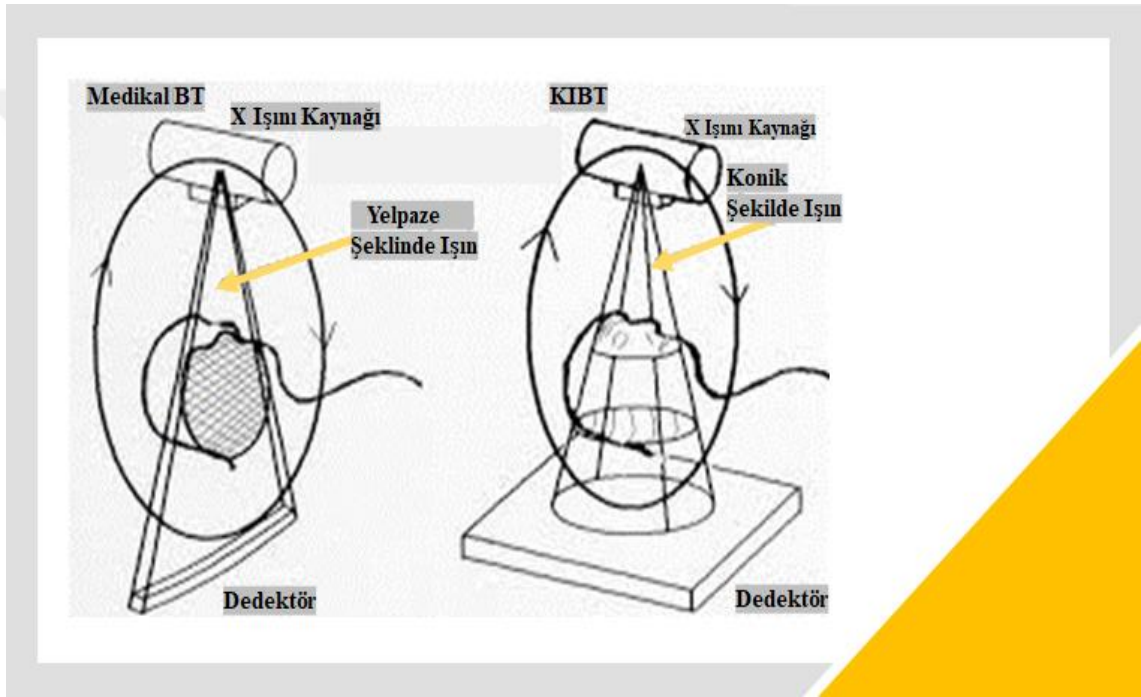
- İntraoral radyograflarla elde edilen ince ayrıntıları sağlamayan düşük çözünürlüklü görüntüler
- Görüntü boyunca magnifikasyon eşit değildir, bu da doğrusal ölçümlerin güvenilir olmamasına neden olur.
- Görüntü gerçek, çift ve hayalet görüntülerin süperpozisyonudur. Bu sebeple, anatomik ve patolojik ayrıntıları ortaya çıkarmak için dikkatli bir görselleştirme gerekir.
- Konumlandırma hataları ve artefaktlardan kaçınmak için hastanın doğru konumlandırılması gerekir.
- Hastada şiddetli maksilla-mandibula uyumsuzluğu olduğunda her iki çeneyi görüntülemek zordur.

2.17. Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi

Dental Volumetrik Tomografi (DVT) olarak da bilinen konik ışınli bilgisayarlı tomografi (KIBT), ilk olarak 1982 yılında anjiyografi için geliştirilmiş ve sonrasında maksillofasiyal görüntüleme amacıyla da kullanılan devrim niteliğinde bir teknoloji olmuştur [95-97]. KIBT'nin diş hekimliğine transferi ilk kez 1995 yılında gerçekleşmiştir. İtalyan araştırmacılar Attilio Tacconi ve Piero Mozzo tarafından geliştirilen NewTom DVT 9000, 1999 yılında özellikle Avrupa'da tanıtılan diş hekimliğine özel olarak pazarlanan ilk ticari KIBT birimi olmuştur [98]. Bu teknolojiye DVT, konik ışınli volumetrik tomografi, dental bilgisayarlı tomografi ve konik ışınli görüntüleme gibi çeşitli isimler verilmiştir. KIBT'nin tanıtımı ile çene-yüz incelemelerinde iki boyutlu görüntülemekten üç boyutlu hacimsel bir yaklaşıma geçilmiştir [98].

Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografinin Çalışma Prensibi

KIBT tarayıcıları diğer BT tarayıcılarında olduğu gibi x-ışını kaynağı ile dönen gantrideki dedektörden meydana gelmektedir. Ancak bu teknikte, BT'deki gibi kollime edilmiş veya yelpaze şeklindeki x-ışınının yerine konik ve hacimsel formdaki x-ışını huzmesi kullanılmaktadır [99] (Şekil 2.9.). Gantri dönerken x-ışını kaynağı radyasyon üretir. Bu aşamada reseptör ise x-ışınlarının absorpsiyonundan sonra geride kalanlarını kaydeder. Bu kayıtlar ilk kaydedilen şekliyle ham verilerdir.

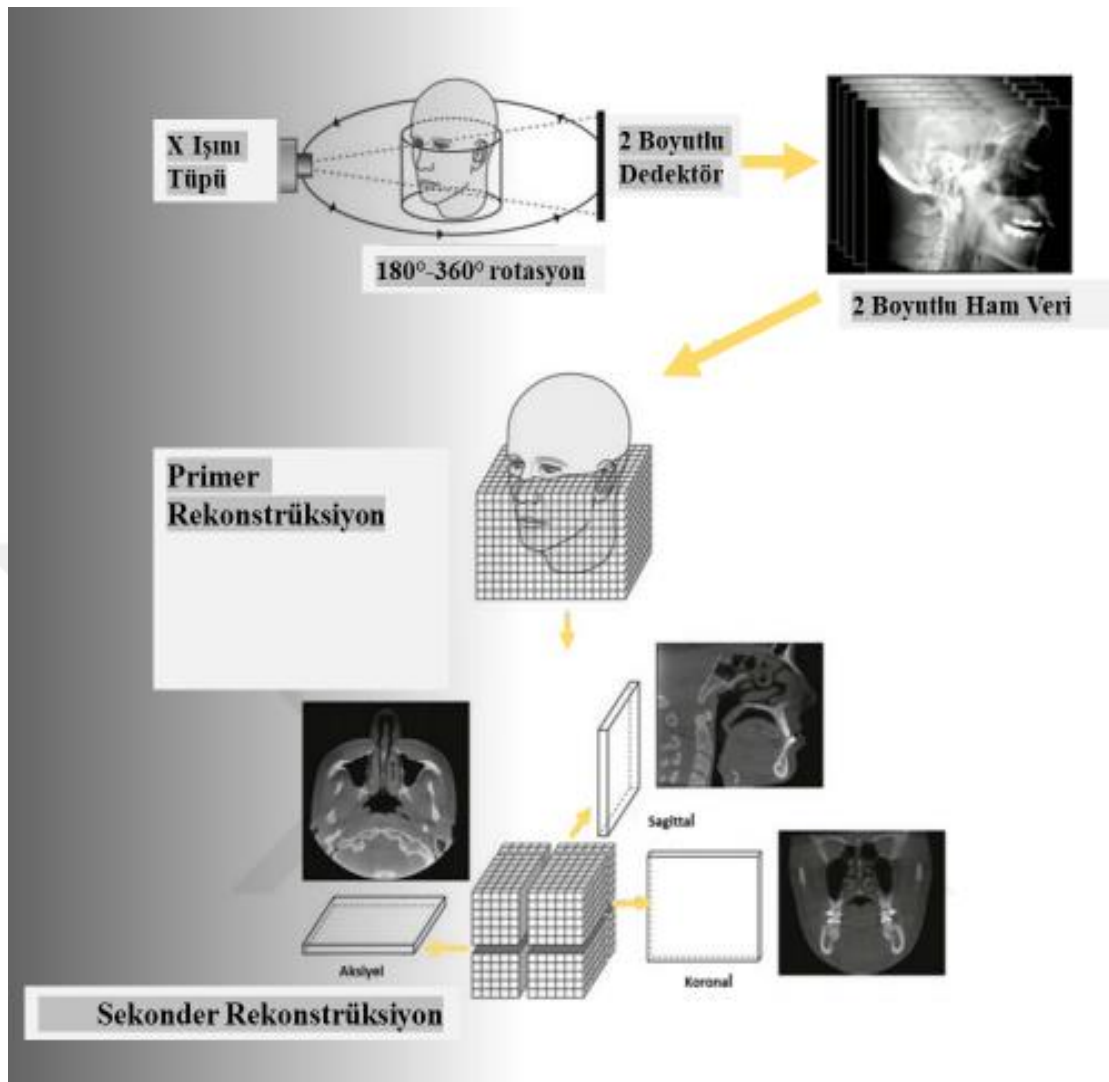


Şekil 2.9. Medikal BT ve KIBT çalışma prensiplerinin şematize görünümü.

Elde edilen veriler bir bilgisayar algoritması yardımıyla rekonstrükte edilir ve kesitsel görüntüler meydana getirilir. Bu görüntüler gri tonlamalıdır ve temel bileşeni piksel değerleridir [95]. Dedektöre gelen fotonların yoğunluğu her pikselin gri tonlama değerini belirler. Görüntüleme, x-ışını kaynağı ve dedektörü taşıyan döner bir platform olabileceği gibi gantri kullanılarak da yapılabilir. Konik şekildeki bir radyasyon kaynağı ilgilenilen alana yönlendirilir. Absorpsiyona uğrayan x-ışını ise dedektör alanına yönlendirilir. X-ışını kaynağı ve dedektör rotasyon merkezi çevresinde tur atar. Dönmekte olan x-ışını kaynağı ve dedektör 180^0 - 360^0 arasında ark boyunca hareket etmekte iken sıralı düzlemsel projeksiyonel görüntü sağlanır. Bunlar birincil ham verilerdir. Tüm bu görüntü serilerine projeksiyon verisi denir [95, 100]. Cihazın

özelliklerine göre bir rotasyonda görüntüleneni alanın yaklaşık olarak 100 ile 600 adet arasında düzlemsel projeksiyon görüntüsü elde edilir. Elde edilen bu projeksiyon görüntüleri iki boyutlu olup sefalometrik radyografik görüntülere benzerler. Bu iki boyutlu görüntüler algoritmalar kullanan bilgisayar yazılım programları ile rekonstrüksiyona uğrayarak üç boyutlu hacimsel veri setlerine dönüştürülürler [98, 99]. Her biri spesifik açıdaki x-ışını absorpsiyonunu belirten hacimsel veriler ortogonal düzlemlerde rekonstrükte edilerek aksiyel, koronal ve sagittal düzlemlerde yeni görüntüler oluşturulur (Şekil 2.10.). Rekonstrüksiyon sadece aksiyel, koronal ve sagittal düzlemlerde olmayıp, kesitsel ve panoramik görüntüler de oluşturulabilir. Görüntülere rekonstrüksiyon aşamasında ilk düzeltme yapıldıktan sonra sinogram adı verilen özel bir görüntü oluşturulur. Bu görüntüye sonrasında filtrasyon algoritması uygulanır. Projeksiyon verilerinin artışı, görüntünün daha yüksek uzaysal rezolüsyonunu sağlayıp, çözünürlüğü de arttırmaktadır. Böylece görüntü netliği artar ve metal artefaktları azalır. Buna karşın projeksiyon verilerinin daha fazla alınmış olması tarama zamanının uzamasına ve radyasyon dozunun artmasına neden olur [96]. KIBT’de tarama işlemi cihazın özelliklerine göre oturur, ayakta ya da supin pozisyonda tasarlanmış olup hasta hareketine bağlı oluşan artefaktları en aza indirmek için hasta başını sabitleyen bir mekanizma mevcuttur [96, 101].

KIBT’de dijital hacimsel verilerin en küçük birimi vokseldir. Bu vokseller küp şeklinde yani izotropik olup X, Y ve Z eksenlerinde boyutlar birbirine eşitken, geleneksel BT’de vokseller dikdörtgenler prizması şeklinde olup anizotropiktir. Voksellerin boyutları cihaza göre 0.076 mm ile 0.4 mm arasında farklılık gösterebilir. Voksel boyutlarının geleneksel BT’lerle elde edilen görüntülerin voksel boyutlarına nazaran küçük olması KIBT’lerde daha yüksek çözünürlüğün elde edilmesini sağlar. X-ışınının absorpsiyonuna bağlı olarak voksellerin sayısal değerleri farklılık gösterirken bu sayısal değerler gri skalada karşılık gelen uygun tona çevrilmiştir [96, 102-104].



Şekil 2.10. KIBT’de görüntü oluşum aşamalarının şematik gösterimi (Kaynak: Pocket Dentistry’den değiştirilerek alınmıştır).

Görüntüleme Alanı

Görüntüleme alanı, incelenmek istenen alana göre seçilebilmektedir. Böylece küçük alanlar daha küçük FOV’da görüntülenerek, daha yüksek çözünürlükte görüntüler elde edilirken hastaya verilen radyasyon miktarı da azalmaktadır. FOV tüm kafayı görüntüleyecek alandan birkaç dişi kapsayan bir alana kadar çeşitli büyüklüklerde olabilir. İnceleme alanı her hasta için görüntülenmek istenen alanın özelliklerine göre sınırlandırılarak en uygun FOV’un seçilmesiyle belirlenebilir. KIBT cihazları FOV esas alınarak 4 gruba ayrılabilir:

- Lokalize FOV seçimli cihazlar: $FOV \leq 5$ cm vertikal tarama yüksekliği (TME ya da dental arkın bir bölümü gibi lokalize alanlar için)
- Dentoalveolar FOV seçimli cihazlar: $FOV = 5-10$ cm (Maksilla ve/veya mandibulayı içeren tek ark veya interark mesafe)
- Maksillofasiyal FOV seçimli cihazlar: $FOV = 10-15$ cm (Çene ucunun altında kalan yumuşak dokular ile nasion arasında kalan tüm kafa kemiklerini içeren)
- Kraniyofasiyal FOV seçimli cihazlar: $FOV > 15$ cm (Mandibula alt kenarından frontal kemiğin üst sınırına uzanan alanı kapsayan)

En iyi görüntünün sağlanması, radyasyon dozunun en aza indirilmesi için hastaya özel tarama hacmi seçilmesi gereklidir. Böylelikle veriler daha hızlı bir şekilde işlenebilecektir [95, 105, 106].

Gri Skala

KIBT'nin zayıflamış x-ışınlarını gösterme yeteneği dedektörün hafif kontrast farklılıklarını tespit etme düzeyiyle ilgilidir. Bu parametreye sistemin bit derinliği denir ve zayıflamış x-ışınlarını görüntülemek için mevcut gri tonlarının sayısı belirleyicidir. Mevcut KIBT ünitelerinde 12 bit ve daha yüksek gri skala farklılıklarını kaydedebilen dedektörler kullanılmıştır. 12 bitlik bir dedektör 212 ya da 4096 gri bölgeyi gösterir. KIBT'de daha yüksek bit derinlikli görüntüler mümkün olsa da bu ek bilgi, işlem süresini ve dosya boyutlarını da arttıracak için maliyeti de arttıracaktır. Veri işlemeyi kolaylaştırmak için, veriler genellikle bir işleme bilgisayarına aktarılır. Rekonstrüksiyon süreleri, görüntünün elde edilme parametrelerine (voksel boyutu, görüntü alanının boyutu ve projeksiyon sayısı), donanıma (işlem hızı) ve kullanılan yazılıma (rekonstrüksiyon algoritmaları) göre değişir [107].

Görüntü Rekonstrüksiyonu

Temel projeksiyon çerçeveleri elde edildikten sonra hacimsel veri kümesini oluşturmak için bu verilerin işlenmesi gereklidir. Bu sürece birincil rekonstrüksiyon denir. Tek bir konik ışın rotasyonu 30 saniyeden daha az sürse de her biri bir piksele atanmış 12 ile 16 bit veri içeren bir milyondan fazla piksel içeren 100 ile 600 ayrı projeksiyon çerçevesi oluşturmuş olur. Tarama işlemi yapılırken ilk olarak görüntülenmek istenen bölgeden

oldukça az radyasyon dozu kullanımıyla “rehber” ya da “scout imaj” elde etmek yanlış hasta konumlandırmasına bağlı oluşabilecek hatalı taramaları engellemiş olur. Tarama işlemi cihazın tipine göre otururken, ayakta ya da supin pozisyonda elde edilir. Bu pozisyonların kendi içinde avantaj ve dezavantajları da vardır [95, 96, 107].

Gri Yoğunluğu ve Kemik Sertliği

Kemik yoğunluğunu değerlendirirken, BT görüntülerinden elde edilen gri değerleri (GV), Hounsfield birimleri (HU) olarak nicelleştirilir. Bu, görüntünün yeniden oluşturulması sırasında her voksel için o vokselin içindeki materyali temel alan bir Hounsfield birim değerinin belirlenmesi gerektiği anlamına gelir. Hounsfield birimleri, bir malzemenin ölçülen X-ışını zayıflatma katsayılarının suya referansla doğrusal dönüşümleri olarak tanımlanır [108]. BT’ler kalibre edildikleri HU skalasına göre kemiğin sertlik değerlerini verebilirler ancak, KIBT’lerin farklı GV ürettikleri gösterilmiştir [109]. Genel olarak grilik değerlerine göre yağ dokusu -100, kas yaklaşık 50, trabeküler kemik 150-850, dentin 1600, kortikal kemik 2000, mine ise 2500 de görünmeye başlanmaktadır [110].

Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografinin Kullanım Alanları

KIBT diş hekimliğinin tüm alanlarında teşhis ve tedaviye yardımcı olmaktadır. Günümüzde, en sık dişlerin ve kemiğin patolojik durumlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Maksillofasiyal deformite, maksilla ve mandibulanın kist, tümör veya fraktürleri, gömülü dişlerin preoperatif olarak değerlendirilmesi, temporomandibular eklemin kemik yüzeylerinin görüntülenmesi ve implant uygulamaları öncesi mevcut kemiğin değerlendirilmesi gibi çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır [99].

Diş hekimliğinde birçok oral maksillofasiyal patolojiyle karşılaşmaktadır. Kapsamlı klinik muayenenin ardından radyolojik değerlendirmeler yapılarak doğru tanı elde edilmeye çalışılmaktadır. Elde edilen görüntüler, lezyonun tam lokalizasyonunu, boyutunu ve yoğunluğunu (radyolüsent, radyopak veya mikst) göstermektedir [111]. KIBT, kemik içerisinde kist, tümör veya enfeksiyon şüphesinde detaylı inceleme amacıyla önerilmektedir. KIBT, baş ve boyun bölgesinde hayati organlara ve damarlara yakın olan intraosseöz lezyonların değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır [112].

Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografinin Avantaj ve Dezavantajları

Avantajları:

- Tarama zamanı medikal BT'den daha kısadır ve böylelikle hasta hareketine bağlı artefakt oluşma riski azalmıştır,
- Metal restorasyon ya da protezlerin sebep olduğu artefaktlar programlarla en aza indirilebilir,
- Baş, boyun ve çene bölgesindeki sert dokular daha iyi görüntülenmektedir,
- Vokseller izotropik olduğu için farklı düzlemlerdeki ölçümlerde hata payı daha azdır,
- Maksillofasiyal bölgeyi kesitsel inceleme imkânı sunup çevre dokuların süperpozisyonunu engeller,
- Çözünürlük daha küçük izotropik vksel boyutuna bağlı olarak daha yüksektir,
- Radyasyon dozu medikal BT'ye göre daha düşüktür. Ayrıca hızlı tarama süresi ve taranan alanın küçülmesi ile de hastanın aldığı efektif radyasyon dozu düşer,
- KIBT cihazları medikal BT'lere göre daha küçük ve ucuzdur [96, 113-115].

Dezavantajları:

- Maliyet ve radyasyon dozu iki boyutlu görüntülemelerden daha fazladır,
- Kontrast çözünürlüğü, bir görüntünün dansitesindeki ince farklılıkların ayırt edilebilmesidir. KIBT'nin kontrast çözünürlüğünün medikal BT'den daha az olması nedeniyle yumuşak dokuların görüntülenmesindeki etkinliği sınırlıdır.
- Cihazın fiyatının yüksekliği nedeniyle diş hekimliği muayenesinde kullanımını kısıtlıdır,
- KIBT cihazlarında kullanılan küçük boyutlu dedektörler görüntülenecek alanın boyutunu sınırlar ve daha büyük alanlar görüntülenmek istendiğinde dezavantaj oluşturur.
- Metal restorasyonlar, braketler, implantlar ve kök kanal dolgu maddelerinin varlığında koyu bantlar şeklinde artefaktlar izlenmektedir,

- FOV büyüdüğünde saçılma arttığı için gürültü, netlikte azalma ve hasta dozunda artma olmaktadır,
- Görüntülerin değerlendirilmesi ve yorumlanabilmesi, anatomi ve radyoloji bilgisi gerektirir,
- Görüntünün düzenlenmesi ve yorumlanması daha uzun sürer [96, 106, 113, 116].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onay Bilgileri

Bu tez çalışması Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirmeye alınarak 2019/11 nolu kararıyla onaylanmıştır. Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür.

3.2. Hastalar

Çalışmaya, Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji, Gastroenteroloji ve Hematoloji Bölümü'nde Tip I GH tanısı ile izlenen 5 erkek, 11 kadın toplam 16 hasta dahil edilmiştir. Tanı anındaki biyokimyasal incelemeleri, karaciğer ve dalak büyüklükleri, kemik semptom ve bulguları ve DEXA tetkiklerini kapsayan temel incelemelerin yapılmış olduğu hastalar dentomaksillofasiyal klinik ve radyolojik incelemelerinin yapılması için Erciyes Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Bölümü'ne yönlendirilmiştir. Bu hastaların dentomaksillofasiyal bölgedeki değişimlerinin değerlendirilmesi ve başlangıçta kaydedilen hematolojik parametreler, visseral tutulum ve kemik tutulumu ile arasındaki ilişkinin incelenmesi planlanmıştır.

3.3. Hasta Grup Materyalleri

3.3.1. Dosya İncelemesi

Tip I GH tanısı konmuş hastaların ilk değerlendirme aşamasında elde edilen dosya kayıtları incelendi. Hastaların dosya kayıtlarından başvuru anındaki yaşları, yakınmaları, anne-baba akrabalık durumu, ailede benzer hastalık öyküsü ya da kardeş öyküsü, tanı anındaki fizik inceleme bulguları, hangi inceleme ile tanı aldıkları, GBA gen mutasyonları, GBA enzim aktivitesi, kemik semptomu varlığı ve kemik tutulumu

değerlendirmesi, splenektomi yapıp yapılmadığı, enzim replasman tedavisi başlama yaşı, tanı ve tedavi başlanması arasında geçen süre, toplam tedavi süresi, tedavi süresince aksama olup olmadığı kaydedildi. Hastaların tanı aldığı dönemdeki ağırlık ve boy değerleri kullanılarak beden kitle indeksi (BKİ) hesaplandı.

3.3.2. Semptom Ciddiyet Skoru

Hastaların tanı anındaki incelemelere göre semptom ciddiyet skorları hesaplandı. Semptom ciddiyet skoru (SSI), 1989 yılında tip I GH'nin fenotipik ekspresyonunu objektif olarak değerlendirebilmek için geliştirilmiştir [117]. Ardından 1992 yılında skorlama kriterleri değiştirilmiş ve tüm GH tiplerinde kullanılabilirliği mümkün olmuştur [31]. Biz çalışmamızda bu modifiye semptom ciddiyet skorunu kullandık. Tablo 2.1.'de semptom ciddiyet skorunun değerlendirilmesinde kullanılan kriterler ve skorları görülmektedir.

3.3.3. Tam Kan Sayımı

Hastaların tanı anında yapılan tam kan sayımı değerleri kaydedildi. Hemogloblin için normal değerler kadınlar için 12-16 gr/dl, erkekler için 14-18 gr/dl olarak kabul edildi. Trombosit değerleri $130 \times 10^3/\text{mm}^3$ altında ise trombositopeni, lökosit değerleri ise $4500/\text{mm}^3$ altında ise lökopeni olarak tanımlandı [31].

3.3.4. Biyokimyasal İncelemeler

Hastaların tanı anında yapılan biyokimyasal inceleme sonuçları elde edildi. Aspartat transaminaz (AST) (normal: <40 U/L), alanin aminotransferaz (ALT) (normal: <40 U/L), gama-glutamil transferaz (GGT) (normal: kadınlar için 6-42 U/L, erkekler için 10-71 U/L), alkalin fosfat (ALP) (normal: 35-105 U/L), TSH (normal: 0,27-4,20 $\mu\text{U/mL}$), glukoz (normal: 74-106 mg/dL), kreatinin (normal: kadınlar için 0,50-0,90 mg/dL, erkekler için 0,5-1,20 mg/dL), ferritin (normal: kadınlar için 15-150 ng/mL, erkekler için 30-400 ng/mL), vitamin B12 (normal: 197-771 pg/mL), kolesterol (normal: 70-200 mg/dL), LDL (normal: 100-130 mg/dL), HDL (normal: kadınlar için 35-55 mg/dL, erkekler için 45-65 mg/dL), trigliserit (normal: 40-160 mg/dL), total protein (normal: 6,4-8,3 g/dL), albumin (normal: 3,5-5,2 g/dL) ve Lyso düzeyleri (normal: 0-14 ng/ml) kaydedildi.

3.3.5. Organ Büyüklüklerinin Değerlendirilmesi

Hastaların ERT başlanmadan önce, tanı anındaki karaciğer ve dalak büyüklükleri fizik incelemede midklaviküler hatta kosta kenarını geçtiği uzunluk olarak kaydedilmişti. Objektif değerlendirme ise kontrastsız çekilen BT ile organ volümleri ölçümü yapılarak veya USG ile organ longitudinal uzunlukları ölçülerek yapılmıştı. Ultrason incelemeleri Logiq 200 PRO cihazı kullanılarak yapılmış ve kaydedilmişti. Yine aynı şekilde hastaların dosya kayıtlarından Tip I GH hastalarının hepatomegali, splenomegali, splenektomi geçirilme durumu ve organ büyümelerinin derecelerine dair bilgiler elde edildi.

3.3.6. Kemik Tutulumunun Değerlendirilmesi

Hastaların tanı anındaki kemik tutulumu değerlendirilmiş ve hastalar kemik ağrısı ve kemik krizi varlığı, varsa geçirdikleri ameliyatlara açısından sorgulanmıştı. Kemik tutulum değerlendirmesi kısıtlı sayıda hastada kemik iliği MRG incelemesi ile, tüm hastalarda DEXA (Hologic QDR 4500, Lunar 301518 General Electric) ile yapılmıştı. Kemik mineral dansitesi ölçümü DEXA ile lumbal 1-4. vertebralardan ve femurdan yapılmıştı. Hastaların dosya kayıtlarından elde edilen bu sonuçlar kaydedildi.

3.3.7. Akciğer-Kalp Tutulumunun Değerlendirilmesi

Hastaların tanı anında, tedavi öncesinde ve izlemlerinde akciğer tutulumu açısından semptom sorgulaması ve akciğer grafisi kontrolleri yapılmıştı. İzlemlerde yapılan HRCT ile akciğer tutulumu olup olmadığı detaylı olarak incelenmiş, ayrıca ekokardiyografi ile pulmoner hipertansiyon ve kapak tutulumları araştırılmıştı. Hastaların SSI skorları hesaplanırken elde edilen bu veriler kullanıldı.

3.4. Hastaların Klinik İncelemesi

Çalışmaya dahil edilmek üzere bölümümüze yönlendirilen tüm hastalar bu tezi gerçekleştiren araştırmacı tarafından muayene edildi. Hastaların intraoral ve ekstraoral muayeneleri gerçekleştirildi ve şu parametrelerin varlığı kaydedildi: Periodontal hastalık (gingivitis, kronik/agresiv periodontitis), temporomandibular eklem (TME) problemi (eklem sesi, eklem ağrısı, deviasyon ve defleksiyon), brüksizm, dişlerde çapraşıklık, okluzyon tipi, peteşi, sarımsı pigmentasyon ve patolojik kırık varlığı.

3.5. Kontrol Grubunun Oluşturulması

Kontrol grubu, hasta kayıtları geriye doğru taranarak herhangi bir sistemik hastalığı ya da sürekli kullandığı bir ilaç olmayan hastalar arasından seçilerek oluşturuldu. Kontrol grubuna dahil edilmeme kriterleri ise şu şekildeydi:

- Kemik metabolizmasını etkileyebilecek herhangi bir sistemik hastalığa sahip olmak
- Kemik metabolizmasını etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanmak
- Görüntülerin gerekli değerlendirme ve ölçümlerin yapılabilmesi açısından yeterli diagnostik kaliteye sahip olmaması
- 18 yaşından küçük olmak
- Maksillofasiyal bölgeyi içeren lezyon varlığı
- Maksillofasiyal bölgeyi içine alan ameliyat geçmişi

3.6. Panoramik Radyografi Protokolü

Tüm panoramik radyograflar aynı cihaz ile elde edildi (OP200 D; Instrumentarium Dental, Tuusula, Finlandiya; 66-85 kVp, 10–16 mA, 14.1-s ışınlama süresi) (Şekil 3.1.). Tüm hastalara aynı rutin protokol aynı radyoloji teknisyeni tarafından uygulandı. Hastalar omurga düz olacak şekile ünite içine yerleştirilerek, ısırma bloğu üst ve alt kesici dişler ile ısırtıldı ve çeneleri çene desteği ile sabitlendi. Işık hüzmesi işaretleri, orta-sagittal düzlem dikey olacak, Frankfurt düzlemi yere yatay olacak ve kanin ışığı üst lateral diş ile kanin arasında kalacak şekilde yerleştirildi. Kullanan panoramik cihazının magnifikasyon katsayısı 0,25'ti.

Çalışma ve kontrol gruplarına ait 32 panoramik film, rezolüsyonu 5.5 LP/mm olan 2976 x 1536 piksel boyutunda Tagged Image File Format (TIFF) dosyaları olarak çalışma bilgisayarına kaydedildi. (Dell Precision T5400 workstation (Dell, Teksas, ABD).



Şekil 3.1. OP200 D; Instrumentarium Dental.

Bütün panoramik radyograflarda aşağıda belirtilen parametreler değerlendirildi: Generalize rarefaksiyon, genişlemiş kemik iliği boşlukları, psödokistik/ radyolusent (RL) lezyonlar, kök rezorbsiyonu, diş deplasmanı, anatomik yapıların silikleşmesi (1.lamina dura (LD), 2.mandibular kanalın (MK) kortikal sınırları ve 3.maksiller sinus (MS) duvarları), periodontal ligament (PDL) aralığında genişleme, mandibular kanalın inferiora deplasmanı, diş sürmesinde gecikme, MS opasifikasyonu, yumuşak doku kasifikasyonu, temporomandibular eklem (TME) tutulumu, endosteal skalloping, kortikal incelme, sklerozis/radyoopak (RO) alanlar.

3.7. Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi Protokolü

Çalışmaya dahil edilen bireylerin KIBT görüntüleri New Tom 5G CBCT cihazıyla (FP, Quantitative Radiology, Verona, Italy) elde edildi (Şekil 3.2.). Tüm görüntüler 110 kV ve 3-5 mA, 0.25 mm voksel boyutu, 18x16 cm FOV, 0.25 mm kesit kalınlığı ve 5.4 s ekspozur süresi parametrelerine sahipti. KIBT görüntüleri, bir Dell Precision T5400 iş istasyonunda (Dell, Round Rock, TX, USA), NNT yazılımı kullanılarak (NNT software, version 3.0; NewTom, Verona, Italy), karanlık bir odada 1280 × 1024 piksel çözünürlüğe sahip 32 inç Dell LCD ekranda analiz edildi.



Şekil 3.2. New Tom 5G KIBT cihazı.

3.7.1. KIBT Görüntülerinde Değerlendirilen Kriterler

KIBT görüntülerinde aşağıda belirtilen parametreler değerlendirildi: Generalize rarefaksiyon, genişlemiş kemik iliği boşlukları, psödokistik/RL lezyonlar, kök rezorbsiyonu, diş deplasmanı, anatomik yapıların silikleşmesi (1. LD, 2. MK'nin kortikal sınırları ve 3. MS duvarları), PDL aralığında genişleme, mandibular kanalın inferiora deplasmanı, diş sürmesinde gecikme, paranasal sinüslerin (PNS) tutulumu (1. Maksiller sinüs (MS), 2. Etmoid sinüs (ES), 3. Sfenoid sinüs (SS), 4. Frontal sinüs (FS), yumuşak doku kasifikasyonu, TME tutulumu, servikal vertebraların tutulumu, endosteal skalloping, kortikal incelme, sklerozis/RO alanlar.

Çalışmadaki tüm incelemeler Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalında uzmanlık eğitime devam eden, yaklaşık 2 yıllık KIBT tecrübesi olan iki araştırmacı tarafından yapıldı. Gözlemci içi uyumu belirlemek için değerlendirmelerin %20'si birinci değerlendirme bittikten 1 ay sonra tekrarlandı.

3.7.2. KIBT Görüntülerinde Ölçümlerin Yapılacağı Kesitlerin Hazırlanması:

Fraktal boyut analizi (FBA) ve gri skala değerlerinin (GSD) hesaplanması için aynı bölgeler kullanıldı. Maksilla anterior trabeküler kemik, mandibula anterior trabeküler kemik, foremen mentale anterioru mandibular trabeküler kemik, foremen mentale posterioru mandibular trabeküler kemik, foremen mentale posterioru mandibular kortikal kemik ve kondil başı trabeküler kemik olmak üzere toplamda 6 ilgili alan (İA) belirlendi. İlgili alanlar, ilgili alan 5 dışında kortikal kemik, nörovasküler kanallar ve lamina dura gibi yapıları içermemekteydi. Her bir ilgili alan, standardize edilebilmesi açısından aşağıdaki kriterlere göre seçildi (Şekil 3.3.):

Bölge 1: Maksiller anterior bölgede, orta hatta yakın, ön keser diş köklerinin yukarısında ve nazal kavite tabanının kortikal sınırlarının aşağısında, köklerin neredeyse tamamen kaybolduğu sagittal kesitte, insiziv kanalın anteriorundaki trabeküler kemik.

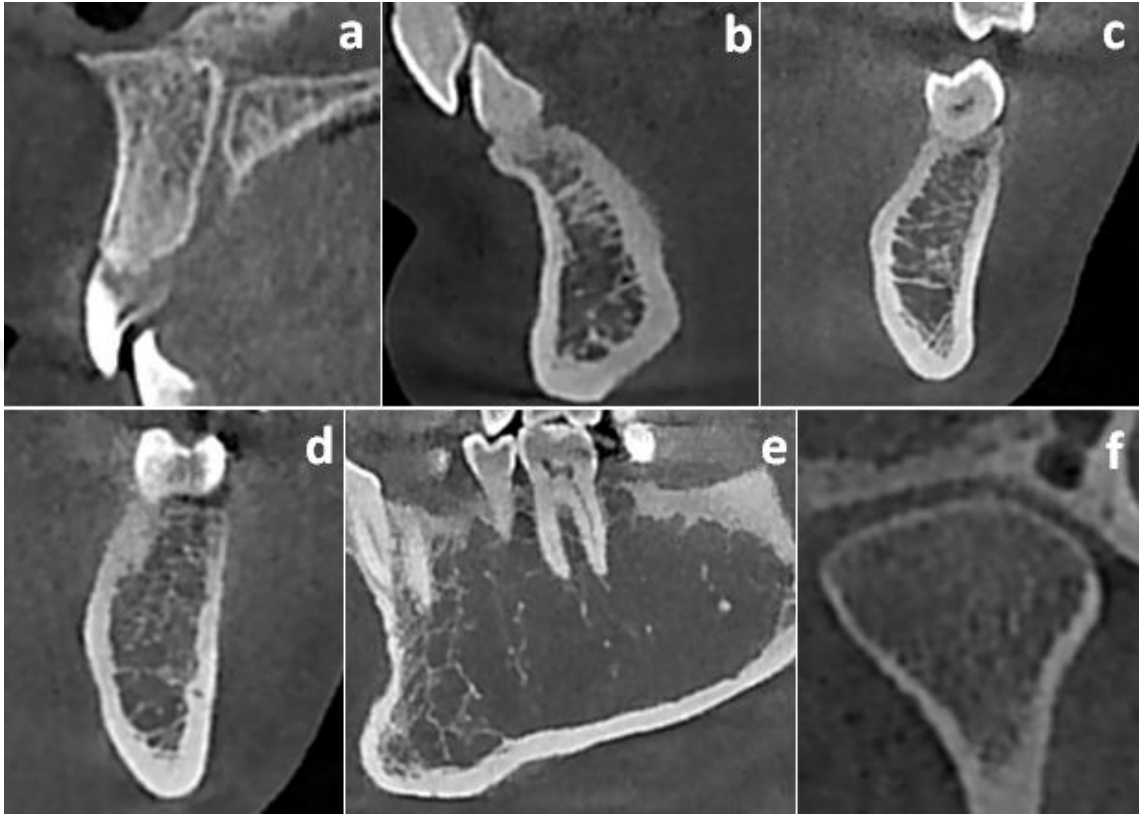
Bölge 2: Mandibula anterior bölgede, orta hatta sagittal kesitte lingual foremenin en net izlendiği kesitte, aksiyal ve koronal düzlemlerde düzeltme yapılarak, mandibular keser dişlerin köklerinin tamamen kaybolduğu sağ ve sol parasagittal kesitlerdeki trabeküler kemik.

Bölge 3: Aksiyal ve koronal düzlemlerde foremen mentalenin giriş yerinin en net izlendiği kesitin belirlenmesinden sonra, mandibular dişlerin tamamen kaybolduğu aksiyal kesitlerde foremen mentalenin anteriorunda, koronal ve sagittal kesitlerde düzeltme yapılarak, parakoronal kesitlerde diş köklerinin apikalindeki trabeküler kemik.

Bölge 4: Aksiyal ve koronal düzlemlerde foremen mentalenin giriş yerinin en net izlendiği kesitin belirlenmesinden sonra, aksiyal olarak ayarlanmış mandibular premolar-molar diş köklerinin apikalinde, foremen mentalenin posteriorunda, ikinci premolar ve birinci molar dişler arası bölgede, parakoronal kesitte inferior alveolar kanalın yukarısında ve diş köklerinin aşağısında izlenen trabeküler kemik.

Bölge 5: Aksiyal ve koronal düzlemlerde foremen mentalenin giriş yerinin en net izlendiği kesitin belirlenmesinden sonra, foremen mentalenin posteriorundaki kesitlerde, sagittal düzlemde foremen mentale distali ile birinci moların mezial kökü arasındaki mandibular kortikal kemik.

Bölge 6: Aksiyal planda ayarlanmış kondil başlarının koronal düzlemde en geniş olduğu kesit üzerinde, kondilin artiküler yüzeyi ile kondil boynunun daralım gösterdiği bölge arasındaki trabeküler kemik.



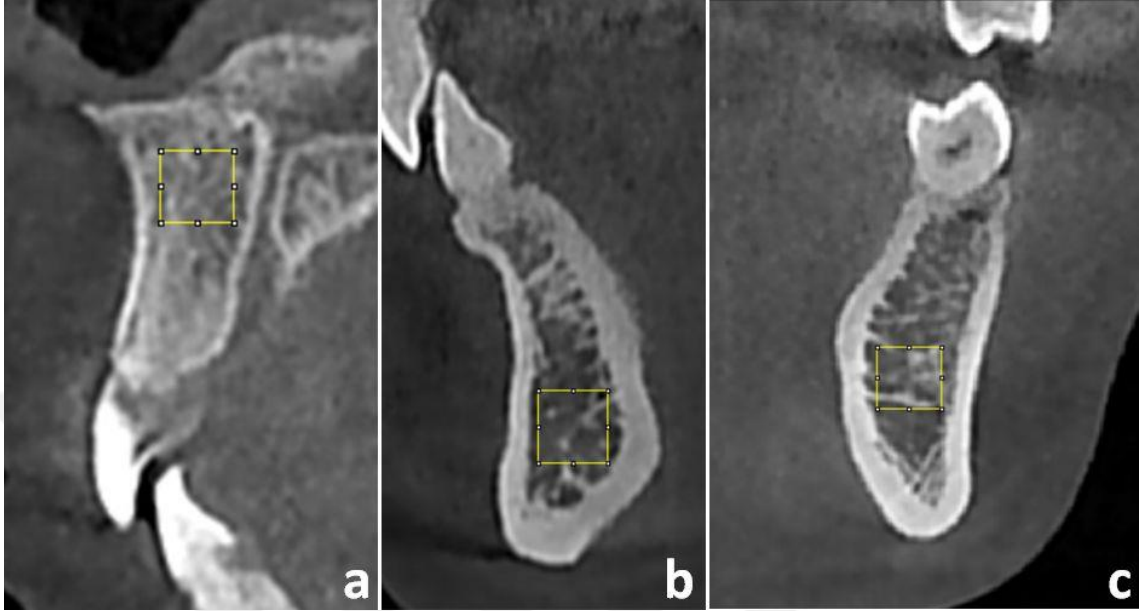
Şekil 3.3. Analizlerin yapılacağı bölgelerde KIBT kesitlerinin hazırlanması. a: maksilla anterior bölge; b: mandibula anterior bölge; c: foremen mentale anterioru mandibular bölge; d: foremen mentale posterioru mandibular bölge; e: foremen mentale posterioru mandibular kortikal bölge; f: kondil başı.

3.7.3. Fraktal Boyut Analizi

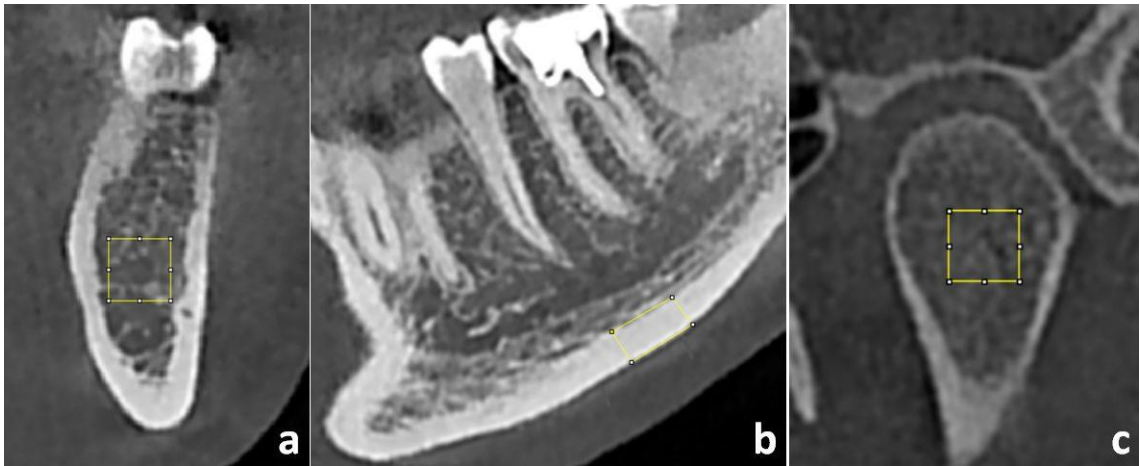
Fraktal analiz White ve Rudolph [118] tarafından önerilen kutu sayma yöntemi ile yapıldı. İnceleme 32 inçlik bir Dell likit kristal ekran (LCD) ekran üzerinde ImageJ v1.52 (NIH, Bethesda, MD, ABD) (<https://imagej.nih.gov/ij/download.html> adresinden ücretsiz indirilebilir) programı ile incelendi.

Bölge 1 dışında yukarıda anlatılan tüm bölgelerde KIBT görüntülerinin sağ ve sol tarafından olacak şekilde bilateral ilgili alanlar seçildi. FBA için seçilen bölgelerde kesit kalınlığı 1mm olarak ayarlandı. Çalışma ve kontrol grubuna ait tüm görüntülerde İA1,

İA2, İA3, İA4 ve İA6 için 64x64 piksel boyutunda eşit İA seçimi yapıldı. İA5 için 45x90 piksel boyutunda bir ilgili alan seçildi (Şekil 3.4. ve Şekil 3.5).



Şekil 3.4. İlgili alanların seçimi. a: İA1, maksilla anterior trabeküler kemik; b: İA2, mandibula anterior trabeküler kemik; c: İA3, foremen mentale anterioru mandibular trabeküler kemik.

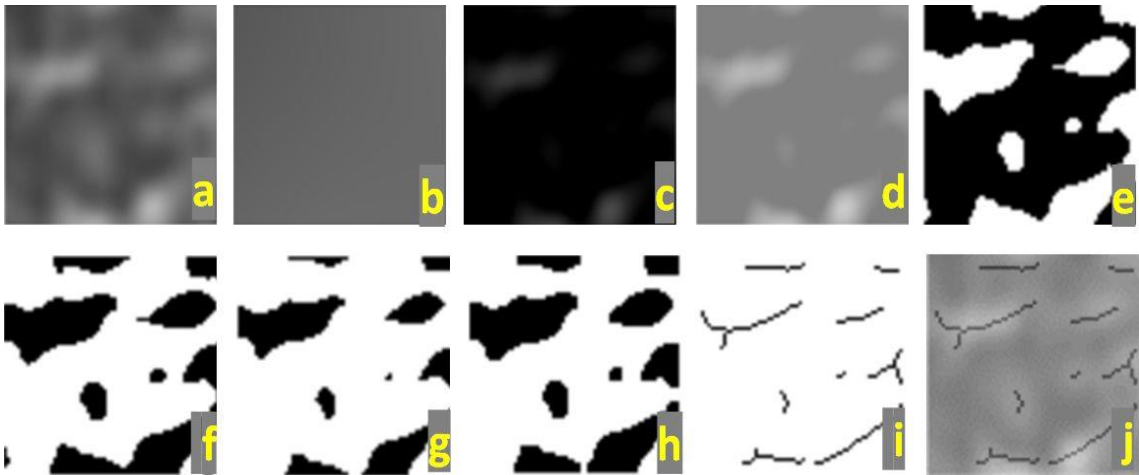


Şekil 3.5. İlgili alanların seçimi. a: İA4, foremen mentale posterioru mandibular trabeküler kemik; b: İA5, foremen mentale posterioru mandibular kortikal kemik; c: İA6, kondil başı trabeküler kemik.

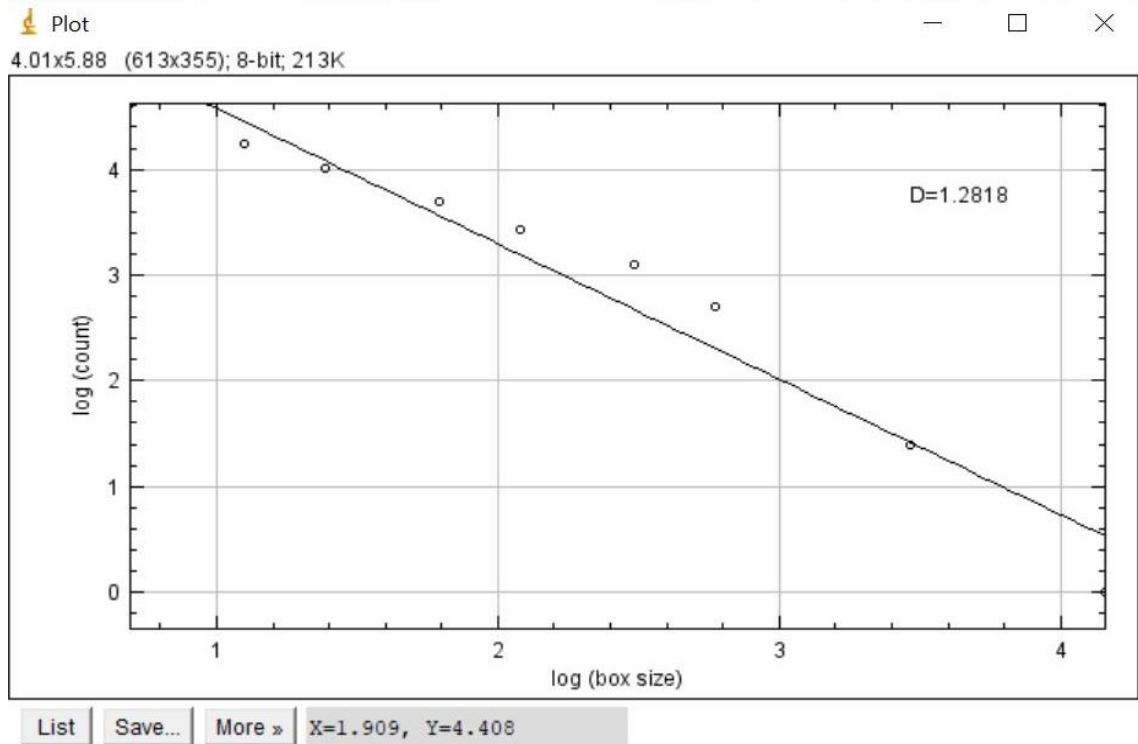
Fraktal analiz işlemi basamakları:

- İlgili alan seçildi.
- Seçilen ilgili alan kopyalandı.

- Kopyalanmış görüntü, yoğunluk düzeltme adımı olarak Gauss filtresi (35 sigma) ile bulanıklaştırıldı. Böylece, nesnenin değişken kalınlığı, örtüşen yumuşak dokuların varlığı nedeniyle oluşan parlaklıktaki büyük ölçekli değişiklikler ortadan kaldırıldı. Sadece büyük ölçekli yoğunluk farkları korundu.
- Bulanıklaştırılmış görüntü, orijinal görüntüden çıkartıldı (subtraksiyon).
- 128 gri piksel değeri, her bir piksel konumuna eklendi ve görüntüdeki belirli kısımların, trabekül ve kemik iliği gibi farklı parlaklık seviyelerine sahip spesifik özellikleri yansıttığı bir görüntü oluşturuldu. Bu aşama ile görüntünün başlangıç parlaklık derecesinden bağımsız olarak, eşik değeri 128 olarak belirlendi.
- Daha sonra görüntü 128 parlaklık eşik değeri ile binarize edilerek sadece siyah ve beyaz alanlardan oluşan yeni bir görüntü elde edildi. Bu adımla görüntü kemik iliği ve trabekülleri temsil eden parçalara ayrıldı.
- Oluşturulan görüntü aşındırıldı (erozyon) böylece gürültü (noise) azaltıldı.
- Görüntü dilatasyon ile genişletildi, böylelikle yapılar daha belirgin hale geldi.
- Programın 'invert' seçeneği ile trabeküler kemiği temsil eden alanlar beyazdan siyaha, kemik iliği boşluklarını temsil eden alanlar siyahtan beyaza çevrildi.
- Son olarak elde edilen görüntü iskeletleştirildi. Bu süreç, yapıların tek bir piksel çizgisi kalana dek aşındırılmasını içermektedir.
- Yazılımın fraktal kutu sayma algoritması ile görüntü 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 32 ve 64 piksel boyutlu karelere bölündü. Trabekülleri içeren kareler ve toplam kare sayısı, her farklı boyuttaki kare için hesaplandı. Elde edilen değerlerin logaritmik ölçek grafiği çizildi. Grafik üzerinde beliren noktalara hizalanan çizginin eğimi fraktal boyut değerini vermektedir. (Şekil 3.6. ve Şekil 3.7.).



Şekil 3.6. Fraktal boyut analizinin ilgili alana uygulanması. a: ilgili alan; b: bulanıklaştırma; c: Subtraksiyon; d: 128 gri değer eklenmesi; e: Binarizasyon; f: Tersine çevirme; g: Erozyon; h: Dilatasyon; i: İskeletleştirme; j: İlk görüntü ile iskeletleştirilmiş görüntünün üst üste bindirilmesi.

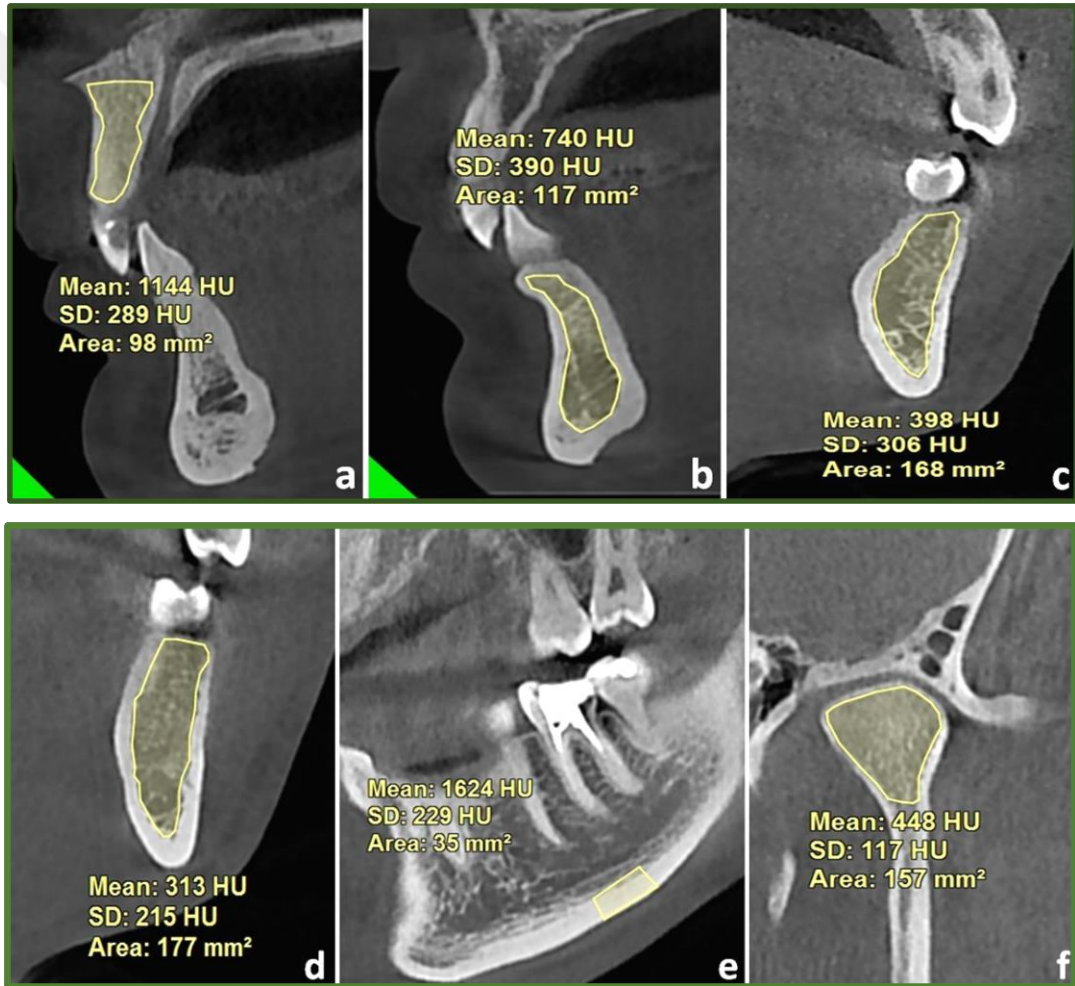


Şekil 3.7. Elde edilen değerlerin logaritmik ölçek grafiği. Doğrunun eğimi FB değerini vermektedir.

İstatiksel analizler için her bir ilgili alanın sağ ve sol taraftaki fraktal boyut ölçümlerinin ortalaması kullanıldı.

3.7.4. Gri Skala Değerlerinin Hesaplanması

Bölgelerin seçilmesinden sonra, NNT yazılım programında yukarıda bahsedilen bölgelerde trabeküler kemikleri içene alacak şekilde kortikal tabakanın trabeküler yapı ile komşu olduğu sınırı takip eden bir çizgi ile trabeküler tabakaya ait pencereler ilgili alan olacak şekilde planimetrik olarak çizildi [119]. Ardından yazılım, seçilen İA'lar için ortalama gri değerleri otomatik olarak hesapladı. Seçilen ilgili alanlarda, trabeküler kemiğin ortalama gri değerleri, minimum ve maksimum gri değerler ile birlikte standard deviasyon değerleri de elde edilerek kaydedildi (Şekil 3.8.).



Şekil 3.8. İlgili bölgelerde planimetrik çizimler yapılarak gri skala değerlerinin hesaplanması. a: İA1, maksilla anteriordaki trabeküler kemiğin gri değerleri; b: İA2, mandibula anteriordaki trabeküler kemiğin gri değerleri; c: İA3, foremen mentale anteriorundaki mandibular trabeküler kemiğin gri değerleri; d: İA4, foremen mentale posteriorundaki mandibular trabeküler kemiğin gri değerleri; e: İA5, foremen mentale posteriorundaki mandibular kortikal kemiğin gri değerleri; f: İA6, kondil başındaki trabeküler kemiğin gri değerleri.

3.7.5. KIBT Kesitlerinde Radyomorfometrik İndeksler

- **KIBT-Mİ (KIBT mental indeks):** Mandibulanın inferior kortikal kalınlığıdır (MKK). Aksiyal ve koronal kesitlerde foremen mentalenin en net izlendiği kesitlerde, aksiyalde mandibular bukkal kortikal kemiğe teğet geçecek şekilde bir çizgi çizildi. Buna dik olan çizgi foremen mentalenin merkezinden geçecek şekilde ayarlandı. Daha sonra bukkal kortikal kemiğe teğet olan çizgi, anterior-posterior olarak mandibula gövdesinin tam ortasından geçecek şekilde hizalandı. Bu kriterlere göre kesit hazırlandıktan sonra koronal kesitte mandibula tabanına teğet geçen çizgiye dik olacak şekilde inferior korteks kalınlığı ölçüldü (Şekil 3.9.).
- **KIBTİ(S)= KIBT mandibular indeks (superior):** KIBT-MI ölçülürken bahsedilen kriterlere göre kesit hazırlandıktan sonra, foremen mentalenin süperior marjiniinden mandibulanın inferior sınırına teğet çizilen çizgi arasında kalan mesafe ölçüldü. Inferior kortikal kalınlığın bu mesafeye oranı KIBTI(S) değerini verdi (Şekil 3.9.).
- **KIBTİ(I)= KIBT mandibular indeks (inferior):** KIBT-MI ölçülürken bahsedilen kriterlere göre kesit hazırlandıktan sonra, foremen mentalenin inferior marjiniinden mandibulanın inferior sınırına teğet çizilen çizgi arasında kalan mesafe ölçüldü. Inferior kortikal kalınlığın bu mesafeye oranı KIBTI(I) değerini verdi (Şekil 3.9.).



Şekil 3.9. MKK: mandibular kortikal kalınlık; S: foremen mentalenin süperior marjiniinden mandibulanın inferior sınırına teğet çizilen çizgi arasında kalan mesafe; I: foremen mentalenin inferior marjiniinden mandibulanın inferior sınırına teğet çizilen çizgi arasında kalan mesafe. $KIBT-Mİ=MKK$; $KIBTİ(S)=MKK/S$; $KIBTİ(I)=MKK/I$

MKK, KIBTİ(S) ve KIBTİ(İ) ölçümleri KIBT görüntüleri üzerinde hem sağ hem de sol tarafta olacak şekilde bilateral yapıldı, istatistiksel analiz için her iki ölçümün ortalaması kullanıldı.

- **KIBT-Kİ= KIBT Mandibular Kortikal İndeks:** Inferior mandibular korteksin tipini tanımlar (Şekil 3.10.):

Tip 1: Korteksin endosteal kenarı, mandibulanın her iki tarafında da düz ve sağlamdır.

Tip 2: Korteksin endosteal kenarında rezorbsiyon kavimleri (yarım ay defektleri) izlenir ya da 1-2 katman arası endosteal kortikal kalıntılar izlenir.

Tip 3: Korteks çok sayıda endosteal kalıntılar gösterir ve açıkça pöröz yapıdadır [120].



Şekil 3.10. KIBT görüntülerinde inferior mandibular korteksin sınıflandırılması. a: Tip 1 kortikal kemik; b: Tip 2 kortikal kemik; c: Tip 3 kortikal kemik.

Bilateral olarak mental foramenin distal kısmında kalan inferior kortikal kemik görsel olarak incelendi. Sınıflama yukarıda belirtilen özelliklere göre yapıldı.

Kontrol ve çalışma grupları ilgili alanların fraktal boyut değerleri (FB1, FB2, FB3, FB4, FB5 ve FB6), gri skala değerleri (GS1, GS2, GS3, GS4, GS5 ve GS6) ve radyomorfometrik indeksler (MKK, KIBTİ(S), KIBTİ(İ) ve KIBT-Kİ) açısından karşılaştırıldı.

3.8. İstatistiksel Değerlendirme

Veriler Microsoft Office Excel (Microsoft Corporation, Albuquerque, NM) dosyasına girilmiş ve IBM SPSS.23 programına aktararak istatistiksel analizlerle

değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizlere geçmeden önce veri giriş hatasının olmaması ve parametrelerin beklenen aralıkta olup olmadığı ile ilgili kontroller yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin normallik varsayımları çarpıklık ve basıklık (Skewness ve Kurtosis) katsayıları, Shapiro-Wilk testi ve Histogram ile incelenmiştir.

Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan ve sıra ortalaması, kategorik değişkenlerin tanımlanmasında ise frekans (n) ve yüzde (%) değerleri verilmiştir. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin iki düzeyli değişkenlerle karşılaştırılmasında Mann-Whitney testi, üç veya üzeri düzeyli karşılaştırmalarda ise Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare/Fisher exact analizi ile, sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler ise Spearman (Spearman's rho) korelasyon analizi ile incelenmiştir. Farklı zamanlarda elde edilen ölçümler arası tutarlılık ile gözlemciler arası iç tutarlılığının belirlenmesi amacıyla Spearman korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. Bütün analizlerde anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ değeri kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Başlangıç Bilgilerine Ait Sosyodemografik ve Medikal Özellikler

Yapılan Shapiro-Wilk testine göre çalışma grubunda yer alan hastaların bazı yaş ve Dexa bulguları normal dağılırken bazı bulguların normal dağılmadığı görüldü (Tablo 4.1). Hasta grubundaki örneklem sayısının 50'nin altında olması ve bazı parametrelerin normal dağılmadığının saptanması nedeniyle parametrik olmayan analizler kullanıldı.

Tablo 4.1. Çalışma Grubundaki Hastaların Yaş ve Dexa Bulgularına Ait Normallik Testi Sonuçları

	İstatistik	p
Başlangıç yaşı	,936	,304
Tanı aldıkları yaş	,951	,502
ERT'ye başlanan yaş	,930	,248
Tedavi süresi (ay)	,860	,019
BKİ	,947	,445
DEXA		
L1 Z SKOR	,839	,010
L2 Z SKOR	,884	,045
L3 Z SKOR	,900	,081
L4 Z SKOR	,859	,019
L total Z SKOR	,839	,009
L1 BMD (g/cm2)	,753	,001
L2 BMD	,831	,007
L3 BMD	,885	,047
L4 BMD	,850	,014
Ltotal BMD	,820	,005
Neck Z sk	,965	,783
Troch Z sk	,904	,111
Inter Z sk	,956	,627
Total Z sk	,966	,793
Wards Z sk	,988	,998
Neck BMD (g/cm2)	,954	,594
Troch BMD	,965	,777
Inter BMD	,930	,270
Total BMD	,967	,811
Wards BMD	,917	,174

Shapiro-Wilk testi; $p < 0,05$ normal dağılım yok

Çalışma grubundaki hastaların bazı laboratuvar bulguları normal dağılırken bazı bulguların ise normal dağılmadığı görüldü (Tablo 4.2). Hasta grubundaki örneklem sayısının 50'nin altında olması ve bazı parametrelerin normal dağılmadığının saptanması nedeniyle parametrik olmayan analizler kullanıldı.

Tablo 4.2. Çalışma Grubundaki Laboratuvar Bulgularına Ait Normallik Testi Sonuçları

	İstatistik	p
Lökosit	,737	,000
Hemoglobin	,957	,608
Trombosit	,889	,054
Glukoz	,927	,215
Kreatinin	,960	,664
AST	,869	,027
ALT	,972	,876
GGT	,817	,005
ALP	,961	,680
TSH	,819	,005
Ferritin	,743	,001
Vitamin B-12	,700	,000
Kolesterol	,994	1,000
LDL	,924	,199
HDL	,886	,048
Trigliserit	,977	,935
Total protein	,961	,681
Albumin	,855	,016
Lyso Düzeyi	,911	,399

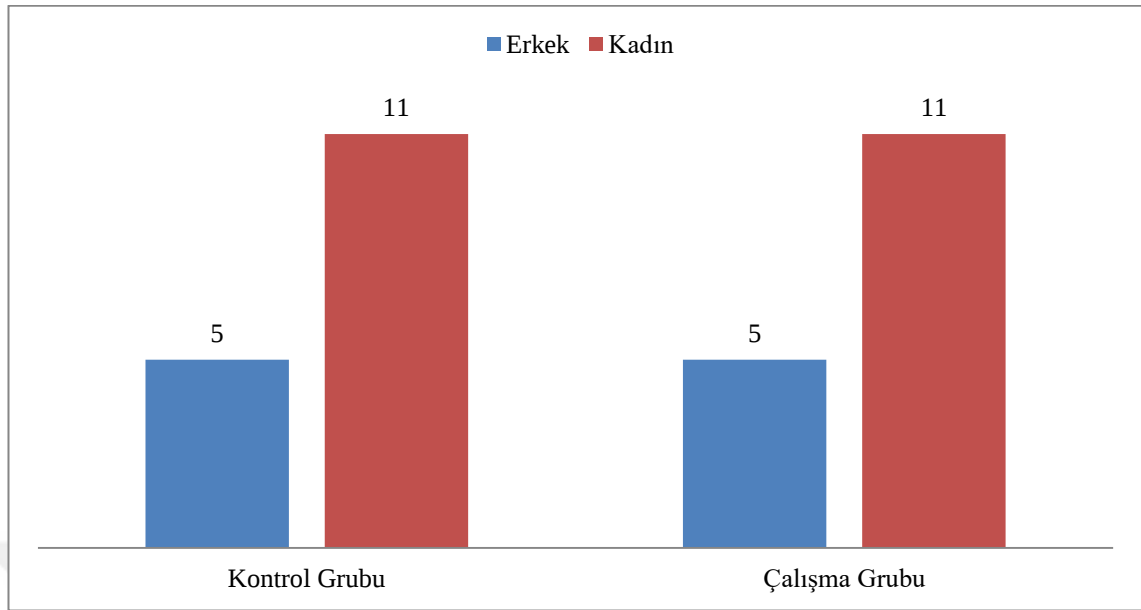
Shapiro-Wilk testi; $p < 0,05$ normal dağılım yok

Tablo 4.3'te gösterildiği gibi kontrol ve çalışma grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > ,05$). Ayrıca kontrol ve çalışma grupları arasında cinsiyet dağılımı Şekil 4.1'de de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Kontrol ve Çalışma gruplarının cinsiyet dağılımı

		Kontrol n (%)	Çalışma n (%)	p
Cinsiyet	Erkek	5(31,3)	5(31,3)	,648
	Kadın	11(66,8)	11(66,8)	

Fisher's exact test



Şekil 4.1. Kontrol ve Çalışma Grubuna Göre Cinsiyet Dağılımı

Tablo 4.4’ de gösterildiği gibi, kontrol ve çalışma grupları ile kadın ve erkekler yaş açısından anlamlı olarak birbirinden farklı değildir ($p>,05$).

Tablo 4.4. Kontrol ve çalışma gruplarının yaş için karşılaştırılması

	Kontrol			Çalışma			p
	Ort.	Medyan	Sıra Ort.	Ort.	Medyan	Sıra Ort.	,678
Yaş	34,63	34,5	17,19	34,56	31,0	15,81	
	Kadın			Erkek			
Yaş	36,09	34,00	17,75	31,30	32,00	13,75	,263

Mann Whitney test

Çalışma Grubundaki Hastaların Başlangıç Bilgilerinin Dağılımı

Çalışma grubuna dâhil edilen 16 hastanın %50’sinde anne-baba akrabalık durumu, %81,3’ünde kardeş öyküsü vardı. Başvuru yakınmasına göre dağılım incelendiğinde %43,8 ile en fazla başvuru şekli taramaydı ve hastaların %56,3’ü beden kitle indeksine göre normaldi. GBA gen aktiveteleri incelendiğinde ise bütün hastalar (%100) anormal gruptaydı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Çalışma Grubundaki Hastaların Başlangıç Bilgilerinin Dağılımı

	n (%)
Anne-baba akrabalık durumu	
Yok	8(50,0)
Var	8(50,0)
Kardeş öyküsü	
Yok	3(18,8)
Var	13(81,3)
Başvuru yakınması	
Yorgunluk halsizlik, kemik Ağrısı	1(6,3)
Terleme nedeniyle başvuran hastanın kc dalak büyüklüğü olması üzerine	1(6,3)
Tarama	7(43,8)
Osteoporoz	1(6,3)
Karın ve Kemik Ağrısı	1(6,3)
Karın Ağrısı, halsizlik	2(12,5)
Karın Ağrısı	1(6,3)
Dalak büyüklüğü	2(12,5)
Beden Kitle İndeksi	
Zayıf	2(12,5)
Normal kilolu	9(56,3)
Fazla kilolu	5(31,3)
GBA gen aktivitesi	
Anormal	16(100)
Normal	0(0)

Kemik tutulumu ile ilgili bulgular

Çalışma grubuna dâhil edilen 16 hastanın %56,3'ünde lumbal vertebralarda osteopeni, %81,3'ünde femurda osteopeni, %62,5'inde subjektif kemik bulgularında hafif aralıklı ağrı ve son olarak sadece %6,3'ünde post-travmatik kırık vardı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Kemik tutulumu ile ilgili bulguların dağılımı

	n (%)
Lumbal vertebra	
Normal	2(12,5)
Osteopeni	9 (56,3)
Osteoporoz	5 (31,3)
Femur	
Normal	1 (6,3)
Osteopeni	13 (81,3)
Osteoporoz	1 (6,3)
DEXA yapılamadı ayak protezi	1 (6,3)
Sübjektif kemik bulguları	
Yok	1 (6,3)
Hafif aralıklı ağrı	10 (62,5)
Kronik ağrı	5 (31,3)
Kırık	
Yok	15 (93,8)
Post-travmatik kırık var	1 (6,3)

Laboratuvar Testleri Sonuçlarının Dağılımı

Tablo 4.7’de gösterildiği gibi çalışma grubundaki toplam 16 hastanın %43,8’inin lökosit değerleri normal, %62,5’inin hemoglobin değerleri normal, %50’sinin trombosit değerleri normal, %100’ünün glukoz değerleri normal, %87,5’inin kreatinin değerleri normal, tamamında (%100) AST, ALT ve GGT değerleri normaldi.

Toplam 16 hastanın, %93,8’inin ALP değerleri normal, %87,5’inin TSH değerleri normal, %75’inin ferritin ve VitB12 değerleri normal, %93,8’inin kolesterol değerleri normal, %81,3’ünün LDL değerleri normalden düşük, %43,8’inin HDL değerleri normalden düşüktü.

Son olarak, %56,3’ünün trigliserit değerleri normal, %93,8’inin Total protein ve albümin değerleri normal ve %56,3 hastanın Lyso düzeyi ölçülmemiştir ve ölçülen 7 hastanın ise Lyso düzeyi normalden yüksekti. Ayrıca, laboratuvar testleri sonuçlarının ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 4.8’de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Laboratuvar Testleri Sonuçlarının Dağılımı

	n (%)
Lökosit	
Normalden düşük	6 (37,5)
Normal	7 (43,8)
Normalden yüksek	3 (18,8)
Hemoglobin	
Normalden düşük	6 (37,5)
Normal	10 (62,5)
Trombosit	
Normalden düşük	6 (37,5)
Normal	8 (50,0)
Normalden yüksek	2 (12,5)
Glukoz	
Normal	16 (100)
Kreatinin	
Normalden düşük	2 (12,5)
Normal	14 (87,5)
AST	
Normal	16 (100)
ALT	
Normal	16 (100)
GGT	
Normal	16 (100)

Tablo 4.7. Laboratuvar Testleri Sonuçlarının Dağılımı (devamı)

ALP	
Normal	15 (93,8)
Normalden yüksek	1 (6,3)
TSH	
Normal	14 (87,5)
Normalden yüksek	2 (12,5)
Ferritin	
Normal	12 (75,0)
Normalden yüksek	4 (25,0)
VitB12	
Normalden düşük	2 (12,5)
Normal	12 (75,0)
Normalden yüksek	2 (12,5)
Kolesterol	
Normal	15 (93,8)
Normalden yüksek	1 (6,3)
LDL	
Normalden düşük	13 (81,3)
Normal	3 (18,8)
HDL	
Normalden düşük	7 (43,8)
Normal	5 (31,3)
Normalden yüksek	4 (25,0)
Trigliserit	
Normal	9 (56,3)
Normalden yüksek	7 (43,8)
Total protein	
Normalden düşük	1 (6,3)
Normal	15 (93,8)
Albumin	
Normalden düşük	1 (6,3)
Normal	15 (93,8)
Lyso Düzeyi	
Normalden yüksek	7 (43,8)
Değerlendirme yok	9 (56,3)

Tablo 4.8. Laboratuvar Testleri Sonuçlarının Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

	Ortalama	Standart Sapma
Lökosit	7,23	5,86
Hemoglobin	13,81	3,10
Trombosit	225,63	175,30
Glukoz	96,19	6,41
Kreatinin	,61	,11
AST	18,88	5,82
ALT	16,25	5,48
GGT	25,88	14,57
ALP	77,31	16,16
TSH	2,57	1,50
Ferritin	212,17	272,74
VitB12	460,94	351,66
Kolesterol	142,88	36,71
LDL	68,63	29,28
HDL	43,81	18,98
Trigliserit	154,88	63,47
Total protein	7,41	,59
Albumin	4,61	,45
Lyso Düzeyi	651,86	416,00

Visseral Tutulum Dağılımı

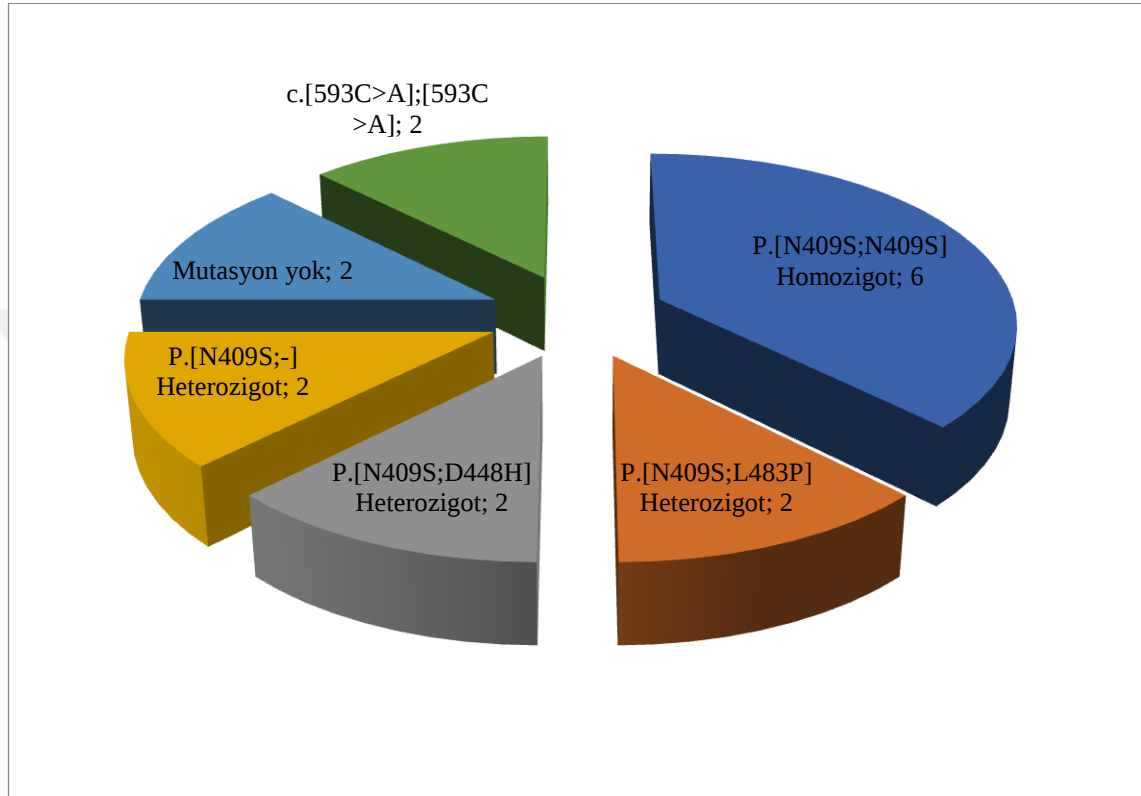
Çalışma grubundaki hastaların visseral tutulumuna ait özelliklerin dağılımı Tablo 4.10'da gösterilmiştir. Tablo 4,9'da gösterildiği gibi, 16 hastanın %43,8'inde hepatomegali, %50'sinde splenomegali mevcuttu. %81,3'ünde splenektomi yapılmamıştı ve %93,8'inde SSI (septom ciddiye indeksi) hafif hastalıktı.

Tablo 4.9. Visseral Tutulum Dağılımı

	n (%)
Hepatomegali	
Normal	9 (56,3)
Anormal	7 (43,8)
Hepatomegali Derecesi	
Normal	9 (56,3)
Hafif	2 (12,5)
Orta	5 (31,3)
Splenomegali	
Normal	5 (31,3)
Anormal	8 (50,0)
Opere	3 (18,8)
Splenomegali Derecesi	
Normal	5 (31,3)
Hafif	8 (50,0)
Ciddi	3 (18,8)
Splenektomi	
Yok	13(81,3)
Var	3 (18,8)
SSI	
Hafif hastalık	15 (93,8)
Orta şiddetli hastalık	1 (6,3)

GBA Gen mutasyonlarına Göre Dağılımı

Şekil 4.2’de gösterildiği gibi en fazla görülen gen mutasyonu 6 hasta ile ‘P.[N409S;N409S] Homozigot’tu.



Şekil 4.2. Çalışma Grubundaki Hastaların GBA Gen mutasyonlarına Göre Dağılımı

Oral Klinik Bulguların Dağılımı

Tablo 4.10’da gösterildiği gibi çalışma grubundaki hastaların oral klinik bulguları incelendiğinde hastaların %62,5’i periodontal hastalık olarak gingivitisti. Hastaların %37,5’inde TME’de ses şikâyeti vardı, %25’inde ağrı vardı, %31,3’inde deviasyon vardı, %6,3’ünde defleksiyon vardı, %18,8’inde bruksizm vardı, %12,5’inde çapraşıklık vardı ve son olarak %87,5’inin okluzyonu sağ sınıf 1-sol sınıf 1 kapanıştı.

Tablo 4.10. Oral Klinik Bulguların Dağılımı

	n (%)
Periodontal hastalık	
Yok	2 (12,5)
Gingivitis	10 (62,5)
Kronik perodontitis	4 (25,0)
TME Problemi	
Ses	
Yok	10 (62,5)
Var	6 (37,5)
Ağrı	
Yok	12 (75,0)
Var	4 (25,0)
Deviasyon	
Yok	11 (68,8)
Var	5 (31,3)
Defleksiyon	
Yok	15 (93,8)
Var	1 (6,3)
Bruksizm	
Yok	13 (81,3)
Var	3 (18,8)
Çapraşıklık	
Yok	14 (87,5)
Dişsiz	2 (12,5)
Okluzyon	
Sağ sınıf 1-sol sınıf 1 kapanış	14 (87,5)
Sağ sınıf 2-sol sınıf 1 kapanış	2 (12,5)

Kontrol ve Çalışma Grubundaki Hastalarda Panoramik Bulguların Karşılaştırılması

Çalışma ve kontrol grupları arasında ‘Generalize rarefaksiyon’ açısından anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p=,001$). Kontrol grubunda ‘Generalize rarefaksiyon’ bulunmazken (%0), çalışma grubunda %56,3 oranındaydı.

Çalışma ve kontrol grupları arasında ‘Genişlemiş kemik iliği boşlukları’ açısından anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p=,001$). Kontrol grubunda ‘Genişlemiş kemik iliği boşlukları’ olma oranı (%6,3) çalışma grubuna göre (%62,5) daha düşüktür.

Çalışma ve kontrol grupları arasında ‘Çene Tutulumu’ açısından anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<,001$). Farkın hangi gruplar arasından kaynaklandığını bulmak için

çoklu karşılaştırmalar yapılmış ve kontrol grubunda ‘her iki çene’ tutulumu bulunmazken (%0) çalışma grubunda bu oran %18,8 bulunmuştur.

Bu bulgulara karşın, çalışma ve kontrol grupları arasında diğer panoramik bulgular açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Kontrol ve Çalışma Grubundaki Hastalarda Panoramik Bulguların Karşılaştırılması

		Kontrol n (%)	Çalışma n (%)	p
Generalize rarefaksiyon*	Yok	16 (100,0)	7 (43,8)	,001
	Var	0 (0)	9 (56,3)	
Genişlemiş kemik iliği boşlukları	Yok	15 (93,8)	6 (37,5)	,001
	Var	1 (6,3)	10 (62,5)	
Çene Tutulumu	Yok	15 (93,8)	4 (25,0)	<,001
	Mandibula	1 (6,3)	9 (56,3)	
	Her iki çene	0 (0)	3 (18,8)	
Psödokistik/RL lezyonlar*	Yok	15 (93,8)	12 (75,0)	,333
	Var	1 (6,3)	4 (25,0)	
Kök rezorpsiyonu*	Yok	14 (87,5)	14 (87,5)	1,000
	Var	2 (12,5)	2 (12,5)	
Diş deplasmanı	Yok	16 (100)	16 (100)	-
	Var	0 (0)	0 (0)	
Anatomik yapıların silikleşmesi				
1. LD	Yok	7 (43,8)	6 (37,5)	1,000
	Var	9 (56,3)	10 (62,5)	
2. MK'nin kortikal sınırları	Yok	12 (75,0)	7 (43,8)	,072
	Var	4 (25,0)	9 (56,3)	
3. MS Duvarları*	Yok	15 (93,8)	15 (93,8)	1,000
	Var	1 (6,3)	1 (6,3)	
PDL genişlemesi*	Yok	12 (75,0)	15 (93,8)	,333
	Var	4 (25,0)	1 (6,3)	
MK'nin inferiora deplasmanı*	Yok	16 (100,0)	15 (93,8)	1,000
	Var	0 (0)	1 (6,3)	
Diş sürmesinde gecikme*	Yok	16 (100,0)	15 (93,8)	1,000
	Var	0 (0)	1 (6,3)	
MS opasifikasyonu	Yok	8 (50,0)	9 (56,3)	,723
	Var	8 (50,0)	7 (43,8)	
Yumuşak doku kalsifikasyonu	Yok	10 (62,5)	11 (68,8)	,710
	Var	6 (37,5)	5 (31,3)	
TME tutulumu*	Yok	13 (81,3)	14 (87,5)	1,000
	Var	3 (18,8)	2 (12,5)	
Endosteal skalloping*	Yok	16 (100,0)	14 (87,5)	,484
	Var	0 (0)	2 (12,5)	
Kortikal incelme	Yok	16 (100,0)	14 (87,5)	,484
	Var	0 (0)	2 (12,5)	
Sklerozis /RO alanlar	Yok	15 (93,8)	16 (100,0)	1,000
	Var	1 (6,3)	0 (0)	

*Fisher's exact test

Kontrol ve Çalışma Grubundaki Hastalarda KIBT Bulgularının Karşılaştırılması

Çalışma ve kontrol grupları arasında ‘Generalize rarefaksiyon’ açısından anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p=,001$). Kontrol grubunda ‘Generalize rarefaksiyon’ olma oranı (%6,3), çalışma grubuna göre (%62,5) daha düşüktür.

Çalışma ve kontrol grupları arasında ‘Genişlemiş kemik iliği boşlukları’ açısından anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<,001$). Kontrol grubunda ‘Genişlemiş kemik iliği boşlukları’ olma oranı (%6,3) çalışma grubuna göre (%75,0) daha düşüktür.

Çalışma ve kontrol grupları arasında ‘Çene Tutulumu’ açısından anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<,001$). Farkın hangi gruplar arasından kaynaklandığını bulmak için çoklu karşılaştırmalar yapılmış ve kontrol grubunda ‘her iki çene’ tutulumu bulunmazken (%0), çalışma grubunda bu oran %25,0 bulunmuştur.

Çalışma ve kontrol grupları arasında ‘MK’nin kortikal sınırları’ açısından anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p=,007$). Kontrol grubunda ‘MK’nin kortikal sınırları’ tutulumu bulunmazken (%0), çalışma grubunda bu oran %43,8 bulunmuştur.

Çalışma ve kontrol grupları arasında ‘PDL genişlemesi’ açısından anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p=,015$). Kontrol grubunda ‘PDL genişlemesi’ olma oranı (%50,0), çalışma grubuna göre (%6,3) daha yüksektir.

Çalışma ve kontrol grupları arasında diğer KIBT bulguları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Kontrol ve Çalışma Grubundaki Hastalarda KIBT Bulguların Karşılaştırılması

		Kontrol n (%)	Çalışma n (%)	p
Generalize rarefaksiyon	Yok	15 (93,8)	6 (37,5)	,001
	Var	1 (6,3)	10 (62,5)	
Genişlemiş kemik iliği boşlukları	Yok	15 (93,8)	4 (25,0)	<,001
	Var	1 (6,3)	12 (75,0)	
Çene Tutulumu	Yok	14 (87,5)	3 (18,8)	<,001
	Mandibula	2 (12,5)	9 (56,3)	
	Her iki çene	0 (0)	4 (25,0)	
Psödokistik/RL lezyonlar*	Yok	16 (100,0)	13 (81,3)	,226
	Var	0 (0)	3 (18,8)	
Kök rezorpsiyonu*	Yok	15 (93,8)	15 (93,8)	1,000
	Var	1 (6,3)	1 (6,3)	
Diş deplasmanı*	Yok	16 (100,0)	15 (93,8)	1,000
	Var	0 (0)	1 (6,3)	
Anatomik yapıların silikleşmesi				
1. LD	Yok	6 (37,5)	6 (37,5)	1,000
	Var	10 (62,5)	10 (62,5)	
2. MK'nin kortikal sınırları*	Yok	16 (100,0)	9 (56,3)	,007
	Var	0 (0)	7 (43,8)	
3. MS Duvarları*	Yok	15 (93,8)	14 (87,5)	1,000
	Var	1 (6,3)	2 (12,5)	
PDL genişlemesi*	Yok	8 (50,0)	15 (93,8)	,015
	Var	8 (50,0)	1 (6,3)	
MK'nin inferiora deplasmanı*	Yok	16 (100,0)	15 (93,8)	1,000
	Var	0 (0)	1 (6,3)	
Diş sürmesinde gecikme*	Yok	16 (100,0)	15 (93,8)	1,000
	Var	0 (0)	1 (6,3)	
PNS Tutulumu				
1. MS	Yok	8 (50,0)	4 (25,0)	,144
	Var	8 (50,0)	12 (75,0)	
2. ES	Yok	12 (75,0)	10 (62,5)	,446
	Var	4 (25,0)	6 (37,5)	
3. SS*	Yok	14 (87,5)	12 (75,0)	,654
	Var	2 (12,5)	4 (25,0)	
4. FS*	Yok	15 (93,8)	13 (81,3)	,600
	Var	1 (6,3)	3 (18,8)	
Yumuşak doku kalsifikasyonu	Yok	9 (56,3)	12 (75,0)	,264
	Var	7 (43,8)	4 (25,0)	
TME tutulumu	Yok	11 (68,8)	12 (75,0)	1,000
	Var	5 (31,3)	4 (25,0)	
Servikal vertebra tutulumu*	Yok	16 (100,0)	15 (93,8)	1,000
	Var	0 (0)	1 (6,3)	
Endosteal skalloping*	Yok	16 (100,0)	14 (87,5)	,484
	Var	0 (0)	2 (12,5)	
Kortikal incelme*	Yok	16 (100,0)	15 (93,8)	1,000
	Var	0 (0)	1 (6,3)	
Sklerozis/RO alanlar	Yok	15 (93,8)	15 (93,8)	1,000
	Var	1 (6,3)	1 (6,3)	

*Fisher's exact test

İç Tutarlılık Katsayıları

Tablo 4.13'te gösterildiği gibi çalışma grubunda panoramik bulgulara 1. gözlemci ile 2. gözlemci arasında çok yüksek düzeyde bir tutarlılık vardır. Bir diğer ifade ile kontrol grubunda 'Çene Tutulumu' ve 'Psödokistik/RL lezyonlar' dışındaki diğer panoramik bulgular ile çalışma grubundaki bütün bulgulara 1. gözlemci ile 2. gözlemcinin değerleri arasında tam bir uyum vardır.

Tablo 4.13. Çalışma ve Kontrol Grubunda Panoramik Bulgularda 1. Gözlemci ile 2. Gözlemci Arası İç Tutarlılık Katsayıları

	Çalışma Grubunda	Kontrol Grubunda
Generalize rarefaksiyon	1,00	-
Genişlemiş kemik iliği boşlukları	1,00	1,000
Çene Tutulumu	1,00	,683
Psödokistik/RL lezyonlar	1,00	,683
Kök rezorpsiyonu	1,00	1,000
Diş deplasmanı	-	-
Anatomik yapıların silikleşmesi		
1. LD	1,00	1,000
2. MK'nin kortikal sınırları	1,00	1,000
3. MS Duvarları	1,00	1,000
PDL genişlemesi	1,00	1,000
MK'nin inferiora deplasmanı	1,00	
Diş sürmesinde gecikme	1,00	-
MS opasifikasyonu	1,00	1,000
Yumuşak doku kalsifikasyonu	1,00	1,000
TME tutulumu	1,00	1,000
Endosteal skalloping	1,00	-
Kortikal incelme	1,00	-
Sklerozis /RO alanlar	-	1,000

- Ranj genişliği olmadığı için iç tutarlılık katsayıları hesaplanamamıştır.

Tablo 4.14'te gösterildiği gibi, panoramik bulgulara hem çalışma hem de kontrol grubunda 1. gözlemcinin ve 2. gözlemcinin test tekrar test değerleri arasında tam bir uyum vardır.

Tablo 4.14. Çalışma ve Kontrol Grubunda Panoramik Bulgularda 1. Gözlemcinin ve 2. Gözlemcinin Test Tekrar Test İç Tutarlılık Katsayıları

	1.Gözlemci		2. Gözlemci	
	Çalışma Grubunda	Kontrol Grubunda	Çalışma Grubunda	Kontrol Grubunda
Generalize rarefaksiyon	1,000	-	1,000	-
Genişlemiş kemik iliği boşlukları	1,000	-	1,000	-
Çene Tutulumu	1,000	-	1,000	1,000
Psödokistik/RL lezyonlar	1,000	-	1,000	1,000
Kök rezorpsiyonu	1,000	1,000	1,000	1,000
Diş deplasmanı	-	-	-	-
Anatomik yapıların silikleşmesi				
1. LD	1,000	1,000	1,000	1,000
2. MK'nin kortikal sınırları	1,000	1,000	1,000	1,000
3. MS duvarları	1,000	1,000	1,000	1,000
PDL genişlemesi	-	1,000	-	1,000
MK'nin inferiora deplasmanı	-	-	-	-
Diş sürmesinde gecikme	-	-	-	-
MS opasifikasyonu	1,000	1,000	1,000	1,000
Yumuşak doku kalsifikasyonu	1,000	1,000	1,000	1,000
TME tutulumu	-	1,000	-	1,000
Endosteal skalloping	1,000	-	1,000	-
Kortikal incelme	1,000	-	1,000	-
Sklerozis /RO alanlar	-	1,000	-	1,000

- Ranj genişliği olmadığı için iç tutarlılık katsayıları hesaplanamamıştır.

Tablo 4.15'te gösterildiği gibi hem çalışma hem de kontrol grubunda KIBT bulgularında 1. gözlemci ile 2. gözlemci arasında çok yüksek düzeyde bir tutarlılık vardır. Bir diğer ifade ile KIBT bulgularında 1. gözlemci ile 2. gözlemcinin değerleri arasında tam bir uyum vardır.

Tablo 4.15. Çalışma ve Kontrol Grubunda KIBT Bulgularda 1. Gözlemci ile 2. Gözlemci Arası İç Tutarlılık Katsayıları

	Çalışma Grubunda	Kontrol Grubunda
Generalize rarefaksiyon	1,000	1,000
Genişlemiş kemik iliği boşlukları	1,000	1,000
Çene Tutulumu	1,000	1,000
Psödokistik/RL lezyonlar	1,000	-
Kök rezorpsiyonu	1,000	1,000
Diş deplasmanı	1,000	-
Anatomik yapıların silikleşmesi		
1. LD	1,000	1,000
2. MK'nin kortikal sınırları	1,000	-
3. MS Duvarları	1,000	1,000
PDL genişlemesi	1,000	1,000
MK'nin inferiora deplasmanı	1,000	-
Diş sürmesinde gecikme	1,000	-
PNS Tutulumu		
1. MS	1,000	1,000
2. ES	1,000	1,000
3. SS	1,000	1,000
4. FS	1,000	1,000
Yumuşak doku kalsifikasyonu	1,000	1,000
TME tutulumu	1,000	1,000
Servikal vertebra tutulumu	1,000	-
Endosteal skalloping	1,000	-
Kortikal incelme	1,000	-
Sklerozis/RO alanlar	1,000	1,000

- Ranj genişliği olmadığı için iç tutarlılık katsayıları hesaplanamamıştır.

Tablo 4.16'da gösterildiği gibi, KIBT bulgularında hem çalışma hem de kontrol grubunda 1. gözlemcinin ve 2. gözlemcinin test tekrar test değerleri arasında tam bir uyum vardır.

Tablo 4.16. Çalışma ve Kontrol Grubunda KIBT Bulgularda 1. Gözlemcinin ve 2. Gözlemcinin Test Tekrar Test İç Tutarlılık Katsayıları

	1. Gözlemci		2. Gözlemci	
	Çalışma Grubunda	Kontrol Grubunda	Çalışma Grubunda	Kontrol Grubunda
Generalize rarefaksiyon	1,000	-	1,000	-
Genişlemiş kemik iliği boşlukları	1,000	1,000	1,000	1,000
Çene Tutulumu	1,000	1,000	1,000	1,000
Psödokistik/RL lezyonlar	1,000	-	1,000	-
Kök rezorpsiyonu	-	1,000	-	1,000
Diş deplasmanı	-	-	-	-
Anatomik yapıların silikleşmesi				
1. LD	1,000	1,000	1,000	1,000
2. MK'nin kortikal sınırları	1,000		1,000	-
3. MS Duvarları	1,000	-	1,000	-
PDL genişlemesi	-	1,000	-	1,000
MK'nin inferiora deplasmanı	-	-	-	-
Diş sürmesinde gecikme	-	-	-	-
PNS Tutulumu				
1. MS	-	1,000	-	1,000
2. ES	1,000	1,000	1,000	1,000
3. SS	1,000	1,000	1,000	1,000
4. FS	1,000	1,000	1,000	1,000
Yumuşak doku kalsifikasyonu	1,000	1,000	1,000	1,000
TME tutulumu	1,000	1,000	1,000	1,000
Servikal vertebra tutulumu	-	-	-	-
Endosteal skalloping	1,000	-	1,000	-
Kortikal incelme	1,000	-	1,000	-
Sklerozis/RO alanlar	-	1,000	-	1,000

- Ranj genişliği olmadığı için iç tutarlılık katsayıları hesaplanamamıştır.

Tablo 4.17'de gösterildiği gibi, çalışma ve kontrol grubunda FB bulgularında 1. gözlemci ile 2. gözlemci arasında çok yüksek düzeyde bir tutarlılık vardır.

Tablo 4.17. Çalışma ve Kontrol Grubunda FB Bulgularda 1. Gözlemci ile 2. Gözlemci Arası İç Tutarlılık Katsayıları

	Çalışma Grubunda	Kontrol Grubunda
FB1	,865	,933
FB2	,982	,960
FB3	,930	,982
FB4	,985	,985
FB5	,982	,991
FB6	,918	1,000

Tablo 4.18’ de gösterildiği gibi, FB bulgularında kontrol ve çalışma grubunda (FB5 haricinde) 1. gözlemcinin ve 2. gözlemcinin test tekrar test değerleri arasında tam bir uyum vardır.

Tablo 4.18. Çalışma ve Kontrol Grubunda FB Bulgularda 1. Gözlemcinin Test Tekrar Test İç Tutarlılık Katsayıları

	1. Gözlemci		2. Gözlemci	
	Çalışma Grubunda	Kontrol Grubunda	Çalışma Grubunda	Kontrol Grubunda
FB1	1,000	1,000	1,000	1,000
FB2	1,000	1,000	1,000	1,000
FB3	1,000	1,000	1,000	1,000
FB4	1,000	1,000	1,000	1,000
FB5	,821	1,000	1,000	1,000
FB6	1,000	1,000	1,000	1,000

Tablo 4.19’da gösterildiği gibi, çalışma ve kontrol grubunda KIBT İndeks bulgularında 1. gözlemci ile 2. gözlemci arasında çok yüksek düzeyde bir tutarlılık vardır.

Tablo 4.19. Çalışma ve Kontrol Grubunda KIBT İndeks Bulgularında 1. Gözlemci ile 2. Gözlemci Arası İç Tutarlılık Katsayıları

	Çalışma Grubunda	Kontrol Grubunda
MKK	,996	,980
KIBTİ (S)	,997	,979
KIBTİ (İ)	1,000	,988
KIBT-Kİ	1,000	1,000

Tablo 4.20’de gösterildiği gibi, KIBT İndeks bulgularında kontrol grubunda KIBTİ (İ) haricinde ve çalışma grubunda 1. gözlemcinin (MKK haricinde) ve 2. gözlemcinin test tekrar test değerleri arasında tam bir uyum vardır.

Tablo 4.20. Çalışma ve Kontrol Grubunda KIBT İndeks Bulgularında 1. Gözlemcinin ve 2. Gözlemcinin Test Tekrar Test İç Tutarlılık Katsayıları

	1. Gözlemci		2. Gözlemci	
	Çalışma Grubunda	Kontrol Grubunda	Çalışma Grubunda	Kontrol Grubunda
MKK	1,000	,975	1,000	1,000
KIBTİ (S)	1,000	1,000	1,000	1,000
KIBTİ (İ)	,900	1,000	1,000	1,000
KIBT-Kİ	1,000	1,000	1,000	1,000

Tablo 4.21’de gösterildiği gibi, GS bulgularında kontrol grubunda ve çalışma grubundaki GS2 parametresi dışında 1. Gözlemci ile 2. Gözlemci arasında tam bir uyum vardır.

Tablo 4.21. Çalışma ve Kontrol Grubunda GS Bulgularında 1. Gözlemci ile 2. Gözlemci Arası İç Tutarlılık Katsayıları

	Çalışma Grubunda	Kontrol Grubunda
GS1	1,000	1,000
GS2	,647	1,000
GS3	1,000	1,000
GS4	1,000	1,000
GS5	1,000	1,000
GS6	1,000	1,000

Tablo 4.22’de gösterildiği gibi, GS bulgularında kontrol ve çalışma grubunda 1. gözlemcinin ve 2. gözlemcinin test tekrar test değerleri arasında tam bir uyum vardır.

Tablo 4.22. Çalışma ve Kontrol Grubunda GS Bulgularında 1. Gözlemcinin ve 2. Gözlemcinin Test Tekrar Test İç Tutarlılık Katsayıları

	1. Gözlemci		2. Gözlemci	
	Çalışma Grubunda	Kontrol Grubunda	Çalışma Grubunda	Kontrol Grubunda
GS1	1,000	1,000	1,000	1,000
GS2	1,000	1,000	1,000	1,000
GS3	1,000	1,000	1,000	1,000
GS4	1,000	1,000	1,000	1,000
GS5	1,000	1,000	1,000	1,000
GS6	1,000	1,000	1,000	1,000

FB, GS, KIBT İndeksleri, DEXA, SSI ve BKİ parametrelerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler

FB, GS, KIBT İndeksleri, DEXA, SSI ve BKİ parametrelerine ait minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri Tablo 4.23'te gösterilmiştir.

Tablo 4.23. FB, GS, KIBT İndeksleri, DEXA, SSI ve BKİ parametrelerine Tanımlayıcı İstatistikler

	n	Min.	Max.	Ort.	SS.	Medyan
DEXA L Total Z skor	16,00	-3,20	1,60	-1,83	1,15	-2,10
DEXA L Total BMD	16,00	,70	1,25	,85	,13	,83
DEXA Total Z skor	15,00	-2,30	-,70	-1,45	,46	-1,40
DEXA Total BMD	15,00	,65	,88	,77	,07	,78
SSI	16,00	3,00	13,00	6,00	2,56	6,00
BKİ	16,00	14,60	28,30	23,11	3,74	23,00
FB1	32,00	1,24	1,71	1,48	,13	1,45
FB2	32,00	1,07	1,54	1,30	,14	1,28
FB3	32,00	,80	1,45	1,21	,16	1,21
FB4	32,00	,66	1,46	1,20	,18	1,20
FB5	32,00	1,15	1,56	1,33	,11	1,32
FB6	32,00	,97	1,62	1,40	,14	1,39
GS1	32,00	537,12	1375,60	901,65	209,98	886,92
GV2	32,00	374,98	421424,00	13865,11	74371,25	762,01
GV3	32,00	35,44	934,98	435,69	183,65	411,89
GV4	32,00	2,51	682,51	331,33	147,16	332,32
GV5	32,00	1219,21	2004,54	1621,56	165,40	1643,52
GV6	32,00	308,48	788,03	468,27	106,58	461,91
MKK	32,00	1,80	5,50	3,58	,74	3,50
KIBTİ (S)	32,00	,14	,38	,25	,05	,25
KIBTİ (İ)	32,00	,17	,45	,29	,07	,28

KIBT-Kİ parametresinin dağılımı incelendiğinde çalışma grubunda toplam 16 hastanın %68,75'i C1 %31,25'i ise C2 grubundaydı (Tablo 4.24).

Tablo 4.24. KIBT-Kİ Dağılımı

KIBT-Kİ	Kontrol n (%)	Çalışma n (%)
C1	13 (81,25)	11(68,75)
C2	3 (18,75)	5 (31,25)
C3	0 (0)	0 (0)

Bütün Hastalarda (Hasta ve Kontrol Gruplarında) FB, GS ve KIBT İndeksleri Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi

Bütün Hastalarda FB, GS ve KIBT indeksleri arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile incelenmiş ve elde edilen bulgular Tablo 4.25'te gösterilmiştir. Tablo 4.25'te gösterildiği gibi, FB1 ile; FB2, FB3, FB4, FB5, FB6, GS1 ve GS6 arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. FB2 ile; FB3, FB4, FB5, FB6, GS1, GS2 ve GS4 arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. FB3 ile; FB4, FB5, FB6, GS1, GS3 ve GS4 arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. FB4 ile; FB5, FB6, GS1, GS2, GS3 ve GS4 arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. FB5 ile; FB6, GS1, GS2, GS3 ve GS4 arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. FB6 ile GS1 arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. GS1 ile; GS2, GS3, GS4, GS5, GS6 arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. GS2 ile; GS3 ve GS4 arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. GS3 ile GS4 arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. GS5 ile GS6 arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. GS6 ile; KIBTİ (S), KIBTİ (İ) arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. MKK ile; KIBTİ (S), KIBTİ (İ) arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. KIBTİ (S) ile KIBTİ (İ) arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Tablo 4.25. Bütün Hastalarda (Hasta ve Kontrol Gruplarında) FB, GS, KIBT İndeksleri, DEXA, SSI ve BKİ parametrelerinin Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi (n=32)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1. FB1	-															
2. FB2	,657**	-														
3. FB3	,642**	,586**	-													
4. FB4	,673**	,722**	,749**	-												
5. FB5	,789**	,783**	,741**	,741**	-											
6. FB6	,779**	,722**	,672**	,725**	,765**	-										
7. GS1	,615**	,575**	,561**	,677**	,674**	,485**	-									
8. GS2	,199	,354*	,272	,352*	,399**	,129	,580**	-								
9. GS3	,323	,242	,559**	,539**	,496**	,280	,475**	,556**	-							
10. GS4	,287	,497**	,385*	,704**	,510**	,347	,460**	,466**	,695**	-						
11. GS5	,284	,183	,082	,063	,230	,237	,452**	,187	,046	-,071	-					
12. GS6	,356*	,293	,295	,261	,344	,348	,452**	,295	,236	,051	,373*	-				
13. MKK	,205	,013	-,004	,237	,078	-,026	,382*	,070	-,006	,211	,059	,153	-			
14. KIBTİ (S)	,211	,071	-,031	,206	,081	-,074	,413*	,305	,160	,220	,212	,405*	,738**	-		
15. KIBTİ (İ)	,265	,113	-,014	,195	,097	-,044	,436*	,344	,089	,130	,254	,431*	,725**	,946**	-	
*p<,01 **p<,001																

Çalışma ve kontrol grupları arasında FB, GS değerleri ve KIBT indeks değerlerinin karşılaştırılması

Kontrol ve çalışma grupları arasında FB, GS değerleri ve KIBT indeks değerlerinin karşılaştırılması için Mann Whitney testi yapılmış ve elde edilen bulgular Tablo 4.26'da gösterilmiştir. Tablo 4.26'da da gösterildiği gibi, FB1, FB2, FB3, FB4, FB5, FB6 değerleri çalışma grubuna göre kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksektir ($p<,001$).

GS1 çalışma grubuna göre kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksektir ($p=,001$).

GS3 çalışma grubuna göre kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksektir ($p=,038$).

Son olarak GS4 çalışma grubuna göre kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksektir ($p=,018$). Bu bulgulara karşın, kontrol ve çalışma grupları arasında diğer FB, GV değerleri ve KIBT indeks değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>,05$).

Tablo 4.26. Hasta ve kontrol grupları arasında FB, GS değerleri ve KIBT indeks değerlerinin karşılaştırılması

	Grup	n	Sıra Ort.	Medyan	p
FB1	Kontrol	16	24,19	1,58	<,001
	Çalışma	16	8,81	1,38	
FB2	Kontrol	16	24,00	1,42	<,001
	Çalışma	16	9,00	1,20	
FB3	Kontrol	16	23,22	1,32	<,001
	Çalışma	16	9,78	1,10	
FB4	Kontrol	16	23,69	1,34	<,001
	Çalışma	16	9,31	1,10	
FB5	Kontrol	16	24,50	1,42	<,001
	Çalışma	16	8,50	1,23	
FB6	Kontrol	16	24,47	1,52	<,001
	Çalışma	16	8,53	1,31	
GS1	Kontrol	16	21,94	1025,29	,001
	Çalışma	16	11,06	757,28	
GS2	Kontrol	16	18,38	786,81	,258
	Çalışma	16	14,63	676,81	
GS3	Kontrol	16	19,94	498,52	,038
	Çalışma	16	13,06	354,00	
GS4	Kontrol	16	20,44	373,89	,018
	Çalışma	16	12,56	288,12	
GS5	Kontrol	16	19,31	1680,29	,090
	Çalışma	16	13,69	1600,64	
GS6	Kontrol	16	19,50	477,96	,070
	Çalışma	16	13,50	424,21	
MKK	Kontrol	16	17,28	3,65	,635
	Çalışma	16	15,72	3,50	
KIBTİ (S)	Kontrol	16	17,41	,25	,585
	Çalışma	16	15,59	,25	
KIBTİ (İ)	Kontrol	16	17,56	,29	,522
	Çalışma	16	15,44	,26	

Mann Whitney test

Çalışma Grubunda Cinsiyete Göre FB, GS Değerleri ve KIBT İndeks Değerlerinin Karşılaştırılması

Mann Whitney testi sonucuna göre çalışma grubundaki erkeklerin FB6 değeri kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p=,047$). Buna karşın, çalışma grubundaki kadın ve erkekler arasında diğer FB, GS değerleri ve KIBT indeks değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>,05$).

Tablo 4.27. Çalışma Grubunda Cinsiyete Göre FB, GS Değerleri ve KIBT İndeks Değerlerinin Karşılaştırılması

	Grup	n	Sıra Ort.	Medyan	p
FB1	Kadın	11	9,00	1,38	,533
	Erkek	5	7,40	1,35	
FB2	Kadın	11	7,64	1,20	,282
	Erkek	5	10,40	1,23	
FB3	Kadın	11	7,55	1,08	,234
	Erkek	5	10,60	1,10	
FB4	Kadın	11	7,00	1,06	,061
	Erkek	5	11,80	1,18	
FB5	Kadın	11	7,36	1,21	,157
	Erkek	5	11,00	1,28	
FB6	Kadın	11	6,91	1,29	,047
	Erkek	5	12,00	1,35	
GS1	Kadın	11	9,09	807,98	,462
	Erkek	5	7,20	732,43	
GS2	Kadın	11	8,82	678,82	,692
	Erkek	5	7,80	621,06	
GS3	Kadın	11	8,27	349,66	,777
	Erkek	5	9,00	358,33	
GS4	Kadın	11	7,82	266,76	,396
	Erkek	5	10,00	355,27	
GS5	Kadın	11	9,73	1609,78	,126
	Erkek	5	5,80	1581,16	
GS6	Kadın	11	9,18	457,39	,396
	Erkek	5	7,00	405,75	
MKK	Kadın	11	8,86	3,50	,648
	Erkek	5	7,70	3,00	
KIBTİ (S)	Kadın	11	9,82	,25	,100
	Erkek	5	5,60	,20	
KIBTİ (İ)	Kadın	11	10,00	,30	,062
	Erkek	5	5,20	,23	

Kontrol Grubunda Cinsiyete Göre FB, GS Değerleri ve KIBT İndeks Değerlerinin Karşılaştırılması

Mann Whitney testi sonucuna göre kontrol grubundaki kadınların GS5 değeri erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p=,027$). Buna karşın, çalışma grubundaki kadın ve erkekler arasında diğer FB, GS değerleri ve KIBT indeks değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>,05$).

Tablo 4.28. Kontrol Grubunda Cinsiyete Göre FB, GS Değerleri ve KIBT İndeks Değerlerinin Karşılaştırılması

	Grup	n	Sıra Ort.	Medyan	p
FB1	Kadın	11	7,55	1,58	,234
	Erkek	5	10,60	1,61	
FB2	Kadın	11	8,82	1,41	,692
	Erkek	5	7,80	1,43	
FB3	Kadın	11	7,32	1,30	,141
	Erkek	5	11,10	1,38	
FB4	Kadın	11	8,32	1,35	,821
	Erkek	5	8,90	1,33	
FB5	Kadın	11	7,45	1,42	,193
	Erkek	5	10,80	1,46	
FB6	Kadın	11	7,55	1,52	,234
	Erkek	5	10,60	1,54	
GS1	Kadın	11	8,64	1022,64	,865
	Erkek	5	8,20	1027,94	
GS2	Kadın	11	8,45	789,02	,955
	Erkek	5	8,60	784,61	
GS3	Kadın	11	8,18	524,36	,692
	Erkek	5	9,20	472,69	
GS4	Kadın	11	8,82	372,46	,692
	Erkek	5	7,80	375,31	
GS5	Kadın	11	10,27	1710,55	,027
	Erkek	5	4,60	1539,94	
GS6	Kadın	11	8,55	469,87	,955
	Erkek	5	8,40	486,05	
MKK	Kadın	11	8,41	3,50	,909
	Erkek	5	8,70	3,80	
KIBTİ (S)	Kadın	11	9,73	,25	,126
	Erkek	5	5,80	,23	
KIBTİ (İ)	Kadın	11	9,73	,30	,126
	Erkek	5	5,80	,24	

DEXA Sonuçlarının Hepatomegali ve Splenomegali ile Karşılaştırılması

Çalışma grubundaki hastaların DEXA Sonuçlarının hepatomegali ve splenomegali gruplarına göre değişip değişmediğini belirlemek amacıyla Mann Whitney testi yapılmış ve Tablo 4.29’da belirtildiği gibi hiçbir parametrede gruplar arası anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>,05$).

Tablo 4.29. DEXA Sonuçlarının Hepatomegali ve Splenomegali ile Karşılaştırılması

	Grup	n	Sıra Ort.	Medyan	p
Hepatomegali					
DEXA L Total Z skor	Normal	9	8,78	-2,00	,791
	Anormal/hepatomegalik	7	8,14	-2,20	
DEXA L Total BMD	Normal	9	8,56	,83	,958
	Anormal/hepatomegalik	7	8,43	,84	
DEXA Total Z skor	Normal	9	8,67	-1,40	,478
	Anormal/hepatomegalik	6	7,00	-1,70	
DEXA Total BMD	Normal	9	8,11	,78	,906
	Anormal/hepatomegalik	6	7,83	,77	
Splenomegali					
DEXA L Total Z skor	Normal	5	6,60	-2,40	,280
	Anormal / Opere	11	9,36	-1,70	
DEXA L Total BMD	Normal	5	6,60	,79	,282
	Anormal / Opere	11	9,36	,86	
DEXA Total Z skor	Normal	5	8,70	-1,40	,667
	Anormal / Opere	10	7,65	-1,50	
DEXA Total BMD	Normal	5	8,00	,78	1,000
	Anormal / Opere	10	8,00	,78	

* Mann Whitney test

Çalışma Grubunda KIBT Bulguları ile Hepatomegali Arasındaki İlişki

Tablo 4.30’da gösterildiği gibi Çalışma grubunda hepatomegali ile ‘LD incilmesi’, ‘PDL genişlemesi’, ‘MS tutulumu’, ‘Yumuşak doku kalsifikasyonu’, ‘Çene Tutulumu’ ve ‘Generalize rarefaksiyon’ arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>,05$).

Ayrıca, hepatomegali parametresi anormal olan toplam 7 hastanın 6’sında (%85,7) ‘Genişlemiş kemik iliği boşlukları’, 2 (%28,6) hasta da ‘Psödokistik / RL lezyonlar’ vardı.

Tablo 4.30. Çalışma grubunda KIBT Bulguları ile Hepatomegali Arasındaki İlişki

		Normal n (%)	Anormal / Hepatomegali n (%)	p
LD incelmesi	Yok	5 (55,6)	1 (14,3)	,145
	Var	4 (44,4)	6 (85,7)	
PDL genişlemesi	Yok	9 (100,0)	6 (85,7)	,438
	Var	0 (0,0)	1 (14,3)	
MS tutulumu	Yok	3 (33,3)	1 (14,3)	,585
	Var	6 (66,7)	6 (85,7)	
Yumuşak doku kalsifikasyonu	Yok	7 (77,8)	5 (71,4)	1,000
	Var	2 (22,2)	2 (28,6)	
Çene Tutulumu	Yok	3 (33,3)	0 (0)	,213
	Var	6 (66,7)	7 (100,0)	
Generalize rarefaksiyon	Yok	5 (55,6)	1 (14,3)	,145
	Var	4 (44,4)	6 (85,7)	
Genişlemiş kemik iliği boşlukları	Yok	3 (33,3)	1 (14,3)	-
	Var	6 (66,7)	6 (85,7)	
Psödokistik / RL lezyonlar	Yok	8 (88,9)	5 (71,4)	-
	Var	1 (11,1)	2 (28,6)	

Çalışma Grubunda KIBT Bulguları ile Splenomegali Arasındaki İlişki

Tablo 4.31’de gösterildiği gibi Çalışma grubunda splenomegali ile ‘LD incelmesi’, ‘PDL genişlemesi’, ‘MS tutulumu’, ‘Yumuşak doku kalsifikasyonu’, ‘Çene Tutulumu’ ve ‘Generalize rarefaksiyon’ arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>,05$).

Ayrıca, splenomegali parametresi anormal / opere olan toplam 11 hastanın 8’inde (%72,7) ‘Genişlemiş kemik iliği boşlukları’, 3 (%27,3) hastada ‘Psödokistik / RL lezyonlar’ vardı.

Tablo 4.31. Çalışma grubunda KIBT Bulguları ile Splenomegali Arasındaki İlişki

		Normal n (%)	Anormal / Opere n (%)	p
LD incelmesi	Yok	3 (60,0)	3 (27,3)	,299
	Var	2 (40,0)	8 (72,7)	
PDL genişlemesi	Yok	5 (100,0)	10 (90,9)	1,000
	Var	0 (0)	1 (9,1)	
MS tutulumu	Yok	2 (40,0)	2 (18,2)	,547
	Var	3 (60,0)	9 (81,8)	
Yumuşak doku kalsifikasyonu	Yok	4 (80,0)	8 (72,7)	1,000
	Var	1 (20,0)	3 (27,3)	
Çene Tutulumu	Yok	1 (20,0)	2 (18,2)	1,000
	Var	4 (80,0)	9 (81,8)	
Generalize rarefaksiyon	Yok	2 (40,0)	4 (36,4)	1,000
	Var	3 (60,0)	7 (63,6)	
Genişlemiş kemik iliği boşlukları	Yok	1 (20,0)	3 (27,3)	-
	Var	4 (80,0)	8 (72,7)	
Psödokistik / RL lezyonlar	Yok	5 (100,0)	8 (72,7)	-
	Var	0 (0)	3 (27,3)	

Çalışma Grubunda KIBT Bulguları ile Trigliserit Arasındaki İlişki

Çalışma grubunda trigliserit ile ‘LD incelmesi’, ‘PDL genişlemesi’, ‘MS tutulumu’, ‘Yumuşak doku kalsifikasyonu’, ‘Çene Tutulumu’ ve ‘Generalize rarefaksiyon’ arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>,05$) (Tablo 4.32).

Ayrıca, trigliserit değeri normalden yüksek olan toplam 7 hastanın 5’inde (%71,4) ‘Genişlemiş kemik iliği boşlukları’, 2 (%28,6) hasta da ‘Psödokistik / RL lezyonlar’ vardı.

Tablo 4.32. Çalışma grubunda KIBT Bulguları ile Trigliserit Arasındaki İlişki

		Normal n (%)	Normalden Yüksek n (%)	p
LD incelmesi	Yok	3 (33,3)	3 (42,9)	1,000
	Var	6 (66,7)	4 (57,1)	
PDL genişlemesi	Yok	9 (100,0)	6 (85,7)	,438
	Var	0 (0)	1 (14,3)	
MS tutulumu	Yok	3 (33,3)	1 (14,3)	,585
	Var	6 (66,7)	6 (85,7)	
Yumuşak doku kalsifikasyonu	Yok	6 (66,7)	6 (85,7)	,585
	Var	3 (33,3)	1 (14,3)	
Çene Tutulumu	Yok	2 (22,2)	1 (14,3)	1,000
	Var	7 (77,8)	6 (85,7)	
Generalize rarefaksiyon	Yok	4 (44,4)	2 (28,6)	,633
	Var	5 (55,6)	5 (71,4)	
Genişlemiş kemik iliği boşlukları	Yok	2 (22,2)	2 (28,6)	-
	Var	7 (77,8)	5 (71,4)	
Psödokistik / RL lezyonlar	Yok	8 (88,9)	5 (71,4)	-
	Var	1 (11,1)	2 (28,6)	

Çalışma Grubunda KIBT Bulguları ile Hemogloblin Arasındaki İlişki

Çalışma grubunda hemogloblin ile ‘LD incelmesi’, ‘PDL genişlemesi’, ‘MS tutulumu’, ‘Yumuşak doku kalsifikasyonu’, ‘Çene tutulumu’ ve ‘Generalize rarefaksiyon’ arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>,05$) (Tablo 4.33).

Ayrıca, hemogloblin değeri normalden düşük olan toplam 6 hastanın 3’ünde (%50) ‘Genişlemiş kemik iliği boşlukları’, hiçbirinde (%0) ‘Psödokistik / RL lezyonlar’ vardı.

Tablo 4.33. Çalışma grubunda KIBT Bulguları ile Hemogloblin Arasındaki İlişki

		Normalden Düşük n (%)	Normal n (%)	p
LD incelmesi	Yok	2 (33,3)	4 (40,0)	1,000
	Var	4 (66,7)	6 (60,0)	
PDL genişlemesi	Yok	5 (83,3)	10 (100,0)	,375
	Var	1 (16,7)	0 (0)	
MS tutulumu	Yok	2 (33,3)	2 (20,0)	,604
	Var	4 (66,7)	8 (80,0)	
Yumuşak doku kalsifikasyonu	Yok	5 (83,3)	7 (70,0)	1,000
	Var	1 (16,7)	3 (30,0)	
Çene Tutulumu	Yok	2 (33,3)	1 (10,0)	,518
	Var	4 (66,7)	9 (90,0)	
Generalize rarefaksiyon	Yok	3 (50,0)	3 (30,0)	,607
	Var	3 (50,0)	7 (70,0)	
Genişlemiş kemik iliği boşlukları	Yok	3 (50,0)	1 (10,0)	-
	Var	3 (50,0)	9 (90,0)	
Psödokistik / RL lezyonlar	Yok	6 (100,0)	7 (70,0)	-
	Var	0 (0,0)	3 (30,0)	

Çalışma Grubunda KIBT Bulguları ile Lökosit Arasındaki İlişki

Çalışma grubunda lökosit değeri ile ‘LD incelmesi’, ‘PDL genişlemesi’, ‘MS tutulumu’, ‘Yumuşak doku kalsifikasyonu’, ‘Çene tutulumu’ ve ‘Generalize rarefaksiyon’ arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>,05$) (Tablo 4.34).

Ayrıca, lökosit değeri normalden düşük olan toplam 6 hastanın 3’ünde (%50) ‘Genişlemiş kemik iliği boşlukları’, hiçbirinde (%0) ‘Psödokistik / RL lezyonlar’ yoktu.

Tablo 4.34. Çalışma grubunda KIBT Bulguları ile Lökosit Arasındaki İlişki

		Normalden Düşük n (%)	Normal/ Normalden yüksek n (%)	p
LD incelmesi	Yok	2 (33,3)	4 (40,0)	1,000
	Var	4 (66,7)	6 (60,0)	
PDL genişlemesi	Yok	5 (83,3)	10 (100,0)	,375
	Var	1 (16,7)	0 (0)	
MS tutulumu	Yok	1 (16,7)	3 (30,0)	1,000
	Var	5 (83,3)	7 (70,0)	
Yumuşak doku kalsifikasyonu	Yok	5 (83,3)	7 (70,0)	1,000
	Var	1 (16,7)	3 (30,0)	
Çene Tutulumu	Yok	2 (33,3)	1 (10,0)	,518
	Var	4 (66,7)	9 (90,0)	
Generalize rarefaksiyon	Yok	3 (50,0)	3 (30,0)	,607
	Var	3 (50,0)	7 (70,0)	
Genişlemiş kemik iliği boşlukları	Yok	3 (50,0)	1 (10,0)	-
	Var	3 (50,0)	9 (90,0)	
Psödokistik / RL lezyonlar	Yok	6 (100,0)	7 (70,0)	-
	Var	0 (0,0)	3 (30,0)	

Çalışma Grubunda KIBT Bulguları ile Trombosit Arasındaki İlişki

Çalışma grubunda trombosit ile ‘LD incelmesi’, ‘PDL genişlemesi’, ‘MS tutulumu’, ‘Yumuşak doku kalsifikasyonu’, ‘Çene tutulumu’ ve ‘Generalize rarefaksiyon’ arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>,05$) (Tablo 4.35).

Ayrıca, trombosit değeri normalden düşük olan toplam 6 hastanın 3’ünde (%50) ‘Genişlemiş kemik iliği boşlukları’, sadece 1 (%16,7) hastada ‘Psödokistik / RL lezyonlar’ vardı.

Tablo 4.35. Çalışma grubunda KIBT Bulguları ile Trombosit Arasındaki İlişki

		Normalden Düşük n (%)	Normal / Normalden yüksek n (%)	p
LD incelmesi	Yok	1 (16,7)	5 (50,0)	,307
	Var	5 (83,3)	5 (50,0)	
PDL genişlemesi	Yok	5 (83,3)	10 (100,0)	,375
	Var	1 (16,7)	0 (0)	
MS tutulumu	Yok	1 (16,7)	3 (30,0)	1,000
	Var	5 (83,3)	7 (70,0)	
Yumuşak doku kalsifikasyonu	Yok	5 (83,3)	7 (70,0)	1,000
	Var	1 (16,7)	3 (30,0)	
Çene Tutulumu	Yok	2 (33,3)	1 (10,0)	,518
	Var	4 (66,7)	9 (90,0)	
Generalize rarefaksiyon	Yok	2 (33,3)	4 (40,0)	1,000
	Var	4 (66,7)	6 (60,0)	
Genişlemiş kemik iliği boşlukları	Yok	3 (50,0)	1 (10,0)	-
	Var	3 (50,0)	9 (90,0)	
Psödokistik / RL lezyonlar	Yok	5 (83,3)	8 (80,0)	-
	Var	1 (16,7)	2 (20,0)	

Çalışma Grubunda KIBT Bulguları ile TME Problemi Arasındaki İlişki

Çalışma grubunda TME problemi ile ‘LD incelmesi’, ‘PDL genişlemesi’, ‘MS tutulumu’, ‘Yumuşak doku kalsifikasyonu’, ‘Çene Tutulumu’, ‘Generalize rarefaksiyon’, ‘Genişlemiş kemik iliği boşlukları’, ‘Psödokistik / RL lezyonlar’, ve ‘TME Tutulumu’ arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>,05$) (Tablo 4.36).

Tablo 4.36. Çalışma grubunda KIBT Bulguları ile TME Problemi Arasındaki İlişki

		Yok n (%)	Var n (%)	p
LD incelmesi	Yok	3 (60,0)	3 (27,3)	,299
	Var	2 (40,0)	8 (72,7)	
PDL genişlemesi	Yok	5 (100,0)	10 (90,9)	1,000
	Var	0 (0,0)	1 (9,1)	
MS tutulumu	Yok	1 (20,0)	3 (27,3)	1,000
	Var	4 (80,0)	8 (72,7)	
Yumuşak doku kalsifikasyonu	Yok	5 (100,0)	7 (63,6)	,245
	Var	0 (0,0)	4 (36,4)	
Çene Tutulumu	Yok	1 (20,0)	2 (18,2)	1,000
	Var	4 (80,0)	9 (81,8)	
Generalize rarefaksiyon	Yok	2 (40,0)	4 (36,4)	1,000
	Var	3 (60,0)	7 (63,6)	
Genişlemiş kemik iliği boşlukları	Yok	1 (20,0)	3 (27,3)	1,000
	Var	4 (80,0)	8 (72,7)	
Psödokistik / RL lezyonlar	Yok	4 (80,0)	9 (81,8)	1,000
	Var	1 (20,0)	2 (18,2)	
TME Tutulumu	Yok	4 (80,0)	8 (72,7)	1,000
	Var	1 (20,0)	3 (27,3)	

KIBT Bulgularına Göre SSI skorlarının Karşılaştırılması

Tablo 4.37’de gösterildiği gibi ‘LD incelmesi’, ‘Yumuşak doku kalsifikasyonu’, ‘Çene Tutulumu’, ‘Generalize rarefaksiyon’, ‘Genişlemiş kemik iliği boşlukları’, ve ‘Psödokistik / RL lezyonlar’ a göre SSI skorları karşılaştırılmıştır. ‘LD incelmesi’ parametresi var olan hastaların SSI skoru, yok olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p=,020$). ‘PDL genişlemesi’, ve ‘Yumuşak doku kalsifikasyonu’ parametrelerinde olan ve olmayan hastalar SSI skoru açısından farklı değildir ($p>,05$).

Tablo 4.37. KIBT Bulgularına Göre SSI skorlarının Karşılaştırılması

	-			p
	Ort.	Medyan	Sıra Ort.	
LD incelmesi				,020
Yok	4,33	4,00	5,00	
Var	7,00	6,50	10,60	
PDL genişlemesi				-
Yok	5,93	6,00	8,23	
Var	7,00	7,00	12,50	
Yumuşak doku kalsifikasyonu				,664
Yok	5,92	6,00	8,21	
Var	6,25	6,00	9,38	
Çene Tutulumu				
Yok	4,67	4,00	6,17	,335
Var	6,31	6,00	9,04	
Generalize rarefaksiyon				,267
Yok	5,00	5,00	6,83	
Var	6,60	6,00	9,50	
Genişlemiş kemik iliği boşlukları				,709
Yok	5,25	5,50	7,75	
Var	6,25	6,00	8,75	
Psödokistik / RL lezyonlar				,836
Yok	6,00	6,00	8,38	
Var	6,00	6,00	9,00	

TME Problemine Göre SSI skorlarının Karşılaştırılması

Tablo 4.38’de gösterildiği gibi TME problemi olan ve olmayan hastalar SSI skoru açısından farklı değildir ($p>,05$).

Tablo 4.38. TME Problemine Göre SSI skorlarının Karşılaştırılması

	-			p
	Ort.	Medyan	Sıra Ort.	
TME problemi				,642
Yok	6,20	4,00	7,70	
Var	5,91	6,00	8,86	

Beden Kitle İndeksine Göre SSI skorlarının Karşılaştırılması

Tablo 4.39’da gösterildiği gibi beden kitle indeksi zayıf, normal ve fazla kilolu olan hastalar SSI skoru açısından farklı değildir ($p>,05$).

Tablo 4.39. Beden Kitle İndeksine Göre SSI skorlarının Karşılaştırılması

	-			p
	Ort.	Medyan	Sıra Ort.	
Beden Kitle İndeksi				,820
Zayıf	5,00	5,00	6,75	
Normal	6,44	6,00	9,00	
Fazla kilolu	5,60	6,00	8,30	

KIBT Bulguları ile DEXA (L total Z skor- L total BMD- femur total Z skor-femur Total BMD) ilişkisi

Tablo 4.40'ta gösterildiği gibi KIBT bulgularına göre hastalar DEXA (L total Z skor- L total BMD- femur total Z skor-femur Total BMD) değerleri açısından farklı değildir ($p>,05$).

Tablo 4.40. KIBT Bulgularına Göre DEXA skorlarının Karşılaştırılması

	Ort.	Medyan	Sıra Ort.	p
DEXA L Total Z skor				
LD incelmesi				,103
Yok	-1,62	-1,75	11,00	
Var	-1,96	-2,45	7,00	
PDL genişlemesi				-
Yok	-1,88	-2,20	8,17	
Var	-1,10	-1,10	13,50	
Yumuşak doku kalsifikasyonu				,855
Yok	-1,78	-2,20	8,38	
Var	-1,98	-1,95	8,88	
Çene Tutulumu				,589
Yok	-1,83	-2,00	9,83	
Var	-1,83	-2,20	8,19	
Generalize rarefaksiyon				,277
Yok	-1,70	-1,75	10,17	
Var	-1,91	-2,30	7,50	
Genişlemiş kemik iliği boşlukları				,274
Yok	-1,65	-1,55	10,75	
Var	-1,89	-2,30	7,75	
Psödokistik / RL lezyonlar				,312
Yok	-1,72	-2,00	9,08	
Var	-2,30	-3,00	6,00	
DEXA L Total BMD				
LD incelmesi				,104
Yok	,88	,88	11,00	
Var	,84	,78	7,00	

PDL genişlemesi				-
Yok	,85	,83	8,27	
Var	,91	,91	12,00	
Yumuşak doku kalsifikasyonu				,467
Yok	,85	,81	8,00	
Var	,86	,85	10,00	
Çene Tutulumu				,737
Yok	,85	,83	9,33	
Var	,86	,83	8,31	
Generalize rarefaksiyon				,278
Yok	,87	,88	10,17	
Var	,85	,81	7,50	
Genişlemiş kemik iliği boşlukları				,467
Yok	,86	,87	10,00	
Var	,85	,81	8,00	
Psödokistik / RL lezyonlar				,253
Yok	,87	,83	9,15	
Var	,79	,74	5,67	
DEXA Total Z skor				
LD incelmesi				,859
Yok	-1,47	-1,50	7,75	
Var	-1,43	-1,40	8,17	
PDL genişlemesi				-
Yok	-1,50	-1,50	7,50	
Var	-,70	-,70	15,00	
Yumuşak doku kalsifikasyonu				,431
Yok	-1,39	-1,40	8,55	
Var	-1,60	-1,60	6,50	
Çene Tutulumu				,772
Yok	-1,37	-1,30	8,67	
Var	-1,47	-1,50	7,83	
Generalize rarefaksiyon				,953
Yok	-1,45	-1,40	7,92	
Var	-1,44	-1,60	8,06	
Genişlemiş kemik iliği boşlukları				,238
Yok	-1,20	-1,10	10,25	
Var	-1,54	-1,60	7,18	
Psödokistik / RL lezyonlar				,147
Yok	-1,35	-1,35	8,83	
Var	-1,83	-1,80	4,67	
DEXA Total BMD				
LD incelmesi				,906
Yok	,78	,78	8,17	
Var	,76	,75	7,89	
PDL genişlemesi				-
Yok	,76	,78	7,64	
Var	,84	,84	13,00	

Yumuşak doku kalsifikasyonu				,514
Yok	,78	,78	8,45	
Var	,74	,74	6,75	
Çene Tutulumu				,665
Yok	,78	,79	9,00	
Var	,76	,78	7,75	
Generalize rarefaksiyon				,814
Yok	,76	,78	7,67	
Var	,77	,78	8,22	
Genişlemiş kemik iliği boşlukları				,296
Yok	,79	,81	10,00	
Var	,76	,77	7,27	
Psödokistik / RL lezyonlar				,149
Yok	,78	,79	8,83	
Var	,72	,75	4,67	

DEXA (L total Z skor- L total BMD- femur total Z skor-femur Total BMD) ile FB Değerleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

DEXA (L total Z skor- L total BMD- femur total Z skor-femur Total BMD) ile FB Değerleri Arasındaki İlişki Tablo 4.41’de gösterilmiştir. Tablo 4.41’de gösterildiği gibi, DEXA L Total Z skor ile DEXA L Total BMD arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. DEXA Total Z skor ile DEXA Total BMD arasında pozitif yönde, FB6 ile ise negatif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Tablo 4.41. DEXA (L total Z skor- L total BMD- femur total Z skor-femur Total BMD) ile FB Değerleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1. DEXA L Total Z skor	-										
2. DEXA L Total BMD	,950**	-									
3. DEXA Total Z skor	,255	,178	-								
4. DEXA Total BMD	,219	,307	,800**	-							
5. FB1	-,394	-,341	-,463	-,393	-						
6. FB2	,068	,082	,230	,257	-,088	-					
7. FB3	-,117	-,062	,192	,289	-,126	,109	-				
8. FB4	-,047	,021	,240	,339	,147	,096	,418	-			
9. FB5	-,282	-,144	,014	,325	,012	,368	,203	,146	-		
10. FB6	-,053	,179	-,560*	-,143	,232	,047	-,026	-,025	,112	-	
11. SSI skoru	,164	,190	,078	,169	-,484	,271	-,121	-,002	-,092	,265	-
12. Yaş	,008	-,091	,325	,052	-,140	-,166	-,200	-,147	-,661**	-,157	,421
*p<,01 **p<,001											

DEXA (L total Z skor- L total BMD- femur total Z skor-femur Total BMD) ile GS Değerleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Tablo 4.42’de gösterildiği gibi, DEXA L Total Z skor ile DEXA L Total BMD arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. DEXA Total Z skor ile DEXA Total BMD arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. DEXA Total BMD ile GS4 arasında pozitif yönde, GS6 ile negatif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. GS1 ile GS2 ve GS5 arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. GS3 ile GS4 arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. GS6 ile SSI skoru arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur.



Tablo 4.42. DEXA (L total Z skor- L total BMD- femur total Z skor-femur Total BMD) ile GS Değerleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1. DEXA L Total Z skor	-										
2. DEXA L Total BMD	,950**	-									
3. DEXA Total Z skor	,255	,178	-								
4. DEXA Total BMD	,219	,307	,800**	-							
5. GS1	,378	,379	,151	,275	-						
6. GS2	,407	,315	,179	,164	,609*	-					
7. GS3	-,199	-,209	,199	,311	,050	,429	-				
8. GS4	-,240	-,165	,325	,571*	,156	,294	,741**	-			
9. GS5	,323	,268	-,425	-,500	,515*	,394	-,268	-,382	-		
10. GS6	,133	,112	-,054	-,271*	,391	,174	-,176	-,356	,409	-	
11. SSI skoru	,164	,190	,078	,169	-,313	-,203	-,312	-,098	-,164	-,749**	
12. Yaş	,008	-,091	,325	,052	-,456	-,567*	-,294	-,263	-,394	-,294	,421

*p<,01 **p<,001

DEXA (L total Z skor- L total BMD- femur total Z skor-femur Total BMD) ile KIBT İndeks Değerleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Tablo 4.43'te gösterildiği gibi DEXA L Total Z skor ile DEXA L Total BMD arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. DEXA Total Z skor ile DEXA Total BMD arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. MKK ile KIBTİ (S) ve KIBTİ (İ) arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. KIBTİ (S) ile KIBTİ (İ) arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Tablo 4.43. DEXA (L total Z skor- L total BMD- femur total Z skor-femur Total BMD) ile KIBT İndeks Değerleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

	1	2	3	4	5	6	7	8
1. DEXA L Total Z skor	-							
2. DEXA L Total BMD	,950**	-						
3. DEXA Total Z skor	,255	,178	-					
4. DEXA Total BMD	,219	,307	,800**	-				
5. MKK	,252	,204	,071	-,049	-			
6. KIBTİ (S)	,043	-,109	-,007	-,325	,815**	-		
7. KIBTİ (İ)	,117	-,041	-,039	-,371	,778**	,976**	-	
8. SSI Skoru	,164	,190	,078	,169	-,308	-,437	-,434	-
9. Yaş	,008	-,091	,325	,052	,230	,205	,187	,421

*p<,01 **p<,001

FB5 ile KIBT-Kİ ilişkisi

Tablo 4.44'te gösterildiği gibi KIBT-Kİ grupları, FB5 değeri açısından farklı değildir (p>,05).

Tablo 4.44. FB5 ile KIBT-Kİ ilişkisi

	-			p
	Ort.	Medyan	Sıra Ort.	
KIBT-Kİ				,234
C1	1,25	1,28	9,45	
C2	1,22	1,21	6,40	

5. TARTIŞMA

Gaucher hastalığı glukoserebrozidaz enzim eksikliği sonucu retiküloendotelial sistemde glukoserebrozid birikimi ile karakterize otozomal resesif geçiş gösteren bir lipid depo hastalığıdır [1]. Nörolojik tutulumun görülmediği Tip I GH doğumdan itibaren ileri yaşlara kadar herhangi bir yaşta bulguları ortaya çıkabilen en sık görülen formdur. Bu hastalarda çoklu organ tutulumları, anemi, trombositopeni, kanamaya eğilim, kemik patolojileri, büyüme geriliği ve akciğer hastalıkları gibi bulgular izlenmektedir. Kemik iliği infiltrasyonu, kemikte avasküler nekroz, osteomyelit ve osteolitik lezyonlar ortaya çıkabilir [48]. Hastalık çeşitli yönleriyle birçok araştırmacı tarafından rapor edilmiştir [31, 45, 48, 121-123]. Ancak, güncel literatürde Tip I GH'nin oral bulguları ve maksillofasiyal tutulumu hakkında sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bunlar bir ya da birkaç hastanın sunulduğu vaka raporları [51, 78, 81-87, 124-127], literatür derlemeleri [77, 128] ya da incelemelerin konvansiyonel grafilerle yapıldığı az sayıda hastadan oluşan çalışmalardır [80, 89, 129, 130].

Tip I GH asemptomatik olabilir veya hematolojik bir bozukluğun değerlendirilmesi esnasında tesadüfen keşfedilebilir. Semptomatik hastalarda yalnızca dalak palpe edilebilir veya kitlesel olarak büyümüş olabilir ve erken tokluk veya abdominal rahatsızlık gibi duruma bağlı semptomlar oluşturabilir. Karın ağrısı nadirdir, ancak mevcut olduğunda dalak enfarktüsü veya subkapsüler hematoma göstergesi olabilir. Hepatomegali genellikle asemptomatiktir. Çoğu hastada karaciğer fonksiyon testleri, eşlik eden viral veya otoimmün hepatit gibi bir karaciğer hastalığı olmadıkça normal sınırlar içerisindedir [128].

Kanama yaygındır ve sıklıkla burun kanaması, kolay morarma, cerrahi ve dental işlemlerden sonra hemoraji şeklinde kendini gösterebilir. Kanama genellikle hipersplenizm ve/veya azalmış trombosit üretiminden kaynaklanan trombositopeniye sekonder olarak gelişir. Bunlar Gaucher hücrelerinin kemik iliği infiltrasyonundan

kaynaklanabilir. Anormal trombosit fonksiyonu veya anormal pıhtılaşma ve/veya fibrinolitik faktörler de gözlenir [131]. Yorgunluk, her zaman olmamakla birlikte genellikle anemiyle ilişkili olan bir diğer yaygın şikayettir. Ayrıca, esas olarak hipersplenizm nedeniyle hemoglobin düzeyinde azalma, diğer nedenler arasında demir eksikliği, B12 vitamini eksikliği ve otoimmün hemoliz bulunur. Çocuklarda, hastalığın genel şiddetine bakılmaksızın doğrusal büyüme geriliği yaygındır.

En sık lizozomal depo hastalığı olduğu bilinen GH'nin Batı Avrupa toplumlarındaki prevalansı 1:57 000 ile 1:110 000 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir ancak ülkemizdeki prevalansı ile ilgili bir çalışma yoktur. Türkiyede akraba evliliği oranının yüksek olması nedeniyle, otozomal resesif geçiş gösteren bu hastalığın görülme sıklığının daha fazla olması beklenmektedir. Çalışmamızda yer alan hastaların anne-baba akrabalık durumu %50 oranında saptandı ve hastaların 13'ünde (%81,3) kardeş öyküsü mevcuttu. İki hastada aile hikayesi (anne-kız) vardı. Bu nedenle hastalar arasında en sık başvuru yakınma sebebi 7 hastada (%43,8) aile öyküsüydü.

GH düşünülen hastalarda tanı amacıyla GBA enzim aktivitesinin çalışılması önerilmektedir [11]. Kliniğimize yönlendirilen hastaların tümünde GBA enzim aktivitesi bakılmış ve 16 (%100) hastanın tamamında anormal bulunmuştur. Mutasyon analizi yapılan hastalarda en fazla görülen gen mutasyonu 6 (%37,5) hasta ile Homozigot P. [N409S; N409S] mutasyonuydu. 2 (%12,5) hastada P. [N409S; D448H] Heterozigot mutasyon, 2 (%12,5) hastada P. [N409S; L483P] Heterozigot mutasyon, 2 (%12,5) hastada P. [N409S; -] Heterozigot mutasyon, 2 (%12,5) hastada c. [593C>A];[593C>A] mutasyonu varken, kalan 2 (%12,5) hastada da gen mutasyonu saptanmadı. Gaucher hastalarında GBA gen mutasyonunun bilinmesi hastalığın fenotipi ve prognozu üzerine fikir vermekte, aynı zamanda etkilenmiş kişinin ailesine genetik danışma verilmesi ve aile taraması açısından da önem taşımaktadır.

Sunulan çalışmada, yaşları 19-60 aralığında değişen (ortalama: 34,56) 16 Gaucher hastasının 11'i (%68,75) kadın, 5'i (%31,75) erkekti. Bu bulgu GH'nin kadınlarda erkeklerden daha yaygın olduğunu belirten literatür bulgularıyla uyumluydu [51, 85, 89, 132]. Tip I GH, Gaucher hastalığının en sık görülen formunu oluşturmaktadır [21]. Hastalarımızın tamamı Tip I GH tanısı almış hastalardı. Ayrıca, literatürde bildirilen vakaların çoğunluğu non-nöronopatik Tip I GH hastalarından oluşmaktadır [51, 78, 89,

129]. Tüm hastalar klinik ve radyolojik incelemeler yapılırken diğer çalışmalardaki gibi ERT almaktaydı [78, 80, 82].

ERT gören hastaların çoğunda kemik ağrısı azalmasına rağmen, iskeletsel değişikliklerdeki iyileşme, organ büyümelerindeki ve laboratuvar değerlerindeki iyileşmenin aksine gecikmiştir [133]. Radyolojik iyileşme tespit edilmeden önce uzun süreli enzim replasman tedavisine ihtiyaç olduğu tahmin edilmektedir [134]. ERT'nin uzun kemikteki nekrotik ve litik değişiklikleri tersine çeviremediği bildirilmiş ve kalça, diz, omuz eklemi replasmanı gibi ortopedik girişimler önerilmiştir [135]. Yine de ERT'nin intravenöz uygulamalarının hastaların yaşam kalitelerini ve refahlarını ciddi düzeyde iyileştirdiği kabul edilen bir gerçektir [136, 137]. Çenelerdeki hem osteopeni hem de fokal osteolitik lezyonlar primer kemik değişiklikleri olarak kabul edilir ve sekonder/tersiyer kemik değişikliklerinin replasman tedavisiyle tamamen geri döndürülemeyeceği belirtilirken, primer değişikliklerin kısmen döndürülebildiği ifade edilmiştir [78]. Bender ve ark. [126] şiddetli mandibular tutulumu olan Gaucher hastalarında 4 yıllık ERT tedavisinin mandibulanın çift taraflı rarefaksiyonunu kısmen iyileştirdiğini belirtmiştir.

Bazı çalışmalarda ERT'ye destek tedavi olarak bifosfonat kullanımı bildirilmiştir [74]. Ayrıca, osteoblast benzeri hücrelerin proliferasyonunu ve farklılaşmasını sağladıkları için GH'li hastalar tarafından osteopeni/osteonekroz için monoterapi olarak çeşitli bifosfonatlar kullanılmıştır [138]. Bifosfonatların osteoklastik kemik rezorbsiyonunu engellediği bilinmektedir. Bu ilaçlar anti-resorptif bir etki göstererek kemik yoğunluğunu korumasına rağmen; uzun süreli IV bifosfonat tedavisinin nadiren çene osteonekrozuna sebep olduğu bildirilmiştir. Bunun dış çekimi sonrası ekspoz olan kemik ve ardından bakteri kontaminasyonu tetiklendiği sanılmaktadır [139].

GH'nin organ büyümelerinin görüldüğü visseral tutulum, hematolojik değişiklikler ve iskeletsel değişikliklerin klasik üçlü tutulumuyla karakterize olduğu bildirilmiştir [80, 132]. Klinik semptomlar arasında splenomegali en yaygın başlangıç bulgusudur. Hepatomegali de sık görülen bir bulgudur [140]. Çalışma bulgularımıza göre, 16 hastanın 11'inde (%68,8) visseral tutulum izlendi. Hastaların 7'sinde (%43,8) hepatomegali, 11'inde (%68,8) splenomegali mevcut olup, 3 (%18,8) hastada splenektomi yapılmıştı. Hematolojik tutulum sonuçlarına göre, 16 hastadan 6'sında

(%37,5) trombositopeni, 6'sında (%37,5) lökopeni ve 6'sında (%37,5) anemi mevcuttu. Hastalarımızdan hiçbiri kanama eğilimi ya da kanama atakları geçmişi bildirmedi. İntraoral muayenede hastaların 2'sinde (%12,5) periodontal hastalık bulunmazken, 10'unda (62,5) gingivitis, 4'ünde (25,0) periodontitis olmak üzere 14'ünde periodontal hastalık vardı. Hastaların hematolojik tutulumunun periodontal hastalıkla korelasyonu analiz varsayımlarını karşılayacak yeterlilikte hasta olmadığı için değerlendirilemedi.

Cerrahi işlemler esnasında özellikle splenektomi yapılmayan hastalarda trombositopeniden dolayı aşırı kanama gibi bir komplikasyon olasılığı vardır [90, 125, 126]. Horwitz ve ark. [82] sundukları vakada çekim esnasında artmış kanama ve bunun lokal kontrolünü bildirmişlerdir. Ancak literatürde bildirilen diğer vakaların çoğunda anormal kanama bildirilmemiş ve iyileşmenin normal izlendiği rapor edilmiştir [79, 90, 125, 126, 141, 142]. Bununla birlikte, GH'li hastalarda invaziv girişimlerden önce hastanın hekimine danışılması ve ilk muayenede PT, PTT, kanama zamanı ve trombosit sayısı dahil olmak üzere tam kan sayımı yapılması önerilir. Ayrıca, sunulan tez çalışmasına dahil edilen hastalarda oral mukozada sarımsı pigmentasyon veya peteşi, patolojik kırık, ameliyat sonrası enfeksiyon, spontan kanama (burun kanaması veya dişeti kanaması), cerrahi sonrası kanama geçmişi gibi oral belirtilerin klinik bulguları yoktu.

Gaucher hastalarında karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk görülebilmektedir. İspanya GH kayıt verilerinin incelendiği bir çalışmada hastaların %43'ünde karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk saptanmıştır [143]. Çalışmamızda, 1 hastada ALP yüksekliği görülmekle birlikte diğer tüm hastalarda AST, ALT, GGT ve ALP düzeyleri normal seviyedeydi.

İskelet tutulumu ile ilgili sonuçlarımız, lumbal vertebra DEXA taramalarında hastaların 2'sinin (%12,5) normal, 9'unun (%56,3) osteopenik, 5'inin (%31,3) osteoporotik olduğunu gösterdi. Femur DEXA sonuçlarına göre hastaların 1'i (%6,3) normal, 13'ü (%81,3) osteopenik ve 1'i de (%6,3) osteoporotikti. Bir hastada ayak protezi mevcut olduğundan DEXA taraması yapılamamıştı. Hastaların 10'u (%62,5) hafif aralıklı ağrı, 5'i (%31,3) kronik ağrı şeklinde sübjektif kemik semptomları bildirdi. Bir hastada (%6,3) post-travmatik kırık geçmişi vardı. Gaucher hastalığında kemik tutulumu önemli

bir morbidite nedenidir. Kemik ağrısı ve kemik krizleri nedeni ile yaşam kalitesi önemli ölçüde etkilenmektedir.

Önceki çalışmalar çene tutulumunun dağılımı ile ilgili, mandibulanın diğer kemiklere benzeyen uzun bir kemik olduğu düşünülerek, membranöz bir kemik olan maksilladan daha sık etkilendiğini ileri sürmüştür [87]. Neredeyse tüm vakalarda mandibula tutulumu izlenirken, maksilla vakaların sadece yaklaşık dörtte birinde etkilendiği [78]. Bir çalışmada, bu dağılım paterninin mandibular premolar-molar bölgedeki hematopoetik kemik iliği miktarının maksiller kanin-premolar alandan daha fazla olduğu için beklenen bir bulgu olduğu belirtilmiştir [80, 87]. Mevcut çalışmadaki çene tutulumlarının 9'u (%56,3) mandibulayı, 4'ü (%25,0) ise her iki çeneyi kapsamaktaydı. Sadece maksillanın tutulduğu vaka yoktu. Bunun nedeni, mandibulanın Gaucher hücre infiltrasyonu için potansiyel bir rezervuar olarak kabul edilmesi olabilir [46].

GH ile ilişkili maksilofasiyal tutulumun radyografik belirtileri arasında generalize rarefaksiyon, genişlemiş kemik iliği boşlukları, kortikal incelme, osteoskleroz, psödokistik radyolusent lezyonlar, mental bölgenin demineralizasyonu, anatomik yapıların silikleşmesi ve maksiller sinüs ve TME tutulumu bulunmaktadır [51, 80-82, 85, 126]. Sunulan çalışmada panoramik görüntülerde, tüm hastaların 9'unda sadece mandibula tutulumu, 3'ünde her iki çene tutulumu varken; KIBT görüntülerde hastaların 9'unda sadece mandibula tutulumu, 4'ünde her iki çene tutulumu vardı. Maksillanın tek başına tutulduğu vaka yoktu. Bu bulgu aynı sonucu elde eden diğer çalışmalarla uyumluydu [51, 81, 89, 126].

GH'nin çene tutulumu ile ilgili yapılan çalışmaların çoğu konvansiyonel görüntüleme yöntemleri kullanılarak yapılmıştır. Halbuki, birçok radyografik bulgunun doğruluğu ancak anatomik yapıların birbiri üzerine süperpozisyonu olmadan üç boyutlu görüntüleme ile elde edilebilir. KIBT, GH hastalarının generalize osteopeni, genişlemiş kemik iliği boşlukları, kortikal incelme/perforasyon gibi değişiklikleri ve mandibular kanalın kortikal sınırları, maksiller sinüs duvarları, lamina dura ve diş kökleri gibi önemli anatomik yapılardaki harabiyeti göstermede panoramik görüntülemenden daha etkilidir [89]. Ancak, çalışma sonuçlarımızı literatür bulgularıyla karşılaştırabilmek için GH hastalarının rutin dental muayenesi için alınan panoramik görüntülerini de inceledik.

Çalışmada, panoramik görüntülerde sıklıkla izlenen bulgular şunlardı: toplam 16 hasta arasından; 9 (%56,3) hastada generalize rarefaksiyon, 10 (%62,5) hastada genişlemiş kemik iliği boşlukları, 10 (%62,5) hastada LD incilmesi, 9 (%56,3) hastada mandibular kanalın kortikal sınırlarının silikleşmesi, 7 (%43,8) hastada maksiller sinüste opasifikasyon. Nobre ve ark. ise panoramik görüntülerini inceledikleri 10 hastadan 6 hastada generalize rarefaksiyon, 9'unda genişlemiş kemik iliği boşlukları ve kortikal incelme, 6'sında osteoskleroz, 1'inde psödo-kistik lezyon, 3'ünde mental demineralizasyon, 7'sinde kondil başında düzleşme ve 8'inde maksiller sinüsün kısmen veya tamamen obliterasyonu bulgularına rastlamışlardır. Ayrıca, 4 hastada mandibular kanal sınırları, mental foramen, maksiller sinüs tabanı ve lamina dura gibi anatomik yapıların etkilendiğini belirtmişlerdir. Carter ve ark. [80] sundukları çalışmada 28 hastanın 25'inde çene tutulumunun radyografik bulgusuna rastlamışlar ve 25 hastanın 21'inde gözlenen en yaygın radyografik bulgunun genişlemiş kemik iliği boşlukları olduğunu (%84), 6 hastada (%24) Frank radyolüsensileri, 5 hastada (%20) genişlemiş kemik iliği boşlukları veya Frank radyolüsensilerle ilişkilendirilen mandibular kanalın inferiora deplasmanı, 2 hastada (%8) endosteal skalloping, 2 hastada (%8) kortikal incelme, 2 hastada eksternal kök rezorbsiyonu yirmi yaşın altındaki 9 hastadan 5'inde gecikmiş daimi diş sürmesi ve kronolojik yaş ile dental yaş arasında 1-5 yıl arasında değişen fark bildirmişlerdir. Ancak maksiller sinüs duvarlarının tutulumuna dair bir bulgu tespit etmemişlerdir [80]. Zeevi ve ark. [78] yayımlanmış vaka raporları ve çalışmaların kapsamlı literatür derlemesinden oluşan 37 hastanın bulgularını sunmuşlar, ayrıca 2 yeni vaka bildirmişlerdir. Yaptıkları literatür incelemesinde çenelerde en sık görülen bulguların generalize osteopeni ve ikinci olarak da iyi sınırlı radyolusent lezyonların olduğunu vurgulamışlar; generalize osteopeniden dolayı mandibular kanalın silikleşmesi ve yer değiştirmesinin ve kortikal kemik incelmesi/perforasyonları ile lamina dura incelmesinin bu hastalarda nadir olmadığını belirtmişlerdir [78].

Toplam 16 hastanın KIBT görüntülerinden elde ettiğimiz bulgulara göre; 10 (%62,5) hastada generalize rarefaksiyon, 12 (%75,0) hastada genişlemiş kemik iliği boşlukları, 10 (%62,5) hastada lamina dura incilmesi, 7 (%43,8) hastada mandibular kanalın kortikal sınırlarında silikleşme ve 12 (%75,0) hastada maksiller sinüsün mukozal kalınlaşması sık izlenen radyografik bulgular arasındaydı. Nobre ve ark. [89] ise değerlendirdikleri 10 hastanın tümünde generalize rarefaksiyon ve genişlemiş kemik

iliği boşlukları, 5'inde kortikal incelme ve osteoskleroz, 9'unda psödo-kistik lezyon, 7'sinde mental demineralizasyon, 1 vakada kondil başında düzleşme, 8'inde anatomik yapıların silinmesi ve 3 vakada maksiller sinüs mukozasında kalınlaşma bulmuşlardır. Patolojik kırıklar, GH ile ilişkili lezyonlara bağlı kök rezorpsiyonu veya diş sürmesinde gecikme bulmadıklarını bildirmişlerdir [89]. En sık görülen KIBT bulgularımız, Nobre ve ark.'nın [89] bulgularıyla uyumluydu.

Panoramik görüntülerde tespit edilen anormal RG bulgular açısından kontrol ve çalışma grubu karşılaştırıldığında generalize rarefaksiyon ve genişlemiş kemik iliği boşlukları açısından anlamlı bir farklılık tespit edildi. Bu bulgu panoramik radyografilerde generalize rarefaksiyon, genişlemiş kemik iliği boşlukları ve çene yapılarının silikleşmesi açısından anlamlı farklılıklar gösteren Nobre ve ark.'nın sonuçlarıyla uyumluydu [89].

Nobre ve ark. [89] KIBT görüntülerinde çalışma ve kontrol gruplarını karşılaştırırken generalize rarefaksiyon, genişlemiş kemik iliği boşlukları, kortikal incelme, psödokistik lezyonlar, mental demineralizasyon, TME tutulumu ve anatomik yapılarının silikleşmesi gibi bulguları istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Çalışma sonuçlarımıza göre, belirlenen KIBT bulguları açısından kontrol ve çalışma grubu karşılaştırıldığında, generalize rarefaksiyon, genişlemiş kemik iliği boşlukları, mandibular kanalın kortikal sınırlarında silikleşme ve diğer bulguların aksine kontrol grubunda daha yüksek bulunan PDL aralığında genişleme ile ilgili anlamlı farklılıklar bulundu.

GH'de maksilla uzun bir kemik olmadığı için, mandibuladan çok daha az etkilenmektedir. Maksillada hem dişleri çevreleyen alveolar kemik hem de trabeküler kemik normal bir görünüme sahiptir [77]. Buna rağmen, literatürde genellikle kanin-premolar bölgesinde azalmış trabekülasyonun belirtildiği maksiller tutulumla ilgili vakalar mevcuttur [51, 80, 85, 87, 89, 144, 145]. Çalışmamızda 4 hastanın KIBT görüntüsünde trabeküler yapının kaybına dair bulgular vardı.

Toplamda 16 hastanın araştırıldığı bu çalışmada generalize rarefaksiyon bulgusu, panoramik görüntülerde 9 (%56,3) vakada, KIBT görüntülerinde 10 (%62,5) vakada saptandı. Bu bulgu, Nobre ve ark.'nın [89] çalışmasında 6 panoramik radyografide ve 10 KIBT görüntüsünde bildirildi. Yine benzer şekilde, 37 yayımlanmış vakanın derlendiği Zeevi ve ark.'nın [78] çalışmasında 31(%83,8) hastada trabeküllerin

azalması/osteopeni/generalize rarefaksiyon bulgusuna rastlanmıştır. Bulgularımız Nobre ve ark. [89] ile Zeevi ve ark.'nın [78] bulgularıyla uyumluyken; 28 hastanın panoramik görüntüsünden yalnızca 5'inde generalize rarefaksiyon bulmuş olan Carter ve ark.'nın [80] bulgularıyla uyumlu değildi.

Genişlemiş Kİ boşlukları bulgusu panoramik görüntülerde 10 (%62,5) hastada, KIBT görüntülerinde 12 (%75,0) hastada saptandı. Bu bulgu 10 hastanın incelendiği Nobre ve ark.'nın [89] çalışmasında 9 panoramik radyografide ve 10 KIBT görüntüsünde belirlendi. Genişlemiş kemik iliği boşlukları yapılan bir literatür derlemesinde %73 oranında [78], Carter ve ark.'nın [80] çalışmasında çene tutulumu görülen 25 hastanın 21'inde (%84) en sık izlenen bulgu olarak belirlendi. Diğer çalışmalarla uyumlu olarak, genişlemiş Kİ boşlukları çalışmamızda en sık görülen bulguların başında gelmektedir [78, 80, 89].

Kortikal incelme, Nobre ve ark.'nın [89] çalışmasında 9 panoramik radyografide belirlenmiş ancak sadece 5'i KIBT görüntüde doğrulanmıştır. Zeevi ve ark.'nın [78] yaptıkları literatür derlemesinde neredeyse hepsinin incelemesi panoramik görüntülerle yapılmış olan 37 hastanın 10'unda (%27) kortikal incelme saptandığı ifade edilmiştir. Carter ve ark. [80] panoramik grafilerde bu bulguyu 28 hastanın 2'sinde (%8) saptamışlardır. Sunulan çalışmada, Carter ve ark.'nın [80] bulgularıyla benzer şekilde kortikal incelme bulgusu 2 (%12,5) panoramik görüntüde, 1 (%6,3) KIBT görüntüsünde saptandı. Birçok kemik hastalığının altında yatan patolojinin, Gaucher hücrelerinin birikmesi ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Gaucher hücreleri kemik iliğine ve hatta dişlerin apikal bölgesine [85] infiltrate olarak kortikal incelme, osteonekroz, litik lezyonlar ve çevre anatomik yapıların silikleşmesi dahil olmak üzere, doğrudan veya dolaylı olarak lokal kemik defektlerine yol açar [74].

Carter ve ark. [80] bir vakada genişlemiş kemik iliği boşlukları ve Frank radyolusensileri ile ilişkili mandibular kanalın inferiora deplasmanı ve kortikal sınırlarında belirsizleşmenin bulgusunu sunmuşlardır. 28 hastanın panoramik görüntüsünün incelendiği aynı çalışmada 5 hastada mandibular kanalın inferira deplasmanı, 15 hastada mandibular kanalın kortikal sınırlarının silikleşmesi bulgusuna rastlamışlardır [80]. Nobre ve ark. [89] mandibular kanal, mental foramen, maksiller sinüs tabanı ve lamina dura gibi anatomik yapıların 4 panoramik görüntüsünde, 8 KIBT

görüntüsünde etkilendiğini ifade etmiş, ancak bu çalışmada hangi yapının ne sıklıkta etkilendiği detayı belirtilmemiştir. Sadece en sık etkilenen yapının radyolusent lezyonların olduğu alanlarda kaybolan mandibular kanal olduğu bilgisi verilmiştir [89]. Yapılan bir literatür derlemesinde mandibular kanalda kortikasyon kaybı oranı %56,7, mandibular kanalın inferiora deplasmanı ise %18,9 oranında verilmiştir [78]. Çalışmada mandibular kanalın sınırlarının silikleşmesi 9 (%56,3) panoramik görüntüde, 7 (%43,8) KIBT görüntüsünde belirlenmiş ve bulgularımız literatürdeki birçok çalışmayla uyumlu sonuçlar göstermiştir [78, 80, 82, 83, 87, 124, 146]. Mandibular kanalın inferiora deplasmanı bulgusuna ise hem panoramik görüntülerde hem de KIBT görüntülerinde sadece 1 (%6,3) hastada rastlanılmıştır.

Lamina duranın incelmesi literatürde pek çok vakada bildirilen bir bulgudur. [82, 83, 87, 126, 141]. Hastalarımızda, 10 (%62,5) panoramik görüntüde, 10 (%62,5) KIBT görüntüsünde lamina durada silikleşmeler mevcuttu. Ancak kontrol grubu ile hasta grubunda aynı oranda bulgu saptanması, lamina duranın incelmesinin GH'ye özgü bir patoloji olamayabileceğini düşündürmektedir. Lamina durayı etkileyen patolojik durumlar, aşırı oklüzal kuvvetler, diş ve destek dokularının hastalıkları, odontojenik enfeksiyonlar ve sistemik hastalıklar dahil birçok nedenle ortaya çıkabilir. Örneğin; periodontitiste hastalığın erken dönemlerinde alınan radyografiler, periodontal aralığın genişlediğini ve irregüler bir lamina duranın varlığını gösterebilir. Radyografte lamina duranın kalınlığı ve densitesi, o dişe gelen oklüzal stres miktarına göre de değişir. Oklüzal fonksiyonun daha az olduğu dişlerde daha ince ve yoğunluğu, opasitesi daha azdır. Ayrıca, akut ve kronik periapikal inflamasyonda, lamina duranın devamlılığı bozulur, inflamasyonun şiddetine bağlı olarak da bunun derecesi değişir. Akut apikal periodontitiste periodontal aralık önemli ölçüde genişler, lamina duranın devamlılığı bozulur.

Bulgularımıza göre periodontal ligament aralığında genişleme 1 (%6,3) panoramik görüntüde, 1 (%6,3) KIBT görüntüsünde saptanmış ve bu sonuç literatür bulgularıyla uyumlu bulunmuştur. Zeevi ve ark. iki yeni vaka bildirdikleri literatür derlemesinde yayımlanmış 37 vakanın sadece 3'ünde (%8,1) periodontal ligament aralığında genişleme saptamış ve bildirdikleri iki vakada da bu bulguya rastlamamışlardır.

GH'de TME tutulumu, Nobre ve ark.'nın [89] yaptıkları çalışma dışında herhangi bir çalışmada değerlendirilmemiştir. Nobre ve ark. panoramik görüntülerin 7'sinde kondil düzeleşmesi belirlemişler, ancak KIBT görüntülerde bunların sadece 1 tanesini doğrulamışlardır. Çalışmamızda Tip I GH hastaları arasında 2 (%12,5) vakada panoramik görüntüde, 4 (%25,0) vakada KIBT görüntüsünde TME tutulumuna dair bulguya rastladık. KIBT görüntülerinde 1 hastada sağ kondilde litik bir alan, 1 hastada sol kondilde osteofit gelişimi, 1 hastada osteofit gelişimi ile birlikte kondil başında sklerotik değişiklikler ve 1 hastada da kondil başında ciddi dejeneratif değişiklikler izlendi. Ancak, kontrol grubu ile hasta grubu karşılaştırıldığında TME tutulumunun GH'de sık görüldüğünü destekleyen istatistiksel anlamlı bir sonuca erişilememiştir. TME tutulumuna dair radyografik bulgu veren 4 hastanın 3'ünde TME probleminin eklem sesi, eklem ağrısı, deviasyon veya defleksiyon gibi klinik bulgularının en az bir tanesi mevcuttu. Aynı zamanda bu hastalardan bir tanesi anamnezinde bruksizm bildirdi.

Tip I GH hastalarında osteosklerozis/radyoopak alanlar bulgusu incelendiğinde, panoramik görüntülerde buna dair bir bulgu görülmedi, sadece 1 (%6,3) KIBT görüntüsünde sklerotik bir sahaya rastlandı. Sela ve ark. [86] laboratuvar testlerinde kemik ve mineral parametrelerinin normal olduğu bir GH hastasında myelosklerozis nedeniyle çenelerde yama tarzında radyoopasiteler olduğunu belirtmiştir. Bender [147] ise splenektomi ve diş çekimi sonrası hastalarında geçici kemik rejenerasyonundan kaynaklanan mandibular radyoopasiteler bildirmiştir. Heasman ve ark. [81] bu mandibular radyoopasite alanlarının Gaucher hücrelerinin infiltrasyonuna karşı osteosklerotik bir reaksiyon olarak meydana geldiğini ifade etmişlerdir. Aynı şekilde radyoopak alanların görüldüğü birkaç vaka daha bulunmaktadır [51, 81, 82, 84]. Nobre ve ark. [89] 6 panoramik görüntüde ve 5 KIBT görüntüsünde osteosklerozis bulgusuna rastalamışlar ancak, kontrol grubu ve hasta grubu arasında istatistiksel bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Osteosklerozis/radyoopak alanlar ile ilgili çalışma sonuçlarımız Nobre ve ark.'nın [89] sonuçları ile uyumlu bulunmuştur.

Gaucher hastalığında dişlerin gelişimiyle ilgili Mohamed ve ark.'nın [74] yaptıkları çalışmada dental yaş ile kronolojik yaş incelenmiş, ancak anlamlı bir farklılık bulamamışlardır. Carter ve ark. [80] 28 Gaucher hastasını sundukları çalışmalarında 20 yaşın altındaki 9 hastadan 5'inde daimî dişlerin kronolojik gelişiminin etkilendiğini

bildirmişlerdir. Ayrıca diş sürmesinde gecikme olmayan hastalarda genel kemik tutulumunun olmadığını ve diş sürmesinde gecikme olanların da sadece birinde genel kemik tutulumunun olmadığını rapor ederek; genç hastalarda gecikmiş diş gelişiminin en çok hafif ile orta (şiddetli yerine) kemik tutulumunun varlığı ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir [80]. Bunun aksine, Nobre ve ark. [89] 20 yaşın altındaki 5 hastanın hiçbirinde diş sürmesinde gecikme olmadığını bildirmişlerdir. Ancak çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalar gibi hastaların muayenelerinin zamanlaması nedeniyle bu bulgu tam olarak değerlendirilemedi. Sadece bir hastanın geçmiş ve şimdiki radyografilerinde sağ kanin dişinin sürme arkında olmasına ve sürmesine engel herhangi bir patoloji bulunmamasına rağmen sürmediği gözlenmiştir.

Endosteal kortikal skalloping dental radyograflarda nadir bildirilen bir bulgudur. Çalışmamızda 2 (%12,5) KIBT görüntüsünde trabeküler yapının azalması ve genişlemiş kemik iliği boşluklarıyla ilişkili olduğu düşünülen endosteal kortikal skalloping bulgusuna rastlandı. Bunlardan birinde aynı zamanda sağ mandibular cross section KIBT kesitlerinde kortikal incelme de mevcuttu. Çalışma bulgularımız 28 hastadan sadece 2'sinde (%8) bilateral genişlemiş kemik iliği boşlukları ve Frank radyolusensileri ile ilişkili endosteal skalloping ve 2'sinde (%8) kortikal incelme bulan Carter ve ark.'nın [80] bulgularıyla uyumluydu. Endosteal skalloping her ne kadar çok sık görülmese de ayırıcı tanısında Gaucher hastalığı da düşünülmelidir.

Sunulan tez çalışmasında daha önce Gaucher hastalarında yapılan çalışmalarda bulgusuna rastlanmayan yumuşak doku kalsifikasyonları ve servikal vertebraların tutulumu olmak üzere iki parametre daha değerlendirildi. Tonsillolit, stilohyoid ligament kalsifikasyonu ve karotid arter kalsifikasyonu gibi yumuşak doku kalsifikasyonlarının 5 (%31,3) panoramik görüntü, 4 (%25,0) KIBT görüntüsünde tespit edilmesiyle birlikte kontrol grubu ile hasta grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı. KIBT görüntülerinde, sagittal düzlemdeki reformat görüntülerde, 1 (%6,3) hastada radyolusent Gaucher lezyonlarını akla getiren C2-C5 düzeyindeki servikal vertebralarda yaygın osteolitik lezyonlar mevcuttu. Multiple myelomun zimba deliği tarzındaki tipik radyografik lezyonları ya da herhangi bir malignitenin kemik metastazı olup olmadığı sorgulandı. Tüm bunların ekarte edilmesinden sonra, bu lezyonların mandibulada görülen iyi sınırlı, kortike radyolusent lezyonlarla benzerlik taşıdığı sonucuna varıldı. Sela ve ark. [86] 67 yaşında bir kadın hastanın otopsi bulgularını

sundukları çalışmalarında, vertebral kolonda femur, humerus ve mandibuladaki lezyonlara benzer şekilde kemik iliği ile yer değiştirmiş Gaucher hücrelerinin tümör benzeri kitlelerini ve vertebraların patolojik fraktürünü bildirmiştir.

Psödokistik radyolusent lezyonlar çalışma bulgularımıza göre sadece 4 hastada belirlendi. Bu bulgu, Mohamed ve ark.'nın Tip I ve Tip III GH hastalarını değerlendirdikleri çalışmada Tip I'de psödokistik lezyonların daha az görüldüğü sonucuyla uyumluydu. Bulgularımızın aksine Saranjam ve ark. [77] ve bazı araştırmacılar [79, 82, 87, 141, 142] etkilenmiş bir mandibulada en yaygın radyografik bulgunun çoğunlukla premolar-molar bölgelerde psödokistik veya bal peteği şeklinde radyolusent lezyonlar olduğunu ve bu radyolusent alanlarda artmış osteopeninin ve trabeküler yapı kaybının sıklıkla gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Ayrıca, psödokistik lezyonlar, Gaucher hücrelerinin birikmesine bağlı olarak patognomonik ilik boşluklarındaki artışı temsil eder. Gaucher hücrelerinin infiltrasyonu intraosseöz basıncı artırır ve damarların ekstrinsik kompresyonu veya tıkanması ile bölgenin vaskülaritesini bozar [89, 126].

Literatürde bu kist benzeri radyolusent lezyonlarla ilişkili eksternal kök rezorpsiyonu bildiren vakalar bulunmaktadır. Horwitz ve ark. [82] sundukları raporda bilateral mandibular premolar-molar sahadaki radyolusensilerle birlikte komşu dişlerde meydana gelmiş ciddi kök rezorpsiyonları göstermişlerdir (periapikal röntgen). Yine benzer şekilde Carter ve ark. [80] frank radyolusensisi belirledikleri 6 hastanın 2'sinde radyolusent lezyonlarla ilişkili kök rezorpsiyonu olduğunu bildirmişlerdir (panoramik röntgen). Çalışmamızda panoramik görüntüde 2 vakada, KIBT görüntüde ise 1 vakada kök rezorpsiyonu saptadık. Bu farklılık panoramik radyografideki artefaktlardan dolayı olabilir. Ayrıca kök rezorpsiyonu gözlenen dişte periapikal lezyon ve yetersiz yapılmış kanal tedavisinin radyografik bulguları vardı ve bu rezorpsiyon Gaucher hastalığı ile ilişkili değildi. Bununla birlikte, pratik açıdan, röntgende çeneyi tamamen kaplayan bu kist benzeri alanların 'boş' olmadığına veya dişleri destekleyen kemiğin var olduğunun ayrımını yapmak kritik derecede önemlidir. Kök rezorpsiyonu olduğunda bile, süreç nispeten iyi huylu olabilir ve kendiliğinden tersine dönebilir. Bu kist benzeri lezyonların, "petrifiye/taşlaşmış" Gaucher kemiği gibi davranan Gaucher hücreleri olması muhtemeldir. [77]

Güncel literatür paranasal sinüslerin Gaucher hastalığından etkilenimine dair çok az veri içermektedir. Sadece maksiller ve sfenoid sinüs incelenmiş, bütün paranasal sinüslerin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Karabulut ve ark. [51] sundukları vakada maksiller ve sfenoid sinüslerin opasifikasyonunu bildirirken, Schwartz ve ark. [84] maksiller sinüs ve sfenoid sinüsün radyografik opasifikasyonu ile birlikte sinüslerin posterolateral duvarlarında incelmeye ile maksiller antrumun hafif genişlemesi olduğunu belirtmişlerdir. Bu araştırmacılar maksiller sinüsün kısmi veya tam obliterasyonunun, genellikle Gaucher hücrelerinin infiltrasyonu nedeniyle medüller kısmın hiperplazisine bağlı olduğunu öne sürmüşlerdir [51, 84]. Nobre ve ark. [89] panoramik görüntülerde 8 hastada maksiller sinüs bölgesinde kısmi veya tam obliterasyonu düşündüren radyo-opak görüntülerin varlığını belirlemiş ancak bu hastaların yalnızca 3'ünü KIBT bulguları ile doğrulamışlardır. Çalışmamızda Nobre ve ark.'nın [89] bulgularına benzer şekilde 2 hastada maksiller sinüsün kortikal sınırlarında silikleşmeler izlendi. Paranasal sinüslerin mukozal kalınlaşmaları incelendiğinde, 16 hastanın 12'sinde maksiller sinüste, 6'sında etmoid sinüste, 4'ünde sfenoid sinüste ve 3 hastada da frontal sinüste mukozal kalınlaşmalar izlendi. Ancak, hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında paranasal sinüslerin GH ile ilişkili tutulumu lehine bir sonuca varılamadı. Bu nedenle bu bulguların sinüs hastalıklarına sebep olabilecek çevresel faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Literatürde diş çekimi sonrası kemik rejenerasyonunun görüldüğü ve normal trabeküler görünümün yeniden kazanıldığını bildiren çalışmalar mevcuttur [82, 126, 142]. Bununla birlikte, diş hekimlerinin GH'de görülen generalize rarefaksiyon, genişlemiş kemik iliği boşlukları, psödokistik lezyonlar, kortikal incelmeye ve mental demineralizasyon gibi kemik değişikliklerini bilmesi çok önemlidir. Bu bulgular implantların yerleştirilmesi, kemik greftinin çıkarılması ve ortognatik cerrahi gibi cerrahi prosedürlerde ciddi klinik öneme sahiptir [89].

GH hastalarında görülen diffüz sklerotik radyoopak görünüm, Paget hastalığına veya fibröz displaziye benzeyebilir [82]. Radyografik görünüm özellikle akut kemik ağrısıyla birlikte olduğunda plazma cell miyelomuyla veya kanser metastazıyla karıştırılabilir [126]. Çene lezyonları ile ilişkili radyolojik özelliklere göre, Gaucher hastalığındaki gnatik değişikliklerin ayırıcı tanısı oldukça geniştir ve generalize osteopeni için kemik iliği defektleri [87], talasemia ve orak hücreli anemiyi içerir [82, 126]. Protez öncesi

maksiller sinüs opmentasyonuna bağlı "kubbe fenomeni" de GH ile ilişkili sinüs harabiyetine benzeyebilir [78]. Keratokistik odontojenik tümör, santral dev hücreli granüloma ve anevrizmal kemik kistleri gibi iyi sınırlı radyolusent osteolitik lezyonlar da ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır [148] ancak basit (travmatik) kemik kistleri Gaucher hastalarının panoramik radyografilerinde görülen iyi sınırlı lezyonlarla çok daha fazla benzerlik göstermektedir [78]. Her iki lezyon da komşu dişlerin arasına invajinasyonlar gösteren iyi sınırlı kortike kistik görünüme sahiptir ve mandibular posterior bölgede yaygındır. 30 yaşın üzerindeki hastalarda basit kemik kisti benzeri lezyonların varlığı, bunun dışında bir tanıyı akla getirebilir [149]. Gaucher lezyonları basit kemik kistlerinden daha agresif olabilir ve genellikle basit kemik kistlerinde nadir görülen kemik ekspansiyonu, kortikal perforasyon ve kök rezorpsiyonu ile kendini gösterir. Ayrıca, Hounsfield ünitesi ölçümleri kullanılarak yapılan BT analizi yararlı bir tanı aracı olabilir çünkü doğası gereği lipid yapıda olan Gaucher lezyonları, yağ dokusuyla uyumlu bir şekilde daha düşük değerler verecektir [150]. Gaucher lezyonları ayrıca periodontal hastalık ile ilişkili alveolar kemik kaybına benzeyebilir [151]. Gaucher hastalığından şüphelenildiğinde teşhis için en az invaziv yöntem, kan örneklerinde azalmış b-glukoserebrosidaz enzim aktivitesidir [151].

Bender ve ark. [126] klinik ve laboratuvar muayenenin yokluğunda radyografik bulgular ışığında, biyopsi yapılmadan Gaucher hastalığının çene kemiği tutulumu kesin tanısının konulamayacağını belirtmişlerdir; ancak diğer çalışmalar, burada sunulan vakada olduğu gibi, yalnızca ayırıcı tanıda başka koşullardan şüphelenildiği durumlarda biyopsi önermektedir [77]. Bildman ve ark. [79] mandibular medullar dokunun biyopsisi yapıldıktan sonra Gaucher hastalığı tanısı koyduklarını bildirmişler; diğer yazarlar mandibula biyopsilerinde Gaucher hücrelerinin varlığına dayanarak Gaucher hastalığının belirlenebileceğini doğrulamışlardır [87]. Ancak Gaucher hastalığında malignite gibi başka bir durumdan şüphelenilmedikçe çene biyopsisinin önerilmediği vurgulanmalıdır. Gaucher hastalığından şüpheleniliyorsa, teşhisi koyabilmek için bir biyopsi ya da kemik iliği örneği değil enzimatik değerlendirme yapılması gerekmektedir.

Bu hastaların birçoğu hastalık hakkında bilgi sahibi olmadan diş tedavisi görmektedir ve hatta hekimler hastalık bulgularını bilmediği için vakanın planlamasında bu belirtiler göz önünde bulundurulmamaktadır. Oysaki Lizozomal depo bozuklukları olan

hastaların değerlendirilmesinde kapsamlı bir incelemeyle medikal öykünün alınması, hastalık bulgu ve belirtilerinin dikkatli analizi çok önemlidir. Çalışmalar gösteriyor ki, laboratuvar incelemeleri ve aralarında dental incelemelerin de bulunduğu radyolojik görüntülerle yapılan incelemeler, Gaucher Hastalığının erken teşhisine yardımcı olabilir, bu da ilk planlamada ve dolayısıyla tedavi planında değişikliğe neden olur. Tedavi planlamasında alınması gerekli önlemler açısından farkındalık oluşturur.

GH'li hastalar arasında iskelet belirtilerinin klinik görünümünde dikkate değer bir heterojenite mevcuttur. Zimran ve ark. [31] GH'nin viseral ve kemik belirtileriyle ilgili iletişimi kolaylaştırmak için semptom ciddiyet skor indeksini (SSI) geliştirmişlerdir. Ağrılı kemik krizleri, patolojik kırık ve kısıtlayıcı kemik deformitelerinin hepsi belirgin hastalık ile ilişkili olup, GH'li bazı hastalarda yaşam kalitesini bozmaktadır [80]. Çalışma bulgularımıza göre, hastalık ciddiyeti skorlarının tanımlayıcı istatistikleri SSI'nın ortalama $6 \pm 2,56$ (medyan:6) olduğunu göstermiştir. SSI değerleri açısından, 16 hastanın 15'inde (93,8) hafif hastalık, 1'inde (6,3) orta şiddette hastalık vardı. Ağır şiddette GH'si olan hasta saptanmadı. Hastalarımızın SSI'ları 3-13 arasında değişmekteydi. Carter ve ark. ise 28 GH hastası sundukları çalışmalarında, SSI verisine erişilemeyen 2 hastanın dışında diğer hastaların skorlarını 2-19 aralığında bulmuşlardır. Nobre ve ark. [89] değerlendirdikleri hasta grubunda klinik ve radyografik bulguların büyük farklılıklar gösterdiğini, bazı klinik verilerin radyografik görüntülerle herhangi bir ilişkisinin olmadığını ortaya koymuşlardır. GH'nin tüm formlarını belirleyen bu klinik heterojenitenin, büyük ölçüde, glukoserebrosidaz geni içindeki nokta mutasyonları, insersiyonlar, delesyonlar gibi 200'den fazla mutasyona bağlı olabileceği ileri sürülmektedir [82, 89, 129]. Çalışmamızda SSI skoru ile TME problemine dair oral klinik bulguların varlığı arasında ve BKİ arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gösterilmiştir.

Carter ve ark. [80] diş sürmesinde gecikmenin şiddetli kemik tutulumundan ziyade hafif ila orta düzeyde genel kemik tutulumuyla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Bununla birlikte, dental bulgularla GH'nin sistemik parametreleri arasında; generalize osteopeni varlığı, frank radyolüsensileri, kök rezorpsiyonu veya mandibular kanalın inferiora deplasmanı ile genel kemik tutulumu arasında ve splenektomi geçmişi ile diş sürmesinde gecikme arasında bir korelasyon saptanmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda, KIBT bulgularına göre DEXA skorları arasında istatistiksel anlamlı bir

farklılık bulunamamıştır. Ancak, KIBT bulgularına göre SSI skorlarının karşılaştırılmasında LD incelenmesi olan hastaların SSI skoru, olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Oral klinik bulgular açısından TME problemi olan ve olmayan hastalar SSI skoru açısından farklılık göstermemiştir.

GH'li hastaların DEXA skorlarının hepatomegali ve splenomegali gruplarına göre farklılık göstermediği Mann Whitney testi ile belirlenmiştir. Hastalığın KIBT bulguları ile hepatomegali ve splenomegali arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; hepatomegali ve splenomegali ile çene tutulumu, anatomik yapıların silikleşmesi, PDL genişlemesi, PNS tutulumu, yumuşak doku kalsifikasyonu ve generalize rarefaksiyon arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak, hepatomegalik olan 7 hastanın 6'sında (%85,7) genişlemiş kemik iliği boşlukları, 2'sinde (%28,6) psödokistik / RL lezyonlar izlenirken; splenomegalik olan 11 hastanın 8'inde (%72,7) genişlemiş kemik iliği boşlukları, 3'ünde (%27,3) psödokistik / RL lezyonlar vardı.

Trigliserit, hemoglobin, lökosit ve trombosit düzeyleri gibi laboratuvar testlerindeki anormallikler ile GH hastalarının KIBT bulguları arasında anlamlı bir sonuç bulunmamıştır. Detaylı olarak ifade edilecek olursa, trigliserit değeri normalden yüksek olan toplam 7 hastanın 5'inde (%71,4) genişlemiş kemik iliği boşlukları, 2 (%28,6) hastada psödokistik / RL lezyonlar izlendi. Hemoglobin değeri normalden düşük olan toplam 6 hastanın 3'ünde (%50) ve lökosit değeri normalden düşük olan toplam 6 hastanın 3'ünde (%50) genişlemiş kemik iliği boşlukları vardı. Ayrıca, trombosit değeri normalden düşük olan toplam 6 hastanın 3'ünde (%50) genişlemiş kemik iliği boşlukları, sadece 1 (%16,7) hastada psödokistik / RL lezyonlar saptandı. Çalışma bulgularımız, GH'nin dental bulgularıyla sistemik parametreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olmadığını bildiren Carter ve ark.'nın [80] bulgularıyla uyumluydu.

Kemik yoğunluğunda azalma ve kortikal incelme, neredeyse tüm Gaucher hastalarında mevcuttur [52]. Trabeküler ve kortikal kemik lokalize ya da yaygın şekilde etkilenmiş olabilir. Osteopeni hem erişkin hem de pediatrik hastalarda artmış kemik kırığı riski ile ilişkilidir [49]. Literatürde GH'nin çene tutulumu varlığında osteopenide yoğun bir artışın ve trabeküler yapıda kayıpların gözlemlendiği pek çok vaka raporu ve çalışma ile doğrulanmıştır [78, 80, 82, 87, 152]. Ancak çenelerdeki Gaucher hücrelerinin yoğun

infiltrasyonundan kaynaklanan GH lezyonları sıklıkla premolar-molar sahalarda bildirilmiş olup çenelerin farklı bölgelerinin trabeküler kemik mimarisi hakkında bir veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, çalışmamızda, bölgeye özgü trabeküler kemik modelinin fraktal değerlerle ve gri skala değerleriyle tespit edilebileceği düşünülmektedir. Önceki çalışmalarda Gaucher hastalığının çenelerin farklı bölgelerindeki etkisi araştırılmadığı için kullandığımız bu yöntem farklı bölgelerin trabeküler yapısının ne sıklıkta etkilendiğini anlamamıza olanak tanıyabilir. Ayrıca, KIBT'ye dayalı indekslerin de mandibular kemik yapısının etkilenimine dair bilgi vereceği düşünülmektedir. Trabeküler kemiğin analizi, bir hastalığın teşhisi, patogenezi ve iyileşmesi hakkında yararlı bilgiler verir [153].

Trabeküler kemiğin radyografik analizi birçok nedenden dolayı zordur. Birincisi, bu subjektif bir süreçtir ve tanısal doğruluk, yorumlama deneyimine ve araştırmacının eğitimine göre değişir. İkincisi, intraoral radyografiler, öncelikle dişleri ve komşu anatomik yapıları göstermeyi amaçladığından, trabeküler kemiğin sadece küçük bir alanını sunmaktadır. Panoramik radyografiler, daha geniş alan kapsaması nedeniyle çene kemiğinin daha iyi değerlendirilmesini sağlar. Ancak, zayıf çözünürlük ve görüntü netliği kemikte dramatik değişiklikler olmadıkça daha minör değişiklikleri araştırmayı zorlaştırır [153].

Konik ışınlı bilgisayarlı tomografi, maksillofasiyal yapıların 3 boyutlu görüntülerinin elde edilmesini sağlayarak doğru boyutsal analiz sağlar. KIBT kullanımı, nispeten düşük ekipman maliyeti, çok kesitli BT ile karşılaştırıldığında düşük radyasyon dozu [154], kısa tarama süresi ve yüksek görüntü çözünürlüğü gibi avantajlara sahip olması sebebiyle giderek artmaktadır [154-157]. Bunların yanı sıra, KIBT kemik yapılarının kalitatif ve kantitatif değerlendirmesine izin verir [158].

Sonuç olarak, trabeküler kemikte erken hastalıkla ilişkili değişiklikler genellikle gözden kaçır. Üç boyutlu KIBT görüntüleri, trabeküler kemiğin ayrıntılı incelenmesinde kullanılabilir. KIBT görüntüleri geniş görüntüleme alanı kapsar, tanısal görüntü çözünürlüğüne ve ayarlanabilir görüntü parametrelerine sahiptir. Bununla birlikte, bu görüntülerin trabeküler kemiğin objektif değerlendirmesinde faydası tam olarak bilinmemektedir [153].

Trabeküler kemik fraktal değerlerinin klinik önemi henüz belirlenmemiş olsa da bu değerler, osteoporoz dahil trabeküler özellikleri değiştiren durumlarda trabeküler kemiği karakterize etmek için kullanılmıştır [159, 160]. Ayrıca, Fraktal analiz yöntemi Diş hekimliğinde çene kemiklerinde osteoporoz değerlendirmesi [161], osteogenezis imperfekta [162], orak hücreli anemi [163], periodontitis [164, 165], temporomandibular eklem hastalıkları [166, 167], bifosfanat kullanımı [168], talasemia [169], hiperparatiroidizm [170], implant çevresindeki alveolar kemiğin incelenmesi [171], postmenopozal osteoporozun değerlendirilmesi [172] gibi çeşitli dental durumların, hastalıkların ve ilaç kullanımının incelemesinde başarı ile uygulanmıştır.

FB değerleri ile trabeküler kemikteki pörözite, trabeküler dizilim ve kemik içi mimarisi arasında bir ilişki olduğu yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur [163, 171, 173, 174]. Düşük FB değerleri kemik içerisindeki kemik iliği boşluklarının, dallanan kemik yapısına göre daha az olduğunu, kemiğin göreceli olarak daha pöröz olduğunu ifade eder. Yüksek FB değerleri ise kemik iç yapısının daha karmaşık, dallanma deseninin daha kompleks, kemik iliği boşluklarının daha az olduğunu ifade eder. Periapikal ve panoramik radyograflarda, çoğu yazar sağlıklı hastalarda genellikle yüksek FB değerlerinin gözlemlendiğini ve daha karmaşık trabeküler kemiğe karşılık geldiğini ifade etmektedir [118, 164, 165, 175-180]. Trabeküler kemik için, kutu sayımı ile hesaplanan FB değerleri genellikle 1 ile 2 arasındadır [181]. 1'e yakın değerler, daha az sayıda fraktal içeren basit yapıları temsil ederken, ikiye yakın değerler daha karmaşık kemik yapılarını gösterir [153].

Trabeküler fraktal değerler, intraoral ve panoramik radyografiler, BT taramaları ve MRG dahil olmak üzere farklı görüntüler kullanılarak çalışılmıştır [182-185]. Ayrıca, fraktal analiz yöntemi, KIBT görüntülerine, bitewing radyograflara, mikro bilgisayarlı tomografi görüntülerine, ultrason görüntülerine, sialografi ve lateral sefalometrik görüntülere de uygulanabilir [186]. Kemik analizi için KIBT görüntü verilerinin kullanılması, iki boyutlu radyografilere göre daha faydalıdır. Önceki çalışmalar, KIBT görüntülerinden elde edilen fraktal değerler kemik mineral yoğunluğu, trabeküler pörözite ve trabeküler bağlantı ile ilişkilidir [173, 187]. Trabeküler kemiğin mikromimarisi önemli bir kemik gücü göstergesi ve kemik yoğunluğunun tamamlayıcısıdır [188]. Daha yüksek trabeküler gözeneklilik, daha düşük bir mineralizasyon derecesi ile örtüşmektedir [189]. FB değeri, trabeküler kemik gibi

yapıların karmaşıklığını ölçen kantitatif bir parametredir ve kemik karmaşıklığı arttıkça FB'nin de arttığı daha önceki çalışmalarla gösterilmiştir [166]. 0,1 ile 0,5 mm arasında dilim kalınlığına sahip KIBT görüntüleri, komşu trabeküllerin üst üste binmesi olmaksızın trabeküler yapıyı gösterir [190].

Mandibulada, maksilla ile karşılaştırıldığında, kaba trabeküller ve daha geniş trabeküler boşluklar vardır [191]. Gaalaas ve ark. KIBT görüntüler kullanarak farklı bölgelerin trabeküler analizini yaptıkları çalışmalarında maksilla, mandibula, kondil ve vertebrada farklı fraktal değerler bulmuşlardır. En yüksek FB değerini vertebrada, en düşüğünü ise mandibulada bildirmişlerdir. Bu bölgeye özgü farklılıklar muhtemelen bu bölgelerdeki trabeküler kalınlık ve kemik iliği boşluklarının boyutundaki değişikliklerden kaynaklanmaktadır [153]. Sunulan çalışmada, farklı bölgelerde fraktal boyut değerleri büyükten küçüğe sırasıyla FB1, FB6, FB5, FB2, FB4 ve FB3 olarak bulunmuştur. En yüksek FB değeri maksiller anterior bölgede, en düşük FB ise mandibular posterior bölgede hesaplanmıştır. Bu farklılığın, maksillanın mandibulaya kıyasla daha büyük hacimde trabeküler kemik ve daha az miktarda kortikal kemiğe sahip olmasından kaynaklı olabileceği sanılmaktadır. Çalışma grubu ile kontrol grubu fraktal değerleri karşılaştırıldığında GH hastalarındaki bütün ilgili alanlarda FB değerleri kontrol grubundakilere göre istatistiksel olarak daha düşük ve anlamlıydı. Bunun sebebi GH hastalarının çene tutulumunda sıklıkla görülen RL lezyonlar ve bu alanlarda kemik iliği boşluklarının genişlemesi, trabekülasyon kaybı olabilir.

Tip I GH hastaları arasında, FB5 ile yaş arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulunurken diğer fraktal değerlerin yaşa göre değişiklik göstermediği bulunmuştur. Bununla birlikte, fraktal değerlerle cinsiyet arasındaki ilişki analiz edildiğinde çalışma grubundaki erkeklerin FB6 değeri kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksektir. Bu, temporomandibular eklem rahatsızlıklarının ve kondil başındaki dejeneratif değişikliklerin erkeklerde kadınlardan daha az olması sebebine dayandırılabilir. Ancak diğer ilgili alanların FB değerleri cinsiyete göre değişmemektedir.

Fraktal analizin en büyük avantajı, noninvaziv bir teknik olmasıdır. FB değeri diğer radyomorfometrik parametrelerin değerlendirmeleri ile karşılaştırıldığında mandibulanın kemik mineral yoğunluğunu (KMY) belirlemede uyumlu sonuçlar vermiştir [161, 162, 179, 192].

Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA: Çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi) KMY'yi ölçmek için yaygın olarak kullanılır [193, 194]. DEXA' da BMD (KMY) ve T/Z skorları rapor edilir. KMY, kemik hacmi başına kemik mineral kütesini ifade eder ve T-skoru, aynı cinsiyet ve ırk / etnik kökene sahip 30 yaşın üzerindeki yetişkinlerde ortalama değerden daha yüksek veya daha düşük standart sapmaları ifade eder. Osteoporozlu hastalarda T skoru -2,5 veya daha azdır [195]. DEXA bunun için altın standart olarak kabul edilmesine rağmen, yüksek maliyet, büyük ekipman boyutu ve sonuçlarını yorumlamada zorluk gibi faydasını sınırlayan bazı dezavantajlara sahiptir [196, 197]. Bununla birlikte osteoporoz için dental radyograflardan elde edilen çenelerin mineral yoğunluğu ile KMY arasındaki ilişki hala tartışma konusudur [119, 153, 198, 199]. Mandibulanın farklı bölgelerinin DEXA sonuçları ile vertebra ve kalçanın DEXA sonuçları arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada mandibula ramusunun KMY'si dışında diğer çene bölgelerinin iskeletsel KMY ile ilişkili olmadığı bildirilmiş ve bu nedenle implant cerrahisinde iskelet bölgelerinin KMY'sinin, çenelerin KMY'sini tahmin etmek için kullanılamayacağı sonucunu çıkarmışlardır [200].

'Gri değeri' terimi, bir pikselin parlaklık seviyesini belirtir. KIBT'de kemik ve dişler gibi sert dokular, deri, dil ve diş eti gibi yumuşak dokulara kıyasla daha fazla x-ışını enerjisi emerek 3 boyutlu görüntülerde farklı gri tonları oluşturur. Bu nedenle KIBT, morfolojiyi tanımlamak ve nesnelerin yoğunluğunu ölçmek için farklı gri değerler kullanır [201]. KMY'nin değerlendirilmesinde bu indeksin etkinliği son yıllarda birçok araştırmacı tarafından belgelenmiştir [201-203].

KMY, KIBT görüntülerinde gri skaladaki farka göre belirlenebilir [201]. Osteoporozun erken teşhisinin önemi ve KIBT' nin dental görüntülemeler için yaygın kullanımı göz önüne alındığında, KMY'nin osteopeni/osteoporozun erken teşhisini artırmak için öncelikle KIBT görüntülerinde değerlendirilebileceği belirtilmektedir [119]. Literatürde KIBT gri değerleri ile DEXA sonuçları arasında önemli bir korelasyon olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur [119, 198, 199, 201]. Shokri ve ark. [119] tarafından yapılan KMY'nin belirlenmesinde KIBT taramalarındaki gri değerler ile DEXA incelemelerinden elde edilen verilerin karşılaştırıldığı çalışmada, maksillanın farklı bölgelerinin KIBT gri değerleri ile DEXA ile tanımlanmış KMY arasında güçlü bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Buna karşın aynı çalışmada mandibular kemik yoğunluğunun lumbal vertebra ve femur boynunun kemik yoğunluğu ile bir ilişkisi

olmadığı sonucuna varılmıştır. Barnkgkgei ve ark. [199] birinci servikal vertebra'nın KIBT radyodensite değerinin DEXA sonuçlarıyla güçlü ilişkisinin olduğunu ve postmenopozal dönemde osteoporoz tahmininde değerlendirilebileceğini ifade etmişlerdir. Barnkgkgei ve ark.'nın [198] yaptıkları bir diğer çalışmada KIBT kullanılarak mental foramenin alt sınırlarından geçen mandibular kesitin radyodensitesinden femur boynu ve vertebra osteoporozunun yüksek doğrulukla tahmin edilebildiği rapor edilmiştir. Güngör ve ark. [161] yaptıkları çalışmada, kortikal kemikte sol ve sağ mandibula gri değeri ölçümlerinde osteoporoz, osteopeni ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık ortaya koymuşlardır. Ayrıca mandibulanın vertebral KMY değeri ile sol-sağ KIBT gri değeri arasında ve femoral KMY ile sol mandibula KIBT gri değeri arasında korelasyon gözlemlendiğini; vertebral ve femoral KMY ölçümleri ile KIBT değerleri arasındaki korelasyonlar karşılaştırıldığında, vertebral KMY ile KIBT gri değerleri arasında daha anlamlı pozitif korelasyon bulunduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında GS değerleri maksilla anterior ve hem foramen mentalenin önü hem de arkasındaki mandibula alanları için anlamlı farklılıklar bulunması Güngör ve ark.'nın bulgularıyla uyumluydu. Ancak GS değerleri ile DEXA ile elde edilen değerler arasında bulduğumuz korelasyon onların aksine femoral KMY değerleriyle ilgiliydi.

Çalışma sonuçlarımıza göre, GS değerleriyle DEXA bulguları arasındaki ilişki incelendiğinde femurun total KMY'si ile GS4 arasında pozitif yönde, GS6 ile negatif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Ancak, diğer ilgili alanların GS değerleri ile lumbal total Z skor, lumbal total KMY ve femur total Z skoru arasında bir ilişki saptanmamıştır. Başka bir deyişle, mandibulada foramen mentalenin posteriorundaki kesitten elde edilen KIBT GS değerleri femurun total KMY bulguları ile uyumluydu. Ayrıca, kortikal kemiğin varlığı hesaplanan mineral yoğunluğunu önemli ölçüde arttıracak için [119] trabeküler kemiğin ve kortikal kemiğin ayrı olduğu ilgili alanlar seçilmiştir. Çenelerde KMY ile ilgili değişikliklerin osteoporozun erken teşhisinde önemli olabileceği düşünülürse Gaucher hastalarının da erken dönem kemik değişikliklerinin maksillofasiyal bölgede tanınmasını kolaylaştırabilir.

Çalışma grubunda sırasıyla maksiller anterior, mandibular foramen mentalenin anterioru ve posteriorundaki trabeküler kemik ilgili alanlarının gri skala değerleri GS1, GS3, GS4 kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ancak, mandibular

anterior trabeküler kemik, mandibular kortikal kemik ve kondil başının trabeküler kemiğinin GS değerleri için çalışma grubu değerleri kontrol grubuna göre düşük olsa da bu sonuç anlamlı değildir.

FB, GS ve KIBT indeks değerlerinin birbiriyle korelasyonu bulunmaktadır. Maksilla ve mandibulanın farklı bölgelerinde ölçülen sonuçlara göre farklı ilgili alanların tüm FB değerleri birbiriyle pozitif yönde anlamlı bir ilişki göstermiştir. Aynı şekilde, GS değerleri de büyük çoğunlukla birbiriyle ilişkilidir. GS1 ile GS2, GS3, GS4, GS5, GS6 arasında; GS2 ile GS3 ve GS4 arasında; GS3 ile GS4 arasında; GS5 ile GS6 arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. MKK ile KIBTİ (S) ve KIBTİ (İ) arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Ayrıca, aynı ilgili alanlarda yapılan fraktal analiz ve gri skala değeri ölçümleri birbiriyle uyumlu sonuçlar verirken, fraktal analiz ölçümleri ile KIBT indeks ölçümleri arasında bir korelasyon bulunmamıştır. Özellikle mandibula posteriorun kortikal kemiğinin FB değeri (FB5) araştırıldığında, bunun KIBT-Kİ'ye göre farklı kortikal tipteki gruplar arasında farklılık göstermediği ortaya çıkmıştır. Gri skala değerleri ile KIBT indeksleri arasındaki uyuma bakıldığında GS1 ile MKK, KIBTİ (S) ve KIBTİ (İ) arasında ayrıca GS6 ile KIBTİ (S) ve KIBTİ (İ) arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki belirlenmiştir.

Ayrıca, sunulan çalışmada DEXA femur Total Z skor ile FB6 arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bazı çalışmalarda osteoporoz hastalarının kontrollerden daha yüksek FB değerlerine sahip olduğu bildirilmiştir [204, 205]. Bunun osteoporoz hastalarında trabeküler kemikte artmış mikro kırıklarla ilişkili olduğu düşünülmüştür [205]. Güngör ve ark. [161] sol maksilla FB değerinin osteoporoz hastalarında, osteopeni ve kontrol grubu ölçümlerinden anlamlı derecede düşük olduğunu ve vertebral KMY ile sağ kondil FB ölçümleri arasında pozitif bir korelasyon bulduklarını ifade etmişlerdir. Bu bulgular osteoporotik değişikliklerin beklendiği bir hastalık olan GH hastalarındaki FB değerlerinin kontrol grubundakilerden anlamlı olacak şekilde daha düşük olmasıyla uyumluydu. Ancak, sunduğumuz çalışma femurun total Z skoru ile kondil başının FB değeri arasında negatif korelasyon gösterirken; Güngör ve ark. [161] vertebral KMY ile kondil FB değeri arasında pozitif bir korelasyon göstermiştir.

Mostafa ve ark. [172] osteoporotik ve kontrol grubunun DEXA bulguları ile KIBT radyomorfometrik indeksleri ve FB ölçümlerini karşılaştırdıkları çalışmada, FB

değerleri için iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadığını ancak, kontrol grubunun osteoporotik gruba göre daha düşük FB değerleri gösterdiğini bildirmişlerdir. Fraktal analiz için KIBT indekslerini ölçtükleri kesitte foremen mentalenin altında bir ilgili alan seçmişlerdir. FB ve DEXA ile ölçülen lumbal vertebra KMY'si arasında negatif anlamlı bir korelasyon bulmuşlardır [172].

DEXA, düşük kemik mineral yoğunluğuna sahip hastaları belirlemek için en doğru klinik yöntem olarak bilinir [206-208]. Mandibuladaki KMY, osteoporozda lumbal vertebra ve femur boynundaki KMY ile pozitif korelasyon gösterir [207, 208]. Taguchi ve ark. [209] dental panoramik radyograflarda yapılan mandibular kortikal ölçümler ile DEXA ile ölçülen vertebral KMY arasında önemli bir korelasyon gözlemlemiştir. Literatürde çenelerin kemik yoğunluğunu değerlendirmek için intraoral radyografiler [210], panoramik radyografiler [211, 212], KIBT [187], kantitatif BT (QCT) [213, 214] ve DEXA [206-208] gibi birçok farklı görüntüleme tekniği kullanılmıştır. Daha önce osteoporozu teşhis etmek için panoramik mandibular indeks (PMİ), mandibular kortikal kalınlığın (MKK) ölçülmesi ve kortikal gözenekliliğin (MKİ: mandibular kortikal indeks) panoramik radyograflar üzerinde değerlendirilmesi kullanılmıştır [209, 211, 212]. PMİ, 1991 yılında Benson ve ark. [215] tarafından ortaya atılan ve kortikal kemik ölçümlerine dayanan radyomorfometrik bir yöntemdir. Mental foramen bölgesinde, inferior mandibular korteks kalınlığının, mandibula alt kenarı ile mental foramenin inferior veya superior sınırı arasındaki mesafeye oranı alınarak hesaplanır. PMİ hesaplaması yapılırken, foramen mentalenin alt veya üst sınırlarının belirlenmesinde ölçüm yapan kişinin görme keskinliği önemli rol oynar. Ayrıca bazı durumlarda, mental forameni mental foramen gibi görünen yapılardan ve mandibular trabeküler kemiğin geniş gözenekli yapısından ayırt etmek zor olabilir. Aynı zamanda diagnostik kalitesi düşük panoramik filmlerde teknik problemlerden dolayı foramen tespit edilemeyebilir [216, 217]. PMİ ve çeşitli sahalardan elde edilen KMY değerlerini inceleyen çalışmalar, ikisinin arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ve KMY düştükçe PMİ değerlerinin de düştüğünü ortaya koymuştur [178, 215, 218-228]. Buna rağmen, literatürde PMİ ile KMY arasında anlamlı bir ilişki bulmayan ve osteoporotik durumların değerlendirilmesinde PMİ kullanımını önermeyen çalışmalar da mevcuttur [205, 225, 229-232]. Klemetti ve ark. [212], PMİ ile KMY değerleri arasındaki doğrusal korelasyonun zayıf olduğunu bildirirken; Drozdowska ve ark. [225], panoramik

mandibular indekslerin osteoporoz tanısındaki etkinliğinin düşük ila orta düzeyde olduğunu göstermiştir. Öte yandan, Horner ve Devlin [222] MKİ'nin osteoporozü görüntülemeye yararlı bir yöntem olduğunu bildirmiştir. MKK ve KMY değerleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar, ikisi arasında anlamlı bir ilişki ortaya koymuştur [228, 233, 234]. Osteoporotik hastaları inceleyen çalışmalarda, hastaların MKK değerlerinin kontrol grubundakilere göre anlamlı derecede daha düşük olduğu belirtilmiştir [218, 221, 224]. Bununla birlikte, bazı çalışmalar osteoporotik hasta grubu ile kontrol grubu arasında MKK açısından herhangi bir fark tespit edememiştir [205, 231, 235-237]. Sunulan tez çalışmasında radyomorfometrik ölçümler Koh ve ark.'nın çalışmasında belirttikleri gibi KIBT görüntüleri üzerinde yapılmıştır. Önceki çalışmalar, mental foramen bölgesinde 3 mm'nin altındaki mandibular kortikal genişliğin, düşük KMY tahmininde bir eşik değer olarak kabul edilebileceğini ve hastaların dansitometrik değerlendirme için sevk edilmesinde bir sınır olduğunu bildirmiştir [209, 238]. Ancak, panoramik radyografide mandibular kortikal kemiğinin kalınlığının ölçümü, mental foramenleri tam olarak tespit edebilme ve mandibular kortikal kemiğin üst sınırını belirleyebilme zorluğu nedeniyle sınırlıdır [239]. KIBT ile mental foremeni görüntülemek ve yerini tam olarak tayin etmek kolayca mümkündür. Radyometrik indeksleri KIBT' de yapan ilk araştırmacı olan Koh ve ark. [235] normal ve osteoporotik gruplar arasında KIBTİ(S), KIBTİ(İ) ve KIBT-Kİ açısından anlamlı farklılık belirtirken; MKK için bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Onların aksine Brasileiro ve ark. [240] KIBT' de ortalama MKK değerlerini osteopeni ve osteoporoz gruplarında sırasıyla; 3,68 ve 2,93 mm, normal grupta 4,24 mm istatistiksel olarak anlamlı bulmuştur. Güngör ve ark. KIBT' de osteoporoz grubundaki (2,76 mm) MKK ölçümlerini osteopeni (3,42 mm) ve normal gruplardan (3,62 mm) daha düşük bulmuş, ancak Brasileiro ve ark.'nın aksine kontrol grubu ile osteopeni grubu karşılaştırıldığında anlamlı bir sonuç bildirmemiştir. KIBT'de yapılan bu çalışmaların sonuçlarındaki farklılıkların örneklem boyutu, seçilen hasta grubu (postmenopozal kadınlar, osteoporotik hastalıklar) ve yaş aralığındaki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Panoramik radyografide PMİ ve KMY arasındaki korelasyonu değerlendiren çalışmalar da tartışmalı sonuçlar göstermiştir. Bazı yazarlar PMİ ve KMY arasında önemli bir korelasyon gösterirken [233, 241], bazıları bir korelasyon olmadığını bildirmişlerdir

[232, 242, 243]. KIBTİ(İ) ve KIBTİ(S) ile ilişkili olarak, Koh ve ark. [235] ile Güngör ve ark. [161] osteoporoz ve normal gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulmuş, ancak osteopeni ve normal gruplar arasındaki karşılaştırmada anlamlı bir farklılık göstermemişlerdir. Brasileiro ve ark. [240] ise, KIBTİ(İ) ve KIBTİ(S) ortalama değerleri osteoporoz grubunda osteopeni ve normal gruplara göre anlamlı olarak daha düşük bulmuşlar ve bununla birlikte, KIBTİ(İ) ortalama değerlerinde osteopeni ve normal gruplar arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır.

Mandibular kortikal indeks (MKİ) mandibulanın kortikal kemik görünümünün dental radyograflar üzerinden kalitatif değerlendirmesine dayalı olan Klemetti indeksi (Kİ) olarak da bilinen bir indekstir. Kemik değişikliklerinin teşhisi ve değerlendirilmesi ve osteoporoz tahmininde dental radyograflarda kullanılan bu indeks, Klemetti [229] tarafından 1994'te bulunmuştur. Bu indekste değerlendirme subjektiftir. Kolay uygulanabilirliğe sahip olduğu için mandibular kemiğin değerlendirilmesinde oldukça kullanışlı bir parametredir. Kİ, hastaları kemik yoğunluğu açısından ileri tetkike yönlendirmek için yardımcı diagnostik bir araç olarak kullanılabilir. Klemetti'nin kriterlerini destekleyen başka çalışmalar da mevcuttur [244, 245]. Yapılan araştırmalar DEXA ile elde edilen ortalama KMY değerlerinin Kİ sınıflaması ile anlamlı bir ilişkisi olduğunu göstermiştir. Yazarlar, Kİ'nin kemik kütle kaybı riskini tanımlayan ve hastayı kemik densitometrisi ile değerlendirmek üzere yönlendirmek için teşhise yardımcı bir araç olarak kullanılabileceğini belirtmiştir [205, 214, 222, 224, 225, 229, 235, 236, 246-248]. Bazı çalışmalar ise DEXA tarafından değerlendirilen ortalama KMY'nin, Kİ ile anlamlı bir ilişkiye sahip olmadığını göstermiştir. Bu nedenle osteoporozun azalması için bir araç olarak kullanılamayacağını öne sürmüşlerdir [218, 225, 237, 249, 250].

Mostafa ve ark. [172] osteoporotik ve kontrol grupları arasında KIBT-Kİ için anlamlı farklılıklar saptamışlardır. Osteoporotik grupta 25 hastada 4 C1 tip kortikal kemik, 14 C2 tip kortikal kemik ve 7 C3 tip kortikal kemik; kontrol grubunda 25 hasta içerisinde 18 C1 tip kortikal kemik, 7 C2 tip kortikal kemik bulmuşlardır. KIBT-Kİ ve DEXA ile ölçülen lumbal vertebra KMY'si (T-skor) arasında oldukça önemli bir negatif korelasyon olduğunu ve T-skoru arttıkça, C1 tip kortikal kemiğe sahip olma olasılığının da arttığını belirtmişlerdir [172]. Bununla birlikte, aynı çalışmada kontrol ve osteoporotik gruplar arasında MKK ve KIBTİ için de önemli farklılıklar olduğunu ve kontrol grubunun, osteoporotik gruba göre daha yüksek ortalama değerler gösterdiğini

ifade etmişlerdir. Yine aynı çalışmada MKK ve KIBTİ'nin, DEXA ile ölçülen lumbal vertebra KMY'si (T-skor) ile arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur.

Çalışma bulgularımıza göre, Gaucher hastalarından oluşan grubun MKK, KIBTİ(S) ve KIBTİ(İ) değerlerinin medyan değerleri sırasıyla; 3,5 mm, 0,25 ve 0,26 olarak bulunmuştur. KIBT-Kİ'ye göre çalışma grubunda C1 tipte 11 hasta, C2 tipte 5 hasta; kontrol grubunda C1 tipte 13 hasta, C2 tipte 3 hasta belirlenmiştir. Çalışma ve kontrol grubu arasında MKK, KIBTİ(S), KIBTİ(İ) ve KIBT-Kİ açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ayrıca, lumbal vertebra ve femur boynunun DEXA değerleri ile KIBT'ye dayalı morfometrik indeksler arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Tip I GH hastalarında mandibular tutulumun ortaya çıkması, tüm hastaların bunu saptamak için periyodik olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Mandibuladaki trabeküler kemik kaybının sonucunda osteomiyelit gibi ciddi sorunlar doğabilir. GH ile kemiğin enfeksiyona duyarlılığı artmaktadır, bu da büyük olasılıkla nekrotik materyalin varlığından ve birlikte mikroorganizmalar için en uygun ortamı sağlayan azalmış kan akımından kaynaklanmaktadır [146, 251]. Literatürde Tip I GH'li bir hastada odontojenik enfeksiyon sonrası mandibular osteomiyelit gelişimi bildirilmiştir [124]. Mandibulada görülen çoğu osteomiyelit vakası, tedavi edilmemiş diş enfeksiyonlarına sekonder olarak gelişir [252]. Mandibulanın osteomiyeliti genellikle ağız boşluğundaki birçok organizmanın eşlik ettiği miks bir enfeksiyondur ve cerrahi müdahale gerektirebilir.

Önemli diğer bir nokta ise, korteksin incelendiği ve trabeküllerin zayıfladığı kemik lezyonlarının bulunduğu alanlarda patolojik kırık görülebileceği olasılığıdır. Ayrıca, dişlerin pulpasına giden kan akımının azalması nedeniyle dişlerin kaybedilme riski de vardır [146]. Bu nedenle, Tip I GH'li hastalarda, mandibular tutulum ile birlikte dişler de değerlendirilmelidir. Hastalıkla ilgili herhangi bir bulgu varsa ilgili kemikte odontojenik enfeksiyonları ve sekonder osteomiyeliti önlemek için ağız hijyeninin önemi vurgulanmalıdır. Ayrıca çenenin patolojik kırıklarından kaçınmak için yumuşak bir diyet önerilmelidir.

Hipersplenizm ve kemik iliği tutulumunun neden olduğu anemi ve trombositopeni kanama eğilimini artırır [43]. Daha önce birçok Gaucher hastasında belirlenen anormal trombosit fonksiyonu, kanama riskini de etkileyebilir [253, 254]. Gaucher hastalarının

dental tedavilerinde yüksek hemoraji riskinden dolayı profilaktik olarak platelet transfüzyonu ve traneksamik asit kullanmışlardır. Hastaya / prosedüre özel bir risk skoru önerilmektedir ve bunun kullanımı kan ürünlerinin zorunlu olmayan transfüzyonlarının uygulanmasını engelleyebilir. Bu tür hastalarda aşırı kanamayı önlemek için her zaman titizlikle lokal hemostaz uygulanmalıdır [130].

Sunulan tez çalışmasında GH'nin birçok maksillofasiyal bulgusu gösterilmiştir. Frontal sinüs ve etmoid sinüs dahil olmak üzere tüm paranasal sinüslerin tutulumu, yumuşak doku kalsifikasyonları, servikal vertebra tutulumu ve TME probleminin klinik bulgularına dair literatürde daha önce bir bilgi bulunmamaktadır. Ayrıca, GH'de çene kemiklerinin trabeküler ve kortikal yapısının KIBT görüntülerde fraktal analiz, gri skala değerlerinin hesaplanması ve radyomorfometrik indekslerin ölçümü ile değerlendirilmesi ilk defa bu çalışmada yapılmaktadır. Bununla birlikte, çalışmamızın bazı limitasyonları mevcuttur. GH, lizozomal depo hastalıkları arasında sık görülen bir hastalık olmasına rağmen, genel popülasyonda oldukça nadir görülen bir hastalıktır ve sadece Tip I GH hastalarının yer aldığı çalışmamızın örneklem boyutu 16 ile sınırlı kalmaktadır. Bu nedenle, tam kan sayımı sonuçlarıyla periodontal hastalık ilişkisi ve kemik değişikliklerinin KIBT bulguları ile gen mutasyonu ve gen aktivitesi ilişkisi gibi bazı klinik-radyolojik bulguların değerlendirilme istatistikleri yapılamamıştır. Genel iskelet tutulumu, çenelerin radyografik bulguları ile oral klinik bulgular, visseral ve hematolojik tutulum gibi klinik veriler arasındaki ilişkiler değerlendirilmiş ancak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır. Bunun sebebi, hastalığın çok sayıda fenotipinin olması ve asemptomatik bir seyir göstermesinden kaynaklanıyor olabilir. Hastalığın maksillofasiyal tutulumunun genel semptomlarla ilişkisine dair hala birçok belirsiz yönü bulunmakta ve bunların aydınlatılması için daha fazla sayıda hastanın dahil edildiği, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak, diş hekimlerinin Gaucher hastalığının dentomaksillofasiyal bulgularına aşina olması ve gelişebilecek olası ağız ve diş komplikasyonlarının farkında olması gerekmektedir. Bununla birlikte, teşhis konulmamış hastalarda Gaucher hastalığından şüphelenildiğinde hastalar gerekli bölümlere yönlendirilmelidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada; Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı kliniğine yönlendirilmiş Tip I GH tanısı konmuş hastaların klinik ve radyolojik bulguları değerlendirilmiştir. Ayrıca, bu hastaların karaciğer ve dalak büyüklükleri, hematolojik ve biyokimyasal parametreleri, kemik semptom ve bulguları ile semptom ciddiyet skorları incelenmiş, bu bulguların Tip I GH hastalarının dentomaksillofasiyal tutulumuna dair KIBT bulguları, fraktal analiz, gri değerlerin ve KIBT'ye dayalı indekslerin ölçümü ile elde edilen bulgularla ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir;

1. Çalışmada yer alan 16 Gaucher hastasının 11'i (%68,75) kadın, 5'i (%31,25) erkekti; yaşları 19-60 yıl aralığında değişmekte olup yaş ortalaması 34,56 yıl idi.
2. Hastaların %50'sinde anne-baba arasında akrabalık mevcuttu. %81,3'ünde kardeş öyküsü vardı.
3. Hastaların GBA geninin mutasyon analizi sonucunda, en sık gösterilen mutasyon, N409S idi. En sık görülen genotip ise Homozigot P. [N409S; N409S] (%37,5) olmuştu. Tüm hastalarda çalışılan GBA enzim aktivitesi, 0- 2.4 mcgmol/sa (ortalama 0.77) arasında idi.
4. Hastaların başvuru anındaki incelemesinde 16 hastanın 11'inde (%68,8) visseral tutulum izlenmişti. Hastaların 7'sinde (%43,8) hepatomegali, 11'inde (%68,8) splenomegali mevcut olup, 3 (%18,8) hastada splenektomi yapılmıştı.
5. Hastaların tanı anındaki tam kan sayımı sonuçları değerlendirildiğinde 16 hastadan 6'sında (%37,5) trombositopeni, 6'sında (%37,5) lökopeni ve 6'sında (%37,5) anemi görüldü.

6. İskelet tutulumu ile ilgili sonuçlarımız, lumbal vertebra DEXA taramalarında hastaların 2'sinin (%12,5) normal, 9'unun (%56,3) osteopenik, 5'inin (%31,3) osteoporotik olduğunu gösterdi. Femur DEXA sonuçlarına göre hastaların 1'i (%6,3) normal, 13'ü (%81,3) osteopenik ve 1'i de (%6,3) osteoporotikti.
7. Tip I Gaucher hastalarının tanı anındaki semptom ciddiyet skorları değerlendirildiğinde ortalama semptom ciddiyet skorunun $6 \pm 2,56$ olduğu ve 3-13 arasında değiştiği görüldü. SSI değerleri açısından, 16 hastanın 15'inde (%93,8) hafif hastalık, 1'inde (%6,3) orta şiddette hastalık vardı. Ağır şiddette GH'si olan hasta saptanmadı.
8. Hastaların ağız içi muayenesinde 2'sinde (%12,5) periodontal hastalık bulunmazken, 10'unda (%62,5) gingivitis, 4'ünde (%25,0) periodontitis olmak üzere 14'ünde periodontal hastalık görülmüştü.
9. Tip I GH'nin çene tutulumu incelendiğinde, hastaların 9'unda (%56,3) mandibula, 4'ünde (%25,0) ise her iki çene tutulmuştu. Tek başına maksillanın tutulduğu vaka yoktu.
10. Panoramik görüntülerde sıklıkla izlenen bulgular arasında 9 (%56,3) hastada generalize rarefaksiyon, 10 (%62,5) hastada genişlemiş kemik iliği boşlukları, 10 (%62,5) hastada LD incelmesi, 9 (%56,3) hastada mandibular kanalın kortikal sınırlarının silikleşmesi, 7 (%43,8) hastada maksiller sinüste opasifikasyon vardı.
11. KIBT görüntülerinden elde ettiğimiz bulgulara göre; 10 (%62,5) hastada generalize rarefaksiyon, 12 (%75,0) hastada genişlemiş kemik iliği boşlukları, 10 (%62,5) hastada lamina dura incelmesi, 7 (%43,8) hastada mandibular kanalın kortikal sınırlarında silikleşme ve 12 (%75,0) hastada maksiller sinüsün mukozal kalınlaşması sık izlenen radyografik bulgular arasındaydı.
12. Panoramik görüntülerde tespit edilen anormal RG bulgular açısından kontrol ve çalışma grubu karşılaştırıldığında generalize rarefaksiyon ve genişlemiş kemik iliği boşlukları açısından anlamlı bir farklılık tespit edildi.
13. Tip I GH hastalarında belirlenen KIBT bulguları açısından kontrol ve çalışma grubu karşılaştırıldığında, generalize rarefaksiyon, genişlemiş kemik iliği boşlukları, mandibular kanalın kortikal sınırlarında silikleşme ve PDL aralığında genişleme ile ilgili anlamlı farklılıklar bulundu.

14. Tip I GH hastaları arasında 2 (%12,5) vakada panoramik görüntüde, 4 (%25,0) vakada KIBT görüntüsünde TME tutulumuna dair bulguya rastlandı. KIBT görüntülerinde 1 hastada sağ kondilde litik bir alan, 1 hastada sol kondilde osteofit gelişimi, 1 hastada osteofit gelişimi ile birlikte kondil başında sklerotik değişiklikler ve 1 hastada da kondil başında ciddi dejeneratif değişiklikler izlendi. Ancak, kontrol grubu ile hasta grubu karşılaştırıldığında TME tutulumunun GH'de sık görüldüğünü destekleyen istatistiksel anlamlı bir sonuca erişilemedi. TME tutulumuna dair radyografik bulgu veren 4 hastanın 3'ünde TME probleminin eklem sesi, eklem ağrısı, deviasyon veya defleksiyon gibi klinik bulgularının en az bir tanesi mevcuttu.
15. Gaucher hastalarında yapılan önceki çalışmalarda bulgusuna rastlanmayan yumuşak doku kalsifikasyonları ve servikal vertebraların tutulumu olmak üzere iki parametre daha değerlendirildi. Tonsillolit, stilohyoid ligament kalsifikasyonu ve karotid arter kalsifikasyonu gibi yumuşak doku kalsifikasyonlarının 5 (%31,3) panoramik görüntü, 4 (%25,0) KIBT görüntüsünde tespit edilmesiyle birlikte kontrol grubu ile hasta grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı.
16. KIBT görüntülerinde, sagittal düzlemdeki reformat görüntülerde, 1 (%6,3) hastada C2-C5 düzeyindeki servikal vertebralarda mandibulada görülen iyi sınırlı, kortike radyolusent Gaucher lezyonlarını düşündüren yaygın osteolitik lezyonlar mevcuttu.
17. Tip I GH hastalarında paranasal sinüsler incelendiğinde, 2 hastada maksiller sinüsün kortikal sınırlarında silikleşme olduğu görüldü. 16 hastanın 12'sinde maksiller sinüste, 6'sında etmoid sinüste, 4'ünde sfenoid sinüste ve 3 hastada da frontal sinüste mukozal kalınlaşmalar vardı. Ancak, hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında paranasal sinüslerin GH ile ilişkili tutulumu lehine bir sonuca varılamadı.
18. SSI skoru ile TME problemine dair oral klinik bulguların varlığı arasında ve BKİ arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

19. KIBT’de rastlanan bulgulara göre DEXA skorları arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık yoktu. Ancak, KIBT bulgularına göre SSI skorlarının karşılaştırılmasında LD incelenmesi olan hastaların SSI skoru, olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.
20. GH’li hastaların DEXA skorlarının hepatomegali ve splenomegali gruplarına göre farklılık göstermediği saptandı.
21. Hepatomegalik olan 7 hastanın 6’sında (%85,7) genişlemiş kemik iliği boşlukları, 2’sinde (%28,6) psödokistik / RL lezyonlar izlenirken; splenomegalik olan 11 hastanın 8’inde (%72,7) genişlemiş kemik iliği boşlukları, 3’ünde (%27,3) psödokistik / RL lezyonlar vardı. Ancak, GH’nin KIBT bulguları ile hepatomegali ve splenomegali arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; hepatomegali ve splenomegali ile çene tutulumu arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.
22. Trigliserit, hemoglobin, lökosit ve trombosit düzeyleri gibi laboratuvar testlerindeki anormallikler ile GH hastalarının KIBT bulguları arasında anlamlı bir sonuç bulunmamıştı.
23. Sunulan çalışmada, farklı bölgelerde FB değerleri büyükten küçüğe sırasıyla FB1, FB6, FB5, FB2, FB4 ve FB3 olarak bulunmuştu. En yüksek FB değeri maksiller anterior bölgede, en düşük FB ise mandibular posterior bölgede hesaplanmıştı.
24. Tip I GH hastalarından oluşan çalışma grubu ile kontrol grubu fraktal değerleri karşılaştırıldığında, GH hastalarındaki bütün ilgili alanlarda FB değerleri kontrol grubundakilere göre istatistiksel olarak daha düşük ve anlamlıydı.
25. DEXA sonuçlarına göre femoral Total Z skor ile FB6 arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulundu.
26. Çalışma grubunda sırasıyla maksiller anterior, mandibular foramen mentalenin anterioru ve posteriorundaki trabeküler kemik ilgili alanlarının gri skala değerleri GS1, GS3, GS4 kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştu. Mandibular anterior trabeküler kemik, mandibular kortikal kemik ve kondil başının trabeküler kemiğinin GS değerleri için çalışma grubu değerleri kontrol grubuna göre düşük olsa da bu sonuç anlamlı değildi.

27. GS değerleriyle DEXA bulguları arasındaki ilişki incelendiğinde, femurun total KMY'si ile GS4 arasında pozitif yönde, GS6 ile negatif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştu. Ancak, diğer ilgili alanların GS değerleri ile lumbal total Z skor, lumbal total KMY ve femur total Z skoru arasında bir ilişki olmadığı saptanmıştı.
28. Aynı ilgili alanlarda yapılan fraktal analiz ve gri skala değeri ölçümleri birbiriyle uyumlu sonuçlar verirken, fraktal analiz ölçümleri ile KIBT indeks ölçümleri arasında bir korelasyon bulunmadı.
29. Mandibula posteriorun kortikal kemiğinin FB değeri (FB5) araştırıldığında, bunun KIBT-Kİ'ye göre farklı kortikal tipteki gruplar arasında farklılık göstermediği ortaya çıktı.
30. Gri skala değerleri ile KIBT indeksleri arasındaki uyuma bakıldığında GS1 ile MKK, KIBTİ (S) ve KIBTİ (İ) arasında ayrıca GS6 ile KIBTİ (S) ve KIBTİ (İ) arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki belirlenmiştir.
31. Çalışma bulgularımıza göre, Gaucher hastalarından oluşan grubun MKK, KIBTİ(S) ve KIBTİ(İ) değerlerinin medyan değerleri sırasıyla; 3,5 mm, 0,25 ve 0,26 olarak bulundu. KIBT-Kİ'ye göre çalışma grubunda C1 tipte 11 hasta, C2 tipte 5 hasta; kontrol grubunda C1 tipte 13 hasta, C2 tipte 3 hasta belirlendi. Çalışma ve kontrol grubu arasında MKK, KIBTİ(S), KIBTİ(İ) ve KIBT-Kİ açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı.
32. KIBT'ye dayalı morfometrik indeksler ile lumbal vertebra ve femur boyununun DEXA değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.
33. Dental radyografiler, özellikle klinik semptomların yokluğunda hastalığın erken teşhisinde rol oynayabilir.
34. Çene kemiklerindeki Gaucher lezyonlarının tespiti için izlenecek yol haritası; kapsamlı tıbbi geçmiş ve klinik muayene, odontojenik enfeksiyonları veya lezyonları dışlamak için gerekli olduğu durumlarda ilgili dişlerin vitalitesi ve perküsyon testi, radyografik değerlendirme ve bazı durumlarda kesin tanı için histopatolojik incelemedir
35. GH'de trabeküler kemiğin radyografik analizi, kemik yapılarının kalitatif ve kantitatif değerlendirmesine olanak tanıyan KIBT görüntülerinde fraktal analiz ve gri skala değerlerinin ölçümü ile yapılabilir.

36. Vakaların radyografik görünimleri farklı görünümde olabilir. Bu lezyonlar radiküler kist, santral dev hücreli granülom, keratokistik odontojenik tümör, ameloblastoma, odontojenik fibromayı kapsayan çenelerin odontojenik ve non-odontojenik birçok diğer hastalığıyla karışabilir ve tanısal zorluk yaşanabilir. Klinik ve radyografik ayırıcı tanı yapılırken hastaların tıbbi öyküsü göz önünde bulundurulmalı ve Gaucher hastalığının mandibular tutulumu ve bunların radyografik özellikleri akla getirilmelidir.
37. Gaucher hastalarının dental tedavilerinde, anemi ve trombositopeni nedeniyle kanama eğiliminin artması ve bundan dolayı profilaktik olarak platelet transfüzyonu ve traneksamik asit kullanımı söz konusu olabilir. Hastaya ve prosedüre göre lokal hemostaz uygulanmalıdır.
38. Gaucher hastalığında malignite gibi başka bir durumdan şüphelenilmedikçe çene biyopsisinin önerilmediği vurgulanmalıdır. Gaucher hastalığından şüpheleniliyorsa, teşhisi koyabilmek için bir biyopsi ya da kemik iliği örneği değil enzimatik değerlendirme yapılması gerekmektedir.
39. Tip I GH hastalarında, mandibuladaki trabeküler kemik kaybının sonucunda osteomyelit gibi ciddi sorunlar doğabilir ve hatta GH ile kemiğin enfeksiyona duyarlılığı artabilir. Bu nedenle GH’de mandibular tutulum periyodik olarak değerlendirilmelidir.
40. Tip I GH’li hastalarda korteksin incelmesi ve trabeküllerin zayıfladığı kemik lezyonlarının bulunduğu alanlarda patolojik kırık görülebilme olasılığı bulunduğundan çenenin patolojik kırıklarından kaçınmak için yumuşak diyet önerilmelidir.
41. GH’nin mandibular tutulumu ile birlikte dişlerin durumu da değerlendirilmeli, hastalıkla ilgili herhangi bir bulgu varsa ilgili bölgede odontojenik enfeksiyonları ve sekonder osteomyeliti önlemek için ağız hijyeninin önemi vurgulanmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Grabowski, G.A., A. Zimran, and H. Ida, Gaucher disease types 1 and 3: Phenotypic characterization of large populations from the ICGG Gaucher Registry. *American journal of hematology*, 2015. 90: p. S12-S18.
2. Grabowski, G., Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet*, 2008. 372(9645): p. 1263–1271.
3. Saudubray, J.-M. and A. Garcia-Cazorla, Clinical approach to inborn errors of metabolism in pediatrics, in *Inborn metabolic diseases*. 2016, Springer. p. 3-70.
4. Grabowski, G.A., et al., Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *European journal of pediatrics*, 2004. 163(2): p. 58-66.
5. Rodrigue, S.W., et al., Risk factors for osteonecrosis in patients with type 1 Gaucher's disease. *Clinical orthopaedics and related research*, 1999(362): p. 201-207.
6. Gaucher, P., *De l'epithelioma primitif de la rate*. Thèse de paris, 1882.
7. Brill, N., F. Mandlebaum, and E. Libman, Primary splenomegaly-Gaucher type. *American Journal of the Medical Sciences*, 1905. 129: p. 491.
8. Oberling, C., La maladie de Gaucher chez le nourrisson. *Revue Française de Pédiatrie*, 1927. 3: p. 475-532.
9. Hillborg, P., Morbus Gaucher: Norrbotten. *Nord Med*, 1959. 61(8): p. 303-306.
10. Aghion, H., La maladie de gaucher dans l'enfance (forme cardio-rénale). 1934.
11. Brady, R.O., J.N. Kanfer, and D. Shapiro, Metabolism of glucocerebrosides II. Evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher's disease. *Biochemical and biophysical research communications*, 1965. 18(2): p. 221-225.

12. Barneveld, R., et al., Assignment of the gene coding for human β -glucocerebrosidase to the region q21-q31 of chromosome 1 using monoclonal antibodies. *Human genetics*, 1983. 64(3): p. 227-231.
13. Beutler, E. and T. Gelbart, Glucocerebrosidase (Gaucher disease). *Human Mutation*, 1996. 8(3): p. 207-213.
14. Charrow, J., et al., The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Archives of internal medicine*, 2000. 160(18): p. 2835-2843.
15. Stirnemann, J., et al., A review of Gaucher disease pathophysiology, clinical presentation and treatments. *International journal of molecular sciences*, 2017. 18(2): p. 441.
16. Davidson, B.A., et al., Exploring genetic modifiers of Gaucher disease: The next horizon. *Human mutation*, 2018. 39(12): p. 1739-1751.
17. Harmanci, O. and Y. Bayraktar, Gaucher disease: new developments in treatment and etiology. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 2008. 14(25): p. 3968.
18. Welsh, M., et al., The metabolic and molecular basis of inherited disease. *Scriver, CR*, 2001: p. 5121-5189.
19. Pastores, G.M., N.L. Barnett, and E.H. Kolodny, An open-label, noncomparative study of miglustat in type I Gaucher disease: efficacy and tolerability over 24 months of treatment. *Clin Ther*, 2005. 27(8): p. 1215-27.
20. Cox, T.M., Gaucher disease: understanding the molecular pathogenesis of sphingolipidoses. *J Inherit Metab Dis*, 2001. 24 Suppl 2: p. 106-21; discussion 87-8.
21. Boot, R.G., et al., The human chitotriosidase gene. Nature of inherited enzyme deficiency. *J Biol Chem*, 1998. 273(40): p. 25680-5.
22. Jmoudiak, M. and A.H. Futerman, Gaucher disease: pathological mechanisms and modern management. *Br J Haematol*, 2005. 129(2): p. 178-88.
23. Taddei, T.H., et al., The underrecognized progressive nature of N370S Gaucher disease and assessment of cancer risk in 403 patients. *American journal of hematology*, 2009. 84(4): p. 208-214.

24. Wenger, D.A., et al., Synthetic substrate beta-glucosidase activity in leukocytes: a reproducible method for the identification of patients and carriers of Gaucher's disease. *Clin Genet*, 1978. 13(2): p. 145-53.
25. Patterson, M., et al., Isolated horizontal supranuclear gaze palsy as a marker of severe systemic involvement in Gaucher's disease. *Neurology*, 1993. 43(10).
26. Abrahamov, A., et al., Gaucher's disease variant characterised by progressive calcification of heart valves and unique genotype. *The Lancet*, 1995. 346(8981): p. 1000-1003.
27. Hollak, C.E., et al., Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Invest*, 1994. 93(3): p. 1288-92.
28. Guo, Y., et al., Elevated plasma chitotriosidase activity in various lysosomal storage disorders. *J Inherit Metab Dis*, 1995. 18(6): p. 717-22.
29. Møller, H.J., et al., Plasma level of the macrophage-derived soluble CD163 is increased and positively correlates with severity in Gaucher's disease. *Eur J Haematol*, 2004. 72(2): p. 135-9.
30. Deegan, P.B., et al., Clinical evaluation of chemokine and enzymatic biomarkers of Gaucher disease. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 2005. 35(2): p. 259-267.
31. Zimran, A., et al., Gaucher disease: clinical, laboratory, radiologic, and genetic features of 53 patients. *Medicine*, 1992. 71(6): p. 337-353.
32. Charrow, J., et al., Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. *The Journal of pediatrics*, 2004. 144(1): p. 112-120.
33. Neudorfer, O., et al., Abdominal ultrasound findings mimicking hematological malignancies in a study of 218 Gaucher patients. *American journal of hematology*, 1997. 55(1): p. 28-34.
34. Stone, D.L., et al., Life-threatening splenic hemorrhage in two patients with Gaucher disease. *American journal of hematology*, 2000. 64(2): p. 140-142.

35. Regenboog, M., et al., Imaging characteristics of focal splenic and hepatic lesions in type 1 Gaucher disease. *Blood cells, molecules & diseases*, 2016. 60: p. 49-57.
36. Bohte, A.E., et al., Liver fibrosis in type I Gaucher disease: magnetic resonance imaging, transient elastography and parameters of iron storage. *PLoS One*, 2013. 8(3): p. e57507.
37. Ben Harosh-Katz, M., et al., Increased prevalence of cholelithiasis in Gaucher disease: association with splenectomy but not with gilbert syndrome. *J Clin Gastroenterol*, 2004. 38(7): p. 586-9.
38. Lim, A.K., A. Vellodi, and K. McHugh, Mesenteric mass in a young girl--an unusual site for Gaucher's disease. *Pediatr Radiol*, 2002. 32(9): p. 674-6.
39. Poll, L.W., et al., [Epigastric "Gaucher cell pseudotumor": image morphological and histological characteristics]. *Rofo*, 1998. 169(6): p. 669-72.
40. Rosenbaum, H. and E. Sidransky, Cholelithiasis in patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*, 2002. 28(1): p. 21-7.
41. Henderson, J.M., et al., Gaucher's disease complicated by bleeding esophageal varices and colonic infiltration by Gaucher cells. *Am J Gastroenterol*, 1991. 86(3): p. 346-8.
42. Jones, D.R., et al., Massive gastrointestinal haemorrhage associated with ileal lymphoid hyperplasia in Gaucher's disease. *Postgrad Med J*, 1991. 67(787): p. 479-81.
43. Zimran, A., et al., Survey of hematological aspects of Gaucher disease. *Hematology*, 2005. 10(2): p. 151-156.
44. Pastores, G.M. and D.A. Hughes, Gaucher disease, in *GeneReviews®*[Internet]. 2018, University of Washington, Seattle.
45. Cremin, B., H. Davey, and J. Goldblatt, Skeletal complications of type I Gaucher disease: the magnetic resonance features. *Clinical radiology*, 1990. 41(4): p. 244-247.
46. Wenstrup, R., et al., Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *The British journal of radiology*, 2002. 75(suppl_1): p. A2-A12.

47. Mikosch, P., Gaucher disease and bone. *Best practice & research clinical rheumatology*, 2011. 25(5): p. 665-681.
48. Mikosch, P. and D. Hughes, An overview on bone manifestations in Gaucher disease. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 2010. 160(23-24): p. 609-624.
49. Katz, K., et al., Fractures in children who have Gaucher disease. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 1987. 69(9): p. 1361-1370.
50. Barton, D.J., et al., Resting energy expenditure in Gaucher's disease type 1: effect of Gaucher's cell burden on energy requirements. *Metabolism*, 1989. 38(12): p. 1238-1243.
51. Karabulut, N., et al., Obliteration of maxillary and sphenoid sinuses in Gaucher's disease. *The British Journal of Radiology*, 1997. 70(833): p. 533-535.
52. Mankin, H.J., D.I. Rosenthal, and R. Xavier, Gaucher disease. New approaches to an ancient disease. *J Bone Joint Surg Am*, 2001. 83(5): p. 748-62.
53. Hughes, D., et al., Gaucher disease in bone: from pathophysiology to practice. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2019. 34(6): p. 996-1013.
54. Orcel, P., et al., Gaucher disease, in *Rheumatology*. 2019, Elsevier Philadelphia. p. 1761-67.
55. Khan, A., et al., Risk factors for fractures and avascular osteonecrosis in type 1 Gaucher disease: a study from the International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2012. 27(8): p. 1839-1848.
56. Katz, K., et al., The natural history of osteonecrosis of the femoral head in children and adolescents who have Gaucher disease. *JBJS*, 1996. 78(1): p. 14-9.
57. Öztürk, H., et al., Pseudotumor formation in tibia in Gaucher's disease. *European journal of radiology*, 1998. 26(3): p. 284-286.
58. Ida, H., et al., Type 1 Gaucher disease: phenotypic expression and natural history in Japanese patients. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 1998. 24(1): p. 73-81.
59. DeMayo, R.F., et al., Correlation of MRI-Based bone marrow burden score with genotype and spleen status in Gaucher's disease. *American Journal of Roentgenology*, 2008. 191(1): p. 115-123.

60. Maas, M., L. Poll, and M. Terk, Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher disease. *The British journal of radiology*, 2002. 75(suppl_1): p. A13-A24.
61. Taylan, G., et al., Macitentan in the treatment of pulmonary hypertension in Gaucher's disease. *Anatolian Journal of Cardiology*, 2020. 23(2): p. 114.
62. Biegstraaten, M., et al., 'Non-neuronopathic' Gaucher disease reconsidered. Prevalence of neurological manifestations in a Dutch cohort of type I Gaucher disease patients and a systematic review of the literature. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*, 2008. 31(3): p. 337-349.
63. Spectre, G., et al., Platelet adhesion defect in type I Gaucher Disease is associated with a risk of mucosal bleeding. *Br J Haematol*, 2011. 153(3): p. 372-8.
64. Grabowski, G., G. Petsko, and E. Kolodny, Gaucher disease In: Scriver CR, Beudet AL, Sly WS, eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. 2010, New York, NY: McGraw-Hill.
65. Bembi, B., et al., Gaucher's disease with Parkinson's disease: clinical and pathological aspects. *Neurology*, 2003. 61(1): p. 99-101.
66. Riboldi, G.M. and A.B. Di Fonzo, GBA, Gaucher disease, and Parkinson's disease: from genetic to clinic to new therapeutic approaches. *Cells*, 2019. 8(4): p. 364.
67. Vellodi, A., et al., The neurological forms of Gaucher disease. *Glycolipid Storage Disorders* (Ed. Zimran A), Adis Communications, United Kingdom, 2004: p. 27-37.
68. Barth, B.M., et al., Gaucher's disease and cancer: a sphingolipid perspective. *Critical Reviews™ in Oncogenesis*, 2013. 18(3).
69. Murugesan, V., et al., Glucosylsphingosine is a key biomarker of Gaucher disease. *American journal of hematology*, 2016. 91(11): p. 1082-1089.
70. Grosbois, B., et al., Gaucher disease and monoclonal gammopathy: a report of 17 cases and impact of therapy. *Blood cells, molecules & diseases*, 2009. 43(1): p. 138.

71. Şahin, D.G., et al., Gaucher cells or pseudo-Gaucher cells: that's the question. *Turkish Journal of Hematology*, 2014. 31(4): p. 428.
72. Belmatoug, N., et al., Management and monitoring recommendations for the use of eliglustat in adults with type 1 Gaucher disease in Europe. *European journal of internal medicine*, 2017. 37: p. 25-32.
73. Simpson, W.L., G. Hermann, and M. Balwani, *WJR. World*, 2014. 6(9): p. 657-668.
74. Mohamed, Y.S.A., et al., Jaw bones' involvement and dental features of type I and type III Gaucher disease: a radiographic study of 42 paediatric patients. *Eur Arch Paediatr Dent*, 2020. 21(2): p. 241-247.
75. Mistry, P.K., et al., Gaucher disease: progress and ongoing challenges. *Molecular genetics and metabolism*, 2017. 120(1-2): p. 8-21.
76. Mistry, P.K., et al., Osteopenia in Gaucher disease develops early in life: response to imiglucerase enzyme therapy in children, adolescents and adults. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 2011. 46(1): p. 66-72.
77. Saranjam, H.R., et al., Mandibular and dental manifestations of Gaucher disease. *Oral diseases*, 2012. 18(5): p. 421-429.
78. Zeevi, I., et al., Jaws features in Type 1 Gaucher disease. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2013. 71(4): p. 694-701.
79. Bildman, B., M. Martinez, Jr., and L.H. Robinson, Gaucher's disease discovered by mandibular biopsy: report of case. *J Oral Surg*, 1972. 30(7): p. 510-2.
80. Carter, L.C., et al., The nature and extent of jaw involvement in Gaucher disease: observations in a series of 28 patients. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 1998. 85(2): p. 233-239.
81. Heasman, P., Mandibular lesions in Gaucher disease. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 1991. 72(4): p. 506.
82. Horwitz, J., I. Hirsh, and E.E. Machtei, Oral aspects of Gaucher's disease: a literature review and case report. *Journal of periodontology*, 2007. 78(4): p. 783-788.

83. Ahmadi, A., F. Farnad, and P.P. Sedghizadeh, Gaucher disease with jawbone involvement: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 2014. 8(1): p. 360.
84. Schwartz, M.R., J.S. Weycer, and M.H. McGavran, Gaucher's disease involving the maxillary sinuses. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 1988. 114(2): p. 203-206.
85. Bender, I., Dental observations in Gaucher's disease. *Journal of Dental Research*, 1938. 17(5): p. 359-369.
86. Sela, J., A. Polliack, and M. Ulmanky, Involvement of the mandible in Gaucher's disease: report of a case with post-mortem findings. *British Journal of Oral Surgery*, 1971. 9(3): p. 246-250.
87. Lustmann, J., et al., Gaucher's disease affecting the mandible and maxilla: report of a case. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 1991. 20(1): p. 7-8.
88. Baldini, M., et al., Skeletal involvement in type 1 Gaucher disease: Not just bone mineral density. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 2018. 68: p. 148-152.
89. Nobre, R., et al., Dentomaxillofacial manifestations of Gaucher's disease: preliminary clinical and radiographic findings. *Dentomaxillofacial Radiology*, 2012. 41(7): p. 541-547.
90. Browne, W.G., Oral pigmentation and root resorption in Gaucher's disease. *J Oral Surg*, 1977. 35(2): p. 153-5.
91. White, S.C. and M.J. Pharoah, *White and Pharoah's Oral Radiology E-Book: Principles and Interpretation*. 2018: Elsevier Health Sciences.
92. Numata, H., Consideration of the parabolic radiography of the dental arch. *J Shimazu Stud*, 1933. 10: p. 13.
93. Paatero, Y.V., The use of a mobile source of light in radiography. *Acta radiologica*, 1948(2-4): p. 221-227.
94. Whaites, E. and N. Drage, *Essentials of dental radiography and radiology*. 2013: Elsevier Health Sciences.
95. White, S.C. and M.J. Pharoah, *Oral radiology-E-Book: Principles and interpretation*. 2014: Elsevier Health Sciences.

96. Harorlı, A., et al., Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi. 2014, İstanbul:: Nobel Tıp Kitabevleri.
97. Angelopoulos, C., W.C. Scarfe, and A.G. Farman, A comparison of maxillofacial CBCT and medical CT. Atlas of the oral and maxillofacial surgery clinics of North America, 2012. 20(1): p. 1-17.
98. Scarfe, W.C., et al., Maxillofacial cone beam computed tomography: essence, elements and steps to interpretation. Australian dental journal, 2012. 57: p. 46-60.
99. Scarfe, W.C. and A.G. Farman, What is cone-beam CT and how does it work? Dental Clinics of North America, 2008. 52(4): p. 707-730.
100. Palomo, J.M., et al., Three-dimensional cone beam computerized tomography in dentistry. Dentistry today, 2006. 25(11): p. 130.
101. KAMBUROĞLU, K., et al., Dentomaksillofasiyal Konik Işın Demetli Bilgisayarlı Tomografi Bölüm 1: Temel Prensipler. ADO Klinik Bilimler Dergisi, 2012. 6(1): p. 1125-1136.
102. Gonzalez, S.M., Interpretation basics of cone beam computed Tomography. 2013: John Wiley & Sons.
103. Farman, A.G. and W.C. Scarfe. The basics of maxillofacial cone beam computed tomography. in Seminars in Orthodontics. 2009. Elsevier.
104. ŞENER, E. and B.G. BAKSI, Peridontontal Patolojilerin Tanısında Kullanılan Görüntüleme Teknikleri Bölüm 1: İki ve Üç boyutlu Görüntüleme Sistemleri. Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2013. 34(2): p. 79-85.
105. Hakan, E., Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi ile İlgili Genel Bilgi ve Radyasyon Dozları. Türkiye Klinikleri J Orthod-Special Topics, 2017. 3(3): p. 133-7.
106. ERGÜN, S. and P. GÜNERİ, Dental dijital görüntülemelerde üçüncü boyut. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2017. 29(1): p. 133-142.
107. White, S. and M. Pharoah, Oral radiology: principles and interpretation. St. Louis: Mosby. 2009, Elsevier.
108. Misch, K. and H.-L. Wang, Implant surgery complications: etiology and treatment. Implant dentistry, 2008. 17(2): p. 159-168.

109. Çakmak Ş, O.K., Periodontoloji ve İmplantoloji. Vol. 2. 2018, İstanbul, Türkiye: Quintessence Publishing.
110. Johnson, R.H., et al., Feldkamp and circle-and-line cone-beam reconstruction for 3D micro-CT of vascular networks. *Physics in Medicine & Biology*, 1998. 43(4): p. 929.
111. Guttenberg, S.A., Oral and maxillofacial pathology in three dimensions. *Dental Clinics of North America*, 2008. 52(4): p. 843-873.
112. Marques, Y., et al., Importance of cone beam computed tomography for diagnosis of calcifying cystic odontogenic tumour associated to odontoma. Report of a case. *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal*, 2010. 15(3): p. e490-3.
113. Gupta, M., et al., Cone beam computed tomography: A new vision in dentistry. *Digital Medicine*, 2015. 1(1): p. 7.
114. Kau, C.H., et al., Cone beam CT of the head and neck: an anatomical atlas. 2010: Springer Science & Business Media.
115. Heiland, M., et al., Cervical soft tissue imaging using a mobile CBCT scanner with a flat panel detector in comparison with corresponding CT and MRI data sets. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2007. 104(6): p. 814-820.
116. Carter, L., et al., American Academy of Oral and Maxillofacial Radiology executive opinion statement on performing and interpreting diagnostic cone beam computed tomography. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 2008. 106(4): p. 561-562.
117. Zimran, A., et al., Prediction of severity of Gaucher's disease by identification of mutations at DNA level. *The Lancet*, 1989. 334(8659): p. 349-352.
118. White, S.C. and D.J. Rudolph, Alterations of the trabecular pattern of the jaws in patients with osteoporosis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 1999. 88(5): p. 628-635.
119. Shokri, A., et al., Relationship of gray values in cone beam computed tomography and bone mineral density obtained by dual energy X-ray absorptiometry. *Oral*

- Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology, 2019. 128(3): p. 319-331.
120. Koh, K. and K. Kim, Utility of the computed tomography indices on cone beam computed tomography images in the diagnosis of osteoporosis in women. *Imaging Sci Dent* 2011; 41: 101-6.
 121. Sales, J. and A. Hunt, Gaucher's disease and portal hypertension. *British Journal of Surgery*, 1970. 57(3): p. 225-228.
 122. MEDOFF, A.S. and E.D. BAYRD, Gaucher's disease in 29 cases: hematologic complications and effect of splenectomy. *Annals of internal medicine*, 1954. 40(3): p. 481-492.
 123. James, S., et al., Gaucher disease: hepatic abnormalities in 25 patients. *Progress in clinical and biological research*, 1982. 95: p. 131-142.
 124. Hall, M.B., R.W. Brown, and R.A. Baughman, Gaucher's disease affecting the mandible. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 1985. 43(3): p. 210-213.
 125. Regenye, G.R., B.A. Huberman, and A.B. Itkin, Gaucher's disease: Case report of mandibular trauma. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*, 1992. 73(1): p. 23-26.
 126. Bender, I. and A. Bender, Dental observations in Gaucher's disease: review of the literature and two case reports with 13-and 60-year follow-ups. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 1996. 82(6): p. 650-659.
 127. Lisboa, G.M. and V.d.L. Guedes, Exodontia in patient with Gaucher's disease. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*, 2011. 33(6): p. 481-482.
 128. Watanabe, P.C.A., et al., Literature Review: Dental Aspects in Gaucher Disease. *Int. J. Odontostomat*, 2018. 12(2): p. 147-151.
 129. Fischman, S.L., et al., Dental profile of patients with Gaucher disease. *BMC Oral Health*, 2003. 3(1): p. 4.
 130. Givol, N., et al., Thrombocytopenia and bleeding in dental procedures of patients with Gaucher disease. *Haemophilia*, 2012. 18(1): p. 117-121.

131. HLLAK, C.E., et al., Coagulation abnormalities in type 1 Gaucher disease are due to low-grade activation and can be partly restored by enzyme supplementation therapy. *British journal of haematology*, 1997. 96(3): p. 470-476.
132. Lukina, E., et al., Improvement in hematological, visceral, and skeletal manifestations of Gaucher disease type 1 with oral eliglustat tartrate (Genz-112638) treatment: 2-year results of a phase 2 study. *Blood*, 2010. 116(20): p. 4095-8.
133. Rosenthal, D.I., et al., Enzyme replacement therapy for Gaucher disease: skeletal responses to macrophage-targeted glucocerebrosidase. *Pediatrics*, 1995. 96(4): p. 629-637.
134. Elstein, D., et al., Effect of low-dose enzyme replacement therapy on bones in Gaucher disease patients with severe skeletal involvement. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 1996. 22(2): p. 104-111.
135. Itzchaki, M., et al., Orthopedic considerations in Gaucher disease since the advent of enzyme replacement therapy. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 2004. 75(6): p. 641-653.
136. Pastores, G.M., et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. in *Seminars in hematology*. 2004. Elsevier.
137. Grabowski, G.A., et al., Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Annals of internal medicine*, 1995. 122(1): p. 33-39.
138. Serratrice, C., et al., Imiglucerase in the management of Gaucher disease type 1: an evidence-based review of its place in therapy. *Core evidence*, 2016. 11: p. 37.
139. Rasmusson, L. and J. Abtahi, Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw: an update on pathophysiology, risk factors, and treatment. *International journal of dentistry*, 2014. 2014.
140. Mankin, H., Metabolic bone disease in patients with Gaucher disease. *Metabolic Bone Disease and Clinically Related Disorders.*, 1990: p. 730-752.
141. Weigler, J.M., R. Seldin, and S. Minkowitz, Gaucher's disease involving the mandible: report of case. *J Oral Surg*, 1967. 25(2): p. 158-63.

142. Michanowicz, A.E., J.P. Michanowicz, and G.M. Stein, Gaucher's disease. Report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1967. 23(1): p. 36-42.
143. Giraldo, P., et al., Report of the Spanish Gaucher's disease registry: clinical and genetic characteristics. *Haematologica*, 2000. 85(8): p. 792-799.
144. Spiegel, L.H., Gaucher's disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1957. 10(2): p. 158-66.
145. Kumar, N.S., R.R. John, and E. Rethish, Relatively Rare Entity of Avascular Necrosis of Maxillary Bone Caused by Gaucher's Disease—A Case Report. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 2012. 70(11): p. 2590-2595.
146. Wasserstein, M.P., et al., Type 1 Gaucher disease presenting with extensive mandibular lytic lesions: identification and expression of a novel acid beta-glucosidase mutation. *Am J Med Genet*, 1999. 84(4): p. 334-9.
147. Bender, I., Dental observations in Gaucher's disease: A twenty-year follow-up. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 1959. 12(5): p. 546-561.
148. Zadik, Y., et al., Aneurysmal bone cyst of mandibular condyle: a case report and review of the literature. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 2012. 40(8): p. e243-e248.
149. Zadik, Y., et al., On the self-resolution nature of the buccal bifurcation cyst. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 2011. 69(7): p. e282-e284.
150. Chikui, T., et al., Imaging findings of lipomas in the orofacial region with CT, US, and MRI. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 1997. 84(1): p. 88-95.
151. Goldman, H., Gaucher's disease. *Compendium* (Newtown, Pa.), 1988. 9(1): p. 42-43.
152. Elstein, D., M. Itzhaki, and H.J. Mankin, 11 Skeletal involvement in Gaucher's disease. *Baillière's clinical haematology*, 1997. 10(4): p. 793-816.
153. Gaalaas, L., et al., Analysis of trabecular bone using site-specific fractal values calculated from cone beam CT images. *Oral Radiology*, 2014. 30(2): p. 179-185.

154. Suomalainen, A., et al., Dosimetry and image quality of four dental cone beam computed tomography scanners compared with multislice computed tomography scanners. *Dentomaxillofacial Radiology*, 2009. 38(6): p. 367-378.
155. Hodez, C., C. Griffaton-Taillandier, and I. Bensimon, Cone-beam imaging: applications in ENT. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*, 2011. 128(2): p. 65-78.
156. Miresmaeili, A., et al., Treatment decision analysis for palatally-displaced canines based on orthodontists' opinion and CBCT. *International Orthodontics*, 2017. 15(4): p. 625-639.
157. Shokri, A., et al., Evaluation of the mandibular canal visibility on cone-beam computed tomography images of the mandible. *Journal of Craniofacial Surgery*, 2014. 25(3): p. e273-e277.
158. Metzler, P., et al., Bone mineral density measurements performed by cone-beam computed tomography in the bisphosphonate-related osteonecrosis-affected jaw. *Oral Radiology*, 2012. 28(2): p. 101-108.
159. Lespessailles, E., et al., Fractal analysis of trabecular bone texture on calcaneus radiographs: effects of age, time since menopause and hormone replacement therapy. *Osteoporosis international*, 2002. 13(5): p. 366-372.
160. Yasar, F. and F. Akgunlu, Fractal dimension and lacunarity analysis of dental radiographs. *Dentomaxillofacial radiology*, 2005. 34(5): p. 261-267.
161. Güngör, E., D. Yildirim, and R. Çevik, Evaluation of osteoporosis in jaw bones using cone beam CT and dual-energy X-ray absorptiometry. *Journal of oral science*, 2016. 58(2): p. 185-194.
162. Apolinário, A.C., et al., Dental panoramic indices and fractal dimension measurements in osteogenesis imperfecta children under pamidronate treatment. *Dentomaxillofacial Radiology*, 2016. 45(4): p. 20150400.
163. Demirbaş, A.K., et al., Mandibular bone changes in sickle cell anemia: fractal analysis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2008. 106(1): p. e41-e48.

164. 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. *Journal of periodontology*, 2015. 86(12): p. 1364-1369.
165. Updike, S.X. and H. Nowzari, Fractal analysis of dental radiographs to detect periodontitis-induced trabecular changes. *Journal of periodontal research*, 2008. 43(6): p. 658-664.
166. Arsan, B., et al., Assessment of the trabecular structure of mandibular condyles in patients with temporomandibular disorders using fractal analysis. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 2017. 123(3): p. 382-391.
167. Kayipmaz, S., et al., Trabecular structural changes in the mandibular condyle caused by degenerative osteoarthritis: a comparative study by cone-beam computed tomography imaging. *Oral radiology*, 2019. 35(1): p. 51-58.
168. Demiralp, K.Ö., et al., Trabecular structure designation using fractal analysis technique on panoramic radiographs of patients with bisphosphonate intake: a preliminary study. *Oral radiology*, 2019. 35(1): p. 23-28.
169. Bayrak, S., et al., Evaluation of osseous changes in dental panoramic radiography of thalassemia patients using mandibular indexes and fractal size analysis. *Oral Radiology*, 2020. 36(1): p. 18-24.
170. Ergün, S., et al., Application of fractal analysis in hyperparathyroidism. *Dentomaxillofacial Radiology*, 2009. 38(5): p. 281-289.
171. Zeytinoğlu, M., et al., Fractal analysis for the assessment of trabecular peri-implant alveolar bone using panoramic radiographs. *Clinical oral investigations*, 2015. 19(2): p. 519-524.
172. Mostafa, R.A., E.A. Arnout, and M.M. Abo el-Fotouh, Feasibility of cone beam computed tomography radiomorphometric analysis and fractal dimension in assessment of postmenopausal osteoporosis in correlation with dual X-ray absorptiometry. *Dentomaxillofacial Radiology*, 2016. 45(7): p. 20160212.
173. Pothuau, L., et al., Fractal dimension of trabecular bone projection texture is related to three-dimensional microarchitecture. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2000. 15(4): p. 691-699.

174. Lespessailles, E., et al., Fractal analysis of bone texture on os calcis radiographs compared with trabecular microarchitecture analyzed by histomorphometry. *Calcified tissue international*, 1998. 63(2): p. 121-125.
175. Sanchez-Molina, D., et al., Fractal dimension and mechanical properties of human cortical bone. *Medical engineering & physics*, 2013. 35(5): p. 576-582.
176. Southard, T.E., et al., Fractal dimension in radiographic analysis of alveolar process bone. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 1996. 82(5): p. 569-576.
177. Alman, A., et al., Diagnostic capabilities of fractal dimension and mandibular cortical width to identify men and women with decreased bone mineral density. *Osteoporosis International*, 2012. 23(5): p. 1631-1636.
178. Oliveira, M.L., et al., Relationship between bone mineral density and trabecular bone pattern in postmenopausal osteoporotic Brazilian women. *Clinical oral investigations*, 2013. 17(8): p. 1847-1853.
179. Sindeaux, R., et al., Fractal dimension and mandibular cortical width in normal and osteoporotic men and women. *Maturitas*, 2014. 77(2): p. 142-148.
180. Southard, T.E., K.A. Southard, and A. Lee, Alveolar process fractal dimension and postcranial bone density. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2001. 91(4): p. 486-491.
181. Geraets, W. and P. Van Der Stelt, Fractal properties of bone. *Dentomaxillofacial Radiology*, 2000. 29(3): p. 144-153.
182. Link, T.M., et al., A comparative study of trabecular bone properties in the spine and femur using high resolution MRI and CT. *Journal of bone and mineral research*, 1998. 13(1): p. 122-132.
183. Chen, S.-K., et al., Digital imaging analysis with mathematical morphology and fractal dimension for evaluation of periapical lesions following endodontic treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2005. 100(4): p. 467-472.

184. Dougherty, G. and G.M. Henebry, Fractal signature and lacunarity in the measurement of the texture of trabecular bone in clinical CT images. *Medical Engineering & Physics*, 2001. 23(6): p. 369-380.
185. Dougherty, G. and G.M. Henebry, Lacunarity analysis of spatial pattern in CT images of vertebral trabecular bone for assessing osteoporosis. *Medical engineering & physics*, 2002. 24(2): p. 129-138.
186. Kato, C.N., et al., Use of fractal analysis in dental images: a systematic review. *Dentomaxillofacial Radiology*, 2020. 49(2): p. 20180457.
187. Hua, Y., et al., Bone quality assessment based on cone beam computed tomography imaging. *Clinical oral implants research*, 2009. 20(8): p. 767-771.
188. Seeman, E. and P.D. Delmas, Bone quality—the material and structural basis of bone strength and fragility. *New England journal of medicine*, 2006. 354(21): p. 2250-2261.
189. Renders, G., et al., Porosity of human mandibular condylar bone. *Journal of Anatomy*, 2007. 210(3): p. 239-248.
190. Liang, X., et al., A comparative evaluation of cone beam computed tomography (CBCT) and multi-slice CT (MSCT): Part I. On subjective image quality. *European journal of radiology*, 2010. 75(2): p. 265-269.
191. Parfitt, G., An investigation of the normal variations in alveolar bone trabeculation. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 1962. 15(12): p. 1453-1463.
192. Kavitha, M.S., et al., Texture analysis of mandibular cortical bone on digital dental panoramic radiographs for the diagnosis of osteoporosis in Korean women. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 2015. 119(3): p. 346-356.
193. Mazess, R.B., et al., Dual-energy x-ray absorptiometry for total-body and regional bone-mineral and soft-tissue composition. *The American journal of clinical nutrition*, 1990. 51(6): p. 1106-1112.
194. Adams, J.E., Dual-energy X-ray absorptiometry, in *Osteoporosis and Bone Densitometry Measurements*. 2013, Springer. p. 101-122.

195. El Maghraoui, A. and C. Roux, DXA scanning in clinical practice. *QJM: An International Journal of Medicine*, 2008. 101(8): p. 605-617.
196. Karlsson, M.K., et al., Bone mineral density assessed by quantitative ultrasound and dual energy X-ray absorptiometry: Normative data in Malmö, Sweden. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 1998. 69(2): p. 189-193.
197. Winzenberg, T. and G. Jones, Dual energy X-ray absorptiometry. *Australian Family Physician*, 2011. 40(1-2): p. 43-44.
198. Barnkggei, I., I. Al Haffar, and R. Khattab, Osteoporosis prediction from the mandible using cone-beam computed tomography. *Imaging science in dentistry*, 2014. 44(4): p. 263-271.
199. Barnkggei, I., E. Joury, and A. Jawad, An innovative approach in osteoporosis opportunistic screening by the dental practitioner: the use of cervical vertebrae and cone beam computed tomography with its viewer program. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 2015. 120(5): p. 651-659.
200. Drage, N.A., et al., A comparison of bone mineral density in the spine, hip and jaws of edentulous subjects. *Clinical Oral Implants Research*, 2007. 18(4): p. 496-500.
201. Marquezan, M., et al., Bone mineral density: Methods of measurement and its influence on primary stability of miniscrews. *The Angle Orthodontist*, 2011. 82(1): p. 62-66.
202. Parsa, A., et al., Bone quality evaluation at dental implant site using multislice CT, micro-CT, and cone beam CT. *Clinical oral implants research*, 2015. 26(1): p. e1-e7.
203. Pauwels, R., et al., CBCT-based bone quality assessment: are Hounsfield units applicable? *Dentomaxillofacial Radiology*, 2015. 44(1): p. 20140238.
204. Ruttimann, U.E., R.L. Webber, and J.B. Hazelrig, Fractal dimension from radiographs of peridental alveolar bone: a possible diagnostic indicator of osteoporosis. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*, 1992. 74(1): p. 98-110.

205. Yasar, F. and F. Akgunlu, The differences in panoramic mandibular indices and fractal dimension between patients with and without spinal osteoporosis. *Dentomaxillofacial radiology*, 2006. 35(1): p. 1-9.
206. Horner, K., et al., The mandibular cortex on radiographs as a tool for osteoporosis risk assessment: the OSTEODENT Project. *Journal of clinical densitometry*, 2007. 10(2): p. 138-146.
207. Horner, K., et al., Mandibular bone mineral density as a predictor of skeletal osteoporosis. *The British journal of radiology*, 1996. 69(827): p. 1019-1025.
208. Karayianni, K., et al., Accuracy in osteoporosis diagnosis of a combination of mandibular cortical width measurement on dental panoramic radiographs and a clinical risk index (OSIRIS): the OSTEODENT project. *Bone*, 2007. 40(1): p. 223-229.
209. Taguchi, A., et al., Use of dental panoramic radiographs in identifying younger postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporosis international*, 2006. 17(3): p. 387-394.
210. Nackaerts, O., et al., Osteoporosis detection using intraoral densitometry. *Dentomaxillofacial Radiology*, 2008. 37(5): p. 282-287.
211. Kim, J.-Y., K.-S. Nah, and Y.-H. Jung, Comparison of panorama radiomorphometric indices of the mandible in normal and osteoporotic women. *Imaging Science in Dentistry*, 2004. 34(2): p. 69-74.
212. Klemetti, E., et al., Panoramic mandibular index and bone mineral densities in postmenopausal women. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*, 1993. 75(6): p. 774-779.
213. Lindh, C., et al., Quantitative computed tomography of trabecular bone in the mandible. *Dentomaxillofacial Radiology*, 1996. 25(3): p. 146-150.
214. Taguchi, A., et al., Relationship between the mandibular and lumbar vertebral bone mineral density at different postmenopausal stages. *Dentomaxillofacial Radiology*, 1996. 25(3): p. 130-135.

215. Benson, B.W., T.J. Prihoda, and B.J. Glass, Variations in adult cortical bone mass as measured by a panoramic mandibular index. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*, 1991. 71(3): p. 349-356.
216. Knezović Zlatarić, D., et al., Influence of age and gender on radiomorphometric indices of the mandible in removable denture wearers. *Collegium antropologicum*, 2002. 26(1): p. 259-266.
217. Duncea, I., A. Pop, and C.E. Georgescu, The relationship between osteoporosis and the panoramic mandibular index. *Human and Veterinary Medicine*, 2013. 5(1): p. 14-18.
218. Dagistan, S. and O. Bilge, Comparison of antegonial index, mental index, panoramic mandibular index and mandibular cortical index values in the panoramic radiographs of normal males and male patients with osteoporosis. *Dentomaxillofacial Radiology*, 2010. 39(5): p. 290-294.
219. Klemetti, E. and S. Kolmakow, Morphology of the mandibular cortex on panoramic radiographs as an indicator of bone quality. *Dentomaxillofacial Radiology*, 1997. 26(1): p. 22-25.
220. Hastar, E., H.H. Yilmaz, and H. Orhan, Evaluation of mental index, mandibular cortical index and panoramic mandibular index on dental panoramic radiographs in the elderly. *European journal of dentistry*, 2011. 5(1): p. 60.
221. Kribbs, P.J., Comparison of mandibular bone in normal and osteoporotic women. *The Journal of prosthetic dentistry*, 1990. 63(2): p. 218-222.
222. Horner, K. and H. Devlin, The relationships between two indices of mandibular bone quality and bone mineral density measured by dual energy X-ray absorptiometry. *Dentomaxillofacial Radiology*, 1998. 27(1): p. 17-21.
223. Khojastehpour, L., et al., Efficacy of panoramic mandibular index in diagnosing osteoporosis in women. *Frontiers in Dentistry*, 2009: p. 11-15.
224. Halling, A., et al., Comparison between the Klemetti index and heel DXA BMD measurements in the diagnosis of reduced skeletal bone mineral density in the elderly. *Osteoporosis international*, 2005. 16(8): p. 999-1003.

225. Drozdowska, B., W. Pluskiewicz, and B. Tarnawska, Panoramic-based mandibular indices in relation to mandibular bone mineral density and skeletal status assessed by dual energy X-ray absorptiometry and quantitative ultrasound. *Dentomaxillofacial Radiology*, 2002. 31(6): p. 361-367.
226. Horner, K. and H. Devlin, The relationship between mandibular bone mineral density and panoramic radiographic measurements. *Journal of dentistry*, 1998. 26(4): p. 337-343.
227. Ledgerton, D., et al., Radiomorphometric indices of the mandible in a British female population. *Dentomaxillofacial Radiology*, 1999. 28(3): p. 173-181.
228. Savic Pavicin, I., et al., Digital orthopantomograms in osteoporosis detection: mandibular density and mandibular radiographic indices as skeletal BMD predictors. *Dentomaxillofacial Radiology*, 2014. 43(7): p. 20130366.
229. Klemetti, E., S. Kolmakov, and H. Kröger, Pantomography in assessment of the osteoporosis risk group. *Scand J Dent Res*, 1994. 102(1): p. 68-72.
230. Watson, E.L., et al., The measurement of mandibular cortical bone height in osteoporotic vs. non-osteoporotic postmenopausal women. *Special Care in Dentistry*, 1995. 15(3): p. 124-128.
231. Çakur, B., S. Dağıstan, and M.A. Sümbüllü, No correlation between mandibular and non-mandibular measurements in osteoporotic men. *Acta Radiologica*, 2010. 51(7): p. 789-792.
232. Damilakis, J. and K. Vlasidis, Have panoramic indices the power to identify women with low BMD at the axial skeleton? *Phys Med*, 2011. 27(1): p. 39-43.
233. Shakeel, M.K., et al., Comparative analysis of linear and angular measurements on digital orthopantomogram with calcaneus bone mineral density. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 2015. 9(7): p. ZC12.
234. Balto, K.A., et al., Dental panoramic radiographic indices as a predictor of osteoporosis in postmenopausal Saudi women. *Journal of bone metabolism*, 2018. 25(3): p. 165-173.

235. Koh, K.-J. and K.-A. Kim, Utility of the computed tomography indices on cone beam computed tomography images in the diagnosis of osteoporosis in women. *Imaging science in dentistry*, 2011. 41(3): p. 101-106.
236. Hajipour, M., et al., Validity of Panoramic Indices to Evaluate the Association of Bone Mineral Density with Morphology of the Mandible in Osteoporotic Patients. 2015.
237. Gulsahi, A., et al., Assessment of bone mineral density in the jaws and its relationship to radiomorphometric indices. *Dentomaxillofacial Radiology*, 2010. 39(5): p. 284-289.
238. Horner, K., H. Devlin, and L. Harvey, Detecting patients with low skeletal bone mass. *Journal of Dentistry*, 2002. 30(4): p. 171-175.
239. Kim, O.-S., et al., Digital panoramic radiographs are useful for diagnosis of osteoporosis in Korean postmenopausal women. *Gerodontology*, 2016. 33(2): p. 185-192.
240. Brasileiro, C.B., et al., Use of cone beam computed tomography in identifying postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Osteoporos*, 2017. 12(1): p. 26.
241. Singh, S.V., et al., Measurements in Mandibular Pantomographic X-rays and Relation to Skeletal Mineral Densitometric Values. *J Clin Densitom*, 2016. 19(2): p. 255-61.
242. Bhatnagar, S., V. Krishnamurthy, and S.S. Pagare, Diagnostic efficacy of panoramic radiography in detection of osteoporosis in post-menopausal women with low bone mineral density. *J Clin Imaging Sci*, 2013. 3: p. 23.
243. Passos, J.S., et al., Women with low bone mineral density and dental panoramic radiography. *Menopause*, 2012. 19(6): p. 704-9.
244. Taguchi, A., et al., Validation of dental panoramic radiography measures for identifying postmenopausal women with spinal osteoporosis. *American journal of roentgenology*, 2004. 183(6): p. 1755-1760.
245. Devlin, H. and K. Horner, Mandibular radiomorphometric indices in the diagnosis of reduced skeletal bone mineral density. *Osteoporosis international*, 2002. 13(5): p. 373-378.

246. Devlin, H., et al., Diagnosing osteoporosis by using dental panoramic radiographs: the OSTEODENT project. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2007. 104(6): p. 821-828.
247. Jowitt, N., et al., The reproducibility of the mandibular cortical index. *Dentomaxillofacial Radiology*, 1999. 28(3): p. 141-144.
248. Ardakani, F.E. and N. Niafar, Evaluation of changes in the mandibular angular cortex using panoramic images. *J Contemp Dent Pract*, 2004. 5(3): p. 1-15.
249. Cakur, B., et al., Reliability of mandibular cortical index and mandibular bone mineral density in the detection of osteoporotic women. *Dentomaxillofacial Radiology*, 2009. 38(5): p. 255-261.
250. Amorim, M., et al., Comparative study of axial and femoral bone mineral density and parameters of mandibular bone quality in patients receiving dental implants. *Osteoporosis international*, 2006. 17(10): p. 1494-1500.
251. Noyes, F.R. and W.S. Smith, Bone crises and chronic osteomyelitis in Gaucher's disease. *Clin Orthop Relat Res*, 1971. 79: p. 132-40.
252. Sapp, J., L. Eversole, and G. Wysocki, Infections of teeth and bone. *Contemporary Oral and Maxillofacial Pathology*. 2ª edição. Capítulo, 1997. 3: p. 70-93.
253. Gillis, S., et al., Platelet function abnormalities in Gaucher disease patients. *Am J Hematol*, 1999. 61(2): p. 103-6.
254. Giona, F., et al., Platelet function and coagulation abnormalities in type 1 Gaucher disease patients: effects of enzyme replacement therapy (ERT). *J Thromb Haemost*, 2006. 4(8): p. 1831-3.

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı: Firdevs Aşantoğrol

Doğum Tarihi: 28.12.1990

Doğum Yeri: Battalgazi-Malatya

Akademik Unvanı: Araştırma Görevlisi

İş Telefonu: +903522076666-29225 (Dahili)

Cep Telefonu: +905062109678

İş Adresi: Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Melikgazi, Kayseri

E-postası: firdevsasantogrol@gmail.com

Eğitim Bilgileri:

Turgut Özal Anadolu Lisesi (2008)

İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi (2014)

Bildiği Yabancı Diller (Puan ve Yılı): İngilizce,

Yabancı Dil Bilgisi Seviye Tespit Sınavı (YÖKDİL): 90.5 (2018)

Uzmanlık Alanı: Ağız Diş ve Çene Radyolojisi

Diş Hekimliğinde Uzmanlık Tezi Başlığı ve Danışmanı:

“Tip 1 Gaucher Hastalığında Dentomaksillofasiyal Tutulumun Klinik ve Radyolojik Açıdan Değerlendirilmesi”

Danışman: Doç. Dr. Emin Murat Canger

Bilimsel Kuruluşlara Üyelikler:

- European Academy of Dentomaxillofacial Radiology
- Oral Diagnoz ve Maksillofasiyal Radyoloji Derneği

Aldığı Sertifikalar

Diş Hekimliğinde Ultrasonografik İnceleme Kursu, Oral Diagnoz ve Maksillofasiyal Radyoloji Derneği

Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi Kursu, Oral Diagnoz ve Maksillofasiyal Radyoloji Derneği

ESERLER

A. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

- A1.** Etoz M., Asantogrol F., Akyol R. Central giant cell granulomas of the jaws: retrospective radiographic analysis of 13 patients. *Oral Radiol.* 2020;36(1):60-68. doi:10.1007/s11282-019-00380-7
- A2.** Coşgunarslan, A., Aşantoğrol, F., Soydan Çabuk, D. & Canger E.M. The effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the human mandible. *Oral Radiol* (2020). <https://doi.org/10.1007/s11282-019-00419-9>

B. Ulusal hakemli dergilerde yayınlanan makaleler

- B1.** Aşantoğrol F., Coşgunarslan A., Soydan Çabuk D., Amuk M. Haller Hücresi Görülme Sıklığı ve Bunun Maksiller Sinüzit ile Osteomeatal Kompleks Tıkanıklıkları Üzerine Etkisi. *Türkiye Klinikleri J Dental Sci.* (2020).10.5336/dentalsci.2020-73773
- B2.** Coşgunarslan A., Soydan Çabuk D., Aşantoğrol F., Canger E.M. Kronik Böbrek Hastalarında Mandibular Kemik Kalitesinin Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Dental Sci.* (2020) 10.5336/dentalsci.2020-73423
- B3.** Asantogrol F., Etoz M., Topsakal K.G., Can F.E. Evaluation of the maxillary sinus volume and dimensions in different skeletal classes using cone beam computed tomography. *Ann Med Res.* (2020) (yayınlanmak üzere kabul edildi)
- B4.** Etoz M., Asantogrol F., Doğruel F. Odontojenik orijinli fasiyal şişliklerin klinik, ultrasonografik ve biyokimyasal bulgularının değerlendirilmesi. *Sağlık Bilimleri Dergisi.* (2020)

C. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında (proceedings) basılan bildiriler:

Sözlü sunumlar

- C1.** 3. Uluslararası Oral Diagnoz ve Maksillofasiyal Radyoloji Derneği Kongresi 25-28 Nisan 2019 “Konka Bulloza Tipleri ile Maksiller Sinüs Patolojileri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi” (Tam Metin, Selçuk Dental Journal)
- C2.** 3. Uluslararası Oral Diagnoz ve Maksillofasiyal Radyoloji Derneği Kongresi 25-28 Nisan 2019 “Periodontitis ile İlişkili Trabeküler Kemik Değişikliklerinin Fraktal Analiz ile İncelenmesi” (Tam Metin, Selçuk Dental Journal)

- C3.** 25. Uluslararası Türk Diş Hekimleri Birliği Kongresi, İstanbul, Türkiye, 4-7 Eylül 2019 "Onodi Hücresi Prevalansı ve Sfenoid Sinüs Patolojileri ile İlişkisi"
- C4.** 2rd International Battalgazi Multidisciplinary Studies Congress, March 15-17, 2019 "Multifocal central giant cell granuloma of the jaws: A case report and literature review "
- C5.** 2rd International Battalgazi Multidisciplinary Studies Congress, March 15-17, 2019 "Evaluation of the prevalence of the agger nasi cells using cone-beam computed tomography"
- C6.** Erciyes Üniversitesi Uluslararası Diş Hekimliği Kongresi, 26-29 Şubat 2020 "Haller Hücresi Varyasyon Sıklığının Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi ile Değerlendirilmesi" (Tam Metin)

Poster sunumları

- C7.** 24. Uluslararası Türk Diş Hekimleri Birliği Kongresi, Ankara / Türkiye, 27-30 Eylül, 2018 "Central Giant Cell Granulomas of Jaws: Retrospective Radiographic Analysis of 13 Patients"
- C8.** 24. Uluslararası Türk Diş Hekimleri Birliği Kongresi, Ankara / Türkiye, 27-30 Eylül, 2018 "Ectodermal Dysplasia Syndrome with anodontia: A Case Report "
- C9.** 3. Uluslararası Oral Diagnoz ve Maksillofasiyal Radyoloji Derneği Kongresi 25-28 Nisan 2019 "Odontojenik Keratokist: Bir Vaka Sunumu"
- C10.** 3. Uluslararası Oral Diagnoz ve Maksillofasiyal Radyoloji Derneği Kongresi 25-28 Nisan 2019 "Maksiller Sinüsün Skuamoz Hücreli Karsinomu: Bir Vaka Sunumu"
- C11.** Erciyes Üniversitesi Uluslararası Diş Hekimliği Kongresi, 26-29 Şubat 2020 "Tip 1 Gaucher Hastalığı Olan Bir Hastanın Radyografik Bulguları: Bir Vaka Raporu"
- C12.** 25. Uluslararası Türk Diş Hekimleri Birliği Kongresi, İstanbul, Türkiye, 4-7 Eylül 2019 "Maksiller Sinüsün Sarkomatoz Karsinomu: Bir Vaka Sunumu".