



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ

**DİŞ SAYI ANOMALİSİ GÖRÜLEN ÇOCUKLARDA
FUNGİFORM PAPİLLA SAYISININ ARAŞTIRILMASI**

Dt. BELGİN YAZICI
UZMANLIK TEZİ

PEDODONTİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof.Dr. ALİ R. MENTEŞ

İSTANBUL 2017

BEYAN

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

26.10.2017

Belgin YAZICI

TEŞEKKÜR

Pedodonti Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince varlığı ve akademik bilgisi ile güven veren, pedodonti eğitimini en iyi koşullarda almamız için her türlü ortam ve şartı hazırlayan; desteğini, samimi ilgisini ve sevgisini esirgemeyen çok değerli hocam Pedodonti Anabilim Başkanı **Prof. Dr. Serap AKYÜZ'e**,

Uzmanlık eğitimim sırasında ve tüm tez çalışmam boyunca büyük bir özveri ile bana destek olan; akademik deneyim ve bilgileri ile tezimin her aşamasında büyük sabır ve titizlikle bana yol gösteren, her zaman desteğini hissettiğim çok değerli danışman hocam **Prof. Dr. Ali MENTEŞ'e**,

Pedodonti uzmanlık eğitimim boyunca bana katkıları bulunan değerli hocalarım **Prof. Dr. Betül KARGÜL** ve **Prof. Dr. İlknur Tanboğa'ya**,

Mesleki tecrübelerini paylaşarak bana sayısız katkıları olan **Yrd.Doç.Dr. Ahu DURHAN**, **Doç.Dr. Başak DURMUŞ**, **Doç.Dr. Eda HAZNEDAROĞLU**, **Yrd.Doç.Dr. Işıl Özgül KALYONCU**, **Yrd.Doç.Dr. Figen EREN GİRAY**, **Doç.Dr. Sertaç PEKER'e**,

Pedodonti Anabilim Dalı'nda bulunduğum süre boyunca bilimsel ve mesleki alandaki birlikteliğimizin ötesinde dostluklarını, sevgilerini paylaştığım ve birlikteliğimizden güç aldığım **Dt. Elif Ece KALAOĞLU**, **Dt. Betül ŞEN YAVUZ**, **Dt. Duygu YAŞAR** ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Her anımda yanımda olan, varlıklarıyla yüzümü güldüren, ablaları olmaktan gurur duyduğum kardeşlerim **Beyza YAZICI** ve **Berkay YAZICI'ya**,

Beni her daim en iyi koşullarda yetiştirmek için çaba gösteren, attığım her adımda sonsuz sevgi ve fedakarlığı ile bana destek olup bugünlere gelmemi sağlayan, teşekkürlerin yetmeyeceği canım annem **Bilgen YAZICI** ve canım babam **Mehmet Rıza YAZICI'ya**,

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum...

İÇİNDEKİLER

BEYAN

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	xi

1. ÖZET.....	1
2. SUMMARY.....	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
4. GENEL BİLGİLER.....	5
4.1. Epitelyal Kökenli Nörodüyusal Organlar.....	5
4.1.1 Molar dental plakod.....	6
4.1.2 Saç folikülü plakodu.....	9
4.1.3 Akciğerin epitelyal nöroendokrin mini organları.....	10
4.1.4 Tat tomurcuğu oluşumu.....	11
4.2. Diş Gelişiminde Temel Sinyalleşme Yolları ve Rol Alan Moleküller... 14	
4.2.1 Dişler ve Tat Papillasının Ortak Oluşumu.....	18
4.3. Süt ve Daimi Dişlenme Kronolojisi.....	19
4.4. Diş Sayı Anomalileri.....	20
4.4.1 Hipodonti.....	23
4.4.2 Hiperdonti.....	29
4.4.3 Konkominant hipodonti ve hiperdonti.....	35

4.5. Tat Duyusu.....	36
4.5.1 Dilin Histolojisi.....	37
4.5.2 Tat Papillaları	37
4.5.2.1 Fungiform papilla oluşumu.....	39
4.5.2.1.1 Papilla morfogenezi.....	39
4.5.2.1.2 Fungiform papilla epiteli gelişimi.....	40
4.5.2.1.3 Hücre çoğalması	41
4.5.2.1.4 Fungiform papilla paterni ve sayıları.....	41
4.5.2.1.5 Papilla inervasyonunun gelişimi	41
4.5.2.2 Tat tomurcuğu oluşum zamanı	
4.5.2.3.Fungiform papilla oluşumunun moleküler fenotipi.....	42
4.5.2.4 Fungiform papillanın diğer papillalardan ayrımı.....	46
4.5.3 Tat duyusunun oluşumu ve inervasyonu.....	46
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	48
5.1.Kullanılan Materyaller.....	48
5.2.Metod.....	48
5.2.1. Artı Dişlerin Tanımlanması.....	49
5.2.2.Germ Eksikliğinin Tanımlanması.....	51
5.2.3.Verilerin Toplanması.....	51
5.2.3.1.Görüntünün elde edilmesi	52
5.2.3.2.Görüntünün seçilmesi ve hazırlanması.....	53
5.2.4.Denver Papilla Protokolü Kullanılarak Fungiform Papilla Skorlanması.....	54
5.2.6. İstatistiksel Değerlendirme.....	56
5.2.5.Denver Papilla Protokolü Kullanmak İçin Gözlemcilerin Eğitimi.....	56
6. BULGULAR.....	58

6.1. Grupların Yaş Ve Cinsiyete Göre dağılımı.....	58
6.2.Gözlemciler Arası Uyumun Değerlendirilmesi.....	59
6.3.Yaş Ve Cinsiyete Göre FP Sayılarının Değerlendirilmesi.....	61
6.4.Gruplara Göre FP Sayısının Değerlendirilmesi.....	63
6.5. Hiperdonti Grubunun Kendi İçinde Değerlendirilmesi.....	65
6.6. Hipodonti Grubunun Kendi İçinde Değerlendirilmesi.....	67
7. TARTIŞMA.....	71
8. SONUÇLAR.....	85
9. KAYNAKLAR.....	86
10.EKLER.....	105
11. ÖZGEÇMİŞ.....	110

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

APC	Adenomatous polyposis coli
AXIN2	Axis inhibition protein 2
BARX1	BARX homeobox 1
BMI Body	Mass Index
BMP	Bone Morphogenetic protein
CBCT	Cone Beam Volumetric Tomography
Cbfa-1	Core-Binding Factor Subunit Alpha-1
DPP	Denver Papilla Protokol
DVT	Dental volumetric tomography
E11	Ratlarda embriyonik hayatın 11. günü
ECM	Ekstrasellüler Matrix
Eda	Ectodysplasin
EGF	Epidermal growth factor
FGF	Fibroblast growth factor
FP	Fungiform papilla
GFR	Glomerular filtration rate
Hh	Hedgehog
LHX7	LIM/homeobox protein
LTBP3	Latent-transforming growth factor beta-binding protein 3
MSX	Msh homeobox 1
NEBs	Nöroendokrin cell bodies
Nf-kb	Nuclear Factor kappa B

NST	Nukleus traktus solitarius
PAX9	Paired box gene 9
Ptc	Phenylthiocarbamide
PTC	Primer tat korteksi
RUNX2	Runtrelated transcription factor 2
Shh	Sonic hedhegog signalling
Smo	Smoothened, frizzled class receptor
TGF-Beta	Transforming growth factor beta
WNT	Wingless-type MMTV integration site family member

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Fare mandibulasında Fgf8 ve Shh salan hücrelerin yerleri

Şekil 2: Molar dental plakodun migrasyonunun gösterilmesi

Şekil 3: Molar plakodun invajinasyonunun gösterilmesi

Şekil 4: Saç folikülü plakodunun hücre hareketleri

Şekil 5: İnsan ve fare dillerinin sistematik diagramı

Şekil 6: Brankial ark oluşumu ve diş gelişimi

Şekil 7: Diş gelişimi safhaları ve etki eden sinyal molekülleri

Şekil 8: Oral organların oluşumu için şimdiye kadar korunmuş model ağı

Şekil 9: Nonsendromik artı diş sınıflaması

Şekil 10: Papillaların yapısı ve dağılımı

Şekil 11: Embriyonik fare dili ve fungiform papilla gelişimi

Şekil 12 : Fungiform papilla oluşumunda yer alan moleküller

Şekil 13: Papilla ve tat tomurcuğu

Şekil 14: “Cell counter” penceresiyle bağlı Kopya A ve skorlar tercihine göre % 50 yakınlaştırılan Kopya B.

Şekil 15: a) Standart bir fungiform papilla, b) Amorf alan, c) Çok küçük papilla, d)Etrafındaki dokuyla kıyaslandığında mavi olan papilla, e) Etrafındaki dokuyla kıyaslandığında daha derinde olan papilla

Şekil 16: Dişlenme Dönemlerinin FP Sayılarıyla Olan İlişkisi

Şekil 17: FP Sayısının Cinsiyete Göre Dağılımı

Şekil 18: Kontrol, hipodonti ve hiperdonti grupları ve FP sayısı Dağılımları

Şekil 19: Hiperdonti tiplerine göre FP sayısı dağılımı

Şekil 20: Artı Diş Sayılarına göre FP sayısı dağılımı

Şekil 21: Hipodonti grubunun ön, arka, ön ve arka bölge gruplarının papil sayısı dağılımı

Şekil 22: 1-2 adet, 3-5 adet ve 6`dan fazla sayıda germ eksikliği bulunan grupları ve papil sayısı dağılımı



RESİM LİSTESİ

Resim 1: Y.A. isimli hastanın artı diş tespiti için alınan periapikal radyografi

Resim 2: T.K.Y isimli hastanın artı dişinin DVT görünümü

Resim 3: Y.Y. isimli hastanın artı dişinin DVT görünümü

Resim 4: S.S isimli hastanın daimi lateral germ eksikliğinin panoramiği

Resim 5: Fotoğraf için hastanın pozu



TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Nöroduyusal organ oluşumunda gözlenen hücre hareketi tipleri

Tablo 2: Süt dişlenme kronolojisi

Tablo 3: Daimi dişlenme kronolojisi

Tablo 4: Hipodontiyle birlikte görülen sendromlar

Tablo 5: Hiperdontiyle birlikte görülen sendromlar

Tablo 6: Apikal tat papilla epitelinin ve duyuşal inervasyonun, moleküler düzeyde farklılaşmasının paralel gelişimsel basamakları

Tablo 7: Kontrol, hipodonti ve hiperdonti gruplarının yaş ve cinsiyete göre dağılımları

Tablo 8: Grupların Kendi Aralarında Yaşa Göre Karşılaştırılması

Tablo 9: Gözlemciler arası FP sayısı korelasyon uyumu

Tablo 10: Gözlemciler Arası Standart Sapmaların Uyumu

Tablo 11: Dişlenme dönemine göre FP sayısı ortalamaları

Tablo 12: Cinsiyete göre FP sayısı ortalamaları

Tablo 13: Kontrol, hipodonti ve hiperdonti grupları ve FP sayısı ortalamaları

Tablo 14: Gruplar Arası Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi

Tablo 15: Hiperdonti Tiplerine göre FP Sayısı ortalamaları

Tablo 16: Hiperdonti Grubunda artı diş sayısı ve FP ortalaması

Tablo 17: Germ Eksikliği Lokasyonu ve FP Sayısı Ortalamaları

Tablo 18: Germ Eksikliği Sayısı ve FP sayısı ortalaması

Diş Sayı Anomalisi Görülen Çocuklarda Fungiform Papilla Sayısının Araştırılması

Öğrencinin Adı: Dt.Belgin YAZICI

Danışmanı: Prof.Dr.Ali R. MENTEŞ

Anabilim Dalı: Çocuk Diş Hekimliği

1. ÖZET

Amaç: Diş sayı anomalileri (hipodonti ve hiperdonti) çocuk diş hekimliğinde sık görülen anomalilerdendir. Son dönemlerde yapılan çalışmalarla ortak bir dokudan oluşan dişler ve tat papillalarının benzer gelişim gösterdiği öne sürülmektedir. Bu çalışmanın amacı; çocuk diş hekimliğinde, diş germ eksikliği veya artı dişi olan çocuklardaki fungiform papilla sayılarının cinsiyet ve yaş açısından farklılığını, germ eksikliği olan çocuklarda eksiklik sayısı arttıkça fungiform papilla sayısındaki farklılığı, artı diş sayısı fazlaştıkça veya artı dişin tipinin değişmesi ile fungiform papilla sayısındaki farklılığı incelemektir. **Gereç ve Yöntem:** Yaşları 6-13 arasında olan Marmara Üniversitesi Çocuk Diş Hekimliği bölümüne başvurmuş 52 hipodonti (19 erkek, 33 kız), 52 hiperdonti (36 erkek, 16 kız) ve 52 diş sayı anomalisi bulunmayan (26 erkek, 26 kız) çocuklar çalışmaya dahil edildi. Tüm germ eksiklikleri ve artı dişler klinik muayane ve radyografik muayene sonucu tespit edildi. Dil dorsal yüzeyindeki fungiform papilla sayısı Denver Papilla Protokolü kullanılarak skorlandı. Verilerin değerlendirilmesinde NCSS programında, Tukey çoklu karşılaştırma testi, Bağımsız t testi, Spearman testi, Mann Whitney U testi, Ki-kare testi, Pearson korelasyon testi kullanıldı. **Bulgular:** Hipodonti grubunun fungiform papilla sayısının ortalamaları, kontrol ve hiperdonti gruplarının fungiform papilla sayısı ortalamalarından anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p: 0.001 ve p: 0.043). Çalışmaya katılan çocuklarda fungiform papilla sayısının yaş ve cinsiyetten etkilenmediği bulundu (p=0,341 ve p=0,461). Artı diş tipi, germ eksikliği lokasyonu ve sayısının fungiform papilla sayısı ortalamalarında fark gözlenmemiştir (p=0,464, p=0,473, p=0,214) **Sonuç:** Hipodonti vakalarında fungiform papilla sayısında azalma olduğu bulunmuştur. Hiperdonti vakalarında fungiform papilla sayısında farklılık gözlenmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Hiperdonti, hipodonti, fungiform papilla sayısı

Investigation of the Number of Fungiform Papillae in Children with Tooth Number Anomalies

Student Name: Dt. Belgin Yazıcı

Advisor: Prof.Dr.Ali R. MENTEŞ

Department: Marmara University Pediatric Dentistry

2. SUMMARY

Purpose: Tooth number anomalies (hypodontia and hyperdontia) are one of the anomalies commonly seen in Pediatric Dentistry. Recently the research asserted that teeth and taste papillae are formed by a common tissue. The purpose of the study is to investigate the association between fungiform papillae (FP) numbers of children with hypodontia or hyperdontia by age and gender and whether or not the difference in FP numbers decrease in children who have missing dental germ and FP numbers increase in children who have supernumerary teeth. **Material and Method:** Children who applied to the Marmara University Pediatric Dentistry Department between the ages of 6-13 have hypodontia [n= 52 (19 males, 33 females), hyperdontia [n= 52 (36 males, 16 females), or did not have tooth number anomalies [n=52 (26 males, 26 females) were included in the study. All missing germs and supernumerary teeth were determined with clinical and radiographic examinations. The number of FP on the dorsal surface of the tongue was scored using the Denver Papilla Protocol. Statistical analyses were done using Tukey multiple comparison test, Independent T test, Spearman test, Mann Whitney U test, Chi-square test, Pearson correlation test of the NCSS program. **Result:** The mean number of FP of the hypodontia group was significantly lower than the mean FP number of the control and hyperdontia groups (p: 0.001 and p: 0.043). FP number was found not be affected by age and gender in the children (p=0,341 and p=0,461). It was also observed that there was no difference in the mean number of supernumerary tooth type, missing germ location and number of fungiform papillae (p=0,464, p=0,473, p=0,214). **Conclusion:** The study showed that there was decrease in the number of fungiform papilla in hypodontia cases while no difference in hyperdontia cases as compared to control.

Key Words: Hyperdontia, hypodontia, number of fungiform papilla

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Epitelyal kökenli hücrelerin oluşturduğu nöroduyusal organlar çevresel faktörlere olan farkındalığı sağlarlar. Bu organlar epitel üzerindeki nöroendokrin, tat ve dokunma tomurcukları olduğu gibi mezenkimle etkileşime girerek kıl, tüy, diş gibi yapıları oluştururlar.

Epitel kaynaklı olan diş gelişimi embriyogenezisin 2. ayında başlayan, uzun yıllar devam eden ve 3.molarların oluşmasıyla neticelenen bir süreçtir. Dokular arasındaki sinyalleşme yolları ve genetik faktörler tarafından düzenlenen bu süreçte oluşabilecek sapmalar tüm diş tiplerinde aynıdır ve sayı, boyut ve şekil anomalilerine sebep olur.

Hipodonti veya konjenital diş eksikliği dişlenmede bir veya daha çok sayıda diş germinin oluşmamasına bağlı olarak görülen normal diş sayısındaki azalmadır. Hiperdonti veya artı diş ise dişlenmede görülen fazlalık olarak tanımlanır (Pinkham ve ark. 2013). Dişlerdeki sayı ve boyut çeşitliliğinin nedeni birçok faktöre bağlı olmakla birlikte en büyük rolün genetik geçişe ait olduğu kabul edilmektedir.

Balık ve fare çalışmalarından elde edilen bilgiler ışığında, Wnt-BMP-Hh mekanizmalarının, memelilerde çene ve dilde, diş ve papilla oluşumunu düzenledikleri tespit edilmiştir. Saç, kıl, salgı bezleri, dişler, tat papillaları ve intestinal villuslar gibi epitelden köken alan yapılar, benzer epitelyal-mezenşimal etkileşimlerin etkisi altında kalarak oluşmaktadırlar (Bloomquist ve ark., 2015).

Papillalar dil üzerinde buldukları konumdan bağımsız olarak tat almakla görevlidirler. Fungiform, sirkumvallat, filiform ve foliat papilla olmak üzere 4 major formda bulunurlar.

Fungiform papilla (ismini mantara benzemesinden alır) pembemsi noktalar şeklinde görülür ve bir veya daha fazla tat tomurcuğu içerir. Daha çok dilin 2/3 ön kısmında toplanır (Martin, 2013). Boyut olarak baktığımızda, papillanın çapının 0.5 mm`den 0.97 mm aralığında olması gerekir. Daha küçük boyutlardakiler genellikle

filiform papilla olmaktadır. Son olarak dilin marjinin yakınındaki filiform ve fungiform papillaların ayırımı yapmak bu kriterler kullanılarak yine de zor olmaktadır. Bu noktada papillanın etrafındaki dokudan yüksekliğine bakılmaktadır. Fungiform papilla 0.8 mm yüksekliğindeyken filiform papilla 0.1 mm nin altında olmaktadır (Shahbake ve ark., 2005).

Fungiform papilla tat algısını etkileyen tat organlarıdır. İçerdikleri tat tomurcukları sayısı ile beslenme ve beslenme alışkanlıkları arasındaki ilişki gösterilmiştir. Yapılan genetik çalışmalarda çeşitli sinyalleşme yolları hem diş oluşumu hem de dil papillalarının oluşumunda görev aldığı belirlenmiştir. Hayvan deneylerinde tat tomurcuğu sayısı ile diş sayısını belirleyen genlerin benzer olduğu bulunmuştur (Bloomquist ve ark. 2015). Fakat insanlarda diş sayısı ve fungiform papilla sayısı arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışma mevcut değildir.

Bu bilgilerin ışığında bu tez çalışmasının amacı;

1. Diş germ eksikliği veya artı dişi olan çocuklardaki fungiform papilla sayılarının cinsiyet ve yaş açısından farklılığını,
2. Germ eksikliği olan çocuklarda eksiklik sayısı arttıkça fungiform papilla sayısındaki farklılığı,
3. Artı diş sayısı fazlaştıkça veya artı dişin tipinin değişmesi ile fungiform papilla sayısındaki farklılığı incelemektir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Epitelyal Kökenli Nöroduyusal Organlar

Nöroduyusal organların çoğu epitelyal kökenli olup sinir hücreleri ile bağlantılı bütün hücresel elementleri içerir. Omurgalılarda epitelyum kaynaklı nöroduyusal organlar, çevresel durumların algılanmasını sağlar. Bu organların yapısı ve görevi çok çeşitlilik gösterir. Bunların bazıları duyu fibrilleri tarafından inerve edilen duyu hücrelerinden oluşurlar. Mesela, akciğerlerde oluşan NEBs (nöroendokrin cell bodies) hücreleri bu hücrelerden sayılabilir. Ya da bu hücreler tat tomurcuğu oluşturacak ise destekleyici hücreleri de içerirler. Diş, saç, kıl, tüy ve pul gibi ektodermal uzantılar ise koruyucu veya izole madde üreten hücrelerden oluşurlar. Her birinin ayrı görevi ve gelişimsel kaynağı olmasına ve farklı başlıklar altında toplanmalarına rağmen, bu organların ortak özelliği başlıca epitel hücrelerden köken almalarıdır. Mezenşim ve duyu organları başlangıç ve farklılaşma safhalarında epitelyum hücrelerine; ek sinyaller, hücreler ve inervasyonlarla katkıda bulunur. Böylelikle epitel organlarının oluşumu için epitel hücrelerinin kapasitesi tamamlanmış olur (Ahn, 2015; Barlow, 2015; Biggs ve Mikkola, 2014; Hardy 1992; Kapsimali ve Barlow, 2013; Lee ve Tumbar, 2012; Naveau ve ark., 2014; Pispá ve Thesleff, 2003).

Her bir nöroduyusal organın gelişimi ilk olarak olgun organın hücre tiplerine dönüşen, öncül (progenitör) hücrelerin katıldığı bir olaylar serisiyle başlar. Daha sonra organın yapı ve fonksiyonunu inşa etmek için, tek bir yapıda olan epitelin transformasyonu sırasında hücrelerde yeniden düzenlenmeyle yer değişimi olur. Bu nöroduyusal organlardan bazıları molar diş plakodları, saç folikül plakodu, NEBs ve tat tomurcuklarıdır (Ahn, 2015; Aman ve Piotrowski, 2011; Barlow, 2015; Biggs ve Mikkola, 2014; Chitnis ve ark., 2012; Cutz ve ark., 2013; Fuchs ve Nowak, 2008; Heller ve Fuchs, 2015; Lee ve Tumbar, 2012; Montell, 2008).

Nöroduyusal organlardan bazılarının organ oluşumunda gözlenen hücre hareketi tipleri Tablo 1` de gösterilmiştir.

Tablo 1: Nöroduyusal organ oluşumunda gözlenen hücre hareketi tipleri

	Molar dental plakod	Saç folikülü plakodu	Tat tomurcuğu	NEB
<i>Hücre Hareketi</i>				
Migrasyon	+	+	+	+
Rastgele hareket			+	
Sınırlı hareket			+	
Rozet hareketi	+	+		
Gerilme Kanopisi	+	+		

(Kapsimali, 2017, uyarlanmıştır)

4.1.1 Molar dental plakod

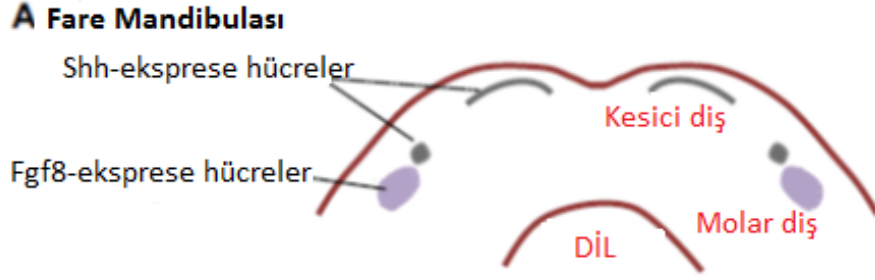
Farelerin alt ve üst her bir yarım çenesinde bir adet kesici, üç adet azı dişi vardır. alt çene epitellerinde, azı dişinin oluşumunda görülen ilk morfolojik belirti molar plakod oluşumudur (Biggs ve Mikkola, 2014; Zahng ve ark., 2015). Molar plakod dental epitelin kalınlaşması sonucu yaklaşık olarak 11,5. embriyonik günde (E11,5) görülür. Hücre çoğalması ve invajinasyonu ile birlikte plakod alt çenenin içine doğru büyür, yoğunlaşmış mezenşim hücrelerinin etrafında tomurcuk şeklini alır. 14. ve 15. güne yaklaştığında molar tomurcuğun epitelyum hücreleri, oral yüzeyin distal kısmına doğru daha ileriye doğru katlanarak mine düğümünü oluşturur (Li ve ark., 2016).

Çok sayıda çalışma göstermiştir ki molar diş plakod oluşumunda anahtar rol oynayan, fibroblast growth factor (Fgf) ve sonic hedgehog signalling (Shh) yollarıdır. FGF sinyal aktivitesi epitelin tabakalı oluşumu için gerekli ve yeterlidir. Birçok FGF yolak bileşeni molar plakod oluşumu sırasında görev alır. Dental epitelde en sık rol alan FGF8 ve FGF2`dir. FGF8 aktivitesinin durduğu durumlarda hücre yer değişimi büyük miktarda azalır ve dental plakod oluşumu durur. Bu yüzden

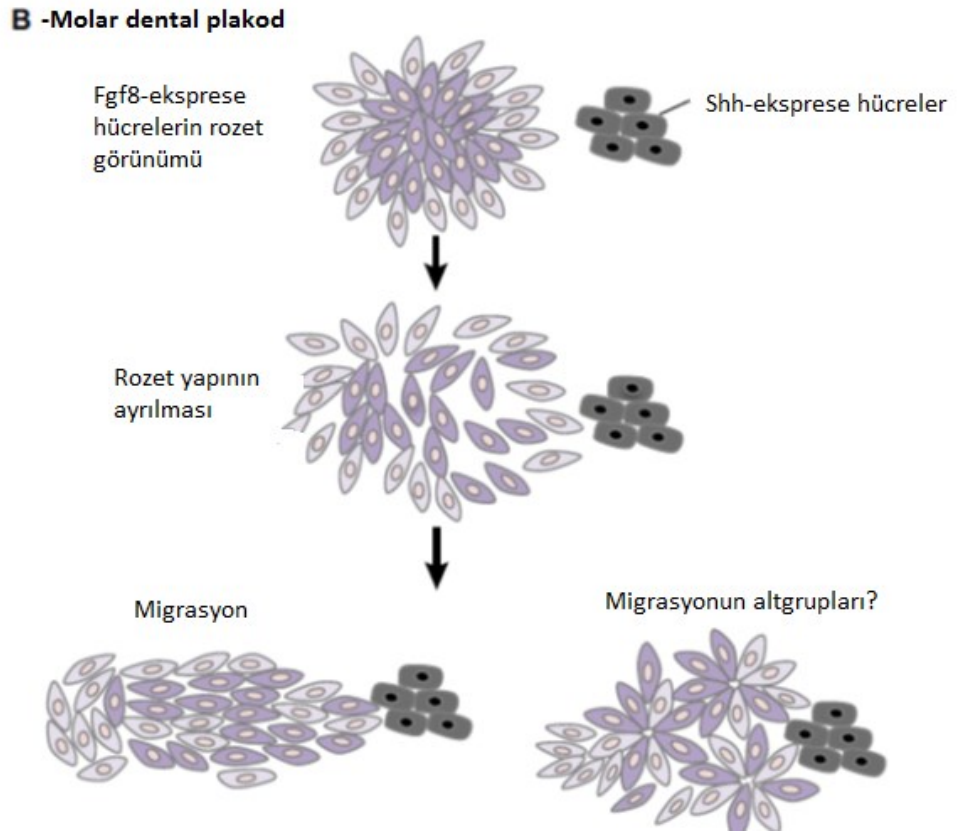
FGF8` in hücre hareketliliğinde etkili bir rol üstlendiği görülür. Bununla birlikte, FGF8`in, mezenşimde eksprese olan FGF1IIIc`yi aktive ettiği fakat epitelde eksprese olan FGF2IIIb` yi aktive etmediği önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Bu yüzden FGF aktivitesinin epiteldeki FGF reseptörleri tarafından mı yoksa mezenşimdeki FGF reseptörleri tarafından mı düzenlendiği hala net olarak anlaşılamamıştır. Ayrıca FGF8`i uyaran hücreler incelendiğinde Shh sinyalinin yetersiz cevabıyla (Smo reseptörünün spesifik olarak inaktive edilmesiyle), ilk olarak molar plakodun oluşumu durur ve hücre yer değiştirmesi sonucu gerçekleşen FGF8 aktivasyonu rastgele düzenlenir (Prochazka ve ark., 2015; Li ve ark., 2014; Zhang ve ark., 2006; MacArthur ve ark., 1995).

Shh salan erken dönem grubu hücreler kısıtlı bir alanda şekillenir fakat hücre hareketinin açısı ve parçaları analiz edildiğinde; lateral taraftaki hücrelerin direkt alt çene orta hatta göç ettiği ve medial taraftaki hücrelerin ise grubun merkezine doğru hareket ettiği görülmüştür. Bu tarz belirgin davranış hareketleri göstermelerine rağmen bu hücreler hala net olarak tanımlanamamıştır. Ayrıca molar plakod oluşumdaki Shh hücreleri ve kesici dişlerin plakod oluşumundaki Shh hücrelerinin benzer hazırlıkları yapıp yapmadığı da henüz net olarak aydınlatılamamıştır (Ahtiainen ve ark., 2016; Sharir ve Klein, 2016).

Özetle, azı ve kesici dişlerin plakodlarından gelişen memeli dental epitelindeki hücre yer değiştirmesi sadece hücre bölünmesiyle meydana gelmez. Epitel hücrelerin alt kümesi kendiliğinden aktive olabilir, göç edebilir veya hücre içi nedenlerle çoğalmaya başlayabilir. Molar plakod invajinasyonu sırasında gözlenen gerilme kanopisinin oluşumu bu şekilde olur (Kapsimali, 2017).



Şekil 1: Fare alt çenesında FGF8 ve Shh salan hücrelerin yerleri
(Kapsimali, 2017, uyarlanmıştır)



Şekil 2: Molar dental plakodun migrasyonunun gösterilmesi
(Kapsimali,2017, uyarlanmıştır)

C Molar plakodun invajinasyonu: Gerilme Kanopisi



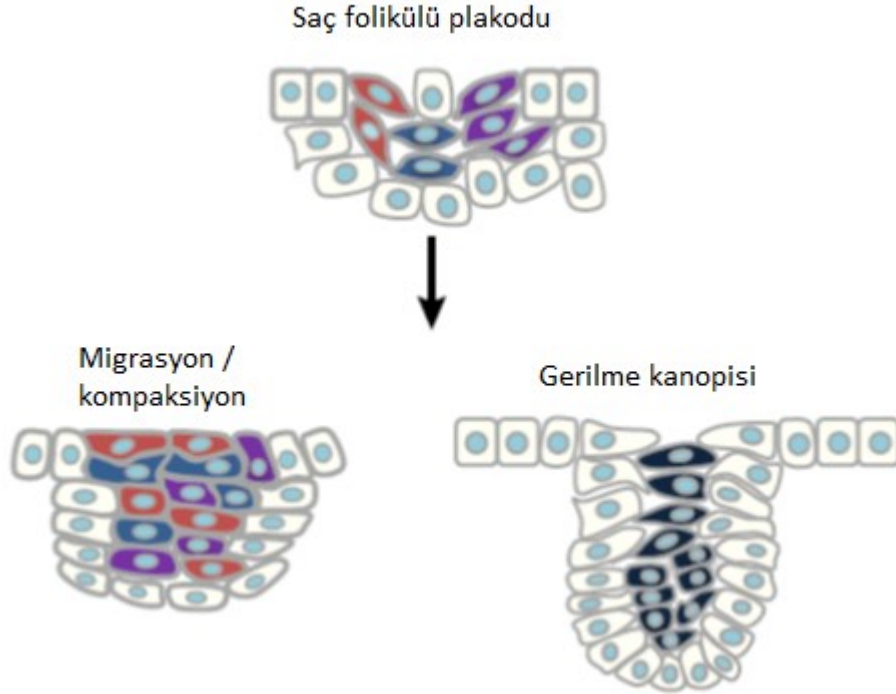
Şekil 3: Molar plakodun invajinasyonunun gösterilmesi
(Kapsimali, 2017; uyarlanmıştır)

4.1.2 Saç folikülü plakodu

Dental plakodla benzer bir şekilde saç folikülü oluşumu da epitelyum ve mezenşim arasında gerçekleşen etkileşimler sonucu oluşur. Fare epitelinde saç plakodunun geliştiği yer mezenşimal hücreler tarafından erken dönem belirleyicilerle belirlenir. Plakod, Wnt/Beta-catenin sinyal yolunu içeren moleküler ağların işaret ettiği yerlerden gelişir. Wnt-Beta sinyal yolağı ile Eda-A1 (Eda) bağlantısı, Edar reseptörleri ve transkripsiyon faktörlerinden NF-kB hedeflenir. İlk saç plakodları, dermise doğru olan plakod gelişiminin aşağı yönünde, sıralı bir şekilde saç folikülüne dönüşür. Bu süreç hücre çoğalmasını, farklılaşmasını, polarizasyonunu ve yer değiştirmesini içeren bir süreçtir (Ahn, 2015; Andl ve ark., 2002; Biggs ve Mikkola,2014; Fuchs,2007; Hardy,1992; Zhang ve ark.,2009).

Makroskopik olarak saç folikülü plakodu epiteli aşağı, mezenşime doğru yönelir; bu mekanizma molar dişin plakodunda olduğu gibidir. In vivo çalışmalar henüz yeterli sayıda olmamasına rağmen saç folikül plakodunun kesitsel dönüşümü, hücre ve nükleer şeklinin gözlemi yapılarak; suprabazal ve bazal epitelyum hücreleri molar dental plakod oluşumunda olduğu gibi gerilme kanopisi ile şekillenir. Saç folikül plakodu ve molar diş plakodunda aynı şekilde gerçekleşen süreçlerden biri de budur. Ayrıca bu ektodermal uzantılar, invajinasyonu gerçekleştirebilmek için, hücre

topolojisi ve hücre yer değişimi arasındaki benzer mekanizmaları kullanarak yarar sağlayabilir (Panousopoulou ve Green 2016).



Şekil 4: Saç folikülü plakodunun hücre hareketleri
(Kapsimali, 2017, uyarlanmıştır)

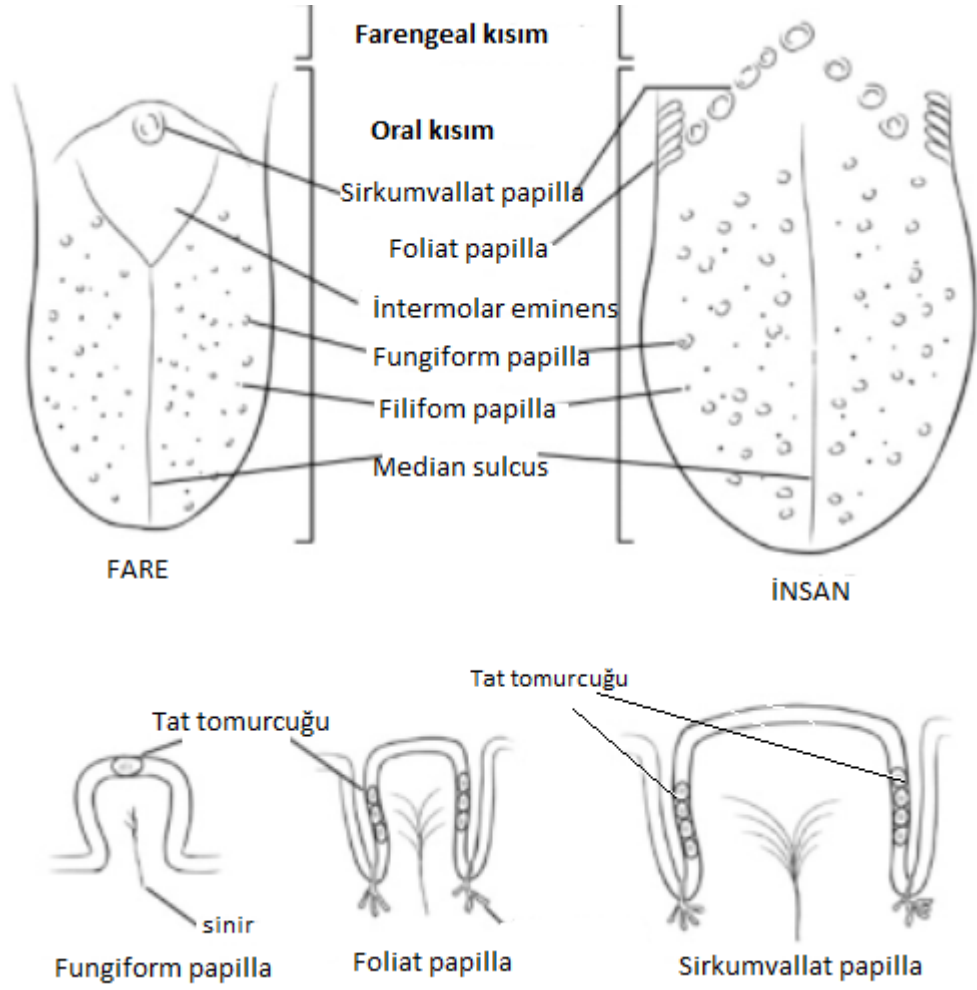
4.1.3 Akciğerin epitelyal nöroendokrin mini organları

Akciğer nöroendokrin hücreleri (NEBs) epitelden köken alan kemonöronal hücrelerdir. Bronşiyal epitelde bulunur ve akciğer kök hücresinin bir parçasını oluştururlar. Yukarıda diş ve saç folikülü oluşumunun hücre göçü altında veya köken aldıkları epitelyum seviyelerinden oluştuğundan bahsedildi. Bu oluşum sırasındaki hücre yer değiştirmeleri yüksek derecede uyumla gerçekleşmiştir ve bununla birlikte, nöroepitelyal hücrelerin mezenşimal karakterde olduğu ve epitelin dışına doğru bir göç izlediği bilinmektedir. Buna en iyi verilebilecek örnek nöral krest oluşumudur (Bronner ve Simoes-Costa, 2016; Nieto ve ark., 2016; Scarpo ve Mayor, 2016). Bu süreç epitelden mezenşime doğru olur. Son dönemde yapılan çalışmalarda

bulunmuştur ki; akciğer epitel hücresinde EMT`de (epitelial-mezensimal transition) epitelden çıkmadan, epitelin içine doğru göç eden karakteristik olarak yer değişimini paylaşan ve tek başına gelişim gösteren nöroendokrin epitelyum hücreleri vardır. Bu süreç “slithering” olarak isimlendirilir. Bu hareket epitel hücre hareketinin (slithering) yeni bir biçimi olarak tanımlanmıştır; fakat hala cevaplanmayı bekleyen birçok soru vardır (Kuo ve Krasnow, 2015; Noguchi ve ark., 2015).

4.1.4 Tat tomurcuğu oluşumu

Tat tomurcukları yiyeceklerde bulunan kimyasal uyarınları ayırt eden kemosensör hücre kümeleridir. Tip I (destekleyici), Tip II (tat reseptörü, acı, tatlı, umami duyusu), Tip III (ekşi ve tuzlu duyusu) hücrelerini içerirler (Chandrashekar ve ark., 2006, 2009, 2010; Chaudhari ve Roper, 2010; Lewandowski ve ark., 2016; Oka ve ark., 2013; Roper, 2013, 2015). Omurgalıların çoğunda, tat tomurcukları yiyecekleri değerlendirmek ve algılamak için dişlerle birlikte orafarengal boşlukta konumlanmışlardır. Çoğunluğu farelerde yapılmış birçok çalışma Wnt-beta-catenin, Shh, BMP ve FGF sinyallerinin tat tomurcuklarının özelleşmesi ve oluşumunda gerekli olduğunu göstermiştir (Barlow, 2015; Barlow ve Klein, 2015; Beites ve ark., 2009; Bloomquist ve ark., 2015; Gaillard ve ark., 2015; Iwatsuki ve ark., 2007; Kapsimali ve Barlow, 2013; Kapsimali ve ark., 2011; Liu ve ark., 2007, 2013; Petersen ve ark., 2011; Zhou ve ark., 2006). Tat tomurcuklarının yapıları standarttır ve aynı özellikleri sergilerler. Mikroskobik olarak globüler yapıdadırlar ve 30 mikrometre çapları vardır. Tat tomurcuklarının uzunlukları 50 mikrometredir. En üst kısımlarında 6 mikrometre çapında bir açıklık vardır. Tomurcuklar birbirleriyle ilişkide değildir, çünkü tabanlarında düzleşmiş hücreler içeren bir membran bulunur (Scott, 2015). Günümüzde yapılmış birçok çalışma aynı zamanda tat tomurcuğu gelişimi sırasında epiteyal hücre dinamiğini değerlendirmiştir ve bireysel tat tomurcuğu hücrelerinin (akciğer nöroendokrin NE hücresinde olduğu gibi) hareketli olduğu görülmüştür.



Şekil 5: İnsan ve fare dillerinin sistematik diagramı
(Jung ve ark., 2004, uyarlanmıştır)

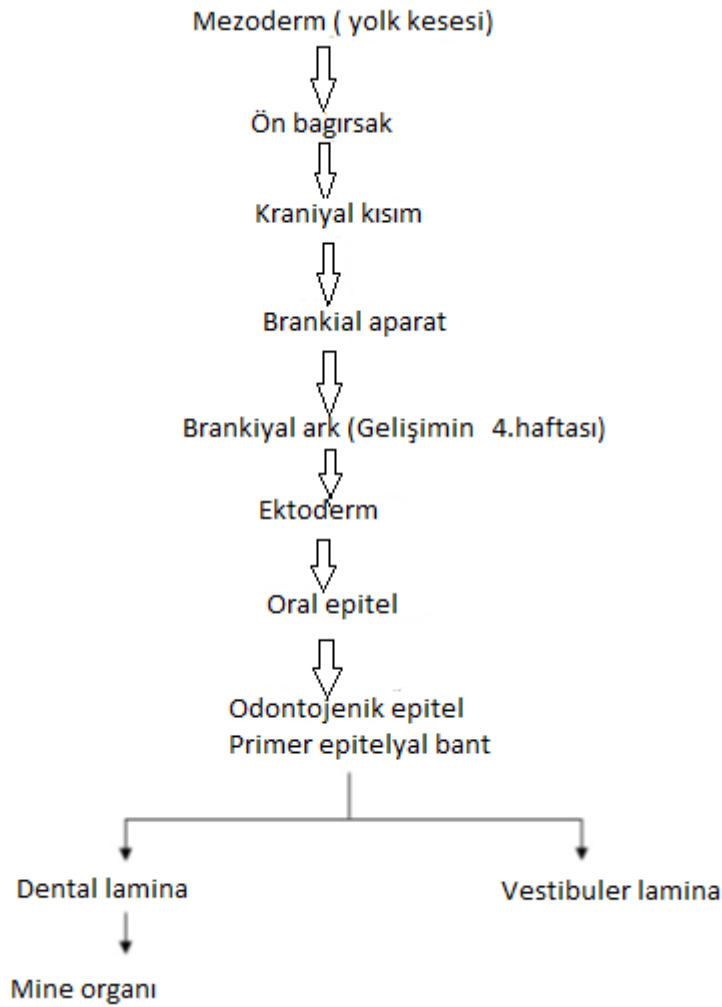
Tat tomurcuğu hücrelerinin, omurgalıların orofarenksinde ektodermal ve endodermal epitelden geliştiği bulunmuştur (Barlow, 2015; Kapsimali ve Barlow, 2013). Tat tomurcuğu hücreleri bölünmüş spesifik olarak epitelyum yakınında konumlanmış ve “tat plakodu” adı verilen hücrelerin farklılaşmasıyla oluşur (Nguyen ve ark., 2012; Okubo ve ark., 2009; Perea-Martinez ve ark., 2013; Ren ve Ark, 2014; Yee ve ark., 2013). Sonuç olarak birçok kaynaktan köken alan hücre popülasyonu birçok kaynaktan köken alarak tat tomurcuklarını oluştururlar (Gaillard ve ark., 2015; Stone ve Finger, 1994; Stone ve ark., 2002; Thirumangalathu ve ark., 2009). Tat tomurcuğunun düzeninin kinematığı aynı zamanda, gelişen zebra balığı larvalarında analiz edilmiştir. Diğer çeneli omurgalılarda olduğu gibi; zebra balığı tat

tomurcukları, çevresel uyarılara adapte olan bazı türleri hariç, moleküler ve fonksiyonel olarak üç sınıfa ayrılmıştır; Tip I, Tip II, Tip III (Ishimaru ve ark., 2005; Kapsimali ve Barlow, 2013; Li ve ark., 2005; Matsumoto ve ark., 2013; Oike ve ark., 2007; Yoshida ve ark., 2007). In vivo görüntülendiğinde ve iki hücre popülasyonunun yer değiştirmesi ardışık olarak analiz edildiğinde (bu hücrelerden ilki büyük olasılıkla orta derecede progenitör hücre ve ikincisi Tip II hücre) tat tomurcuğu hücrelerinin rastgele, sınırlı ve yönlendirilmiş hareket modlarıyla meydana geldiği gözlenmiştir. Ayrıca tat tomurcuğu hücrelerinin kütle merkezine en yakın hücrelerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle oral epitelin erken dönem gelişiminde, FGF8a ile eksprese tat tomurcuğu hücrelerinin sınırlı ve rastgele yer değiştirmesiyle organ oluşumu gerçekleşir. FGF8a ile eksprese tat tomurcuğu hücrelerinden biri Tip III' e farklılaşır. Tat tomurcuğu organının sonucu olarak komşu epitelden köken alan veya bir komşu organ içine yerleşen ek hücreler birleşebilir. Oluşan yeni hücreler tat tomurcuğu uzunluğuna katılırlar, sitoplazmik çıkıntıya uzanırlar, diğer epitelyal hücrelerin yanından geçerler ve direkt olarak akciğer NEBs hücrelerinin kayma şeklindeki yer değiştirme hareketini (slithering) anımsatırlar. Dikkat edilmesi gereken bir başka nokta da tat tomurcuğu hücrelerinin, etrafındaki komşu organların bir veya birkaçıyla bu kayma hareketiyle, birleşeceği hücreyi adeta seçiyormuş gibi görünerek temas kurmasıdır (Soulika ve Ark. 2016).

Son zamanlarda yapılan çalışmalara göre, FGF8'den köken alan hücreler molar plakod oluşumuna da katkıda bulunurlar. Bu hücreler geçici olarak rozet şeklini alırlar ve FGF8 aktivitesinin izin verdiği oranda sadece küçük yer değiştirme hareketi yaparlar. FGF8a'dan eksprese olan tat tomurcuğu hücreleri de hareketlidirler. Saç folikülü plakodu ise dermal mezenşimin altında olan yoğun bölgeyi kullanan FGF20 ile eksprese olur. Ayrıca zamansal ve uzaysal olarak sınırlandırılmış FGF sinyal düzenlemesi, epitel içi hücre hareketliliğindeki ince değişimlere bağlı olabilir ve belki de hareketliliğin koordine olmasını genel bir mekanizmayı ve de nöroduyusal organ oluşumu sırasında merkezci organizasyonu temsil ediyor olabilir (Prochazka ve ark., 2015; Soulika ve ark., 2016; Haara ve ark., 2012).

4.2.Diş Gelişiminde Temel Sinyalleşme Yolları ve Rol Alan Moleküller

Diş gelişimi oral ektoderm ve kranial nöral krest kökenli mezenkimal hücre fonksiyonlarıyla oluşur. Nöral krest hücrelerinin görevleri henüz tam olarak anlaşılammıştır ama nöral boğumlardan köken alıp baş, boyun ve çene bölgesine yöneldikleri bilinmektedir. Ayrıca tükürük bezlerinin gelişiminde ve yüzün sinir, kas, kemik ve kıkırdak oluşumunda görev alırlar. Bu hücreler, epitelyum hücreleri yardımıyla diş gelişimine katılırlar. Diş gelişimi embriyolojik hayatın 6. haftasında başlar (Avery 2011, Nancy 2013).

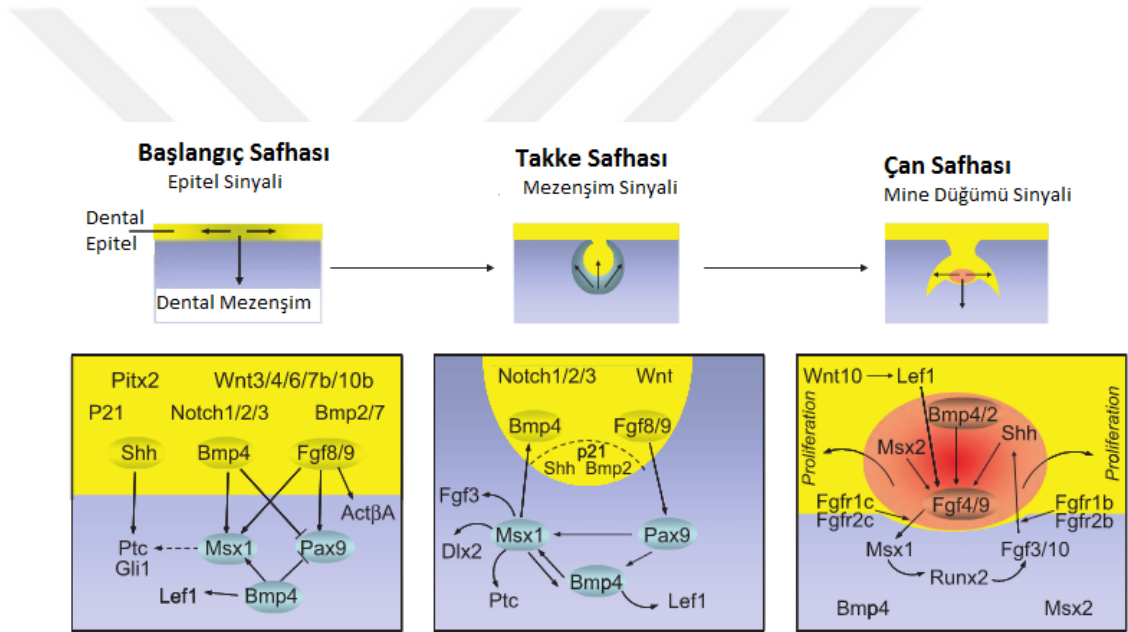


Şekil 6: Brankial ark oluşumu ve diş gelişimi

(Puthiyaveetil ve ark., 2016, uyarlanmıştır)

Diş gelişimine etki eden moleküller büyüme faktörleri ve genetik faktörler olmak üzere iki başlık altında toplanabilir. Büyüme faktörleri; FGF, EGF, TGF-beta, BMP aileleri olmak üzere 4 major gruba ayrılır. Genetik faktörler ise başlıca Msx geni, Pax geni, Shh gen ve sinyal molekülü, Wnt-Katenin sinyal yolağı, Cbfa-1, ekstrasellüler matriks ve molekülleridir (Puthiyaveetil ve ark., 2016).

Şekil 7'de epitel ve mezenşimdeki sinyalleşme yolları gösterilmiştir (De Coster ve ark., 2009). Diş gelişimi sırasında bu sinyaller tekrarlayan şekillerde kullanılmaktadır. Bu sinyaller diş epitelinin oluşumunun başlarında açığa çıkar ve diş gelişiminin başlamasını düzenlerler. Aynı zamanda mezenşimden epitele geri sinyal gönderir ve epitelial katlanmayı başlatırlar.



Şekil 7: Diş gelişimi safhaları ve etki eden sinyal molekülleri

(De Coster ve ark., 2009)

Bu sinyalleşme yolları kesintiye uğradığında diş gelişiminin durduğu görülmüştür. Gen fonksiyonunun ortadan kaldırılması hangi safhada olursa olsun diş gelişimini durdurur. Örneğin, erken diş gelişimde görevli FGF sinyal ağı rolünün, diş gelişiminin başlangıç safhasında durmasıyla sonuçlanan FGF8'in ağız epitelinde koşullu ortadan kalkması şeklinde olduğu gözlenmiştir (Trumpp ve ark., 1999).

BMP4 diş gelişiminde ortaya çıkan ilk sinyal molekülüdür. Aktiflenen BMP4 ile molar epitelde E11`de ve mezenşimde E12`de görülmektedir. dental mezenşime geçiş ise E13`te olmaktadır. Bu geçişi indükleyen ise MSX ve BMP gen aileleridir.

Kesici diş germi taslağında eksprese olan sinyal molekülü ise Sonic Hedgehog (Shh)`tur. Shh kesici diş epitelinde, E11 ve E12,5 arasında eksprese olmaktadır (Maas R ve ark., 1997). BMP4, Shh ve BMP2 ekspresyonu için mutlaka ortamda bulunmalıdır (Nancy ve ark., 2003).

Bir diğer epitel-mezenşim etkileşiminde rol alan gen ailesi MSX`tir. MSX1 ve MSX2 organogenez ve diş gelişiminde görev alırken MSX3 görev almamaktadır (Maas R ve ark.,1997).

Diş gelişiminin başlangıç evresinde etkili olan genler ve moleküller vardır. Bunların başlıcaları MSX1, PAX9 gibi genler ve Shh gibi sinyal molekülleridir. Diş gelişiminin başlangıç evresinde, çene kemikleri içinde dişlerin oluşacağı bölgede MSX1, BARX1, LHX7 gibi genler eksprese olmaktadır (Tucker ve ark.,1999). Bu genlerin dişlerin morfogenez safhasındaki ilerlemelerinden sorumlu olduğu bilinmektedir. Bu genlerin ekspresyonunda görülen herhangi bir değişiklik veya duraksama diş gelişiminde değişiklik veya duraksamalara neden olmaktadır (Kapadia ve ark., 2007). PAX9 geninin düzenlenmesi, BMP4 ve FGF8 arasındaki zıt etkileşimlerle olmaktadır. MSX1 geni, BMP ve FGF tarafından uyarılırken; PAX9 ve RUNX2, sadece FGF tarafından uyarılır (Thesleff, 2006).

Diş gelişiminin erken dönemine etki eden moleküllerden biri olan Shh`nin durdurulması sonucu diş tomurcuklarının oluşmadığı ve diş gelişiminin de durduğu bulunmuştur (Nancy ve ark., 2003).

Başlangıç evresine etki eden diğer bir molekül RUNX2`dir ve transkripsiyon faktörü olarak görev yapmaktadır. Epitel - mezenşim etkileşimi üzerinde etkili bir moleküldür.

Proliferasyon (takke) evresinde ise epitel-mezenşime ve mine düğümüne etki eden moleküller vardır. Epitel mezenşimde etkili olanların başlıcaları Activin,

Catenin, TGF-beta, Wnt 4-5-6'dır. Mine düğümüne etki eden moleküllerin başında ise BMP2, FGF4, Wnt10b ve RUNX2 gelmektedir.

Mine düğümünün olduğu bölgeden BMP, FGF, Hh ve Wnt ailelerinden birçok sinyal gönderilmektedir. Bu sinyaller sonucu dişlerin tüberkül gelişimi başlamaktadır. Tomurcuk evresinde, mine düğümünün oluşacağı bölgede epitel devamlılığını sağlayarak, epitel alanının mine düğümüne dönüşmesini sağlayan molekül Shh'dir (Cobourne ve ark., 2001; Jernvall ve ark., 2000). Mine düğümlerinde meydana gelen apoptozis, sinyal sürelerini kontrol eden asıl mekanizmadır. Apoptozisten sorumlu olan gen BMP4 genidir (Jernvall ve ark., 2000).

Diş gelişiminin çan evresinde ise; asıl olarak BMP4, FGF3, MSX1, Shh , RUNX2 görülmektedir. Mezenşimal alanda organize olan iç mine epiteliyle temasta olan dental papilla hücrelerini odontoblastlara dönüşmesi için uyarmaktadırlar. Bu indüksiyon asıl olarak MSX genleriyle olmaktadır. Odontoblastlar tarafından sentezlenen Tip I, III, IV ve V kollajen ve dokudan sentezlenen dentin sialofosfoprotein ve dentin matris proteinleriyle dentin oluşumu gözlenmektedir. Dentin proteinlerinin oluşumundan RUNX2 geninin sorumlu olduğu bilinmektedir (Maas ve ark., 1997; Thesleff ve ark., 1996).

Dentin oluşuktan sonra iç mine epitel hücrelerinin ameloblastlara dönüşümüyle mine matriksi oluşmaya başlar. Ameloblastlara özel olan tuftelin geni mine proteinini üretmektedir. Tuftelin ile birlikte amelogenin gen ekspresyonu ve bunların aktiviteleri arasında ameloblastin ekspresyonu olmaktadır. İç mine epitelinden önce dentin; dentin oluşumunu takiben de mine üretimi olmaktadır (Avery, 1992).

4.2.1 Dişler ve tat papillasının ortak oluşumu

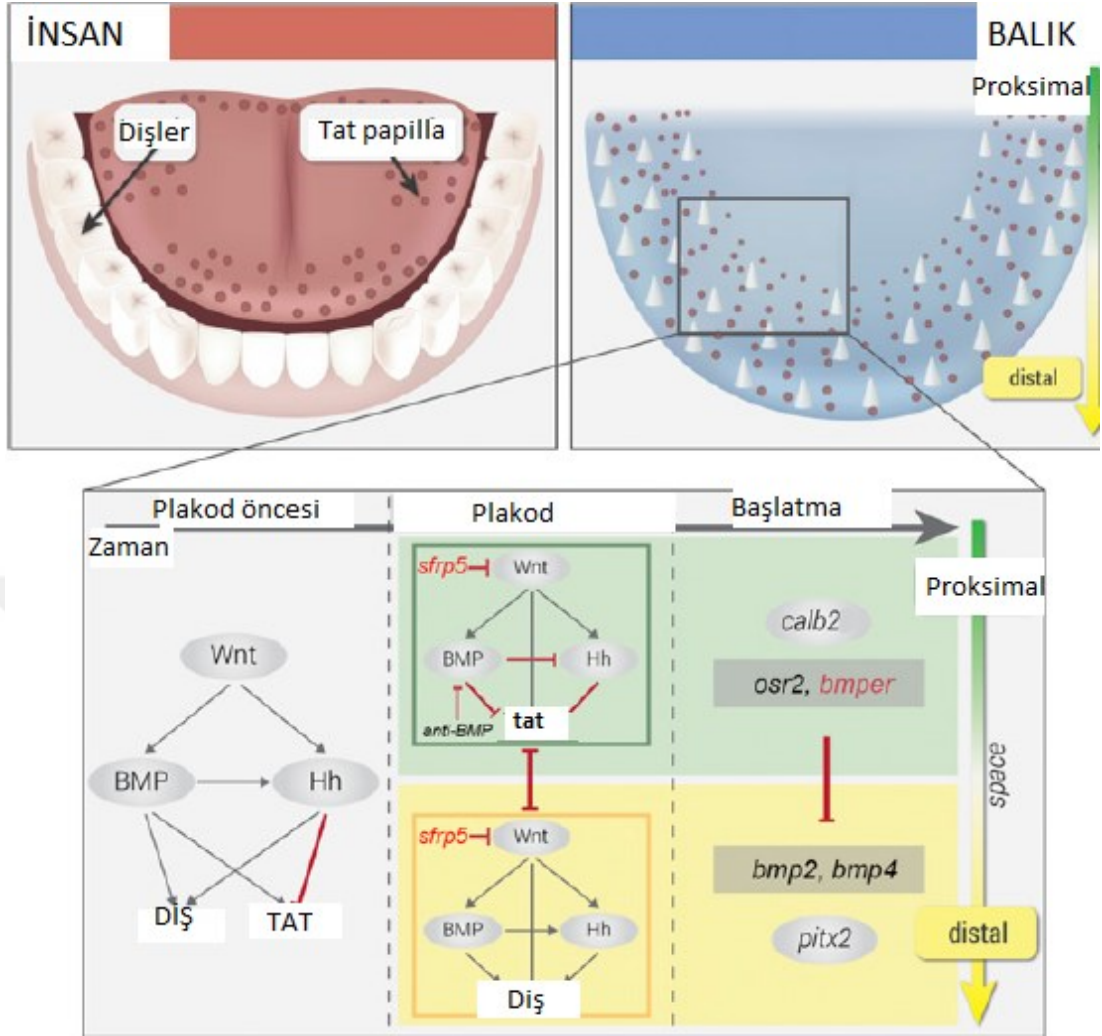
Dişler ve tat papillalarının farklılaşmamış epitelden nasıl geliştikleri ve organ oluşumları sırasında nasıl bir değişime uğradıkları tam anlamıyla anlaşılamamıştır. Bu yapılar birbirinden bağımsız olarak değerlendirilir, çünkü ayrı ve bölünmüş anatomik lokasyonları vardır. Bunlardan dişler, çene kemiğinde; papillalar ise dil

üzerindedir. Bununla birlikte kemik balığı gibi birçok su altında yaşayan hayvanda dişler ve tat papillaları aynı lokasyonda bulunmaktadır.

Siklit balıklarının genetik haritası kullanılarak yapılan çalışmalarla dişler ve tat papillaları arasındaki pozitif korelasyon tanımlanmıştır. Siklit oral laminasında yapılan çalışmalarda Wnt, BMP ve Hedhegog yolaklarının kimyasal manüplasyonu ve ekspresyon analizlerine göre dişler ve tat papillası şekillenmektedir. BMP, Hedhegog ve Wnt sinyal mekanizması diş, papilla yoğunluğu ve organ oluşumuna açık bir şekilde aracılık etmektedir. Balık ve fare çalışmalarından elde edilen bilgiler ışığında; Wnt-Bmp-Hh mekanizmalarının, memelilerde çene ve dilde diş ve papilla oluşumunu düzenledikleri ve belki de bu yapıların yakın epitellerden köken alarak birlikte oluşan ve bize aktarılan evrimsel kalıntılar olduğu düşünülmektedir (Bloomquist ve ark., 2015).

Saç, kıl, salgı bezi, diş, tat papillası ve intestinal villuslar gibi epitelden köken alan yapılar, benzer epitelyal-mezenşimal etkileşimlerin etkisi altında kalarak oluşmaktadırlar. Saç, kıl, diş gibi plakoddan türeyen dokuların oluşumunda, şekil ve formlarının belirlendiği aşamaları, benzer reaksiyon veren oluşum modellerinin kontrol ettiği düşünülmektedir (Kondo ve Miura., 2010; Sick ve ark., 2006; Mou ve ark., 2011; Cho ve ark., 2011).

Tüm bu verilere dayanarak diyebiliriz ki diş ve tat tomurcukları aynı evrimsel orjinden köken almış ve aynı derin moleküler homolojiyi paylaşıyor olabilirler (Fraser ve ark., 2010).



Şekil 8: Oral organların oluşumu için şimdiye kadar korunmuş model ağı (Bloomquist ve ark., 2017, uyarlanmıştır)

4.3. Süt ve Daimi Dişlenme Kronolojisi

İntrauterin hayatın 3. haftasında ilkel ağız oluşmaktadır. Dişlerin oluşumuna ait ilk hareket ise intrauterin hayatın 6. haftasında başlamaktadır ve diş sürme aşamasına kadar devam etmektedir.

Diş sürmesi çene kemikleri içindeki dişlerin aksiyel doğrultuda harekete geçerek ağızdaki fonksiyonlarını gerçekleştirmek üzere konumlarını almalarıdır. Kron tam olarak oluştuktan sonra ağız içindeki yerlerini alırlar.

Diş sürmesi üç ayrı fazda tamamlanır;

- ✓ Preeruptif Faz
- ✓ Prefonksiyonel Faz
- ✓ Fonksiyonel erüptif faz

Diş germinin çene kemiği içerisinde gevşek bağ dokusuyla çevrili olduğu dönem preeruptif fazdır. Prefonksiyonel faz kök oluşumunun başlamasıyla birlikte gözlenir. Fonksiyonel erüptif faz ise dişin ağız içerisinde antagonistiyle temas etmesiyle başlar ve hayat boyu diş hareketleriyle devam eder.

Süt dişlenmede ilk olarak alt çene kesici dişler sürmektedir ve 2-3 yaşlarında tamamlanmaktadır. 2-3 yaşın sonunda ağızda toplamda 20 adet süt dişi bulunur. Bunların 8'i keser diş, 4'ü kanin dişi ve 8'i de molar dişidir.

Sürekli dişlerin erüpsiyonu ise süt dişlerinin köklerinin rezorpsiyonu ve osteoklastların kemik içindeki aktivitesiyle gerçekleşir. Erüpsiyon yönünde kemikte rezorpsiyon, zıt yönde ise apozisyon gerçekleşir (Pinkham ve ark., 2013).

Daimi dişlenmede ise ilk olarak 1. molar dişleri sürmektedir. Tüm süt dişleri değişip daimi dişler ağızda görüldüğü zaman toplamda 32 diş bulunmaktadır. Bunların 8'i keser diş, 4'ü kanin dişi, 8'i premolar ve 12'si molar dişidir (Nelson ve Ash 2010).

Süt ve daimi dişlenme kronolojisi Tablo 4 ve Tablo 5'te gösterilmiştir. Tablolar hazırlanırken Kronfeld ve Logan'ın hazırladığı tablo esas alınmıştır. McCall ve Schour tarafından modifiye edilen tablo en güncel haliyledir (Pinkham ve ark., 2013).

Tablo 2: Süt dişlenme kronolojisi

Diş Çeşidi	Sert Doku oluşumu Başlangıcı (İntrauterin-Hafta)	Doğumda Oluşmuş Mine Miktarı	Minenin Tamamlanması (Doğum sonrası-Ay)	Sürme (Ay)	Kök Gelişiminin Tamamlanması (Yıl)
<i>a- Üst çene</i>					
Santral Kesici	13 - 16	Altıda beş	1½	8 - 12	1½
Lateral Kesici	14 ² / ₃ - 16½	Üçte dört	2½	9 - 13	2
Kanin	15 -18	Üçte bir	9	16 - 22	3
Birinci molar	14½ - 17	Kusplar birleşik	6	13 - 19	2½
İkinci molar	16 - 23½	Kusp tepeleri ayrık	11	25 - 33	3
<i>b- Alt çene</i>					
Santral Kesici	13 - 16	Beşte üç	2½	6 - 10	1½
Lateral Kesici	14 ² / ₃ - 16	Beşte üç	3	10 -16	1½
Kanin	16 - 17	Üçte bir	9	17 - 23	3
Birinci molar	14½ - 17	Kusplar birleşik	5½	14 - 18	2
İkinci molar	17 - 19	Kusp tepeleri ayrık	10	23 - 31	3

Tablo 3: Daimi dişlenme kronolojisi

Diş Çeşidi	Sert Doku oluşumu Başlangıcı (İntrauterin-Hafta)	Minerin Tamamlanması (Yıl)	Sürme (Yıl)	Kök Gelişiminin Tamamlanması (Yıl)
<i>a-Üst çene</i>				
Santral Kesici	3 - 4 ay	4 - 5	7 - 8	10
Lateral Kesici	10 - 12 ay	4 - 5	8 - 9	11
Kanin	4 - 5 yıl	6 - 7	11 - 12	13 - 15
Birinci premolar	1½ - 1¾ yıl	5 - 6	10 - 11	12 - 13
İkinci premolar	2 - 2¼ yıl	6 - 7	10 - 12	12 - 14
Birinci molar	Doğumla	2 - 3	6 - 7	9 - 10
İkinci molar	2½ - 3 yıl	7 - 8	12 - 13	14 - 16
<i>b-Alt çene</i>				
Santral Kesici	3 - 4 ay	4 - 5	6 - 7	9
Lateral Kesici	3 - 4 ay	4 - 5	7 - 8	10
Kanin	4 - 5 ay	6 - 7	9 - 10	12 - 14
Birinci premolar	1¾ - 2 yıl	5 - 6	10 - 12	12 - 13
İkinci premolar	2¼ - 2¾ yıl	6 - 7	11 - 12	13 - 14
Birinci molar	Doğumda	2½ - 3	6 - 7	9 - 10
İkinci molar	2½ - 3 yıl	7 - 8	11 - 13	14 - 15

4.4. Diş Sayı Anomalileri

Dental anomaliler dişlerin boyut, şekil, sayı ve erüpsiyon olarak normalden sapmasını tanımlamaktadır. Prenatal ve postnatal dönemde etkili olan etiyolojik faktörler nedeniyle oluşur. Etiyolojik faktör dişlerin gelişimleri sırasında veya daha önce etki ederse ‘gelişim bozuklukları’ görülür. Eğer anomali nedeni dişler sürdükten sonra etkili olursa ‘edinsel bozukluklar’ gözlenmektedir. Diş anomalileri durum, sayı, şekil, boyut (mikrodonti, makrodonti), yapı anomalileri olarak ayrılmaktadırlar. Bunlardan sayı anomalileri ise hipodonti ve hiperdonti olarak ikiye ayrılmaktadır (Buenviaje ve ark., 1984).

4.4.1 Hipodonti

Populasyonun %2 ile %9'unu etkileyen en sık görülen kraniofasiyal anomalilerden biridir (Peters ve Balling, 1999; Line, 2001). Üçüncü molar dişler dışında altı veya daha az dişin eksik olması *hipodonti*, altıdan fazla diş germinin eksik olması *oligodonti*, hiçbir diş germinin olmaması ise *anodonti* olarak adlandırılır (Pinkham ve ark., 2013). Süt dentisyon nadiren etkilenir. En sık eksikliği gözlenen dişler 3. molarlardır (%10-%25), daha sonra alt 2. premolar ve üst lateraller gelir. 1. ve 2. molarların yokluğu çok nadirdir. Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde kızlarda daha sık gözlenmektedir (Matalova ve ark., 2008).

Hipodonti çoğunlukla non-sendromik görülürken, oligodonti ve anodonti daha az görülmekle birlikte genellikle sendromlarla ilişkili diş anomalileridir (Cobourne ve ark., 2013).

Eğer süt dişlenmede hipodonti görülüyorsa %75 oranında daimi dişlenmede de aynı lokasyonda diş eksikliği gözlenmektedir (Brook ve ark 2014). Eksik dişlerin varlığı tanımlanırken çeşitli sınıflandırmalar yapılmıştır. Germ eksikliğine neden olan olaylar dört başlık altında toplanabilmektedir. Bunlar; diş gelişimi sırasında görülen değişimler, diş yokluğu teorisi, genetik faktörler ve çevresel faktörlerdir.

Diş gelişimi, nöral krestten köken alan, oral epitelyum ve ektomezenseşimin arasında mutual etkileşimler sonucu oluşan kompleks bir süreçtir. Diş gelişim

aşamalarında görevli genetik moleküller ve sinyal yollarının bir veya birkaçının etkilenmesi sonucu diş gelişim anomalileri oluşabilir, bunlardan biri de hipodontidir (Al-Ani ve ark., 2017).

Diş eksikliğine neden olabilecek birçok teori öne sürülmüştür. Bu teoriler evrimsel ve anatomik yaklaşımlarına göre ayrılmaktadır. Butler's Field teorisi evrimsel teoriye bir örnektir. Çeneyi dört alana ayırmıştır (kesici, kanin, premolar, molar) ve her alanın en sondaki dişinin daha az stabil olduğunu bu yüzden en sık eksikliği görülen dişlerin bu dişler olduğunu söylemektedir (Hobkirk ve ark., 2011). Vastardis'e göre ise insan evrimiyle birlikte çenelerin boyutları kısalmaktadır. Bu durumun dişlerin sayısında azalma yaptığı düşünülmektedir (Vastardis ve ark., 2000).

Anatomik nedenlere dayandırılan diğer teoriler ise dişlerin maturasyonu sırasında dental laminanın belirli bir bölgesinin etkilenmesi sonucu germ eksikliği oluştuğunu savunmaktadırlar (Galluccio ve ark.,2012). Brook'un teorisine göre ise germ eksikliği ve mikrodonti arasında belirgin bir ilişki vardır. Hipodonti görülen vakalarda normal diş boyutlarıyla kıyaslandığında önemli bir azalma gözlenmektedir (Brook ve ark., 1984).

Germ eksikliğine neden olan genetik faktörlerin açıklaması, ikizler ve aile bireyleri arasında yapılan genetik çalışmalara dayanmaktadır. Lateral kesicilerin ve premolarların yokluğunun otozomal dominant genlerle aktarıldığı görülmüştür (Cobourne ve ark., 2007; Vastardis ve ark.,2000; Pirinen ve ark., 2001). Diş gelişimine spesifik olan ve bu süreci düzenleyen genlerin etkilenmesi sonucu olarak da germ eksikliklerinin görüldüğü bilinmektedir (Jernvall ve ark., 2000).

Kraniofasial kemikler; kırkırdak, sinir ve bağ doku nöral krest hücrelerinden köken almaktadır. Bu yapıları etkileyen çok sayıda sendrom diş sayısında eksikliklere neden olmaktadır. Ayrıca travma, enfeksiyon ve toksinler de kraniofasial anomalilere sebep olabilecek çevresel faktörler arasındadır (Brook ve ark., 2009).

Hipodonti, psikolojik, fonetik, estetik, ve fonksiyonel bazı problemler ortaya çıkarmaktadır. Hipodontili hastaları tedavi ederken hastanın yaşı, ağızdaki dişlerin

durumu ve eksik dişlerin sayısı önemsenmelidir (Akkaya ve ark.,2006). Bu hastalarda estetiğin bozulmasından ve okluzal problemlerden dolayı ortodontik tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. Bazı hastalarda ortodontik tedaviyi takiben protetik tedaviye de ihtiyaç duyulabilmektedir (Londhe ve ark.,2008).

Hipodontiyle ilişkili olduğu düşünülen ve değişikliğinde diş eksiklikleri gözlenen bazı genler vardır. Bunlar;

- MSX1
- PAX9
- AXIN2
- EDA
- WNT10A
- LTBP3 gibi gen ve moleküllerdir.

Tablo 2: Hipodontiyle birlikte görülen sendromlar

Sendrom Adı	Dominant semptomlar	OMIM Kodu
Aarskog sendromu	kısa boy, fasiyal, ekstremit ve genital anomaliler	100050
Adult sendromu	ektrodaktili, tırnak displazisi, göğüs hipoplazisi	103285
Alagile sendromu	karakteristik yüz görünümü, kardiyak ve oküler anomaliler	118450
Apert sendromu	orta yüz hipoplazisi, kafatası deformiteleri, sindaktili	101200
Blepharo-Cheilo-Odontic sendrom	oral kleft, alt göz kapağının dışa dönük olması	119580
Branchio-oto-renal sendrom tip 1	brankial kist, kulak defekti, renal hipoplazi	113650
Charcot-Marie-Tooth hastalığı tip 2e	agresif, geç nöropati	607684
Dudak damak yarığı- Ektodermal displazi	sindaktili, ektodermal displazi, yarık damak dudak	225060

Coffin-Lowry sendromu	iskeletsel deformiteler	303600
Crouzonodermoskeletal sendromu	kafatası deformitesi, akantozis nigrikans, skolyoz	612247
Down sendromu	mental retardasyon, karakteristik yüz görünümü	190685
Dubowitz sendromu	kısa boy, mikrosefali, karakteristik yüz	223370
Ektodermal displazi, tricho-odonto-onychial tip	hipotrikoz, hipodonti, hipoplastik tırnak	129510
Ektodermal displazi, AD hipohidrotik tip	hipotrikoz, hipodonti, hipohidrozis	129490
Ektodermal displazi, AR hipohidrotik tip	hipotrikoz, hipodonti, hipohidrozis	224900
Ektodermal displazi, XD hipohidrotik tip	hipotrikoz, hipodonti, hipohidrozis	305100
EEC sendromu	ektrodaktili, ektodermal displazi, orofasiyal kleft	129900, 604273
Ehlers-Danlos sendromu, hipermobilité tip	eklem hipermobilitesi	130020
Ehlers-Danlos sendromu, dermatosparaksis tip	yaygın deri ekimozları, kısa boy	225410
Ellis-van Creveld sendromu	kısa ekstremite, tırnak hipoplazisi, postaksiyal	225500
(kondroektodermal displazi)	polidaktili, kardiyak defektler	
Fanconi renotubular sendrom	gelişim geriliği, hipofosfatemi, raşitizm	13600
Frontometaphyseal displazi	frontal hiperostozis, metafizer displazi	305620
GAPO sendromu	gelişim geriliği, alopesi, psedoanodonti, optik atrofi	230740
Goldenhar sendromu (hemifasiyal mikrosomya)	yarım yüz ve kulağı içeren unilateral deformite	164210
Goltz-Gorlin sendromu (fokal dermal hipoplazi)	lineer deri pigmentasyonu, yağ herniyasyonu, sindaktili	305600
Hallermann-Streiff sendromu	dwarfizm, kuş yüzü görünümü	234100
Hanhart sendromu	hipoglossi, hipodaktili	103300

Hay-Wells sendromu	ektodermal displazi, ankiloblefaron, yarık damak-dudak	106260
Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger sendromu)	deri, saç, tırnak, göz ve diş anomalileri	308300
Johanson-Blizzard sendromu	aplastik nazal alae, hipodonti, gelişim geriliği	243800
Kabuki sendromu	mental reterdasyon, karakteristik yüz görünümü, postnatal dwarfizm	147920
Kartagener sendromu	kronik bronşit, dekskardiya, infertilite	244400
KBG sendromu	kısa boy, mental reterdasyon, makrodonti	148050
LADD sendromu (Levy-Hollister sendromu)	lakrimal bez atrezisi, kulak ve diş deformiteleri	149730
Larsen sendromu	bilateral diz dislokasyonu, karakteristik yüz görünümü	150250
Laurence-Moon sendromu	spastik parapleji, mental reterdasyon, retinopati	245800
McCune-Albright sendromu	poliostatik fibröz displazi, deri hiperpigmentasyonu	174800
Moebius sendromu	yüz felci, orofasiyal dismorfizm, ekstremit malformasyonu	157900
Mulvihill-Smith sendromu	dwarfizm, progeria	176690
Neu-Laxova sendromu	gelişim geriliği, mikrosefali, ekstremit malformasyonu	256520
Oral-fasiyal-dijital sendrom, Tip I	parmak, oral kavite ve yüz malformasyonları	311200
Psödoksantoma elastikum		26400
Rapp-Hodgkin sendromu	anhidrotik ektodermal displazi, yarık damak-dudak	129400
Rieger sendromu, Tip I	hipoplastik iris, umblikal herni, anal stenozis	180500
Rieger sendromu, Tip II	tip I'e eşlik eden multisistem anomalileri, kronofasiyal dismorfizm	601499
Rothmund-Thomson	dematozis, kemik defektleri,	268400

sendromu	hipogonadizm	
Rubinstein-Taybi sendromu	mental retardasyon,	180849
Schwartz-Jampel sendromu	miyotoni, eklem kontraktürü	255800
Seckel sendromu	gelişim geriliği, mikrosefali, gaga yüz	210600
Sickle cell anemi	fonksiyonel aspleni, septisemiye bağlı morbidite	603903
Sjögren-Larsson sendromu	eritroderma, spastik kuadripleji	270200
Smith-Magenis sendromu	gelişim geriliği, hipotoni	182290
Sotos sendromu	serebral gigantizm, hızlı gelişim	117550
Split-hand/foot malformasyonu	ekstremitte malformasyonları	183600
Tuomaala-Haapanen sendromu	anodonti, hiptrikoz, brakimetapodi	211370
Van der Woude sendromu	yarık damak-dudak, alt dudakta pıt ve sinüsler	119300
Waardenburg sendromu, Tip I	geniş nazal köprü, kohlear sağırılık, pigment bozukluğu	193500
Weill-Marchesani sendromu, AR tip	kısa boy, brakidaktili, eklem katılığı, lens anomalileri	277600
Weyers akrofasiyel dizostozis	postaksiyel polidaktili, kısa ekstremitte, küçük ve konik dişler	193530
Williams sendromu	aort stenozu, mental ve statural bozukluklar, peri benzeri yüz	194050
Witkop dental-and-nail sendromu	diş ve tırnaklarda hipoplazi	189500
Wolf-Hirschhorn sendromu	büyüme geriliği, klosür defektleri	194190
Yunis-Varon sendromu (gracile kemik displazisi)	klavikuler hipoplazi, kroniyofasiyal orantısızlık, dijital anomaliler, karakteristik yüz, mental retardasyon, hipotoni	

(Online Mendelian Inheritance in Man; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>, erişim tarihi: eylül 2017)

Ektodermal displazi, hipodontinin en sık görüldüğü sendromlardandır. Ektodermden gelişen dokuların gelişim anomalileri sonucu oluşmuştur. Etkilenen dokular; ter bezleri, deri, saç, tırnak ve dişlerdir ve bu hastalık, etkilediği dokularda görülen gelişimsel deformitelerle karakterizedir. Bu vakalarda hipodonti, oligodonti ve hatta anadonti görülebilmektedir. Çene gelişimleri normal olan hastaların alveol kretleri diş eksikliği sebebiyle incedir. Palatinal ark genelde derindir ve damak yarığı görülebilir. Ağız kuruluğu çok fazla gözlenen bir durum değildir. Çünkü tükürük bezlerinin tamamen yokluğu çok gözlenmez (DeCoster ve ark., 2009).

4.4.2 Hiperdonti

Süt dişlenmede 20, daimi dişlenmede ise 32 dişe ek olarak, diş veya dişe benzer yapının bulunması olarak tanımlanır. Her iki dental arkta oluşabilmektedir. Tek veya çok sayıda, tek taraflı veya çift taraflı olabilmektedir (Anthonappa ve ark., 2013). Diş morfolojisine sahip fazla dişler suplemental veya artı; amorf bir şekilde izlenirse rudimenter; konik ve orta hat üzerindeyse mesiodens olarak adlandırılır (Pinkham ve ark., 2013) . Genellikle rutin dental veya radyografik muayene sonucu tespit edilirler. Bazen üst çenedeki kesicilerin gömülü kalması, ektopik erüpsiyonu veya birinin sürememesi sonucu görülen asimetri de artı diş varlığını düşündürür. Klinik ve radyografik muayenenin yeterli olmadığı durumlarda bilgisayarlı tomografiye (CBCT) başvurulmaktadır.

Artı dişlerin prevalansına bakıldığında Mongol ırkında diğer ırklara oranla %3 oranında daha sık görülürler (Niswander ve Sujaku., 1963; Davis, 1987). Daimi dişlenmede görülme sıklığı %1-3 arasında iken süt dişlenmede bu oran %0,3-0,6'ya düşmektedir (Koch ve ark., 1986).

Artı dişlerin görülme sıklığına cinsiyet açısından bakıldığında; erkeklerde kızlara göre iki kat daha fazla gözlenmektedir. Bu oran Japon erkek çocuklarında 5,5:1 iken Hong Kong`lu erkek çocuklarında 6,5:1` e kadar çıkmaktadır (Mitchell, 1989).

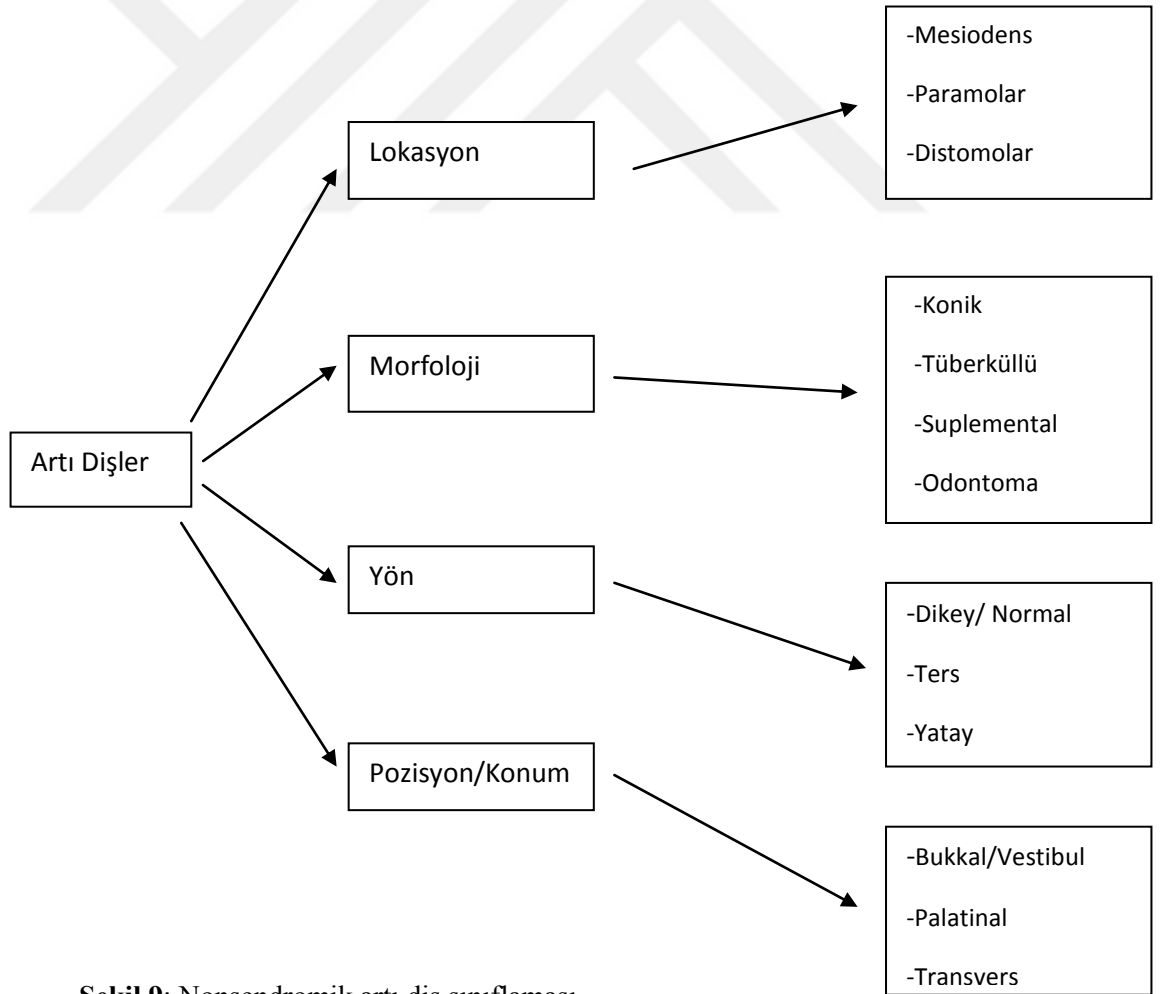
Etiyolojisi tam ve net olarak anlaşılamamıştır. Kabul edilen belli teoriler vardır. Çeşitli çalışmalar göstermiştir ki artı dişler dental laminanın hiperaktivitesinin bir sonucu olarak epitel hücreler tarafından uzun sürede oluşmaktadır (De-Olivera ve ark., 2008; Rajab ve Hamdan, 2002; Diaz ve ark., 2009). Irsiyet (atavizm), embriyolojik anomaliler (dikotomi, dental laminanın hiperaktivitesi), ilerleyici alan teorisi, birleşik etiyooloji, heredite, sendromlar artı diş oluşumuna neden olabilecek faktörlerdir. Irsiyet, uzun dönem hereditenin bir çeşidi veya soyu tükenmiş primatlarda gözlenen bazı özelliklerin filogenetik olarak yeniden ortaya çıkması olarak tanımlanır. Dikotomi ise kelime anlamı olarak bir bütünün eşit veya eşit olmayan iki parçaya ayrılmasıdır. Artı diş oluşumunda ise diş tomurcuğunun iki parçaya ayrılması anlamına gelir. Bu bölünmeler embriyojenik anomaliler veya travma sonucu meydana gelebilmektedir. Bölgesel gelişim teorisinde artı dişin, belirli serilerle devam eden diş oluşumunun gerçekleştiği bölgelerde çoğalması sonucu oluştuğunu ileri sürmektedir. Birleşik etiyooloji ise artı dişin oluşumunda çevresel ve genetik faktörlerin bir bütün şeklinde oluştuğunun göstergesidir. Artı dişin oluşumunda hereditenin yerini ise Kawashima ve arkadaşları şöyle rapor etmiştir; eğer ailede artı diş varsa, o ailenin çocuğu, ailesinde artı diş olmayan bir çocuğa göre 5,9 kez daha fazla riske sahiptir. Ayrıca artı dişler erkeklerde kızlara oranla daha çok görülmektedir. Bu hiperdontinin X'e bağlı aktarıldığına bir kanıt olarak öne sürülmüştür (Bruning ve ark., 1957).

Artı dişler üst çenede alt çeneye oranla 8.2 kez daha fazla görülmektedir ve sıklıkla etkilenen bölge premaxilladır. Bununla birlikte çok sayıda görülen artı dişler sıklıkla alt çene premolar bölgesine yerleşmektedirler (Patchett ve ark., 2001; Anthonappa ve ark., 2008; Hong ve ark., 2009; Küchler ve ark., 2011).

Artı dişler asemptomatik olabilir ve sadece radyografik olarak gözlenebilirler (Liu ve ark., 2007; Rajab ve Hamdan, 2002). Bunun yanında artı dişlerin neden olabileceği komplikasyonlara bakıldığında bulunduğu bölgedeki daimi dişin sürmesini engellemesi en sık görülenidir. Orta hat diasteması, çapraşıklık veya maloklüzyon, ortodontik tedavi sırasında boşlukların kapanamaması, ektopik sürme, sürekli dişin kökünde dilserasyon, anormal gelişim veya kök kapanmasında gecikme, süremeyen dişin etrafında gelişen kistik yapılar, nasal kavite, üst çene sinüs

veya sert damağa yer değiştiren artı dişler komplikasyonlara neden olmaktadır. Çoklu art dişlerle birlikte en sık görülen gelişimsel hastalıklar kleidokranial displazi, yarık dudak-damak ve gardner sendromudur. Ayrıca artı dişler fabry- anderson sendromu veya Kondroektodermal Displazi, Rothmund-Thompson sendromu ve Nance-Horan sendromuyla da ilişkili olabilmektedir. Bununla birlikte yapılan birçok çalışma göstermiştir ki çok sayıda artı dişi olmasına rağmen herhangi bir sendrom ve sistemik hastalık taşımayan bireyler de vardır (Ramesh ve ark., 2013; Diaz ve ark., 2009).

Artı dişlerin sınıflaması için birçok öneri bulunsa da genellikle morfolojileri ve konumlarına göre sınıflandırılırlar. Morfolojik sınıflama; konik, tüberküloid, süplemental ve odontoma şeklindedir. Konumlarına göre ise; mesiodens, paramolar, distomolar şeklindedir (Bolk, 1914; Scheiner ve Sampson,1997).



şekil 9: Nonsendromik artı diş sınıflaması

Artı dişlerin tedavisi tiplerine ve pozisyonlarına göre klinik ve radyografik olarak belirlenir. Cerrahi çekim en sık başvuru olan tedavi yöntemi olmasına rağmen diğer bir seçenek olarak da artı dişin dental arkta yeniden konumlandırılması da düşünülebilir. Eğer cerrahi çekime karar verilmişse herhangi bir sinir, damar veya sinüs, pterygomaxiller boşluk veya orbita gibi anatomik bir yapıyla ilişkili olup olmadığı araştırılır. Cerrahi müdahaleye başvurma yaşı konusunda bir görüş birliği olmamakla birlikte eğer artı diş üst çene ön bölgede ise en ideal yaşın 8-10 yaş aralığı olduğu düşünülmektedir. Başka bir görüş ise artı dişin asemptomatik olması durumunda belirli aralıklarla takip edilerek mümkün olduğunca ağızda tutulmasıdır (Liu ve ark., 2007).

Artı diş ve germ eksikliğinin şiddetinin derecesi sayısal varyasyonlarla ilgili olarak diş boyutu ve formunda da normalden sapmalara neden olmaktadır. Bu varyasyonlar cinsiyet farklılıklarını da içermektedir. Yapılan çalışmalara göre; hipodonti ve mikrodonti görülme sıklığı kızlarda, hiperdonti ve makrodonti görülme sıklığı ise erkeklerde daha yüksektir (Hunter ve ark 2010).

Hiperdontiyle ilişkili olduğu düşünülen ve değişikliğinde diş fazlalıkları gözlenen bazı genler vardır. En önemlileri şunlardır;

- RUNX2
- EVC2
- APC
- WNT5A

Artı dişler, tek taraflı veya çift taraflı; tek sayıda veya fazla sayıda; tek çenede veya her iki çenede birlikte gözlenebilmektedir. Eğer artı diş çok sayıda ise genellikle bir sendromla ilişkilidir (Moore ve ark 2002). OMİM`de 20`den fazla sayıda sendrom artı dişlerle ilişkilendirilmiştir ve bu sendromlar Tablo 3`te gösterilmiştir.

Tablo 3: Hiperdontiyle birlikte görülen sendromlar

Sendrom Adı	Dominant Semptomlar	OMIM Kodu
Klediokraniyal Displazi	Kemik displazisi, klavikular hipoplazi, dental anomaliler	119600
Ailesel Adenomatöz Polipozis (Gardner Sendromu)	Kolon polipozisi, odontomlar, fazla dişler, sürmemiş dişler	175100
Robinow Sendromu (otozomal dominant)	Mezomelik uzuv kısalması, yüz ve genital anomaliler	180700
Robinow Sendromu (otozomal resesif)	Kesici ve üst dişlerinin açığa çıkararak üçgen ağız, Hipodonti Hiperdonti, Kök malformasyonu, Dişeti hipertrofisi, ankiglosi ve mikrognati, Geniş retromolar kenar, alveolar kenar deformasyon ve maloklüzyonu	268310
Nance-Horan Sendromu	Katarakt, sıradışı yüz Mesiodens, konik şekilde dişler	302350
Triko-Rino-Falangeal Sendromları	Saç, yüz, seçilmiş kemikler, ince ve yavaş büyüyen saç, geniş nazal uç, uzun ve düz filtrum, ince üst dudak, geniş ve çıkıntılı kulaklar, falangeal kemik epifizlerinin konik şekilli olması, kalça malformasyonları	190350 150230 190351
Opitz G/BBB sendromu	Göz anomalileri, laringotrakeosofageal kleft, konjenital kalp hastalığı, genitouriner anomaliler ve gastrointestinal hastalıklar alt çener ön bölgede fazla dişler, ankiloglosi, CLP	300000
Ellis-van Creveld	Neonatal dişler, hipodonti,	225500

	iskeletsel displazi, kısa uzuv, kısa kaburga, postaksiyal polidaktili ve ince malforme tırnak ve dişler Konjenital kalp defektleri	
Kraniyostozis ve diş anomalileri, Kreiborg-Pakistani sendromu	Brakisefali, maksiler hipoplazi, sınıf III malokluzyon, gecikmiş sürme	614188
Oral-fasiyal-dijital sendrom, Tip 14	parmak, oral kavite ve yüz malformasyonları	615948
Mikroftalmi (sendromik) tip2-3	Kısa boy, gelişim geriliği, mikrosefali, iskeletsel problemler, sinir sistemi problemleri	206900 300160
Rothmund-Thomson Sendromu	Kısa boy, yüzde mikrognati, eklemlerde mobilite artışı, küçük el ve ayaklar	268400
Acrootookuler Sendrom	Pseudopapilledema, oküler hipertolerizm, blefarofimozis ve el anomalileri	264475
Hallerman-Streif Sendromu	Frontal çıkıntı ile beraber brakisefali, mikroftalmi, katarakt, mikrognati, diş anomalileri	234100

Online Mendelian Inheritance in Man; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>, erişim tarihi: Eylül 2017)

Artı dişlerle en çok anılan sendromların başında kleidokranial displazi ve gardner sendromu gelmektedir. Kleidokranial displazi; artı dişler, anormal klavikula, genişlemiş suturlar ve fontaneler, kısa boy ve diğer birçok iskeletsel değişikliklerle karakterize otozomal dominant iskeletsel displazidir. Kleidokranial displazi, gen 6p21 genindeki şifreleme çevirme faktörü Cbfa-1 ve RUNX2 de meydana gelen mutasyonlar sonucu oluşmaktadır. Süt dişlerinin retansiyonu ve buna bağlı daimi diş sürmesinde gecikme görülmektedir. Artı dişlerin çoğu sürememektedir. Bu hastalarda aynı zamanda iskeletsel sınıf III' e eğilim vardır.

Gardner sendromu ise yine otozomal geçiş gösteren ve ender görülen bir sendromdur. Multiple intestinal polipler, artı-gömülü dişler, epidermoid kistlerle karakterizedir. Görülen dental bozukluklar; artı dişler, diş sürme bozuklukları, dentigeröz kistler, hipersementozis, diş morfolojisinde sapmalar, molar diş köklerinde füzyon ve diş rkleridir (Başaran ve Erkan, 2008).

4.4.3 Konkominant hipodonti ve hiperdonti

Nadir de olsa hem hiperdonti hem de hipodontinin görüldüğü de olabilmektedir. Bu durum ‘‘konkominant hipodonti ve hiperdonti’’, ‘‘oligo-pleidonti’’ veya ‘‘hipo-hiperdonti’’ olarak adlandırılmaktadır. Prevelansı %3,1 ile % 0,002 arasında değişmektedir. Bu duruma eşlik eden bazı sendromlar vardır. Bunlar;

- Down sendromu
- Dubowitz sendrou sendromu
- Ellis-van Creveld sendromu
- Fukosidoz
- Dudak-damak yarığı gibi durumlardır.

4.5. Tat Duyusu

Filogenetik olarak tat duyusu en eski duyulardandır. Subkortikal yapılardan olan limbik sistem tarafından algılanır. En temel davranışlarımız olan acıkma, susama, cinsel istek, homeostasis vb. limbik sistem tarafından yönetilmektedir.

Tat duyusu beslenmeye yönelik kimyasal bir duydur. Canlılıkların temel devamlılığının sağlanabilmesi için beslenmesi gerekir. Hangi besin maddesinin tercih edileceğinin kontrolü tat duyusu ile olmaktadır.

Yiyecekler ağız içine ilk alındıklarında dil üzerine yerleşirler ve tükürükle temasa geçip bir bütün oluştururlar. Tükürük, tat reseptörleri ve dilin üzerini kaplar. Temelde 3 farklı tükürük bezi vardır. Bunlar; Parotis, submandibular, sublingual ve diğer minör tükürük bezleridir. Ağza alınan yiyecek ve materyaller tat reseptörlerini

aktive ederler. Bu reseptörlerde tat transdüksiyonu meydana gelir ve sinyaller kortekse gönderilir (Martin, 2013).

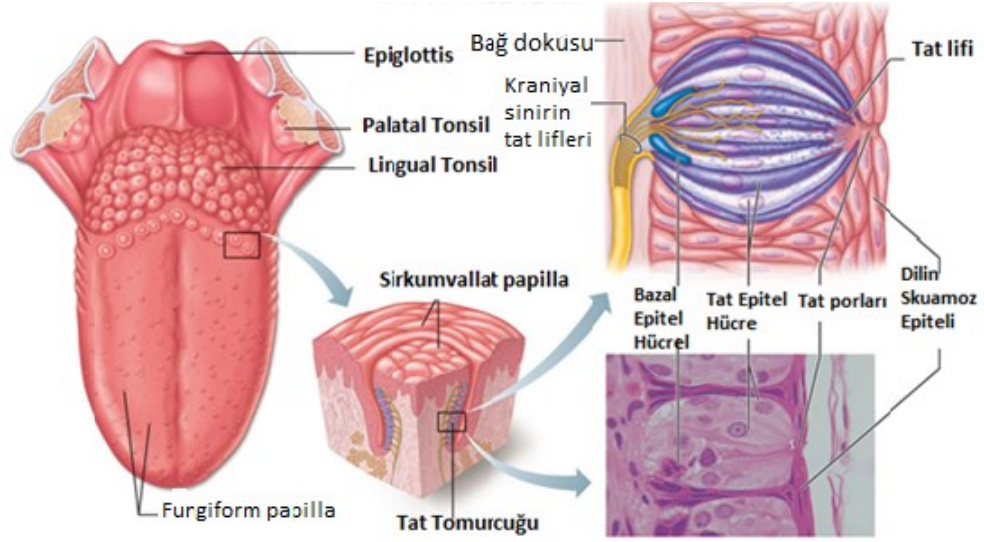
4.5.1 Dilin Histolojisi

İlkel farenks tabanında, 4. haftanın sonunda üçgen şeklinde median dil tomurcuğu denilen bir şişkinlik ortaya çıkar (Moore ve Persaud, 2013; Langman, 2003). Median dil tomurcuğunun her iki tarafında distal dil tomurcukları gelişir. Dil tomurcukları 1. farengeal arkuslardaki mezenşim çoğalması sonucu gelişir. Distal dil tomurcuklarından dilin $\frac{2}{3}$ ön kısmı oluşur. Dilin $\frac{1}{3}$ arka kısmı ise 2. farengeal arkuslardan gelişir.

Dilin ön ve arka kısmı V şeklinde bir yarık olan sulkus terminalis ile birleşir. Oksipital miyotomlardan göç eden myoblastlar dil kaslarını oluşturur. Dilin bağ dokusu ve vasküler yapıları farengeal arkus mezenşiminden gelişir. Dil mukozası ise 1. farengeal arkustan gelişir (Langman, 2003).

4.5.2 Tat Papillaları

Tat papillaları insanda intrauterin hayatın 8. haftasında gelişmeye başlarlar. İlk olarak sirkumvallat ve foliat papillalar görülür. Sonrasında fungiform papilla ve en son olarak da filiform papillalar gelişir. Dil yüzeyinde milyonlarca tat reseptörü içeren tat papillaları bulunur. Papillalar lamina propria ve ağız epitelinin birlikte yaptığı çıkıntılardır (Moore ve Perseud, 2013).



Şekil 10: Papillaların yapısı ve dağılımı

Papillalar nerede konumlanırsa konumlanınsınlar temel bazı tatları ayırt etmekte görevlidirler. Fungiform, sirkumvallat, filiform ve foliat papilla olmak üzere 4 major formda bulunurlar. Fungiform papilla (ismini mantara benzemesinden alır) pembemsi noktalar şeklinde görülür ve bir veya daha fazla tat tomurcuğu içerir. Daha çok dilin 2/3 ön kısmında toplanır (Martin, 2013). İnsan dilinde yaklaşık olarak 200 adet fungiform papilla bulunur. Her bir papilla ortalama 0'dan 36'ya değişen sayılarda tat tomurcuğu içerir (Scott, 2015). Sirkumvallat papilla dilin arka kısmında bulunur ve sayısı 7 ile 12 arasındadır. Filiform papilla ise dilin daha çok ön kısmında bulunur, keratinizedir ve en fazla sayıda bulunan papilla çeşididir. Tat reseptörü içermezler. Filiform papilla dışındaki papilla çeşitleri tat reseptörü içerirler ve bu papillalar tat (gustator) papillası olarak bilinirler (Jung ve ark., 2004). Filiform papillalar tat almada rol almazlar. Foliat papilla ise dilin daha çok yan kısımlarında bulunur. Şekil olarak yaprağa benzer ve kıvrımlıdır (Chandrashekar ve ark., 2006).

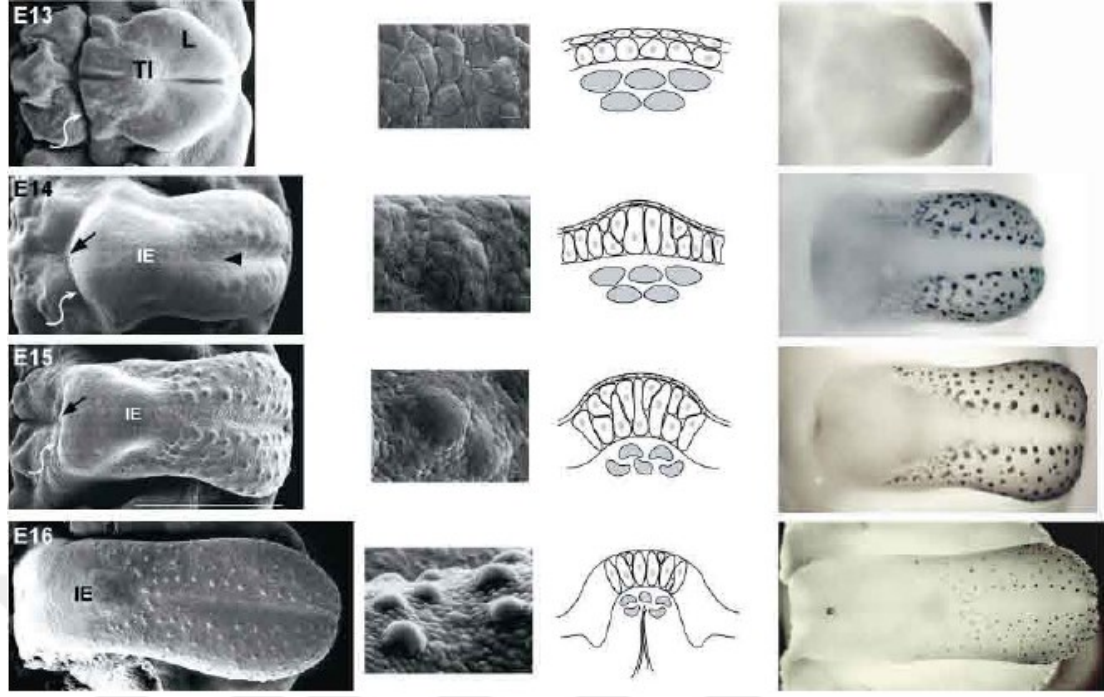
4.5.2.1 Fungiform papilla oluşumu

Fungiform papilla oluşumunu beş başlık altında incelenmiştir. Bunlar; papilla morfogenezi, papilla epiteli gelişimi, hücre çoğalması, fungiform papilla paterni ve

sayıları, papilla invazyonunun gelişimidir. Papilla oluşumuna geçmeden önce bazı tanımlardan bahsetmek gerekir. Tat organı (gustator organ) embriyonik veya olgunlaşmış papilla demektir. Tat tomurcuğu ise duyuusal bir organdır. Tatsal uyarıları nöral sinyallere taşır ve epitelin derinlerinde, epitelin katmanlarıyla uyum içinde yüzlerce hücreden oluşur. Sinir lifleriyle fonksiyonel olarak ilişkidir ve sinaptik teması vardır. Tat epiteli; tat tomurcuğu hücrelerine dönüşme potansiyeli olan apikal bölgedeki papilla epiteli veya tat tomurcuğu kök hücrelerini içeren papilla bölgesi olarak tanımlanır (Mistretta ve Liu, 2006).

4.5.2.1.1 Papilla morfogenezi

Fungiform papilla bir tat organıdır. Tat hücrelerine farklılaşan tat tomurcuğu hücreleri, onun komponentlerini içeren tat epiteli ve etrafındaki tatla ilgili olmayan epitelin bileşiminden oluşur. Ayrıca yapısında, inerve papilla ve tat tomurcuğu hücrelerindeki duyu fibrillerini kapsayan bağ dokusu çekirdeği ve bağ dokusu hücreleri de bulunur. Şekil 11` de fungiform papilla ve dilin gelişiminin major basamakları gösterilmiştir. Fungiform papilla ratlarda E13 `te erken dilin üç çıkıntısıyla karakterize homojen epitelin morfolojik ve histolojik değişimiyle meydana gelmiştir. Yaklaşık bir gün sonra papilla, papilla plakodunun belirli bölgelerinde ayırıcı hücreler kümesi şeklinde tanımlanır. Sıralı bir şekilde gerçekleşen morfolojik gelişim dilin dorsal yüzeyinden, lingual çıkıntının miktarına göre artar.



Şekil 11: Embriyonik fare dili ve fungiform papilla gelişimi

(Mistretta ve Liu, 2006)

4.5.2.1.2 Fungiform papilla epiteli gelişimi

Tat tomurcuğu gelişimi postnatal bir olay olmasına rağmen, tat hücrelerinden farklılaşan papilla epiteli papilla morfogenezile uyum içinde gelişir. Papilla morfogenezinin başlangıcında (E14, E15, rat) papilla apeksinin merkezindeki epitelyal hücre kümesi etrafındaki hücrelerden karakteristik olarak farklıdır. Gelişen epitel için geçici bir örtü sağlayan peridermal yüzey hücreleri, daha yoğun yapıda bir sitoplazma ve daha az sayıda yüzey mikrovillusları içerir. Basal tabakadaki hücreler, papiller arasındaki basal tabaka hücrelerinden daha fazla sayıda mitokondri içerir. Bu yüzden papilla morfogenezinin erken döneminde, apikal papilla hücreleri gelişim süreci boyunca komşuluğundaki yapılardan ayrı bir şekilde farklılaşır (Farbman ve Mbiene, 1991).

4.5.2.1.3 Hücre çoğalması

Erken dönem papilla ve papilla plakodu içindeki epitelyal hücreler mitotik olarak durgundur ve bu durgunluk hücre çoğalması sırasında görevli markerlar tarafından belirlenir. Bu durum çoğalma aşamasındaki lingual epitelde gerçekleşen olayların aksi yönündedir. Daha sonra hücreler papillaya dönüşmek için farklılaşır ve hücre döngülerinden ayrılırlar (Farbman ve Mbiene, 1991).

4.5.2.1.4 Fungiform papilla paterni ve sayıları

Dildeki fungiform papillalar ilk olarak intermolar eminensin ön kısmındadırlar. Bununla birlikte bazı papillalar eminensin lateral kenarlarında yoğunlaşır. Şekil 11` de de görüldüğü gibi ratların dili incelendiğinde (E16) papillaların median sulkusa paralel bir dizilim gösterdiği açık bir şekilde görülür. Özellikle median sulkus ve intermolar eminens papillanın olmadığı bölgelerdir.

Ratlarda yaklaşık 180 adet fungiform papilla vardır. (Miller ve Presler, 1975; Mistretta, 1991). Sonuç olarak bu fungiform papillaların farklılaşmasının yönünün segmental olarak medial sulkustan lateral kenarlara doğru olduğu düşünülmektedir (Mistretta 1972).

4.5.2.1.5 Papilla inervasyonunun gelişimi

Dilin ön bölgesindeki ve fungiform papilladaki duysal ve nöranal inervasyon alt çenede, trigeminal ve genikulat gangliyonların somalarındaki aksonal uzantılardan köken alır (Mistretta ve Hill, 1995; Mbiene ve Mistretta, 1997). Kombine haldeki kordo-lingual sinir, dilin ön bölgesine girer, fungiform papillanın bağ dokusu çekirdeğine doğru ayrılır ve sonra apikal papilla epitelini inerve etmek için tat tomurcuğu hücrelerinin farklılaşacağı yerde ya da papilla etrafındaki epitelyum ve fungiform papilla arasında (trigeminal sinirin lingual dalı) yeniden birleşir. E 14` te sinir lifleri, dilin merkezi bölgesindeki bağ dokusundadır. Daha sonraki gün (E 15) iyi inerve olmuş dil, sadece papilla epitelinin altındaki bölgede

sinir lifi içerir. E 16` da ise fungiform papilla çekirdeğinin yoğun inervasyonu papilla epiteli apeksine doğru az miktarda aksonal uzantı da içerir (Mbiene ve Mistretta, 1997).

4.5.2.2 Tat tomurcuğu oluşum zamanı

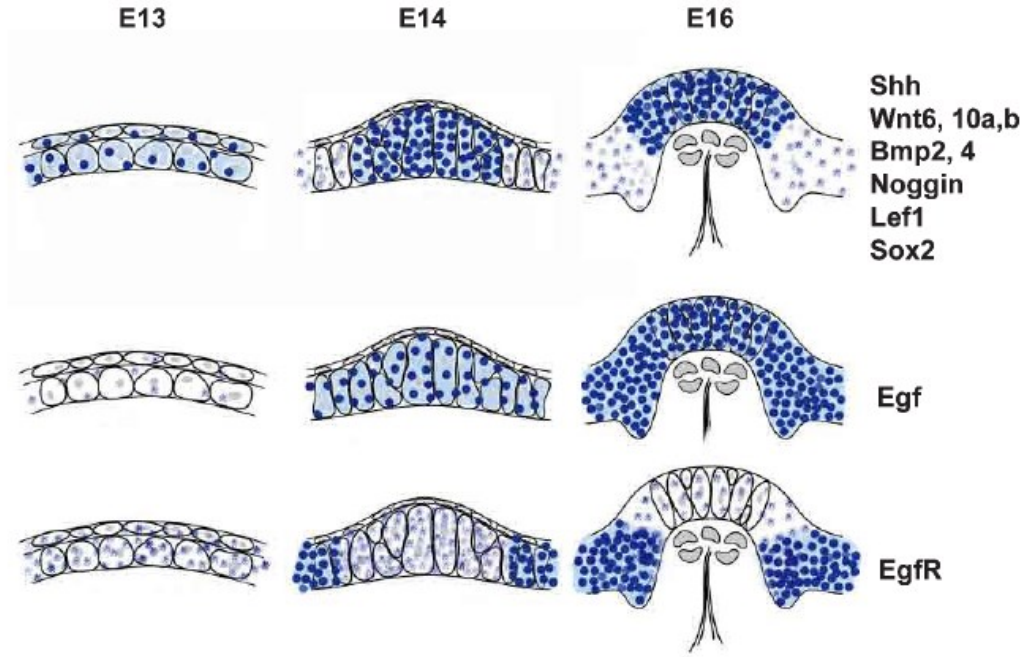
Histolojik olarak bakıldığında E 20- E 21` e kadar tat tomurcuğu gözlenmez ve tat papillasındaki tat tomurcuğu gelişimi özellikle postnatal dönemde gözlenir (Mistretta, 1972; Mistretta ve Hill, 2003).

4.5.2.3 Fungiform papilla oluşumunun moleküler fenotipi

Fungiform papilla oluşumunun moleküler fenotipine bakıldığında; bilinen birçok moleküler belirteç, erken dönemde yaygın bir dağılım gösterirken bir süre sonra bileşerek apikal papilla epitelindeki sıkı bölgeye doğru ilerleme gösterir (Liu ve ark., 2004). BMP 2- 4, BDNF, Dlx-3, FGF8, IGFBPs, Ptc, Shh, EGF ve Wnt 6, 10a, 10b, fungiform papilla oluşumunda rol alan moleküllerdir (Mistretta ve Liu, 2006). Bu moleküller deri morfogenezinde de rol alırlar. Bunlardan en önemlisi Shh sinyal mekanizmasıdır. Shh sinyal molekülünün papillaların oluşumu sırasında, epitel-mezenşim etkileşimiyle aktive olduğu düşünülmektedir. İlginç bir şekilde farelerde yapılan bir çalışma göstermiştir ki fungiform papilla gelişiminde Shh ekspresyon seviyesi ve inervasyon arasında bir ilişki vardır. Shh sinyalinin inervasyonunun kesintiye uğraması, ratların dil gelişiminde de aksaklıklar ortaya çıkarmaktadır. Bu da fungiform papilla gelişiminin bu sinyal mekanizmasına bağlı olduğunu göstermektedir. Shh fungiform papillanın başlangıç, oluşum ve farklılaşması için gereklidir (Jung ve ark., 2004).

Tat tomurcuklarının etrafını saran epitelin özelliklerine bakıldığında; tüm tat tomurcuğu çeşitlerini saran epitel saç benzeri bir keratinle çevrilidir. Bu bilgi insan dil papillasından önce koyun, kemirgen ve semenderlerin dil papillalarında bulunmuştur. Tat tomurcuğu gelişimini etkileyen, özellikle morfogenezde etkili birçok faktör rapor edilmiştir. Bunlara ekstrasellüler matris (ECM) moleküllerinden

laminin, sitokeratin örnek verilebilir. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda, fungiform ve sirkumvallat papillanın etrafındaki epitelin özellikleri, protein kodlanması, sinyal ağları ve doku etkileşimleri gibi farklı deneysel yaklaşımlar kullanılarak araştırılmıştır (Jung ve ark., 2004).



Şekil 12 : Fungiform papilla oluşumunda yer alan moleküller

(Mistretta ve Liu, 2006)

Tat papilla epitelinin moleküler düzeyde farklılaşması çeşitli basamaklar içerir. Epitelin bu farklılaşma basamakları Tablo 6` da gösterildiği gibi duyuşal inervasyonu ile paralel olacak şekilde gerçekleşir.

Tablo 6: Tat papilla epitelinin ve duyuşal inervasyonunun paralel gelişimsel basamakları

Papilla Epiteli	Duyusal inervasyon
Plakodun morfolojik ve moleküler düzeyde farklılaşması	Epitel yakınına sinirler yaklaşmadan önceki evre
Papilla oluşumuna eşlik eden moleküler özelleşme ve sınırlama	Sinirlerin papiller bağ doku çekirdeğine yaklaşması
Papilla gelişimine eşlik eden papilla epitelinin apikalinde moleküler kısıtlama	Sinirlerin apikal papilla epiteline penetre olmaya başlaması
Etrafındaki tatla ilgisi olmayan epitele karşı, apikal papilla epitelinin tatla ilgili kök hücrelere farklılaşması	Sinirlerin apikal papilla epiteline penetrasyonu
Tat reseptör hücre tiplerinin apikal epitelde farklılaşması -Reseptör hücreleri inerve sinir fibrillerine sinyal gönderir	Sinirler reseptör hücre farklılaşmasını destekler ve düzenler

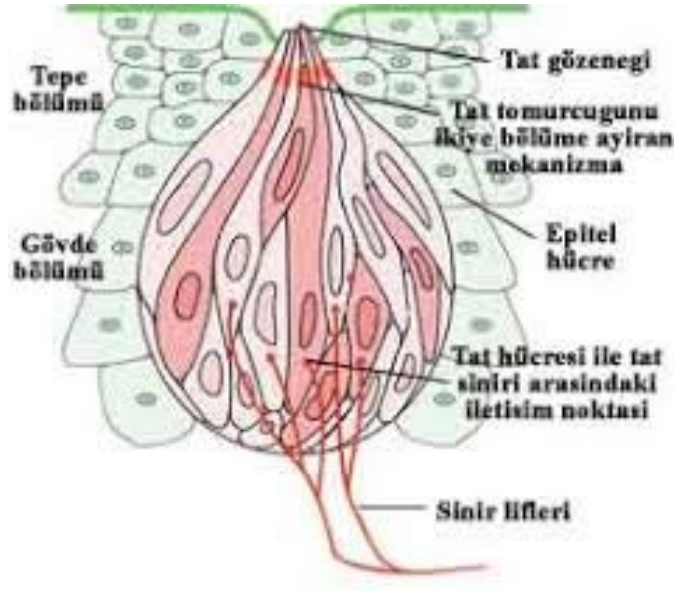
(Mistretta ve Liu, 2006, uyarlanmıştır.)

Fungiform papilla oluşumunun moleküler ve morfolojik olarak gelişimi ve duyuşal inervasyonu anlatılmıştır. Fungiform papilla epitelyal uzantılardan biri olarak araştırılmaktadır. Çünkü dilin dorsal yüzeyindeki spesifik dizilimin, fungiform papilla oluşumu için model olup olmayacağı konusu merak uyandırmaktadır. Fungiform papilla ve diğer epitelyal uzantıların oluşumu sırasında görülen benzerlikler şöyle açıklanabilir;

- i. Morfolojik değişikliklerden önce fungiform papillanın ve epitelyal uzantıların oluştuıkları yerlerde aynı sinyal molekülleri salınmaktadır.

- ii. Fungiform papilla morfogenezinin erken gelişim döneminde epitelyal kalınlaşma ve mezenşimal yoğunlaşma gibi özelleşmiş benzer yapılar gözlenmektedir.
- iii. Fungiform papilla, epitelyal ve mezenşimal doku arasındaki etkileşimler sonucunda gelişmektedir. Bu durum birçok epitel uzantının oluşumunda da böyledir.

Yapılan çalışmalar sonucunda, tavuk derisi embriyosunda, kıl veya derinin bir bölgesinin şekillenmesinin ölçümünde ilk morfolojik olay epidermal plakodun oluşumudur. Dermise bir sinyal gönderilir ve bu, plakodun altında dermal yoğunlaşmayla sonuçlanır. Embriyonik derinin mezodermal ve ektodermal komponentlerinin doku rekombinasyonları tarafından epitelyal plakod oluşumu gerçekleştirilir. Bu epitelyal plakod, epitelin zoolojik olarak sınıflandırılmasını (kıl, saç vb.) sağlar. Aynı şekilde mezenşim doku epitelyal uzantılarının da kimlik yapısı, sayısı, boyut ve lokasyonlarının belirlenmesini sağlar. Fungiform papilla, embriyonik gelişim sırasında dilin dorsal yüzeyinde epitel-mezenşim etkileşimiyle son derece düzenli alanların tekrarlayan parçalarıyla şekillenir.



Şekil 13: Papilla ve tat tomurcuğu

Tat papillalarının morfogenezinin, invajinasyonlar ve evajinasyonlar serisi gerektirdiğini ve bu serinin lingual epitelyum ve mezenşimle olduğu kadar dil içindeki sinir inervasyonuna da ihtiyaç duyduğu gösterilmiştir. Başka bir görüşe göre fungiform papilla oluşumu iki fazda gerçekleşir;

- Morfogenez fazı
- İnervasyon fazı

İlk faz olan morfogenez fazında papilin yapısal kısmı oluşturulur. İkinci faz olan inervasyon fazında ise tat tomurcukları gelişir. Tat tomurcukları ve duyu organlarının gelişimi için sinir inervasyonu gerektiği farelerde yapılan deneylerle gösterilmiştir. Ayrıca inervasyon fazı; maturasyon fazı veya fonksiyonel faz olarak da adlandırılır (Jung ve ark., 2004).

4.5.2.4 Fungiform papillanın diğer papillalardan ayrımı

Fungiform papilla şekil olarak yuvarlak, mantar benzeri yapı olarak tanımlanır. Bununla birlikte farklı tanımlayan görüşler de vardır. Miller` a göre birçok fungiform papilla mantar benzeri görünümde olmayıp morfoloji bakımından çeşitlilik gösteren bir yapıdadır. Cheng & Robinson` a göre yassı başlı görünümünden uzamış görünüme kadar geniş bir aralıkta görünmektedir. Fakat fungiform papilla karakteristik görüntüsü denildiğinde akla ilk gelen mantar şekilli yapıdır.

Fungiform papilla renk olarak “mavi arka plan içinde pembe yuvarlaklar” olarak tanımlanmaktadır. Boyut olarak ise fungiform papilla diyebilmemiz için, papillanın çapının 0,5 mm ve 0,97 mm aralığında olması gerekir. Daha küçük boyutlardakiler genellikle filiform papilla olmaktadır. Dilin marjinin yakınlarındaki filiform ve fungiform papillaların ayrımını yapmak bu kriterler kullanılarak yine de zor olmaktadır. Bu noktada papillanın etrafındaki dokudan yüksekliğine bakılmaktadır. Fungiform papilla 0.8 mm yüksekliğindeyken filiform papilla 0.1 mm nin altında olmaktadır (Shahbake ve ark., 2005).

4.5.3 Tat duyusunun oluşumu ve inervasyonu

Yiyecekler ağıza alındığında dille temasa geçer ve tadı algılayan boşluklardan içeri girerek tat reseptörlerini uyarırlar. Tat algısı iki sinir yoluyla kortekse iletilir. Dil uyarılmışsa bu iletimde;

- Chorda tympani (daha çok ön kısım),
- Glossofarengeal sinir (daha çok arka kısım) görev alır.

Alınan gıdanın (tastantın) kimyasal komponenti genelde düzensizdir. Örneğin sakarin ve sükröz farklı molekül yapıları içermelerine rağmen tatlı tadı olarak algılanırlar. Dil, tat duyusu oluşturma 3 ayrı kafa çiftiyle inerve edilir. Bunlar;

- Fasiyal sinir (VII)
- Glossofarengeal sinir (IX)
- Vagus (X) siniridir.

Bu sinirler motor ve duyu sinirlerinin kombinasyonudurlar. Dilin bölgelerine göre, dil ve papilla inervasyonu özetlenmiştir;

- Dilin 2/3 ön kısmı ve yumuşak damak fasiyal, glossofarengeal ve süperior petrosal sinirle inerve edilir.
- Dilin arka bölümü ve sirkumvallat-foliat papillalarının inervasyonu glossofarengeal sinirin lingual dalıyla olur.
- Glossofarengeal sinirin diğer bir dalı olan farengeal sinir ile nasofarinkteki tat tomurcukları inerve edilir.
- Vagus sinirinin superior larengeal dalı farinks ve larinksin inervasyonunu sağlar. Bu bölgenin çok fazla tat algılama kapasitesinin olmadığı düşünülmektedir. Daha çok çiğnenen gıdaların pH seviyesinin algılanmasında rol alır.
- Trigeminal sinir ise yiyeceklerin sıcaklık ve yakıcılığını algılamada rol oynar (baharatlı yiyecekler ve sıcak içecekler gibi)

- Bir başka ifadeyle fungiform papilla fasial sinirin chorda tympani dalıyla, circumvallat papilla glossofarengeal kafa çiftiyle, farinkteki tat papillaları ise vagal sinir ile inerve edilir.

Tat algısından sorumlu çekirdek Nukleus Traktus Solitariustur. Primer tat korteksi (PTC) ve nukleus traktus solitariusun (NTS) etkileşimde olduğu düşünülmektedir (Martin, 2013).



5-GEREÇ VE YÖNTEM

5.1.Kullanılan Materyaller

-Brillant Blue FCF (Mavi gıda boyası)

-ImageJ Software programı

-Filtre kağıt

- X-ray radyograf görüntüsü

- UNİ- DHBYS (vers 13.07 build 233.11).

-Muayene takımı (Ayna, sond, presel)

-Cetvel

-Dijital kamera

5.2.Metod

Çalışmamız için, Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı'na tedavi olmak amacıyla başvuran, sistemik olarak sağlıklı çocuklar seçildi. Karma veya daimi dişlenme dönemindeki çocuk hastaların yaş aralığı 6-13 olarak belirlendi. Dilleri Denver Papilla Protokolü'ne uygun olarak boyanarak, işlem sonrası alınan fotoğrafları kullanıldı.

Çalışma için Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar etik kurulundan etik onayı alınmıştır (Ek. 1). Yapılan işlemler hasta velilerine anlatılarak, hasta velilerinden ayrıntılı ve açıklayıcı olarak hazırlanmış onam formu alınmıştır.(Ek.2)

Her çocuk hastanın yaşı, cinsiyeti, artı dişlerin ve eksik germlerinin sayısı, tipleri, konumları tespit edilerek kayıt edildi. Kontrol grubu olarak, Marmara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı kliniğine başvuran

herhangi bir sistemik veya kalıtsal hastalığı bulunmayan, artı diş veya germ eksikliği olmayan sağlıklı çocuklardan çalışma grubu hastalarının cinsiyet ve yaşları ile en yüksek oranda örtüşecek şekilde seçildi.

Çalışmamıza katılan çocuk sayısı güç analizi yöntemi ile belirlendi. Yapılan güç analizlerine göre; iki grup arasındaki fark 0.10 ise, her grubun standart sapması 0,1 ise, 0,05`lik alfa ve %90`lık güç düzeyi için her iki grupta en az 50 olgu olacak şekilde belirlenmesi gerektiği sonucuna ulaşıldı. Gruplar oluşturulurken yapılan güç analizi sonucuna göre sayı belirlendi (Correa ve ark., 2013).

5.2.1. Artı Dişlerin Tanımlanması

Ağız içi muayenesi yapılırken, sürmüş artı dişler klinik olarak tespit edildi. Artı diş sürmemiş ise önce palpasyonla teşhis edilmeye çalışıldı. Kesin teşhis için periapikal radyograf veya panoramik radyograf alındı. Bazı hastalardan dental Volumetrik Tomografi (DVT) alınarak artı diş tanımlaması yapıldı.

Her hasta yaşı, cinsiyeti, artı dişinin sayısı, çeşidi ve konumu tespit edilerek kayıt altına alındı. Artı dişler, morfolojik olarak sınıflandırıldığında; konik, tüberküloid, süplemental ve odontoma olarak dört ayrı grupta incelenirler. Konumlarına göre ise; mesiodens, paramolar, distomolar olarak ayrılırlar (Bolk, 1914; Scheiner ve Sampson,1997).



Resim 1: Y.A. isimli hastanın artı diş tespiti için alınan periapikal radyografi



Resim 2: T.K.Y isimli hastanın artı dişinin DVT görünümü



Resim 3: Y.Y. isimli hastanın artı dişinin DVT görünümü

5.2.2.Germ Eksikliğinin Tanımlanması

Sürme gecikmesi şikayetiyle başvuran hastalardan alınan periapikal veya panoramik radyograflardan veya farklı şikayetle kliniğimize başvurup radyograf alınan hastalardan germ eksikliği tanısı konulmuştur. Germ eksikliğinin çenelerin hangi bölgesinde olduğu, sayısı not edilmiştir. Germ eksikliği belirlenirken 3. molar dişler dahil edilmemiştir. Hastalardan alınan anamnez ve radyograflar da kayıt altına alınmıştır.

Çalışmamızda diş sayı anomalisi gösteren, yaşları 6-13 arasında değişen, 52 adet hiperdonti, 52 adet germ eksikliği bulunan çocuk incelenmiştir. Hiperdontisi bulan çocukların 36'sı erkek, 16'sı kızdır. Hipodonti tanısı almış çocukların ise 19'u erkek 33'ü kızdır. Kontrol grubu için de 52 çocuk çalışmaya dahil edilmiştir. Bunların 26'sı kız, 26'sı erkektir.



Resim 4: S.S isimli hastanın daimi lateral germ eksikliğinin panoramik radyografi

Kontrol grubu olarak, Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı kliniğine başvuran çocuklardan, herhangi bir sistemik ve kalıtsal hastalığı bulunmayan ve aynı zamanda diş sayı anomalisi olmayan sağlıklı çocuklardan, çalışma grubu çocuklarının cinsiyet ve yaşları ile en yüksek oranda örtüşecek şekilde seçildi.

5.2.3.Verilerin Toplanması

5.2.3.1.Görüntünün elde edilmesi

- ✓ Hastaya, fotoğraf çekmek için nasıl poz vermesi gerektiği gösterildi.
- ✓ Dil üzeri kağıt havluyla kurutuldu ve hastanın dili ağız dışına çıkarıldı. Yaklaşık olarak 3ml'lik, 1: 36 konsantrasyonunda mavi gıda boyası kullanıldı. Denver Papilla Protokolü (DPP) kullanılarak yapılan ölçümlerde kullanılan mavi gıda boyası Brilliant Blue FCF'dir. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı'na onaylı olup; ilaç, yiyecek, içecek ve

şekerlemelerin içinde de bulunmaktadır. Mavi toz veya granüler yapıda olup suda çözünebilir.

- ✓ Gıda boyası dilin en uç kısmına steril bir aplikatör veya pamuk peletle uygulandı.
- ✓ Hastanın eli, dört parmağı çeneyele temasta ve dirseği masanın üzerinde sabit olacak şekilde ayarlandı. Dili dışarıda olacak şekilde dişlerinin arasına sabitlenerek poz vermesi istendi.

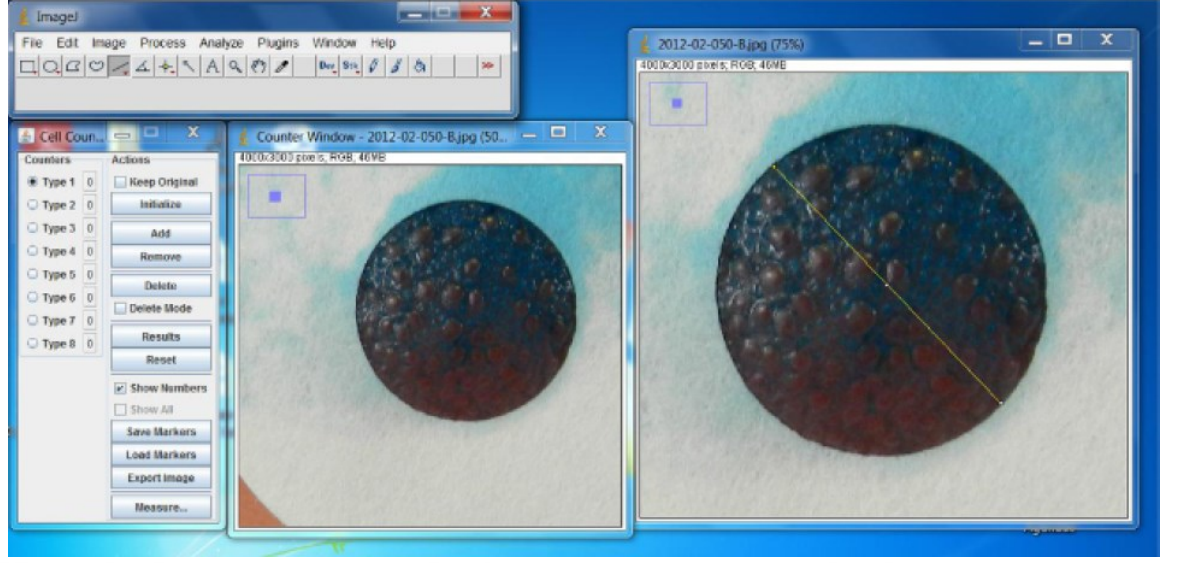


Resim 5: Fotoğraf için hastanın pozunu

- ✓ Çapı 2,5 cm olan daire şeklindeki filtre kağıtların ortasından, çapı 10 mm olacak şekilde daireler kesildi. Ortasında daire şeklinde açıklık bırakılarak hazırlanan filtre kağıtlar, hastanın dilinin orta hattının sol tarafına gelecek şekilde, ön 1/3' lük kısmına yerleştirildi.
- ✓ En az üç adet fotoğraf alındı. Filtre kağıdın 10 mm'lik kesit alanı içinde bulunan tüm fungiform papillaların net bir şekilde görülebildiğine dikkat edildi.
- ✓ Fotoğrafi yakınlaştırmaya bağlı hataları gidermek ve papillaların çaplarını en doğru şekilde ölçmek için dilin aksına paralel şekilde cetvel tutularak fotoğraf alındı.

5.2.3.2.Görüntünün seçilmesi ve hazırlanması

- ✓ Fotoğraflar bilgisayara yüklendi.
- ✓ Alınan görüntülerden yalnızca biri seçildi. Görüntüyü seçerken; en net, en yüksek yakınlaştırmada, en az distorsiyona uğramış ve kameraya en paralel olan görüntünün seçilmesine özen gösterildi.
- ✓ Seçilen ham görüntü ImageJ adlı bilgisayar programında açıldı. “Plugins” ve alt menülerden “Analyze” ve “Cell Counter” isimli kısımlara tıklanarak taslak hazırlığı yapıldı. “Cell Counter” penceresi açıldığında “Initialize” linkine tıklanarak görüntü kullanıma hazır hale getirildi. Kullandığımız bilgisayar programı; ImageJ 1.45 sec, versiyon: 32-bit Java 1.6.0_10`dur.
 - i. Fungiform papilla sayımından önceki basamak olarak görüntüler standart %50 magnifikasyon kullanılarak büyütüldü ve örnek sayısı ikiye çıkarıldı. Oluşturulan bu görüntü ekranın sol tarafına alındı. Bu görüntü Kopya A olarak adlandırıldı.
 - ii. İkinci kopya, Kopya B olarak isimlendirildi. Kopya B üzerinde papillaların çaplarının ölçümü yapıldı. Karışıklığa sebep olmamak için bu kopya ekranın sağ tarafına alındı.
 - iii. “Analyze” penceresine tıklayarak “set scale” seçeneği üzerinden kesit alanı 10 mm olan kağıdın ölçümü yapıldı. Seçtiğimiz 10 mm`lik çap “set scale” seçeneğinin “Known Distance” kısmına 10 olarak not edildi. Doğrulamak amacıyla uzunluğu bilinen farklı iki nokta tekrar ölçüldü. Doğru çıkmayan ölçümler tekrarlandı.



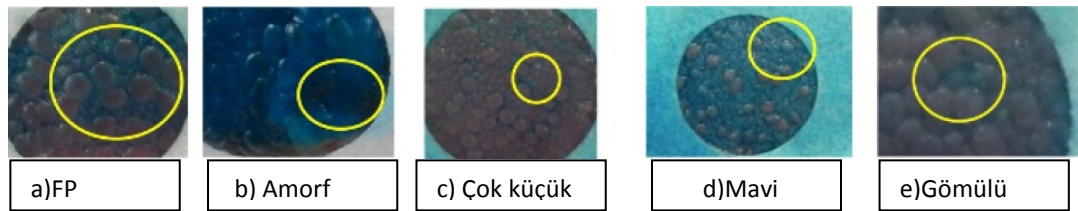
Kopya A

Kopya B

Şekil 14: “Cell counter” penceresiyle bağlı Kopya A ve skorer tercihine göre % 50 yakınlaştırılan Kopya B.

5.2.4. Denver Papilla Protokolü Kullanılarak Fungiform Papilla Skorlanması

- İncelenecek her bir aday papilla için Denver Papilla Protokolü kullanıldı, eğer fungiform papilla olduğu düşünülüyorsa detaylı bir incelemeye tabi tutuldu.



a)FP

b) Amorf

c) Çok küçük

d)Mavi

e)Gömülü

Şekil 15: a) Standart bir fungiform papilla, b) Amorf alan, c) Çok küçük papilla, d)Etrafındaki dokuyla kıyaslandığında mavi olan papilla, e) Etrafındaki dokuyla kıyaslandığında daha derinde olan papilla

- Şekil
 - ✓ Aday fungiform papillanın amorf olup olmadığına karar verildi. %50 oranında yakınlştırıldığında sık görülen geometrik şekillere (oval, kuboidal veya yuvarlak) benzeyip benzemediğine bakıldı.
 - ✓ Eğer geometrik şekli varsa bir sonraki aşamaya geçildi.
 - ✓ Eğer herhangi geometrik şekle sahip değilse “cell counter” penceresinde “TİP 1” olarak işaretlendi. Yani bir fungiform papilla olarak değil amorf papilla olarak kaydedildi. “TİP 1-4” bölümlerine tıklanması ve sonraki basamaklar; araştıracının tüm aday papillaların yerlerinin belirlenmesi, kategorilenmesi ve bazılarının reddedilmesinde hangi kurallara uyulması gerektiğinin bilinmesini sağlar.
- Renk
 - ✓ %50 yakınlştırmada dil üzerinde herhangi bir renk değişimi olup olmadığına bakıldı. Eğer yoksa renk, belirleyici bir faktör olarak kullanılmadan boyut olarak incelenmesi için bir sonraki basamağa geçildi.
 - ✓ Aday papillanın, çevresinden daha açık renkte olup olmadığına bakıldı. Eğer papillanın herhangi bir kısmı pembe veya lekeli parlak bir görünümdeyse boyut olarak incelenmesi için bir sonraki basamağa geçildi.
 - ✓ Eğer aday papilla maviyse ve etrafından daha açık renkteyse cell counter kısmında “TİP 2” işaretlendi. Fungiform papilla olarak alınmadı.
- Boyut
 - ✓ Kopya B kullanılarak aday papillanın sınırları yakınlştırıldı.
 - ✓ Aday papillanın en uzun sınırı ölçüldü. ”Analyze” penceresine ve daha sonra da “Measure” penceresine tıklandı. Eğer ölçülen mesafe 0,5 mm veya daha uzunsa diğer basamağa geçildi.
 - ✓ Eğer ölçülen mesafe 0.499 mm veya daha az ise bir kez daha ölçüm yapıldı. Eğer hala 0.499 mm veya daha azsa kopya A

üzerinde “TİP 3” olarak işaretlendi. Fungiform papilla olarak alınmadı.

- Gömülme

- ✓ Kopya A kullanılarak, aday papillanın dilin geri kalanından yüksekte olup olmadığı araştırıldı. Eğer papilla bir yarığın içindeyse, yarıktaki diğer yapılardan yüksekte olup olmadığı karşılaştırıldı. Papilla, etrafındaki yapılardan daha alçaktaysa “TİP 4” olarak kabul edildi. Fungiform papilla değildir denildi.
- ✓ Eğer aday papilla etrafındaki yapıdan daha alçakta değilse “TİP 5” olarak kabul edildi. Fungiform papilla olduğuna karar verildi. Fungiform papilla sayısı “TİP 5” total sayısı olarak belirlendi. “Cell Counter” kısmındaki veriler kaydedilmeden kopyalar kapatılmadı.

- Kopya A'nın Kaydedilmesi

- ✓ Ham fungiform papilla sayısı bir deftere not edildi.
- ✓ “Cell counter” penceresinde “Export image” alt başlığına tıklandı ve kaydedildi. Bu bizim, kopya A`yı herhangi bir zamanda açtığımız zaman TİP 1-5`e kaydedilen verileri saklı tutmamıza imkan verdi. Ham papilla sayısı olarak kaydedilmedi.

- Kalite Kontrol

- ✓ Her fotoğraf iki araştırmacı tarafından sayıldı ve karşılaştırıldı.
- ✓ Aradaki fark %10`dan daha fazla olduğunda iki araştırmacı tarafından tekrar sayım yapıldı ve görüş birliğine varıldı. Eğer görüş birliği sağlanamamışsa bir ara verildi. Daha sonra fungiform papilla sayısı tekrardan sayıldı. Hala fikir birliği sağlanamamışsa üçüncü bir araştırmacı dahil edildi. Fotoğraf ona gösterilerek yeniden sayması istendi.

5.2.5. Denver Papilla Protokolü Kullanmak İçin Gözlemcilerin Eğitimi

İki gözlemci her bir fotoğrafı, aynı kriterleri kullanarak, önce tek başına daha sonra doğruluğundan emin olmak için birbirlerine danışarak skorladı. İki araştırmacı arasındaki sayı farkı %10 ve daha az olduğunda kabul edilebilir bir fark olarak alındı. 15 adet çalışma fotoğrafı seçildi. Net olmayan ve sayılamayan fotoğraflar yerine yenileri seçildi. İlk olarak her araştırmacı bir fotoğrafı birkaç kez skorladı. Doğru sonuçlara ulaşana kadar bu işlem tekrarlandı.

5.2.6. İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Spearman testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında Mann Whitney U testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi, değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

6. BULGULAR

6.1. Grupların Yaş Ve Cinsiyete Göre dağılımı

Tablo 7’de kontrol, hipodonti ve hiperdonti gruplarının yaş ve cinsiyete göre sayılarının, standart sapmalarının ve yüzdelerinin dağılımı görülmektedir.

Tablo 7: Kontrol, hipodonti ve hiperdonti gruplarının yaş ve cinsiyete göre dağılımları

	Kontrol		Hipodonti		Hiperdonti		p
	Grubu n:52		Grubu n:52		Grubu n:52		
Yaş	8,15±1,38		9,88±1,78		9,29±2,03		0,0001
Yaş Grubu	6-9 Yaş	43 82,69%	25 48,08%	32 61,54%			
	10-13 Yaş	9 17,31%	27 51,92%	20 38,46%			0,001*
Cinsiyet	Erkek	26 50,00%	19 36,54%	36 69,23%			
	Kız	26 50,00%	33 63,46%	16 30,77%			0,004

Tek Yönlü Varyans Analizi * Ki Kare testi

Kontrol, hipodonti ve hiperdonti gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,0001$). Kontrol grubunun yaş ortalamaları hipodonti ve hiperdonti gruplarının yaş ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,003$, $p=0,0001$), hipodonti ve hiperdonti gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,195$). (Tablo 8)

Tablo 8: Grupların Kendi Aralarında Yaşa Göre Karşılaştırılması

Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi	Yaş
Kontrol Grubu / Hipodonti Grubu	0,0001
Kontrol Grubu / Hiperdonti Grubu	0,003
Hipodonti Grubu / Hiperdonti Grubu	0,195

Kontrol, hipodonti ve hiperdonti gruplarının cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,004$). Hiperdonti grubundaki kız hasta sayısı hipodonti ve kontrol gruplarından istatistiksel olarak düşük bulunmuştur.

Grupları dişlenme dönemlerine göre erken ve geç olarak iki gruba ayırdığımız zaman (6-9 yaş erken karışık dişlenme, 10-13 geç karışık dişlenme dönemleri) kontrol, hipodonti ve hiperdonti gruplarının dişlenme dönemlerine göre aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,001$). Kontrol grubunda 10-13 yaş grubu varlığı hipodonti ve hiperdonti gruplarından istatistiksel olarak düşük bulunmuştur.(Tablo 8)

6.2. Gözlemciler Arası Uyumun Değerlendirilmesi

Çalışmamızda Denver Papilla Protokolü` ne uygun olacak şekilde iki araştırmacı tarafından fungiform papilla sayımı gerçekleştirilmiştir. Gözlemcilerin kalibrasyonunu takiben gözlemciler arasındaki uyumun istatistiksel olarak incelenmesi Tablo 9 ve Tablo 10`da görülmektedir.

Tablo 9: Gözlemciler arası fungiform papilla sayısı korelasyon uyumu

	Sınıf içi Korelasyon Katsayısı	%95 GA	
		Alt Sınır	Üst Sınır
Kontrol Grubu	0,987	0,977	0,992
Hipodonti Grubu	0,989	0,980	0,994
Hiperdonti Grubu	0,988	0,978	0,993
Tüm Grup	0,988	0,984	0,991

Gözlemciler arası fungiform papilla sayısı ölçümlerinin uyumunu belirlemek için sınıf içi korelasyon katsayısına bakılmıştır. Kontrol grubu için sınıf içi korelasyon katsayısı 0,987 (0,977-0,992), hipodonti grubu için sınıf içi korelasyon katsayısı 0,989 (0,980-0,994), hiperdonti grubu için sınıf içi korelasyon katsayısı 0,988 (0,978-0,993), tüm çalışma grubu için sınıf içi korelasyon katsayısı 0,988 (0,984-0,991) bulunmuştur.

Tablo 10: Gözlemciler arası standart sapmaların uyumu

	Gözlemci 1	Gözlemci 2	P	
Kontrol Grubu	29,12±9,94	29,12±9,7	0,999	
Hipodonti Grubu	23,27±8,69	23±8,31	0,284	
Hiperdonti Grubu	26,75±8,34	27,15±8,04	0,115	
FP Sayısı	Tüm Grup	26,38±9,27	26,42±9,03	0,777

Eşlendirilmiş t testi

Kontrol Grubunun Gözlemci 1 ve Gözlemci 2'nin papil sayısı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,999).

Hipodonti grubunun Gözlemci 1 ve Gözlemci 2'nin papil sayısı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,284$).

Hiperdonti grubunun Gözlemci 1 ve Gözlemci 2'nin papil sayısı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,115$).

Tüm çalışma grubunun Gözlemci 1 ve Gözlemci 2'nin papil sayısı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,777$).

6.3. Yaş Ve Cinsiyete Göre Fungiform Papilla Sayılarının Değerlendirilmesi

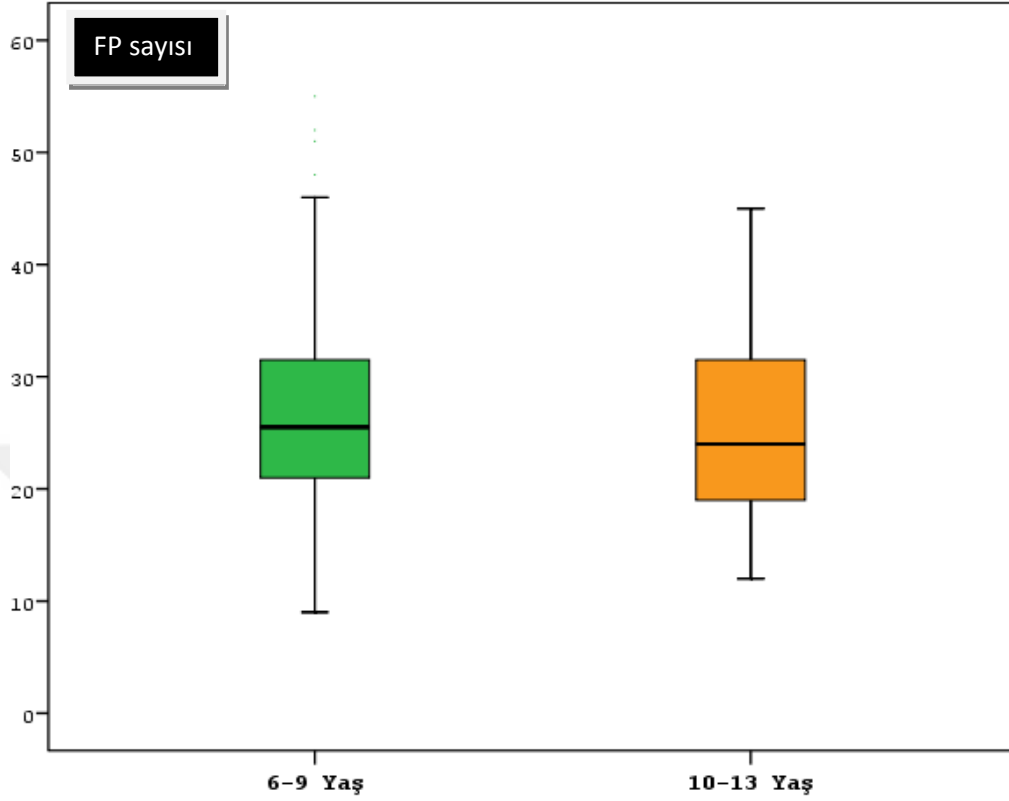
İki ayrı gözlemcinin değerlendirmesinin uyumu için sınıf içi korelasyon testi ve eşlendirilmiş t testi yapılması sonucu arada fark bulunmadığının istatistiksel değerlendirme ile tespit edilmesini takiben fungiform papilla sayısı, asıl çalışmayı yapan gözlemcinin verileri baz alınarak istatistiksel inceleme yapılmıştır.

Tablo 11'de tüm grupların dişlenme dönemlerine göre fungiform papilla sayılarının ortalaması, standart sapması ve p değeri görülmektedir.

Tablo 11: Dişlenme dönemine göre fungiform papilla sayısı ortalamaları

	6-9 Yaş n:100	10-13 Yaş n:56	p
FP Sayısı	26,94±9,28	25,5±8,55	0,341
Bağımsız t testi			

6-9 Yaş ve 10-13 Yaş hastaların fungiform papilla sayısı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,341$). (Şekil 16)



Şekil 16: Dişlenme dönemlerinin fungiform papilla sayılarıyla olan ilişkisi

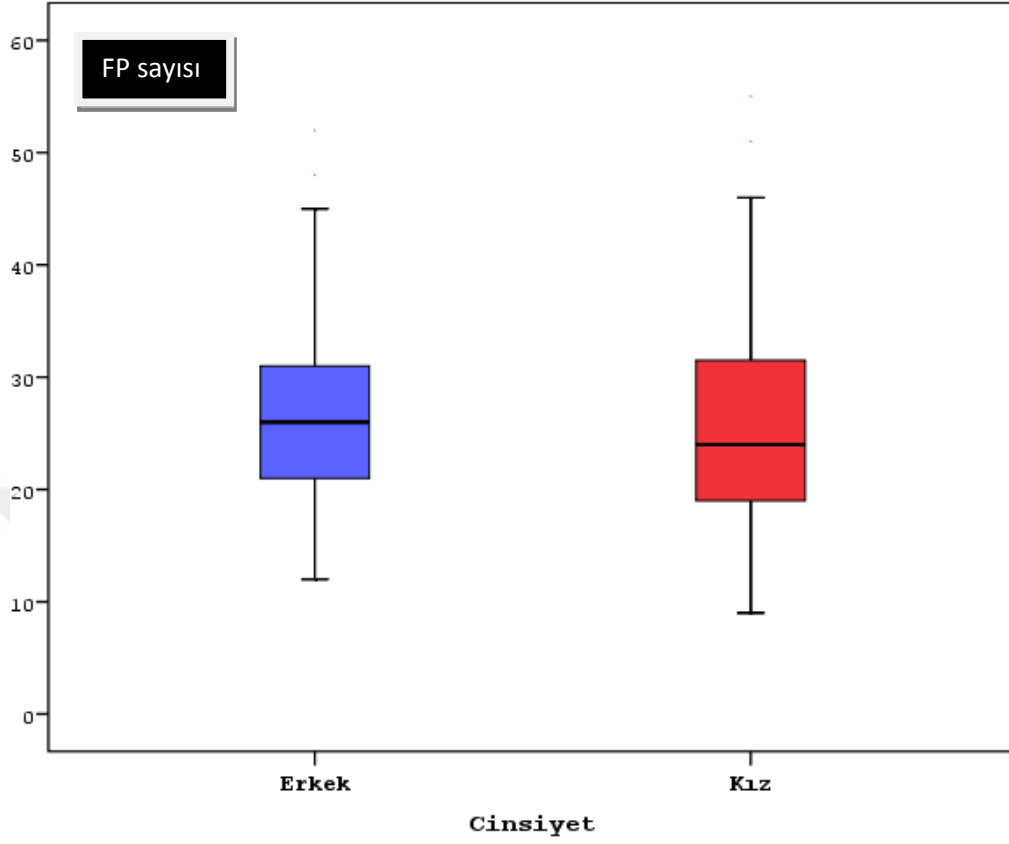
Tablo 12` de tüm grupların cinsiyete göre fungiform papilla sayılarının ortalaması, standart sapması ve p değeri görülmektedir.

Tablo 12: Cinsiyete göre fungiform papilla sayısı ortalamaları

	Erkek n:81	Kız n:75	p
FP Sayısı	26,94±8,47	25,87±9,62	0,461

Bağımsız t testi

Kız ve erkek hastaların fungiform papilla sayısı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,461$). (Şekil 17)



Şekil 17: Fungiform papilla sayısının cinsiyete göre dağılımı

6.4. Gruplara Göre fungiform papilla Sayısının Değerlendirilmesi

Tablo 13` te kontrol, hipodonti ve hiperdonti gruplarının fungiform papilla sayılarının ortalaması, standart sapması ve p değeri görülmektedir.

Tablo 13: Kontrol, hipodonti ve hiperdonti grupları ve fungiform papilla sayısı ortalamaları

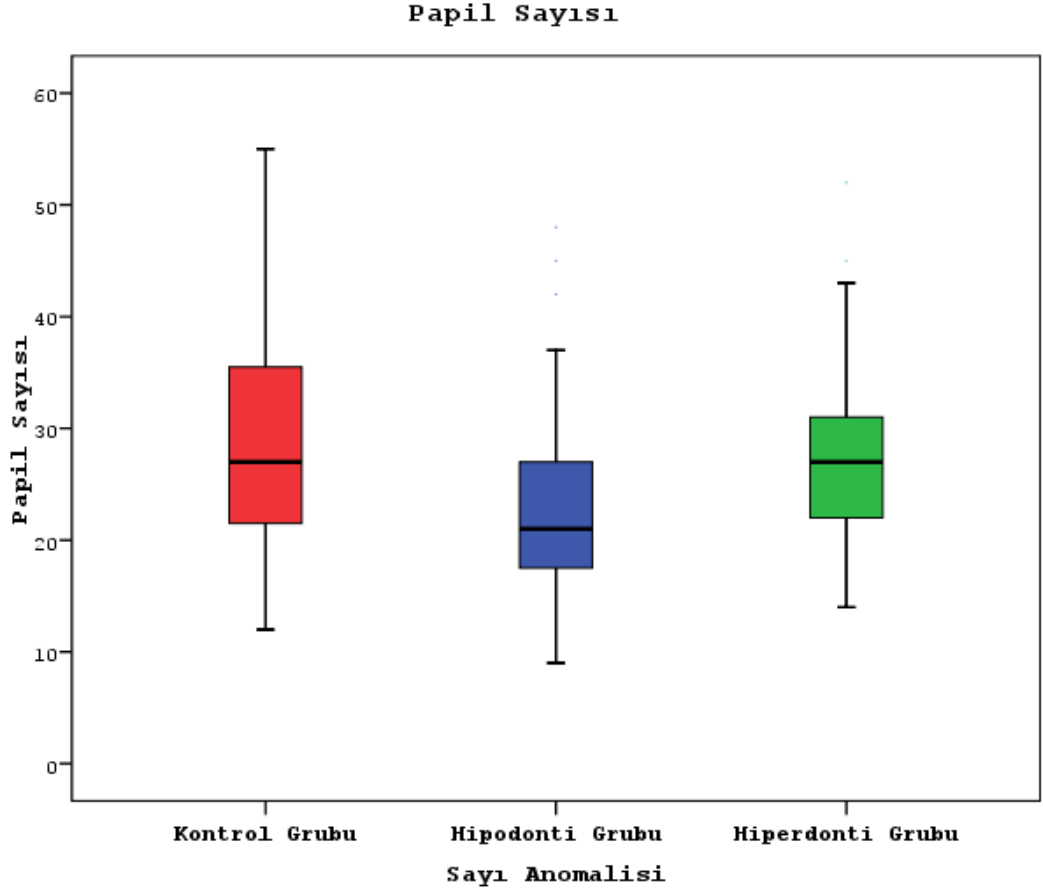
	Kontrol	Hipodonti	Hiperdonti	P
	Grubu n:52	Grubu n:52	Grubu n:52	
FP Sayısı	29,12±9,7	23±8,31	27,15±8,04	0,002

Tek Yönlü Varyans Analizi

Tablo 13` te kontrol, hipodonti ve hiperdonti gruplarının fungiform papilla sayısı ortalamaları görülmektedir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,002$). Hipodonti grubunun fungiform papilla sayısı ortalamaları kontrol ve hiperdonti gruplarının fungiform papilla sayısı ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,001$ $p=0,043$), kontrol ve hiperdonti gruplarının fungiform papilla sayısı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,486$).

Tablo 14: Gruplar arası fungiform papilla sayılarının Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi

	p
Kontrol Grubu / Hipodonti Grubu	0,001
Kontrol Grubu / Hiperdonti Grubu	0,486
Hipodonti Grubu / Hiperdonti Grubu	0,043



Şekil 18: Kontrol, hipodonti ve hiperdonti grupları ve fungiform papilla sayısı dağılımları

6.5. Hiperdonti Grubunun Kendi İçinde Değerlendirilmesi

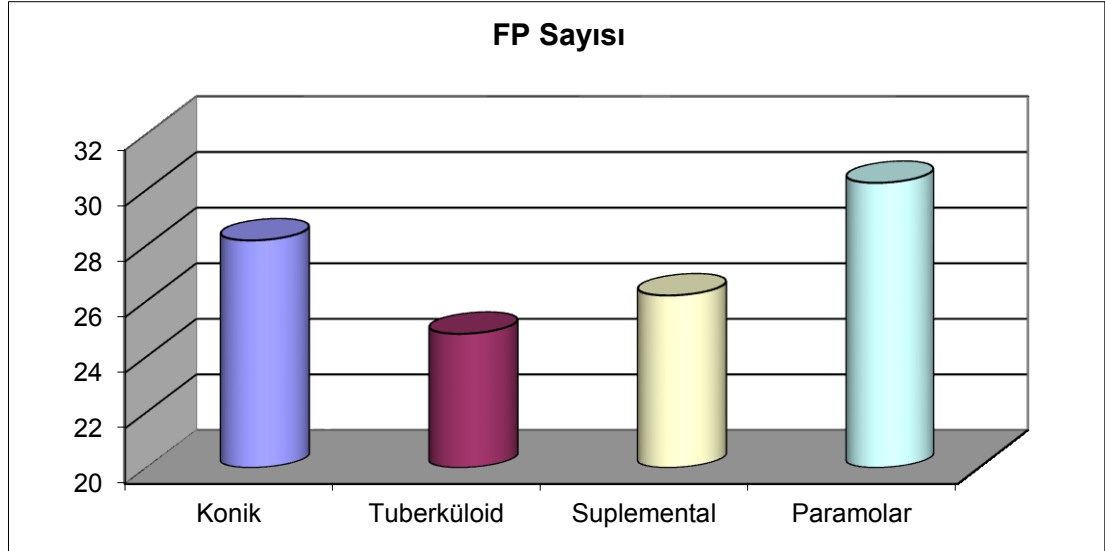
Hiperdonti grubundaki hastaların toplam 74 artı dişi tespit edilmiştir. Hiperdonti grubunda 36 adet konik diş (%48) sonra sırasıyla 20 adet tüberküloid (%27) , 7 adet suplemental (%10) ve 11 adet paramolar (%14) diş bulunmaktadır. Tablo 15` te hiperdonti hastalarının artı diş tiplerinin dağılımı ile papil sayılarının ortalaması, standart sapması ve p değeri gösterilmiştir.

Tablo 15: Hiperdonti tiplerine göre fungiform papilla sayısı ortalamaları

Tip	N	FP Sayısı
Konik	28	28,18±8,25
Tuberküloid	17	24,82±6,94
Suplemental	5	26,2±9,09
Paramolar	4	30,25±8,62
p		0,464

Tek Yönlü Varyans Analizi

Hiperdonti grubunun diş tiplerine göre papil sayı ortalamalarına bakıldığında en yüksek paramolar dişli hastalarda daha sonra konik, süplemental ve en az tüberküloid tipte fungiform papilla sayısı tespit edilmesine rağmen konik, tüberküloid, süplemental ve paramolar gruplarının papil sayısı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,464$). (Şekil 19)



Şekil 19: Hiperdonti tiplerine göre fungiform papilla sayısı dağılımı

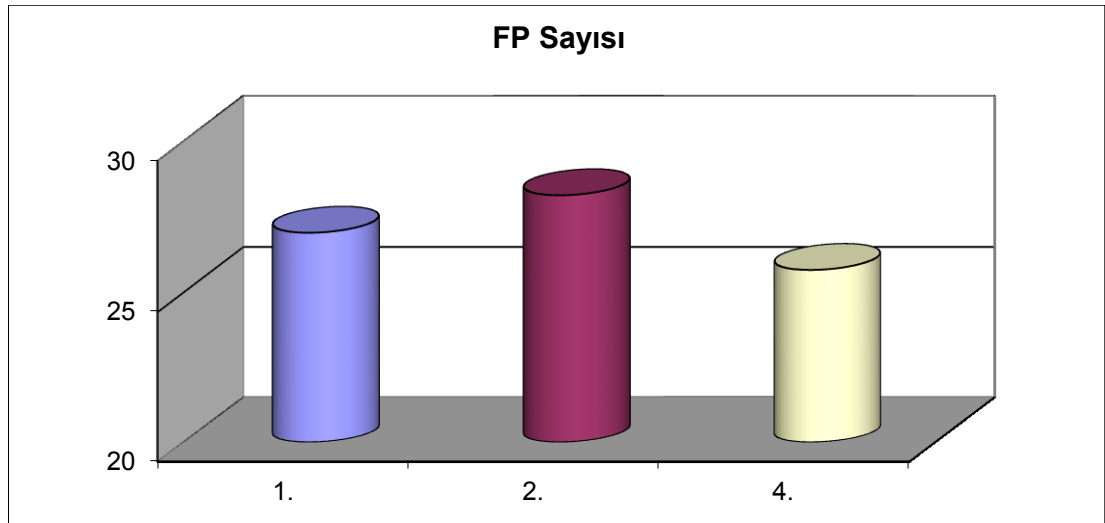
Hiperdonti hastalarının %79'unda tek diş, %17'sinde çift diş ve %4'ünde ikiden fazla diş tespit edilmiştir. Tablo 16` da diş sayılarına göre saptanan fungiform papilla sayısı ortalaması, standart sapması ve p değeri gözlenmektedir.

Tablo 16: Hiperdonti grubunda artı diş sayısı ve fungiform papilla ortalaması

Toplam	N	Papil Sayısı
Tek Diş	41	26,98±8,4
Çift Diş	9	28,22±6,61
Çok Diş	4	25,75±6,65
p		0,862

Tek Yönlü Varyans Analizi

Hiperdonti grubunun tek diş, çift diş ve çok diş gruplarının papil sayısı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,862).(Şekil 20).



Şekil 20: Artı diş sayılarına göre fungiform papilla sayısı dağılımı

6.6. Hipodonti Grubunun Kendi İçinde Değerlendirilmesi

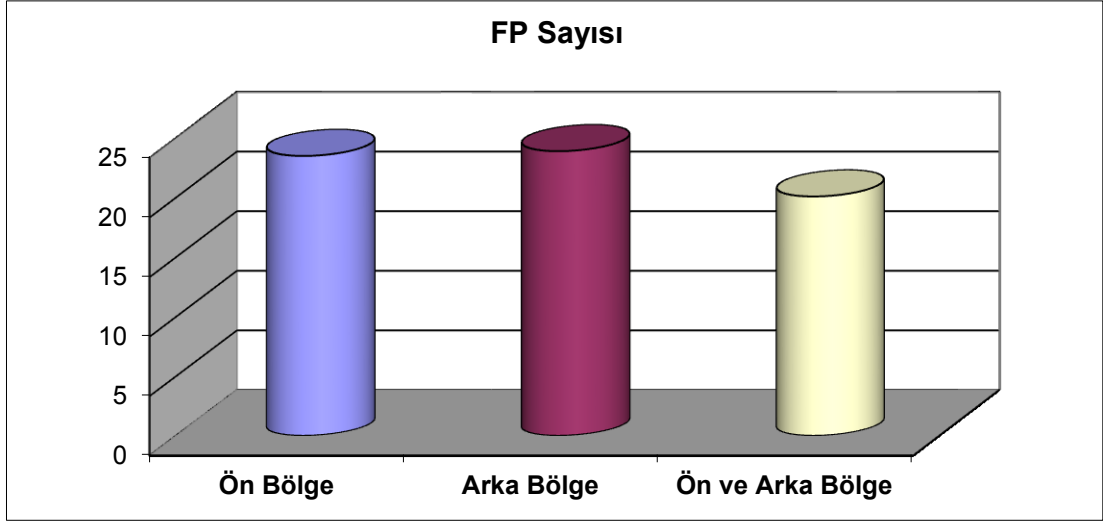
Çalışmamıza katılan 52 hipodontili çocukta toplamda 190 adet germ eksikliği bulundu. Bu çocukların germ eksikliğinin bölgelere göre dağılımına baktığımızda 22'sinde sadece ön bölgede (% 42), 20'sinde sadece arka bölgede (%38), 10'un da ise hem ön hem de arka bölgede (%20) germ eksikliği tespit edildi. Tablo 17` de germ eksikliğinin bulunduğu yerler ve fungiform papilla sayılarının ortalaması, standart sapması ve p değeri gösterilmiştir.

Tablo 17: Germ eksikliği lokasyonu ve fungiform papilla sayısı ortalamaları

Tip	N	FP Sayısı
Ön Bölge	22	23,5±8,38
Arka Bölge	20	23,9±8,55
Ön ve Arka Bölge	10	20,1±7,82
p		0,473

Tek Yönlü Varyans Analizi

Hipodonti grubunun ön, arka, ön ve arka bölge gruplarının papil sayısı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,473$). (Şekil 21). Ancak en az papil sayısı hem ön hem de arka bölgede diş eksikliği bulunan hastalarda görülmüştür.



Şekil 21: Hipodonti grubunun ön, arka, ön ve arka bölge gruplarının papil sayısı dağılımı

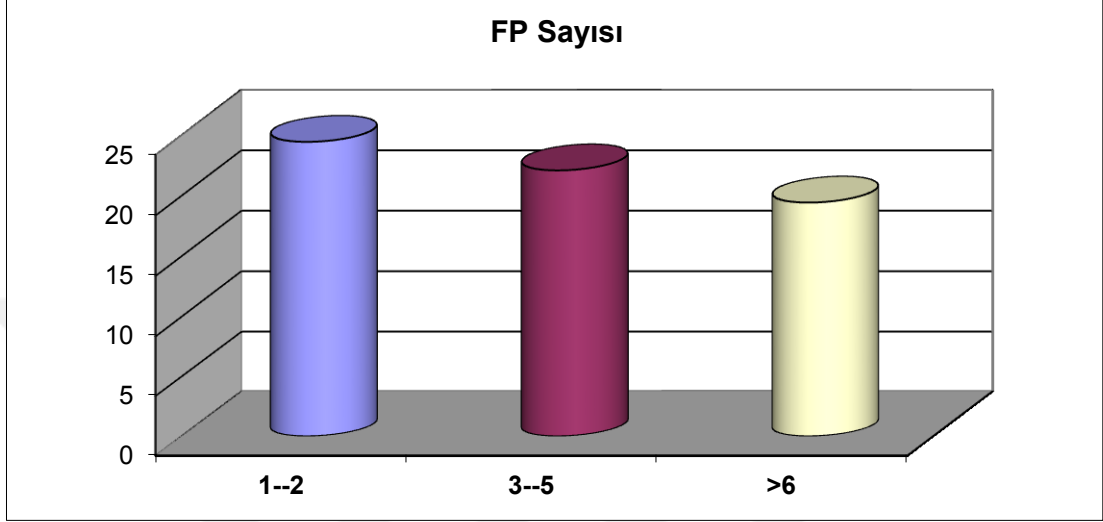
190 adet germ eksikliğinin 101 tanesi hem ön hem de arka bölgede (%53), 79 tanesi ön bölge (%42), 10 tanesi ise sadece arka bölgede (%5) tespit edilmiştir. Hipodonti grubunda germ eksikliği sayısı arttıkça fungiform papilla sayısında azalma olduğu bulunmuştur. Tablo 18` de germ eksikliği sayısı ile fungiform papilla sayılarının ortalaması, standart sapması ve p değeri gösterilmiştir.

Tablo 18: Germ eksikliği sayısı ve fungiform papilla sayısı ortalaması

Toplam	N	FP Sayısı
1—2 adet	32	24,47±8,53
3—5 adet	9	22,11±7,51
6`dan çok	11	19,45±7,72
p		0,214

Tek Yönlü Varyans Analizi

Hipodonti grubunun, 1-2 adet, 3-5 adet ve 6`dan fazla sayıda germ eksikliği bulunan gruplarının, germ eksikliği sayısı ve papil sayısı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,214$). (Şekil 22)



Şekil 22: 1-2 adet, 3-5 adet ve 6`dan fazla sayıda germ eksikliği bulunan grupları ve papil sayısı dağılımı

7. TARTIŞMA

Çalışmamıza, herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan, hiperdonti ve hipodontisi olan çocuk hastalar klinik ve radyografik muayeneler sonucu tespit edilerek dahil edilmiştir. Hipodonti vakaları, hastanın çürük veya başka bir dişsel problemi yoksa, sıklıkla diş sürmesinde gecikme şikayetiyle başvuran hastalar arasından tespit edilmektedir. Bu durumun dışındaki hastalardaki germ eksikliği, başka sebeplerle alınan radyograflarla tespit edilmektedir.

Hiperdonti vakalarında ise eğer artı diş sürmüş ve ağız içinde görülüyorsa veya sürme gecikmesi varsa aile kliniğe belli bir şikayetle başvurur ve ardından bu durum radyograflarla kesinleştirilir. Gömülü ve herhangi bir belirti vermeyen artı dişler ise rutin radyograflar sonucunda tesadüfen tespit edilmektedir.

Diş sayı anomalilerin tespitinde panoramik radyograflar, düşük doz radyasyon kullanılarak geniş bir bölgenin gözlemlenebilmesi ve radyografin elde edilme süresinin az olması gibi özellikleri nedeniyle çocuklarda rutinde kullanılmaktadır.

Çalışmamızda olduğu gibi dişsel anomalilerin tespitinde panoramik radyografların kullanıldığı çalışmalar mevcuttur. Sümer ve arkadaşlarının yapmış olduğu, 6-13 yaş aralığındaki 285 erkek 255 kız çocuğunun diş anomalilerinin tespiti için panoramik radyograflar kullanılmıştır. Bu çalışmada konjenital diş eksikliği görülen 29 çocuk, artı diş görülen 23 çocuk bulunmuştur (Sümer ve ark., 2004).

Ülkemizde yapılan ve dental anomali sıklığını gösteren başka bir çalışmada, çalışmaya katılan toplam 2025 hastanın 96'sında en az bir dental anomali bulunmuştur. Dişsel anomaliler arasında en sık gözlenen anomali hipodonti olarak bulunmuştur (%1.77). Hiperdonti görülme sıklığı ise % 0,79 olarak bulunmuştur. dental anomalilerin tespiti için yine çalışmamızda olduğu gibi klinik muayene ve panoramik radyograflar kullanılmıştır (Aren ve ark., 2015).

Hiperdonti ve hipodontinin kız ve erkekte görülme sıklığı üzerine birçok çalışma yapılmıştır.

Ülkemizde hiperdodontinin cinsiyete göre dağılımını inceleyen çalışmalardan biri, hiperdonti teşhisi konulmuş, 83`ü erkek ve 58` i kız olan toplamda 141 hasta incelenerek yapılan çalışmadır. Bu çalışmada erkek kız oranı 1,4 : 1 olarak bulunmuştur (Demiriz ve ark., 2015).

Geniş bir kitle üzerinde, Kuzey Hindistan`da yapılan ve 4750 hastanın katıldığı prevelans çalışmasında ise 798 hastada artı diş olduğu tespit edilmiştir. Bunlardan 425`i erkek, 373`ü kızdır ve erkek kız oranına bakıldığında 1,13 : 1 olduğu bulunmuştur (Patil ve ark., 2014).

Bölümümüzde yapılan doktora tezi çalışmasında artı diş teşhisi konan 139 erkek ve 71 kız hastada hiperdonti prevelansı, erkek kız olarak oranlandığında 1,95:1 olarak bulunarak bu konuda yapılmış diğer çalışmaları desteklemektedir (Pekel, 2016).

Hipodontinin cinsiyet açısından prevelansı değerlendirildiğinde, Hobkirk ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada süt dentisyonda cinsiyet açısından herhangi bir fark bulamamışlardır (Hobkirk ve ark., 1994). Muller ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada daimi dentisyonda germ eksikliği görülme sıklığı kızlarda daha çok bulunmuştur (Muller ve ark., 1970).

Primozić ve arkadaşlarının yapmış oldukları prevelans çalışmasında cinsiyete göre hipodonti görülme sıklığı, kız erkek olarak oranlandığında 1,5:1 olarak bulunmuştur (Primozić ve ark. 2012).

Hipodontinin cinsiyete göre prevelansını inceleyen bir başka çalışma ise Brook ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmadır. Süt dentisyonda hipodonti görülme sıklığında cinsiyet açısından herhangi bir farklılık gözlememişlerdir. Daimi dentisyonda ise hipodonti, kızlarda erkeklere göre 1,5:1 oranında daha fazla görülmüştür (Brook ve ark., 2014).

Hipodonti ve hiperdonti vakaları diş boyutları açısından birçok çalışmayla incelenmiştir. Brook ve arkadaşları bu konuda birçok çalışma yapmıştır ve bu çalışmalar incelendiğinde hipodonti vakalarında diş boyutlarının normal popülasyona göre küçük olduğunu, bununla birlikte hiperdonti vakalarında ise bu duruma ters olarak, diş boyutlarında normal popülasyona göre artış olduğunu öne sürmüştür (Brook 1984; Brook ve ark. 2002; 2009; 2014). Bölümümüzde gerçekleşen uzmanlık tezi çalışmasında, hipodonti vakalarında maksiller kesici diş boyutlarında normal popülasyona göre azalma olduğu bulunmuştur. Kızlarda erkeklerden daha fazla miktarda bir boyut azalması görülmüştür. Hiperdonti vakalarında ise, diş boyutunda artış görülmüştür ve bu boyut artışının erkeklerde daha fazla olduğu bulunmuştur (Uluakay, 2016).

Çalışmamızda kontrol, hipodonti ve hiperdonti gruplarını cinsiyet açısından incelediğimizde, literatürlerle aynı olarak, hiperdonti grubundaki erkek hasta varlığını, hipodonti ve kontrol gruplarından anlamlı derecede yüksek bulduk. Hipodonti grubunda ise kız hasta varlığı diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulundu.

Fungiform papilla sayısını belirlemek için çeşitli yöntemler kullanılmıştır. İlk olarak Miller ve arkadaşları tarafından tavşan dili ve kadavra üzerinde papilla sayılmıştır (Miller ve ark., 1988). İnsanda yapılan ve fungiform papilla sayan çalışmalar ise dili gıda boyası ile boyayarak ve videomikroskop ile görüntü alınarak başlamıştır. Daha sonra pratik ve kısa zaman alan yöntem arayışlarına girilmiştir. Bu amaçla videomikroskop yerine dijital kamera kullanılmıştır. Son yıllarda bilgisayar yazılımları ve istatistiksel analizler kullanılarak fungiform papilla sayısı belirlenmeye çalışılmaktadır. Çeşitli lazer mikroskoplar kullanarak da fungiform papilla sayan araştırmacılar vardır.

Biz, çalışmamızda çocuklarda kullanım kolaylığı olan, çok fazla zaman almayan, dilin ve başın hareketini diğer yöntemlere göre en iyi tolere eden, en az maliyet gerektiren, literatür taramasında son yapılan araştırmalarla en çok desteklenen ve kullanılan yöntem olması sebebiyle, Nussle ve arkadaşlarının geliştirdikleri Denver Papilla Protokolü`nü (DPP) kullandık.

Çalışmamız fungiform papilla sayısının belirlenmesi, literatürde güncel olarak kullanılan Denver Papilla Protokolü'nün tüm basamaklarına uygun olarak yapılmıştır. Bu yöntemin amacı öncelikli olarak gözlemciler arası uyumu sağlamak için ikili anahtar planını (dichotomous key) kullanarak, fungiform papillanın karakteristiğini tanımlamaktır. Bu protokol özellikle son 20 yıldır fungiform papillaları kullanan, tatla ilgili çalışmaların ihtiyaçlarını karşılamaktadır. Fungiform papilla yoğunluğu çok uzun yıllardır Miller & Ready'nin 1990 yılında yapmış oldukları çalışmaya bağlı kalınarak, fungiform papillanın morfolojisi; yuvarlak, daha parlak, geniş ve yüksek olmasına göre karakterize edilerek analiz ediliyordu.

FP yoğunluğunun belirlenmesi, özellikle küçük boyutlu örneklerle incelendiğinde yüksek değişkenler içerir. Bu yüzden tadı algılamada fungiform papillanın sayısının rolü, kişiden kişiye göre değişen sonuçlara neden olabileceği düşünülmüştür. Fungiform papilla yoğunluğunun belirlenmesindeki bu öznellik, aynı dil görüntüsünden farklı sonuçlar çıkmasına neden olabilmektedir. Daha nesnel olarak fungiform papilla yoğunluğunu belirlemek için bu protokolde ikili anahtar kullanılmıştır. Görüntü üzerinden fungiform papilla skorlanması iki ayrı gözlemci tarafından yapılmıştır. Bu metodun amacı tat ve beslenme üzerine çalışan araştırmacıların, fungiform papilla sayısının belirlenmesinde standart bir yol oluşturmasına yardım etmektir.

Dili mavi gıda boyası ile boyayarak görüntü alabilmek için öncelikle çocuklardan dilini dışarı çıkarması ve alt ve üst çene arasında sabitlenmesi istendi. Dil üzeri havlu kağıt ile kurutuldu. Steril bir pamuk pelet veya aplikatörle mavi gıda boyası (Brillant Blue FCF), dilin 1\3'lük anterior kısmına uygulandı. Orta hattın sol tarafına çapı 2,5 cm olan filtre kağıt yerleştirildi. Bu filtre kağıdın ortasında çapı 10 mm olan bir açıklık oluşturulmuştu. Dile paralel bir şekilde alınan görüntüler bilgisayara aktarıldı ve Image J programında açıldı. Filtre kağıdın ortasındaki 0,785 cm² alanda bulunan papillalardan fungiform papilla olanlar belirlenerek iki ayrı gözlemci tarafından skorlandı. Eğer iki ayrı gözlemcinin skorları arasında %10'dan fazla bir fark yoksa skorların ortalamaları alındı. Eğer fark varsa ve görüş birliği sağlanırsa fungiform papillalar 3. gözlemci tarafından yeniden sayıldı (Nuessle ve ark., 2015).

DPP oluşturulmadan önce fungiform papilla sayısını belirlemek için ilk olarak, boyanan dil üzerinden videomikroskop ile görüntü alma yöntemi kullanılmıştır (Miller ve ark., 1990).

Videomikroskopla fungiform papilla sayısı belirleme yöntemi çalışmamızda tercih edilmedi. Çünkü bu yöntemde, dil kurutulup boyandıktan sonra, boyalı dile ait görüntülerin elde edilmesi ortalama 30-60 dakika sürmektedir. Bizim kullandığımız protokolda olduğu gibi dijital fotoğrafıma tercih edildiğinde ise bu süre yaklaşık 5-10 dakika kadar sürmektedir. Ayrıca videomikroskop tekniğinde, papillaların görüntüsü alınmaya çalışılırken hastanın başının bir yastıkla sabitlenmesi ve dilin ve başın hareketinin engellenmesi gerekmektedir. Bu durum çalışmamamıza dahil ettiğimiz yaş grubu için oldukça sıkıntı yaratmakta, görüntülerin netliği etkilenmektedir.

Videomikroskopun dezavantajları ve maliyeti nedeniyle yeni yöntem arayışlarına girilmiştir. Shahbake ve arkadaşlarının belirlemiş oldukları fungiform papilla sayma tekniğinde, görüntülerin elde edilmesinde ilk kez videomikroskop yerine dijital kamera kullanımı tercih edilmiştir. Dijital kamera ile görüntünün elde edilme süresi azalmış, kalitesi artmıştır (Shahbake ve ark., 2005).

Günümüzde fungiform papilla sayımının çok daha hızlı yapılması için yeni arayışlara girilmiştir. Çeşitli bilgisayar sistemleri kullanılarak, istatistiksel olarak veya çeşitli yazılım sistemleriyle fungiform papilla sayısını belirlemeye yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Fakat doğru sayıyı verip vermediğinin kesinleşmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (Valencia ve ark., 2016; Sanyal ve ark.,2016). Fungiform papilla sayısını belirlemede güncel yöntemlerden biri de konfokal lazer tarama mikroskopunun kullanımıdır. Bu yöntemle tat papillası içindeki tat tomurcuklarının sayısı da belirlenebilmektedir. Çok pahalı olması ve kullanımı için mikroskobu çok iyi bilen bir uzman gerektirmesi dezavantajları arasındadır (Saito ve ark., 2016).

Çalışmamız çocuklarda, fungiform papilla sayısını araştıran ve DPP'yi kullanan literatürdeki birkaç çalışmadan biridir.

Çalışmamıza katılan hastaların yaş grubuyla aynı olan ve dili boyayarak fungiform papilla sayısını tespit eden bir diğer çalışma Shahbake ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmadır. Yaşları 8-9 arasında değişen çocuklarda dili boyamak için, bizim çalışmamızda da kullandığımız mavi gıda boyası (Brillant Blue FCF133) ile çocukların dillerini boyayarak dijital kamera ile fotoğraflarını almışlardır. Bu fotoğrafları bilgisayara aktararak fungiform papilla sayısını belirlemişlerdir (Shahbake ve ark., 2005).

Çocuklarda yapılan başka bir çalışma ise Jilani ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmadır. 8-11 yaş arası 83 çocuğun dilleri çalışmamızla aynı olarak mavi gıda boyası (Brillant blue FCF133) ile boyanarak fungiform papilla sayısı ile tat algısı arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır (Jilani ve ark., 2017).

Çalışmamızda olduğu gibi DPP'yi baz alarak fungiform papilla sayısı belirleyen başka çalışmalar da vardır. Spinelli ve arkadaşlarının, açık uçlu sorular sorarak kahve tüketenlerin tercihlerinin araştırılmasına yönelik yaptıkları çalışmada, fungiform papilla sayısının belirlenmesinde bu protokol kullanılmıştır. 58'i erkek, 76'sı kadın olan ve yaşları 20-60 arasında değişen toplamda 134 kahve tüketen bireyden kahve içerken aldıkları tadı tarif etmeleri istenmiştir. Kahve içerken hissedilen acı tat ile (PROP kullanılarak) fungiform papilla sayısı, kafein metabolizması ve kahve içme alışkanlıkları arasındaki ilişkiyi sorgulamışlardır (Spinelli ve ark., 2017).

DPP'yi modifiye ederek kullanan çalışmalar da vardır. Dilin mavi gıda boyası ile boyanması, fotoğrafların alınması ve bilgisayara aktararak gözlemciler tarafından sayılmasına sadık kalınarak küçük değişiklikler yapmışlardır. Bunlardan biri Bangcuyo ve arkadaşlarının çalışmasıdır. Lingual dokunma hissine yaş grubu, cinsiyet ve fungiform papilla yoğunluğunun nasıl etki ettiğini incelemişlerdir. Yaşları 18'den 59'a değişen 24 kadın, 24 erkek hastada yaptıkları çalışmada mavi gıda boyasını %0,1'lik konsantrasyonda kullanmışlardır. Bu oran DPP'de %2,7'dir. Boyanmış dil üzerine yerleştirilen filtre kağıdın kesit alanı $0,317 \text{ cm}^2$ olarak belirlemişlerdir ve papillanın en az yarısı, $0,317 \text{ cm}^2$ 'lik alanın içinde kalıyorsa, tek bir fungiform papilla olarak sayılması gerektiğini kabul etmişlerdir. Modifiye edilmiş bu metodun basamakları DPP ile aynı olmakla birlikte DPP'de kullanılan filtre kağıdın kesit alanı $0,785 \text{ cm}^2$ 'dir. Alınan her görüntü iki ayrı gözlemci tarafından, x4

büyütme ile sayılarak fungiform papilla sayısı hesaplanmıştır. DPP ise büyütme oranı x 1.5`tir (Bongcuyo ve Simons., 2017).

Proserpio ve arkadaşları yaptıkları çalışmada DPP`nin farklı bir modifikasyonunu kullanmışlardır. Obez yetişkinlerde azalmış tat cevabı ve artmış yemek neofobisinin karakteristiğini araştıran Proserpio ve arkadaşlarının çalışmasına 55 obez veya normal kilonun üstünde (BMI`ya göre) yetişkin katılmıştır. Fungiform papilla sayısını belirlemek amacıyla mavi gıda boyasıyla boyanan dilin merkezine, dilin ucundan 1-2 cm uzağa olacak şekilde, 7 mm çapında filtre kağıt yerleştirilerek fotoğraf alınmıştır. DPP`de filtre kağıdın yerleşimi orta hattın sağ veya solundadır ve çapı 10 mm`dir. Fotoğraflar bilgisayara aktarılarak en uygun fotoğraf seçilmiş ve üç gözlemci tarafından skorlanmıştır. DPP`de skorlama işlemi için 2 gözlemci vardır (Proserpio ve ark., 2017).

Correa ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada non-invaziv bir metod kullanarak fungiform papilla sayısını bulmak istemişlerdir. Bu amaçla dili boyamadan fungiform papilla sayısını belirleme yolunu seçmişlerdir. Yaşları 20 ile 24 arasında değişen 35 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Üç ayrı fungiform papilla sayısı tespit yöntemini karşılaştırmışlardır. İlkinde dil kurutulmamış ve boyanmamıştır. İkincisinde dil kurutulmuş ve boyanmamıştır. Sonuncusunda ise dil kurutulmuş, boyanmış ve tekrar kurutulmuştur. Üç ayrı yöntem kullanılarak bulunan fungiform papilla sayıları arasında bir fark gözlememişlerdir (Correa ve ark., 2015).

Çalışmamızdan önce, pilot bir çalışma olarak DPP`yi kullandığımız fakat dil boyamadan, non-invaziv olarak yaptığımız çalışmada, çocukların; acı, tatlı, tuzlu ve ekşi tat algılarıyla fungiform papilla sayıları arasında bir ilişki olup olmadığını araştırdık. Yaşları 6 ile 12 arasında değişen toplamda 53 sağlıklı çocuğu (29 kız, 24 erkek) çalışmamıza dahil ettik. Çocukların son bir ayda herhangi antibiyotik kullanmamış olmasına dikkat ettik. Çocuklardan, her tat için iki farklı konsantrasyondaki solüsyonlarla ağızını çalkalamasını istedik. Tuzlu tat için sodyum klorit (2 mg/l, 4 mg/l), tatlı tat için sükröz (12 g /l, 24 g/l), acı tat için kafein (0,27 g/l ve 0,54 gr/l) ve ekşi tat için sitrik asit (0,6 g/l, 1,20 g/l) solüsyonlarını kullandık.

Kullandığımız DPP yöntemiyle her bir mm^2 'ye düşen fungiform papilla yoğunluğunu hesapladık. Etrafındaki dokuyla kıyaslandığında düşük doz ekşi (0,6 g/l sitrik asit), düşük doz acı (0,27 g/l kafein) ve yüksek doz acı (0,54 g/l kafein) solüsyonlarının tat algısıyla fungiform papilla sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulduk. Diğer solüsyonlarla fungiform papilla sayısı arasında anlamlı bir fark bulamadık (Yazıcı ve ark. 2017).

Fungiform papilla sayısını, çalışmamızda olduğu gibi manuel olarak belirlemek yerine, otomatikleştirilmiş bilgisayar sistemleriyle belirlemeye yönelik yöntemler de vardır ve son yıllarda ilgi görmeye başlamıştır. Doğruluğunun ve tutarlılığının kanıtlanması ve yakın gelecekte rutinde kullanılması için daha birçok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

FP sayısını belirlenmesinde otomatikleştirilmiş bilgisayar sistemini ve manuel metodu karşılaştıran Valencia ve arkadaşları, çalışmalarında fungiform papilla sayısını çapraz korelasyon kullanarak belirlemeye çalışmışlardır. 31'i kadın 22'si erkek olmak üzere yaşları 18'den 56'ya değişen 53 kişiyi çalışmalarına dahil etmişlerdir. Bunun için ilk etapta fungiform papilla sayısını, DPP'nin farklı bir modifikasyonunu kullanarak, manuel olarak belirlemişlerdir. Bu amaçla mavi gıda boyasıyla boyanan dil, 1cm^2 'lik gridler kullanılarak kesit alanı belirlenmiştir. Dil boyama ve gridler yalnızca manual sayma için kullanılmış olup, çapraz korelasyon algoritması için bu işlemler gerekmemektedir. Kesit alanı, dil üzeri fotoşopla, eşit karelere ayrılarak belirlenmiştir. Alınan görüntüler bilgisayara aktarılarak tek gözlemci tarafından skorlama yapılmış ve yine tek gözlemci algoritmayı kullanmıştır. Algoritma elle yapılan sayımla karşılaştırılmış ve algoritmayı değerlendirmek için bir istatistiksel analiz kullanılmıştır. Amaçları her iki yöntem kullanılarak belirlenen fungiform papilla sayısını karşılaştırmaktır. Algoritma için en uygun ve ortalama değerlere sahip papillayı seçip çok küçük ve çok büyük papillalardan uzaklaşmışlardır. Manuel ve otomatikleştirilmiş bilgisayar sistemleri yakın sonuçlar vermelerine rağmen bu yöntemin manuel saymanın yerini alabilmesi için çok daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu belirtmişlerdir (Valencia ve ark., 2016).

FP sayısı belirlemede manuel ve otomatikleştirilmiş görüntü analizini karşılaştıran bir diğer çalışma ise Piochi ve arkadaşlarının yapmış oldukları, 133 kişinin katıldığı çalışmadır. Mavi gıda boyasıyla dilin boyanmasını takiben DPP'ye göre fungiform papilla sayımını yapmışlardır ve ANOVA testiyle gözlemciler arası uyumu değerlendirmişlerdir. Otomatik sayımı ise, dijital mikroskopla alınan dil görüntüsünü bilgisayara aktararak siyah bir arka planda beyaz noktalar şeklinde görülen fungiform papillaların tanınmasını sağlayarak yapmışlardır. Tat algısının belirlenmesinde, fungiform papillanın papilla boyutu gibi farklı özelliklerine bakılabildiği için otomatikleştirilmiş sistemi avantajlı bulmuşlardır. Fakat daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu belirtmişlerdir (Piochi ve ark., 2017).

Fungiform papilla sayısını daha hızlı belirlemeye yönelik geliştirilmiş yöntemlerden biri de yeni bir bilgisayar yazılım çeşidi olan TongueSim'dir. Sanyal ve arkadaşları bizim çalışmamızdan farklı olarak fungiform papillayı manuel olarak değil de bilgisayar üzerinden çeşitli istatistiksel yöntemler kullanarak yapmaktadır. Bizimle aynı yöntemle boyanan dil üzerinden alınan fotoğraflardan 9'unu manuel olarak seçip TongueSim "Graphical User Interface"te toplamışlardır (GUI). Sonuçta elde edilen tüm kodları ticari bir bilgisayar programı olan MATLAB'e yazmışlardır [(MATLAB and Statistics Toolbox Release 2013a, The MathWorks, Inc.). (Wang ve Ark. 2103)]. Otomatik olarak görüntü seçmek için ise maviye boyanmış dil ve fungiform papilla etrafındaki sirkuler belirteçler bilgisayar programına tanıtılarak fungiform papilla sayısı skorlanmıştır. Gözlemciler arası farklılıkları en aza indirmek ve fungiform papilla sayısını çok daha hızlı belirlemek amacıyla denenen bu yöntem daha çok çalışmaya ihtiyaç duymaktadır (Sanyal ve ark., 2016).

Çalışmamız literatürde, fungiform papilla sayısı ile diş sayı anomalilerini karşılaştıran bir çalışmadır. Fungiform papilla sayısının tat algısı, BMI, yaş, cinsiyet veya çeşitli alışkanlık ve hastalıklarla ilişkisi araştırılmıştır. Fakat diş sayı anomalileri ve fungiform papilla sayısı arasındaki ilişkiye daha önce hiç bakılmamıştır.

Fungiform papilla sayısı ile ilgili insanda yapılmış çalışmalara baktığımızda; Armstrong ve arkadaşları kronik böbrek hastalığı bulunan 72 çocukta koku ve tat fonksiyonunu araştırmışlardır. Tat algısının azalmasına bağlı olarak iştahsızlık probleminin geliştiğini öne sürmüşlerdir. Bu çalışmadan yola çıkarak, Correa ve arkadaşları renal fonksiyon bozukluğu ve tatsal problemler arasındaki ilişkiyi araştırmış ve tekrar pozitif bir ilişki bulmuştur. Yaşları 5 ile 17 arasında olan 24 hastayı (6 kız, 18 erkek) çalışmaya dahil etmişlerdir ($GFR < 60 \text{ml}\text{min}^{-1}\text{1.73m}^2$). Kontrol grubu olarak ise yaş ve cinsiyetleri hasta grupla aynı olan katılımcılar seçilmiştir ($GFR > 89 \text{ml}\text{min}^{-1}\text{1.73m}^2$). Glomeruler filtrasyon hızının azalmasına bağlı kronik böbrek hastalığı bulunan çocuklarda, tat algısına ek olarak fungiform papilla sayısında da azalma olduğunu göstermişlerdir (Armstrong ve ark., 2010; Correa ve ark., 2015).

Saito ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise kolesteatomu bulunan veya bulunmayan kronik otitis medialis hastalarda tatsal fonksiyon bozuklukları ve fungiform papilla tat tomurcuğu sayısı arasındaki ilişki incelenmiştir. Yaşları 20-83 olan 76 katılımcının bulunduğu çalışma ile konfokal lazer tarama mikroskobu ile fungiform papilla ve içerdikleri tat tomurcuklarını saymışlardır. Bu amaçla dili % 0,5'lik metilen mavisi solusyonu ile boyamışlardır. Otomatik z tarama ile görüntüler elde edilmiştir. Bu çalışmaya göre eğer kronik otitis medialis hastalarda korda timpani sinirinde morfolojik bir hasar oluşmuşsa (kolesteatomlu hastalarda nörotoksik sitokin salınımı sonucu olduğu düşünülmektedir), dilin dorsal yüzeyinde bulunan ve bu sinirle inerve olan fungiform papillaların da morfolojik hasara uğradığını ve sayılarının azaldığını bulmuşlardır (Saito ve ark., 2016).

Yanan ağız sendromu ve ağız kuruluğu ile fungiform papilla yoğunluğu arasındaki ilişkiyi inceleyen Alonso ve arkadaşları, fungiform papilla yoğunluğunu belirleyebilmek için önce hastalara distile su ile gargara yaptırmışlardır. Daha sonra ortasında 6 mm çapında boşluk bulunan filtre kağıdı dilin orta hattının soluna ve $\frac{1}{3}$ 'lük ön kısmına gelecek şekilde yerleştirmişlerdir. Bu şekilde yerleştirilen dil ve filtre kağıdın görüntüleri dijital kamera kullanılarak alınmış, bilgisayara aktarılmış ve tek gözlemci tarafından sayılmıştır. Yaşları ortalama 60 olan 60 katılımcının

bulunduğu çalışmada sağlıklı, yanan ağız sendromlu ve ağız kuruluğu bulunan hastalar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel bir fark bulmamışlardır. Yanan ağız sendromlu hastaların fungiform papilla sayısı ortalamalarına bakıldığında her 19 mm²'de 73, ağız kuruluğu olan hastaların fungiform papilla sayısı ortalamalarına bakıldığında ise her 19 mm²'de 67,5 olarak bulmuşlardır. Bu sonuçlara göre, belli bir kesit alandaki fungiform papilla yoğunluğunu, yanan ağız sendromlu hastalarda, ağız kuruluğu olan hastalardan yüksek bulmuşlardır. Kontrol grubuyla ağız kuruluğu bulunan hastaları fungiform papilla kesit alanındaki fungiform papilla yoğunluğuna göre kıyasladıklarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır (Alonso ve ark., 2011).

Akçiçek ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada Behçet hastalığındaki fungiform papilla sayısı araştırılmıştır. 86 behçet hastalığına sahip birey ve 78 sağlıklı birey üzerinde yapılan çalışmada, bizim çalışmamızda olduğu gibi dil üzeri mavi gıda boyası ile boyanmıştır. Daha sonra ortasındaki açıklığın çapı 10 mm olan rijit, plastik yüzük dil ucunun orta hattının her iki tarafına da yerleştirilmiştir. Dijital kamera ile görüntüler alınıp bilgisayara aktararak skorlama yapılmıştır. Bilgisayar programı olarak çalışmamızda kullandığımız programın farklı bir versiyonu seçilmiştir (Image J 1.43n). Sağ ve sol taraftaki yuvarlaklar ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Bir gözlemci tarafından fungiform papilla skorlaması yapılmıştır. Aynı gözlemci 2 hafta sonra görüntüleri tekrar skorlamıştır. Fungiform papilla sayısının ortalama değerini dilin sol tarafındaki yuvarlakta; hasta grubunda 16, sağlıklı grupta 27 bulmuşlardır. Dilin sağ tarafındaki yuvarlaktaki fungiform papilla sayısının ortalama değerini ise hasta grubunda 16, sağlıklı grupta 27 olarak bulmuşlardır. Bu sonuçlara göre hastalığın erken evresinde fungiform papilla sayısının azaldığını ve bu durumun Behçet hastalığı için klinik bir özellik olabileceğini söylemişlerdir (Akçiçek ve ark., 2015).

Correa ve arkadaşları fungiform papilla sayısındaki değişimi yaşa göre incelemişlerdir. 7-8, 9-10, 11-12 yaş grubundaki çocuklar ve 20-24 yaş aralığındaki yetişkinler üzerinde yapılan ve toplamda 115 katılımcıyı içeren çalışmada fungiform papilla sayısı ve yaş arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre 7-8 yaş grubundaki çocuklarla diğer yaş grubundaki çocuklar arasında fungiform papilla

sayısı bakımından, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen, bu yaş grubundaki çocuklarda yetişkinlerden daha fazla sayıda fungiform papilla olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmanın önemli bir sonucu da fungiform papilla sayısının stabilize olduğu yaşı ön görmeleridir. 9-10 yaşında fungiform papilla sayısının stabilize kazandığını düşünmektedirler. Bu konuda yapılmış başka bir çalışmada Moses ve arkadaşları 0-10 yaştan 50-60 yaşa kadar papilla sayısında azalma olduğunu bulmuşlardır. Segovia ve arkadaşlarının çalışmasına göre ise 8-9 yaş grubundaki papilla sayısının yetişkinlerden fazla olduğu bulunmuştur. Fakat papilla stabilizasyon yaşı hakkında herhangi bir bulgu vermemişlerdir. (Correa ve ark., 2013; Moses ve ark., 1967; Segovia ve ark., 2002).

FP sayısının cinsiyete göre değişip değişmediğini araştıran Bajec ve Pickering`in yaptıkları çalışmaya göre fungiform papilla sayısı ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Bajec ve Pickering, 2008).

Cinsiyetin fungiform papilla sayısına etkisi olmadığını gösteren bir diğer çalışma ise Feeney ve Hayes`in yapmış oldukları çalışmadır. Fungiform papilla sayısı ve cinsiyet arasındaki ilişkiyi inceleyen Correa ve arkadaşları ise diğer çalışmalarla benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır (Feeney ve Hayes, 2014; Correa ve ark., 2013).

Cinsiyet ve papil sayısı ortalaması arasındaki ilişkiye baktığımızda erkek çocukların papil sayısı ortalamasını 26, kız çocukların papil sayısı ortalamasını ise 25 bulduk. Bu sonuçlara göre kız ve erkek hastaların fungiform papilla sayısı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Çalışmamıza katılan çocukları yaşlarına göre iki gruba ayırdığımızda ilk gruptaki çocukların fungiform papilla sayısı ortalamaları 26 olarak bulunurken, ikinci gruptaki çocukların fungiform papilla sayısı ortalamaları 25 olarak bulunmuştur. Bu iki grubun fungiform papilla sayısı ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Akçiçek ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da Behçet hastalığı bulunan ve bulunmayan bireylerin fungiform papilla sayısını

kıyaslamışlardır. Çalışmamızla aynı kesit alanı kullanarak sağlıklı gruptaki fungiform papilla sayısını 27 bulmuşlardır.

Çalışmamız literatürde, fungiform papilla sayısı ile diş sayı anomalilerini karşılaştıran ilk çalışmadır. Çalışmamız için çıkış noktası olan literatür Bloomquist ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve dişler ve tat tomurcuklarının gelişiminin ortak bir epitelden başladığını savunan, siklit balığı üzerinde yapılan çalışmadır. Bizim çalışmamız aynı zamanda bu ilişkiyi insanda araştıran ilk çalışma olma özelliğindedir.

Bloomquist ve arkadaşlarına göre kemik balığı, siklit balığı gibi birçok su altında yaşayan hayvanda dişler ve tat papillaları aynı lokasyonda bulunmaktadır. Ayrıca siklit balıklarının genetik haritası kullanılarak yapılan çalışmalarla dişler ve tat papillaları arasındaki ilişki gösterilmiştir. Siklit oral laminasında yapılan çalışmalarda Wnt, BMP ve Hedhegog yollarının kimyasal manüplasyonu ve ekspresyon analizlerine göre dişler veya tat papillasının oluştuğu bulunmuştur. BMP, Hedhegog ve Wnt sinyal mekanizması diş ve papilla yoğunluğu ve organ oluşumuna açık bir şekilde aracılık etmektedir. Balık ve fare çalışmalarından elde edilen bilgiler ışığında, Wnt-BMP-Hh mekanizmalarının, memelilerde çene ve dilde; diş ve papilla oluşumunu düzenledikleri ve bu yapıların benzer epitellerden köken alarak birlikte oluşan evrimsel kalıntılar olduğu düşünülmektedir (Bloomquist ve ark., 2015).

Kapsimali'nin yapmış olduğu bir derlemede molar dental plakod, saç folikülü, tat tomurcuğu, akciğer nöroendokrin hücrelerinin benzer epitelyal hücre davranışlarını gösterdiğini bulmuştur (Kapsimali, 2017).

Kist ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada birçok karaniyofasiyal anomaliyle ilişkilendirilen Pax9 geninde bir mutasyonun, sirkumvallat ve fungiform papillanın gelişimini de durdurduğunu bulmuşlardır. Pax9 geninin mutasyonunun aynı zamanda hipodontiye de neden olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda öne sürdüğümüz gibi diş sayı anomalisi bulunan çocuklarda fungiform papilla sayısının da etkilendiğini destekler nitelikte bir çalışma olmakla birlikte daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Kist ve ark., 2014; Peters ve ark., 1998).

Çalışmamızda fungiform papilla sayısının diş sayı anomalileriyle olan ilişkisini araştırdık. Bulgularımıza göre hipodonti grubunun fungiform papilla sayısı ortalamalarını, öngörüldüğü gibi hiperdonti ve kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulduk. Bununla birlikte kontrol ve hiperdonti grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemedik. Hiperdonti grubunun fungiform papilla sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmamasının, fungiform papilla sayısını belirli bir kesit alanı içinde araştırdığımız için, sınırlandırdığımız bu alandan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak çalışmamız bu iki farklı dokunun benzer fenotip gösterdiği insanda yapılmış bir çalışmadır. Çalışmamız göstermiştir ki kökeni epitelyum kaynaklı olan iki farklı doku tipi benzer gelişim gecikmesi göstermektedir. Bu çalışmanın anlamlılığı özellikle çocuk hastalarda sık karşılaştığımız hipodonti vakalarında papilla sayısının da düşük bulunması bu hastaların tat algısı açısından normal bireylere göre daha farklı davranacakları değerlendirilebilir. Bu ise beslenme alışkanlıklarının değişmesine neden olabilir. Bu sebeple germ eksikliği mevcut çocuklarda beslenme ile ilgili parametreleri değerlendirirken normal bireylere göre daha farklı yaklaşmamız gerekebilir. Bunu daha net anlamamız için bu çocuklarda tat algısını değerlendirirken daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Hiperdonti vakalarında ise herhangi bir fark bulamadığımızdan bu konuda daha kapsamlı araştırma yapılması gerektiği görüşündeyiz.

8. SONUÇLAR

1. Kontrol, hipodonti ve hiperdonti gruplarına cinsiyet açısından bakıldığında gruplar arasında cinsiyet dağılımları açısından anlamlı bir farklılık gözlenmiştir (p: 0.001). Hiperdonti grubundaki kız hasta sayısı kontrol ve hipodonti gruplarından istatistiksel olarak düşük bulunmuştur.
2. Denver Papilla Protokolü'nün çocuklarda uygulanabilir olduğu ve tüm çalışma gruplarının Gözlemci 1 ve Gözlemci 2 nin papil sayıları ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmediği bulunmuştur (p=0,777)
3. Kontrol, hipodonti , hiperdonti gruplarının fungiform papilla sayıları ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p: 0,002). Hipodonti grubunun fungiform papilla sayısının ortalamaları, kontrol ve hiperdonti gruplarının fungiform papilla sayısı ortalamalarından anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Kontrol grubu için p: 0.001 ve hiperdonti grubu için p: 0.043).
4. Hiperdonti grubunun diş tiplerine göre papil sayı ortalamalarına bakıldığında fungiform papilla sayısı en yüksek paramolar dişli hastalarda daha sonra konik, süplemental ve en az tüberküloid tipte tespit edilmesine rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,464).
5. Hipodonti grubunu germ eksikliği görülen çene bölgesine göre grupladığımızda ön, arka, ön ve arka bölge gruplarının papil sayısı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,473).
6. Hipodonti grubu diş eksikliği sayısına göre kıyaslandığında 1-2 adet diş eksikliği olan grubun papil sayısı ortalaması 24, 3-5 adet diş eksikliği olan grubun papil sayısı ortalaması 22, 6'dan fazla diş eksikliği olan grubun fungiform papilla sayısı ortalaması ise 19 bulunmuştur. Eksik olan germ sayısı arttıkça fungiform papilla sayısının azaldığı bulunmuştur.

9. KAYNAKLAR

Ahn, Y. Signaling in dental, hair and mammary placodes. *Curr. Top. Dev. Biol.* 2015;111(2): 421-459.

Ahtiainen L., Uski I., Thesleff I., Mikkola M., Early epithelial signaling center governs dental budding morphogenesis. *J.Cell.Biol.* 2016;214(3): 753-767.

Akçiçek G., Avcu N., Uysal S. Evaluation of the fungiform papillae number in Behçet's disease. *Clin Oral Invest.* 2015;19(5): 887-890.

Akkaya N, Alpaslan S, Kanlı A. Oligodontia: A case report. *Hacettepe Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi* 2006;30(4): 31-34.

Al-Ani A.H., Antoun J.F, Thomson W.M, Merriman T.R., Farella M., Hypodontia: An Update on its Etiology, Classification and clinical Management, *BioMed Res Int.* 2017;March: 9.

Alonso FC., Jornet PL., Pagan DM. Fungiform papillae density in patients with burning mouth syndrome and xerostomia. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012;17(3): e362-e366.

Aman A., Piotrowski T. Cell- cell signaling interactions coordinate multiple cell behaviors that drive morphogenesis of the lateral line. *Cell Adhes. Migr.* 2011;5(7): 499-508.

Anthonappa RP., King NM., Rabie ABM. Aetiology of supernumerary teeth: a literature review. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2013;14(6): 279-288.

Anthonappa RP, Omer RS, King NM. Characteristics of 283 supernumerary teeth in southern Chinese children. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;105(1): e48-54.

Aren G., Güven Y., Güney C., Özcan İ., Bayar Ö., Köse TE., Koyuncuoğlu G., Ak G. The prevalence of dental anomalies in a Turkish population. *İst Univ Fac Dent.* 2015;49(3): 23-28.

Armstrong JE, Laing DG, Wilkes FJ, Kainer G. Smell and taste function in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2010;25: 1497-1504.

Avery JK. *Essentials of oral histology and embryology.* Saint Louis: Mosby Year Book, 1992, p.51-69.

Avery JK. *Oral Development and Histology.* 3rd Edition. Thieme, 2011.

Backman B. Amelogenesis imperfecta-clinical manifestations in 51 families in a northern Swedish country. *Scand J Dent Res.* 1988;96: 505–516.

Bailit HL. dental variation among populations. An anthropologic view . *Dent Clin North Am,* 1975;19: 125 – 139.

Bailleul-Forestier I, Molla M, Verloes A, Berdal A. The genetic basis of inherited anomalies of the teeth. Part 1: clinical and molecular aspects of non-syndromic dental disorders. *Eur J Med Genet* 2008;51: 273-291.

Bajec MR, Pickering GJ. Thermal taste, PROP responsiveness, and perception of oral sensations. *Physiol Behav.* 2008;95(4): 581-590.

Barlow LA., Klein OD. Developing and regenerating a sense of taste. *Curr. Top. Dev.Biol.* 2015;111: 401-419.

Barlow L.A. Progress and renewal in gustation : new insights into taste bud development. *Development,* 2015;142: 3620-3629.

Başaran G., Erkan M. One of the rarest syndromes in dentistry: Gardner syndrome. *Eur J Dent.* 2008;2: 208-212.

Beites CL., Hollenbeck PLW., Kim J., Lovell-Badge R., Lander AD., Calof AL. Follistatin modulates a BMP autoregulatory loop to control the size and patterning of sensory domains in the developing tongue. *Development*. 2009;136: 2187-2197.

Berkovitz BK, Holland GR, Moxham BJ. *Oral anatomy, Histology and Embryology*: 4th ed. Toronto, Mosby 2009;299-342.

Biggs L.C., Mikkola M.L. Early inductive events in ectodermal appendage morphogenesis. *Semin Cell Dev. Biol.* 2014;25-26, 11-21.

Bloomquist RF., Parnell RF., Phillips KA., Fowler TE., Yu TY., Sharpe PT., Streelman JT., Shubin NH. Coevolutionary patterning of teeth and taste buds. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015;112: E5954-E5962.

Bolk L. Supernumerary teeth in the molar region in man. *Dent Cosmos.* 1914;56: 154-167.

Bongcuo R., Simons TC., Lingual tactile sensitivity: effect of age group, sex, and fungiform papillae density. *Exp Brain Res.* 2017;235: 2679-2688.

Brook AH, Brook O'Donnell M, Hone A, et al. General and craniofacial development are complex adaptive processes influenced by diversity. *Aust Dent J* 2014; doi:10.1111/adj.12158 [Epub ahead of print].

Brook A. H., "A unifying aetiological explanation for anomalies of human dental number and size," *Archives of Oral Biology.* 1984;29(5): 373-378.

Brook AH., Jernvall J., Smith RN, Hughes TE., Townsend GC. 2014. The dentition : the outcomes of morphogenesis leading to variations of dental number, size and shape. *Aust Dent J.* 59 Suppl 1: 131-142.

Brook, H. "Multilevel complex interactions between genetic, epigenetic and environmental factors in the aetiology of anomalies of dental development," *Archives of Oral Biology*, vol. 54,supplement 1, pp. S3–S17, 2009.

Bruning LJ, Dunlop L, Mergele ME. A report of supernumerary teeth in Houston, Texas school children. *J Dent Child*. 1957;24: 98–105.

Buenviaje TM, Rapp R, dental Anomalies in children: a clinical and radiographic survey. *J Dent Child* 1984;51 :42-6.

Chandrashekar J., Yarmolinsky D., Von Buchholtz L., Oka Y., Sly WS., Ryba NJP., Zuker CS. The taste of carbonation. *Science*. 2009;326: 443-445.

Chandrashekar J., Hoon MA., Ryba NJP., Zuker CS. The receptors and cells for mammalian taste. *Nature* 2006;444: 288-294.

Chandrashekar, J. vd., 2006. The receptors and cells for mammalian taste. *Nature*, 444(7117), ss.288–94.

Chandrashekar J., Kuhn C., Oka Y., Yarmolinsky DA., Hummler E., Ryba NJP., Zuker CS. The cells and peripheral representation of sodium taste in mice. *Nature*. 2010;464: 297-301.

Chaudhari N., Roper SD., The cell biology of taste. *J. Cell.Biol.* 2010; 190, 285-296.
Bronner ME ve Simoes-Costa M. The neural crest migrating into the twenty-first century. *Curr. Top. Dev.Biol.*2016;116: 115-134.

Cheng, L. H. H., Robinson, P. P. The distribution of fungiform papillae and taste buds on the human tongue. *Arch Oral Biol.*1991;36: (8) 583-539.

Chitnis A. B., Dalle Nogare D., Matsuda M. Building the posterior lateral line system in zebrafish. *Dev. Neurobiol.* 2012;72: 234-255.

Chou SW et al. Interactions between Shh, Sostdc1 and Wnt signaling and a new feedback loop for spatial patterning of the teeth. *Development*. 2011;138(9): 1807-1816.

Cobourne MT, Hardcastle Z, Sharpe PT. Sonic hedgehog regulates epithelial proliferation and cell survival in developing dental germ. *J Dent Res*, 2001; 80(11): 1974-79.

Cobourne M.T. and Sharpe P.T. Disease of the dental: the genetic and molecular basis of inherited anomalies affecting the dentition Wiley interdisciplinary reviews. *Dev Biol*. 2013;2(2): 183-212.

Cobourne M. T., "Familial human hypodontia—is it all in the genes?". *Br Dent J*. 2007;203(4): 203-208.

Correa M., Hutchinson I., Laing DG., Jinks AL. Changes in Fungiform Papillae Density During Development in Humans. *Chemse*. 2013;38(6): 519-527.

Correa M., Laing DG., Hutchinson I., Jinks AL., Armstrong JE., Kainer G. Reduced taste function and taste papillae density in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2015;30: 2003-2010.

Cutz E., Pan J., Yeger H., Domnik N.J., Fisher J.T. Recent Advances and controversies on the role of pulmonary neuroepithelial bodies as airway sensors. *Semin. Cell Dev. Biol*. 2013;24: 40-50.

Davis PJ. Hypodontia and hyperdontia of permanent teeth in Hong Kong school children. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1987;15: 218-220.

De Coster PJ, Marks LA, Martens LC, Huysseune A. dental agenesis: genetic and clinical perspectives. *J Oral Pathol Med*. 2009 ;38: 1–17.

De Olivera Gomez C., Drummond SN., Jham BC., Abdo EN., Mesquita RA. A survey of 460 supernumerary teeth in Brazilian children and adolescent. *Int J Paediatr Dent.* 2008;18: 98-106.

Demiriz L, Mısır AF, Durmuşlar MC. The Prevalence and the Characteristics of Supernumerary Teeth of Children and Young Adolescents from North-Western Region of Turkey. *Br J Med Med Res* 2015;7(5): 369-377.

Devaraju D, Yashoda BKD. Dentinogenesis imperfecta type 1: a case report with literature review on nomenclature system. *J Oral Maxillofac Pathol*; 2014;18(4): 131-134.

Diaz A., Orozco J., Fonseca M. Multiple hyperdontia: report of a case with 17 supernumerary teeth with nonsyndromic association. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009;14: E229-231.

Farbman AI., Mbiene JP. Early development and innervations of taste bud bearing papillae on the rat tongue. *J Comp Neurol.* 1991;304: 172-186.

Feeney EL, Hayes JE. Regional Differences in Suprathreshold Intensity for Bitter and Umami Stimuli. *Chemosens Percept.* 2014;7: 147–157.

Fekonja, Anita DMD, MSc. "Comparison of Mesiodistal Crown Dimension and Arch Width in Subjects with and without Hypodontia." *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry* , 2013;203: 204-205.

Fraser GJ., Cerny R., Soukup V., Bronner-Fraser M., Streelman JT. The odontode explosion: The origin of dental-like structures in vertebrates. *BioEssays.* 2010;32(99): 808-817.

Fuchs E., Nowak J.A., Building epithelial tissues from skin stem cells. *Cold Spring Harb Symp Quant. Biol.* 2008;73: 333-350.

Gaillard D., Xu M., Liu F., Millar SE., Barlow LA. Beta catenin signaling biases multipotent lingual epithelial progenitors to differentiate and acquire specific taste cell fates. *PLoS Genet.* 2015;11: e1005208.

Galluccio, G. Castellano M., and Monaca C. La, "Genetic basis of non-syndromic anomalies of human dental number," *Arch Oral Biol.* 2012;57(7): 918-930.

Haara O., Harjunmaa E., Lindfors PH., Huh SH., Fliniaux I., Aberg T., Jernvall J., Ornitz DM., Mikkola ML., Thesleff I. Ectodysplasin regulates activator-inhibitor balance in murine dental development through FGF20 signaling. *Development.* 2012;139(17): 3189-3199.

Hardy M.H. The secret life of the hair follicle. *Trends Genet.* 1992;8: 55-61.

Heller E., Fuchs E., Tissue Patterning and cellular mechanics. *J.Cell.Biol.* 2015; 211: 219-231.

Hobkirk J. A. , D. Gill, S. P. Jones et al., *Hypodontia A Team Approach to Management.* Wiley-Blackwell, London, UK, 2011.

Hobkirk J.A., J. R. Goodman, and S. P. Jones, "Presenting complaints and findings in a group of patients attending a hypodontia clinic", *Brit Dent J.* 1994;177(9): 337-339.

Hong J, Lee DG, Park K. Retrospective analysis of the factors influencing mesiodentes eruption. *Int J Paediatr Dent.* 2009;19: 343–348.

Hu JC-C, Chun YP, Hazzazzi TA, Simmer JP. Enamel formation and amelogenesis imperfecta. *Cell Tissues Organs* 2007;186: 78-85.

Hunter JP, Guatelli-Steinbery D, Weston TC, Durner R, Bet-singer TK. Model of dental morphogenesis predicts Carabelli cusp expression, size and symmetry in humans. *PLoS ONE* . 2010;5: e11844.

Ishimaru Y., Okada S., Naio H., Nagai T., Yasuoka ., Matsumoto I., Abe K. Two families of candidate taste receptors in fishes. *Mech.Dev.* 2005;122: 1310-1321.

Iwatsuki K., Liu HX., Gronder A., Singer MA., Lane TF., Grosschedl R., Mistretta CM., Margolskee RF. Wnt signaling interacts with Shh to regulate taste papilla development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007;104: 2253-2258.Suppl 1:S25-33.

Jernvall J, Thesleff I. Reiterative signaling and patterning during mammalian dental morphogenesis. *Mech Dev*, 2000;92(1): 19-29.

Jilani H., Ahrens W., Buchecker K., Russo P., Hebestreit A., Association Between of Number of Fungiform Papillae on the tip of the tongue and sensory taste perception in children. *Food Nutr Res.* 2017;61(1): 1348865.

Jung HS., Akita K., Kim JY. Spacing patterns on tongue surface-gustatory papilla. *Int J Dev Biol.* 2004;48: 157-161.

Kapadia H, Mues G, D'Souza R. Genes affecting dental morphogenesis. *Orthod Craniofac Res.* 2007;10(4): 237-244.

Kapsimali M., Barlow L.A., Developing a Sense of Taste. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2013;24: 200-209.

Kapsimali SVE., Aberg T., Kettunen P., Thesleff I., Jernvall J., Association of developmental regulatory genes with the development of different molar dental shapes in two species of rodents. *Dev. Genes Evol.* 1998;208: 477-486.

Kapsimali M. Epithelial cell behaviors during neurosensory organ formation. *Development.* 2017;144: 1926-1936.

Kawashima A, Nomura Y, Aoyagi Y, Asada Y. Hereditary may be one of the etiologies of supernumerary teeth. *Ped Dent J.* 2006;16: 115–117.

Kist R, Watson M, Crosier M, Robinson M, Fuchs J, Reichelt J, et al. The Formation of Endoderm-Derived Taste Sensory Organs Requires a *Pax9*-Dependent Expansion of Embryonic Taste Bud Progenitor Cells. *PLoS Genet.* 2014;10(10): e1004709.

Klein OD., Oberoi S., Huysseune A., Hovarakova M., Peterka M., Peterkova R. Developmental Disorders of the Dentition; an Update, Am J Med Genet Part C Semin Med Genet 2013;163: 318-332.

Koch H., Schwartz O., Klausen B. Indications for surgical removal of supernumary teeth in the premaxilla. Int J Oral Maxillofac Surg. 1986;15: 273-281.

Kondo S., Miura T. Reaction diffusion model as a framework for understanding biological pattern formation. Science. 201 ;329 (5999): 1616-1620.

Kuo C., Krasnow MA. Formation of neurosensory organ by epithelial cell slithering. Cell.2015;163: 394- 405.

Küchler EC, Costa AG, Costa Mde C, Vieira AR, Granjeiro JM. Supernumerary teeth vary depending on gender. Braz Oral Res. 2011;25: 76–79.

Langman, J., 2003. Langman's Medical Embryology T. W. Sadler, ed.,

Lee J., Tumber T. Hairy tale of signaling in hair follicle development and cycling. Semin. Cell. Dev. Biol. 2012;23: 906-916.

Lesot H, Brook AH. Epitelial histogenesis during dental development. Arch Oral Biol, 2009;6: 54.

Lewandowski XBC., Sukumuran SK., Margolskee RF., Bachmanov XA. Amiloride-insensitive salt taste is mediated by two populations of type III taste cells with distinct transduction mechanisms. J. Neurosci. 2016;36: 1942-1953.

Li C.Y., Prochazka J., goodwin A.F., Klein O.D., Fibroblast growth factor signaling in mammalian dental development. Odontology. 2014;102: 1-13.

Li J., Chatzeli L., Panousopoulou E., Tucker A.S., Green J.B.A. Epithelial stratification and placode invagination are separable functions in early morphogenesis of the molar dental. *Development*. 2016;143: 670- 681.

Line SRP. Molecular morphogenetic fields in the development of human dentition. *J. Theor.Biol.* 2001;211 (1): 67-75.

Liu DG, Zhang WL, Zhang ZY, Wu YT, Ma XC. Three-dimensional evaluations of supernumerary teeth using cone-beam computed tomography for 487 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103: 403–11.

Liu F., Thirumangalathu S., Gallant NM., Yang SH., Stoick-Cooper CL., Reddy ST., Andle T., Taketo MM., Dlugosz AA., Moon RT., ve Ark. Wnt-Beta Catenin signaling initiates taste papilla development. *Nat. Genet.* 2007;39: 106-112.

Liu HX., Ermilov A., Grachtchouk M., Li L., Gumucio DL., Dlugosz AA., Mistretta CM. Multiple Shh signaling centers participate in fungiform papilla and taste bud formation and maintenance. *Dev. Biol.* 2013;382:, 82-97.

Liu HX., Mac Callum DK., Edwards C., Gaffield W., Mistretta CM. Sonic hedgehog ewerts distinct, stage- specific effects on tongue and taste papilla development. *Dev Biol.* 2004;276: 280-300.

Londhe SM, Viswambaran M, Kumar P. Multidisciplinary management of oligodontia. *MJAFI* 2008;64: 67-69.

Lykogeorgos T, Duncan K, Crawford PJM, Aldred MJ. Unusual manifestations in X-linked amelogenesis imperfecta. *Int J Paediatr Dent* 2003;13: 356-61.

Maas R, Bei M. The genetic control of early dental development. *Crit Rev Oral Biol Med*, 1997;8(1): 4-39.

MacArthur C.A., Lawshe A., Xu J., Santos-Ocampo S., Heikinheimo M., Chellai A.T., Ornitz D.M. FGF-8 isoforms activate receptor splice forms that are expressed in mesenchymal regions of Mouse development. *Development*. 1995;121: 3603-3613.

Martin NG. *The neuropsychology of smell and taste*. 1.Edition. Psychology Press, New York; 2013.

Matalova E., Fleischmannova J., Sharpe PT., Tucker AS. dental agenesis: from molecular genetics to molecular dentistry. *J Dent Res*. 2008;87 (7): 617-623.

Mc Donald R.E., Avery D.R., Dean J. A. *Mc Donald and Avery Dentistry for child and Adolescent*. 9th Edition, Elsevier eBook 2011. P:41-44, 86-93.

Miller IJ., Presler AJ. Spatial distribution of fungiform papillae. *Anat Rec*. 1975;181: 679-684.

Miller, I. J. Human taste bud density across adult age groups. *J Gerontol*. 1988;43(1): B26-B30.

Miller, I. J. Jr, Reedy, F. E. Jr Quantification of fungiform papillae and taste pores in living human subjects. *Chem Senses*. 1990;15: (3) 281-294.

Mistretta CM., Topographical and historical study of the developing rat tongue, palate and taste buds. In: *The third symposium on oral sensation and perception: The mouth of infant*(Bosma JF, ed), Thomas, Springfield. 1972; 163-187.

Mistretta CM., Liu HX. Development of fungiform papillae: patterned lingual gustatory organs. *Arch Histol. Cytol*. 2006;69(4): 199-208.

Mistretta CM., Hill DL. Development of the taste system: basic cell and neurobiology. In: *Handbook of clinical Olfaction and Gustation*(Doty RL, ed). Marcel Dekker, NY, 1995 (P. 635-668).

Mitchell L. Supernumerary Teeth. *Dent Update*. 1989;16: 65-69.

Mitsiadis TA, Cheraud Y, Sharpe P, Fontaine- Perus J. Development of teeth in chick embryos after Mouse neural crest transplantations. Proc Natl Acad Sci USA. 2003;(100): 6541-6545.

Montell D.J. Morphogenetic cell movements: diversity from modular mechanical properties. Sciences. 2008;322: 1502- 1505.

Moore, K.L. & Persaud, T.V.N., 2013. Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi H. Dalçık & M. Yıldırım, ed., Nobel Tıp Kitapevleri.

Moses SW.,Rotem Y.,Jagoda N.,Talmor N., Eichhorn F.,Levin S. A clinical, genetic and biochemical study of familial dysautonomia in Israel.Isr J Med Sci.1967;3: 358-371.

Mou C., et al.. Cryptic patterning of avian skin confers a developmental facility for loss of neck feathering. PLoS. Biol. 2011;9(3) : e10011028.

Muller T.P., I.N.Hill, A.C.Peterson,and J.R.Blayney,"A survey of congenitally missing permanent teeth,"The journal of American dental Association, 1970; 81(1): 101-107.

Nancy A. Ten Cate's oral histology: development, structure and function. 6th ed., Saint Louis: Mosby Year Book, 2003, p.79-110.

Nancy Antonio, Ten Cate's Oral Histology: Development, Structure and Function. 8th Edition. Elsevier Health Science, 2013.

Naveau A., Seidel K., Klein O.D. dental, hair and claw: comparing epithelial stem cell niches of ectodermal appendages. Exp. Cell Res. 2014;325: 96-103.

Nelson S.J., Ash M. M.Wheeler's dental anatomy, physiology and occlusion. 9th ed., St.Louis; Saunders Elsevier; 2010. p:88-151.

Nguyen HM., Reyland ME., Barlow LA. Mechanisms of taste bud cell loss after head and neck irradiation. *J.Neurosci.* 2012;32: 3474-3484.

Nieto MA., Huang RY., Jackson RA., Thiery JP., EMT. *Cell.* 2016;166: 21-45.

Niswander JD., Sujaku J. Congenital anomalies of teeth in the Japanese children. *Am J Phys Anthropol.* 1963;21: 569-574.

Noguchi M., Sumiyama K., Morimoto M. Directed migration of pulmonary neuroendocrine cells toward airway branches organizes the stereotypic location of neuroepithelial bodies. *Cell Rep.*2015;13: 2679-2686.

Nuessle, T.M., Garneau, N. L., Sloan, M.M.,& Santorico, S.A. Denver Papillae Protocol for Objective Analysis of Fungiform Papillae. *J Vis Exp.* 2015;100: e52860.

Oka Y., Butnaru M., von Buchholtz L., Ryba NJP., Zuker CS. High salt recruits aversive taste pathways. *Nature.* 2013;494: 472-475.

Okubo T., Clark C., Hogen BLM. Cell lineage mapping of taste bud cells and keratinocytes in the Mouse tongue and soft palate. *Stem Cell.* 2009;27: 442-450.

Panousopoulou E., Green JBA,. Invagination of ectodermal placodes is driven by cell intercalation-mediated contraction of the suprabasal tissue canopy.*Plos Biol.*2016;14: e1002405.

Patchett CL, Crawford PJ, Cameron AC, Stephens CD. The management of supernumerary teeth in childhood--a retrospective study of practice in Bristol dental Hospital, England and Westmead dental Hospital, Sydney, Australia. *Int J Paediatr Dent.* 2001;11: 259–265.

Patil S, Maheshwari S. Prevalence of impacted and supernumerary teeth in the North Indian population. *J Clin Exp Dent.* 2014 Apr 1;6(2): e116-20.

Pekel B. Tüm genom transkript profillemesiyle non-sendromik premaksiller artı diş olgularında yeni aday genlerin araştırılması. Marmara Üniversitesi, Çocuk Dişhekimliği Anabilim Dalı, Doktora Tezi, 2016, İstanbul (Danışman: Prof.Dr. A. Mentеш).

Perea-Martinez I., Nagai T., Chaudhari N. Functional cell types in taste buds have distinct longevities. PLoS ONE. 2013;8: e53399.

Peters H., Neubuser A., Kratochwil K., Balling R. Pax-9 deficient mice lack pharyngeal pouch derivatives and teeth and exhibit craniofacial and limb abnormalities. Genes Dev 1998; 12(17): 2735-2747.

Peters H., Balling R. Teeth. Where and how to make them. Trend Genet. 1999;15(2): 59-65.

Petersen CI., Jheon AH., Mostowfi P., Charles C., Ching S., Thirumangalathu S., Barlow LA., Klein OD. FGF signaling regulates the number of posterior taste papillae by controlling progenitor field size. PLoS. Genet. 2011;7: e1002098.

Pinkham JR, Cassamassimo PS, Fields JH, Mc Tighe DM, Nowalk A. Pediatric Dentistry: Infancy Through Adolescence. 5th Edition. Elsevier Health Science, 2013.

Piochi M., Monteleone E., Torri L., Massi Ca., Almlı VL., Wold JP., Dinnella C. Comparing manual counting to automated image analysis for the assessment of fungiform papillae density on human tongue. Chemse. 2017;42(7): 553-561.

Pirinen S., Kentala A., Nieminen P., Varilo T., Thesleff I., and Arte S., “Recessively inherited lower incisor hypodontia,” Journal of Medical Genetics. 2001;(38)8: 551-556.

Pispa J., Thesleff I., Mechanisms of ectodermal organogenesis. Dev.Biol. 2003; 262, 195-205.

Sharir A., Klein O.D., Watching a deep dive: live imaging provides lessons about dental invaginations. J Cell.Biol. 2016;214: 645-647.

Primožic J, Farcnik F, Ovsenik M. Places in the dental arch that show a greater variability in dental number, shape and position – a prevalence study. *Arch Oral Biol.* 2012;57: 744–748.

Prochazka J., Prochazkova M., Du W., Spoutil F., Tureckova J., Hoch R., Shimogori T., Sedlack R., Rubenstein J.L., Wittman T. Migration of founder epithelial cell drives proper molar dental positioning and morphogenesis. *Dev.Cell* . 2015;35: 713-724.

Proserpio C., Laureati M., Invitti C., Pagliarini E. Reduced taste responsiveness and increased food neophobia characterize obese adults. *Foodqual.* 2017;63: 73-79.

Provenza D.V. *Fundamentals of oral histology and embryology.* Philadelphia: Lippincott Company, 1972, p60-107.

Puthiyavetil JSV., Kota K., Chakkarayan R., Chakkarayan J., Thodiyil AKP. Epithelial mesenchymal interactions in dental development and the significant role of growth factors and genes with emphasis on mesenchyme- a review. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016;10(9): ZE05- ZE09.

Rajab LD, Hamdan MAM. Supernumerary teeth: review of the literature and a survey of 152 cases. *Int J Paediatr Dent.* 2002; 12:244–254.

Ramesh K, Venkataraghavan K, Kunjappan S, Ramesh M. Mesiodens: A clinical and radiographic study of 82 teeth in 55 children below 14 years. *J Pharm Bioallied Sci.* 2013;5: S60–62.

Ren W., Lewandowski BC., Watson J., Aihara E., Iwatsuki K., Bachmanov AA., Margolskee RF., Jiang P. Single Lgr5-or-Lgr6 expressing taste stem/progenitor cell generate taste bud cells ex vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014;111: 16401-16406.

Roper SD., The taste of table salt. *Pflugers Arch. Er.J.Physiol.* 2015;467: 457-463.

Roper SD. Taste buds as peripheral chemosensory processors. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2013;24: 71-79.

Saito T., Narita N., Yamada T., Manabe Y., Ito T. Morphology of human fungiform papillae after severing chorda tympani nerve. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2011;120(5): 300-306.

Saito T., Ito T., Ito Y., Yamada T., Okamoto M., Manabe Y. Gustatory dysfunction and decreased number of fungiform taste buds in patients with cholesteatoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2016;125(9): 704-709.

Sanyal S., O'Brien SM., Hayes JE., Feeney EL. TongueSim: Development of an automated method for rapid assessment of fungiform papillae density for taste research. *Chemse.* 2016;41: 357-365.

Scarpa E., Mayor R., Collective cell migration in development. *J. Cell Biol.* 2016;212: 143-155.

Scott, T.R., 2015. Taste and Food Choice. İçinde A. R. Hirsch, ed. *Nutrition and Sensation.*

CRC Press Book.

Scheiner MA, Sampson WJ. Supernumerary teeth: a review of the literature and four case reports. *Aust Dent J* 1997;42: 160-165.

Shahbake, M., Hutchinson, I., Laing, D. G., Jinks, A. L. Rapid quantitative assessment of fungiform papillae density in the human tongue. *Brain Res.* 2005; 1052: (2) 196-201.

Sick S., Reinker S., Timmer J., Schlake T. Wnt and DKK determine hair follicle spacing through a reaction- diffusion mechanism. *Science.* 2006;314(5804) : 1447-1450.

Spinelli S., Dinnella C., Masi C., Zoboli GP., Prescott J., Monteleone E. Investigating preferred coffee consumption contexts using open-ended questions. *Food Qual.* 2017;61: 63-73.

Soulika M., Kaushik AL., Mathieu B., Lourenço R., Komisarczuk AZ, Romano SA., Jouary A., Lardennois A., Tissot N., Okada S. Diversity in cell motility reveals the dynamic nature of the formation of zebrafish taste sensory organ. *Development.* 2016;143: 2012-2024.

Stone LM., Finger TE. Mosaic analysis of the embryonic origin of taste buds. *Chem. Senses.* 1994;19: 725-735.

Sümer P., Akça T., Köprülü H. Çocuklarda Görülen dental Anomaliler: Panoramik Radyografik Değerlendirme. *On Dokuz Mayıs Univ Diş Hekim Fak Derg.* 2004;5(2): 81-84.

Thesleff I., Vaahtokari A., Vainio S., Jowett A. Molecular mechanisms of cell and tissue interactions during early dental development. *Anat Rec.* 1996 ;245 (2): 151-161.

Thesleff I. Epithelial-mesenchymal signalling regulating dental morphogenesis. *J Cell Sci* 2003;116: 1647–1648.

Thesleff I. The genetic basis of dental development and dental defects. *Am J Med Genet Part A* 2006;140: 2530–253.

Thirumangalathu S., Harlow DE., Driskell AL., Krimm RF., Barlow LA. Fate mapping of mammalian embryonic taste bud progenitors. *Development.* 2009;136: 1519-1528.

Trumpp A, Depew MJ, Rubenstein JL, Bishop JM, Martin GR. Cre-mediated gene inactivation demonstrates that FGF8 is required for cell survival and patterning

of the first branchial arch. *Genes Dev* . . 1999;13: 3136–3148.

Tucker A, Sharpe P. Molecular genetics of dental morphogenesis and patterning: the right shape in the right place. *J Dent Res*, 1999;78(4): 826-34.

Uluakay M. Karışık dişlenme dönemindeki hiperdonti ve hipodontili çocukların modellerinde maksiller keser diş boyutlarının incelenmesi. Marmara Üniversitesi, Çocuk Dişhekimliği Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 2016, İstanbul (Danışman: Prof. Dr. A. Menteş).

Valencia E., Rios H., Verdalet I., Hernandez J., Juarez S., Herrera R., Silva ER. Automatic counting of fungiform papillae by shape using cross-correlation. *Combiomed*. 2016;76: 168-172.

Vastardis H., “The genetics of human dental agenesis: new discoveries for understanding dental anomalies,” *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2000;117(6): 650-656.

Welbury R., Duggal MS., Hosey MT. *Paediatric Dentistry*. 4th ed. United Kingdom: Oxford University Press; 2012 : 256-274.

Yazıcı B., Kalaoğlu E., Menteş A . Assessment Between Taste Perceptions and Fungiform Papillae Density In Children. *IADR*, 2017.

Yee KK., Li Y., Redding KM., Iwatsuki K., Margolskee RF., Jiang P. Lgr5-EGFP Marks taste bud stem/progenitor cells in posterior tongue. *Stem Cells*. 2013;31: 992-1000.

Yoshida Y., Saitoh K., Aihara Y., Okada S., Misaka T., Abe K. Transient receptor potential channel M5 and phospholipase c-beta2 colocalizing in zebrafish taste receptor cells. *Neuroreport*. 2007;18: 1517-1520.

Zahng Y.D., Chen Z., Song Y.Q., Liu C., Chen Y.P. making a dental: growth factors, transcription factors and stem cells. *Cell.Res*. 2005;15: 301-316.

Zhang,Y., Tomann P., Andl T., Gallant NM., Huelsken J., Jerchow B., Birchmeier W., Paus R., Piccolo S., Mikkola ML., ve arkadaşları. Reciprocal requirements for EDA/EDAR/NF- κ B and Wnt/beta-catenin signaling pathways in hair follicle induction. *Dev. Cell.* 2009;17: 49-61.

Zhou Y., Liu HX., Mistretta CM. Bone Morphogenetic proteins and noggin: inhibiting and inducing fungiform taste papilla development. *Dev. Biol.* 2006;297: 198-213.



10. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
Diş Hekimliği Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	2016-62		
	PROTOKOL ADI	Diş sayı Anomalisi Görülen Çocuklarda Fungiform Papilla Sayısının Araştırılması		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI	Dt. BELGİN YAZICI		
	DiĞER ARAŞTIRICILAR	Prof.Dr. ALİ RECAİ MENTEŞ		
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	M.Ü.DİŞ HEK.FAKÜLTESİ		
	DESTEKLEYİCİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>	
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input checked="" type="checkbox"/>		
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>		
Diğer ise belirtiniz				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DiĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
DiĞER:	<input type="checkbox"/>			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2016-58	Tarih: 08.11.2016		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekeceği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Nimet Gençoğlu
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
Diş Hekimliği Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU			
OTOKOL ADI VE KODU	Diş sayı Anomalisi Görülen Çocuklarda Fungiform Papilla Sayısının Araştırılması, Protokol no:2016-62		
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu		
Başkanın UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Nimet Gençoğlu		
UNVANI/ADI/SOYADI	UZMANLIK ALANI	KURUMU	İMZA
Prof. Dr. Nimet Gençoğlu	Endodonti	Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fak.	
Prof.Dr.Ali Recai Menteş	Çocuk Diş Hekimliği	Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fak.	
Prof.Dr.İlknur Tanboğa	Çocuk Diş Hekimliği	Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fak.	
Prof.Dr.Filiz Onat	Tıbbi Farmakoloji	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Prof.Dr.Yaşar Özkan	Ağız Diş ve Çene Cerrahisi	Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fak.	
Prof.Dr. Ahu Acar	Ortodonti	Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fak.	
Prof.Dr.Zühre Hale Cimilli	Endodonti	Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fak.	
Prof.Dr. Şebnem Erçalık Yalçınkaya	Ağız Diş ve Çene Radyoloji	Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fak.	
Doç.Dr. Afife Binnaz Hazar Yoruç	Metalürji ve Malzeme Mühendisliği	İstanbul Yıldız Teknik Üniversitesi	
Doç.Dr. Buket Evren	Protetik Diş Tedavisi	Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fak.	
Doç.Dr. Tolga Güven	Deontoloji	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Dr. Zerrin Kurşun	Halk Sağlığı	Çekmeköy Toplum Sağlığı Merkezi	
Avukat Burçak Çopuroğlu	Hukuk	Serbest	
Gürol Pekel	Sivil	Serbest	

Etik Kurul Başkanı'nın
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Nimet Gençoğlu
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU

Amaç:

Çalışmada mavi renkte herhangi bir yan etkisi saptanmamış ve kolaylıkla çıkan bir gıda boyası olan Brilliant Blue FCF (E133) ile dilin uç bölgesi boyanacaktır. Tat almayı sağlayan tat tomurcukları görünür hale gelecek ve sayısı tespit edilecektir. Bu sayı ile çocuğunuzun, diş sayısındaki değişikliklerle tat tomurcuğu arasında ilişki olup olmadığı belirlenecektir.

Araştırmada kullanılacak yöntem:

Araştırmada aşağıdaki basamaklar sırasıyla izlenecektir:

- 1) Hastamızın, tedavi öncesi ağız içi durumunun tespiti amacıyla klinik muayene yapılacaktır.
- 2) Hastamızın genel bilgileri, ağız hijyeni ve beslenme alışkanlıklarını içeren kayıt formu doldurulacaktır.
- 3) Son olarak hastanın dili mavi gıda boyası ile boyanarak, dilinin fotoğrafı çekilecektir. Fotoğraf üzerinden tat tomurcuğu sayısı saptanacaktır.

Araştırmaya katılmakla meydana gelebilecek yan etkiler ve olumsuzluklar:

Araştırmada, hastamız açısından hiçbir yan etki ve olumsuzluk beklenmemektedir.

Kullanılan gıda boyası, Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı'ndan izinli ve uygun miktarda kullanımı durumunda hiçbir sistemik yan etkisi bulunmamaktadır. Rutin olarak ilaç, gıda ve kozmetik ürünlerinde kullanılmaktadır. Çok nadir olarak astım hastalarında alerjik reaksiyonlara neden olabileceği görülmüştür.

Gizlilik:

Araştırmaya katılan bireylerin isimleri gizli tutulacak ve kendi rızası olmadan açıklanmayacaktır.

Velinin

Adı soyadı:

İmza:

İrtibat no: 0216 421 16 21 dahili 1537

Sayın Dt. Belgin Yazıcı tarafından Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi amacıyla araştırmacı tarafından araştırmadan çıkartılabileceğimi de biliyorum. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğimi biliyorum.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dt.Belgin Yazıcı'yı , 0216 421 16 21 'den arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalamış bulunduğum bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Velinin
Adı soyadı:
Adres:

Tel :
İmza:

HASTA ONAM FORMU

MARMARA ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
ÇOCUK DİŞ HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**Araştırmanın Adı: Diş Sayı Anomalisi Görülen Çocuklarda Fungiform
Papilla Sayısının Araştırılması**
Araştırmacının Adı: Belgin YAZICI

1-Yukarıdaki araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum.
Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı.

2-Araştırmaya gönüllü olarak katılıyorum. Araştırmadan istediğim zaman
çekilme hakkına sahip olduğumu biliyorum. Araştırmadan herhangi bir ödeme
almayacağımı, araştırmaya herhangi bir ödeme yapmayacağımı biliyorum.

3-Çocuğumun genel sağlığı ile ilgili bütün bilgileri doktorumla
paylaştım. Kimliğimin gizli kalması koşuluyla elde edilen bilgi ve bulguların
ilgili makamlara verilebileceğini ve yayınlanabileceğini önceden kabul ediyorum.

4-Yukarıdaki çalışmaya katılacağımı onaylıyorum.

Hastanın
adısoyadı:.....

Velinin:

Anne Adı-Soyadı:

Telefonu:

Tarih:

İmza:

Baba Adı-Soyadı:

Telefonu:

Tarih:

İmza:

Açıklama yapan Dt Adı-Soyadı:

İmza:

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı	Belgin	Soyadı	Yazıcı
Doğum Yeri	Gümüşhane	Doğum Tarihi	01.01.1991
Uyruğu	T.C.	Tel	+90 5393122782
E-mail	belginnyzc@gmail.com		

Eğitim düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	Marmara Üniv. Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı	2015-
Yüksek Lisans		
Lisans	Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2013
Lise	Trabzon Beşikdüzü Anadolu Öğretmen Lisesi	2008

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*

Yabancı Dil Sınav Notu #								
YDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
56,25								

Program	Kullanma Becerisi
Microsoft Office	iyi

Diş Hekimliği Uzmanlık Sınavı Derecesi
61

I. YAYINLAR

Yazıcı B., Kalaoğlu E., Menteş A. Association of fungiform papillae count with hypodontia and caries experience. Caries Res. 2017;51: 333.

Kalaoğlu E., **Yazıcı B.**, Menteş A. Quantification of fungiform papillae in children and its association with dental caries. Caries Res . 2017;51: 332.

Durhan A., **Yazıcı B.**, Tanboğa İ. Long term preventive follow upin children with cleft lip palate babies. 2016;17(1): 27.

I- POSTERLER

Yazıcı B., Kalaoğlu E., Menteş A. Association of fungiform papillae count with hypodontia and caries experience. ORCA,2017.

Yazıcı B., Karagözoğlu H., Menteş A. Çocuk hastalarda dentigeroz kistin modifiye edilmiş dekompresyon apareyiyle tedavisi. TPD, 2017.

Yazıcı B., Kalaoğlu E., Menteş A . Assessment Between Taste Perceptions and Fungiform Papillae Density In Children. IADR, 2017.

Durhan A., **Yazıcı B.**, Tanboğa İ. Long term preventive follow upin children with cleft lip palate babies. IADH, 2016.

Kalaoğlu E., **Yazıcı B.**, Menteş A. Dravet syndrom a rare myoclonic epilepsy of the infancy and its oral manifestations. IADH, 2016.

Tanboğa I., Kalyoncu I.,**Yazıcı B.**, Şen B., Kalaoğlu E.,Yaşar D. Evaluation of special smiles screenings in special olympics events, 2002-2015. IADH, 2016.

Kalaoğlu E., **Yazıcı B.**, Menteş A. Quantification of fungiform papillae in children and its association with dental caries. ORCA, 2017.

Kalaoğlu E., **Yazıcı B.**, Menteş A. Relationship between fungiform papillae density and caries risk in children. IADR,2017.