

ARAŞTIRMA MAKALESİ

Makale No: 72

Şizofreni Hastalarında Maksiller Diş Boyutları ve Dental Anomaliler: Bir Olgu-Kontrol Çalışması

Maxillary Tooth Sizes and Dental Anomalies in Schizophrenia Patients: A Case-Control Study

Hasan GÖKÇAY¹, Özlem OFLEZER², Mustafa Nuray NAMLI³, Ceyhan OFLEZER⁴, İlayda İLDAY⁵¹Adli Tıp Kurumu, Adalet Bakanlığı, İstanbul, Türkiye²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye⁵Bahçelievler Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi, Periodontoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Giriş ve Amaç: Yüz ve beyin arasındaki gelişimsel ilişki açısından bakıldığında, diş boyutu gibi kraniyofasiyal niceliksel bulgular, şizofreninin patogenezinde nörogelişimin önemli aşamalarına işaret edebilir. Bu çalışmanın amacı, şizofreni hastalarında ve kontrol grubunda üst çene diş boyutlarını ve belirli dental anomalilerin görülme sıklığını, kör bir tasarım ile değerlendirmek ve karşılaştırmaktır.

Yöntem: Çalışmaya 18-45 yaşları arasında toplam 200 katılımcı (100 şizofreni hastası ve 100 kontrol birey) dâhil edildi. Üst çene dental arkının ölçümlerinden alçı diş modelleri hazırlandı. Maksiller dişlerin meziodistal (MD) ve bukkolingual (BL) boyutları, iki araştırmacı tarafından dijital kumpas kullanılarak dental kalıplar üzerinde ölçüldü. Boyutsal değerlendirmelere ek olarak, diş rotasyonu, diastema, diş sıkışıklığı ve çivi şeklindeki lateral kesici dişler gibi diş anormallikleri de kaydedildi.

Bulgular: Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$). İstatistiksel analizler, değerlendirilen tüm dişlerde hem MD ($p < 0,001$) hem de BL ($p < 0,001$) boyutlarının, şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha küçük ölçümler sergilediğini gösterdi. Ayrıca, multivariate binom lojistik regresyon analizi, azalmış MD boyutunun ($B = -2,020$, $p < 0,001$) ve daha yaygın diastema varlığının ($B = 1,656$, $p < 0,001$) şizofreni hastalarında anlamlı değişkenler olduğunu ortaya koydu.

Sonuç: Diş boyutundaki azalma, şizofreninin altında yatan embriyolojik dismorfogenezin spesifik belirteçlerini gösterebilecek olası varyasyonların olduğu varsayımına katkıda bulunabilir.

Anahtar Sözcükler: Diastema, diş anomalileri, diş boyutu, maksilla, şizofreni

ABSTRACT

Introduction: From the perspective of the developmental correlation between the face and brain, quantitative craniofacial findings such as tooth size may indicate important stages of neurodevelopment in the pathogenesis of schizophrenia. The aim of this study was to evaluate and compare maxillary tooth size and some dental anomalies in patients with schizophrenia in a blinded manner with non-psychiatric controls.

Methods: A total of 200 participants (100 patients with schizophrenia and 100 control subjects) aged 18-45 were included in the study. Plaster dental models were prepared from the measurements of the maxillary dental arch. The mesiodistal (MD) and buccolingual (BL) dimensions of the maxillary teeth were measured on dental casts by two observers using digital calipers. In addition to dimensional assessments, dental abnormalities such as tooth rotation, diastema, tooth crowding, and peg-shaped lateral incisors were also recorded.

Results: There was no statistically significant difference between the groups in terms of age and sex ($p > 0,05$). Statistical analyses showed that patients with schizophrenia exhibited significantly smaller measurements in both MD ($P < 0,001$) and BL ($p < 0,001$) dimensions across all teeth evaluated. Furthermore, multivariate binomial logistic regression revealed MD size ($B = -2,020$, $p < 0,001$) and the presence of diastema ($B = 1,656$, $p < 0,001$) as significant independent predictors of schizophrenia.

Conclusion: Reduction in tooth size and increased presence of diastema in patients with schizophrenia may contribute to the hypothesis that there are possible variations that may represent specific markers of embryological dysmorphogenesis underlying schizophrenia.

Keywords: Diastema, maxilla, tooth abnormalities, tooth size, schizophrenia

Cite this article as: Gökçay H, Oflezer Ö, Namlı MN, Oflezer C, İlday İ. Maxillary Tooth Sizes and Dental Anomalies in Schizophrenia Patients: A Case-Control Study. Arch Neuropsychiatry 2026;63:454-460. doi: 10.29399/npa.29306

GİRİŞ

Şizofreninin nörogelişimsel modeli, bozukluğun kökenlerinin doğum öncesi olaylarla bağlantılı olabileceğini öne sürmektedir (1). Epidemiyolojik veriler (örneğin, intrauterin dönemde hastalık veya strese maruziyet), doğum ve gebelik komplikasyonları, gelişimsel beyin

anomalileri, premorbid davranışsal ve nöromotor yetersizlikler ile eşlik eden belirgin somatik anomalilerin varlığı gibi çok yönlü kanıtlar bu modeli desteklemektedir (2,3). Ayrıca, şizofreni tanısı almış bireylerde minör fiziksel anomalilerin (MFA) varlığına yönelik literatürde önemli

Öne Çıkan Noktalar

- Şizofreni hastalarında tüm üst çene dişlerinin kron boyutları daha küçüktü.
- Maxiller diastema daha sık görüldü ve şizofreni ile ilişkililiydi.
- Azalmış diş boyutu ve dental anomaliler nörogelişimsel temeli destekledi.
- Diş morfolojisi şizofreni için potansiyel bir biyobelirteç olabilir.

bir odaklanma olduğu dikkat çekicidir (4). MFA'ler, gebeliğin erken dönemlerinde gelişmeye başlayan ve yaşam boyu kalıcılığını sürdüren küçük yapısal farklılıklar olarak tanımlanmaktadır. Bu anomaliler, beyin ile aynı embriyolojik ektoderm tabakasından köken almakta olup, fetal santral sinir sisteminin anormal gelişimini yansıttığı düşünülmektedir. Şizofreni hastalarında, sağlıklı bireylere kıyasla MFA görülme sıklığının tutarlı biçimde daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu anomalilerin kökeninin genetik mi yoksa çevresel faktörlere mi dayandığı henüz netlik kazanmamıştır (5). Bu yaklaşım, şizofreninin normal beyin gelişimindeki aksaklıklardan kaynaklandığını öne süren nörogelişimsel teori ile uyumludur. Ayrıca, MFA endofenotipler olarak önerilmiş olup, şizofreninin araştırılmasında umut verici bir yaklaşım sunmaktadır. Gottesman ve Gould, endofenotipleri, kolayca fark edilemeyen ve şizofreni gibi karmaşık bozukluklarda genler ile hastalıklar arasındaki boşluğu doldurabilen, ara fenotipler olarak tanımlamışlardır (6).

Kraniyofasiyal anomaliler, özellikle dentofasiyal deformiteler, şizofreni hastalarını diğer hasta gruplarından en doğru şekilde ayıran en önemli fiziksel özellikler olarak ortaya çıkmaktadır (7). Compton ve ark. (8), yüz ve beyin gelişiminin aynı ektodermal dokudan kaynaklandığı için, yüz ölçümlerindeki farklılıkların şizofreniyle ilişkili nörogelişimsel bozukluklara dair potansiyel ipuçları sunup sunamayacağını değerlendirmiştir. Araştırmacılar, bu çalışmada, şizofreni hastalarında bazı yüz ölçümlerinin kontrollere göre farklılık gösterdiğini ve bu farklılıkların cinsiyetle ilgili olduğunu, kadınlarda orta yüz derinliğinde artış, erkeklerde ise alın ve alt yüz yüksekliğinde azalma gözlemlediklerini bildirmişlerdir. Bu farklılıkların, şizofreninin embriyonik döneminde (gebelik haftaları 8-16) nörogelişimsel anormalliklerle ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (8). Benzer şekilde, Kirkpatrick ve ark. (9) ve Delice ve ark. (10) tarafından yapılan bir çalışmada, şizofreni hastalarının damak morfolojisi kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır ve araştırmacılar, şizofreni grubunun kontrol grubuna göre daha geniş ve derin bir damak yapısına sahip olduğunu belirtmişlerdir. Bu sonucun şizofrenide erken embriyonik dönemde gözlemlenen nörogelişimsel deformasyonla ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (9,10). Bir başka çalışmada, bu anatomik özelliğin hastalığın biyolojik bir göstergesi olup olmadığını değerlendirmek için şizofreni hastalarının damak rugalarındaki yapısal farklılıkları incelenmiştir. Araştırmacılar, şizofreni hastalarının damak ruga şekillerinde önemli farklılıklar olduğunu ve bunun hastalığın nörogelişimsel temeline ışık tutabileceğini kaydetmişlerdir (11). Bahadır ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada ise şizofreni hastaları ile kontrol grupları arasında mandibular morfolojinin doğrusal ölçümlerinde (örneğin, ramus yüksekliği, kondil yüksekliği ve bigonial genişlik) ve açılal ölçümlerinde (örneğin, antegonial ve gonial açılar) istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğunu bildirilmiştir. Araştırmacılar bu sonuçları, mandibular morfolojinin şizofreni hastalarında kontrol gruplarına göre farklılık gösterdiğini ve bu farklılıkların nörogelişimsel bozuklukları gösterebileceğini düşündüren sonuçlar olarak yorumlamışlardır (12).

İnsanlarda odontogenez, gebeliğin 6. ve 8. haftaları arasında süt dişlerinin oluşumuyla prenatal gelişimin erken dönemlerinde başlar ve ilk kalıcı diş tomurcukları yaklaşık 20. haftada ortaya çıkar. Çene ve yüz deformitelerinin varlığı, beyin gelişimindeki erken dönem kusurları gösterebilir. Şizofreniye benzer şekilde, diş boyutu da genetik ve çevresel faktörlerden etkilenir ve genetik faktörler baskındır. Literatürde, kalıcı diş boyutunda azalma, Down sendromu, Turner sendromu ve Williams sendromu gibi merkezi sinir sistemi anormalliklerini içeren çeşitli genetik sendromlarda ilişkilendirilmiştir (13). Araştırmacılar, diş anomalilerinin, gelişimsel engelli çocukları sağlıklı yaşlarından ayırt etmek ve erken teşhis ve taramayı desteklemek için değerli bir gösterge olabileceğini vurgulamışlardır (14). Kraniyofasiyal ve diş yapılarını etkileyen 13 genetik sendroma odaklanan bir çalışmada, özellikle Kabuki, Treacher-Collins, Williams ve Coffin-Lowry sendromlarının yüz iskeleti gelişimini ve diş morfolojisini doğrudan etkilediğini göstermiştir (15). Bu sendromlarda, kontrollere kıyasla maksillomandibular oranlarda, kemer formunda, diş sayısı anomalilerinde, diş boyutu değişikliklerinde ve diş sürme modellerinde önemli farklılıklar bulunmuştur (15). Bununla birlikte, şizofreni hastalarında diş boyutu ve diş anomalileri üzerine yapılan çalışmalar mevcut literatürde sınırlıdır (9,13,16). Kirkpatrick ve ark, şizofreni hastalarında diş anormalliklerinin daha yüksek oranda görüldüğünü bildirmişlerdir (9). Özellikle diş anormallikleriyle ilgili yüksek MFA skorlarının, şizofreninin gelişimine katkıda bulunan gelişimsel kusurların belirteçleri olarak işlev görebileceği düşünülmektedir. Diş boyutu varyasyonunun, şizofrenide etkili olan genetik ve çevresel faktörlere benzer etkenlerden etkilendiği bildirilmiş olup, şizofreni hastalarında diş boyutlarında azalma olup olmadığına ilişkin bulgular literatürde çelişkilidir (13,16). Rajchgot ve arkadaşları, şizofreni hastalarının küçük bir örneklemede maksiller ve mandibular diş boyutlarında önemli ölçüde azalma gösterdiğini bildirmişlerdir (16), ancak daha sonraki bir çalışmada diş boyutunda azalma tespit edilmemiştir (13). Bu çalışmada şizofreni hastası olan ve olmayan katılımcıların diş boyutu ve diastema, diş sıkışıklığı, dönmüş dişler ve sivri uçlu yan kesici dişler de dâhil olmak üzere diş anormallikleri açısından farklılık gösterip göstermediğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Katılımcılar ve Dâhil Edilme Kriterleri

Bu çalışma için etik onay, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (IRB: 05.09.2022-2022-17-06). Tüm katılımcılardan, çalışmanın kapsamını anladıklarını ve katılım konusunda gönüllü olduklarını beyan eden yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Örneklem büyüklüğünün belirlenmesine yönelik güç analizi, referans olarak Bahadır ve ark.'nın çalışması (12) esas alınarak G*Power yazılımı (versiyon 3,1,9,7, University of Düsseldorf, Psychologia, HHU, Almanya) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İki grup için yapılan güç analizi, iki taraflı %5 anlamlılık düzeyi ve %90 güç ile, orta düzey etki büyüklüğü (Cohen's d=0,50) temel alındığında, gruplar arasında klinik olarak anlamlı bir farkın gösterilebilmesi için toplam 172 katılımcının (her grupta 86 kişi) gerekli olduğunu ortaya koymuştur. Şizofreni grubu, Ocak 2023 ile Ekim 2023 tarihleri arasında Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesine ayaktan başvuran ve çalışmanın dâhil edilme/dışlanma kriterlerini karşılayan 100 hastadan oluşmaktadır. Bu katılımcıların tanıları, yalnızca DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition) kriterlerine dayandırılmıştır. Her bir tanı, iki deneyimli psikiyatrist (HG ve MN) tarafından bağımsız olarak yapılan değerlendirmelerle doğrulanmış, böylece psikiyatrik değerlendirmelerin doğruluğu ve güvenilirliği sağlanmıştır. Hasta grubunun homojenliğini ve çalışmanın iç geçerliliğini korumak amacıyla, eşlik eden herhangi bir DSM-IV Eksen I bozukluğu bulunan şizofreni hastaları çalışmaya dâhil edilmemiştir. Kontrol grubu, Ocak 2023 ile Ekim 2023 tarihleri arasında çeşitli dental şikâyetlerle

Bahçelievler Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi'ne başvuran 100 bireyden oluşturulmuştur. Katılımcıların psikiyatrik öyküsü, DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders) kullanılarak değerlendirilmiştir (17). Aile öyküsü ise, katılımcıların belirli sorulara verdikleri sözel yanıtların değerlendirildiği yapılandırılmamış bir görüşme yöntemi ile sorgulanmıştır. Psikotik ya da duygudurum bozukluklarına ilişkin kişisel öyküsü bulunan veya birinci ve ikinci derece akrabalarında bu tür hastalık öyküsü doğrulanmış bireyler kontrol grubundan dışlanmıştır.

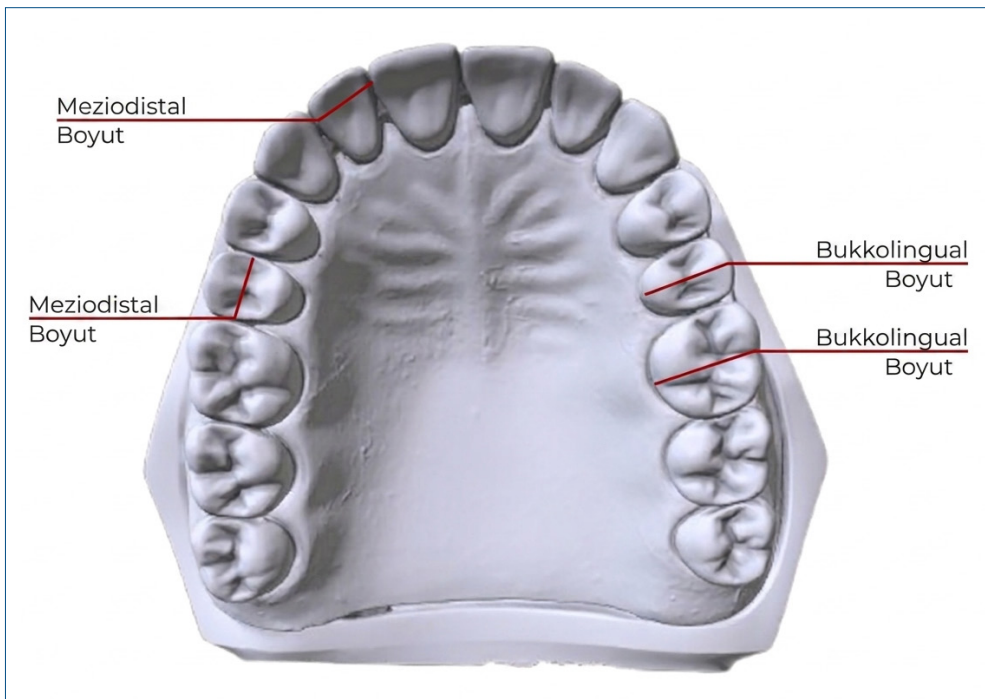
Her iki gruptaki katılımcılar, 18-45 yaş aralığında olmaları ve sol ikinci daimi molarlardan sağ ikinci daimi molarlara kadar tüm daimi dişlere sahip olmaları koşuluyla çalışmaya dâhil edilmiştir. Nörolojik hastalık öyküsü, ilaç veya alkol bağımlılığı, bilişsel ya da serebral fonksiyonların etkilediği bilinen herhangi bir sistemik hastalık, potansiyel zihinsel engellilik veya somatik bozukluklar, nörolojik semptomlar, kraniyofasiyal travma ya da ortodontik tedavi öyküsü bulunan bireyler her iki gruptan da dışlanmıştır. Ayrıca, her iki grup için dâhil edilme kriterleri arasında dental modellerin hasarsız olması, maksiller dişlerin eksiksiz olarak temsil edilmesi, kraniyofasiyal bölge ve dişlerde travma öyküsünün bulunmaması ve diş boyutlarını patolojik olarak etkileyebilecek çürüğe bağlı olmayan lezyonların (örneğin, abrazyon, abfraksiyon) bulunmaması yer almıştır. Ölçüm hatalarını önlemek amacıyla interproksimal çürüğü bulunan dişler, eksik dişler, süpernumerer dişler ve üçüncü molarlar değerlendirme dışı bırakılmıştır. Katılımcı seçiminde önemli bir diğer husus etnik köken olmuştur. Bu yaklaşım ile dental ve kraniyofasiyal ölçümlerde etnik veya ırksal farklılıklara bağlı olası karıştırıcı etkileri en aza indirmek amaçlanmıştır. Bu doğrultuda, her iki grup yalnızca Türk kökenli bireylerden oluşturulmuştur; ebeveynleri veya büyükanne/büyükbabaları Türk kökenli olmayan adaylar çalışmaya dâhil edilmemişlerdir.

Kapsamlı Değerlendirme Protokolü

Her iki gruptaki katılımcıların maksiller ölçüleri, uygun boyutsal stabilitesi ve kullanım kolaylığı nedeniyle geri dönüşümsüz bir hidrokoloid (Aljinat, Zhermack, İtalya) ve standart klinik prosedürler kullanılarak alındı. Ölçüler, boyutsal değişiklikleri en aza indirmek için hızlı dökümü öneren literatüre uygun olarak, alındıktan sonraki 10 dakika içinde döküldü. Tüm dökümler, deformasyonu azaltmak için doğrudan güneş ışığından

ve titreşimden korunarak, 22-24°C ve %45-55 bağıl nemde kontrollü bir ortamda saklandı. Boyutsal stabiliteyi daha da sağlamak için, alçı modellerin ölçüden ayrılmadan önce en az 45 dakika sertleşmesine izin verildi ve Tip III dental alçı modelleri için standart protokollere uygun olarak dökümden sonraki 48 saat içinde ölçüldü. Deneklerin grup üyeliğinden habersiz iki deneyimli araştırmacı (ÖÖ ve İİ), ölçümleri ve kayıtları gerçekleştirdi. Maksiller diş boyutları için gözlemciler arası ve gözlemci içi uyumu değerlendirmek için sınıf içi korelasyon katsayısı (ICC) kullanıldı. Ölçümler, 200 katılımcının (100'ü şizofreni grubunda ve 100'ü kontrol grubunda) diş modellerinden alındı. Dişlerin boyutları, Moorrees ve Reed (18,19) tarafından ayrıntılı olarak açıklanan metodolojiye göre dikkatlice ölçüldü. Tamamen sürmüş her kalıcı dişin maksimum meziodistal (MD) ve bukkolingual (BL) boyutları değerlendirildi. Meziodistal boyutu, dişin en mezial ve distal noktaları arasında ölçülen en büyük mesafe olarak tanımlanırken, BL boyutu, dişin en içteki lingual veya palatal yüzeyi ile en dıştaki bukkal veya labial yüzeyi arasındaki en büyük mesafe olarak ölçüldü. Meziodistal (MD) ve bukkolingual (BL) boyutları tanımlamak için kullanılan yöntem Şekil 1'de şematik olarak gösterilmiştir. Tüm bu ölçümler, hassasiyetiyle bilinen dijital bir kumpas (Mitutoyo Caliper, Japonya) kullanılarak alınmış ve milimetrenin onda birine kadar kaydedilmiştir. Her iki gruptaki üst çene kalıcı dişlerinin meziodistal ve bukkolingual boyutları, elde edilen diş modellerinden ölçülmüştür.

Her iki grupta da dört diş anomalisi, yani diastema/diş rotasyonu/diş sıkışıklığı/çivi şeklinde yan kesici dişlerin varlığı modeller üzerinde değerlendirilmiştir (19). Dört niteliksel parametrenin tamamı, iki deneyimli diş hekimi (ÖÖ ve İİ) tarafından gözlemsel, çift kör yaklaşımla var veya yok olarak kaydedildi. Diş anomalileri için gözlemci içi ve gözlemciler arası uyumu ölçmek için sınıf içi korelasyon katsayısı (ICC) kullanıldı. Maksiller santral kesici dişlerin proksimal yüzeyleri ve diğer dişler arasındaki 0,5 mm'den büyük bir boşluk maksiller diastema olarak kabul edildi (20,21). Diş sıkışıklığı, diş boyutu ile ark uzunluğu arasındaki uyumsuzluk olarak tanımlandı. Diş rotasyonu, dişin uzunlamasına eksenine etrafındaki standart konumundan açısal sapması olarak kaydedildi ve biyomekanik olarak değerlendirildi (22). Maksiller daimi lateral kesici diş, insizal kronun meziodistal genişliğinin servikal genişliğinden daha küçük olması durumunda çivi şekilli diş olarak sınıflandırıldı (23).



Şekil 1. Maksiller modelde meziodistal (MD) ve bukkolingual (BL) diş boyutlarının gösterimi.

İstatistiksel Analiz

Bu çalışmanın istatistiksel analizi, IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) yazılımı, Mac OS için 25.0 sürümü (Armonk, NY: IBM Corp.) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Başlangıçta, araştırma sırasında toplanan verileri sistematik olarak özetlemek ve açıkça sunmak için tanımlayıcı istatistiksel yöntemler uygulanmıştır. Karşılaştırmalı analizler yapılmadan önce, nicel verilerin dağılımının normal dağılıma uygun olup olmadığı dikkatlice değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme, Shapiro-Wilk testi kullanılarak yapılmış ve histogramlar ve Q-Q grafikleri gibi görsel grafiksel değerlendirmelerle desteklenmiştir. Şizofreni hasta grubu ile kontrol grubu arasında normal dağılım gösteren nicel değişkenleri karşılaştırmak için bağımsız örneklem t-testi kullanıldı. Ek olarak, nitel veya kategorik değişkenler için gruplar arasındaki farklılıkları değerlendirmek amacıyla ki-kare (χ^2) testi kullanıldı. İleri istatistiksel analiz kapsamında, şizofreni grubunda sınıflandırılmanın bağımsız belirleyicilerini ortaya koymak amacıyla çok değişkenli binomiyal lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Lojistik regresyon analizi, ikili sonuç değişkenlerini ele alabilmesi ve hasta ile kontrol gruplarındaki bireyleri açık bir şekilde ayırt edebilmesi nedeniyle özellikle uygun bir yöntem

olarak tercih edilmiştir. Ön analizlerde potansiyel olarak anlamlı bulunan değişkenler kullanılarak bir lojistik regresyon modeli oluşturulmuş ve her bir belirleyicinin şizofreni varlığı üzerindeki bağımsız etkisini ortaya koymak amacıyla sonuçlar dikkatle yorumlanmıştır. Analizler boyunca istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Gruplar arasında ortalama yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark yoktur. Şizofreni grubunun ortalama yaşı $33,61 \pm 5,94$ yıl, kontrol grubunun ise $33,71 \pm 5,63$ yıl olarak saptanmıştır ($p=0,903$). Diş boyutları ve dental anomalilere ilişkin intra- ve inter-gözlemci güvenilirliği yüksek olup, tüm ICC değerleri $\geq 0,70$ olarak bulunmuştur.

Tablo 1 ve Tablo 2'de, sırasıyla maksiller daimi 11-17 ve 21-27 dişlerin meziodistal (MD) ve bukkolingual (BL) boyutlarının şizofreni hastaları ile kontrol grubu arasında karşılaştırmalı analizi sunulmuştur. Bulgular, şizofreni grubunda değerlendirilen tüm dişlerde hem MD hem de BL boyutlarının anlamlı derecede daha küçük olduğunu göstermiştir (p

Tablo 1. Şizofreni ve kontrol gruplarındaki üst çene kalıcı dişlerinin meziodistal boyutları

No	Meziodistal boyut (ortalama \pm standart sapma)			
	Şizofreni	Kontrol	Fark (%)	p
11	8,21 \pm 0,6	8,52 \pm 0,72	0,30 \pm 0,89 (3,52)	0,001**
12	6,27 \pm 0,71	6,66 \pm 0,71	0,39 \pm 1,00 (5,85)	<0,001**
13	7,23 \pm 0,61	7,52 \pm 0,66	0,28 \pm 0,96 (3,72)	0,002**
14	6,43 \pm 0,6	6,83 \pm 0,7	0,40 \pm 0,90 (5,85)	<0,001**
15	6,33 \pm 0,65	6,75 \pm 0,81	0,42 \pm 1,05 (6,22)	<0,001**
16	9,50 \pm 0,56	10,03 \pm 0,69	0,52 \pm 0,88 (5,18)	<0,001**
17	9,20 \pm 0,77	9,54 \pm 0,7	0,33 \pm 0,99 (3,45)	0,002**
21	8,11 \pm 0,54	8,45 \pm 0,6	0,34 \pm 0,85 (4,02)	<0,001**
22	6,14 \pm 0,64	6,53 \pm 0,8	0,39 \pm 1,06 (5,97)	<0,001**
23	7,02 \pm 0,66	7,44 \pm 0,71	0,41 \pm 0,94 (5,51)	<0,001**
24	6,48 \pm 0,57	6,87 \pm 0,66	0,39 \pm 0,79 (5,67)	<0,001**
25	20,0 \pm 0,66	6,72 \pm 0,78	0,52 \pm 0,98 (7,73)	<0,001**
26	9,44 \pm 0,71	9,69 \pm 0,97	0,25 \pm 1,16 (2,57)	0,038*
27	9,01 \pm 0,76	9,43 \pm 0,79	0,42 \pm 1,01 (4,45)	<0,001**
Toplam	7,53 \pm 0,32	7,92 \pm 0,49	0,38 \pm 0,55 (4,79)	<0,001**

No: diş numarası; Fark %: psikiyatrik olmayan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yüzde farkı gösterir; bağımsız örneklem T-testi kullanılmıştır; *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$.

Tablo 2. Şizofreni ve kontrol gruplarındaki üst çene kalıcı dişlerinin bukkolingual boyutları

No	Bukkolingual boyut (ortalama \pm standart sapma)			
	Şizofreni	Kontrol	(%)	P
11	6,43 \pm 0,84	6,98 \pm 0,76	0,55 \pm 1,02 (7,87)	<0,001**
12	5,72 \pm 0,79	6,25 \pm 0,78	0,52 \pm 1,15 (8,32)	<0,001**
13	7,39 \pm 0,88	7,82 \pm 0,85	0,42 \pm 1,16 (5,37)	0,001**
14	8,66 \pm 0,83	8,9 \pm 0,85	0,24 \pm 1,08 (2,69)	0,040*
15	9,00 \pm 0,6	9,23 \pm 0,82	0,22 \pm 1,04 (2,38)	0,026*
16	10,91 \pm 0,75	11,3 \pm 0,83	0,39 \pm 1,01 (7,96)	0,001**
17	10,89 \pm 0,97	11,24 \pm 0,85	0,34 \pm 1,21 (3,02)	0,008**
21	6,36 \pm 0,88	6,85 \pm 0,82	0,48 \pm 1,22 (7,00)	<0,001**
22	5,72 \pm 0,91	6,04 \pm 0,82	0,32 \pm 1,23 (5,29)	0,009**
23	7,27 \pm 0,84	7,74 \pm 0,83	0,47 \pm 1,15 (6,07)	<0,001**
24	8,72 \pm 0,57	8,91 \pm 0,71	0,19 \pm 0,91 (2,13)	0,033*
25	8,99 \pm 0,54	9,21 \pm 0,84	0,22 \pm 0,95 (2,38)	0,028*
26	10,82 \pm 0,83	11,11 \pm 0,92	0,29 \pm 1,27 (2,61)	0,019*
27	10,8 \pm 0,84	11,13 \pm 0,86	0,33 \pm 1,09 (2,96)	0,006**
Total	8,40 \pm 0,46	8,76 \pm 0,53	0,36 \pm 0,66 (4,10)	<0,001**

No: diş numarası; Fark %: psikiyatrik olmayan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yüzde farkı gösterir; bağımsız örneklem T-testi kullanılmıştır; *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$.

Tablo 3. Şizofreni hastası grubuna dâhil olma olasılığını tahmin etmek için diş boyutlarının çok değişkenli binomiyal lojistik regresyon ile değerlendirilmesi

Bağımsız değişken	Regresyon katsayısı (B)	p	Olasılık oranı	%95 Güven aralığı
Mesiodistal mesafe (mm)	-2,020	<0,001	0,133	0,045 – 0,393
Bukkolingual mesafe (mm)	-0,422	0,352	0,656	0,270 – 1,595
Diastema (evet)	1,656	<0,001	5,241	2,443 – 11,242
Rotasyonu dış (evet)	0,877	0,054	2,405	0,984 – 5,877
Çivi şekilli lateral (evet)	1,310	0,127	3,707	0,688 – 19,985
Sabit	18,492	<0,001	-	-

p<0,05; istatistiksel olarak anlamlı (kalın değerler); lojistik regresyon, model özeti: $\chi^2=72,600$, p <0,001; Nagelkerke $R^2=0,409$; sınıflandırma doğruluğu=%71,7.

<0,05). Bireysel diş ölçümlerine ek olarak, grup ortalamaları da anlamlı farklılıklar ortaya koymuştur. Tüm değerlendirilen dişler için ortalama MD boyutu şizofreni grubunda $7,53\pm 0,32$ mm iken, kontrol grubunda $7,92\pm 0,49$ mm olarak bulunmuştur (p <0,001). Benzer şekilde, ortalama BL boyutu şizofreni hastalarında $8,40\pm 0,46$ mm, kontrollerde ise $8,76\pm 0,53$ mm olarak saptanmıştır (p <0,001). Ölçülen tüm dişler arasında en yüksek yüzdesel farklar 12 ve 25 numaralı dişlerde gözlenmiştir. Bu bulgular, şizofreni grubunda diş boyutlarında tutarlı azalma paternini ortaya koymaktadır.

Şizofreni hastalarında bazı dental anomalilerin görülme sıklığı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur; özellikle diastema (%51'e karşı %15, p <0,001), rotasyonlu dişler (%24'e karşı %13, p=0,045) ve çivi şekilli lateraller (%13'e karşı %2, p=0,003) açısından belirgin fark saptanmıştır. Buna karşın, diş çapraşıklığı prevalansı açısından şizofreni hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (%25'e karşı %17, p=0,165).

Çok değişkenli binomiyal lojistik regresyon analizi, MD ve BL boyutları ile birlikte diastema, rotasyonlu dişler ve çivi şekilli lateral kesicilerin varlığı kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Tablo 3). Kurulan model genel olarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2=72,600$, p <0,001) ve grup sınıflandırmasındaki varyansın %40,9'unu açıklamıştır (Nagelkerke $R^2=0,409$). Hosmer-Lemeshow testi sonuçlarına göre model uyumu kabul edilebilir düzeydedir ($\chi^2=7,132$, p=0,523) ve model katılımcıların %71,7'sini doğru sınıflandırmıştır. Değişkenler arasında, MD boyutu (B=-2,020, p <0,001, OR=0,133; %95 GA=0,045-0,393) ve diastema varlığı (B=1,656, p <0,001, OR=5,241; %95 GA=2,443-11,242) şizofreni grubuna ait olmanın anlamlı ve bağımsız belirleyicileri olarak saptanmıştır. Rotasyonlu diş varlığı anlamlılığa yakın bir eğilim göstermiştir (p=0,054), ancak BL boyutu ve çivi şekilli lateral dişler parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p >0,05).

TARTIŞMA

Mevcut çalışmanın ana bulgusu, şizofreni hastalarında, psikiyatrik olmayan kontrol grubuna kıyasla, üst çene dişlerinin hem meziodistal hem de bukkolingual boyutlarında önemli bir azalma olmasıdır. Şizofreni hastalarını kontrollerden en doğru şekilde ayırt eden bağımsız faktörleri belirlemek amacıyla gerçekleştirilen regresyon analizi sonuçlarına göre, şizofreni hastalarında mesiodistal diş boyutunun anlamlı derecede azaldığı ve diastema varlığının daha yaygın görüldüğü saptanmıştır. Diş boyutları ve diastema varlığı açısından iki grup arasında gözlenen nicel farklılıklar dikkat çekici olup, şizofrenide anormal nörogelişim hipotezi ile uyumludur.

Diş boyutu esas olarak genetik faktörler tarafından belirlenmekte olup, kalıtım oranları şizofrenide bildirilen oranlara (%59-91) benzerlik göstermektedir (24). Down, Turner ve Williams sendromları, oligodonti ve dudak damak yarığı gibi sendrom ve durumlar diş boyutunda azalma ile ilişkili bulunmuştur (25). Çocukluktaki beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzı gibi erken çevresel faktörlerin de diş boyutu üzerinde etkileri olabileceği düşünülmektedir. Örneğin, ebeveynlerine kıyasla

daha politik olarak stabil bir ortamda yetişen Çinli bireylerde diş boyutunda hafif artışlar bildirilmiştir. Diş kron gelişimi erken çocukluk döneminde tamamlandıktan sonra, tarih öncesi diyet gibi ekstrem koşullar dışında diş boyutu nispeten stabil kalmıştır (26). Rajchgot ve ark. şizofreni hastalarında, kontrol grubuna kıyasla maksiller ve mandibular diş boyutlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğunu bildirmişlerdir (16). Bu çalışmada, Türk şizofreni hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha küçük maksiller diş boyutlarının saptanması, daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip önceki bir çalışmanın (16) bulgularıyla uyumlu olup, bu bulguları destekler niteliktedir.

Diş gelişimi, hem genetik hem de çevresel faktörlerden etkilenen karmaşık bir süreçtir. Genetik değişiklikler, dişlerin konumu, sayısı, yapısı ve şekli ile ilgili anomalilere neden olabilmektedir (25). Bu anomaliler; sayı (hipodonti, anodonti ve hiperodonti), yapı (dentinogenezis imperfekta, amelogenenezis imperfekta ve dentin displazisi) ve şekil (makrodonti, mikrodonti ve taurodontizm) açısından görülen varyasyonları içermektedir (21). Bahsi geçen anomaliler, sistemik bir hastalığın parçası olarak (sendromik) ya da bağımsız olarak (non-sendromik) ortaya çıkabilmektedir (23). Kirkpatrick ve ark., şizofreni hastalarında çeşitli dental anomalilerin görülme sıklığının arttığını bildirmişlerdir (9). Çalışmamızın sonuçları, bu bulguları destekler niteliktedir ve şizofreni hastalarında çeşitli anomalilerin daha yüksek prevalansta görüldüğünü ortaya koymuştur. Bunlar arasında dişlerde rotasyon ve diastema ile birlikte küçük, çivi şekilli lateral kesici dişler yer almaktadır. Diastema varlığının şizofreni grubunda görülme olasılığının kontrol grubuna kıyasla beş kat daha yüksek olması dikkat çekici olup, bu bulgu Tablo 3'te gösterilmiştir. Maksiller orta hat diasteması; gelişimsel, fonksiyonel veya dental anomalilerden kaynaklanabilmektedir. Kraniofasial yapı ve yumuşak doku özelliklerindeki kalıtsal varyasyonlar, diastemanın ailesel kümelenmesinde başlıca belirleyiciler arasındadır. Bu nedenle diastema, multifaktöryel ve kompleks bir dental fenotip olarak değerlendirilmektedir. Bu iskeletsel ve dental varyasyonların birçoğu anterior bölgede boşluk oluşumuna yatkınlık oluşturmakta olup, özellikle mikrodonti, lateral diş eksikliği ve ark darlığı ile ilişkili sendromlarda diastema gelişme riski anlamlı derecede artmaktadır (15).

Mevcut literatürde, diastemanın embriyolojik temeline doğrudan odaklanan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Mevcut çalışmalar daha çok premaxillanın ve intermaksiller suturen prenatal gelişimi ile üst labial frenulumun intrauterin oluşumu üzerine yoğunlaşmışlardır. Santral kesici dişler arasındaki mesafe; santral ve lateral diş tomurcuklarının konumu ile alveolar prosesin büyüme yönü tarafından belirlendiği bildirilmiştir (27,28). Ayrıca, çalışmalar fetal dönemde oluşan ve postnatal dönemde apikale doğru migrasyon gösteren papillerin veya kalın maksiller labial frenulum tiplerinin medial diastemaya neden olabileceğini bildirmişlerdir (29,30). Gelişimsel varyasyonlar, diş germ anomalileri veya frenulumla bağlı anomalilerin fizyolojik süreci bozarak kalıcı orta hat diastemasına yol açabileceği de literatürde gösterilmiştir (30,31). Diastema, kraniofasial büyüme paternleri ve dental morfogenezdeki gelişimsel anomaliler nedeniyle birçok genetik sendromda da gözlenmektedir (22,30). Turner,

Down ve Williams sendromlarında, diş boyutunun azalması ve mesiodistal genişliklerin küçülmesi anterior bölgede boşluk oluşumuna neden olmaktadır; buna eşlik eden maksiller transversal darlık, yüksek damak kubbesi, gecikmiş sürme ve frenulum anomalileri dişlerin arasındaki mesafenin kapanmasını engellemektedir. Orta hat diasteması birçok genetik sendrom bağlamında literatürde kapsamlı olarak değerlendirilmiş olmakla birlikte, diastema ile şizofreni arasındaki olası ilişkiyi inceleyen bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Diastema ile ilişkili sendromlar incelendiğinde, diastemanın Down ve Turner sendromları başta olmak üzere çeşitli genetik ve nörogelişimsel sendromlarda, mikrodonti ve hipodonti gibi dental morfolojik anomalilerle sıklıkla ilişkili olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmalarda diastema, sendromik orofasiyal fenotipin bir bileşeni olarak tanımlanmış, ancak bağımsız bir nörogelişimsel belirteç olarak analiz edilmemiştir. Örneğin, Turner sendromlu bireylerde dental bulguları değerlendiren A. Szilágyi ve ark.'nın çalışmasında, orta hat diasteması mikrodonti ve anterior bölgede artmış aralanma ile ilişkili olarak sendromun karakteristik oral fenotipi olarak bildirilmiştir (22).

Çalışmamızda diastema prevalansının daha yüksek bulunması, yukarıda belirtilen sendromlarda olduğu gibi, şizofrenide kraniyofasiyal büyüme paternleri ve diş morfogenezindeki gelişimsel anomalilerle açıklanabilir. Bu alandaki veriler henüz sınırlı olmakla birlikte, bulgularımız dental anomalilerin şizofreninin ayırt edilmesinde ve erken tanı ile tarama süreçlerinde potansiyel bir belirteç olabileceğine işaret etmektedir.

Bu çalışmanın sınırlılıkları şu şekilde özetlenebilir. Öncelikle, çalışmanın özgün niteliği nedeniyle karşılaştırılabilir literatürün sınırlı olması, bulguların yorumlanmasında spekülasyona yol açmaktadır. Örneklem yalnızca genellikle daha hafif psikopatoloji sergileyen ayaktan takip edilen şizofreni hastalarından oluştuğundan, bulguların tüm şizofreni popülasyonuna genellenebilirliği sınırlıdır. Ayrıca, çalışmaya dâhil edilen şizofreni hastalarının kullandıkları ilaçlara ilişkin verilerin bulunmaması, bulguların yorumlanması açısından bir diğer önemli sınırlılıktır. Bunun yanı sıra, lineer ölçümler ve dental anomalilerin değerlendirilmesi dental modeller üzerinde gerçekleştirilmiş olup, diş gelişiminin üç boyutlu bir süreç olduğu göz önünde bulundurulduğunda, özellikle diş boyutu ve yapısının belirlenmesinde üç boyutlu görüntüleme tekniklerinin daha doğru değerlendirmeler sağlayabileceği düşünülmektedir. Dental anomalilerin subjektif olarak değerlendirilmesi, kullanılan kalitatif yöntemin güvenilirliğini sorgulatabilir. Bununla birlikte, dental anomalilere ilişkin kriterlerimiz, şizofreni olan ve olmayan bireyler arasındaki temel farklılıkları belirlemeye odaklanıldığından, kasıtlı olarak basit tutulmuştur. Ancak tanımlayıcı istatistikler ve gözlemciler arası uyum bulguları, iki ölçüm arasında anlamlı aykırı değerler veya aşırı varyasyon olmadığını göstermektedir. Çalışmanın bir diğer sınırlılığı, literatürde şizofreni ile mandibular morfoloji arasında anlamlı ilişkiler bildirilmiş olmasına rağmen, mandibular dişlerin analize dâhil edilmemiş olmasıdır (12). Mevcut çalışma, araştırma tasarımına uygun olarak yalnızca maksiller dentisyona odaklanmıştır. Rajchgot ve ark.'nın sınırlı örneklemli çalışmasından (16) (n=16) farklı olarak, daha geniş bir örneklemde (n=200) maksiller yapıların detaylı şekilde değerlendirilmesi literatüre değerli katkılar sunmaktadır. Şizofreni ile ilişkili minör fiziksel anomalilerin (MFA) sıklıkla görüldüğü tipik bölgelerden biri olarak kabul edilen oral bölge, özellikle de palatinal yapılar, gestasyonun 6. ile 9. haftaları arasında gelişmeye başlamakta ve yaklaşık 16. -17. haftalara kadar gelişimini sürdürmektedir. Maksillaya odaklanması, şizofreni hastalarında oral bölgede, özellikle damak ve ilişkili yapılarda MFA görülme potansiyelinin daha yüksek olduğunu bildiren önceki çalışmalar temel alınarak tercih edilmiştir. Bununla birlikte, mandibular kesici dişlerin ve diğer diş gruplarının (kaninler, premolarlar ve molarlar) değerlendirmeye dâhil edilmemiş olması, bulguların yorumlanabilirliğini sınırlamaktadır. Gelecekte mandibular morfoloji ve dentisyonu da içeren analizler literatüre ek katkılar sağlayabilir.

Bu çalışmanın bir diğer sınırlılığı, analizde yalnızca üç dental anomalinin (diastema, diş rotasyonu ve çivi şekilli lateral kesiciler) değerlendirilip; hipodonti, mikrodonti, makrodonti ve süpernümerer dişler gibi diğer anomalilerin incelenmemiş olmasıdır. Literatürde kraniyofasiyal morfoloji ile şizofreni arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Bununla birlikte, damağın kör kantitatif değerlendirmesini yapan yalnızca bir çalışmada (9), şizofreni hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha geniş damak yapısı; diastema, diş rotasyonu, çapraşıklık, çivi şekilli lateral kesiciler ve interark diş boyutu uyumsuzlukları gibi dental gelişimsel anomalilere daha yüksek oranda rastlandığı bildirilmiştir. Ancak söz konusu çalışmanın örneklem büyüklüğü nispeten küçük olup, çoğunlukla erkek şizofreni hastalarından oluşmaktadır. Çalışmamızda ise yalnızca maksiller diş boyutlarına odaklanılmış ve dental anomaliler açısından önceki çalışmada (9) incelenen bulgular referans alınmıştır. Ayrıca, ölçümlerin standardizasyonunu sağlamak ve mesiodistal boyutlardaki hata payını en aza indirmek amacıyla, eksik diş varlığı, travma öyküsü, interproksimal çürük ve dental aşınma bulunan bireyler çalışmaya dâhil edilmemiştir. Bu kriterler doğrultusunda, özellikle diastema varlığı başta olmak üzere diş boyutu ve dizilimini doğrudan etkileyebilen hipodonti, mikrodonti ve makrodonti gibi gelişimsel anomaliler de değerlendirme dışı bırakılmıştır. Bu kriterler ölçüm doğruluğunu artırmakla birlikte, şizofreni hastalarında dental anomalilerin gerçek prevalansını tam olarak yansıtmaya kapasitesini sınırlamaktadır. Analiz kapsamının genişletilmesi, literatüre ek anlamlı katkılar sağlayabilir.

Sonuç olarak, bu çalışma şizofreni hastalarında üst çene diş boyutlarında, özellikle mesiodistal diş boyutlarında anlamlı azalmalar ve diastema prevalansında artış olduğunu göstermiştir. Bu bulgular diş gelişiminde spesifik bir anomaliyi işaret etmese de, şizofrenide nörogelişimsel süreçlerde değişiklik olasılığını desteklemektedir. Diş morfolojisi ile şizofreni arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılabilmesi için genetik, histolojik ve embriyolojik yaklaşımların modern metodolojik tasarımlarla entegre eden ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Şizofreni hastaları ile kontrol grubu arasında diş boyutu ve morfolojisindeki nicel farklılıkların doğrulanması, hastalığın altında yatan nörogelişimsel mekanizmaların aydınlatılmasına değerli katkılar sağlayabilir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik onay, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (IRB: 05.09.2022-2022-17-06).

Bilgilendirilmiş Onam: Tüm katılımcılardan, çalışmanın kapsamını anladıklarını ve katılım konusunda gönüllü olduklarını beyan eden yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Diş Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- HG, ÖO, MNN, CO, İİ; Tasarım- HG, ÖO, MNN, İİ; Denetleme- HG, ÖO, MNN, İİ; Kaynaklar- HG, CO, ÖO, MNN, İİ; Malzemeler- HG, ÖO, MNN, İİ; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- HG, ÖO, MNN, İİ; Analiz ve/veya Yorum- HG, CO, ÖO, MNN, İİ; Literatür Taraması- HG, ÖO, MNN, İİ; Yazıyı Yazan- HG, ÖO, MNN, İİ; Eleştirel İnceleme- HG, ÖO, MNN, İİ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmiştir.

KAYNAKLAR

1. Marengo S, Weinberger DR. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: following a trail of evidence from cradle to grave. *Dev Psychopathol.* 2000;12:501-527. [Crossref]
2. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry.* 2002;159:1080-1092. [Crossref]
3. Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain.* 1999;122:593-624. [Crossref]
4. Weinberg SM, Jenkins EA, Marazita ML, Maher BS. Minor physical anomalies in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res.* 2007;89:72-85. [Crossref]
5. Aksoy-Poyraz C, Poyraz BÇ, Turan S, Arikan MK. Minor physical anomalies and neurological soft signs in patients with schizophrenia and their siblings. *Psychiatry Res.* 2011;190:85-90. [Crossref]

6. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*. 2003;160:636-645. [\[Crossref\]](#)
7. Waddington JL, Lane A, Larkin C, O'Callaghan E. The neurodevelopmental basis of schizophrenia: clinical clues from cerebro-craniofacial dysmorphogenesis, and the roots of a lifetime trajectory of disease. *Biol Psychiatry*. 1999;46:31-39. [\[Crossref\]](#)
8. Compton MT, Walker EF. Physical manifestations of neurodevelopmental disruption: are minor physical anomalies part of the syndrome of schizophrenia? *Schizophr Bull*. 2009;35:425-436. [\[Crossref\]](#)
9. Kirkpatrick B, Hack GD, Higginbottom E, Hoffacker D, Fernandez-Egea E. Palate and dentition in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2007;91:187-191. [\[Crossref\]](#)
10. Delice M, Gurbuz O, Oflezer C, Kurt E, Mandali G. Palate size and shape in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2016;244:273-278. [\[Crossref\]](#)
11. Oflezer O, Oflezer C, Gürbüz ZD, Bahadır H, Çiçek E, Kurt E. Is palatal rugae a specific marker of dysmorphogenesis in patients with schizophrenia? *Eur J Psychiatry*. 2024;38:100230. [\[Crossref\]](#)
12. Bahadır H, Yetimoglu N, Oflezer Ö, Erkiran M. Mandibular morphology in schizophrenia patients compared with non-psychiatric controls using digital panoramic radiography: a retrospective cross-sectional study from Istanbul, Türkiye. *BMC Oral Health*. 2024;24:1170. [\[Crossref\]](#)
13. Tysiąc-Miśta M, Tanasiewicz M, Dziedzic A. Minor physical anomalies in schizophrenia: from oral biology and dental sciences perspective. *Spec Care Dentist*. 2020;40:533-534. [\[Crossref\]](#)
14. Skrinjarić I, Jukić J, Skrinjarić K, Glavina D, Legović M, Ulovec Z. Dental and minor physical anomalies in children with developmental disorders-a discriminant analysis. *Coll Antropol*. 2003;27:769-778.
15. Bartzela TN, Carels C, Maltha JC. Update on 13 syndromes affecting craniofacial and dental structures. *Front Physiol*. 2017;8:1038. [\[Crossref\]](#)
16. Rajchgot H, Fathalli F, Rajchgot P, Menezes N, Joobar R, Boksa P. Decreased tooth size in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2009;110:194-196. [\[Crossref\]](#)
17. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I) and the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Disorders (SCID-II). New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute; 1997.
18. Moorrees CFA, Reed RB. Correlations among crown diameters of human teeth. *Arch Oral Biol*. 1964;9:685-697. [\[Crossref\]](#)
19. Moorrees CFA, Reed RB. Biometrics of crowding and spacing of the teeth in the mandible. *Am J Phys Anthropol*. 1954;12:77-88. [\[Crossref\]](#)
20. Proffit WR, Fields H, Larson B, Sarver DM. *Contemporary Orthodontics*. 6th ed. Elsevier; 2018.
21. Liu JF, Hsu CL, Chen HL. Prevalence of developmental maxillary midline diastema in Taiwanese children. *J Dent Sci*. 2013;8:21-26. [\[Crossref\]](#)
22. Szilágyi A, Keszthelyi G, Nagy G, Madléna M. Oral manifestations of patients with Turner syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000;89:577-584. [\[Crossref\]](#)
23. Hua F, He H, Ngan P, Bouzid W. Prevalence of peg-shaped maxillary permanent lateral incisors: a meta-analysis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2013;144:97-109. [\[Crossref\]](#)
24. Brook AH. Multilevel complex interactions between genetic, epigenetic and environmental factors in the aetiology of anomalies of dental development. *Arch Oral Biol*. 2009;54:3-17. [\[Crossref\]](#)
25. Foster TD, Lavelle CL. The size of the dentition in complete cleft lip and palate. *Cleft Palate J*. 1971;8:177-84.
26. Harris EF. A longitudinal study of arch size and form in untreated adults. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1997;111:419-427. [\[Crossref\]](#)
27. Brăescu R, Săvinescu SD, Tatarciuc MS, Zetu IN, Giuşcă SE, Căruntu ID. Pointing on the early stages of maxillary bone and tooth development -histological findings. *Rom J Morphol Embryol*. 2020;61:167-174. [\[Crossref\]](#)
28. Kjaer I. The Human Maxilla: The Embryological and anatomical background for understanding pathological development of the maxilla. *J Dental Health Oral Res*. 2024;5:1-13. [\[Crossref\]](#)
29. Iwanaga J, He P, Fukino K, Hur MS, Kim HJ, Han A, et al. What is a superior labial frenulum? An anatomical and histological study. *Clin Anat*. 2023;36:161-169. [\[Crossref\]](#)
30. Popovich F, Thompson GW, Main PA. The maxillary interincisal diastema and its relationship to the superior labial frenum and intermaxillary suture. *Angle Orthod*. 1977;47:265-271.
31. Jaija AMZ, El-Beialy AR, Mostafa YA. Revisiting the factors underlying maxillary midline diastema. *Scientifica (Cairo)*. 2016;2016:5607594. [\[Crossref\]](#)