



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**SENDROMİK OLMAYAN HİPODONTİ OLGULARINDA
GEN POLİMORFİZMLERİNİN VE KRANİOFASİYAL
ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Özlem Nasibe ÖZKEPİR

**ORTODONTİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

1. DANIŞMAN

Doç. Dr. Ayşe Tuba ALTUĞ

2. DANIŞMAN

Doç. Dr. Serdar CEYLANER

2013 - ANKARA

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SENDROMİK OLMAYAN HİPODONTİ OLGULARINDA
GEN POLİMORFİZMLERİNİN VE KRANİOFASİYAL
ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Özlem Nasibe ÖZKEPİR

ORTODONTİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

1. DANIŞMAN

Doç. Dr. Ayşe Tuba ALTUĞ

2. DANIŞMAN

Doç. Dr. Serdar CEYLANER


2013 - ANKARA


Jüri Onay Sayfası




Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Ortodonti **Doktora** Programı
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Doktora **Tezi** olarak kabul edilmiştir.

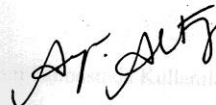
Tez savunma tarihi: 24/12/2013


Prof. Dr. Zahir ALTUĞ
Ankara Üniversitesi
Jüri Başkanı


Prof. Dr. Erhan ÖZDİLER
Ankara Üniversitesi
Üye


Prof. Dr. İlçen KOCANERELİ
Hacettepe Üniversitesi
Üye


Prof. Dr. Levent ÖZER
Ankara Üniversitesi
Üye


Doç. Dr. Ayşe Tuba ALTUĞ
Ankara Üniversitesi
Üye

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	ii
Önsöz	v
Simgeler ve Kısaltmalar	vi
Şekiller	vii
Çizelgeler	ix
1. GİRİŞ	1
1.1. Konjenital Diş Eksikliği	3
1.1.1. Tanımı	3
1.1.2. Prevelansı	4
1.1.3. Etiyolojisi	5
1.1.3.1. Çevresel Faktörler	6
1.1.3.2. Genetik Faktörler	7
1.1.4. Sendromlara Bağlı Gelişen Konjenital Diş Eksikliği	9
1.1.5. Konjenital Diş Eksikliği İle İlişkili Dental Anomaliler	11
1.1.6. Konjenital Diş Eksikliği ile Kraniofasiyal Yapı Arasındaki İlişki	13
1.2. Diş Gelişimi ve Evreleri	14
1.2.1. Tomurcuk Evresi	15
1.2.2. Şapka Evresi	17
1.2.3. Çan Evresi	18
1.3. Genetik, Kromozom ve DNA	19
1.4. Mutasyon ve Polimorfizm	23
1.4.1. Mutasyon, Tanımı ve Çeşitleri	23
1.4.2. Kromozom Yapısının ve Sayısının Değişmesi	24
1.4.3. Gen (Nokta) Mutasyonları	25
1.4.4. Polimorfizm ve Tanımı	26
1.4.5. Genetik Polimorfizmlerin ve Mutasyonların Tanımlanmasında Kullanılan Yöntemler	27

1.4.6. Tek Nükleotid Polimorfizmleri (SNP: Single Nuclotide Polymorphism)	28
1.4.7. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR: Polymerase Chain Reaction)	29
1.5. Diş Agenesizinde MSX1 ve PAX9 Genleri	30
1.5.1. MSX1 Geni	30
1.5.2. PAX9 Geni	32
1.6. MSX1 ve PAX9 Genlerinin Diş Agenesizi Üzerine Etkileri	33
1.7. Tüm Ekzom Sekanslama ve Gen Tedavisi	37
2. GEREÇ VE YÖNTEM	40
2.1. Sefalometrik Değerlendirme	41
2.1.1. Lateral Sefalometrik Filmlerde İşaretlenen Referans Noktaları	42
2.1.1.1. İskeletsel Noktalar	42
2.1.1.2. Dental Noktalar	42
2.1.2. Lateral Sefalometrik Filmlerde Kullanılan Referans Düzlemleri	43
2.1.3. Lateral Sefalometrik Filmlerde Kullanılan İskeletsel Açısal Ölçümler	43
2.1.4. Lateral Sefalometrik Filmlerde Kullanılan İskeletsel Boyutsal Ölçümler	44
2.1.5. Lateral Sefalometrik Filmlerde Kullanılan İskeletsel Oransal Ölçümler	45
2.1.6. Lateral Sefalometrik Filmlerde Kullanılan Dentoalveoler Açısal Ölçümler	45
2.1.7. Lateral Sefalometrik Filmlerde Kullanılan Dentoalveoler Boyutsal Ölçümler	45
2.2. Genetik Değerlendirme Protokolü	55
2.3. İstatistik Değerlendirme	59
2.3.1. Sefalometrik Ölçümlerin İstatistiksel Değerlendirmesi	59
2.3.2. Genetik Analiz Sonuçlarının İstatistiksel Değerlendirmesi	59
3. BULGULAR	661
3.1. Sefalometrik Değerlendirme Yapılan Gruba Ait Bulgular	61
3.1.1. Sefalometrik Değerlendirme Grubunda Birey Başına Düşen Konjenital Eksik Diş Miktarı	61
3.1.2 Sefalometrik Değerlendirme Yapılan Grupta Konjenital Diş Eksikliği Görülme Sıklığı	62
3.1.3. Yöntem Hatasının Değerlendirilmesi	63
3.1.4. Konjenital Diş Eksikliğine Sahip Bireylerin Kraniofasiyal Özellikleri	64
3.1.5. İskeletsel Açısal Ölçümler	66

3.1.6. İskeletsel Boyutsal Ölçümler	66
3.1.7. İskeletsel Oransal Ölçümler	67
3.1.8. Dentoalveolar Açısal Ölçümler	67
3.1.9. Dentoalveolar Boyutsal Ölçümler	68
3.2. Genetik Değerlendirme Yapılan Gruba Ait Bulgular	68
3.2.1. Genetik Değerlendirme Grubunda Birey Başına Düşen Konjenital Eksik Diş Miktarı	68
3.2.2. Genetik Değerlendirme Grubunda Dişlerde Konjenital Eksiklik Görülme Sıklığı	69
3.2.3. Tek veya Çift Taraflı Konjenital Diş Eksikliği	72
3.2.4. Genetik İncelemesi Yapılan MSX1 Ve PAX9 Genlerine Ait Bulgular	74
3.3. Gözlenen Polimorfizmlerin Farklı Toplumlardaki Sıklıkları ile Karşılaştırılması	92
4. TARTIŞMA	99
4.1. Kraniofasial Özelliklerin Değerlendirilmesi	104
4.1.1. Kraniyel Kaide ve İlişkili Ölçümler	104
4.1.2. İskeletsel Maloklüzyon ve Maksillomandibuler Ölçümler	105
4.1.3. Dik Yön Ölçümleri	110
4.1.4. Dişsel Ölçümler	112
4.2. MSX1 ve PAX9 Genlerindeki Polimorfizmlerin Değerlendirilmesi	115
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	125
ÖZET	128
KAYNAKLAR	132
ÖZGEÇMİŞ	141
EKLER	144
EK 1	144
EK 2	146

ÖNSÖZ

Hipodonti, genetik polimorfizm ve/veya mutasyonlardan etkilenmiş olduğu ileri sürülen bir durum olup belirli dişlerin eksikliğinin sendromik olmayan kraniyofasiyal deformiteler ile yakın ilişkisi olduğu belirtilmektedir. Sendromik olmayan hipodontiye neden olan faktörlerin kraniyofasiyal morfolojiyi de etkileme olasılığı oldukça yüksektir. Çalışmamız Türk toplumunda, hipodontinin kraniyofasiyal yapıya etkisinin olup olmadığını belirlemek ve sendromik olmayan hipodonti olgularında aday genlerde mutasyon ve/veya polimorfizm olup olmadığını araştırmak amacıyla tasarlanmıştır.

Doktora eğitimim ve tez çalışmam süresince bana her zaman destek olan, hiçbir konuda yardımını esirgemeyen, tezimin her aşamasında çok büyük emekleri bulunan değerli danışmanım Doç. Dr. Ayşe Tuba ALTUĞ'a en içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunuyorum.

Tezimin genetik ile ilgili tüm bölümlerinde bilgisini ve desteğini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Serdar Ceylaner'e, çalışmamızın genetik analizlerini yapan Sayın Haldun Doğan'a ve İntergen Genetik Araştırma ve Uygulama Merkezi'ne teşekkür ediyorum.

Ortodonti eğitimim esnasındaki emeklerinden dolayı Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'ndaki tüm saygıdeğer hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Sevgilerini, dostluklarını ve desteklerini hep hissettiren sevgili arkadaşlarım Dt. Berika Sezer Kadioğlu'na, Dt. Özlem Bilgili'ye, Dt. Anı Türköz'e, Dt. Emre Cesur'a ve Dt. Gökçe Kılıç'a en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, hastalardan kan alınması aşamasında yardımlarını esirgemeyen hemşiremiz Serpil Gürer'e ve tüm anabilim dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

Sonsuz sevgilerini, maddi manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyip bugünlere gelmemi sağlayan, verdiğim her kararda yanımda olan sevgili babam Ramazan Özkepir, annem Süheyla Özkepir ve kardeşim Ömer Görkem Özkepir'e sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

AXIN2	Axis Inhibition Protein 2
ATR	Ataxia-Telangiectasia ve RAD3-Related
BMP	Kemik Morfogenetik Protein
CXORF5	Chromosome X Open Reading Frame 5
DDY	Dudak Damak Yarığı
EDA	Ektodisplazin A
EDAR	Ektodisplazin A Reseptörü
EDARAAD	Ektodisplazin-A Reseptörü ile İlişkili Adaptör Protein
EDTA	Etilen Diamin Tetraasetik Asit
EGF	Epidermal Büyüme Faktörü
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
FTA	Ailesel Diş Agenezisi
HET	Heterozigot
HOX	Homeobox
IRF6	Interferon Regülatör Faktör 6
MSX1	Muscle Segment Homeobox 1
MUT	Mutant
NEMO	NF-Kappa-B Essential Modulator
OMİM	Online Mendelian Inheritance in Man
PAX9	Paired Box 9
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PITX2	Paired-like Homeodomain Transkripsiyon Faktörü 2
P63	Tümör Protein p63
SHH	Sonic Hedgehog
SNP	Tek Nükleotid Polimorfizmi
TGF	Transforming Büyüme Faktörü
WHS	Wolf Hirschhorn Sendromu
WNT10A	Wingless-type 10A
WT	Wild Type

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Diş gelişiminin moleküler mekanizması ve oluşum evreleri	18
Şekil 1.2. Kromozom 4 üzerinde MSX1 geni	30
Şekil 1.3. MSX1 geninin yapısı (birinci ekzon 590 ve ikinci ekzon 1214 baz çifti (bp) uzunluğundadır)	31
Şekil 1.4. Kromozom 14 üzerindeki PAX9 geni (http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PAX9)	32
Şekil 1.5. PAX9 geninin yapısı (Exon 1“ de 4 baz çifti vardır ve sadece Metiyonin başlangıç kodonunu kodlar. Ekzon 2, 3 ve 4 sırasıyla 627, 140 ve 255 bp uzunluğundadır)	33
Şekil 2.1. Lateral Sefalometrik Filmlerde Kullanılan Referans Noktaları	46
Şekil 2.2. Lateral Sefalometrik Filmlerde Kullanılan Referans Düzlemleri	47
Şekil 2.3. Lateral Sefalometrik Filmlerde Kullanılan İskeletsel Açısal Ölçümler	48
Şekil 2.4. Lateral Sefalometrik Filmlerde Kullanılan İskeletsel Açısal Ölçümler	49
Şekil 2.5. Lateral Sefalometrik Filmlerde Kullanılan İskeletsel Boyutsal Ölçümler	50
Şekil 2.6. Lateral Sefalometrik Filmlerde Kullanılan İskeletsel Boyutsal Ölçümler	51
Şekil 2.7. Lateral Sefalometrik Filmlerde Kullanılan Dentoalvolar Açısal Ölçümler	52
Şekil 2.8. Lateral Sefalometrik Filmlerde Kullanılan Dentoalveolar Açısal Ölçümler	53
Şekil 2.9. Lateral Sefalometrik Filmlerde Kullanılan Dentoalveolar Boyutsal Ölçümler	54
Şekil 2.10. QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen Inc.)	55
Şekil 2.11. ABI 3130 (Applied Biosystems Inc.) Kapiller Elektforez Cihazı	58
Şekil 3.1. FDI numaralandırma sistemi (Federation Dentaire Internationale Numbering System)	62
Şekil 3.2. MSX1 geni 1. ekzonuna ait PCR sonrası örnek elektforezi görüntüleri. %2'lik agaroz jel elektforezi sonrası, etidyum bromür ile boyanmış ve UV görüntüleme sistemi yardımıyla görüntülenmiştir. En sol kulvar 100 bp'lik DNA merdivenidir.	75

- Şekil 3.3.** MSX1 c119 C>G polimorfizmine ait örnek elektroforegram görüntüsü.
Polimorfizm noktası ok ile işaretlenmiştir. (Ekzon 1) 75
- Şekil 3.4.** MSX1 c348 C>T polimorfizmine ait örnek elektroforegram görüntüsü.
Polimorfizm noktası ok ile işaretlenmiştir. (Ekzon 1) 75
- Şekil 3.5.** MSX1 c*6 C>T polimorfizmine ait örnek elektroforegram görüntüsü.
Polimorfizm noktası ok ile işaretlenmiştir. (Ekzon 2) 76
- Şekil 3.6.** MSX1 geni 2. ekzonuna ait PCR sonrası örnek elektroforezi görüntüleri. %2'lik agaroz jel elektroforezi sonrası, etidyum bromür ile boyanmış ve UV görüntüleme sistemi yardımıyla görüntülenmiştir. En sol kulvar 100 bp'lik DNA merdivenidir. 76
- Şekil 3.7.** PAX9 geni 1. ekzonuna ait pcr sonrası örnek elektroforezi görüntüleri. %2'lik agaroz jel elektroforezi sonrası, etidyum bromür ile boyanmış ve UV görüntüleme sistemi yardımıyla görüntülenmiştir. En sol kulvar 100 bp'lik DNA merdivenidir. 76
- Şekil 3.8.** PAX9 geni 2. ekzonuna ait pcr sonrası örnek elektroforezi görüntüleri. %2'lik agaroz jel elektroforezi sonrası, etidyum bromür ile boyanmış ve UV görüntüleme sistemi yardımıyla görüntülenmiştir. En sol kulvar 100 bp'lik DNA merdivenidir. 77
- Şekil 3.9.** PAX9 geni 3. ekzonuna ait pcr sonrası örnek elektroforezi görüntüleri. %2'lik agaroz jel elektroforezi sonrası, etidyum bromür ile boyanmış ve UV görüntüleme sistemi yardımıyla görüntülenmiştir. En sol kulvar 100 bp'lik DNA merdivenidir. 77
- Şekil 3.10.** PAX9 c717 C>T polimorfizmine ait örnek elektroforegram görüntüsü.
Polimorfizm noktası ok ile işaretlenmiştir. (Ekzon 3) 77
- Şekil 3.11.** PAX9 c718 G>C polimorfizmine ait örnek elektroforegram görüntüsü.
Polimorfizm noktası ok ile işaretlenmiştir. (Ekzon 3) 78
- Şekil 3.12.** PAX9 geni 4. ekzonuna ait pcr sonrası örnek elektroforezi görüntüleri. %2'lik agaroz jel elektroforezi sonrası, etidyum bromür ile boyanmış ve UV görüntüleme sistemi yardımıyla görüntülenmiştir. En sol kulvar 100 bp'lik DNA merdivenidir. 78
- Şekil 3.13.** PAX9 c857 A>G mutasyonuna ait örnek elektroforegram görüntüsü.
Mutasyon noktası ok ile işaretlenmiştir. (Ekzon 4) 78

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. MSX1 geni için tanımlanmış mutasyonlar (missense mutasyon: değişen baz, farklı bir aminoasitin kodlanmasına yol açar, nonsense mutasyon: erken stop kodon oluşumuna neden olur, frameshit mutasyon: aminoasit dizilimini tamamen değiştirerek protein oluşumunu bozar, FTA: familial tooth agenesis - ailesel diş agenezisi)	36
Çizelge 1.2. PAX9 geni için tanımlanmış mutasyonlar (missense mutasyon: değişen baz, farklı bir aminoasitin kodlanmasına yol açar, nonsense mutasyon: erken stop kodon oluşumuna neden olur, frameshit mutasyon: aminoasit dizilimini tamamen değiştirerek protein oluşumunu bozar)	37
Çizelge 2.1. Araştırmaya katılan birey sayıları	40
Çizelge 2.2. Araştırmaya katılan bireylerin ortalama yaşları	40
Çizelge 2.3. Araştırmada kullanılan primer dizileri	56
Çizelge 2.4. Hazırlanan Polimeraz Zincir Reaksiyonu	56
Çizelge 2.5. Polimeraz Zincir Reaksiyonu için termal döngü protokolü	56
Çizelge 2.6. Polimeraz zincir reaksiyonu ürünlerinin bant uzunlukları	57
Çizelge 2.7. Polimeraz Zincir Reaksiyonu ürünlerinin sekanslaması	57
Çizelge 2.8. Polimeraz Zincir Reaksiyonu ürünleri için termal döngü protokolü	58
Çizelge 3.1. Sefalometrik değerlendirme. yapılan bireylerin cinsiyetlerine göre dağılımı, eksik diş miktarı ve yüzdeleri	61
Çizelge 3.2. Sefalometrik değerlendirme yapılan bireylerin minimum, maksimum yaşları ve genel yaş ortalamaları	61
Çizelge 3.3. Sefalometrik değerlendirme yapılan grupta konjenital diş eksikliği görülme sıklığı	62
Çizelge 3.4. Çalışmada kullanılan ölçümlere ait tekraralama katsayıları (r)	63
Çizelge 3.5. Konjenital diş eksikliğine sahip bireylerin iskeletsel sınıflara göre dağılımı	64

Çizelge 3.6. Konjenital diş eksikliğine sahip bireylerin ve kontrol grubunun kraniyofasiyal yapılarına ait ölçümlerin tanıtıcı istatistikleri – farklar eşleştirilmiş t testi ile belirlenmiştir. (*:p<0,05, **:p<0,01, ***:p<0,001)	65
Çizelge 3.7. Genetik değerlendirme yapılan bireylerin cinsiyetlerine göre dağılımı, eksik diş miktarı ve yüzdeleri	69
Çizelge 3.8. Genetik değerlendirme yapılan bireylerin minimum, maksimum yaşları ve genel yaş ortalamaları	69
Çizelge 3.9. Dişlerde konjenital eksiklik görülme sıklığı	69
Çizelge 3.10. Sağ-sol ayrımı gözetmeksizin dişlerde konjenital eksiklik görülme sıklığı	70
Çizelge 3.11. Diş eksikliklerinin hasta grubunda dağılımları ve yüzdeleri	70
Çizelge 3.12. Erkek bireylerin dişlerinde konjenital eksiklik görülme sıklığı	71
Çizelge 3.13. Sağ-sol ayrımı gözetmeksizin erkek bireylerde konjenital eksiklik görülme sıklığı	71
Çizelge 3.14. Kız bireylerin dişlerinde konjenital eksiklik görülme sıklığı	71
Çizelge 3.15. Sağ-sol ayrımı gözetmeksizin kız bireylerde konjenital eksiklik görülme sıklığı	72
Çizelge 3.16. Dişlere göre tek veya çift taraflı diş eksiklikleri (sağ ve sollar hastaya göre)	72
Çizelge 3.17. Erkek bireylerde tek veya çift taraflı diş eksikliği	73
Çizelge 3.18. Kız bireylerde tek veya çift taraflı diş eksikliği	73
Çizelge 3.19. Sağ ve sol tarafta diş eksiklikleri	73
Çizelge 3.20. Maksilla ve mandibulada diş eksiklikleri yüzdeleri	74
Çizelge 3.21. Değişikliklerin tanımlanması ve görülme sıklıkları	74
Çizelge 3.22. MSX1 c.119C>G (p.A40G) Polimorfizmi ile 12 Numaralı Dişin Olup Olmama Durumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi (Ki-Kare)	79
Çizelge 3.23. MSX1 c.119C>G (p.A40G) Polimorfizmi ile 22 Numaralı Dişin Olup Olmama Durumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi (Ki-Kare)	79
Çizelge 3.24. MSX1 c.119C>G (p.A40G) Polimorfizmi ile 35 Numaralı Dişin Olup Olmama Durumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi (Ki-Kare)	80

- Çizelge 3.25.** MSX1 c.119C>G (p.A40G) Polimorfizmi ile 45 Numaralı Dişin Olup Olmama Durumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi (Ki-Kare) 80
- Çizelge 3.26.** MSX1 c.348C>T (p.G116G) Polimorfizmi ile 12 Numaralı Dişin Olup Olmama Durumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi (Ki-Kare) 81
- Çizelge 3.27.** MSX1 c.348C>T (p.G116G) Polimorfizmi ile 22 Numaralı Dişin Olup Olmama Durumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi (Ki-Kare) 81
- Çizelge 3.28.** MSX1 c.348C>T (p.G116G) Polimorfizmi ile 35 Numaralı Dişin Olup Olmama Durumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi (Ki-Kare) 82
- Çizelge 3.29.** MSX1 c.348C>T (p.G116G) Polimorfizmi ile 45 Numaralı Dişin Olup Olmama Durumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi (Ki-Kare) 82
- Çizelge 3.30.** MSX1 c.*6C>T Polimorfizmi ile 12 Numaralı Dişin Olup Olmama Durumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi (Ki-Kare) 83
- Çizelge 3.31.** MSX1 c.*6C>T Polimorfizmi ile 22 Numaralı Dişin Olup Olmama Durumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi (Ki-Kare) 83
- Çizelge 3.32.** MSX1 c.*6C>T Polimorfizmi ile 35 Numaralı Dişin Olup Olmama Durumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi (Ki-Kare) 84
- Çizelge 3.33.** MSX1 c.*6C>T Polimorfizmi ile 45 Numaralı Dişin Olup Olmama Durumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi (Ki-Kare) 84
- Çizelge 3.34.** MSX1 c.717C>T (p.H239H) Polimorfizmi ile 12 Numaralı Dişin Olup Olmama Durumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi (Ki-Kare) 85
- Çizelge 3.35.** MSX1 c.717C>T (p.H239H) Polimorfizmi ile 22 Numaralı Dişin Olup Olmama Durumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi (Ki-Kare) 85
- Çizelge 3.36.** MSX1 c.717C>T (p.H239H) Polimorfizmi ile 35 Numaralı Dişin Olup Olmama Durumu Arasında İlişkinin İncelenmesi (Ki-Kare) 86
- Çizelge 3.37.** MSX1 c.717C>T (p.H239H) Polimorfizmi ile 45 Numaralı Dişin Olup Olmama Durumu Arasında İlişkinin İncelenmesi (Ki-Kare) 86
- Çizelge 3.38.** MSX1 c.718G>C (p.A240P) Polimorfizmi ile 12 Numaralı Dişin Olup Olmama Durumu Arasında İlişkinin İncelenmesi (Ki-Kare) 87
- Çizelge 3.39.** MSX1 c.718G>C (p.A240P) Polimorfizmi ile 22 Numaralı Dişin Olup Olmama Durumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi (Ki-Kare) 88

Çizelge 3.40. MSX1 c.718G>C (p.A240P) Polimorfizmi ile 35 Numaralı Dişin Olup Olmama Durumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi (Ki-Kare)	89
Çizelge 3.41. MSX1 c.718G>C (p.A240P) Polimorfizmi ile 45 Numaralı Dişin Olup Olmama Durumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi (Ki-Kare)	90
Çizelge 3.42. Mutasyon Durumu ile Diğer Diş Eksiklikleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	90
Çizelge 3.43. Mutasyon Durumu ile Diğer Diş Eksiklikleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	91
Çizelge 3.44. 12 ve 22 Nolu Dişler Arasındaki Uyum	91
Çizelge 3.45. 12-22 ve 35-45 Nolu Dişler Arasındaki Uyum	92
Çizelge 3.46. MSX1 119C>G Polimorfizminin Türk Normlarının Dünya Kriterleri ile Karşılaştırılması	94
Çizelge 3.47. MSX1 119C>G Polimorfizminin Dünya Kriterleri ile Karşılaştırılması	94
Çizelge 3.48. MSX1 348C>T Polimorfizminin Türk Normlarının Dünya Kriterleri ile Karşılaştırılması	95
Çizelge 3.49. MSX1 348C>T Polimorfizminin Dünya Kriterleri ile Karşılaştırılması	95
Çizelge 3.50. MSX1 6C>T Polimorfizminin Türk Normlarının Dünya Kriterleri ile Karşılaştırılması	96
Çizelge 3.51. MSX1 6C>T Polimorfizminin Dünya Kriterleri ile Karşılaştırılması	96
Çizelge 3.52. PAX9 717C>T Polimorfizminin Türk Normlarının Dünya Kriterleri ile Karşılaştırılması	97
Çizelge 3.53. PAX9 717C>T Polimorfizminin Dünya Kriterleri ile Karşılaştırılması	97
Çizelge 3.54. PAX9 718G>C Polimorfizminin Türk Normlarının Dünya Kriterleri ile Karşılaştırılması	98
Çizelge 3.55. PAX9 718G>C Polimorfizminin Dünya Kriterleri ile Karşılaştırılması	98

1. GİRİŞ

Dentisyon, embriyogenezin 2. ayında başlayıp adolesan dönemde 3. molarların sürmesiyle sonuçlanan ve yıllar süren uzun bir süreçtir. Bu süreç diğer ektodermal organlardakine benzer genetik bağlantı ve doku etkileşimleriyle düzenlenmektedir. Gelişimsel sapmaların çeşitli tipleri tüm dişlerde ortak olup, dentin ve minede yapısal, dişlerde boyut ve sayı anomalilerine neden olur.

Konjenital diş eksikliği, herhangi bir nedenden dolayı bir veya daha fazla dişin oluşmaması sonucu, ağızdaki dişlerin normal sayılarından daha az olması durumudur (Pinkham, 1999). Diş agenezisinin, insanlarda en sık görülen konjenital anomali olduğu belirtilmiştir (Book, 1950; Ben-Bassat ve Brin, 2003; Altuğ-Ataç ve Erdem, 2007). Diş agenezisinde çoğunlukla eksik olan diş sayısına göre sınıflama yapılır ve altıdan daha az olan diş eksikliği *hipodonti*, altı veya daha fazla olan diş eksikliği *oligodonti* olarak tanımlanırken, *anodonti* tüm dişlerin eksik olduğu durumu ifade eder (Arte, 2001).

Genel olarak bir veya birçok sayıda diş eksikliği estetik veya okluzal harmoninin bozulmasına neden olurken özellikle şiddetli diş eksiklikleri dentisyonun fonksiyonunun sağlanması ve desteklenmesi için klinik önem gerektirmektedir. Gelişimsel diş eksikliğinin tespiti, malformasyon sendromlarının tespiti açısından da önem taşımaktadır. Genel popülasyonda diş agenezisinin görülme sıklığı daimi dişlerde %2.3-10.1 arasında iken (Schalk-Van der Weide ve ark., 1992), süt dişlerinde %0.5-0.9 arasındadır (Vastardis, 2000). En fazla konjenital diş eksikliği gözlenen dişler yirmi yaş dişleridir ve yapılan çalışmalarda bu dişlerin eksik olma oranı %15-20 olarak bulunmuştur (Gelgör ve ark., 2005). Diş agenezisi vakalarının yaklaşık olarak %80'inde bir veya iki diş eksikliği vardır. Yapılan çalışmalarda agenezis vakalarında genellikle ikinci premolar ve üst lateral kesicilerin etkilendiği görülmüştür (Symons ve ark., 1993; Altuğ-Ataç ve Erdem, 2007). Konjenital diş eksikliğinin etiyolojisi halen tam olarak bilinmemesine rağmen genel olarak genetik ve çevresel faktörlerle ortaya çıktığı belirtilmektedir (Shimizu ve Maeda, 2009).

Çocukluk döneminde radyoterapi, kemoterapi ve kök hücre transplantasyonunun diş gelişimi üzerine etkisi olduğu yapılan pek çok çalışmada gösterilmiş olup, ortaya çıkan anomali tedavinin uygulandığı döneme göre değişiklik göstermektedir (Höltta, 2005). Konjenital diş eksikliğine sebebiyet veren diğer çevresel faktörler olarak başlıca gelişimsel anomaliler, baş-boyun bölgesi travması, endokrin bezi hastalıkları, yüksek ateş, hamilelik esnasında beslenme, oral kökenli patolojiler, rubella, sifiliz, ricketts enfeksiyonları gibi hastalıklar olduğu bildirilmiştir (Book, 1950; Stimson ve ark., 1997; Larmour ve ark., 2005).

Diş agenezisinin genetik kökeninin de bulunduğu yapılan çalışmalarla bildirilmiştir.. Son yıllarda yapılan çalışmalarda diş gelişiminde rol aldığı bildirilen MSX1, PAX9, AXIN2 ve EDA genlerinde meydana gelen mutasyonların diş eksikliğine neden olduğu belirtilmektedir. Bunun yanında nonsendromik diş agenezisine neden olabilecek ve henüz ilişkisi belirlenmemiş birçok genin olduğu de düşünülen bir konudur (Nieminen, 2009).

Birçok araştırmacı konjenital diş eksikliğine sahip bireylerin normal popülasyondan daha farklı kraniyofasiyal özelliklere sahip olduklarını bildirmektedir (Rune ve Sarnas, 1974; Woodworth, ve ark., 1985; Schalk-Van der Weide ve ark., 1992; Göyenc, 1993; Ogaard ve Krogstad, 1995; McKeownve ark., 2002; Tavajohi-Kermani ve ark., 2002; Ben-Bassat ve Brin, 2003; Endo ve ark., 2006; Endo ve ark., 2007). Bununla birlikte konjenital diş eksikliği olan bireylerin bu özellikler bakımından normal popülasyondan farklı olmadığını veya minör farklılıklar bulunduğunu bildiren araştırmacılar da vardır (Roald ve ark., 1982; Nodal ve ark., 1994; Yüksel ve Üçem, 1997). Bu farklı sonuçlar örneklem büyüklüğü, seçim kriteri, sosyo-ekonomik düzey ve sendromik olan veya olmayan bireylerin çalışmaya dâhil edilip edilmemesine göre ortaya çıkabilmektedir. Diş eksikliğinin miktarı kadar eksikliğin yeri de kraniyofasiyal morfolojiyi etkileyebilir.

Tavahoji-Kermani ve ark. (2002), yaptıkları çalışmada diş agenezisinin çoğunlukla maksiller boyutları etkilediğini, daha düşük miktarlarda mandibular boyutlar üzerinde etkili olduğunu belirtmişlerdir.

Bu çalışmanın amacı; Türk toplumunda konjenital diş eksikliğine sahip bireylerin genetik temelini araştırmak ve kraniyofasiyal özelliklerinin normal popülasyonla farklılık gösterip göstermediğini belirlemektir.

1.1. Konjenital Diş Eksikliği

1.1.1. Tanımı

Konjenital diş eksikliği, herhangi bir nedenden dolayı bir veya daha fazla dişin oluşmaması sonucu, ağızdaki dişlerin normal sayılarından daha az olması durumudur.

Tüm süt dişleri 3 yaş civarında, daimi dişler ise (3. molarlar hariç) 12-14 yaşları arasında oral kavitede görülmelidir. Tanı için klinik muayene ile birlikte alınan periapikal veya panoramik radyografiler yeterli olmaktadır (Pinkham, 1999). Özellikle değişme zamanı geldiği halde halen ağızda bulunan süt dişleri sürmesi gereken daimi dişin eksikliği açısından ipucu verebilmektedir. Üçüncü molarlar dışında altıdan daha az dişin gelişimsel olarak eksik olmasına “hipodonti”, üçüncü molarlar dışında altı ya da daha fazla dişin konjenital eksikliğine “oligodonti” denir. “Anodonti” ise tüm dişlerin eksikliğini ifade etmekte ve oldukça az görülmektedir (Arte, 2001).

Doğumda alınan bir radyografıta bütün süt dişleri ve 1. daimi molar dişlerin tüberkül tepeleri görülebilir. Çocuk iki yaşında iken premolar dişler ve daimi 2. molar dişler mineralize olmaya, altı yaşına geldiğinde ise, bütün daimi diş kronları (3. molarlar hariç) mineralize olmaya başlar. 3. molar dişlerin genellikle 8–10 yaşları arasında kalsifiye olmaya başladıkları radyografıta görülmektedir fakat 14–18 yaşları arasında kalsifiye olmaya başlayan varyasyonları da vardır. Dentisyonun gelişimi uzun yıllar sürer ve bu sürecin uzunluğu irka, cinsiyete, aileye ve bireysel faktörlere göre değişir. Özellikle ikinci premolar dişler geç kalsifiye olmaya başlayabilir ve radyografıta dişlerin eksik olduğunu düşündürebilirler (Pinkham, 1999).

1.1.2. Prevelansı

3. molarlar en sık agenezisi görülen dişlerken, 3. molarlar çalışma dışı bırakıldığında her diş için prevelans oranları toplumlara göre farklılık göstermekte ve büyük farklılıklar ortaya çıkmaktadır. Örneğin Japon toplumunda %1.4'lük bir prevelans oranı görülürken bu oran İrlanda popülasyonunda %11.3 olarak belirtilmiştir. Bu farklılıklar çalışma gruplarındaki seçim kriterlerine, yaş farkına ve örneklem büyüklüğüne bağlı olarak değişiklik göstermektedir (Shimizu ve Maeda, 2009).

%20'den fazla insanda en az bir 3. molar dişin eksikliği görülürken, %3-10'unda diğer daimi dişlerin agenezisine rastlanmaktadır. Üçüncü molar dişler hariç tutulduğunda 3 ya da daha fazla dişin eksikliğine %1 oranında rastlanırken 6 dişin eksikliği %0.1 oranında görülmektedir. Diş agenezisinin süt dentisyonda görülmesi oldukça nadirken, beyaz ırk popülasyonunda %1'den daha az görüldüğü belirtilmiştir (Arte, 2001).

Altuğ-Ataç ve Erdem'in 2007 yılında, Türk popülasyonunda 3043 birey üzerinde yapmış oldukları dental anomalilerin prevelans çalışmasına göre Türk toplumunda hipodonti görülme sıklığı %2.63, oligodonti görülme sıklığı ise %0.13 olarak bulunmuştur. Türk toplumunda en sık görülen dental anomali hipodontidir. En sık eksikliği görülen dişler ise üst lateral kesiciler olup bunu premolar dişler takip etmektedir. Üst lateral kesici eksikliğinin görülme sıklığı %1.74 olarak bulunmuştur. Üst kesicileri eksik vakaların %72'si çift taraflı, %28'i tek taraflı eksikliğe sahiptir. Aynı çalışmada mandibular lateral diş eksikliğine %0.36 oranında rastlanırken, mandibular kanin eksikliğine %0.07 oranında rastlanmıştır (Altuğ-Ataç ve Erdem, 2007).

Beyaz ırk popülasyonunda etkilenen tüm dişler arasında %75 oranında 3. molar diş agenezisine rastlanırken, yine tüm diğer dişlerle kıyaslandığında 2. premolarlar ve üst lateral kesiciler %85 oranında etkilenmektedir. En stabil daimi dişler %0.016 prevelansıya maksiller santral keserler ve %0.03'lük prevelanslarıyla mandibular 1.

molarlar ve kanin dişlerdir. Japon ve Çin toplumlarında ise alt kesicilerin agenezisi beyaz ırk popülasyonuna göre daha sık görülmektedir (Polder ve ark., 2004).

Garn ve ark. (1963), yaptıkları çalışmada en az 1 diş eksikliği bulunan bireylerde, eksik diş veya dişlerin dahil olduğu diş tipinin en sonuncu dişi olarak gözlendiğini belirtmişlerdir.

Agenezis sıklığı sağ ve sol çene bölgelerinde benzerken, maksilla ve mandibulada yani farklı çenelerde her bir diş için sıklık değişmektedir. Üçüncü molar dişler dışında yapılan çoğu çalışmada alt 2. premolar dişlerin en fazla etkilendiği bunu üst lateral kesicilerin ve üst 2. premolarların takip ettiği belirtilirken, bazı çalışmalar üst lateral kesicilerin en çok etkilendiğini söylemektedir. Bu farklılık diagnostik ya da gerçek popülasyon farklılığını yansıtmaktadır (Shimizu ve Maeda, 2009).

Bazı yazarlar, kızlarda erkeklere göre daha sık diş eksikliği görüldüğünü bildirirken (Altuğ-Ataç ve Erdem, 2007; Topkara ve Sarı, 2011), bazı araştırmacılar ise kız ve erkeklerde konjenital diş eksikliği prevelansında fark olmadığını bildirmişlerdir (Lynham, 1990; Rolling ve Poulsen, 2009).

Son yıllarda yapılan meta-analiz çalışmalarında hipodonti prevelansında artış olduğu belirtilirken bu durum görüntüleme yöntemlerindeki gelişime ve dental farkındalığın artmasına bağlanmıştır (Mattheeuws ve ark., 2004).

1.1.3. Etiyolojisi

Diş eksikliğinin etiyolojisi yapılan pek çok çalışmaya rağmen hala tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Diş gelişimi genetik bir temele dayandığı gibi dış faktörlerden de etkilenebildiği için multifaktöriyel bir durumdur.

İnsanlarda nonsendromik ailesel diş agenezisi ile ilgili 5 aday gen tanımlanmıştır. Bunlar; MSX1, PAX9, EDA, IRF6 ve AXIN2' dir (Nieminen, 2009).

Nunn ve ark. (2003)'na göre konjenital diş eksikliği genel ve lokal faktörler olmak üzere iki başlıkta incelenmelidir. Genel faktörler genetik nedenler veya sendromlar ile birlikte görülen diş eksikliğinin etiyojisiyken, lokal faktörler olarak diş gelişimi sırasında radyasyona maruz kalmak, hormonal ve metabolik etkenler, travma, osteomyelit ve süt dişinin çekimi sırasında yanlışlıkla sürekli diş germinin de çekimi sayılabilir.

Konjenital diş eksikliği ailesel veya çevresel etkenlerle oluşabildiği gibi sendromla ilişkili veya non-sendromik de görülebilmektedir. Diş agenezisini çevresel ve genetik faktörler olarak 2 başlık altında incelemek daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

1.1.3.1. Çevresel Faktörler

Konjenital diş eksikliğine neden olan çevresel faktörlerin başlıcaları; enfeksiyon, ilaçlar ve radyasyondur (Larmour ve ark., 2005).

Diş gelişiminin durmasında pek çok faktör etkili olabilmektedir. Bunlar hamilelik sırasında beslenme, antikonvülsan ilaç kullanımı, çeşitli enfeksiyonlar, yüksek ateş, kemoterapi ve radyoterapidir (Stimson ve ark., 1997).

Çocukluk döneminde radyoterapi, kemoterapi ve kök hücre transplantasyonunun diş gelişiminin hassasiyeti üzerine etkisi olduğu yapılan pek çok çalışmada gösterilmiştir ve ortaya çıkan anomali tedavinin uygulandığı döneme göre de değişiklik göstermektedir. Erken yaşta malign hastalıklar nedeniyle tedavi gören çocuklarda hipodonti gözlenebildiği belirtilmiştir (Höltta, 2005) .

İtalya'da dioksine maruz kalmış kişilerde diş agenezi daha yüksek prevalanslarda gözlenmiştir ve dioksin hayvan çalışmalarında da diş gelişimini etkilemiştir (Alaluusua ve ark., 2004). Dioksin, endüstriyel üretim esnasında ortaya çıkan toksik bir maddedir. Kanser tedavileri ve dioksin kazaları ciddi sonuçlar ortaya çıkarabilirken, diş boyutlarındaki küçülmeler hamilelik döneminde sigara kullanımı,

geçirilen sistemik hastalıklar ve düşük doğum ağırlığıyla ilişkili bulunmuştur (Heikkinen ve ark., 1994).

1.1.3.2. Genetik Faktörler

Shimizu ve Maeda, 2009 yılında yaptıkları çalışmada genetik kökenli diş eksikliğinin sendromik diş eksikliğinden daha fazla görüldüğünü belirtmiştir. Ailesel diş agenezi; otozomal dominant (Arte, 2001), otozomal resesif (Ahmad ve ark., 1998), X'e bağlı, poligenik veya multifaktöriyel kalıtım modelleriyle kalıtılabilir (Burzynski ve Escobar, 1983).

Diş agenezinin etiolojisinde ailesel geçiş varlığı yapılan ikiz çalışmalarında gösterilmiştir. Aile ve ikiz çalışmaları genetiğin özellikle diş agenezisi üzerinde major etkiye sahip olduğunu gösterirken diş boyutlarındaki belirgin varyasyonların da genetikten etkilendiğini belirtmiştir (Heikkinen ve ark., 1994). İkiz çalışmalarında Dempsey ve Townsend (2001), diş boyut varyansının %80'den fazlasının genetik komponent tarafından belirlendiğini rapor etmiştir.

1956 yılında Grahnen diş agenezinin genetik temelini araştırdığı çalışmasında 171 diş agenezine sahip bireyin bulunduğu aileleri incelemiş ve %26 oranında kardeşlerin ve %41 oranında ebeveynlerin tümünün etkilendiğini ve %73 oranında ebeveynlerden birinin etkilenmiş olduğunu bulmuştur. Elde edilen verinin azalmış penetrasyonla beraber otozomal dominant kalıtımla ve değişken ekspresyonlarla uyumlu olduğu sonucuna ulaşmıştır (Grahnen, 1956).

Diş agenezinin ikiz çalışmalarında, çift yumurta ikizlerinin tek yumurta ikizlerine göre daha uyumsuz fenotip gösterdiği görülürken, son dönemde yapılan çalışmalarda tek yumurta ikizlerinin bazı çiftlerinde agenezis için uyumlu olmadıkları belirtilmiştir. Yani tek yumurta ikizlerinde farklı dişlerin agenezisine de rastlanabilmektedir (Nieminen, 2009).

Yapılan bir çalışmada 2. premolar ve 3. molar agenezisi bulunan monozigotik ikizlerde PAX9 ve MSX1 genleri incelenmiş iki gende de herhangi bir mutasyona rastlanmazken, iki kardeşte de MSX1 geninin 2. ekzonunda C>T polimorfizmi gözlenmiştir. Bulunan polimorfizmin konjenital diş eksikliği ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Lopez, 2013).

Townsend ve ark. (2005)'nin yaptığı çalışmada 13 ikizden sadece 1 çiftte 2 kardeşin de etkilendiği görülmüştür. İkiz çalışmaları diş agenezinin sadece genotiple açıklanamayacağını göstermektedir. Tek yumurta ikizlerindeki değişen fenotipler, eksternal ve X'e bağlı kromozomal inaktivasyon gibi epigenetik faktörlerle açıklanabilir. Aynı çalışmada belirtilmiştir ki fenotipler kişisel gelişim sürecindeki gizli varyasyonların etkisiyle modifiye olabilir. Tüm bunlar diş agenezinin neden sadece çenenin bir bölgesinde oluşabildiğini ve tek yumurta ikizlerinde farklı fenotipler oluşabildiğini gösterebilir.

Nonsendromik diş eksikliğinde tanımlanan ilk genler transkripsiyon faktör genleri olan, paired-box ailesinden PAX9 (paired box 9) (Stockton ve ark., 2000) ve homeobox ailesinden MSX1 (muscle segment homeobox 1) (Vastardis ve ark., 1996)'dir. Yapılan fare çalışmalarında bu iki genin diş gelişimi için gerekli olduğu bulunmuştur (Satokata ve Maas, 1994).

Genetik amaçlı, MSX1 geni eksik farelerde yapılan çalışmalarda sekonder damak yarığı, mandibular ve maksiller alveolar yapı yetersizliği ve diş gelişiminde bozukluk olduğu görülmüştür (Satokata ve Maas, 1994). İnsanlarda da otozomal dominant selektif hipodonti görülen bir ailede yapılan genetik bağlantı analizi sonucu 4. kromozomdaki MSX1 geninde mutasyon gösterilmiştir (Vastardis, 2000). MSX1 mutasyonları predominant olarak ikinci küçük azı ve üçüncü molar dişleri etkilemektedir (Shimizu ve Maeda, 2009). MSX1 geninin diş agenezi ve dudak damak yarığının çeşitli kombinasyonları ile de alakalı olduğu da rapor edilen diğer bir durumdur (Van den Boogaard ve ark., 2000).

PAX9 geni 14. kromozom üzerinde bulunan, çoğunlukla molar dişleri etkileyen, daha az oranda ikinci premolar ve mandibular lateral kesicilerin agenezisine neden olan bir diğer defektif gen olarak bulunmuştur. PAX9 geninin çift sarmal bölgesine tek bir baz girmesiyle frame-shift mutasyonu oluşmaktadır ve bu durumun meydana geldiği bir aile incelendiğinde arka grup dişlerde konjenital eksiklik olduğu gözlenmiştir (Stockton ve ark., 2000).

Şiddetli ailesel diş agenezi bulunan Finli bir aile incelendiğinde MSX1 ve PAX9 mutasyonlarına rastlanmamıştır. Yapılan araştırma sonucu ailesel adenomatöz polipoza ve sonrasında kolorektal kansere sebep olan AXIN2 (Axis inhibition protein 2) geninde mutasyon tespit edilmiştir (Lammi ve ark., 2004).

Sendroma bağlı olmayan diş eksikliklerinde PAX9, MSX1 ve AXIN2 genlerinin, sendromlara bağlı diş eksikliklerinde de EDA, EDAR, EDARAAD, IRF6, MSX1, NEMO, P63, PITX2 ve SHH genlerinin rol oynadığı belirtilmektedir (Matalova ve ark., 2008).

Van den Boogard ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı çalışmada ise üçüncü molar dişler hariç altıdan daha fazla sayıda diş eksikliği bulunan sendromik olmayan bireylerde %56 oranında WNT10A mutasyonu belirlenmiştir. Araştırmacılar çalışma sonucunda WNT10A'nın izole hipodonti vakalarının etyolojisinde yer alan major gen olduğunu bildirmişlerdir (Van den Boogard ve ark., 2012).

1.1.4. Sendromlara Bağlı Gelişen Konjenital Diş Eksikliği

Diş agenezi sadece dişleri değil aynı zamanda çeşitli diğer ektodermal organları da etkileyen pek çok sendromun primer özelliği olabilmektedir. *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM)'de anomalilerin fenotipik spektrumunda diş agenezi olan 60'tan fazla sendrom listelenmiştir. Hipodontide maksiller santral kesici, kanin, ikinci molarlar ve özellikle molar dişlerin agenezi nadir görülmektedir. Bu dişlerin

eksikliği sıklıkla önemli sendromik formlarla bağlantılı olmaktadır (Shimizu ve Maeda, 2009).

Diş agenezinin en sık gözleendiği sendromlar; Down sendromu, dudak-damak yarığıyla birlikte görülen sendromlar ve ektodermal displazi olarak sıralanabilir.

Down sendromlu (trisomy 21) hastalar yüksek hipodonti prevalansı göstermektedir. Japon ırkında yapılan bir çalışmada prevalans oranı %63 olarak görülmüş ve en sık eksikliği görülen dişlerin üst lateral kesiciler olduğu belirlenmiştir (Kumasaka ve ark., 1997). Diğer bir çalışmada ise prevalans oranı %38.6 bulunurken, sıklıkla eksik olan dişlerin üst lateral kesiciler olduğu belirtilmiştir (Mestrovic ve ark., 1998).

Dudak-damak yarıklı hastalarda konjenital diş eksikliği sıklıkla gözlenmekte olup hem süt hem daimi dentisyonda yarık bölgesinde bulunan maksiller lateral kesici dişler en sık etkilenen dişlerdir. Yarık olmayan taraftaki dişin de eksikliğine veya malformasyonuna (atipik şekilli) rastlanabilirken (Larmour ve ark., 2005), Japon ırkında yapılan bir çalışmada prevalans oranı %36-57 olarak bulunmuştur (Suzuki ve ark., 1992).

Ektodermal displazi saç, deri, tırnaklar, tükürük bezleri ve dişleri içeren ektodermal dokuların morfogenezinde oluşan çeşitli defektler sonucu ortaya çıkan heterojen kalıtılan bir hastalıktır. Daha sık görülen bir ektodermal displazi tipi olarak Hipohidrotik Ektodermal Displazi dişleri, saç ve tükürük bezlerini etkileyen X'e bağlı resesif konjenital bir hastalıktır ve EDA geninde meydana gelen bir mutasyon sonucu ortaya çıkmaktadır (Kere ve ark, 1996). Ektodermal displazinin şiddetli tiplerinde tüm dişlerin eksikliği de görülebilmektedir (Larmour ve ark., 2005). Hatta diş eksikliği veya dişlerdeki malformasyonlar hastalığın ilk belirtisi olabilmektedir (Ryan ve ark., 2005).

Diş agenezisiyle birlikte görülen diğer sendromlar ve ilgili genler ise şunlardır:

- Witkop sendromu MSX1

- Rieger sendromu PITX2
- Van der Woude sendromu IRF6
- Wolf-Hirschhorn sendromu 4p delesyonu
- Oral-Fasiyel-Digital sendrom CXORF5
- İncontinentia pigmenti NEMO
- EEC3 sendromu P63
- AEC sendromu P63
- Seckel sendromu ATR

1.1.5. Konjenital Diş Eksikliği İle İlişkili Dental Anomaliler

Diş agenezi özellikle şiddetli vakalarda anormal oklüzyona neden olabilmekte ve kraniofasiyal gelişimi etkileyebilmektedir. Diğer taraftan agenez sıklıkla diğer dişleri de ilgilendiren çeşitli anomalilerle ilişkili olabilmektedir. Bu anomaliler;

- Diş boyutlarında ve morfolojilerinde küçülme-değişiklik (mikrodonti)
- Diş gelişiminde ve erüpsiyonunda gecikme
- Kısa köklü dişler
- Taurodontizm
- Dişlerin anormal pozisyonları
- Mine hipoplazileri
- Konik kron yapısı
- Süt dişlerinin persiste kalması şeklinde sıralanabilmektedir (Schalk-van der Weide ve ark., 1992; Garib ve ark., 2009).

Kron morfolojilerindeki tipik değişiklikler konik ya da kama şekilli dişleri içerir ve bu durum nadiren de olsa ektodermal displazi hastalarında hem süt dentisyonda hem daimi dentisyonda ortaya çıkabilmektedir. Kama şekilli üst lateral keser dişler diş agenezinin çoğu formunda, özellikle kontrolateral diş eksikse gözlenebilmektedir (Arte, 2001). Alvesalo ve Portin (1969); kama şeklinin ve lateral kesici dişin agenezinin aynı genin farklı ekspresyonları olduğu sonucuna ulaşmışlardır.

Yapılan çalışmalarda konjenital diş eksikliğine sahip hastalarda normalden daha küçük dişler gözleendiği bildirilmiştir (Woodworth ve ark., 1985; Schalk-van der Weide ve ark., 1992).

İkinci premolar dişlerin konjenital olarak eksik olduğu hastalarda diğer dişlerin eksikliği, mikrodonti, süt molar dişlerin infraoklüzyonu ve dişlerin ektopik pozisyonda sürmesi gibi dental anomalilerin gözlenebildiği ve bu durumun normal popülasyondan daha sık ortaya çıktığı bildirilmiştir (Garib ve ark., 2009).

Konjenital diş eksikliğinin teşhisinden sonra tedavi planlaması da oldukça önemli bir konudur. Konjenital diş eksikliğinde mevcut yeri korumaya ya da yeri kapatmaya hastanın yaşı, diş eksikliğinin şiddeti ve varsa çapraşıklığın şiddetine bakarak karar vermek gereklidir.

Eksikliği en sık gözlenen maksiller lateral kesici dişin eksikliğinde yerin korunması ve daha sonra bölgenin protetik olarak restorasyonu veya maksiller kanin dişlerin mesialize edilip yine protetik olarak lateral diş formuna benzetilmesi tedavi seçenekleri arasındadır.

İkinci sırada eksikliği en sık gözlenen diş olarak mandibular 2. premolar dişler eğer erken yaşlarda tespit edilmiş ise ve persiste süt dişinin prognozu iyi değilse, genellikle süt dişinin çekilip boşluğun kapatılması tercih edilir. Burada dikkat edilmesi gereken konu mesialize edilecek olan 1. molar dişin paralel bir şekilde hareket ettirilebilmesidir. Kocadereli ve Ciğer (1993), çalışmalarında konjenital olarak eksik mandibular 1. premolar diş yerine 1. molar dişin mesializasyonunda lingual fonksiyonel aygıtın kullanılmasının molar dişte gövdesel hareket sağladığını ve sabit ortodontik tedavi süresini azalttığını bildirmişlerdir.

1.1.6. Konjenital Diş Eksikliği ile Kraniofasiyal Yapı Arasındaki İlişki

Birçok araştırmacı konjenital diş eksikliğine sahip bireylerin normal populasyondan daha farklı kraniofasiyal özelliklere sahip olduklarını bildirmektedir (Rune ve Sarnas, 1974; Woodworth ve ark., 1985; Schalk-van der Weide ve ark., 1992; Göyenç, 1993; Ogaard ve Krogstad, 1995; McKeown ve ark., 2002; Tavajohi-Kermani ve ark., 2002; Ben-Bassat ve Brin, 2003; Endo ve ark., 2006; Endo ve ark., 2007). Bu bulguların yanısıra konjenital diş eksikliği olan bireylerin kraniofasiyal özellikler bakımından normal populasyondan farklı olmadığını veya minör farklılıklar gösterdiğini bildiren araştırmacılar da bulunmaktadır (Roald ve ark., 1982; Nodal ve ark., 1994; Yüksel ve Üçem, 1997). Bu farklı sonuçlar örneklem büyüklüğü, hasta seçim kriteri, sosyo-ekonomik düzey ve sendromik olan veya olmayan bireylerin çalışmaya dâhil edilip edilmemesine göre değişiklik gösterebilmektedir.

Yapılan çalışmalarda eksik diş sayısı miktarı arttıkça retrognatik maksilla ve Sınıf III iskeletsel ilişkiye eğilimin artış gösterdiği belirtilmiştir (Nodal ve ark., 1994; Øgaard ve Krogstad, 1995; Chan ve ark., 2009). Acharya ve ark.'nın 2010 yılında yaptıkları çalışmada konjenital olarak eksik diş sayısı arttıkça SNA açısının azaldığı rapor edilirken Göyenç (1993), ise eksiklik anterior bölgeye yaklaştıkça SNA açısında azalma görüldüğü vurgulamıştır.

Acharya ve ark. 2010 yılında yaptıkları çalışmada konjenital olarak eksik diş sayısı arttıkça SNB açısının da azaldığını belirtmişlerdir. Aynı çalışmada SNA açısındaki azalmanın SNB açısındaki azalmadan daha fazla olduğu yani konjenital diş eksikliğinin maksilla üzerine daha fazla etkili olduğu rapor edilmiş fakat bu durumun ağırlıklı olarak şiddetli hipodonti olgularında gözlemlendiği de eklenmiştir. Diğer bir grup araştırmacı ise yaptıkları çalışmalarda SNB açısında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığını belirtmişlerdir (Yüksel ve Üçem, 1997; Chung ve ark., 2000; Tavajohi-Kermani ve ark., 2002; Chan ve ark., 2009; Güngör, 2009).

Ogaard ve Krogstad (1995), Chung ve ark. (2000), Chan ve ark. (2009), Ben Bassat ve Brin (2009), ise ANB açısında konjenital diş eksikliğinde azalma gözlendiğini bildirmiş; Bondarets ve ark. (2002) ve Chan ve ark. (2008) da buna ilave olarak iskeletsel sınıf III ilişkiye eğilim olduğunu rapor etmişlerdir. Yüksel ve Üçem (1997), Tavajohi-Kermani ve ark. (2002), Ben-Bassat ve Brin (2003) ve Güngör (2009) ise yaptıkları çalışmalarda konjenital diş eksikliği olan bireylerde ANB açısında fark gözlemediklerini belirtmişlerdir.

Konjenital diş eksikliği ve iskeletsel pattern arasındaki ilişkinin muhtemel birtakım nedenleri mevcuttur. Fasiyal bölgede nöral krest hücreleri hem odontogenez, hem de iskeletsel gelişim üzerinde etkilidir. Bu sebepten dolayı iskeletsel paternin konjenital diş eksikliğine sahip hastalarda benzersiz olacağı hipotezi mevcuttur. Moss'un fonksiyonel matriks teorisine göre fonksiyonel üniteler sayesinde kemik gelişimi olmaktadır (Moss, 1969). Dişler de çene gelişimi sürecinde fonksiyonel ünite olduğu için, diş tomurcuklarının eksikliği apikal kaidenin gelişiminin daha sınırlı olmasına neden olabilir. Hipodonti ile gelişmiş dentofasiyal yapılar farklı büyüme paterninden ziyade fonksiyonel kompenzasyon gösterirler (Ogaard & Krogstad, 1995).

1.2. Diş Gelişimi ve Evreleri

Diş gelişimi, intrauterin 6. haftada ektoderm ve mezoderm arasındaki epitelyal mezenkimal etkileşim ile başlamakta olup; mine, oral kavitenin ektoderminden, dişin diğer bütün yapıları ise ektodermal epitelin altındaki mezenkimden farklılaşmaktadır. Dişlerin gelişim sıraları farklılık göstermekte, önce ön mandibular, daha sonra ön maksiller bölgede diş tomurcukları oluşmakta ve sonra her iki çenede de gelişim arka bölge dişlerine doğru devam etmektedir. Diş gelişimi doğumdan sonra da yıllarca devam eden bir süreçtir. Kalıcı diş tomurcukları yaklaşık onuncu haftada dental laminadan lingual yüzeye doğru büyümeye başlarken; ikinci ve üçüncü molar dişlere ait tomurcuklar doğumdan sonra gelişim gösterir (Sadler, 2006).

Bütün dişlerin şekillenmesi, mezenkimde eksprese olan homeobox (HOX) genleri tarafından kontrol edilmektedir. Wnt sinyal proteinleri (Wnt'ler), kemik morfogenetik proteinleri (BMP'ler) ve fibroblast büyüme faktörlerinin (FGF'ler) yanı sıra, sonic hedgehog (Shh), muscle segment homeobox 1 (MSX1) ve muscle segment homeobox 2 (MSX2) gibi transkripsiyon faktörleri dişlerin gelişmesi ve farklılaşmasında çok önemli role sahiptir (Sadler, 2006).

Diş gelişimindeki evreler;

1. Başlangıç evresi (6.-7. haftalar)
2. Tomurcuk evresi (8. hafta)
3. Şapka evresi (9.-10. haftalar)
4. Çan evresi (11.-12. haftalar)
5. Apozisyon evresi (dişlere göre değişiklik gösterir)
6. Olgunlaşma evresi (dişlere göre değişiklik gösterir) şeklinde olup 3 ana evre üzerinden değerlendirilebilir (Miletich ve Sharpe, 2003).

Gelişimin 6. haftasında, her iki çenede at nalı şeklinde primer epitelyal bantların ortaya çıkmasıyla diş gelişimi başlamaktadır.

Primer epitelyal bantların, vestibüler lamina ve dental lamina olmak üzere iki alt bölümü bulunur. Vestibüler laminanın hücreleri dejenere olunca bunun yerinde, oral kavitenin vestibülü halini alacak bir yarık oluşur. Dental lamina ise, gelecekteki her bir süt dişinin gelişeceği yeri gösteren dental arkusları oluşturmak üzere alttaki mezenkim içine doğru derin girintiler yapar (Miletich ve Sharpe, 2003).

1.2.1. Tomurcuk Evresi

Tomurcuk aşamasından önce diş gelişimini dental epitel yönetirken, tomurcuk aşamasında bu yönetim dental mezenkime geçiş gösterir.

Diş gelişiminde epitelyum ve mezenşim arasında başta büyüme ve transkripsiyon faktörleri olmak üzere birçok sinyal molekülü ve reseptörü fonksiyon görmektedir. Bunlar; bone morphogenetic protein (BMP), fibroblast growth factor (FGF), transforming growth factor Beta (TGF β), epidermal growth factor (EGF) ile hedgehog (Hh) ve wingless (Wnt) aileleridir. Bu sinyallere ek olarak uyarılan dokularda birçok gen ekspresyonu olmaktadır.

İlk epitelyal sinyaller mezenkim içinde Bmp-4'ü, FGF'leri ve TGF β süper ailesinin üyesi olan aktivini de kapsayan resiprokal (karşılıklı yer değiştiren) sinyal moleküllerinin ekspresyonunu indüklerler. Mezenkim içinde eksprese edilen bu moleküller dental lamina oluşumunu düzenledikten sonra epitelin üzerine geri hareket eder ve Aktivin β A gibi diğer sinyallerle birlikte artan bir şekilde BMP ve FGF'nin yeniden kullanımı, mezenkimal hücrelerin diş tomurcuğunun etrafında yoğunlaşmasını sağlayarak diş germinin oluşmasını düzenler. MSX1'in FGF iletişim yoluna eşlik ettiği ve Fgf-2, Fgf-4, Fgf-8 ve Fgf-9 gibi birkaç FGF'nin MSX1 ekspresyonunu artırdığı tespit edilmiştir (Thesleff ve Sharpe, 1997).

Sadece MSX2'nin eksik olduğu farelerde ameloblast dejenerasyonuna bağlı olarak diş mineralizasyonunda bozukluk gözlenirken, yalnızca MSX1 eksikliği olan farelerde diş gelişiminin tomurcuk aşamasında kaldığı görülür. Eğer MSX1 ve MSX2'nin her ikisi de eksik ise bu durumda diş gelişimi dental kalınlaşma evresinde durmaktadır (Miletich ve Sharpe, 2003).

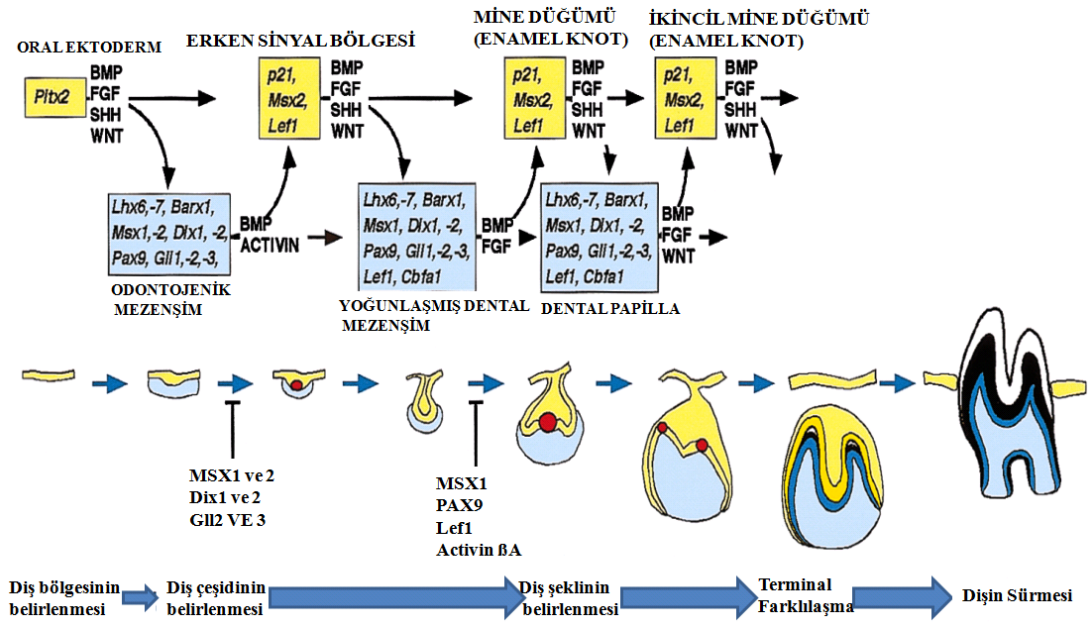
PAX9 geni, transkripsiyon faktörlerinin pairedbox ailesinin bir üyesidir. PAX9 ekspresyonu diş gelişimi boyunca anahtar düzenleyici rol oynar. Ayrıca bu evrede Bmp4, MSX1 ve Lef1'in mezenkimal ekspresyonu için gereklidir. PAX9 geni eksik embriyolarda diş gelişiminin tomurcuk evresinde durduğu gözlenmiştir. PAX9 geni mutasyonu, çoğu kalıcı molar dişin agenezine neden olurken tam delesyonu ise bütün süt ve daimi dişlerin agenezi ile ilişkilidir (Miletich ve Sharpe, 2003).

1.2.2. Şapka Evresi

Dental laminanın diş tomurcuğu, tomurcuğun farklı bölümlerinde birbirine eşit olmayan bir biçimde büyür ve her bir tomurcuğun en derin bölümünde bir çöküntü (depresyon) gelişir. Böylece, dental laminanın geri kalan kısmıyla asılı durumda şapka (kep) şeklinde bir doku oluşur (histodiferansiyasyon). Bu doku, ektodermal orijinli gelecekteki mineyi meydana getirecek olan mine organı (enamel organ veya dental organ)'dır.

Mine organının epitelyal katlantılarından alttaki iç mine epitelini, üstteki ise dış mine epitelini meydana getirir. Bu iki epitel tabakası arasındaki gevşek doku ise stellat retikulum adını alır. Diş tomurcuğuna kep şeklini veren alttaki epitelyal çöküntünün hemen altında yer alan nöral krest kökenli mezenkim yoğunlaşarak, gelecekte dentin ve diş pulpasını oluşturacak olan dental papillaya dönüşken (morfo-diferansiyasyon), mine organı ve dental papillayı dıştan kuşatan mezenkim ise yoğunlaşarak, dental kese (dental sac) veya dental folikül olarak adlandırılan çanağa benzer bir yapının oluşmasına neden olur. Gelişimin ilerleyen dönemlerinde dişin sementumu ve periodontal ligament buradan gelişim göstermektedir (Miletich ve Sharpe, 2003; Özbek ve ark., 2012).

Epitelyal katlanmanın ilk olduğu yerde, diş tomurcuğunun tepesinde mine düğümü (enamel knot) gelişir. Şapka evresinde meydana gelen mine düğümü diş gelişiminde organizatör görevi gören sinyalizasyon merkezidir. Bu organizatör bölge şapka evresinin sonunda hücrelerin apoptozla ölmesi sonucunda yok olur. Hücrelerin ne zaman apoptoza gireceğini de Bmp-4 sinyal molakülü belirlemektedir. Bu düğümü Shh, Fgf-3, Fgf-4, Fgf-9, Fgf-20, Bmp-2, Bmp-4, Bmp-7, Wnt-3, Wnt-10a ve Wnt-10b eksprese eder. Fgf-4 dişlerin büyümesini düzenleyici etkiye sahiptir (Thesleff ve Sharpe, 1997; Özbek ve ark., 2012)(Şekil 1.1).



Şekil 1.1. Diş gelişiminin moleküler mekanizması ve oluşum evreleri (Jernvall ve Thesleff, 2000, uyarlanmıştır)

1.2.3. Çan Evresi

Epitelyal şapka büyür, katlanır ve böylece diş, çan evresine girer. Çan evresinde, diş germelerinin epitelyal-mezenkimal ara yüzü boyunca dişe özgü 2 hücre tipi ortaya çıkar. Odontoblastlar dental papillanın mezenkiminden farklıdırken, ameloblastlar ise diş germinin epitelyal komponentinden gelişir. Mine organının invaginasyonu devam eder ve böylece diş çan şeklini almaya başlar. Dental papillada, iç mine epiteline komşu olan hücreler odontoblastlara dönüşür. Bu hücreler predentini üretir ve iç mine epiteline komşu olacak şekilde biriktirir. Daha sonra, predentinin kalsifiye olmasıyla dentin oluşur. Dentin tabakası giderek kalınlaşırken, odontoblastlar da dental papillanın merkezine doğru geri çekilir.

Dental papilladaki diğer mezenkim hücreleri dental pulpayı oluşturur. İç mine epitelindeki hücreler ise prizma şeklindeki mineyi üreten ameloblastlara dönüşür. Mine tabakası kalınlaştıkça ameloblastlar dış mine epiteline doğru itilir. Mine ve dentin oluşması dişin tepe kısmından başlar ve kök kısmına doğru ilerler. Karşı

karşıya iki hücre sırası oluşturan odontoblastlar ve ameloblastlar, dentin ve mine artışına bağlı olarak birbirlerinden uzaklaşırlar (Miletich ve Sharpe, 2003).

Mine ve dentin oluşumu iyice ilerledikten sonra iç ve dış mine epiteli birlikte dişin boyun bölgesine gelir ve burada epitelyal kök kılıfını meydana getirir. Dental papillada, epitelyal kök kılıfına komşu olan odontoblastlar dentin tabakası oluştururlar. Dentin artarak dental pulpayı daraltır ve burası içerisinde dişin sinirleri ve kan damarları bulunan bir kanal haline gelir. Kökün dentinine komşu olan ve mezenkimal hücrelerin farklılaşmasıyla oluşan sementoblastlar, burada biriken sementumu üretirler. Sementum, dişin kök kısmında ince bir tabaka halinde bulunan özelleşmiş bir kemiktir. Kron kısmı hariç, her bir diş sementum ile çevrelenir. Sementum dışındaki mezenkim de periodontal ligamenti oluşturur. Bu ligament, alveolün kemik duvarına sıkıca tutunarak dişin kendi alveolü içerisinde durmasını sağlar. Diş gelişimi sırasında kök büyüdükçe, diş kronu oral mukozaya doğru kademe kademe itilir ve süren diş kronu etrafındaki oral mukoza, diş etini oluşturur.

Süt dişlerine benzer şekilde gelişen kalıcı diş tomurcukları ise embriyolojik hayatın 10. Haftasından itibaren süt dişlerinin dil tarafındaki (lingual) yüzünde oluşmaya başlar ve 6 yaşa kadar burada sessiz kalırlar (Özbek ve ark., 2012).

1.3. Genetik, Kromozom ve DNA

Bir bireyin morfolojik ve anatomik özelliklerini nasıl kazandığını, neden kendi türüne ait bireylere diğerlerinden daha çok benzediğini, bu özelliklerini gelecek kuşaklara nasıl aktardığını, bu özelliklerin aktarılışındaki kuralları, doğadaki biyolojik çeşitlenmenin ve dolayısıyla bugün mevcut olan yaklaşık üç milyon türün nasıl meydana geldiğini inceleyen bilim dalı *Genetik*'tir (Kuru ve Gözükara, 2001).

İnsan Genom Projesi, 1990 yılında insan DNA'sının baz diziliminin aydınlatılması amacıyla başlatılmış, 24 kromozomun fiziksel haritası çıkarılmış ve böylelikle insanlar arasındaki genetik çeşitlilikleri analiz edebilmek kolaylaşmıştır.

İnsan genomu ~3.000.000.000 baz çiftinden oluşur (3.290 Mb= 3.2 x 10⁹) ve 23 çift kromozom üzerinde dizilmiştir. Genetik kod; A(Adenin), T(Timin), G(Guanin), C(Sitozin) harflerinden oluşan bir alfabe ile yazılmıştır. Bu harflerin her biri bir baza karşılık gelir. Her bir kromozomumuzu bir ansiklopedi cildi gibi düşünersek, tek bir hücremizin içinde her biri milyonlarca harften oluşan 23 ciltlik, toplam 6 x 10⁹ harf içeren dev bir ansiklopedi olduğunu varsayabiliriz.

Deoksiribonükleik asit veya kısaca *DNA*, tüm organizmalar ve bazı virüslerin canlılık işlevleri ve biyolojik gelişmeleri için gerekli olan genetik talimatları taşıyan bir nükleik asittir. DNA'nın başlıca rolü bilginin uzun süreli saklanmasıdır. Protein ve RNA gibi hücrenin diğer bileşenlerinin inşası için gerekli olan bilgileri içermesinden dolayı DNA; bir kalıp, şablon veya reçeteye benzetilir. Bu genetik bilgileri içeren DNA parçaları ise *gen* olarak adlandırılmaktadır. Bazı DNA dizilerinin yapısal işlevleri bulunurken (kromozomların şeklini belirlemek gibi), bazıları ise bu genetik bilginin ne şekilde (hangi hücrelerde, hangi şartlarda) kullanılacağına düzenlenmesine yararlar.

Kimyasal olarak DNA, nükleotit olarak adlandırılan basit birimlerden oluşan iki uzun polimerden oluşmaktadır. Bu polimerlerin omurgaları, ester bağları ile birbirine bağlanmış şeker ve fosfat gruplarından meydana gelir. Bu iki iplik birbirlerine ters yönde uzanırlar ve her bir şeker grubuna baz olarak adlandırılan dört tip molekülden biri bağlıdır (<http://tr.wikipedia.org/wiki/Genetik>).

DNA alfabesi 4 harflidir: A (adenin), C (sitozin), G (guanin), T (timin). Genler, kromozom olarak adlandırılan çubuk şeklinde yapılar üzerinde, diziler halinde yerleşmişlerdir. DNA'nın %80'lik bir kısmı protein kodlamaz. Her bir genin kromozom üzerinde yerleştiği, '*lokus*' adı verilen, spesifik bir yer mevcuttur (Giray Bozkaya, 2009).

DNA'nın omurgası boyunca bu bazların oluşturduğu dizi, genetik bilgiyi kodlar ve protein sentezi sırasında bu bilgi, genetik kod aracılığıyla okununca proteinlerin

amino asit dizisi belirlenir. Bu süreç sırasında DNA'daki bilgi, DNA'ya benzer yapıya sahip başka bir nükleik asit olan RNA'ya kopyalanır. Bu işleme *transkripsiyon* adı verilmektedir.

Hücrelerde DNA, *kromozom* olarak adlandırılan yapıların içinde yer almaktadır. Hücre bölünmesinden evvel kromozomlar eşlenir, bu sırada DNA ikileşmesi gerçekleşir. Kromozomlarda bulunan kromatin proteinleri (histonlar gibi) DNA'yı sıkıştırıp organize ederler. Bu sıkışık yapılar DNA ile diğer proteinler arasındaki etkileşimleri düzenleyerek DNA'nın hangi kısımlarının okunacağını kontrol eder.

Kromozom (Yunanca, *chromos*(renk),*soma*(vücut)); DNA'nın "histon" proteinleri etrafına sarılmasıyla, yoğunlaşarak oluşturduğu, canlılarda kalıtımı sağlayan genetik birimdir. Kromozomlar hücre çekirdeği içinde bulunurlar ve ipliksi yapıdadırlar. Kromozomlar, molekül yapıları çok iyi bilinen *DNA (deoksiribo nükleik asit) zinciri* ile *histon* denilen protein zincirinden oluşur.

DNA zincirleri de özgül proteinleri sentezlemekle görevli gen adı verilen birimlerden oluşmaktadır. Genlerde yan yana duran her üç baz (A-G-T-C) DNA, protein sentezlerken bir aminoasiti kodlamaktadır (üçlü kodon). DNA üzerinde her biri bir proteinin yapısını kodlayan bölgelere *gen* adı verilir. DNA'nın %5-10'u genlerden oluşur ve insanlarda 21.000 gen olduğu düşünülmektedir. Gen dışı DNA bölgelerinin ise genlerin aktivitesini kontrol ettiği düşünülmektedir. Aynı şekilde genlerde birbirlerinin çalışma hızını kontrol edebilmektedir.

Protein ve enzimler üretilirken, DNA üzerindeki genlerin harf dizilimi örnek alınarak bu genlere karşılık gelen RNA kopya dizilimleri çıkarılır. Kopyalanan bu RNA' lar (mRNA-haberciRNA) yapılırken, genin harf dizilimi baştan sonra tümüyle okunmaz. Bir kısım dizilim okunup kopyası çıkarıldıktan sonra, uzun bir bölüm okunmadan atlanıp başka bir bölüme geçilir ve oradan devam edilir. DNA'nın okunmadan atlanan bu bölümüne *intron* adı verilirken intronlar, mRNA ve protein kodlamasına katılmazlar. Genlerin kodlamaya katılmayan bu bölümü, toplam insan genomunun

yaklaşık %97'lik bir kısmını oluşturur. Kodlanan kısımlara ise *ekzon* adı verilmektedir.

Hücrede bölünme zamanının dışındaki dönemlerde DNA uzun ve iplikli şekilde bulunur. Bu şekilde "kromatin ağ" denir. Bölünme esnasında kromatin ağ kısalır ve kalınlaşır ve *kromozomu* oluşturur. Kromozomun yapısında DNA ve protein vardır. Kromozomların şekli, büyüklüğü ve sayısı her tür için farklı ve sabittir. Aynı kromozom sayısına sahip olma iki canlının birbirine benzemesini gerektirmemektedir. Canlıların benzerliği farklılık ve gelişmişlik kromozom sayısına değil DNA'daki bazı dizilişlere bağlıdır. İnsanda 46 adet kromozom bulunur (<http://tr.wikipedia.org/wiki/Genetik>).

Bir türün bütün bireylerinde kromozom sayısı sabittir. Örneğin insanlarda bu sayı 23, şempanzede 24, amipte 125'tir. Eşeyli üreme gösteren canlılarda gametlerin ihtiva ettiği kromozomlara genom adı verilir. Genomların sayısı 'n' ile gösterilir yani haploittir. Somatik hücreler gametlerin 2 misli kromozom ihtiva ettiklerinden onların kromozom sayısı da 2n'dir yani diploittir. Canlılarda diploit kromozom sayısının değiştiği saptanmıştır (Kuru ve Gözükara, 2001).

DNA'nın bir ipliğine tamamlayıcı olan bir RNA molekülü sentezlenir. Sentezlenmiş olan bu RNA molekülü ise üzerinde özel genetik kodlar buluna aminoasitlerin protein zincirine bağlanmasını sağlar. Böylelikle gen ifade olarak da adlandırılabilen "*genetik şifremiz*" ortaya çıkmış olur.

Alel, bir genin değişik biçimlerine genetikte verilen isimdir. Genelde gen ve alel birbirine karıştırılmaktadır. Her ikisi de, belirli bir özelliğin kalıtsal faktörünü ifade ederken, alel sözcüğü, özellikle bir kromozomun bir lokusundaki iki ya da daha fazla seçenekli gen çeşidini anlatmak için kullanılmaktadır.

Kromozomlarda bulunan genler, "alel" denilen genlerden oluşmuş çiftler halinde bulunurlar ve her homolog kromozomda her karakter için genin işgal ettiği *lokus* adı

verilen belli bir yer bulunmaktadır. Homolog (eş) kromozomların aynı lokuslarında yer alan, iki veya bazen daha çok sayıda alternatif karakterin genleri alel genler olarak isimlendirilirler.

Genlerde aynı karakteristik özelliği kodlayan fakat farklı kodlar taşıdığı için farklı özelliklerin ortaya çıkmasını sağlayan genlerden her biri aleldir.

Örneğin göz rengini belirleyen genin ela rengi ortaya çıkaran versiyonu ile kahverengi rengi ortaya çıkaran versiyonundan her biri aleldir. A kan grubu aleli ve B kan grubu alelini taşıyan bir birey "AB" kan grubuna sahip olur (<http://tr.wikipedia.org/wiki/Genetik>).

Alel frekansı ise bir alelin toplum sıklığıdır. Alellerin sıklığını hesaplamak için her insanda her genin iki aleli olduğu göz önüne alınarak hesaplama yapılır. Homozigot mutant (MUT) bir bireyde bir değişiklik her iki alelde de vardır. Heterozigot (HET) bir bireyde iki alelin yapısı birbirinden farklıdır, yani biri normale diğeri polimorfik gözlenebilir. Eğer bir toplumda 10 kişi homozigot olarak sık görülen ve normal aleli taşıyorsa (Wild Type), 5 kişi heterozigot ise (HET) ve 2 kişide homozigot olarak polimorfizmlile aleli taşıyorsa (MUT) 17 kişilik toplumumuzda 34 alel vardır. Polimorfizmlile alel sayısı $(5 \text{ heterozigot birey} \times 1) + (2 \text{ heterozigot birey} \times 2) = 5 + 4 = 9$ 'dur. Yani alel frekansımız $9/34$ 'dür.

1.4. Mutasyon ve Polimorfizm

1.4.1. Mutasyon, Tanımı ve Çeşitleri

Bir canlının sahip olduğu DNA zincirinde çeşitli sebeplerle (X ışını, radyasyon, ultraviyole ışın, bazı ilaç ve kimyasallar, ani sıcaklık değişimleri vb.) yapısal bozulmalar meydana gelebilir. Bu durumda DNA'nın sentezlediği protein veya enzim bozulur. Böylece canlının, proteinden dolayı yapısı, enzimlerinden dolayı

metabolizması değişebilir. Bunlar dış görüntüye yani fenotipe etki etmiyorsa ‘polimorfizm’, fenotipe değişikliğe sebep oluyorsa ‘mutasyon’ adını alırlar.

Mutasyon terimi genellikle;

1. Kromozom yapısı değişmeleri
2. Kromozom sayısı değişmeleri
3. Genlerin yapısındaki fiziksel ve kimyasal değişimleri ifade etmek için kullanılmaktadır (Kuru ve Gözükara, 2001)

1.4.2. Kromozom Yapısının ve Sayısının Değişmesi

Kromozom yapısı değişmeleri kendiliğinden meydana geldiği gibi, X ışınları, ultraviyole ışınlar, gamma ışınları veya çeşitli kimyasal maddeler kullanmak suretiyle yapay olarak da meydana getirilebilir. Krossing-over, homolog kromatidler arasındaki parça değişimine verilen isimdir. Mayoz bölünmenin ilk evrelerinde (interfaz veya erken profaz) krossing-over ile kromozomlardan kopan parçalar yer değiştirip tekrar kromozomlara bağlanabilirler. Bu durum gende rekombinasyona neden olurken, kromozomda yapı değişikliğine neden olmamaktadır.

Bazen kromatitler, Krossing-over olmadan da parça değişimine, kaybına veya kazanılmasına neden olabilir. Bu değişimler delesyon, duplikasyon, inversiyon, translokasyon şeklinde gözlenebilir. Bunlara yapısal kromozomal değişiklikler adı verilmektedir.

- a) *Delesyon*: Kromozomun bir parçasının koparak yitirilmesidir.
- b) *Duplikasyon*: Bir kromozom krossing-over sırasında belirli genleri vermeyip sadece alırsa o gen bakımından diploit olur.
- c) *İnversiyon*: Kromozomdan kopan parçanın 180 derece ters dönerek tekrar aynı yere bağlanmasıdır.

d) *Translokasyon*: Bu tip değişme homolog olmayan kromozomlar arasında parça değişimiyle gerçekleşir. Yeni gen kombinasyonlarına ve hücrede DNA miktarının değişimine yol açarlar. (Rastogi, 2003)

Kromozomlar mitoz ve mayoz bölünme esnasında bazen düzenli olarak ayrılmazlar. Böylece kromozom sayısı farklı hücreler meydana gelir ve kalıtsal açıdan birtakım sorunlar oluşur. Bunlara sayısal kromozomal değişiklikler adı verilir. İnsanlardaki kromozom sayısı ve yapısı ile ilgili sık görülen sendromlar;

- Down sendromu (Trizomi 21, yani insanlarda 21. kromozomun trizomik durumda bulunması),
- Edward sendromu (Trizomi 18),
- Patau sendromu (Trizomi 13),

olup farklı tipte bulgulara sahiptirler.

1.4.3. Gen (Nokta) Mutasyonları

DNA'nın iki zincirinde birden meydana gelen mutasyonlar DNA için rejenerasyonu oldukça zor olan bozulmalardır. Bu değişikler iki zincirden birinde oluştuğlarında düzeltilemez ise rejenerasyona hizmet edecek bilgi her iki zincirde birden kaybolmuş olur. Bu rejenera edilemeyen yani aslına çevrilemeyen değişmiş bölüm kendi başına yeni şekliyle kalır. Eğer hücrenin ölümüne neden olacak bir zarara yol açmamış ise hücreden hücreye nesiller boyu yeni bir karakter gibi iletilir. Bu duruma nokta mutasyonu adı verilmektedir. Yani genin kromozom üzerindeki yerini değiştirmeksizin onun baz moleküllerinde meydana gelebilen değişimler nokta mutasyonu olarak adlandırılırlar (Kuru ve Gözükara, 2001).

Mutasyonlar, bir DNA zincirindeki bazın (A, T, G, C) başka bir bazla yer değiştirmesi sonucunda ortaya çıkabileceği gibi, zincire bir ya da daha çok bazın

eklenmesi veya zincirdeki bazların eksilmesi, dizinin inversiyona uğraması ya da yer değiştirmesi sonucunda da ortaya çıkabilir (Rastogi, 2003).

Nokta mutasyon ile değişen baz, oluşan üründe bir değişikliğe neden olmuyorsa sessiz mutasyon “silent mutasyon” olarak adlandırılır. Değişen baz, farklı bir aminoasitin kodlanmasına yol açıyorsa yanlış anlamlı mutasyon “missense mutasyon”, erken stop kodon (TAA, TAG, TGA) oluşumuna neden oluyor ise anlamsız mutasyon “nonsense mutasyon”dur (Kuru ve Gözükara, 2001).

Delesyon ya da insersiyon tipi mutasyonlarda eklenen ya da kopan baz dizisi 3’ün katları büyüklüğünde ise “non frame-shift mutasyon”, değilse “frame-shift mutasyon”dur (çerçeve kayması mutasyonu) ve yeni “reading frame”ler (okuma çerçeveleri) oluşabilir. Çerçeve kayması türündeki mutasyonlar, aminoasit dizilimini tamamen değiştirerek protein oluşumunu bozmaktadır (Rimoin ve ark., 1997).

1.4.4. Polimorfizm ve Tanımı

Tek gen defektleri; mitokondrial genomdaki veya otozomal ya da cinsiyet kromozomları üzerindeki genlerin, bir ya da iki alelinde oluşan mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkar. Polimorfizm olarak adlandırdığımız değişiklikler sıklıkla araştırıldığı popülasyonda (örneğin; insanlar) %1’den daha fazla görülür. Ancak toplumda %1’den fazla görülen mutasyonlar ve %1’den çok daha az sıklıkta gözlenen polimorfizmler olabilir. Mutasyonlar sıklıkla polimorfizmlere göre çok daha nadirdir. Farklı popülasyonlarda polimorfizm sıklığı değişken olabilmektedir. Polimorfizmler bazı kişisel farklılıklardan, kişinin hastalığa yakalanma riski gibi eğilim farklılıklarından, hastalığa verdiği yanıtlardan, ilaçlara karşı gözlenen yan etkilerin farklı olmasından sorumludur (Giray Bozkaya, 2009). Aslında polimorfizmler sıklıkla hastalığa neden olmayan değişiklikler olarak değerlendirilmelidir. Mutasyonlar ise hemen her zaman bir hastalığa neden olurlar. Polimorfizmler ise bir hastalığa ya da bulguya neden olabilmek için sıklıkla diğer polimorfizm ya da bazı dış çevresel koşullara bağımlıdır. Bazen hastalığa yol açmaz

ama hastalığın bulgularını hafifletir veya arttırır. Eskiden polimorfizm olarak tanımlanmış değişikliklerin çok daha geç başlangıçlı hastalığa neden olan hafif etkili mutasyonlar oldukları anlaşılmıştır. Özetle mutasyon ve polimorfizm arasındaki sınır çok keskin değildir.

İnsanlarda yapısal gen lokuslarının en az %30'unun polimorfik olduğu ve tüm lokusların yaklaşık %20'sinde alellerin yapısal olarak farklı polipeptitler için heterozigot olabildiği gösterilmiştir. Farklı etnik gruplardan bireyler mukayese edildiği zaman, proteinlerin büyük bir kısmının tespit edilebilen polimorfizmi gösterdiği saptanmıştır. Bilinen polimorfik protein sistemleri ABO kan grupları ve polimorfik elektroforetik farklılıklar gösteren çoğu plazma proteinlerini (α 1-antitripsin, haptoglobulin, transferrin, serüloplazmin, apolipoproteinler, immünglobulinler) kapsar. Kendi enzimlerini yapan ve özgün gen ürünlerine sahip insan popülasyonları arasında önemli derecede biyokimyasal bireysellik vardır. Birçok biyokimyasal yoldaki ürün etkileşim halindedir. Yani, sağlık durumu her ne olursa olsun, her bir birey genetik olarak kendine özgü kimyasal oluşuma sahiptir ve bu nedenle çevreye, beslenmeye ve farmakolojik etkilere kendine özgü cevap verecektir (Düzkal N., 2012).

1.4.5. Genetik Polimorfizmlerin ve Mutasyonların Tanımlanmasında Kullanılan Yöntemler

Genetik polimorfizmlerin ve mutasyonların belirlenmesinde;

- PCR-Jel Elektroforezi
- Dizi Analizi (Sanger Metodu)
- Yeni Jenerasyon Dizileme-Next Generation Sequencing
- Multipleks PCR
- Real Time PCR
- STR Analizi (Parental analiz, Kontaminasyon testi, Kimerim analizi, Mikrosatellit analizi)
- Kantitatif Florasan PCR (QF-PCR)

- SSO/SSB
- Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)
- Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) ve Restriksiyon Enzim Analizi
- Mini-Sequencing (SNAPSHOT)
- Amplification Refractory Mutation System (ARMS)
- Southern-blot, Dot-blot,
- Reverse hybridizasyon tekniği,
- SSCP (Single Stranded Conformational Polimorphism: tek iplikçik yapısal çeşitlilik),
- Allel Spesifik Oligonükleotid (ASO) gibi laboratuvar yöntemleri kullanılmaktadır.

1.4.6. Tek Nükleotid Polimorfizmleri (SNP: Single Nuclotide Polymorphism)

SNP en basit tanımla iki birey arasındaki belli bir DNA parçasındaki tek baz farklılıklarıdır ve bir popülasyondaki örnek bireyler arasında yüksek yer değiştirme (substitüsyon) oranı gösteren, bir nükleotid olarak da tanımlanabilir (Wang ve ark., 1998).

Brookes, tarafından yapılan farklı bir tanımlamaya göre SNP, bazı popülasyonlardaki normal bireylerde bulunan farklı sekans alternatifli (alelli) genomik DNA'lardaki tek baz değişimidir. Sıklıkla ortaya çıkan bu durum SNP'yi nadir nokta mutasyonlarından ayırır ve genetik markır olarak kullanımını daha uygun hale getirir (Brookes, 1999).

SNP'ler transisyonlar (bir pürin bazın "A, G" diğer bir pürin bazıyla veya bir pirimidin bazın "C, T" diğer pirimidin bazıyla değişmesi) ve transversiyonlar (bir pürin bazının bir pirimidin bazına değişimi veya tersi) gibi baz değişimlerini içermektedir. Transversiyonun farklı biçimlerinin sayısı (varyantlarının sayısı) transisyonun sayısının iki katından fazla olduğu halde, transisyon sıklığı (1.5-2.5

faktörü) transversiyonun sıklığından daha yüksektir. G>A ve C>T transisyonları, insan genomundaki SNP'lerin %25'ini oluşturmaktadır.

İnsan genomu yaklaşık 2.91 milyar baz çiftine ve 21.000 gene sahiptir. Tüm insanların baz diziliminin %99.9'u birbirinin aynıdır. Gen dizilimindeki %0.1'lik farklılık, yani varyasyon insanlar arasındaki çeşitliliğin genetik kökenini açıklar. İnsanlardaki %0.1'lik farklılık bir insanı eşsiz kılar. Bu değişiklikler; zararsız (fenotipteki değişiklikler), zararlı (diyabet, kanser, kalp hastalığı, kansızlık) ya da gizli olabilir (kodlanan ve düzenleyici bölgelerde bulunan değişiklikler). Her bir gendeki değişim belli koşullar altında görünür şekilde ortaya çıkabilmektedir. Örnek olarak, kişinin akciğer kanserine dayanıksız olması verilebilir. İki akraba olmayan birey arasındaki 1250 baz çifti'ndeki 1 farklılık toplam 2.3 milyon farklılık demektir. İnsan genomunda 10-30 milyon arasında SNP vardır (Wang ve ark., 1998).

1.4.7. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR: Polymerase Chain Reaction)

Bir popülasyonda mevcut olan genetik çeşitlilik olan polimorfizmler, bir restriksiyon enziminin kesim bölgesinin yok olmasına ya da restriksiyon enzimi yeni bir kesim bölgesinin oluşmasına neden olduğunda kolaylıkla saptanabilirler.

PCR, nükleik asitlerin canlı organizma dışında uygun koşullar altında çoğaltılmasına dayanmaktadır. PCR istenilen sayıda tekrarlanabilen döngülerden oluşmakta ve bir PCR döngüsü sırasıyla DNA'nın iki zincirinin yüksek sıcaklıkta birbirinden ayrılması (denatürasyon), sentetik oligonükleotidlerin (primer) hedef DNA'ya bağlanması (hibridizasyon) ve zincirin yeni çift zincirli DNA'lar oluşturacak şekilde uzaması aşamalarından oluşur.

PCR ürünlerinin analizinde değişik moleküler teknikler kullanılmaktadır. Bu tekniklerden biri, PCR ürünlerinin restriksiyon endonükleaz enzimleriyle kesimine dayalı restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (restriction fragment length polymorphism, RFLP) analiz yöntemidir.

PCR ürünlerinin uygun reaksiyon şartlarında restriksiyon enzimi ile muamele edilmesi sonucunda farklı uzunluklarda DNA parçaları oluşur. Bu DNA parçaları jel elektroforezi yöntemiyle birbirlerinden ayrılabilirler. Restriksiyon parçalarının jeldeki sayısı ve göç paternlerine göre polimorfizm tespit edilir. Restriksiyon enzimleri kullanılarak DNA dizisinin kesim noktalarındaki baz değişimlerinin saptanmasını sağlayan RFLP yönteminden sadece polimorfizmlerin analizinde değil, aynı zamanda kalıtsal hastalıkların tanısı, genom haritalama, kriminal amaçlı kullanım ile ebeveyn ve akrabaların tespiti alanlarında da faydalanılmaktadır (Temizkan, 2008).

1.5. Diş Agenesizinde MSX1 ve PAX9 Genleri

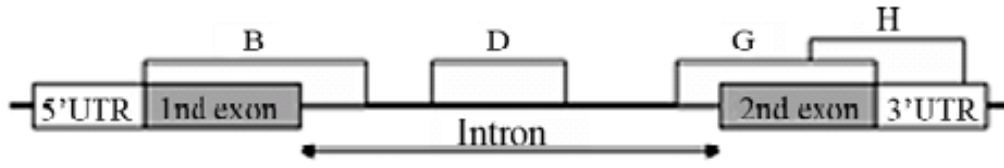
1.5.1. MSX1 Geni

MSX1 geni homeobox ailesinin bir alt üyesidir ve 60 amino asit uzunluğundaki, DNA'ya bağlanan homeodomeini kodlayan iyi korunmuş homeobox dizisi içerir. Kromozomal lokusu 4p16.3-p16.1 olan bu gen 590 ve 1214 baz çifti uzunluğunda 2 ekzondan ve 1 introndan oluşur.(Hewitt ve ark., 1991) (Şekil 1.2, 1.3).



Şekil 1.2. Kromozom 4 üzerinde MSX1 geni
(http://www.genecards.org/cgi-bin/card_disp.pl?gene=MSX1&search=MSX1)

DNA'ya bağlanan homeodomain içeren ikinci ekzon, PAX9 gibi diğer odontojenik moleküllerle MSX1'in protein-protein etkileşimini kolaylaştırır (Ogawa ve ark., 2005).



Şekil 1.3. MSX1 geninin yapısı (birinci ekzon 590 ve ikinci ekzon 1214 baz çifti (bp) uzunluğundadır)

İlk kez 1996 yılında Vastardis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MSX1'in homeodomain bölgesinde Arg196pro missense mutasyonu saptanmıştır. En çok etkilenen dişlerin ikinci premolar ve üçüncü molar olduğu belirtilmiştir (Vastardis ve ark., 1996). MSX1 homeodomain bölgesindeki mutasyonlar molar ve premolar dişlerin agenezisi ile yarık damaktan sorumludur.

Günümüze kadar MSX1 geni üzerinde diş agenezine neden olan 11 farklı mutasyon bulunmuştur ve bunların çoğunluğu homeodomain bölgesinde lokalizedir. Bu mutasyonların çoğu DNA bağlanma bölgelerindeki ekzon 2 içerisinde 180 bp segmentinde gözlenmiştir (Paixao-Cortes ve ark., 2011).

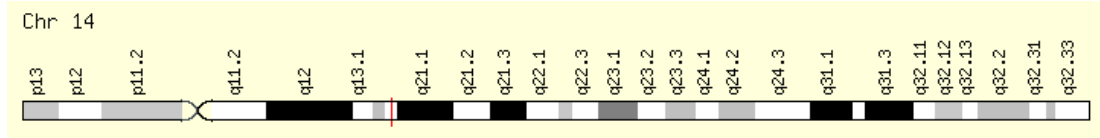
Yapılan fare çalışmalarında MSX1 geninin defektinin damak yarığına, yetersiz mandibular ve maksiller alveolar kemiklere ve diş agenezine neden olduğu gösterilmiştir (Satokata ve Maas, 1994).

Modesto ve ark. (2006), çalışmalarında diş agenezisiyle birlikte gözlenen veya gözlenmeyen orofasiyal yarığın MSX1 kodlayıcı bölge mutasyonu ile ilişkisini incelemişlerdir. Çalışmaya dudak yarıklı 33 birey (damak yarığı ile birlikte veya değil) ve orofasiyal yarığı ve diş agenezisi bir arada bulunan 19 birey dahil edilmiştir. MSX1 kodlayıcı bölge mutasyonuna hiçbir bireyde rastlanılamamış, 101C>G varyasyonu dudak damak yarığı ile diş agenezisinin aynı anda gözlendiği grupta daha sık gözlenirken, *6C-T varyasyonu dudak damak yarıklı bireylerde daha fazla gözlenmiştir. MSX1 kodlayıcı bölge mutasyonu bu çalışma popülasyonunda diş agenezisiyle birlikte olsun veya olmasın orofasiyal yarığın nedeni olarak bulunamamıştır. Ancak her iki fenotiple MSX1 geninin ilişkili olması, MSX1 düzenleyici elemanlarında mutasyon olabileceğini gösterebilir.

Boeira ve Echeverrigaray (2012), yaptıkları çalışmada maksiller lateral diş agenezisi gözlenen bir aileyi incelemişler ve agenezis bulunan 3 bireyde homozigot MSX1 *6C>T polimorfizmi gözlemişlerdir. Babanın genotipi heterozigot iken kontrol grubunu oluşturan ve diş eksikliği gözlenmeyen 10 bireyde *6C>T polimorfizmi görülmemiştir.

1.5.2. PAX9 Geni

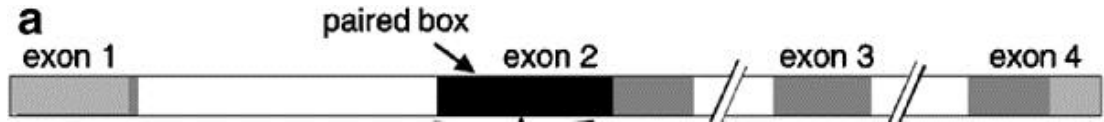
PAX9 geni transkripsiyon faktör ailesine ait paired box (PAX) isminin kısaltılmasıyla oluşan, 14q12.13 bölgesinde lokalize 4 ekzondan oluşan bir genidir (Şekil 1.4). Pax gen ailesi embriyogenezde rol oynayan transkripsiyon faktörlerini kodlar. Paired box genleri 128 aa uzunluğunda DNA'ya bağlanan paired domain olarak adlandırılan transkripsiyon faktör ailesidir (Chi ve Epstein, 2002) (Şekil 1.5).



Şekil 1.4. Kromozom 14 üzerindeki PAX9 geni (<http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PAX9>)

Östaki borusu, timus, paratiroid bezler, üst branşiyal yapılar, dişler, böbrek, göz, kulak, burun organogeneziyle ilişkili protein yapılarının üretiminde rol oynadığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Dahl ve ark., 1997).

PAX9 ekspresyonu sonraki diş oluşumunun yerlerini belirleyerek tomurcuk evresinde prospektif diş mezenşiminde bulunur ve diş gelişimi boyunca anahtar düzenleyici rol oynar. Ayrıca bu evrede BMP4, MSX1 ve LEF1'in mezenkimal ekspresyonu için gereklidir. PAX9 geni olmayan embriyolarda diş gelişimi tomurcuk evresinde durur. PAX9 geni mutasyonu, çoğu kalıcı molar dişin agenezine neden olur. Tam delesyonu ise bütün primer ve kalıcı dişlerin agenezisi ile ilişkilidir (Miletich ve Sharpe, 2003).



Şekil 1.5. PAX9 geninin yapısı (Exon 1’de 4 baz çifti vardır ve sadece Metiyonin başlangıç kodonunu kodlar. Ekzon 2, 3 ve 4 sırasıyla 627, 140 ve 255 bp uzunluğundadır)

1.6. MSX1 ve PAX9 Genlerinin Diş Agenezisi Üzerine Etkileri

Sendromik olmayan diş agenezisi için tanımlanmış ilk genler MSX1 ve PAX9 genleridir. Yapılan çalışmalarda MSX1 ve PAX9’un heterozigot olarak fonksiyon kaybının diş eksikliğine neden olduğu gösterilmiştir. MSX1 daha çok premolar dişleri etkilerken, PAX9 molar dişleri etkilemektedir.

2. premolar ve 3. molar dişleri otozomal dominant agenezik bir ailede yapılan genetik bağlantı analizi sonrası Vastardis ve ark. (1996), MSX1 geninin bulunduğu 4p16.1 bölgesini bulmuşlardır.

Jumlongras ve ark. (2001), diş-tırnak sendromu olarak da bilinen Witkop Sendromu’ndan sorumlu geni bulmak için 3 jenerasyonlu bir ailede aday gen bağlantı analizini kullanmışlar ve hastalıkla MSX1 lokusunun etrafındaki polimorfik markırlar arasında ilişki bulmuşlardır.

Van den Boogaard ve ark. (2000), bir ailede otozomal dominant olarak aktarılan diş agenezisi ve yarı damak; diş agenezisi ve yarı damak-dudak birlikteliğini tanımlamışlar ve bu bireylerde MSX1’in ekzon 1 bölgesinde nonsense mutasyon saptamışlardır.

Nieminen ve ark. (2003), 8 Finlandiyalı kişide dentisyon ve MSX1 genini araştırmış (bu kişilerde 4p anomalisi mevcut ve 7’si WHS hastası) olup, 5 WHS hastasının birçok dişinde agenezis olduğu, oligodontinin daha önce çok bilinmemekle birlikte, WHS'nin sık bir bulgusu olduğu sonucu çıkmıştır.

FİSH analizi ile oligodontisi olan 5 hastanın 1 gen kopyasında; oligodontisi olan diğer 3 kişilik grupta ise 2 gen kopyasında, MSX1 gen eksikliği saptanmış, bu hastalardan sadece 1 tanesinde 2 kopyada da MSX1 delesyonu olmasına rağmen damak yarığı gözlenmiştir. Nieminen ve ark.(2003), bu sonuçtan yola çıkarak MSX1 geninin haploinsufficiency (tekli yokluğu yanı 2 gen kopyasından birinin yokluğu) durumunda selektif diş agenezisine yol açtığını ama oral yarıklanma için yeterli olmadığını iddia etmişlerdir.

Stockton ve ark. (2000), selektif diş agenezisi olan otozomal dominant bir aileyi genomwide analizi ile incelemiş ve PAX9 çiftlenmiş bölgesinden frameshift (çerçeve kayması) şeklinde mutasyon göstermişlerdir ve bu etkilenen bireylerde oligodonti mevcuttur. Bu kişilerin hepsinin süt dentisyonu mevcutken, birçok daimi diş eksiktir. Etkilenen daimi dişler maksiller ve/veya mandibular 2. premolarlar, aynı zamanda mandibular santral kesici dişlerdir.

Hipodonti olarak tanımlanan, primer olarak molar dişlerde görülen selektif diş agenezisi olan 3 aile üzerine Das ve ark. (2003) moleküler analiz yapmış ve 2 farklı tipte mutasyon bulunmuşlardır. 2 ailede yapılan bağlantı analizi hipodontinin PAX9 lokusuna bağlı olduğunu göstermiştir ve PAX9 geninde yapılan analizlerde ailelerden birinde yanlış anlamlı mutasyonlar-missense mutasyon, diğer ailede çerçeve kayması (frameshift) mutasyon belirlemişlerdir.

Lammi ve ark. (2003), 3 kuşaklı otozomal dominant oligodonti fenotipi olan bir Finlandiyalı ailede PAX9 genini analiz etmiş ve yeni arg26to-trp (r26w) mutasyonunu bulmuşlardır.

Zhao ve ark. (2005), otozomal dominant oligodonti aktarımı olan birbiriyle ilişkisiz 4 Çinli aileyi PAX9 mutasyonu karakteri açısından incelemişlerdir. Yapılan sekans analizi, 2 ailede heterozigot novel frameshift mutasyon ve novel missense mutasyon göstermiştir. Zhao ve ark. (2005), mutant PAX9 proteininin DNA'ya bağlanmada ve PAX9 fonksiyonunda kayba yol açtığını belirtmişlerdir ve bu yolla dentisyon gelişirken sorun olmasını ve diş agenezisi ortaya çıkmasını açıklamışlardır.

Kapadia ve ark. (2006), molar oligodontisi olan aile bireyleriyle yaptığı çalışmada PAX9 çiftlerinde heterozigot missense mutasyonları bulmuşlardır. Fonksiyonel analizlerde mutant proteinin DNA'ya bağlanmasının eksik olduğu görülmüştür fakat bu doğal (mutant olmayan) proteinin DNA'ya bağlanmasını bozmamaktadır. Kapadia ve ark.(2006), fonksiyon kaybının PAX9'daki haploinsufficiency'e (tekli bozukluk) bağlı olduğunu söylemektedir.

Wang ve ark. (2009), PAX9 çiftinin yapısal ve fonksiyonel dizi çiftlerindeki missense mutasyonları bulmuş ve dental fenotiplerde varyasyonları korele etmişlerdir. Bütün mutant PAX9 proteinler etkilenen hücrenin çekirdeğinde bulunmakta ve fiziksel olarak MSX1 proteini ile etkileşmektedir. k91e ve g51s mutantlar etkilerini korurken l21p, r28p, r26w, r87f mutantları ise DNA parçalarıyla etkileşmemekte ya da çok az etkileşmekte, aynı zamanda MSX1 ve BNP4 promotor bölgelerinin aktivasyonu zor sağlanmaktadır. Araştırmacılar DNA bağlanma aktivitesinin derecesinin ve promotor aktivasyonunun derecesinin diş agenezisinin ciddiyetiyle orantılı olduğunu not etmişlerdir.

MSX1 geni için 8 (Çizelge 1.1), PAX9 geni için 17 (Çizelge 1.2) mutasyon tanımlanmıştır.

Çizelge 1.1. MSX1 geni için tanımlanmış mutasyonlar (missense mutasyon: değişen baz, farklı bir aminoasitin kodlanmasına yol açar, nonsense mutasyon: erken stop kodon oluşumuna neden olur, frameshit mutasyon: aminoasit dizilimini tamamen değiştirerek protein oluşumunu bozar, FTA: familial tooth agenesis - ailesel diş agenezisi)

MSX1 MUTASYONU	MUTASYON TİPİ	FENOTİP	REFERANS
R196P	MISSENSE	FTA	Vastardis ve ark., 1996
S105X	NONSENSE	FTA+ DDY	Van den Boogaard ve ark., 2000
S202X	NONSENSE	FTA+Witkop sendromu	Jumlongras ve ark., 2001
M61K	MISSENSE	FTA	Lidral ve Reising, 2002
G187X	NONSENSE	FTA	De Munyck, 2004
G22RfsX168	FRAMESHIFT	FTA	Kim ve ark., 2006
A194V	MISSENSE	FTA	Mostowska ve ark., 2006
A219T	MISSENSE	FTA	Chishti ve ark., 2006

Çizelge 1.2. PAX9 geni için tanımlanmış mutasyonlar (missense mutasyon: değişen baz, farklı bir aminoasitin kodlanmasına yol açar, nonsense mutasyon: erken stop kodon oluşumuna neden olur, frameshit mutasyon: aminoasit dizilimini tamamen değiştirerek protein oluşumunu bozar)

PAX9 MUTASYONU	MUTASYON TİPİ	AA DEĞİŞİKLİĞİ	FENOTİP	REFERANS
218_219insG	Frameshift-nonsense	G73fsX243	Oligodonti	Stockton ve ark., 2000
A340T	Nonsense	Lys114stop	Oligodonti	Nieminen ve ark., 2001
	44-100kb Delesyonu	Protein oluşumu yok	Hipodonti	Das ve ark., 2002
793insC	Frameshift	FS264, Translasyon315	Hipodonti	Frazier-Bowers ve ark., 2002
T62C	Missense	R26W	Hipodonti	Das ve ark., 2003
G151A		Gly51Ser	Oligodonti	Mostowska A, 2003
C76T	Missense	Arg26Tyr	Oligodonti	Lammi ve ark., 2003
G16A G128A ve C129A	Missense	Gly6Arg Ser43Lys	Hipodonti Oligodonti	Wang ve ark., 2009
A271G	Missense	K91E	Hipodonti Oligodonti	Das ve ark., 2003
A1G	Transisyon	M1V	Oligodonti	Klein ve ark., 2005
G83C	Fonksiyon kaybı	R28P	Oligodonti	Jumlongras ve ark., 2004
C139T	Missense	R47W	Oligodonti	Zhao ve ark., 2005
c.108-109insG	Frameshift	I37fsX41	Oligodonti	Zhao ve ark., 2005
A259T	Missense	I87F	Oligodonti	Kapadia ve ark., 2006
C433T	Nonsense	Q145X	Hipodonti Oligodonti	Hansen ve ark., 2007
c.619_621delATC ins24bp	Frameshift	I20fsX211	Oligodonti	Mostowska ve ark., 2006

1.7. Tüm Ekzom Sekanslama ve Gen Tedavisi

Tüm ekzom sekanslama, Ng ve ark., tarafından tanımlanmış tüm ekzonların dizilendiği bir metoddur (Ng ve ark., 2009). Bu metod, yeni nesil teknolojiler yardımıyla özellikle kompleks ve monogenik hastalıklardaki etkili mutasyonu saptamakta kullanılmaktadır. Genlerin çok büyük ve/veya çok sayıda ekzondan oluştuğu göz önüne alındığında, bu genleri Sanger sekanslama ve genom boyu SNP genotiplemesi gibi klasik genetik metodlarla taramak hem maddi açıdan çok pahalı olmakta hem de zaman bakımından çok uzun sürmektedir (Sırmacı, 2012).

İnsan genomu yaklaşık 3 milyar bazdan meydana gelmektedir. Ancak bunun çok küçük yani yaklaşık %1.5'luk bir kısmı protein üretmektedir yani fonksiyoneldir. Ekzon kelimesi “ifade olan bölge” kelimelerinin İngilizce karşılıklarından (EXpressed regiON) oluşturulmuştur. Ekzom terimi ise genom içerisinde bulunan tüm protein kodlayan dizileri yani ekzonları tanımlamak amacıyla kullanılan bir terimdir (Sırmacı, 2012).

Mendeliyen hastalıklarda; hastalık yapıcı mutasyonların yaklaşık olarak %85'i, proteinin aminoasit dizisini etkileyecek şekilde, genomun %1.5'luk bölümünü oluşturan, ekzon veya ekzon-intron birleşme bölgelerinde bulunmaktadır. (Teer ve Mullikin, 2010). Bu nedenle etkilenmiş bireylerde tüm genom sekanslaması yerine, tüm ekzom sekanslama yöntemini kullanarak genomdaki sadece protein kodlayan bölgelerin sekanslanması hem maddi açıdan hem de zaman açısından daha uygundur. Bu yöntem yardımı ile çok çeşitli hastalıklara neden olan nadir varyantların tanımlanabileceği ayrıca multifaktöriyel hastalıklarda sebebin belirlenmesinde kesin sonuca ulaşılabileceği yapılan çalışmalarla gösterilmiş ve günümüzde yaygın bir kullanım alanına sahip olmuştur. Teknolojik gelişmelerle birlikte maliyet de önemli düzeyde azalmış, 2011 yılında 1 hastanın tüm ekzom sekanslaması yaklaşık olarak 20000 \$'a mal olurken günümüzde bu rakam 1500 \$ civarına düşmüştür.

Genetik bilimindeki tüm bu gelişmelerin ışığında geliştirilen en önemli çalışma ise gen tedavisidir. Gen tedavisi hastalıkları önlemek ve/veya tedavi etmek amacıyla bir kişinin genlerinin ekspresyonunun değiştirilmesine denir. Gen tedavisi hücre tipine göre; germ hücrelerine veya somatik hücrelere yapılan tedaviler olarak sınıflandırılmaktadır (Strachan ve Read, 2004).

Germ hücre serisi gen tedavisinde değişiklik, soylar boyu aktarılabilecek şekilde kalıcıdır. Çoğu ülkede gelecek kuşakları etkileyebileceği için etik nedenlerle yasaklanmıştır.

Somatik hücre serisi gen tedavisinde ise amaç bir hastanın belli hücreleri veya dokularında ilgili hastalığı düzeltecek şekilde genetik değişiklik yapmaktır.

Günümüzde tüm gen tedavisi denemeleri somatik hücre serisi gen tedavisi şeklinde yapılmaktadır. Bu gen tedavisi yaklaşımı gen ilavesi, gen değişimi, gen ekspresyonunun inhibisyonu ve özgün hücrelerin öldürülmesi şeklinde ortaya çıkmaktadır. Genlerin alıcı hücreye aktarılması laboratuvar ortamında veya hastanın vücudunda gerçekleştirilebilir. Aktarılabilecek gen hücrenin kromozomuna girecek ya da epizom olarak kalacak şekilde tasarlanabilir. Uzun süreli gen ekspresyonunun sağlanabilmesi için yabancı gen alıcı hücrenin kromozomuna entegre olmalıdır. Böylece hücreler çoğaldıkça gen de çoğalacaktır. Gen tedavisinde insan hücrelerine transdüksiyon etkinliğinin yüksek olması nedeni ile memeli virüsleri gen transferinde en çok kullanılan genlerdir. Gen tedavisinin yaygın uygulama alanı bulabilmesi tedavi genlerinin hücrelere yeterli yüksek dozlarla aktarılabilmesine, genin hastalıklı hücreleri hedefleyebilmesine ve biyogüvenlik problemlerinin aşılmasına bağlıdır (Günel-Özcan, 2007).

Bu süreç içerisinde baş-boyun kanserlerinin tedavisi için geliştirilen p53 tümör baskılayıcı geni taşıyan rekombinant adenoviral vektör (Gendicine) Çin’de kullanılmaya başlanmıştır (Peng, 2005).

Genetik hastalıkların şu an için kalıcı tedavisi mümkün olmasa da, gen tedavisi konusunda yapılan klinik faz çalışmalarının kısa bir süre sonra klinik rutin kullanıma girmesinin bir an meselesi olduğu dünya otoriteleri tarafından kabul edilen bir gerçektir.

Geçmiş çalışmalara baktığımızda, konjenital diş eksikliğine sahip bireylerin kraniyofasiyal özelliklerinin veya genetik faktörlerin incelendiği birbirinden bağımsız çok sayıda araştırmaya rastlamak mümkündür. Ancak aynı çalışma grubu üzerinde hem kraniyofasiyal özelliklerin, hem de genetik etkilerin bir arada değerlendirildiği bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Bu çalışmadaki amacımız, genetik analizlerini yaptığımız bireylerin kraniyofasiyal özelliklerini de değerlendirerek, muhtemel genetik polimorfizmlerin kraniyofasiyal yapıya nasıl etki ettiklerinin araştırılmasıdır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın materyalini, Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'na, tedavi olmak amacıyla başvurmuş, üçüncü molar dişler hariç en fazla 6 konjenital diş eksikliğine sahip herhangi bir sendrom bulgusu olmayan toplam 110 bireyden alınmış kan örnekleri, bu 110 bireyden tedavisi kliniğimizde devam eden 50 bireye ait sefalometrik röntgen grafileri ve yine Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi arşivinden kontrol grubunu oluşturmak amacıyla seçilen 50 bireye ait lateral sefalometrik grafileri oluşturmaktadır. Kontrol grubunu oluşturacak bireylerin seçiminde bu bireylerin sefalometrik değerlendirme yapılacak hipodontiye sahip 50 bireyle cinsiyet ve iskeletsel gelişim dönemi açısından birebir uyumlu olmalarına dikkat edilmiştir. Kontrol grubuna dâhil tüm bireyler dişsel ve iskeletsel Sınıf I yapıya ve minimum veya moderate çapraşıklığa sahiptir.

Sefalometrik değerlendirmeleri yapılan 50 bireyin 37 si kız, 13 ü erkek olup, yaşları 8,58 yıl ile 22,17 yıl arasında değişmekte iken, yaş ortalamaları $13,76 \pm 2,77$ yıldır. Çalışmaya dâhil edilen ve kan örnekleri incelenen 110 bireyin 78 i kız, 32 si erkek olup, yaşları 7,83 yıl ile 30,42 yıl arasında değişmekte iken, yaş ortalamaları $15,63 \pm 4,65$ yıldır. Kontrol grubuna dahil edilen 50 bireyin de 37 si kız 13 ü erkek olup, yaşları 8 yıl ile 20 yıl arasında değişmekte iken, yaş ortalamaları $13,47 \pm 2,48$ yıldır. (Çizelge 2.1 ve 2.2)

Çizelge 2.1. Araştırmaya katılan birey sayıları

	Kız	Erkek	Toplam
Kan örnekleri alınan grup	78	32	110
Sefalometrik değerlendirmeleri yapılan grup	37	13	50
Kontrol grubu	37	13	50

Çizelge 2.2. Araştırmaya katılan bireylerin ortalama yaşları

	N	Kronolojik yaşlar (yıl)			
		x	Sx	Min	Max
Kan örnekleri alınan grup	110	15,63	4,65	7,83	30,42
Sefalometrik değerlendirmeleri yapılan grup	50	13,76	2,77	8,58	22,17
Kontrol grubu	50	13,47	2,48	8	20

Çalışma için Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Etik Kurulundan etik kurul onayı alınmış, hasta velilerine çalışma hakkında bilgi verilip, çalışmaya katılmak isteyenlere aydınlatılmış onam formu imzalatılmıştır (Ek 1 ve 2).

Konjenital diş eksiklikleri bireylerin klinik ve radyolojik muayenelerinin yanı sıra anamnezleri de değerlendirilerek belirlenmiştir. Çalışmaya dâhil edilme kriterleri konjenital diş eksikliği grubu için aşağıdaki gibidir;

1. Alınan panoramik radyografide daimi dişlerden en az 1 en fazla 6 tanesinin konjenital olarak eksik olması,
2. Bireylerde herhangi bir sistemik hastalık bulunmaması ve soygeçmişlerinde kalıtsal geçişli bir hastalığa rastlanmaması,
3. Hastaların eksik diş bölgelerinde süt dişi hariç herhangi bir diş çekimi yapılmamış olması.

2.1. Sefalometrik Değerlendirme

Araştırma kapsamındaki bireylerin lateral sefalometrik filmleri Sirona Orthophos XG 5 DS/Ceph marka röntgen cihazı ile, standart koşullarda, dişler sentrik oklüzyundayken, Frankfurt Horizontal düzlemi yere paralel olacak şekilde konumlandırılarak elde edilmiştir. Filmlerin alımı sırasında röntgen ışın kaynağı ile bireyin orta oksal düzlemi arasındaki uzaklık 155 cm, bireyin orta oksal düzlemi ile film kaseti arası mesafe ise 12,5 cm olacak şekilde belirlenmiştir.

Dijital ortamda elde edilen lateral sefalometrik filmler üzerinde belirlenen sefalometrik noktalar bilgisayar ekranı üzerinde işaretlenerek, daha sonra Danimarka Ortodontik Bilgisayar Bilimleri Enstitüsü tarafından hazırlanan “Pordios for Windows” (Purpose On Request Digitizer Input Output System For Windows) bilgisayar programında gerekli ölçümlerin hesaplanması için yazılan program ile dijitalize edilmiş olan referans noktalarına ait koordinatlar kullanılarak, çalışmanın boyutsal, açısız ve oransal ölçümleri bilgisayar programıyla hesaplanmıştır.

2.1.1. Lateral Sefalometrik Filmlerde İşaretlenen Referans Noktaları

2.1.1.1. İskeletsel Noktalar

1. Sella (S): Sella tursikanın geometrik orta noktası.
2. Nasion (N): orta oksal düzlem üzerinde, nasal kemik ile frontal kemiğin birleşim noktası.
3. Basion (Ba): Foramen occipitale magnum'un ön kenarının en alt ve arka noktası.
4. Anterior Nazal Spina (ANS): Orta oksal düzlemde, maksillanın en ileri noktası.
5. Posterior Nazal Spina (PNS): Orta oksal düzlemde, sert damağın en arka noktası.
6. A Noktası (A): Orta oksal düzlemde, spina nasalis anteriordan üst keser diş uzanan kemik konkavitenin en derin noktası
7. B Noktası (B): Orta oksal düzlemde, alt keser dişten çene ucuna uzanan alt çene kemiği konkavitesinin en derin noktası.
8. Pogonion (Pg): Orta oksal düzlem üzerinde mandibuler simfizinin en ileri noktası.
9. Gnathion (Gn): Mandibula simfizi üzerinde pogonion ve menton noktaları arasında en alt ve ileri nokta.
10. Menton (Me): Orta oksal düzlem üzerinde, mandibula simfiz bölgesi ile korpusun birleştiği en alt nokta.
11. Gonion (Go): Mandibuler ramusun arka kenarına çizilen teğet ile korpus mandibulanın alt kenarına çizilen teğetin kesişme noktasının kemik üzerindeki izdüşümü.
12. Artikulare (Ar): Mandibuler ramusun arka kenarının, kafa tabanı ile kesiştiği nokta.
13. Condilion (Cd): Mandibuler kondilin en üst noktası. (Şekil 2.1)

2.1.1.2. Dental Noktalar

14. Üst Keser İnsizal (üki): En protrüziv konumda bulunan üst santral kesici dişin kesici kenar noktası.

15. Üst Keser Apikal (üka): En protrüziv konumda bulunan üst santral kesici dişin kök ucu noktası.
16. Alt Keser İnsizal (aki): En protrüziv konumda bulunan alt santral kesici dişin kesici kenar noktası.
17. Alt Keser Apikal (aka): En protrüziv konumda bulunan alt santral kesici dişin kök ucu noktası. (Şekil 2.1)

2.1.2. Lateral Sefalometrik Filmlerde Kullanılan Referans Düzlemleri

1. Sella-Nasion Düzlemi (S-N): Sella ve Nasion noktalarından geçen düzlem.
2. Palatal Plan (PP): ANS ve PNS noktalarından geçen düzlem.
3. Mandibular Plan (MP): Go ve Gn noktalarından geçen düzlem.
4. Okluzal Düzlem (OD): Birinci büyük azıların kapanışının orta noktası ile alt ve üst kesicilerin kesici kenarlarını birleştiren doğru parçasının orta noktasından geçen düzlem. (Şekil 2.2)

2.1.3. Lateral Sefalometrik Filmlerde Kullanılan İskeletsel Açısal Ölçümler

1. SNA ($^{\circ}$): Nasion merkez olacak şekilde S, N ve A noktaları arasındaki açı. Maksillanın kafa kaidesine göre sagittal yönde konumunu belirtir.
2. SNB ($^{\circ}$): Nasion merkez olacak şekilde S, N ve B noktaları arasındaki açı. Mandibulanın kafa kaidesine göre sagittal yönde konumunu belirtir.
3. ANB ($^{\circ}$): Nasion merkez olacak şekilde A, N ve B noktaları arasındaki açı. Maksilla ile mandibulanın sagittal yönde birbirine göre konumunu belirtir.
4. SN/GoGn ($^{\circ}$): Ön kafa kaidesi ile Gonion ve Gnathion noktalarından geçen mandibular düzlem arasındaki açı.
5. SN/PP ($^{\circ}$): Ön kafa kaidesi ile palatal plan arasında kalan açı.
6. PP/MP($^{\circ}$): Palatal plan ile mandibuler plan arasındaki açı.
7. NSBa ($^{\circ}$): Kafa kaidesi açısı.
8. NANSMe ($^{\circ}$): ANS merkezli N-ANS ile ANS-Me doğruları arasında kalan açı.

9. SNMe ($^{\circ}$): Nasion merkez olmak üzere Sella-Nasion ve Nasion-Menton doğruları arasında kalan açı.
10. NSAr ($^{\circ}$) (Eğer Açısı): Sella merkez olmak üzere Nasion-Sella ve Sella-Artikulare doğruları arasında kalan açı.
11. SArGo ($^{\circ}$): Artikulare merkez olmak üzere SAr ve ArGo doğruları arasındaki açı.
12. ArGoMe ($^{\circ}$) (Gonial açı): Gonion merkez olmak üzere mandibula korpusu ve ramusu arasındaki açı.
13. ArGoN ($^{\circ}$): Üst gonial açı.
14. NGoMe ($^{\circ}$): Alt gonial açı.
15. GoMeN ($^{\circ}$): Me merkez olacak şekilde mandibuler düzlem ile N-Me doğrusu arasındaki açı. (Şekil 2.3 ve 2.4)

2.1.4. Lateral Sefalometrik Filmlerde Kullanılan İskeletsel Boyutsal Ölçümler

16. S-N (mm): Ön kafa kaidesi uzunluğu.
17. S-Ba (mm): Arka kafa kaidesi uzunluğu.
18. N-Ba (mm): Total kafa kaidesi uzunluğu.
19. S-Ar (mm): Sella tursikanın geometrik merkezi ile Ar noktası arası uzaklık.
20. S-Cd (mm): Sella tursikanın geometrik merkezi ile Cd noktası arası uzaklık.
21. WITS (mm): A noktası ve B noktasının okluzal düzlem üzerindeki iz düşümleri arasındaki uzaklık.
22. N-ANS (mm): Üst ön yüz yüksekliği.
23. ANS-Me (mm): Alt ön yüz yüksekliği.
24. N-Me (mm): Total ön yüz yüksekliği.
25. S-PNS (mm): Üst arka yüz yüksekliği.
26. PNS-Go (mm): Alt arka yüz yüksekliği.
27. S-Go (mm): Total arka yüz yüksekliği.
28. ANS-PNS (mm): Maksiller kaide uzunluğu.
29. Cd-A (mm): Efektif maksiller uzunluk.
30. Go-Gn (mm): Mandibuler korpusun Go-Gn arası uzunluğu.

31. Cd-Go (mm): Mandibuler ramusun Cd-Go arası uzunluğu.
32. Cd-Pg (mm): Efektif mandibuler uzunluk. (Şekil 2.5 ve 2.6)

2.1.5. Lateral Sefalometrik Filmlerde Kullanılan İskeletsel Oransal Ölçümler

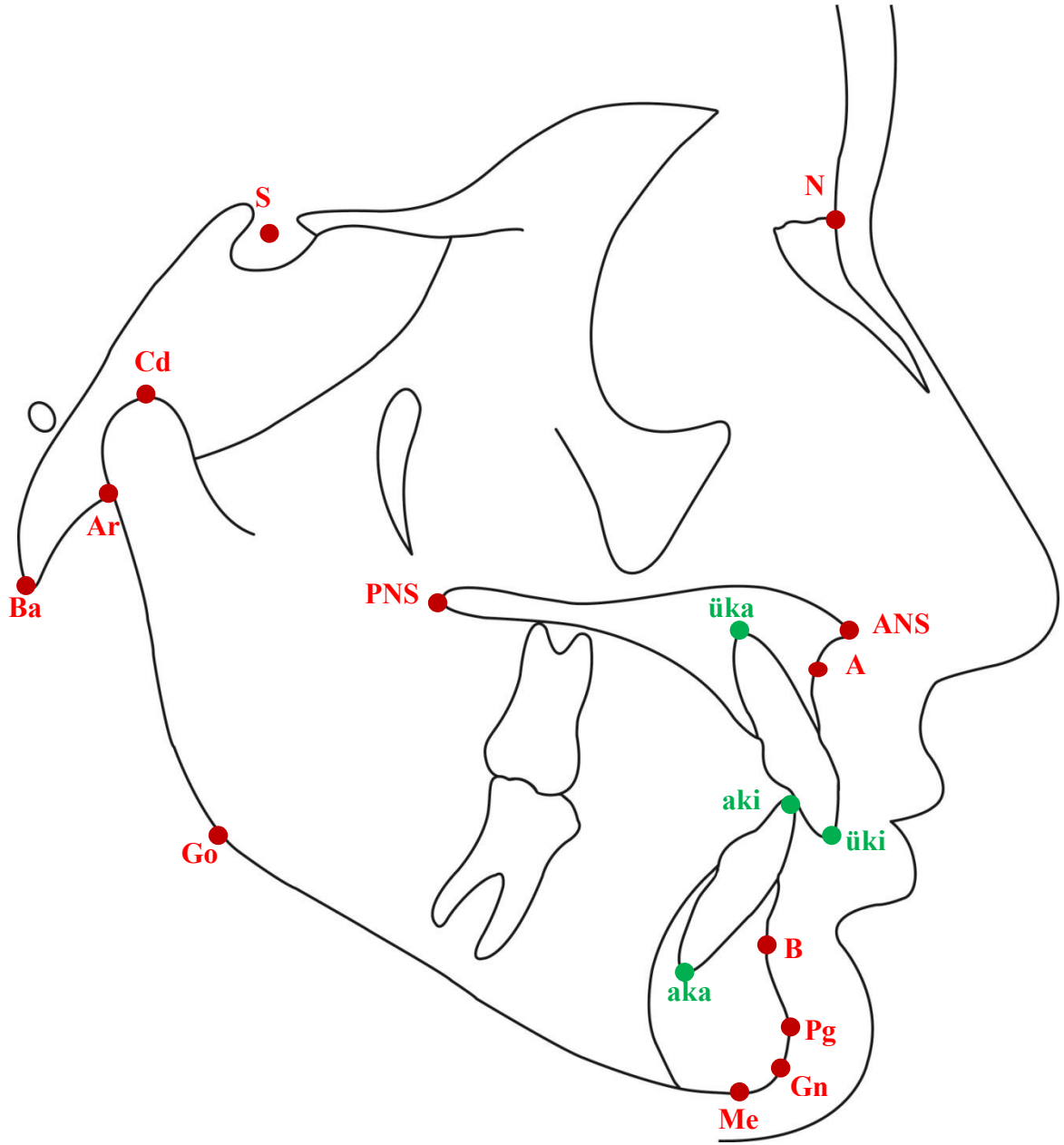
33. S-Go/N-Me (Jarabak Oranı): Total arka yüz yüksekliğinin, total ön yüz yüksekliğine oranı.
34. ANS-Me/N-Me: Alt ön yüz yüksekliğinin, total ön yüz yüksekliğine oranı.
35. ANS-Me/PNS-Go: Alt ön yüz yüksekliğinin, alt arka yüz yüksekliğine oranı. (Şekil 2.5 ve 2.6)

2.1.6. Lateral Sefalometrik Filmlerde Kullanılan Dentoalveoler Açısal Ölçümler

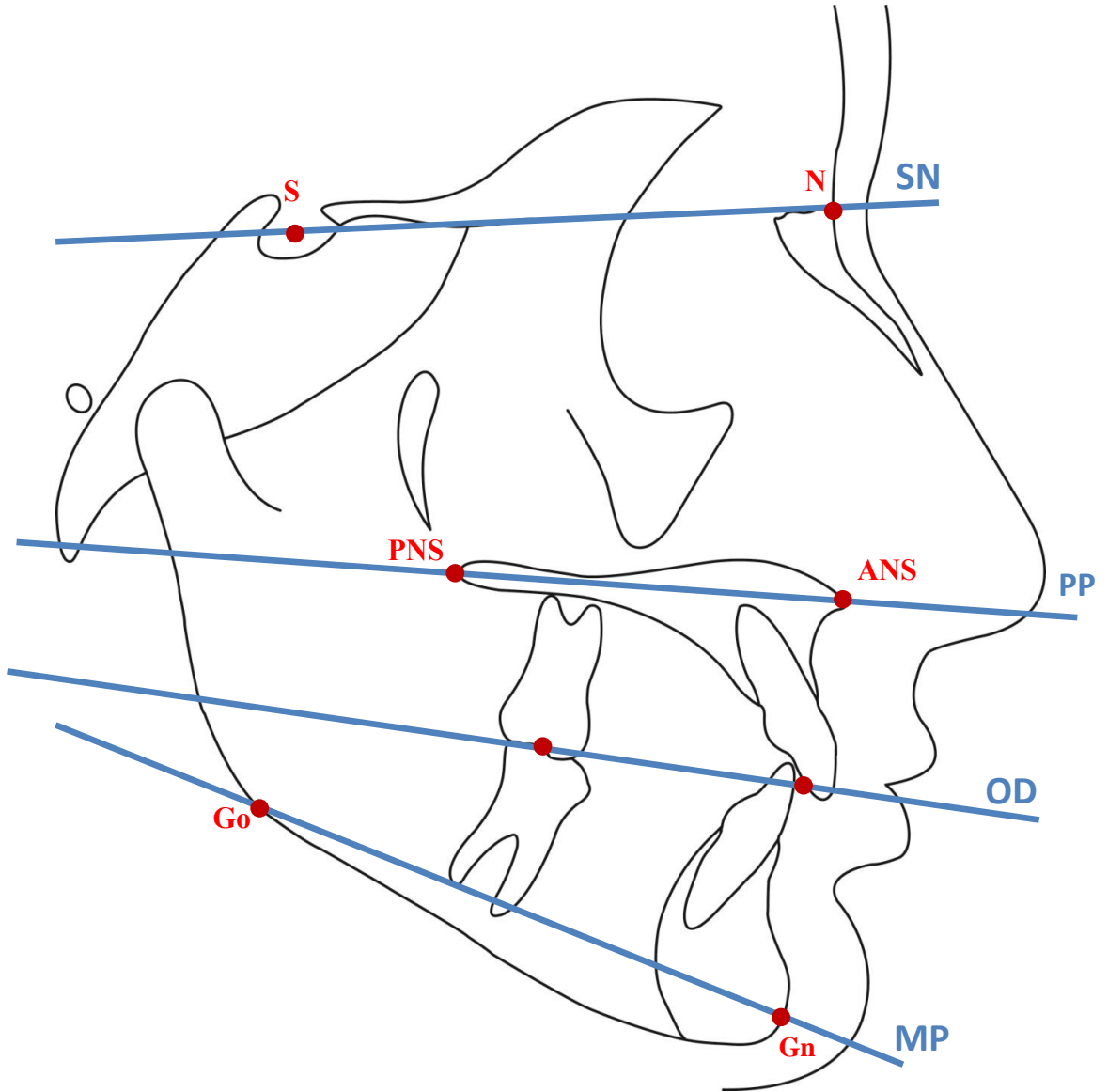
36. U1/PP (°): Üst kesici dişin uzun eksenini ile palatal plan arasındaki açı.
37. U1/NA (°): Üst kesici dişin uzun eksenini ile NA doğrusu arasındaki açı.
38. L1/MP (°): Alt kesici dişin uzun eksenini ile mandibuler plan arasındaki açı.
39. L1/NB (°): Alt kesici dişin uzun eksenini ile NB doğrusu arasındaki açı.
40. U1/L1 (°): Alt ve üst kesici dişlerin uzun eksenlerinin arasındaki açı. (Şekil 2.7 ve 2.8)

2.1.7. Lateral Sefalometrik Filmlerde Kullanılan Dentoalveoler Boyutsal Ölçümler

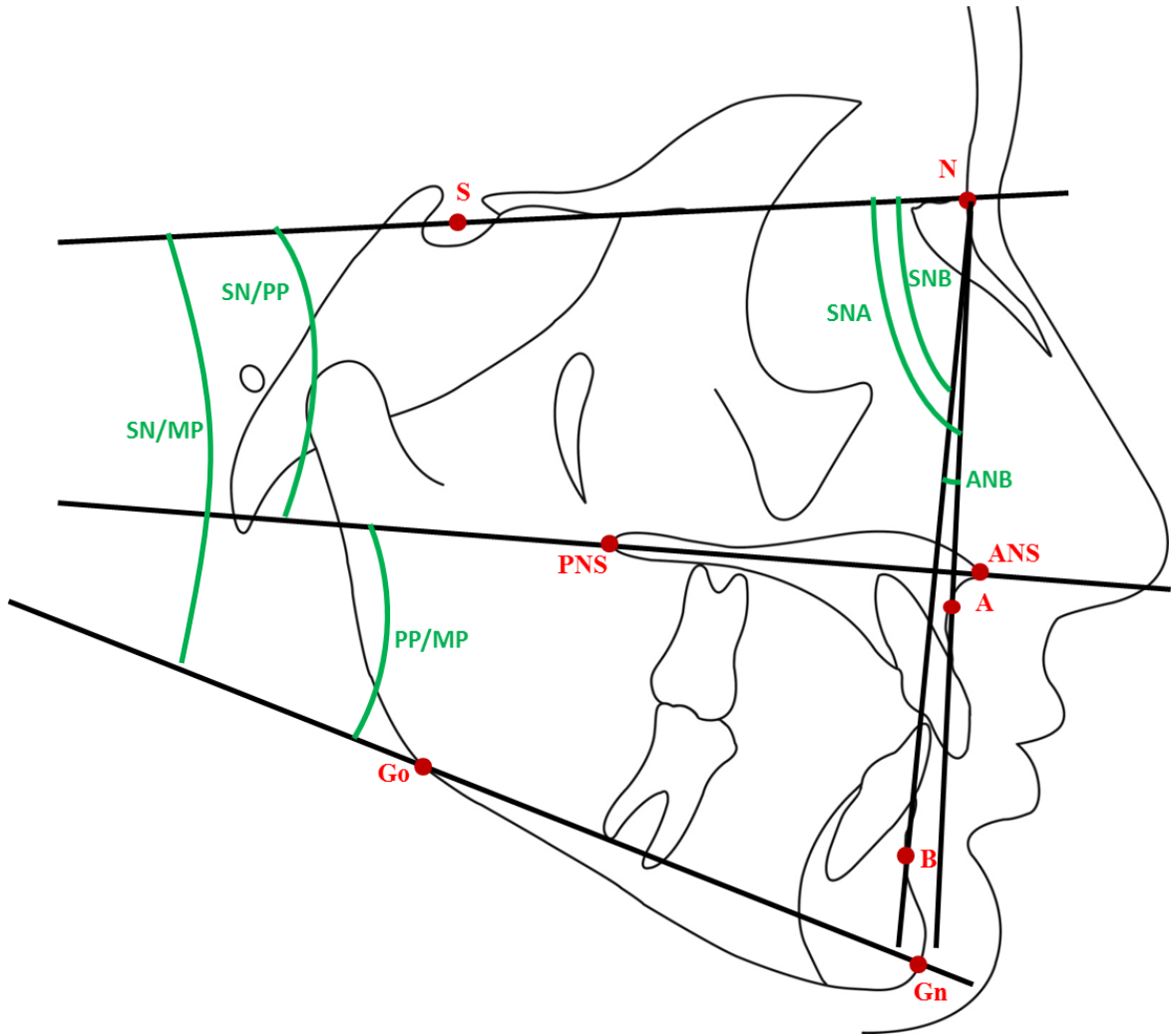
41. Overjet (mm): Üst ve alt kesici dişlerin kesici kenarlarının okluzal düzlemdeki izdüşümleri arasındaki uzaklık.
42. Overbite (mm): Üst ve alt kesici dişlerin kesici kenarlarının orta noktalarının vertikal okluzal referans düzlemine izdüşümleri arası uzaklık. (Şekil 2.9)



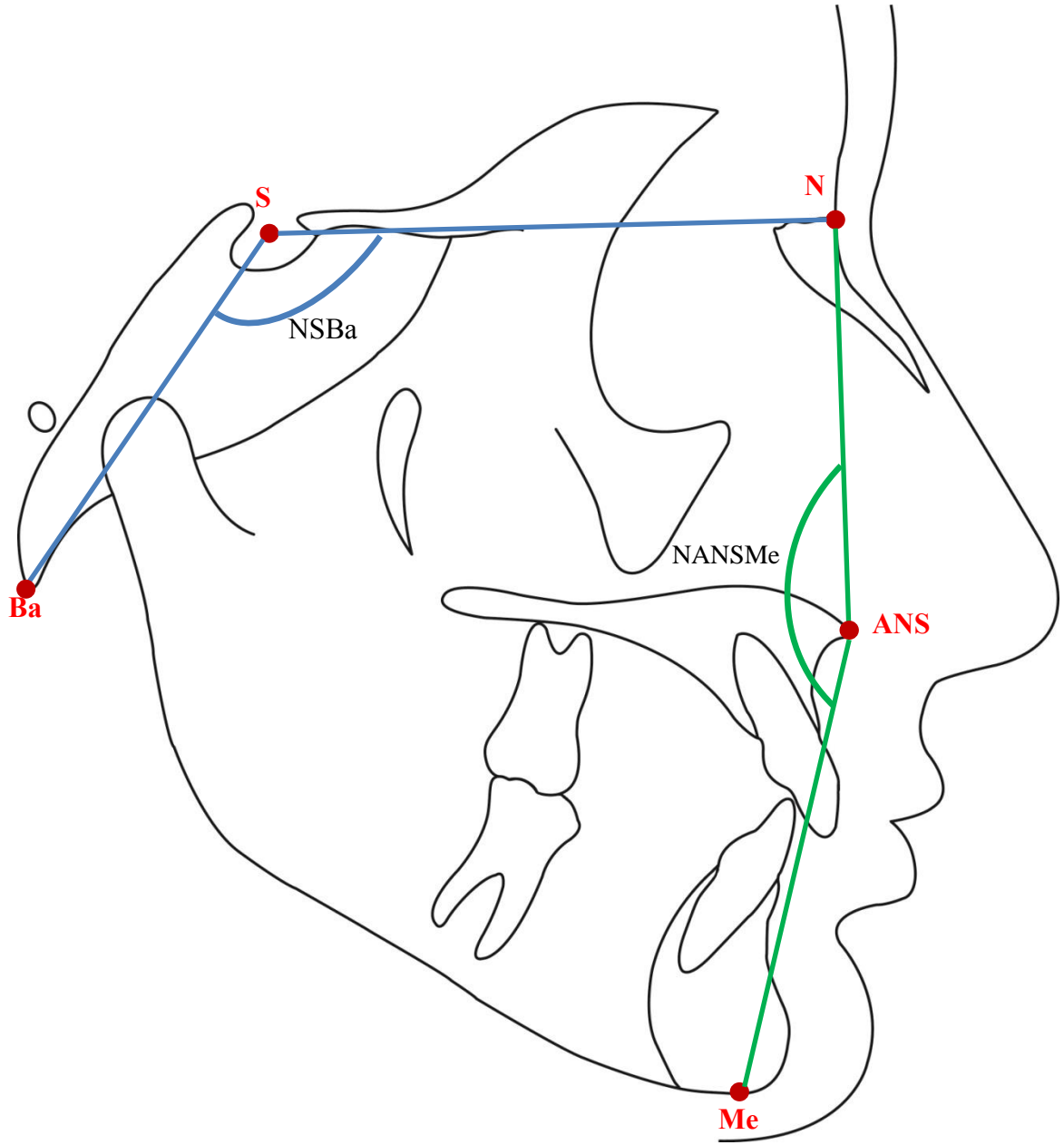
Şekil 2.1. Lateral Sefalometrik Filmlerde Kullanılan Referans Noktaları



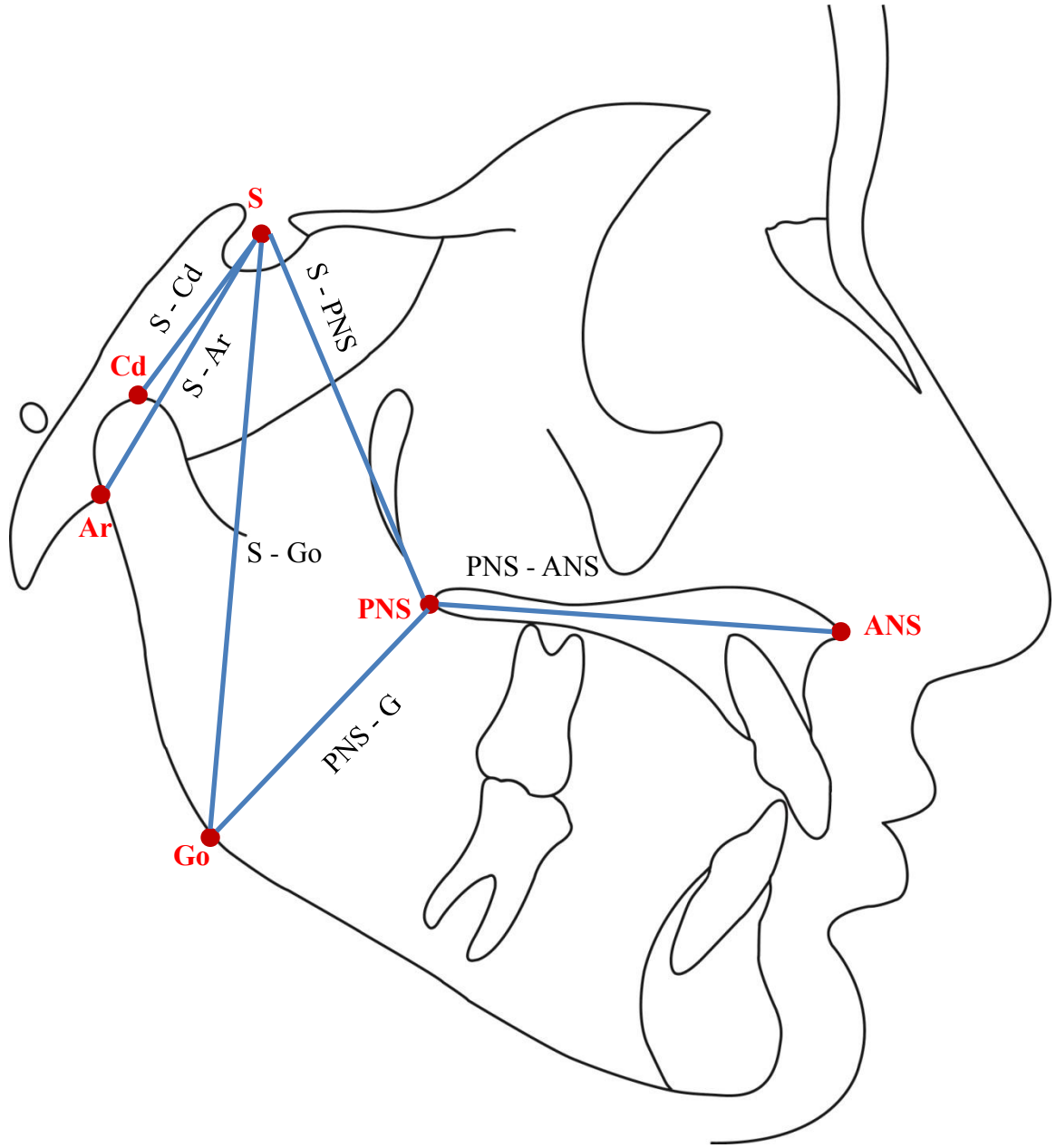
Şekil 2.2. Lateral Sefalometrik Filmlerde Kullanılan Referans Düzlemleri



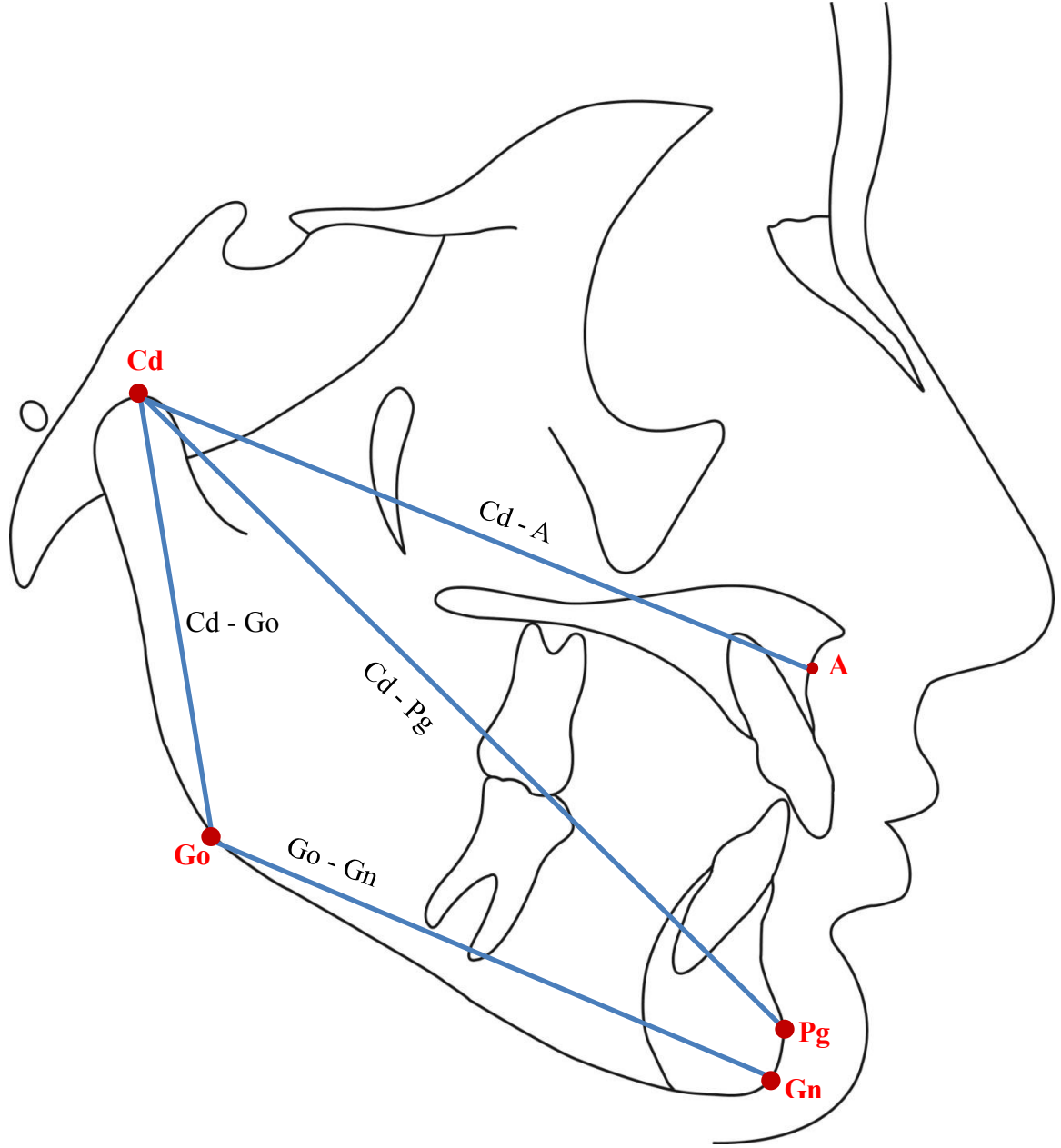
Şekil 2.3. Lateral Sefalometrik Filmlerde Kullanılan İskeletsel Açısal Ölçümler



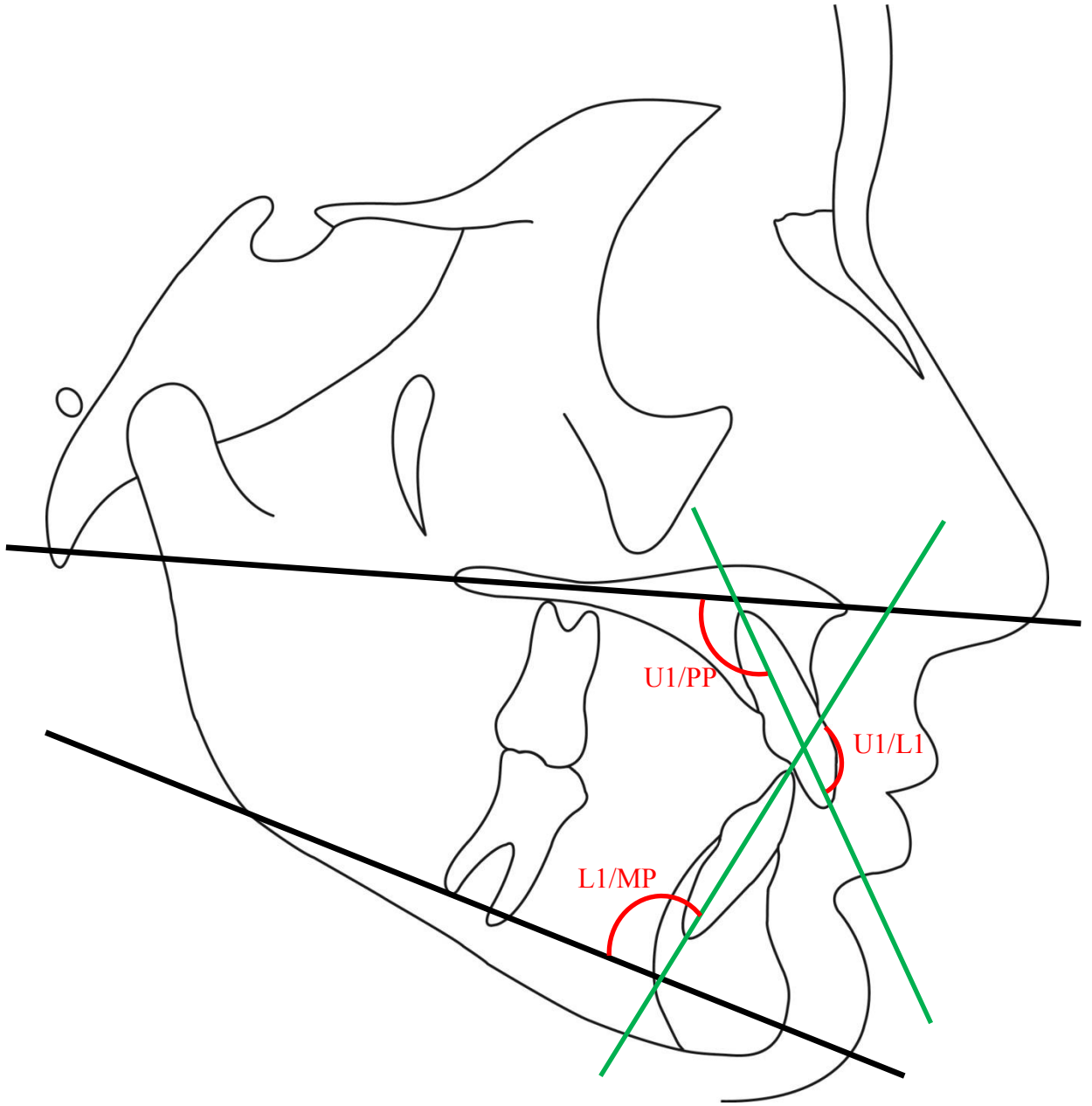
Şekil 2.4. Lateral Sefalometrik Filmlerde Kullanılan İskeletsel Açısal Ölçümler



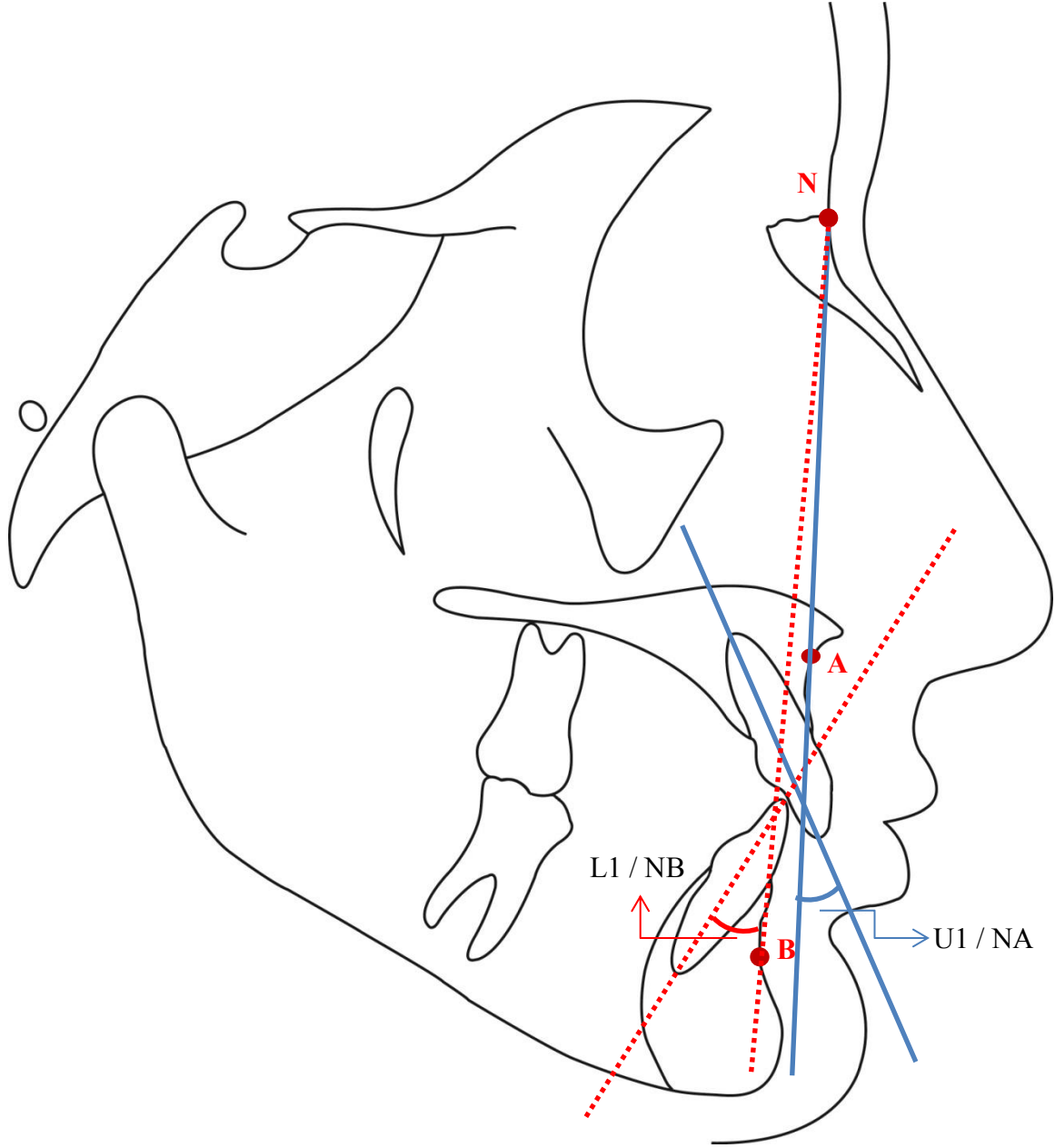
Şekil 2.5. Lateral Sefalometrik Filmlerde Kullanılan İskeletsel Boyutsal Ölçümler



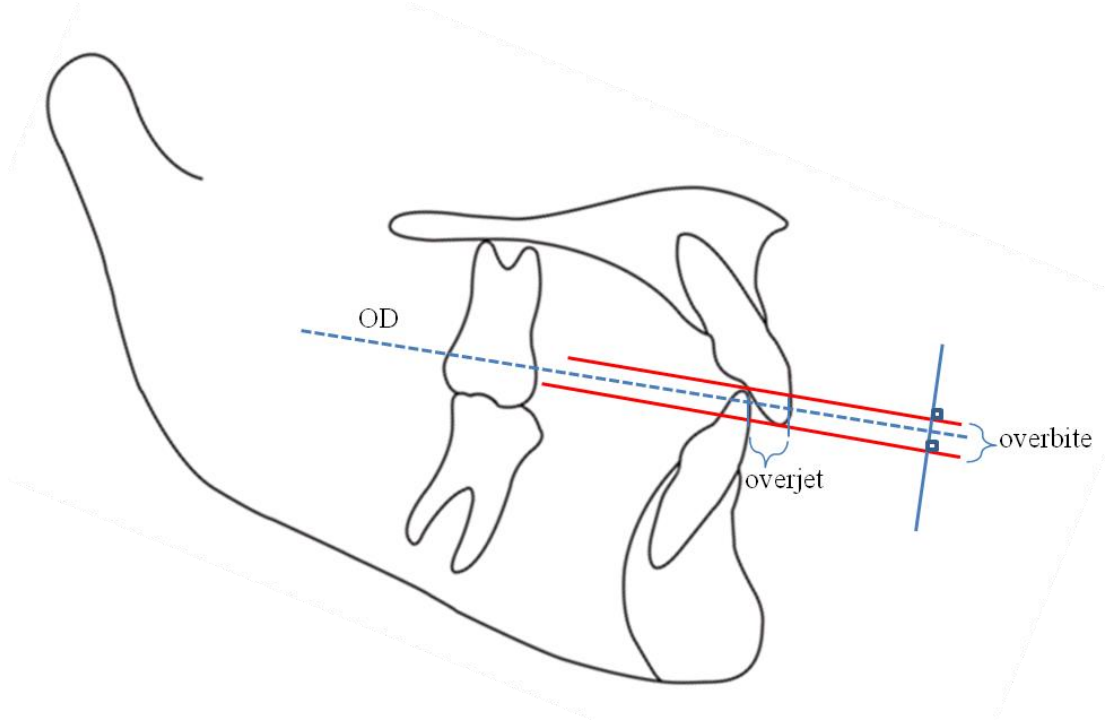
Şekil 2.6. Lateral Sefalometrik Filmlerde Kullanılan İskeletsel Boyutsal Ölçümler



Şekil 2.7. Lateral Sefalometrik Filmlerde Kullanılan Dentoalvolar Açısal Ölçümler



Şekil 2.8. Lateral Sefalometrik Filmlerde Kullanılan Dentoalveolar Açısal Ölçümler



Şekil 2.9. Lateral Sefalometrik Filmlerde Kullanılan Dentoalveolar Boyutsal Ölçümler

2.2. Genetik Değerlendirme Protokolü

Kan toplama işlemi Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakóltesi Ortodonti Anabilim Dalı hemşiresi tarafından yapılmış, alınan kanlar EDTA (Etilen Diamin Tetraasetik asit)'lı tüplerde ve buzdolabında muhafaza edilmiş, genetik analizler İntergen Genetik Tanı Araştırma ve Uygulama Merkezi tarafından yapılmıştır. Genetik değerlendirme için kontrol grubu verileri yine aynı merkezdeki sağlıklı bireylere ait veri havuzundan elde edilmiştir.

DNA izolasyonları, konjenital diş eksikliği bulunan bireylerden alınan 200 µl periferik kan örneklerinden, QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen Inc.) (şekil 2.10.) kullanılarak yapılmış ve PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) aşamasına kadar -20⁰ C saklanmıştır. MSX1 ve PAX9 genlerinin 6 kodlayan ekzon için PCR primerleri tasarlanmıştır. Primer dizileri Çizelge 2.3'de gösterilmektedir.



şekil 2.10. QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen Inc.)

Çizelge 2.3. Araştırmada kullanılan primer dizileri

Gen	Ekzon	Oryantasyon	Sekans (5'→3')
PAX9	1	İleri	GCTTCTGGGAAGATGTCAAACACC
PAX9	1	Geri	CAATAGAGAATGTGAGCGCTAGTGG
PAX9	2	İleri	CCCAGTCCCCRGATGCGTAGG
PAX9	2	Geri	GGAAAGACAGTGTCCCTGAGGCTG
PAX9	3	İleri	CGTGGGTCAGAGAATTTGGAAAGG
PAX9	3	Geri	CTCGCGGAAGCTCAGAAAGG
PAX9	4	İleri	AGTTGGAGAGTAGAGTCAGAGCATTGC
PAX9	4	Geri	AGTCCGTACAGCCAGCTTTCAAGG
MSX1	1	İleri	GACCGGAGGCCAGGCCAGC
MSX1	1	Geri	GCCCACGGCTCCCTAGCACC
MSX1	2	İleri	ACTTGGCGGCACTCAATATCTGG
MSX1	2	Geri	GCAGTGTGAGGGTTAAAGGGAAGG

PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)

Çizelge 2.4'de gösterilen protokole uygun olarak her bir örnek için 6 PCR hazırlanmıştır. Polimeraz zincir reaksiyonu için termal döngü protokolü Çizelge 2.5'de gösterildiği gibidir.

Çizelge 2.4. Hazırlanan Polimeraz Zincir Reaksiyonu

İçerik	Reaksiyon Başına Miktar (µl)
dH ₂ O	17,8
10x Tampon (Complete, Bioron Inc.)	2,5
dNTP karışımı, her biri 10mM	0,5
İleri Primer (5 µM)	1
Geri Primer (5 µM)	1
SuperHotTaq DNA Polimeraz (Bioron Inc.)	0,2
Kalıp DNA (20-50 ng/µl)	2
Toplam	25

Çizelge 2.5. Polimeraz Zincir Reaksiyonu için termal döngü protokolü

Sıcaklık (°C)	Süre (dk:sn)	Döngü
95	10:00	1
95	00:45	35
60	00:45	
72	00:45	
72	10:00	1
4	∞	1

Polimeraz Zincir Reaksiyonu sonucunda ürün elde edilip edilemediği %2'lik agaroz jel elektroforezi kullanılarak kontrol edilmiştir. Polimeraz zincir reaksiyonu ürünlerinin bant uzunlukları Çizelge 2.6'da gösterilmektedir.

Çizelge 2.6. Polimeraz zincir reaksiyonu ürünlerinin bant uzunlukları

Gen	Ekzon	Bant uzunluğu (bp)
PAX9	1	560
PAX9	2	816
PAX9	3	469
PAX9	4	511
MSX1	1	779
MSX1	2	673

Sekanslama reaksiyonundan önce PCR ürünlerinin pürifikasyonu yapılmıştır. Bu aşamada NucleoFast® 96 PCR kiti (MACHEREY-NAGEL GmbH) kullanılmıştır.

Sekanslama

Pürifikasyon aşamasından sonra PCR ürünlerinin sekanslaması, Çizelge 2.7'de gösterilen protokole bağlı kalınarak gerçekleştirilmiştir.

Çizelge 2.7. Polimeraz Zincir Reaksiyonu ürünlerinin sekanslaması

Bileşen	Reaksiyon başına miktar (µl)
dH ₂ O	10,8
5x Reaksiyon Tamponu (Applied Biosystems Inc.)	4
BigDye 3.1 Reaksiyon Karışımı (Applied Biosystems Inc.)	2
Primer (İleri veya Geri) (5 µM)	1,2
PCR ürünü (pürifiye edilmiş)	2
Toplam	20

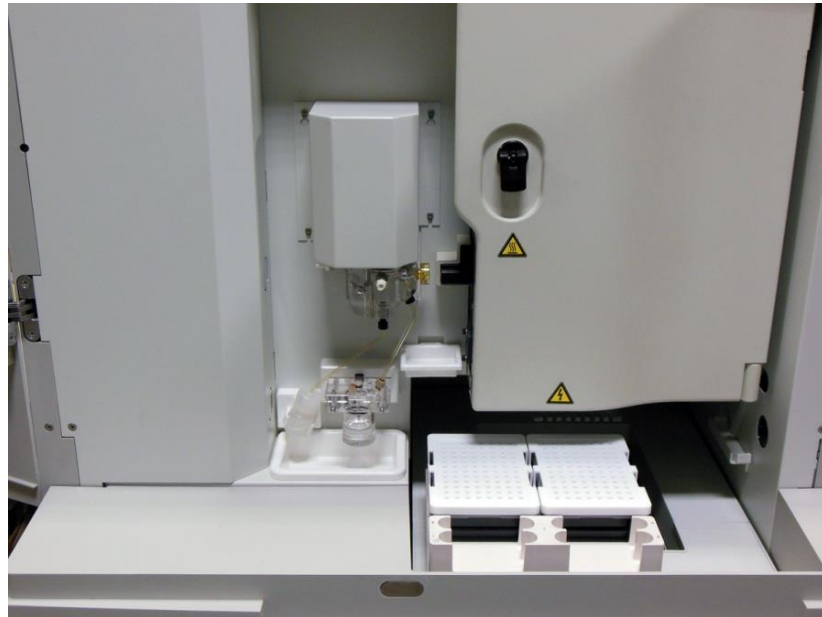
Sekans reaksiyonları hem ileri hem de geri primerler ayrı ayrı kullanılarak, çift yönlü olarak hazırlanmıştır.

PCR ürünleri için termal döngü protokolü Çizelge 2.8’de gösterildiği gibidir.

Çizelge 2.8. Polimeraz Zincir Reaksiyonu ürünleri için termal döngü protokolü

Sıcaklık ($^{\circ}\text{C}$)	Süre (dk:sn)	Döngü
95	00:20	50
50	00:25	
72	02:00	

Termal döngü aşaması tamamlandıktan sonra sekans reaksiyonları, ZR-96 DNA Sequencing Clean-up Kit (Zymo Research Corp.) kullanılarak ve üretici firmanın protokolüne uyularak pürifiye edilmiştir. Pürifiye sekans ürünlerinin kapiller elektroforez işlemi ise, ABI 3130 (Applied Biosystems Inc.) kapiller elektroforez cihazı (Şekil 2.11) kullanılarak ve aynı şekilde üretici firma protokolüne uygun olarak gerçekleştirilmiştir. İki genin ekzonları ve ekzon-intron bağlantıları, elde edilen elektroforegramların SeqScape 2.5.0 (Applied Biosystems Inc.) yazılımı kullanılarak analizi ile incelenmiş ve sekans varyasyonları tespit edilmiştir.



Şekil 2.11. ABI 3130 (Applied Biosystems Inc.) Kapiller Elektroforez Cihazı

2.3. İstatistik Değerlendirme

2.3.1. Sefalometrik Ölçümlerin İstatistiksel Değerlendirmesi

Araştırmamızda kullanılan ölçümlerin hassasiyetini kontrol etmek amacıyla grup içi korelasyon katsayısı kullanılmış, her ölçüme ilişkin tekrarlar katsayıları (r), rastgele seçilmiş 15 filmin ölçümlerinin 3 hafta sonra yeniden yapılmasıyla hesaplanmıştır.

Tüm istatistiksel değerlendirmelerde SPSS 18.0 paket programı (SPSS inc., Chicago, IL, USA) kullanılmıştır.

Hipodonti grubu ile kontrol grubu arasındaki farkın belirlenmesi amacıyla 2 Örneklem Bağımsız T Testi (Independent-Samples T Test) yapılmıştır.

Gruplar arası farklılık değerlendirilirken; anlamlılık seviyesi olarak 0,05 kullanılmış olup $p < 0,05$ olması durumunda gruplar arası anlamlı farklılığın olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda gruplar arası anlamlı farklılığın olmadığı belirtilmiştir.

2.3.2. Genetik Analiz Sonuçlarının İstatistiksel Değerlendirmesi

Genetik analizlerin sonuçları değerlendirilirken, eksikliği bulunan diş ile, incelenen gen bölgesinin ilişkisini belirlemek amacıyla da Ki-Kare testi yapılmıştır.

Dişlerin eksiklik durumunun birbirleriyle ilişkisinin olup olmadığını belirlemek ve mutasyon durumu ile 12, 22, 35, 45 nolu dişlerin dışındaki diğer diş eksiklikleri arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla Kappa analizi yapılmıştır.

Elde ettiğimiz sonuçlar dünya kriterleri ile de Ki-Kare testi ile karşılaştırılmıştır.

Genotip oranlarının denge değerlerinden anlamlı sapmalar yapıp yapmadığının belirlenmesi için Hardy Weinberg Dengesi hesaplamaları yapılması öngörölmüştür.

Gruplar arası farklılık değerlendirilirken; anlamlılık seviyesi olarak 0,05 kullanılmış olup $p < 0,05$ olması durumunda gruplar arası anlamlı farklılığın olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda gruplar arası anlamlı farklılığın olmadığı belirtilmiştir.

3. BULGULAR

3.1. Sefalometrik Değerlendirme Yapılan Gruba Ait Bulgular

3.1.1. Sefalometrik Değerlendirme Grubunda Birey Başına Düşen Konjenital Eksik Diş Miktarı

Sefalometrik değerlendirmeleri yapılan 50 hipodonti hastasının 37'si kız, 13'ü erkek olup, toplam eksik diş miktarları ve birey başına düşen eksik diş miktarı Çizelge 3.1'de verilmiştir. Eksik diş sayısı 1-6 arasında değişmektedir. Bu grupta bulunan 50 bireyin 25'inde sadece maksiller lateral kesici diş eksikliği varken, 17 bireyde sadece premolar diş eksikliği bulunmaktadır.

Genel yaş ortalaması 13.76 iken, erkeklerin yaş ortalaması 14.32, kızların yaş ortalaması 13.58 olarak bulunmuştur. Araştırmaya dâhil edilen bireylerin minimum ve maksimum yaşları ise Çizelge 3.2'de yer almaktadır.

Çizelge 3.1. Sefalometrik değerlendirme. yapılan bireylerin cinsiyetlerine göre dağılımı, eksik diş miktarı ve yüzdeleri

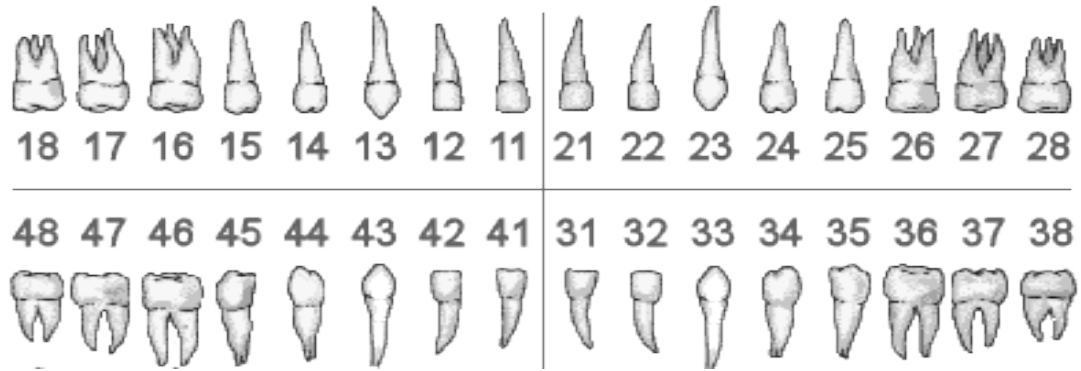
	Birey Sayısı	Toplam Eksik Diş Miktarı	Birey Başına Düşen Eksik Diş Miktarı	Bireylerin Yüzdesi
Kızlar	37	71	1.91	74
Erkekler	13	34	2.61	26
Toplam	50	105	2.1	100

Çizelge 3.2. Sefalometrik değerlendirme yapılan bireylerin minimum, maksimum yaşları ve genel yaş ortalamaları

	Genel Yaş Ort.	Min	Max
Genel	13.76	8.58	22.17
Kızlar	13.58	8.58	22.17
Erkekler	14.32	9	20

3.1.2 Sefalometrik Değerlendirme Yapılan Grupta Konjenital Diş Eksikliği Görülme Sıklığı

Çalışmamızda FDI numaralandırma sistemi (Federation Dentaire Internationale Numbering System) kullanılmıştır. Bu sistemde bilindiği üzere sağ üst çene 1, sol üst çene 2, sol alt çene 3, sağ alt çene 4 rakamlarıyla temsil edilir. Bu yarım çenedeki dişler; santral dişler 1, üçüncü molar dişler de 8 olacak şekilde temsil edilerek bulunduğu çeneyi temsil eden rakamın yanına yazılıp çift haneli bir sayı ile belirtilmiştir (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. FDI numaralandırma sistemi (Federation Dentaire Internationale Numbering System)

Sefalometrik değerlendirme yapılan grupta dişlerde konjenital eksiklik görülme sıklığı her bir diş için ayrı ayrı Çizelge 3.3'de gösterilmiştir. En sık eksikliği gözlenen dişler sağ üst lateral dişler olup, onları sırasıyla sol üst lateral dişler, sol alt 2. premolar dişler ve sağ alt 2. premolar dişler takip etmektedir.

Çizelge 3.3. Sefalometrik değerlendirme yapılan grupta konjenital diş eksikliği görülme sıklığı

Diş no	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
Eksik sayısı	0	0	7	3	0	22	0	0	19	1	3	3	0	0
Yüzde	0,00	0,00	6,66	2,85	0,00	20,95	0,00	0,00	18,09	0,95	2,85	2,85	0,00	0,00
Diş no	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37
Eksik sayısı	0	0	10	3	1	1	6	5	1	1	3	16	0	0
Yüzde	0,00	0,00	9,52	2,85	0,95	0,95	5,71	4,76	0,95	0,95	2,85	15,23	0,00	0,00

3.1.3. Yöntem Hatasının Değerlendirilmesi

Bu araştırmada yapılan ölçümlerin hassasiyetini kontrol etmek amacıyla, toplam 50 birey arasından rastgele seçilen 15 bireye ait lateral sefalometrik filmler üzerinde, noktalama ve ölçüm işlemlerinin tümü üç ay sonra yeniden yapılarak ikinci ölçümler elde edilmiştir. İlk ve ikinci ölçümler arasında “grup içi korelasyon katsayıları (r)” hesaplanmıştır. Bu hesaplama sonucunda araştırmada kullanılan ölçümlere ait tekrarlar katsayılarının (r) 0.9’den büyük olduğu tespit edilmiştir. Araştırmada lateral sefalometrik filmler üzerinde yapılan ölçümlerin tekrarlar katsayıları Çizelge 3.4’te verilmektedir.

Çizelge 3.4. Çalışmada kullanılan ölçümlere ait tekrarlar katsayıları (r)

Parametre	Tekrarlar Katsayısı (r)	Parametre	Tekrarlar Katsayısı (r)
SNA	0,973	S-PNS	0,983
SNB	0,990	PNS-Go	0,900
ANB	0,984	S-Go	0,956
SN/GoGn	0,990	S-Go/N-Me	0,966
SN/PP	0,989	AN-Me/ N-Me	0,970
PP/MP	0,916	ANS-Me/PNS-Go	0,982
NSBa	0,962	ANS-PNS	0,986
N ANS Me	0,900	Cd-A	0,979
SNMe	0,975	Ar Go N	0,910
NSAr	0,951	N Go Me	0,975
SArGo	0,994	Go Me N	0,922
ArGoMe	0,976	Go-Gn	0,936
S-N	0,990	Cd-Go	0,973
S-Ba	0,926	Cd-Pg	0,984
N-Ba	0,971	U1 / PP	0,967
S-Ar	0,926	U1/L1	0,981
S-Cd	0,966	U1/NA	0,971
Wits	0,884	L1/MP	0,955
N-ANS	0,989	L1/NB	0,953
ANS-Me	0,984	OVERJET	0,941
N-Me	0,997	OVERBITE	0,979

3.1.4. Konjenital Diş Eksikliğine Sahip Bireylerin Kraniofasial Özellikleri

Konjenital diş eksikliğine sahip 50 birey iskeletsel olarak, ANB açılarına göre değerlendirildiğinde 19 bireyin Sınıf I, 17 bireyin Sınıf II, 14 bireyin ise Sınıf III ilişkiye sahip olduğu görülmüştür (Çizelge 3.5).

Çizelge 3.5. Konjenital diş eksikliğine sahip bireylerin iskeletsel sınıflara göre dağılımı

	Birey Sayısı	Yüzde
Sınıf I	19	38
Sınıf II	17	34
Sınıf III	14	28
Toplam	50	100

Konjenital diş eksikliğine sahip bireylerin ve kontrol grubunun kraniofasial yapılarına ait ölçümlerin tanıtıcı istatistikleri Çizelge 3.6'da verilmiştir. Ölçümler iskeletsel açısal, boyutsal, oransal ve dentoalvolar açısal, boyutsal olarak değerlendirilmiştir.

Çizelge 3.6. Konjenital diş eksikliğine sahip bireylerin ve kontrol grubunun kraniyofasiyal yapılarına ait ölçümlerin tanıttıcı istatistikleri – farklar eşleştirilmiş t testi ile belirlenmiştir.
(*:p<0,05, **:p<0,01, ***:p<0,001)

Parametre	Hipodonti grubu					Kontrol grubu					P değeri	Test
	X ort	min	max	Str. Hata	Str. Sapma	X ort	min	max	Str. Hata	Str. Sapma		
İskeletsel Açısal Ölçümler												
SNA	81,05	71,02	88,14	0,48	3,40	80,54	73,62	87,43	0,45	3,19	0,450	
SNB	79,07	71,52	89,98	0,53	3,79	78,01	71,95	84,88	0,40	2,86	0,118	
ANB	1,97	-8,33	8,39	0,52	3,67	2,53	0,46	4,31	0,15	1,08	0,306	
SN/GoGn	31,10	12,85	40,17	0,73	5,16	32,88	24,36	41,77	0,48	3,41	0,045	*
SN/PP	7,66	-1,90	14,60	0,52	3,68	8,22	0,63	14,27	0,44	3,17	0,419	
PP/MP	25,87	16,07	37,24	0,67	4,75	26,94	21,08	34,21	0,44	3,15	0,186	
NSBa	128,94	119,68	140,83	0,60	4,30	128,97	114,15	139,79	0,75	5,33	0,975	
N ANS Me	148,61	177,67	176	9,50	67,22	161,81	153,18	170,42	0,49	3,53	0,169	
SNMe	77,58	70,05	86,47	0,53	3,75	76,07	69,94	83,94	0,40	2,87	0,026	*
NSAr	122,76	111,83	134,28	0,72	5,09	123,73	110,39	135,57	0,75	5,34	0,354	
SArGo	142,71	128,57	156,66	0,91	6,45	144,00	132,25	159,91	0,82	5,85	0,300	
Ar Go N	52,89	44,30	61,78	0,59	4,20	52,40	43,68	61,21	0,49	3,53	0,530	
N Go Me	75,15	62,81	85,16	0,62	4,42	75,02	66,92	81,42	0,42	3,03	0,858	
Go Me N	68,87	59,16	80,32	0,56	3,97	68,75	68,12	75,71	0,41	2,91	0,866	
Ar Go Me	128,05	117,06	140,44	0,71	5,06	127,43	119,04	139,54	0,63	4,46	0,513	
İskeletsel Boyutsal Ölçümler												
S-N	71,64	61,93	84,68	0,59	4,23	71,63	66,42	79,50	0,47	3,34	0,987	
S-Ba	47,49	39,78	57,08	0,53	3,78	46,62	36,41	57,75	0,59	4,17	0,278	
N-Ba	107,94	99,97	129,76	0,82	5,83	107,17	96,81	124,45	0,82	5,80	0,515	
S-Ar	36,58	29,02	45,70	0,51	3,67	35,28	29,25	44,81	0,50	3,54	0,076	
S-Cd	27,56	21,74	34,40	0,49	3,48	26,58	20,76	34,33	0,41	2,94	0,132	
Wits	-1,08	-12,98	10,92	0,80	5,70	-0,32	-7,00	4,99	0,34	2,47	0,394	
N-ANS	54,84	44,47	67,25	0,59	4,20	54,16	48,64	60,36	0,42	3,01	0,356	
ANS-Me	68,37	55,14	83,24	0,90	6,37	68,17	58,00	83,89	0,82	5,80	0,874	
N-Me	121,57	101,01	141,95	1,23	8,75	120,78	108,53	138,35	1,06	7,55	0,632	
S-PNS	50,02	42,99	60,39	0,54	3,85	48,31	42,47	60,77	0,45	3,23	0,018	*
PNS-Go	43,92	32,52	56,21	0,63	4,47	42,62	34,09	52,96	0,58	4,10	0,136	
S-Go	79,67	69,64	103,23	1,00	7,13	76,90	66,07	96,15	0,99	7,05	0,053	*
ANS-PNS	53,90	45,26	67,04	0,62	4,45	54,87	47,28	62,20	0,55	3,89	0,247	
Cd-A	90,13	76,39	106,70	0,80	5,66	88,25	78,35	99,90	0,68	4,81	0,077	
Go-Gn	77,45	67,83	89,54	0,70	4,96	77,02	68,64	88,86	0,63	4,50	0,654	
Cd-Go	57,98	46,20	78,67	0,82	5,83	54,95	46,22	74,71	0,83	5,89	0,011	*
Cd-Pg	116,43	100,24	136,55	1,05	7,44	113,50	101,25	130,77	1,04	7,41	0,051	*
İskeletsel Oransal Ölçümler												
S-Go/N-Me	0,65	0,58	0,82	0,00	0,04	0,63	0,57	0,71	0,00	0,03	0,013	*
ANS-Me/ N-Me	0,56	0,51	0,63	0,00	0,02	0,56	0,53	0,63	0,00	0,01	0,621	
ANS-Me/PNS-Go	1,56	1,31	2,17	0,02	0,16	1,60	1,39	1,89	0,01	0,11	0,160	
Dentoalveolar Açısal Ölçümler												
U1/PP	109,14	92,54	123,55	1,05	7,44	111,07	98,53	122,14	0,74	5,24	0,137	
U1/L1	134,16	113,08	156,79	1,47	10,46	128,50	107,38	143,04	1,14	8,09	0,003	**
U1/NA	20,32	1,37	32,33	1,04	7,40	22,33	12,95	32,93	0,75	5,31	0,122	
L1/MP	90,82	72,51	116,45	1,19	8,45	93,47	82,95	106,34	0,83	5,89	0,072	
L1/NB	23,49	10,81	35,08	0,88	6,25	26,65	16,82	42,24	0,68	4,85	0,006	**
Dentoalveolar Boyutsal Ölçümler												
OVERJET	2,16	-7,72	8,88	0,47	3,34	3,62	0,58	8,32	0,19	1,35	0,005	**
OVERBITE	2,34	-1,86	11,30	0,38	2,69	1,40	-1,15	4,58	0,16	1,19	0,026	*

3.1.5. İskeletsel Açısal Ölçümler

Gruplar arasında SNA, SNB ve ANB açıları ölçüm değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır.

SN/GoGn açıları değerlendirildiğinde hipodonti grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Bu açı kontrol grubunda daha yüksek ortalama değere sahiptir.

Gruplar arasında SN/PP, PP/MP, NSBa ve N ANS Me açıları ölçüm değerleri bakımından, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır.

SNMe açısı değerlendirildiğinde hipodonti grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Bu açı hipodonti grubunda daha yüksek ortalama değere sahiptir.

Gruplar arasında NSAr, SArGo, ArGoN, NGoMe, GoMeN ve ArGoMe açıları ölçüm değerleri bakımından, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır.

3.1.6. İskeletsel Boyutsal Ölçümler

Gruplar arasında S-N, S-Ba, N-Ba, S-Ar, S-Cd, Wits, N-ANS, ANS-Me ve N-Me boyutları ölçüm değerleri bakımından, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır.

S-PNS boyutu değerlendirildiğinde hipodonti grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Bu boyut hipodonti grubunda daha yüksek ortalama değere sahiptir.

Gruplar arasında PNS-Go boyutu ölçüm değerleri bakımından, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır.

S-Go boyutu değerlendirildiğinde hipodonti grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Bu boyut kontrol grubunda daha yüksek ortalama değere sahiptir.

Gruplar arasında ANS-PNS, Cd-A ve Go-Gn boyutu ölçüm değerleri bakımından, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır.

Cd-Go boyutu değerlendirildiğinde hipodonti grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Bu boyut hipodonti grubunda daha yüksek ortalama değere sahiptir.

Cd-Pg boyutu değerlendirildiğinde hipodonti grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Bu boyut hipodonti grubunda daha yüksek ortalama değere sahiptir.

3.1.7. İskeletsel Oransal Ölçümler

S-Go/N-Me oranı değerlendirildiğinde hipodonti grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Bu boyut hipodonti grubunda daha yüksek ortalama değere sahiptir.

Gruplar arasında ANS-Me/ N-Me ve ANS-Me/ PNS-Go oranları ölçüm değerleri bakımından, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır.

3.1.8. Dentoalveolar Açısal Ölçümler

Gruplar arasında U1/PP açısı ölçüm değeri bakımından, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır.

U1/L1 açısı değerlendirildiğinde hipodonti grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.01$). Bu boyut hipodonti grubunda daha yüksek ortalama değere sahiptir.

Gruplar arasında U1/NA ve L1/MP açısı ölçüm değeri bakımından, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır.

L1/NB açısı değerlendirildiğinde hipodonti grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.01$). Bu boyut kontrol grubunda daha yüksek ortalama değere sahiptir.

3.1.9. Dentoalveolar Boyutsal Ölçümler

Overjet boyutu değerlendirildiğinde hipodonti grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.01$). Bu boyut kontrol grubunda daha yüksek ortalama değere sahiptir.

Overbite boyutu değerlendirildiğinde hipodonti grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Bu boyut hipodonti grubunda daha yüksek ortalama değere sahiptir.

3.2. Genetik Değerlendirme Yapılan Gruba Ait Bulgular

3.2.1. Genetik Değerlendirme Grubunda Birey Başına Düşen Konjenital Eksik Diş Miktarı

Genetik değerlendirmeleri yapılan 110 hipodonti hastasının 78'i kız, 32'si erkek olup, toplam eksik diş miktarları ve birey başına düşen eksik diş miktarı Çizelge 3.7'de verilmiştir. Eksik diş sayısı 1-6 arasında değişmektedir.

Genel yaş ortalaması 15.63 iken, erkeklerin yaş ortalaması 16.02, kızların yaş ortalaması 15.47 olarak bulunmuştur. Araştırmaya dâhil edilen bireylerin minimum ve maksimum yaşları ise Çizelge 3.8'de yer almaktadır.

Çizelge 3.7. Genetik değerlendirme yapılan bireylerin cinsiyetlerine göre dağılımı, eksik diş miktarı ve yüzdeleri

	Birey Sayısı	Toplam Eksik Diş Miktarı	Birey Başına Düşen Eksik Diş Miktarı	Bireylerin Yüzdesi
Kızlar	78	150	1.92	70.90
Erkekler	32	86	2.68	29.10
Toplam	110	236	2.14	100

Çizelge 3.8. Genetik değerlendirme yapılan bireylerin minimum, maksimum yaşları ve genel yaş ortalamaları

	Genel Yaş Ort.	Min	Max
Genel	15.63	7.83	30.42
Kızlar	15.47	7.83	30.42
Erkekler	16.02	8.42	28.33

3.2.2. Genetik Değerlendirme Grubunda Dişlerde Konjenital Eksiklik Görülme Sıklığı

Dişlerde konjenital eksiklik görülme sıklığı her bir diş için ayrı ayrı Çizelge 3.9'da gösterilirken, sağ-sol ayrımı gözetmeksizin dişlerdeki konjenital eksiklik görülme sıklığı Çizelge 3.10'da gösterilmiştir. Diş eksikliklerinin hasta grubunda dağılımları ve yüzdeleri ise Çizelge 3.11'de gösterilmiştir. En sık eksikliği gözlenen dişler sağ üst lateral dişler olup, onları sırasıyla sol üst lateral dişler, sol alt 2. premolar dişler ve sağ alt 2. premolar dişler takip etmektedir. Eksikliği en az gözlenen dişler ise 1. molar dişler olmuştur. Tek taraflı üst lateral dişin eksik olduğu 4 vakada simetrik lateral dişte de morfolojik bozukluk gözlenmiş, o dişler kama şekilli diş (peg shape) olarak değerlendirilmiştir.

Çizelge 3.9. Dişlerde konjenital eksiklik görülme sıklığı

Diş no	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
Eksik sayısı	1	0	14	3	0	51	0	1	43	1	4	12	0	0
Yüzde	0,90	0,00	12,70	2,70	0,00	46,40	0,00	0,90	39,10	0,90	3,60	10,90	0,00	0,00
Diş no	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37
Eksik sayısı	0	0	33	4	1	2	12	9	2	1	5	36	0	1
Yüzde	0,00	0,00	30,00	3,60	0,90	1,80	10,90	8,20	1,80	0,90	4,50	32,70	0,00	0,90

Çizelge 3.10. Sağ-sol ayrımı gözetmeksizin dişlerde konjenital eksiklik görülme sıklığı

Diş no	Üst 1	Üst 2	Üst 3	Üst 4	Üst 5	Üst 6	Üst 7
Eksik sayısı	1	94	1	7	26	0	1
Yüzde	0,90	85,50	0,90	6,30	23,60	0,00	0,90
Diş no	Alt 1	Alt 2	Alt 3	Alt 4	Alt 5	Alt 6	Alt 7
Eksik sayısı	21	4	2	9	69	0	1
Yüzde	19,10	3,60	1,80	8,10	62,70	0,00	0,90

Çizelge 3.11. Diş eksikliklerinin hasta grubunda dağılımları ve yüzdeleri

Diş No	Diş Eksikliği	Kişi sayısı	Yüzde
12	Yok	59	53,6
	Var	51	46,4
14	Yok	107	97,3
	Var	3	2,7
15	Yok	96	87,3
	Var	14	12,7
17	Yok	109	99,1
	Var	1	0,9
21	Yok	109	99,1
	Var	1	0,9
22	Yok	67	60,9
	Var	43	39,1
23	Yok	109	99,1
	Var	1	0,9
24	Yok	106	96,4
	Var	4	3,6
25	Yok	98	89,1
	Var	12	10,9
31	Yok	101	91,8
	Var	9	8,2
32	Yok	108	98,2
	Var	2	1,8
33	Yok	109	99,1
	Var	1	0,9
34	Yok	105	95,5
	Var	5	4,5
35	Yok	74	67,3
	Var	36	32,7
37	Yok	109	99,1
	Var	1	0,9
41	Yok	98	89,1
	Var	12	10,9
42	Yok	108	98,2
	Var	2	1,8
43	Yok	109	99,1
	Var	1	0,9
44	Yok	106	96,4
	Var	4	3,6
45	Yok	77	70,0
	Var	33	30,0

Erkek bireyler değerlendirildiğinde üst lateral dişler ve alt 2. premolar dişlerin konjenital olarak eksik görülme sıklığı benzer bulunmuştur. Sağ sol ayrımı yapılarak erkek bireylerin dişlerindeki eksiklik görülme sıklığı Çizelge 3.12’de gösterilirken, sağ sol ayrımı yapılmaksızın belirlenen eksik diş miktarı Çizelge 3.13’de gösterilmiştir.

Çizelge 3.12. Erkek bireylerin dişlerinde konjenital eksiklik görülme sıklığı

Diş no	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
Eksik sayısı	0	0	8	1	0	12	0	1	11	0	2	5	0	0
Yüzde	0,00	0,00	24,24	3,12	0,00	37,50	0,00	3,12	34,37	0,00	6,25	15,62	0,00	0,00
Diş no	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37
Eksik sayısı	0	0	12	2	0	2	7	6	2	0	2	12	0	1
Yüzde	0,00	0,00	37,50	6,25	0,00	6,25	21,87	18,75	6,25	0,00	6,25	37,50	0,00	3,12

Çizelge 3.13. Sağ-sol ayrımı gözetmeksizin erkek bireylerde konjenital eksiklik görülme sıklığı

Diş no	Üst 1	Üst 2	Üst 3	Üst 4	Üst 5	Üst 6	Üst 7
Eksik sayısı	1	23	0	3	13	0	0
Yüzde	3,12	71,87	0,00	9,37	39,86	0,00	0,00
Diş no	Alt 1	Alt 2	Alt 3	Alt 4	Alt 5	Alt 6	Alt 7
Eksik sayısı	13	4	0	4	24	0	1
Yüzde	40,62	12,50	0,00	12,50	75,00	0,00	3,12

Kız bireyler değerlendirildiğinde eksikliği en sık görülen dişler sağ üst lateraller olurken, bunları sırasıyla sol üst lateraller, sol alt 2. premolar dişler ve sağ alt 2. premolar dişler takip etmektedir. Sağ sol ayrımı yapılarak dişlerdeki eksiklik görülme sıklığı Çizelge 3.14’de gösterilirken, sağ sol ayrımı yapılmaksızın belirlenen eksik diş miktarı Çizelge 3.15’de gösterilmiştir.

Çizelge 3.14. Kız bireylerin dişlerinde konjenital eksiklik görülme sıklığı

Diş no	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
Eksik sayısı	1	0	6	2	0	39	0	0	32	1	2	7	0	0
Yüzde	1,28	0,00	7,69	2,56	0,00	50,00	0,00	0,00	41,02	1,28	2,56	8,97	0,00	0,00
Diş no	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37
Eksik sayısı	0	0	21	2	1	0	5	3	0	1	3	24	0	0
Yüzde	0,00	0,00	26,92	2,56	1,28	0,00	6,41	3,84	0,00	1,28	3,84	30,77	0,00	0,00

Çizelge 3.15. Sağ-sol ayrımı gözetmeksizin kız bireylerde konjenital eksiklik görülme sıklığı

Diş no	Üst 1	Üst 2	Üst 3	Üst 4	Üst 5	Üst 6	Üst 7
Eksik sayısı	0	71	1	4	13	0	1
Yüzde	0,00	91,02	1,28	5,12	16,66	0,00	1,28
Diş no	Alt 1	Alt 2	Alt 3	Alt 4	Alt 5	Alt 6	Alt 7
Eksik sayısı	8	0	2	5	45	0	0
Yüzde	10,25	0,00	2,56	6,41	57,69	0,00	0,00

3.2.3. Tek veya Çift Taraflı Konjenital Diş Eksikliği

Dişlere göre tek veya çift taraflı konjenital diş eksiklikleri Çizelge 3.16'da verilmiştir. Çift taraflı eksiklik görülme sıklığı tek taraflı eksiklik görülme sıklığından daha fazladır. Çift taraflı dişlerin eksik olması en sık üst lateral dişlerde gözlenmiştir.

Erkek bireylerin dişlerinde tek veya çift taraflı konjenital diş eksiklikleri Çizelge 3.17'de verilmiştir. Erkek bireylerde çift taraflı eksiklik görülme sıklığı tek taraflı eksiklik görülme sıklığından daha fazladır. Çift taraflı dişlerin eksik olması en sık üst lateral dişlerde gözlenmiştir

Kız bireylerin dişlerinde tek veya çift taraflı konjenital diş eksiklikleri Çizelge 3.18'de verilmiştir. Çift taraflı eksiklik görülme sıklığı tek taraflı eksiklik görülme sıklığından daha fazladır. Çift taraflı dişlerin eksik olması en sık üst lateral dişlerde gözlenmiştir.

Çizelge 3.16. Dişlere göre tek veya çift taraflı diş eksiklikleri (sağ ve sollar hastaya göre)

Diş no	Üst 1	Üst 2	Üst 3	Üst 4	Üst 5	Üst 6	Üst 7
Tek taraflı	1(sol)	20(14 sağ, 6 sol)	1(sol)	1(sol)	10 (7 sağ, 3 sol)	0	1(sağ)
Çift taraflı	0	37x2=74	0	3x2=6	8x2=16	0	0
Çift/tek oranı	0,00	3,7	0,00	6,00	1,60	0,00	0,00
Diş no	Alt 1	Alt 2	Alt 3	Alt 4	Alt 5	Alt 6	Alt 7
Tek taraflı	3(sağ)	0	0	3(2sol, 1sağ)	19(10 sol, 9 sağ)	0	1(sol)
Çift taraflı	9x2=18	2x2=4	1x2=2	3x2=6	25x2=50	0	0
Çift/tek oranı	6,00	0,00	0,00	2	2,63	0,00	0,00

Çizelge 3.17. Erkek bireylerde tek veya çift taraflı diş eksikliği

Diş no	Üst 1	Üst 2	Üst 3	Üst 4	Üst 5	Üst 6	Üst 7
Tek taraflı	1(sol)	3(2 sağ,1 sol)	0	1(sol)	5(4 sağ,1 sol)	0	0
Çift taraflı	0	10x2=20	0	1x2=2	4x2=8	0	0
Çift/tek oranı	0,00	6,66	0,00	2,00	1,60	0,00	0,00
Diş no	Alt 1	Alt 2	Alt 3	Alt 4	Alt 5	Alt 6	Alt 7
Tek taraflı	1(sol)	0	0	0	6(3sol,3sağ)	0	1(sol)
Çift taraflı	6x2=12	2x2=4	0	2x2=4	9x2=18	0	0
Çift/tek oranı	12,00	0,00	0,00	0,00	3,00	0,00	0,00

Çizelge 3.18. Kız bireylerde tek veya çift taraflı diş eksikliği

Diş no	Üst 1	Üst 2	Üst 3	Üst 4	Üst 5	Üst 6	Üst 7
Tek taraflı	0	17(12 sağ,5 sol)	1(sol)	0	7(3 sağ,4 sol)	0	1(sağ)
Çift taraflı	0	27x2=54	0	2x2=4	3x2=6	0	0
Çift/tek oranı	0,00	3,17	0,00	0,00	0,85	0,00	0,00
Diş no	Alt 1	Alt 2	Alt 3	Alt 4	Alt 5	Alt 6	Alt 7
Tek taraflı	2(sağ)	0	0	3(1sağ,2sol)	11(4sağ,7 sol)	0	0
Çift taraflı	3x2=6	0	1x2=2	1x2=2	17x2=34	0	0
Çift/tek oranı	3,00	0,00	0,00	0,66	3,09	0,00	0,00

Bireylerin sağ ve sol yarım çenelerindeki eksiklik miktarı ve yüzdeleri Çizelge 3.19'da verilmiştir. Yüzelere bakıldığında her iki tarafta da dişlerde eksiklik görülme miktarı yaklaşık değerler vermekteyse de kız bireylerde sağ tarafta diş eksikliği görülme yüzdesi daha fazla bulunmuştur.

Çizelge 3.19. Sağ ve sol tarafta diş eksiklikleri

		Kızlar	Erkekler	Toplam
Sağ	Eksik diş sayısı	77	43	120
	Yüzde	51,67	50	51,10
Sol	Eksik diş sayısı	72	43	115
	Yüzde	48,32	50	48,90
Toplam	Eksik diş sayısı	149	86	235
	Yüzde	100	100	100

Maksilla ve mandibulada konjenital diş eksikliği görülme yüzdelerine bakıldığında maksillada bu yüzde daha fazla bulunmuştur (Çizelge 3.20).

Çizelge 3.20. Maksilla ve mandibulada diş eksiklikleri yüzdeleri

	Eksik Diş Miktarı	Yüzde
Maksilla	130	55,08
Mandibula	106	44,92
Toplam	236	100

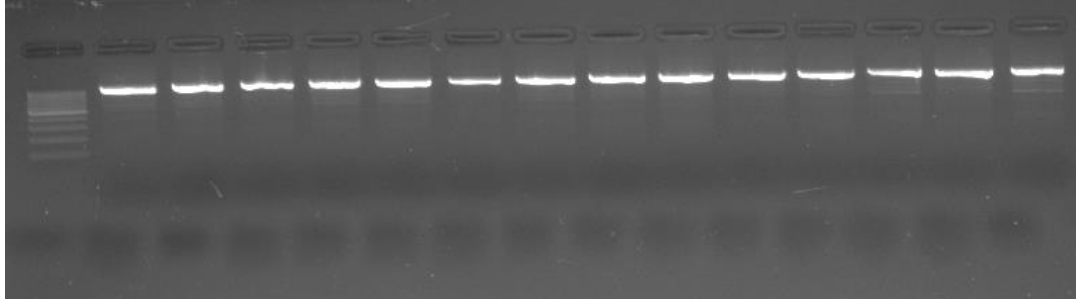
3.2.4. Genetik İncelemesi Yapılan MSX1 Ve PAX9 Genlerine Ait Bulgular

Yaptığımız çalışmada 110 bireyden alınan kan örneklerinde MSX1 geninde Exon1 ve Exon 2 ve PAX9 geninde Exon 1, Exon 2, Exon 3 ve Exon 4 bölgelerinde inceleme ve değerlendirmeler yapılmıştır. Yapılan çalışmada 3 adet MSX1, 2 adet PAX9 polimorfizmi tespit edilmiş hiçbir hastada MSX1 geni mutasyonu tespit edilmemiştir. Ancak bir hastada PAX9 geninde 4. ekzonda c.857A>G (p.Y286C) mutasyonu tespit edilmiştir. Gözlenen mutasyon ve polimorfizmler Çizelge 3.21’de gösterilmektedir. Elde edilen bulgular normal popülasyon ve dünya normları ile karşılaştırılmıştır. Genotip değerlendirmeleri Wild Type (WT), Heterozigot (HET) ve Homozigot Mutant (MUT) olarak gösterilmiştir. Elde edilen değişikliklerin tanımlanması ve görülme sıklıkları yine Çizelge 3.21’de verilmiştir.

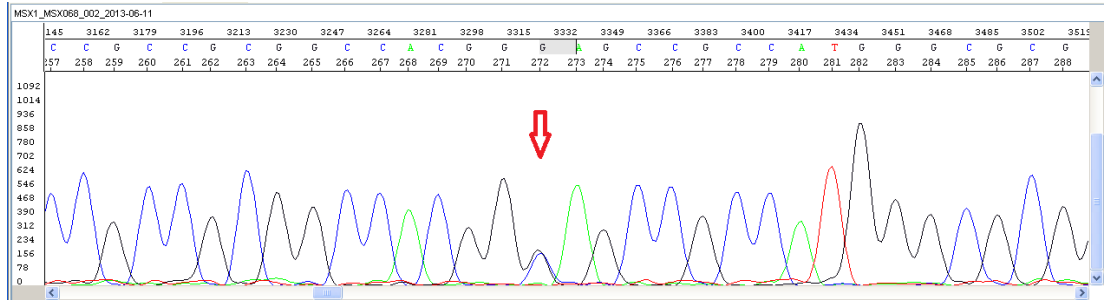
Çizelge 3.21. Değişikliklerin tanımlanması ve görülme sıklıkları

			WT		HET		MUT		Toplam	
			N	%	N	%	N	%	N	%
MSX1 – Ekzon 1	c.119C>G (p.A40G)	Polimorfizm	84	77,1	21	19,3	4	3,7	109	100
MSX1- Ekzon 1	c.348C>T (p.G116G)	Polimorfizm	99	90,8	9	8,3	1	0,9	109	100
MSX1- Ekzon 2	c.*6C>T	Polimorfizm	63	57,3	41	37,3	6	5,5	110	100
PAX9 – Ekzon 1	Varyasyon tespit edilmedi		110	100	0	100	0	100	110	100
PAX9 – Ekzon 2	Varyasyon tespit edilmedi		110	100	0	100	0	100	110	100
PAX9 – Ekzon 3	c.717C>T (p.H239H)	Polimorfizm	72	67,9	33	31,1	1	0,9	106	100
PAX9 – Ekzon 3	c.718G>C (p.A240P)	Polimorfizm	40	37,7	53	50	13	12,3	106	100
PAX9 – Ekzon 4	c.857A>G (p.Y286C)	Mutasyon	109	99,1	0	0	1	0,9	110	100

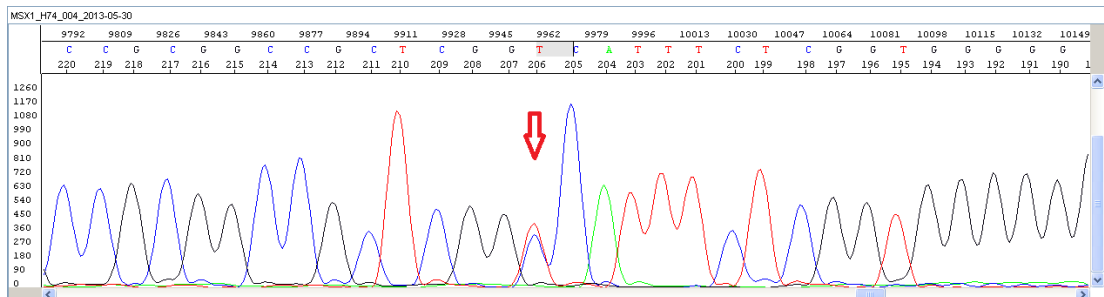
İncelenen genlerin PCR sonrası elde edilen örnek elektroforezi ve elektroforegram görüntüleri şekillerde gösterilmiştir (Şekil 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 3.10, 3.11, 3.12, 3.13). Görüntüler %2'lik agaroz jel elektroforezi sonrası, etidyum bromür ile boyanmış ve UV görüntüleme sistemi yardımıyla görüntülenmiştir.



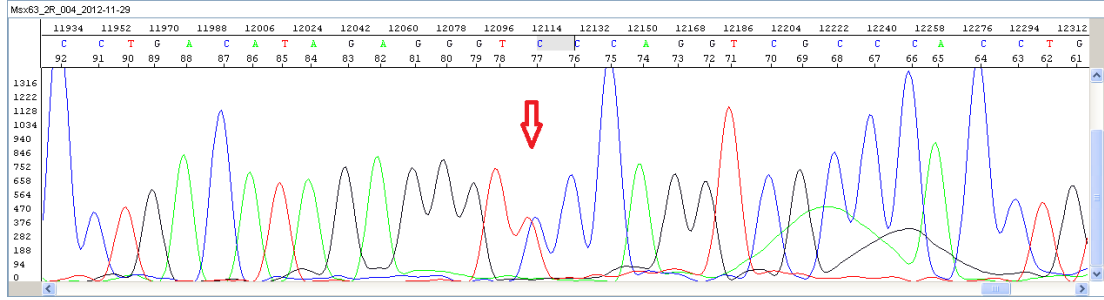
Şekil 3.2. MSX1 geni 1. ekzonuna ait PCR sonrası örnek elektroforezi görüntüleri. %2'lik agaroz jel elektroforezi sonrası, etidyum bromür ile boyanmış ve UV görüntüleme sistemi yardımıyla görüntülenmiştir. En sol kulvar 100 bp'lik DNA merdivenidir.



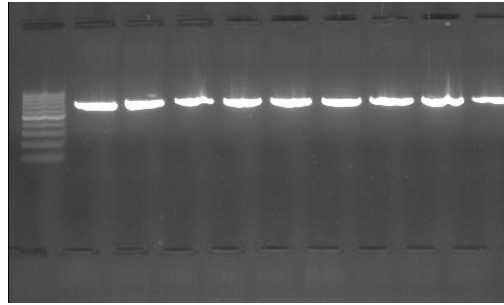
Şekil 3.3. MSX1 c119 C>G polimorfizmine ait örnek elektroforegram görüntüsü. Polimorfizm noktası ok ile işaretlenmiştir. (Ekzon 1)



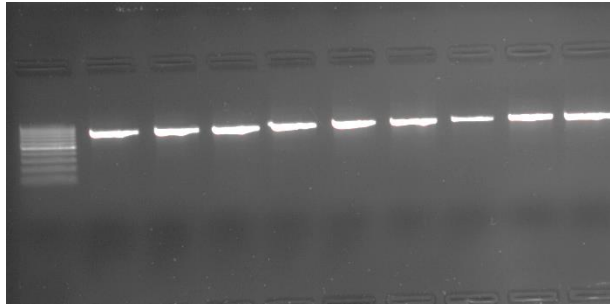
Şekil 3.4. MSX1 c348 C>T polimorfizmine ait örnek elektroforegram görüntüsü. Polimorfizm noktası ok ile işaretlenmiştir. (Ekzon 1)



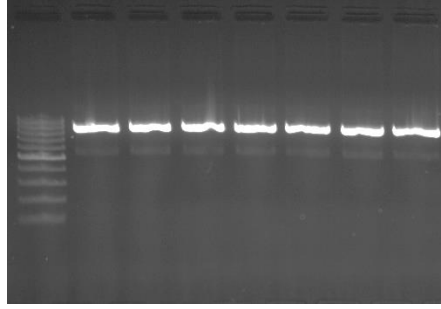
Şekil 3.5. MSX1 c*6 C>T polimorfizmine ait örnek elektroforegram görüntüsü. Polimorfizm noktası ok ile işaretlenmiştir. (Ekzon 2)



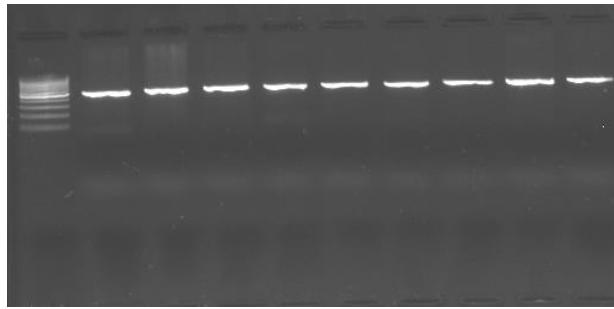
Şekil 3.6. MSX1 geni 2. ekzonuna ait PCR sonrası örnek elektroforezi görüntüleri. %2'lik agaroz jel elektroforezi sonrası, etidyum bromür ile boyanmış ve UV görüntüleme sistemi yardımıyla görüntülenmiştir. En sol kulvar 100 bp'lik DNA merdivenidir.



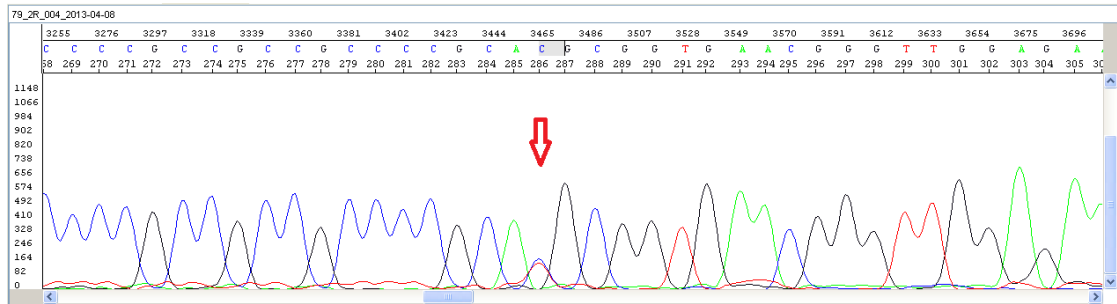
Şekil 3.7. PAX9 geni 1. ekzonuna ait pcr sonrası örnek elektroforezi görüntüleri. %2'lik agaroz jel elektroforezi sonrası, etidyum bromür ile boyanmış ve UV görüntüleme sistemi yardımıyla görüntülenmiştir. En sol kulvar 100 bp'lik DNA merdivenidir.



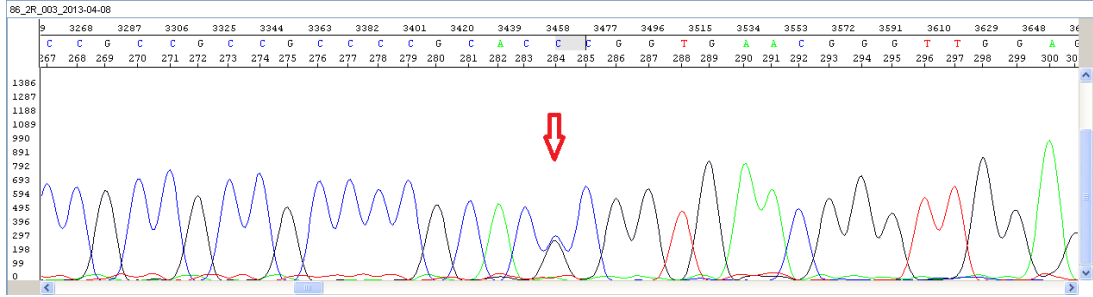
Şekil 3.8. PAX9 geni 2. ekzonuna ait pcr sonrası örnek elektroforezi görüntüleri. %2'lik agaroz jel elektroforezi sonrası, etidyum bromür ile boyanmış ve UV görüntüleme sistemi yardımıyla görüntülenmiştir. En sol kulvar 100 bp'lik DNA merdivenidir.



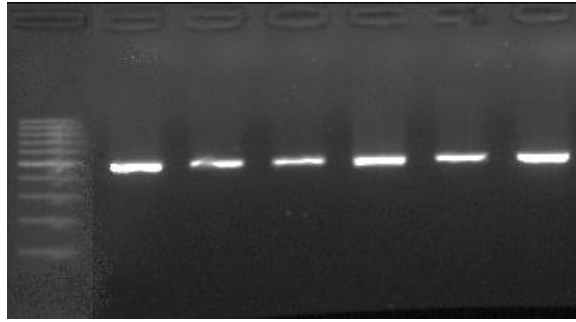
Şekil 3.9. PAX9 geni 3. ekzonuna ait pcr sonrası örnek elektroforezi görüntüleri. %2'lik agaroz jel elektroforezi sonrası, etidyum bromür ile boyanmış ve UV görüntüleme sistemi yardımıyla görüntülenmiştir. En sol kulvar 100 bp'lik DNA merdivenidir.



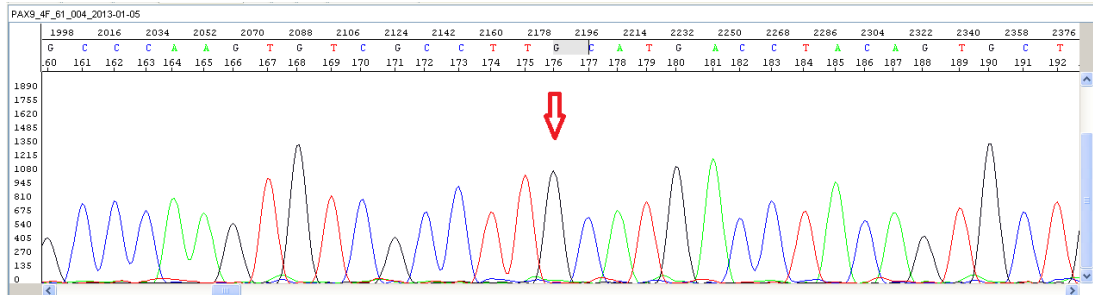
Şekil 3.10. PAX9 c717 C>T polimorfizmine ait örnek elektroforegram görüntüsü. Polimorfizm noktası ok ile işaretlenmiştir. (Ekzon 3)



Şekil 3.11. PAX9 c718 G>C polimorfizmine ait örnek elektroforegram görüntüsü. Polimorfizm noktası ok ile işaretlenmiştir. (Ekzon 3)



Şekil 3.12. PAX9 geni 4. ekzonuna ait pcr sonrası örnek elektroforezi görüntüleri. %2'lik agaroz jel elektroforezi sonrası, etidyum bromür ile boyanmış ve UV görüntüleme sistemi yardımıyla görüntülenmiştir. En sol kulvar 100 bp'lik DNA merdivenidir.



Şekil 3.13. PAX9 c857 A>G mutasyonuna ait örnek elektroforegram görüntüsü. Mutasyon noktası ok ile işaretlenmiştir. (Ekzon 4)

Çizelge 3.22. MSX1 c.119C>G (p.A40G) Polimorfizmi ile 12 Numaralı Dişin Olup Olmama Durumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi (Ki-Kare)

		Diş Eksikliği (No 12)		Toplam
		Yok	Var	
Ki-Kare : 0,156				
sd :1				
p : 0,696				
MSX1 c.119C>G (p.A40G)	WT	N	44	84
		%	78,6	80,0
	HET	N	12	21
		%	21,4	20,0
Toplam		N	56	105
		%	100	100

MSX1 c.119C>G polimorfizmi için, sol üst lateral diş eksikliği (12 numaralı diş) olanların %81,6'sı WT iken, sol üst lateral diş eksikliği olmayanların %78,6'sı WT olarak bulunmuştur. Uygulanan Ki-Kare analizi sonucunda sol üst lateral diş eksikliği ile alel durumu arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır (Çizelge 3.22).

Çizelge 3.23. MSX1 c.119C>G (p.A40G) Polimorfizmi ile 22 Numaralı Dişin Olup Olmama Durumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi (Ki-Kare)

		Diş Eksikliği (No 22)		Toplam
		Yok	Var	
Ki-Kare : 0,010				
sd :1				
p : 0,920				
MSX1 c.119C>G (p.A40G)	WT	N	51	84
		%	79,7	80,0
	HET	N	13	21
		%	20,3	20,0
Toplam		N	64	105
		%	100	100

MSX1 c.119C>G polimorfizmi için, sağ üst lateral diş eksikliği (22 numaralı diş) olanların %80,5'i WT iken, sağ üst lateral diş eksikliği olmayanların %79,7'si WT olarak bulunmuştur. Uygulanan Ki-Kare analizi sonucunda sağ üst lateral diş eksikliği ile alel durumu arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır (Çizelge 3.23).

Çizelge 3.24. MSX1 c.119C>G (p.A40G) Polimorfizmi ile 35 Numaralı Dişin Olup Olmama Durumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi (Ki-Kare)

		Diş Eksikliği (No 35)			Toplam
		Yok	Var		
Ki-Kare :	3,193				
sd :	1				
p :	0,074				
MSX1 c.119C>G (p.A40G)	WT	N	61	23	84
		%	84,7	69,7	80,0
	HET	N	11	10	21
		%	15,3	30,3	20,0
Toplam		N	72	33	105
		%	100	100	100

MSX1 c.119C>G polimorfizmi için, sol alt 2. premolar diş eksikliği (35 numaralı diş) olanların %69,7'si WT iken, sol alt 2. premolar diş eksikliği olmayanların %84,7'si WT olarak bulunmuştur. Uygulanan Ki-Kare analizi sonucunda sol alt 2. premolar diş eksikliği ile alel durumu arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır (Çizelge 3.24).

Çizelge 3.25. MSX1 c.119C>G (p.A40G) Polimorfizmi ile 45 Numaralı Dişin Olup Olmama Durumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi (Ki-Kare)

		Diş Eksikliği (No 45)			Toplam
		Yok	Var		
Ki-Kare :	0,045				
sd :	1				
p :	0,832				
MSX1 c.119C>G (p.A40G)	WT	N	58	26	84
		%	79,5	81,3	80,0
	HET	N	15	6	21
		%	20,5	18,8	20,0
Toplam		N	73	32	105
		%	100	100	100

MSX1 c.119C>G polimorfizmi için, sağ alt 2. premolar diş eksikliği (No 45) olanların %81,3'ü WT iken, sağ alt 2. premolar diş eksikliği olmayanların %79,5'i WT'dir. Uygulanan Ki-Kare analizi sonucunda sağ alt 2. premolar diş eksikliği ile alel durumu arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır (Çizelge 3.25).

Çizelge 3.26. MSX1 c.348C>T (p.G116G) Polimorfizmi ile 12 Numaralı Dişin Olup Olmama Durumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi (Ki-Kare)

		Diş Eksikliği (No 12)		Toplam	
		Yok	Var		
Ki-Kare : 0,030					
sd :1					
p : 0,862					
MSX1 c.348C>T (p.G116G)	WT	N	52	47	99
		%	91,2	92,2	91,7
	HET	N	5	4	9
		%	8,8	7,8	8,3
Toplam		N	57	51	108
		%	100	100	100

MSX1 c.348C>T polimorfizmi için, sağ üst lateral diş eksikliği (12 numaralı diş) olanların %92,2'si WT iken, sağ üst lateral diş eksikliği olmayanların %91,2'si WT olarak bulunmuştur. Uygulanan Ki-Kare analizi sonucunda sağ üst lateral diş eksikliği ile alel durumu arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır (Çizelge 3.26).

Çizelge 3.27. MSX1 c.348C>T (p.G116G) Polimorfizmi ile 22 Numaralı Dişin Olup Olmama Durumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi (Ki-Kare)

		Diş Eksikliği (No 22)		Toplam	
		Yok	Var		
Ki-Kare : 0,088					
sd :1					
p : 0,767					
MSX1 c.348C>T (p.G116G)	WT	N	60	39	99
		%	92,3	90,7	91,7
	HET	N	5	4	9
		%	7,7	9,3	8,3
Toplam		N	65	43	108
		%	100	100	100

MSX1 c.348C>T polimorfizmi için, sol üst lateral diş eksikliği (22 numaralı diş) olanların %90,7'si WT iken, sol üst lateral diş eksikliği olmayanların %92,3'ü WT olarak bulunmuştur. Uygulanan Ki-Kare analizi sonucunda sol üst lateral diş eksikliği ile alel durumu arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır (Çizelge 3.27).

Çizelge 3.28. MSX1 c.348C>T (p.G116G) Polimorfizmi ile 35 Numaralı Dişin Olup Olmama Durumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi (Ki-Kare)

		Diş Eksikliği (No 35)			Toplam
			Yok	Var	
Ki-Kare : 0,390					
sd :1					
p 0,532					
MSX1 c.348C>T (p.G116G)	WT	N	67	32	99
		%	90,5	94,1	91,7
	HET	N	7	2	9
		%	9,5	5,9	8,3
Toplam		N	74	34	108
		%	100	100	100

MSX1 c.348C>T polimorfizmi için, sol alt 2. premolar diş eksikliği (35 numaralı diş) olanların %94,1'i WT iken, sol alt 2. premolar diş eksikliği olmayanların %90,5'i WT olarak bulunmuştur. Uygulanan Ki-Kare analizi sonucunda sol alt 2. premolar diş eksikliği ile alel durumu arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır (Çizelge 3.28).

Çizelge 3.29. MSX1 c.348C>T (p.G116G) Polimorfizmi ile 45 Numaralı Dişin Olup Olmama Durumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi (Ki-Kare)

		Diş Eksikliği (No 45)			Toplam
			Yok	Var	
Ki-Kare : 0,258					
sd :1					
p 0,611					
MSX1 c.348C>T (p.G116G)	WT	N	69	30	99
		%	90,8	93,8	91,7
	HET	N	7	2	9
		%	9,2	6,3	8,3
Toplam		N	76	32	108
		%	100	100	100

MSX1 c.348C>T polimorfizmi için, sağ alt 2. premolar diş eksikliği (45 numaralı diş) olanların %93,8'i WT iken, sağ alt 2. premolar diş eksikliği olmayanların %90,8'i WT olarak bulunmuştur. Uygulanan Ki-Kare analizi sonucunda sağ alt 2. premolar diş eksikliği ile alel durumu arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır (Çizelge 3.29).

Çizelge 3.30. MSX1 c.*6C>T Polimorfizmi ile 12 Numaralı Dişin Olup Olmama Durumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi (Ki-Kare)

		Diş Eksikliği (No 12)			Toplam
		Yok	Var		
Ki-Kare : 4,176					
sd : 1					
p : 0,041*					
MSX1 c.*6C>T	WT	N	39	24	63
		%	69,6	50,0	60,6
	HET	N	17	24	41
		%	30,4	50,0	39,4
Toplam		N	56	48	104
		%	100	100	100

MSX1 c.*6C>T polimorfizmi için, sağ üst lateral diş eksikliği (12 numaralı diş) olanların %50'si HET iken, sağ üst lateral diş eksikliği olmayanların %30,4'ü HET olarak bulunmuştur. Uygulanan Ki-Kare analizi sonucunda sağ üst lateral diş eksikliği ile alel durumu arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p < 0,05$) (Çizelge 3.30). **Buna göre, sağ üst lateral diş eksikliği olanlarda HET olma oranı anlamlı derecede daha yüksektir.**

Çizelge 3.31. MSX1 c.*6C>T Polimorfizmi ile 22 Numaralı Dişin Olup Olmama Durumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi (Ki-Kare)

		Diş Eksikliği (No 22)			Toplam
		Yok	Var		
Ki-Kare : 3,300					
sd : 1					
p : 0,069					
MSX1 c.*6C>T	WT	N	42	21	63
		%	67,7	50,0	60,6
	HET	N	20	21	41
		%	32,3	50,0	39,4
Toplam		N	62	42	104
		%	100	100	100

MSX1 c.*6C>T polimorfizmi için, sol üst lateral diş eksikliği (22 numaralı diş) olanların %50'si WT iken, sol üst lateral diş eksikliği olmayanların %67,7'si WT olarak bulunmuştur. Uygulanan Ki-Kare analizi sonucunda sol üst lateral diş eksikliği ile alel durumu arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır (Çizelge 3.31).

Çizelge 3.32. MSX1 c.*6C>T Polimorfizmi ile 35 Numaralı Dişin Olup Olmama Durumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi (Ki-Kare)

		Diş Eksikliği (No 35)		Toplam	
		Yok	Var		
Ki-Kare : 0,736					
sd :1					
p 0,391					
MSX1 c.*6C>T	WT	N	45	18	63
		%	63,4	54,5	60,6
	HET	N	26	15	41
		%	36,6	45,5	39,4
Toplam		N	71	33	104
		%	100	100	100

MSX1 c.*6C>T polimorfizmi için, sol alt 2. premolar diş eksikliği (35 numaralı diş) olanların %54,5'i WT iken, sol alt 2. premolar diş eksikliği olmayanların %63,4'ü WT olarak bulunmuştur. Uygulanan Ki-Kare analizi sonucunda sol alt 2. premolar diş eksikliği ile alel durumu arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır (Çizelge 3.32).

Çizelge 3.33. MSX1 c.*6C>T Polimorfizmi ile 45 Numaralı Dişin Olup Olmama Durumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi (Ki-Kare)

		Diş Eksikliği (No 45)		Toplam	
		Yok	Var		
Ki-Kare : 0,949					
sd :1					
p 0,330					
MSX1 c.*6C>T	WT	N	42	21	63
		%	57,5	67,7	60,6
	HET	N	31	10	41
		%	42,5	32,3	39,4
Toplam		N	73	31	104
		%	100	100	100

MSX1 c.*6C>T polimorfizmi için, sağ alt 2. premolar diş eksikliği (45 numaralı diş) olanların %67,7'si WT iken, sağ alt 2. premolar diş eksikliği olmayanların %57,5'i WT olarak bulunmuştur. Uygulanan Ki-Kare analizi sonucunda sağ alt 2. premolar diş eksikliği ile alel durumu arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır (Çizelge 3.33).

Çizelge 3.34. MSX1 c.717C>T (p.H239H) Polimorfizmi ile 12 Numaralı Dişin Olup Olmama Durumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi (Ki-Kare)

		Diş Eksikliği (No 12)		Toplam
		Yok	Var	
Ki-Kare : 0,210				
sd :1				
p 0,647				
MSX1 c.717C>T (p.H239H)	WT	N	38	72
		%	66,7	70,8
	HET	N	19	33
		%	33,3	29,2
Toplam		N	57	105
		%	100	100

MSX1 c.717C>T polimorfizmi için, sağ üst lateral diş eksikliği (12 numaralı diş) olanların %70,8'i WT iken, sağ üst lateral diş eksikliği olmayanların %66,7'si WT olarak bulunmuştur. Uygulanan Ki-Kare analizi sonucunda sağ üst lateral diş eksikliği ile alel durumu arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır (Çizelge 3.34).

Çizelge 3.35. MSX1 c.717C>T (p.H239H) Polimorfizmi ile 22 Numaralı Dişin Olup Olmama Durumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi (Ki-Kare)

		Diş Eksikliği (No 22)		Toplam
		Yok	Var	
Ki-Kare : 0,002				
sd :1				
p 0,961				
MSX1 c.717C>T (p.H239H)	WT	N	44	72
		%	68,8	68,3
	HET	N	20	33
		%	31,3	31,7
Toplam		N	64	105
		%	100	100

MSX1 c.717C>T polimorfizmi için, sol üst lateral diş eksikliği (22 numaralı diş) olanların %68,3'ü WT iken, sol üst lateral diş eksikliği olmayanların %68,8'i WT olarak bulunmuştur. Uygulanan Ki-Kare analizi sonucunda sol üst lateral diş eksikliği ile alel durumu arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır (Çizelge 3.35).

Çizelge 3.36. MSX1 c.717C>T (p.H239H) Polimorfizmi ile 35 Numaralı Dişin Olup Olmama Durumu Arasında İlişkinin İncelenmesi (Ki-Kare)

		Diş Eksikliği (No 35)		Toplam
		Yok	Var	
MSX1 c.717C>T (p.H239H)	WT	N	51	72
		%	73,9	68,6
	HET	N	18	33
		%	26,1	31,4
Toplam		N	69	105
		%	100	100

MSX1 c.717C>T polimorfizmi için, sol alt 2. premolar diş eksikliği (35 numaralı diş) olanların %58,3'ü WT iken, sol alt 2. premolar diş eksikliği olmayanların %73,9'u WT olarak bulunmuştur. Uygulanan Ki-Kare analizi sonucunda sol alt 2. premolar diş eksikliği ile alel durumu arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır (Çizelge 3.36).

Çizelge 3.37. MSX1 c.717C>T (p.H239H) Polimorfizmi ile 45 Numaralı Dişin Olup Olmama Durumu Arasında İlişkinin İncelenmesi (Ki-Kare)

		Diş Eksikliği (No 45)		Toplam
		Yok	Var	
MSX1 c.717C>T (p.H239H)	WT	N	52	72
		%	72,2	68,6
	HET	N	20	33
		%	27,8	31,4
Toplam		N	72	105
		%	100	100

MSX1 c.717C>T polimorfizmi için, sağ alt 2. premolar diş eksikliği (45 numaralı diş) olanların %60,6'sı WT iken, sağ alt 2. premolar diş eksikliği olmayanların %72,2'si WT olarak bulunmuştur. Uygulanan Ki-Kare analizi sonucunda sağ alt 2. premolar diş eksikliği ile alel durumu arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır (Çizelge 3.37).

Çizelge 3.38. MSX1 c.718G>C (p.A240P) Polimorfizmi ile 12 Numaralı Dişin Olup Olmama Durumu Arasında İlişkinin İncelenmesi (Ki-Kare)

		Diş Eksikliği (No 12)		Toplam	
		Yok	Var		
MSX1 c.718G>C (p.A240P)	WT	N	22	40	
		%	37,9	37,5	37,7
	HET	N	30	23	53
		%	51,7	47,9	50,0
	MUT	N	6	7	13
		%	10,3	14,6	12,3
Toplam		N	58	48	106
		%	100	100	100

MSX1 c.718G>C polimorfizmi için, sol üst lateral diş eksikliği (12 numaralı diş) olanların %37,5'i WT iken, sol üst lateral diş eksikliği olmayanların %37,9'u WT olarak bulunmuştur. Sol üst lateral diş eksikliği olanların %47,9'u HET iken, sol üst lateral diş eksikliği olmayanların %51,7'si HET'dir. Uygulanan Ki-Kare analizi sonucunda sol üst lateral diş eksikliği ile alel durumu arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır (Çizelge 3.38)

Çizelge 3.39. MSX1 c.718G>C (p.A240P) Polimorfizmi ile 22 Numaralı Dişin Olup Olmama Durumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi (Ki-Kare)

Ki-Kare : 1,141 sd :2 p 0,565		Diş Eksikliği (No 22)			Toplam
			Yok	Var	
MSX1 c.718G>C (p.A240P)	WT	N	27	13	40
		%	41,5	31,7	37,7
	HET	N	30	23	53
		%	46,2	56,1	50,0
	MUT	N	8	5	13
		%	12,3	12,2	12,3
Toplam		N	65	41	106
		%	100	100	100

MSX1 c.718G>C için, sol üst lateral diş eksikliği (No 22) olanların %31,7'si WT iken, diş eksikliği olmayanların %41,5'i WT'dir. Sol üst lateral diş eksikliği (No 22) olanların %56,1'i HET iken, sol üst lateral diş eksikliği olmayanların %46,2'si HET'dir. Uygulanan Ki-Kare analizi sonucunda sol üst lateral diş eksikliği ile alel durumu arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır (Çizelge 3.39).

Çizelge 3.40. MSX1 c.718G>C (p.A240P) Polimorfizmi ile 35 Numaralı Dişin Olup Olmama Durumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi (Ki-Kare)

		Diş Eksikliği (No 35)			Toplam
		Yok	Var		
Ki-Kare : 3,578					
sd :2					
p 0,167					
MSX1 c.718G>C (p.A240P)	WT	N	22	18	40
		%	31,4	50,0	37,7
	HET	N	39	14	53
		%	55,7	38,9	50,0
	MUT	N	9	4	13
		%	12,9	11,1	12,3
Toplam		N	70	36	106
		%	100	100	100

MSX1 c.718G>C polimorfizmi için, sol alt 2. premolar diş eksikliği (35 numaralı diş) olanların %50'si WT iken, sol alt 2. premolar diş eksikliği olmayanların %31,4'ü WT olarak bulunmuştur. Sol alt 2. premolar diş eksikliği olanların %38,9'u HET iken, sol alt 2. premolar diş eksikliği olmayanların %55,7'si HET'dur. Uygulanan Ki-Kare analizi sonucunda sol alt 2. premolar diş eksikliği ile alel durumu arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır (Çizelge 3.40).

Çizelge 3.41. MSX1 c.718G>C (p.A240P) Polimorfizmi ile 45 Numaralı Dişin Olup Olmama Durumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi (Ki-Kare)

Ki-Kare : 1,307 sd :2 p 0,520		Diş Eksikliği (No 45)			Toplam
			Yok	Var	
MSX1 c.718G>C (p.A240P)	WT	N	25	15	40
		%	34,2	45,5	37,7
	HET	N	39	14	53
		%	53,4	42,4	50,0
	MUT	N	9	4	13
		%	12,3	12,1	12,3
Toplam		N	73	33	106
		%	100	100	100

MSX1 c.718G>C polimorfizmi için, sağ alt 2. premolar diş eksikliği (45 numaralı diş) olanların %45,5'i WT iken, sağ alt 2. premolar diş eksikliği olmayanların %34,2'si WT olarak bulunmuştur. Sağ alt 2. premolar diş eksikliği olanların %42,4'ü HET iken, sağ alt 2. premolar diş eksikliği olmayanların %53,4'ü HET'dur. Uygulanan Ki-Kare analizi sonucunda sağ alt 2. premolar diş eksikliği ile alel durumu arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır (Çizelge 3.41).

Çizelge 3.42. Mutasyon Durumu ile Diğer Diş Eksiklikleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Ki-Kare: 2,394 p :0,177		Mutasyon		Toplam
		WT	HET-MUT	
Diş Eksikliği (Diğer Dişler)	Yok	5 (%6,8)	68 (%93,2)	73
	Var	6 (%16,2)	31 (%83,8)	37
Toplam		11 (%10)	99 (%90)	110

Diğer dişlerinde eksikliği olmayanların (12, 22, 35 ve 45 numaralı dişler dışında) %6,8'i WT grubunda iken, dişlerinde eksikliği olan hastaların %16,2'si WT olarak bulunmuştur. Uygulanan Ki-Kare analizi sonucunda mutasyon ve diş eksikliği arasında anlamlı ilişkiler bulunmamaktadır (Çizelge 3.42).

Çizelge 3.43. Mutasyon Durumu ile Diğer Diş Eksiklikleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Ki-Kare: 3,561 p : 0,169	Mutasyon			Toplam	
	WT	HET	MUT		
Diş Eksikliği (Diğer Dişler)	Yok	5 (%6,8)	55 (%75,3)	13 (%6,8)	73
	Var	6 (%16,2)	22 (%59,5)	9 (%24,3)	37
Toplam		11 (%10)	77 (%70)	22 (%20)	110

Diğer dişlerinde eksikliği olmayanların (12, 22, 35 ve 45 numaralı dişler dışında) %6,8'i WT grubunda iken, dişlerinde eksikliği olan hastaların %16,2'si WT olarak bulunmuştur. Uygulanan Ki-Kare analizi sonucunda mutasyon ve diş eksikliği arasında anlamlı ilişkiler bulunmamaktadır (Çizelge 3.43).

Çizelge 3.44. 12 ve 22 Nolu Dişler Arasındaki Uyum

Kappa : 0,631 p : 0,000**	Diş Eksikliği (Diş No:22)		Toplam	
	Yok	Var		
Diş Eksikliği (Diş No:12)	Yok	53 (%89,8)	6 (%10,2)	59
	Var	14 (%27,5)	37 (%72,5)	51
Toplam		67 (%60,9)	43 (%39,1)	110

12 nolu dişinde eksiklik olmayan kişilerin %89,8'inde 22 nolu dişinde de eksiklik yok iken, 12 nolu dişinde eksiklik olan kişilerin %72,5'inde 22 nolu dişinde de eksiklik vardır. Uygulanan Kappa analizi sonucunda **12 ve 22 nolu dişlerin eksiklik durumları arasında %63,1 oranında bir uyum bulunmaktadır.** (Çizelge 3.44)

Çizelge 3.45. 12-22 ve 35-45 Nolu Dişler Arasındaki Uyum

Kappa : -0,568 p :0,000**	Diş Eksikliği (Diş No:35 veya 45)		Toplam	
	Yok	Var		
Diş Eksikliği (Diş No:12 veya 22)	Yok	17 (%32,1)	36 (%37,9)	53
	Var	51 (%89,5)	6 (%10,5)	57
Toplam		68 (%32,1)	42(%38,2)	110

12 veya 22 nolu dişinde eksiklik olmayan kişilerin %32,1'inde 35 veya 45 nolu dişinde de eksiklik yok iken, 12 veya 22 nolu dişinde eksiklik olan kişilerin %10,5'inde 35 veya45 nolu dişinde de eksiklik vardır. Uygulana Kappa analizi sonucunda dişlerin eksiklik durumları arasında %56,8 oranında negatif bir uyum bulunmaktadır. Buna göre **12 veya 22 nolu dişinde eksiklik bulunmayan kişilerin 35 veya 45 nolu dişinde eksiklik bulunmakta veya bu durumun tam tersi bir sonuç ortaya çıkmaktadır.** (Çizelge 3.45)

Çalışmada elde ettiğimiz genotip oranları Homozigot Mutant (Mut) grubunda Hardy Weinberg Dengesi'ne göre analiz yapılabilmesi için yeterli sayıda olmadığından WT, Het ve Mut grupları için gen frekansları karşılaştırması yapılamamıştır.

3.3. Gözlenen Polimorfizmlerin Farklı Toplumlardaki Sıklıkları ile Karşılaştırılması

Çalışmamızda öncelikle Türk toplumunun norm değerleri ile farklı toplumlarda yapılmış 1000 genom çalışması verileri karşılaştırılmıştır. Farklı toplumlardaki alel sıklıkları [http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/ Population](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population) adlı internet sitesinden elde edilmiştir. Bu karşılaştırmada amacımız Türk toplumunun norm değerlerinin hangi toplumla yakınlık gösterdiğinin belirlenmesidir. Bu sayede daha geniş veri grubuyla karşılaştırma yapabilme şansımız doğmaktadır. Türk toplumu ve dünya standartlarının karşılaştırmasında istatistiksel olarak farklı çıkmayan değerler veri grubunu kullanabileceğimiz toplumları göstermektedir (Çizelgeler 3.46, 3.48, 3.50, 3.52 ve 3.54). Asya kıtasının alt grupları CHB ve CHS Çin toplumlarını; JPT Japon ırkını göstermekte; CEU (Kuzey ve Batı Avrupa), FİN (Finlandiya), GBR

(İngiltere ve İskoçya), IBS (İspanya) ve TSI (İtalya) ise Avrupa kıtasının alt gruplarını oluşturmaktadır.

Çalışmamızda gözlenen polimorfizmlerin değişik toplumlarda elde edilen değerleri ile ülkemizdeki normal toplum verileri değerlendirildiğinde, rakamların Asya'dan çok Avrupa toplumlarından elde edilen veriler ile benzerlik gösterdiği izlenmiştir.

Türk ve Dünya normları karşılaştırıldıktan ve Türk toplumunun Avrupa toplamları ile benzerlik gösterdiği tespit edildikten sonra, çalışmamızın verileri Avrupa toplumlarının verileri ile karşılaştırılmıştır (Çizelgeler 3.47, 3.49, 3.51, 3.53, 3.55)

Çalışmamızda, MSX1 genindeki c.*6C>T ve c.348C>T ve PAX9 genindeki c.717C>T ve c.718G>C polimorfizmleri Avrupa normları ile karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

MSX1 genindeki c.119C>G polimorfizminin sıklığı çalışma grubumuzda hem Avrupa normlarına, hem de Türk toplumuna göre daha düşük bulunmuştur ($p<0.05$).

Çizelge 3.46. MSX1 119C>G Polimorfizminin Türk Normlarının Dünya Kriterleri ile Karşılaştırılması

MSX1 119C>G				
		<i>Dünya Standartları (%)</i>	<i>Türk Kontrol Grubu (%)</i>	p
All	Polimorfik Alel	13	24	0,045*
	Normal	87	76	
AFR	Polimorfik Alel	11	24	0,016*
	Normal	89	76	
AMR	Polimorfik Alel	12	24	0,027*
	Normal	88	76	
ASN	Polimorfik Alel	8	24	0,002**
	Normal	92	76	
EUR	Polimorfik Alel	20	24	0,495
	Normal	80	76	
CHB	Polimorfik Alel	8	24	0,002**
	Normal	92	76	
CHS	Polimorfik Alel	5	24	0,000**
	Normal	95	76	
JPT	Polimorfik Alel	11	24	0,016*
	Normal	89	76	
CEU	Polimorfik Alel	21	24	0,611
	Normal	79	76	
FIN	Polimorfik Alel	20	24	0,495
	Normal	80	76	
GBR	Polimorfik Alel	16	24	0,157
	Normal	84	76	
IBS	Polimorfik Alel	25	24	0,869
	Normal	75	76	
TSI	Polimorfik Alel	20	24	0,495
	Normal	80	76	

Çizelge 3.47. MSX1 119C>G Polimorfizminin Dünya Kriterleri ile Karşılaştırılması

MSX1 119C>G				
		<i>Dünya Standartları (%)</i>	<i>Çalışma Sonucu (%)</i>	p
All	Polimorfik Alel	13	13	0,894
	Normal	87	87	
AFR	Polimorfik Alel	11	13	0,277
	Normal	89	87	
AMR	Polimorfik Alel	12	13	0,554
	Normal	88	87	
ASN	Polimorfik Alel	8	13	0,004**
	Normal	92	87	
EUR	Polimorfik Alel	20	13	0,013*
	Normal	80	87	
CHB	Polimorfik Alel	8	13	0,004**
	Normal	92	87	
CHS	Polimorfik Alel	5	13	0,000**
	Normal	95	87	
JPT	Polimorfik Alel	11	13	0,277
	Normal	89	87	
CEU	Polimorfik Alel	21	13	0,005**
	Normal	79	87	
FIN	Polimorfik Alel	20	13	0,013*
	Normal	80	87	
GBR	Polimorfik Alel	16	13	0,277
	Normal	84	87	
IBS	Polimorfik Alel	25	13	0,000**
	Normal	75	87	
TSI	Polimorfik Alel	20	13	0,013*
	Normal	80	87	

Asya kıtasının alt grupları CHB ve CHS, Çin toplumlarını; JPT Japon ırkını, göstermekte; CEU (Kuzey ve Batı Avrupa), FİN (Finlandiya), GBR (İngiltere ve İskoçya), IBS (İspanya) ve TSI (İtalya) ise Avrupa kıtasının alt gruplarını oluşturmaktadır. Normal olarak ifade edilen alel toplumunda yaygın olarak gözlenen aleli göstermektedir.

Çizelge 3.48. MSX1 348C>T Polimorfizminin Türk Normlarının Dünya Kriterleri ile Karşılaştırılması

MSX1 348C>T				
		Dünya Standartları (%)	Türk Kontrol Grubu (%)	P
All	Polimorfik Alel	7	4	0,352
	Normal	93	96	
AFR	Polimorfik Alel	9	4	0,152
	Normal	91	96	
AMR	Polimorfik Alel	7	4	0,352
	Normal	93	96	
ASN	Polimorfik Alel	9	4	0,152
	Normal	91	96	
EUR	Polimorfik Alel	5	4	0,733
	Normal	95	96	
CHB	Polimorfik Alel	9	4	0,152
	Normal	91	96	
CHS	Polimorfik Alel	5	4	1,000
	Normal	95	96	
JPT	Polimorfik Alel	15	4	0,008**
	Normal	85	96	
CEU	Polimorfik Alel	4	4	1,000
	Normal	96	96	
FIN	Polimorfik Alel	7	4	0,352
	Normal	93	96	
GBR	Polimorfik Alel	7	4	0,352
	Normal	93	96	
IBS	Polimorfik Alel	0	4	0,121
	Normal	100	96	
TSI	Polimorfik Alel	3	4	0,700
	Normal	97	96	

Çizelge 3.49. MSX1 348C>T Polimorfizminin Dünya Kriterleri ile Karşılaştırılması

MSX1 348C>T				
		Dünya Standartları (%)	Çalışma Sonucu (%)	p
All	Polimorfik Alel	7	13	0,258
	Normal	93	87	
AFR	Polimorfik Alel	9	13	0,041*
	Normal	91	87	
AMR	Polimorfik Alel	7	13	0,258
	Normal	93	87	
ASN	Polimorfik Alel	9	13	0,041*
	Normal	91	87	
EUR	Polimorfik Alel	5	13	0,975
	Normal	95	87	
CHB	Polimorfik Alel	9	13	0,041*
	Normal	91	87	
CHS	Polimorfik Alel	5	13	0,975
	Normal	95	87	
JPT	Polimorfik Alel	15	13	0,000**
	Normal	85	87	
CEU	Polimorfik Alel	4	13	0,431
	Normal	96	87	
FIN	Polimorfik Alel	7	13	0,258
	Normal	93	87	
GBR	Polimorfik Alel	7	13	0,258
	Normal	93	87	
IBS	Polimorfik Alel	0	13	0,000**
	Normal	100	87	
TSI	Polimorfik Alel	9	13	0,077
	Normal	97	87	

Asya kıtasının alt grupları CHB ve CHS, Çin toplumlarını; JPT Japon ırkını, göstermekte; CEU (Kuzey ve Batı Avrupa), FİN (Finlandiya), GBR (İngiltere ve İskoçya), IBS (İspanya) ve TSI (İtalya) ise Avrupa kıtasının alt gruplarını oluşturmaktadır. Normal olarak ifade edilen alel toplumda yaygın olarak gözlenen aleli göstermektedir.

Çizelge 3.50. MSX1 6C>T Polimorfizminin Türk Normlarının Dünya Kriterleri ile Karşılaştırılması

MSX1 6C>T				
		Dünya Standartları (%)	Türk Kontrol Grubu (%)	p
All	Polimorfik Alel	19	23	0,487
	Normal	81	77	
AFR	Polimorfik Alel	27	23	0,514
	Normal	73	77	
AMR	Polimorfik Alel	17	23	0,289
	Normal	83	77	
ASN	Polimorfik Alel	6	23	0,001**
	Normal	94	77	
EUR	Polimorfik Alel	24	23	0,868
	Normal	76	77	
CHB	Polimorfik Alel	6	23	0,001**
	Normal	94	77	
CHS	Polimorfik Alel	5	23	0,000**
	Normal	95	77	
JPT	Polimorfik Alel	8	23	0,003**
	Normal	92	77	
CEU	Polimorfik Alel	24	23	0,868
	Normal	76	77	
FIN	Polimorfik Alel	22	23	0,866
	Normal	78	77	
GBR	Polimorfik Alel	24	23	0,868
	Normal	76	77	
IBS	Polimorfik Alel	29	23	0,333
	Normal	71	77	
TSI	Polimorfik Alel	27	23	0,514
	Normal	73	77	

Çizelge 3.51. MSX1 6C>T Polimorfizminin Dünya Kriterleri ile Karşılaştırılması

MSX1 6C>T				
		Dünya Standartları (%)	Çalışma Sonucu (%)	p
All	Polimorfik Alel	19	24	0,054
	Normal	81	76	
AFR	Polimorfik Alel	27	24	0,331
	Normal	73	76	
AMR	Polimorfik Alel	17	24	0,005**
	Normal	83	76	
ASN	Polimorfik Alel	6	24	0,000**
	Normal	94	76	
EUR	Polimorfik Alel	24	24	0,975
	Normal	76	76	
CHB	Polimorfik Alel	6	24	0,000**
	Normal	94	76	
CHS	Polimorfik Alel	5	24	0,000**
	Normal	95	76	
JPT	Polimorfik Alel	8	24	0,000**
	Normal	92	76	
CEU	Polimorfik Alel	24	24	0,975
	Normal	76	76	
FIN	Polimorfik Alel	22	24	0,454
	Normal	78	76	
GBR	Polimorfik Alel	24	24	0,975
	Normal	76	76	
IBS	Polimorfik Alel	29	24	0,109
	Normal	71	76	
TSI	Polimorfik Alel	27	24	0,331
	Normal	73	76	

Asya kıtasının alt grupları CHB ve CHS, Çin toplumlarını; JPT Japon ırkını, göstermekte; CEU (Kuzey ve Batı Avrupa), FİN (Finlandiya), GBR (İngiltere veİskoçya), IBS (İspanya) ve TSI (İtalya) ise Avrupa kıtasının alt gruplarını oluşturmaktadır. Normal olarak ifade edilen alel toplumda yaygın olarak gözlenen aleli göstermektedir.

Çizelge 3.52. PAX9 717C>T Polimorfizminin Türk Normlarının Dünya Kriterleri ile Karşılaştırılması

PAX9 717C>T				
		Dünya Standartları (%)	Türk Kontrol Grubu (%)	P
All	Polimorfik Alel	17	15	0,700
	Normal	83	85	
AFR	Polimorfik Alel	1	15	0,000**
	Normal	99	85	
AMR	Polimorfik Alel	12	15	0,680
	Normal	88	85	
ASN	Polimorfik Alel	32	15	0,005**
	Normal	68	85	
EUR	Polimorfik Alel	19	15	0,451
	Normal	81	85	
CHB	Polimorfik Alel	34	15	0,002**
	Normal	66	85	
CHS	Polimorfik Alel	33	15	0,003**
	Normal	67	85	
JPT	Polimorfik Alel	30	15	0,011*
	Normal	70	85	
CEU	Polimorfik Alel	20	15	0,352
	Normal	80	85	
FIN	Polimorfik Alel	18	15	0,568
	Normal	82	85	
GBR	Polimorfik Alel	20	15	0,352
	Normal	80	85	
IBS	Polimorfik Alel	11	15	0,400
	Normal	89	85	
TSI	Polimorfik Alel	21	15	0,269
	Normal	79	85	

Çizelge 3.53. PAX9 717C>T Polimorfizminin Dünya Kriterleri ile Karşılaştırılması

PAX9 717C>T				
		Dünya Standartları (%)	Çalışma Sonucu (%)	p
All	Polimorfik Alel	17	17	0,849
	Normal	83	83	
AFR	Polimorfik Alel	1	17	0,000**
	Normal	99	83	
AMR	Polimorfik Alel	12	17	0,043*
	Normal	88	83	
ASN	Polimorfik Alel	32	17	0,000**
	Normal	68	83	
EUR	Polimorfik Alel	19	17	0,355
	Normal	81	83	
CHB	Polimorfik Alel	34	17	0,000**
	Normal	66	83	
CHS	Polimorfik Alel	33	17	0,000**
	Normal	67	83	
JPT	Polimorfik Alel	30	17	0,000**
	Normal	70	83	
CEU	Polimorfik Alel	20	17	0,204
	Normal	80	83	
FIN	Polimorfik Alel	18	17	0,572
	Normal	82	83	
GBR	Polimorfik Alel	20	17	0,204
	Normal	80	83	
IBS	Polimorfik Alel	11	17	0,010*
	Normal	89	83	
TSI	Polimorfik Alel	21	17	0,108
	Normal	79	83	

Asya kıtasının alt grupları CHB ve CHS, Çin toplumlarını; JPT Japon ırkını, göstermekte; CEU (Kuzey ve Batı Avrupa), FİN (Finlandiya), GBR (İngiltere ve İskoçya), IBS (İspanya) ve TSI (İtalya) ise Avrupa kıtasının alt gruplarını oluşturmaktadır. Normal olarak ifade edilen alel toplumda yaygın olarak gözlenen aleli göstermektedir.

Çizelge 3.54. PAX9 718G>C Polimorfizminin Türk Normlarının Dünya Kriterleri İle Karşılaştırılması

PAX9 718G>C				
		Dünya Standartları (%)	Türk Kontrol Grubu (%)	p
All	Polimorfik Alel	34	41	0,307
	Normal	66	59	
AFR	Polimorfik Alel	23	41	0,006**
	Normal	77	59	
AMR	Polimorfik Alel	33	41	0,241
	Normal	67	59	
ASN	Polimorfik Alel	43	41	0,774
	Normal	57	59	
EUR	Polimorfik Alel	36	41	0,467
	Normal	64	59	
CHB	Polimorfik Alel	39	41	0,773
	Normal	61	59	
CHS	Polimorfik Alel	47	41	0,393
	Normal	54	59	
JPT	Polimorfik Alel	43	41	0,774
	Normal	57	59	
CEU	Polimorfik Alel	38	41	0,664
	Normal	62	59	
FIN	Polimorfik Alel	34	41	0,307
	Normal	66	59	
GBR	Polimorfik Alel	33	41	0,241
	Normal	67	59	
IBS	Polimorfik Alel	36	41	0,467
	Normal	64	59	
TSI	Polimorfik Alel	39	41	0,773
	Normal	61	59	

Çizelge 3.55. PAX9 718G>C Polimorfizminin Dünya Kriterleri ile Karşılaştırılması

PAX9 718G>C				
		Dünya Standartları (%)	Çalışma Sonucu (%)	p
All	Polimorfik Alel	34	33	0,316
	Normal	66	67	
AFR	Polimorfik Alel	23	33	0,000**
	Normal	77	67	
AMR	Polimorfik Alel	33	33	0,187
	Normal	67	67	
ASN	Polimorfik Alel	43	33	0,092
	Normal	57	67	
EUR	Polimorfik Alel	36	33	0,701
	Normal	64	67	
CHB	Polimorfik Alel	39	33	0,604
	Normal	61	67	
CHS	Polimorfik Alel	47	33	0,007**
	Normal	54	67	
JPT	Polimorfik Alel	43	33	0,092
	Normal	57	67	
CEU	Polimorfik Alel	38	33	0,825
	Normal	62	67	
FIN	Polimorfik Alel	34	33	0,316
	Normal	66	67	
GBR	Polimorfik Alel	33	33	0,187
	Normal	67	67	
IBS	Polimorfik Alel	36	33	0,701
	Normal	64	67	
TSI	Polimorfik Alel	39	33	0,604
	Normal	61	67	

Asya kıtasının alt grupları CHB ve CHS, Çin toplumlarını; JPT Japon ırkını, göstermekte; CEU (Kuzey ve Batı Avrupa), FİN (Finlandiya), GBR (İngiltere veİskoçya), IBS (İspanya) ve TSI (İtalya) ise Avrupa kıtasının alt gruplarını oluşturmaktadır. Normal olarak ifade edilen alel toplumda yaygın olarak gözlenen aleli göstermektedir.

4. TARTIŞMA

Konjenital diş eksikliği insanlarda en sık gözlenen dental anomalilerden olması sebebiyle pek çok araştırmaya konu olmuştur. Bu araştırmalarda diş eksikliğinin görülme sıklığı, etken faktörler, birlikte gözlenen diğer dental anomaliler, ilişkili sendromlar veya ailesel kalıtımla ilişkisi konuları araştırılmış, farklı sonuçlar rapor edilmiştir. Bu sonuçlar incelendiğinde araştırılan diğer konuların yanı sıra, *toplumsal farklılığın* da önemli bir parametre olduğu gözlenmiştir.

Genetik bilimi günden güne gelişmektedir. Bu alanda yapılan çalışmalar ile özellikle ailesel geçişli hastalıkların neden-sonuç ilişkileri ve tedavi yöntemleri değerlendirilebilmekte, hatta hastalıklar oluşmadan önlenebilmektedir. Örneğin, p53 geninde görülen mutasyonların sebep olduğu baş-boyun kanserlerinde “insan üzerinde klinik olarak uygulanmasına Çin Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onay verilen ilk gen tedavisi” olan Gencicine adlı ilaç Çin’de kullanılmaya başlanmıştır (Peng, 2005). Gencicine; p53 geni ve bu geni tümörlü hücreye ileten Ad5 (adenovirus serotype 5) adlı bir virüsün bileşiminden oluşmaktadır.

Geçmiş çalışmalara baktığımızda, konjenital diş eksikliğine sahip bireylerin kraniyofasiyal özelliklerinin veya genetik faktörlerin incelendiği birbirinden bağımsız çok sayıda araştırmaya rastlamak mümkündür. Ancak aynı çalışma grubu üzerinde hem kraniyofasiyal özelliklerin, hem de genetik etkilerin bir arada değerlendirildiği bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Bu çalışmadaki amacımız, genetik analizlerini yaptığımız bireylerin kraniyofasiyal özelliklerini de değerlendirerek, muhtemel genetik polimorfizmlerin kraniyofasiyal yapıya nasıl etki ettiklerinin araştırılmasıdır. Bu amaç doğrultusunda, kliniğimizde ortodontik tedavi görmekte olan ve lateral sefalometrik filmleri mevcut bulunan 50 bireyin hem genetik analiz için kan örnekleri alınmış, hem de sefalometrik değerlendirmeleri yapılmıştır. Çalışmamızın genetik ile ilgili olan bölümünü oluşturacak grubun sayısını arttırmak amacıyla kliniğimize başvuran ancak tedaviye ihtiyacı bulunmayan veya henüz tedavi için yaşı uygun olmayan 60 bireyden ise sadece kan örnekleri

alınmıştır. Bu aşamada sadece kan örneği aldığımız bireylere araştırmamız tüm detayları ile anlatılmış, kendilerinden ve/veya ailelerinden aydınlatılmış onam formları alınmıştır (EK 2). Byylelikle araştırmamızın kraniyofasiyal değerlendirme bölümü 50 bireyden, genetik analiz bölümü ise 110 bireyden oluşmuştur.

Özetle çalışmamızın amacı, Türk toplumunda konjenital diş eksikliğine sahip bireylerin kraniyofasiyal özelliklerini değerlendirmek ve kraniyofasiyal ve dental gelişimde rolü olduğu önceki çalışmalarla savunulmuş olan aday genlerden MSX1 ve PAX9'un konjenital diş eksikliğiyle ilişkisini ortaya koymaktır.

Çalışmamızda, diş eksikliğinin görülme sıklığı, cinsiyetin etkisi, birey başına düşen eksik diş miktarları, eksikliğin gözlendiği bölgeler ve tek veya çift taraflı bulunma oranları ana grubumuzu oluşturan 110 birey üzerinde incelenmiştir. Bunun nedeni, görülme sıklığı çalışmaları için örneklem büyüklüğünün mümkün oldukça büyük olması gerekliliğidir. Çalışmaya dâhil edilen birey sayısı arttıkça çıkan sonuçların güvenilirliğinin artış gösterdiği pek çok çalışmada belirtilmektedir (Pearce, 2004).

Çalışmamıza dahil olan 110 bireyde toplam 236 dişin konjenital olarak eksik olduğu kaydedilmiştir. Birey başına düşen eksik diş miktarı ise tüm grupta 2.14 iken, kızlarda 1.92, erkeklerde 2.68 olarak bulunmuştur (izelge 3.7.). Güngör (2009), 154 birey üzerinde yaptığı tez çalışmasında birey başına 4.28, kızlarda 4.05, erkeklerde ise 4.71 diş eksikliği gözlemiştir. Işman (2009), ise 200 birey üzerinde yaptığı çalışmada bu miktarı birey başına 3.91, kızlarda 3.82, erkeklerde ise 4.05 olarak bulmuştur. Bizim alışmamızda daha düşük değerlerin gözlenmesinin nedeni çalışmaya sadece 1-6 adet diş eksikliği bulunan hastaların dahil edilmesi olabilir.

Çalışmamıza, 6 dişten az diş eksikliğine sahip bireyleri dahil edilmiştir. Bunun sebebi 6 dişten fazla sayıda diş eksikliğinin ağırlıklı olarak sendromlar ile ilişkili olabileceğinin bildirilmiş olmasıdır (Gorlin, 1990). Ayrıca, dental terminolojiye baktığımızda 6'ya kadar olan diş eksiklikleri HİPODONTİ, 6'dan fazla olan diş eksiklikleri ise OLİGODONTİ olarak tanımlanmaktadır (Arte, 2001). Çalışma

grubumuz oluşturulurken, hasta ve ebeveynden alınan anamneze dayanarak, sendrom bulunma riski olan bireyleri çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Konjenital diş eksikliği görülme sıklığını cinsiyetler arası değerlendirdiğimizde, çalışmaya dahil ettiğimiz 110 konjenital diş eksikliği hastasının %70.90'unu kızlar, %29.01'ini ise erkekler oluşturmaktadır. Topkara ve Sarı (2011), 2761 Türk birey üzerinden yürüttükleri çalışmalarında, bizim çalışmamızla uyumlu olarak konjenital diş eksikliğinin görülme sıklığının kız bireylerde (%7.63), erkek bireylerden (%5.44) daha fazla olduğunu belirtmişlerdir.

Altuğ-Ataç ve Erdem (2007)'in çalışmasında da kızlarda dental anomali görülme sıklığının daha fazla olduğu belirtilmiştir. Burada gözardı edilmemesi gereken husus ortodonti kliniklerine tedavi amacıyla başvuran kız bireylerin sayı olarak daha fazla olduğudur (Krey ve Hirsch, 2011). Wittington ve Durward (1996) ise 1680 birey üzerinde yürüttükleri çalışmada bu oranı erkeklerde daha yüksek bulmuştur. Lynham (1990) ve Rolling ve Poulsen (2009), ise kız ve erkeklerde konjenital diş eksikliği prevalansında fark olmadığını bildirmişlerdir. Bu konuda da toplumsal farkındalık ve öncelikler önem kazanmaktadır.

Çalışmamızda, en fazla sayıda diş eksikliği sağ üst lateral kesici dişlerde bulunmuş, bu dişleri sırayla sol üst lateral, sol alt 2. premolar ve sağ alt 2. premolar dişler takip etmiştir. Altuğ-Ataç ve Erdem (2007) ve İşman (2009)'ın çalışmalarında da bizim çalışmamıza benzer olarak en sık üst lateral kesici diş eksikliğine rastlanmış ve bunu alt 2. premolar dişler takip etmiştir.

Tavajohi-Kermani ve ark. (2002)'nin beyaz ırk üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında, 3. molarlar %28.8, maksiller 3. molarlar %23.4, mandibular 2. premolarlar %12.4, maksiller lateral kesiciler %11.5 ve maksiller 2. premolarlar %5.8 oranında eksik bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları, 3. molar dişlere ait bulgular göz ardı edilirse, bizim bulgularımız ile farklılık göstermektedir. Polder ve ark. (2004)'nin yaptığı meta analiz çalışmasının sonuçlarına göre de yine en sık

eksikliği görülen dişler mandibular 2. premolarlardır ve bu dişleri maksiller lateral keserler ve maksiller 2. premolarlar takip etmektedir.

Çalışmamızda, 1. molar dişler eksikliğine en az rastlanılan dişlerdir. Ogaard ve Krogstad (1995) ve İşman (2009)'da yaptıkları çalışmalarla bizim çalışmamızla uyumlu olarak, eksikliği en az görülen dişlerin üst 1. molarlar olduğunu bildirmişlerdir. Rasmussen (1999) ise eksikliği en az görülen dişin maksiller santral kesici diş olduğunu rapor etmiştir.

Sonuç olarak hangi dişlerin eksikliğine daha sık, hangilerinin daha fazla rastlandığı da toplumlar arasında değişiklik gösterebilmektedir. Örnek olarak, Türk toplumunda maksiller lateral dişlerin eksikliğinin öne çıkması genetik yakınlıkla ilişkilendirilebileceği gibi, Türk bireylerin ön dişlerini ilgilien sorunlara karşı daha duyarlı olması ile de açıklanabilir. Yine gelişmiş ülkelerdeki sağlık sigortaları ile ilişkili zorunlu diş hekimi muayeneleri ile de tüm bölgelerdeki diş eksikliklerinin kayda geçiyor olması, bu ülkelerde yapılan görülme sıklığı çalışmalarının sonuçlarını bizim ülkemizden farklı kılabilmektedir.

Tek taraflı üst lateral dişin eksik olduğu 4 bireyde simetrik lateral dişte morfolojik bozukluk bulunduğu ve kronların kama şeklinde (peg shape) olduğu görülmüştür. Bu dişlerden 3 tanesinin sol tarafta, 1 tanesinin ise sağ tarafta bulunduğu görülmüştür. Altuğ-Ataç ve Erdem (2007), çalışmalarında Türk toplumunda kama şekilli laterallerin en sık görülen 2. dental anomali olduğunu belirtmişlerdir.

Hua ve ark. (2013), yaptıkları meta analiz çalışmasında kama şekilli maksiller daimi lateral keserlerin sarı ırkta siyah ve beyaz ırktan, kadınlarda erkeklerden ve ortodonti hastalarında genel popülasyondan daha sık görüldüğünü vurgulamışlardır. Maksiller lateral kesici dişin eksik olduğu bireylerin %55'inde simetrik tarafta kama şekilli bir lateral olduğunu rapor etmişlerdir. Aynı araştırmacılar, kama laterallerin tek veya çift taraflı görülme sıklığının aynı olduğunu, sol maksiller lateral kesici dişlerin sağa göre kama şekilli görülme sıklığının 2 kat daha fazla olduğunu söylemişlerdir.

Yapılan çalışmalarda atipik formdaki lateral dişlerin, maksiller lateral kesicilerin eksikliğine neden olan aynı genetik mekanizma ile oluştuğu ve hipodonti fenotipinin daha hafif bir formu olduğu belirtilmiştir (Alvesalo ve Portin, 1969; Granat ve Chapelle, 1988).

Hua ve ark. (2013)'da yaptıkları meta analiz çalışmasından atipik formdaki maksiller lateral kesici dişlerin sol tarafta, sağ taraftan daha sıklıkla izleniyor olmasını Gundlach ve Maus (2006) ve Zhou ve ark. (2006) yıllarında dudak damak yarıklarının hangi tarafta daha sık görüldüğü ile ilgili çalışmalarını referans alarak kama lateraller ile **dudak damak yarıklarının** benzer genetik mekanizmaya sahip olabileceklerini öne sürmüştür. Bu hipotezin daha ileri genetik çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini de savunmuşlardır.

Çalışmamızda, çift taraflı eksiklik görülme sıklığı daha fazla bulunmuştur. Çift taraflı diş eksikliği en çok maksiller lateral dişlerde gözlenmiştir. Bu durum cinsiyetler arasında farklı bulunmamıştır (Çizelge 3.16.). Polder ve ark. (2004)'nın çalışmasında da çift taraflı diş eksikliğinin daha sık görüldüğü belirtilmiş, ancak maksiller lateral kesici dişin tek taraflı eksik olarak görülme sıklığının çift taraflıdan daha fazla olduğu da çalışmanın sonuçları arasında yer almıştır.

Yaptığımız çalışmada sağ ve sol yarım çenelerde konjenital diş eksikliği görülme miktarları benzer bulunmuşsa da, kız bireylerde sağ tarafta diş eksikliği görülme yüzdesi daha fazla bulunmuştur (Çizelge 3.19). Göyenç (Fbulunmak1990), İşman (2009) ve Güngör (2009) diş eksikliğinin çok az bir farkla sağ yarım çenelerde daha fazla görüldüğünü belirtmişler, fakat bu farkın anlamlı olmadığını söylemişlerdir. Bizim bulgumuzda da oranlar birbirine çok yakın olduğu için çenelerin sağ ve sol bölgelerinde konjenital diş eksikliğinin görülme sıklığı arasında fark olmadığı söylenebilir.

Çalışmamızda, maksilla ve mandibula ayrı ayrı değerlendirildiğinde, maksillada konjenital diş eksikliği görülme oranı %55.08'dir. Polder ve ark. (2004) yaptıkları

çalışmada her iki çenede de benzer oranda diş eksikliği gözleendiğini belirtirken, farklılığın dişin tipine göre değişiklik gösterebileceğini söylemişlerdir.

4.1. Kraniofasial Özelliklerin Değerlendirilmesi

Konjenital diş eksikliğinin kraniofasial yapıya etkisinin olup olmadığı pek çok çalışmaya konu olmuştur. Çalışmaların sonuçları arasındaki farklılık çalışmaların yapıldığı ülkenin etnik kökenine, eksik diş sayısına ve oluşumun genetik temelinin olup olmamasına bağlanmıştır (Ben-Bassat ve Brin, 2003; Chan ve ark., 2009).

4.1.1. Kraniyel Kaide ve İlişkili Ölçümler

Woodworth ve ark. (1985), Endo ve ark. (2004) ve Endo ve ark.(2006) çalışmalarında konjenital diş eksikliği gruplarında ön kafa kaidesi uzunluğunun azaldığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise ön ve arka kafa kaidesi boyutlarını gösteren **S-N**, **S-Ba** ve **N-Ba** ölçümlerinde hipodonti ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Göyenc (1993), Tavajohi-Kermani ve ark. (2002)'nin yaptıkları çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Kafa kaidesi uzunluklarında anlamlı azalma bulan çalışmalarda maksiller gelişimin de yetersiz olduğu savunulmuştur (Woodworth ve ark.,1985; Endo ve ark.,2004; Endo ve ark., 2006). Özellikle posterior bölgedeki diş eksiklikleri sebebiyle maksiller tüber bölgesinin yeterli gelişemediği söylenmiştir. Kraniofasial yapıların birbirleriyle etkileşimi şüphe götürmemektedir. Yukarıda bahsedilen çalışmalarda posterior bölgedeki eksik dişler maksiller 1. ve 2. premolar dişler olup, tüber bölgesindeki yetersiz gelişim kafa kaidesini de etkilemiştir. Bizim çalışma grubumuzda ise ağırlıklı olarak üst lateral kesici dişler ve alt 2. premolar dişler eksiktir. Bu sebeple bizim çalışma grubumuzda tüber bölgesinin ve dolayısıyla kafa kaidesinin etkilenmemiş olması mümkündür. **S-PNS** ölçümünde, hipodonti ve kontrol grupları arasında hipodonti grubunda daha yüksek olmak üzere istatistik olarak anlamlı fark bulunması yine bizim grubumuzda maksiller posterior bölgede

diş eksikliği olmamasının bir sonucu olarak yorumlanabilir (Hipodonti Grubu: 55.02 mm, Kontrol Grubu: 48.31mm; $p<0.05$). **ANS-PNS** boyutunda da yine gruplar arasında fark olmaması bahsettiğimiz bulguları destekler niteliktedir. Bu bulgular ışığında, çalışmamızın sonucuna bağlı olarak “hipodonti vakalarında kafa kaidesi etkilenmemektedir” şeklinde bir sonuca varmak doğru değildir. Bu parametrelerin daha sağlıklı değerlendirilebilmesi için maksiller posterior bölgede diş eksiklikleri bulunan bireyler üzerinde daha geniş bir çalışma yapılmasında fayda vardır.

Yine kafa kaidesi ölçüleriyle benzer şekilde **S-Ar** ve **S-Cd** boyutlarında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir.

Kafa kaidesi ile ilişkili açısız ölçümlerde de benzer sonuçlar izlenmiştir. **SN/PP**, **NSAr**, **SArGo** ve **NSBa** açıları incelendiğinde konjenital diş eksikliği grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu bulgular Lisson ve Scholtes (2005) ve Acharya ve ark. (2010) çalışmalarıyla benzerlik göstermektedir.

Özetle, kraniyel boyutlar ve açılar maksiller kesici dişlerin ve mandibuler premolar dişlerin eksikliğinden anlamlı düzeyde etkilenmemektedir.

4.1.2. İskeletsel Maloklüzyon ve Maksillomandibuler Ölçümler

Maksiller lateral keserlerin konjenital eksikliği bulunan bireylerde kraniyofasiyal ilişkinin incelendiği bir çalışmada kısa maksiller ve mandibular boyutlar, öne mandibular rotasyona yatkınlık, kısa üst ve alt yüz yükseklikleri bulunduğu belirtilmiştir (Woodworth ve ark., 1985).

Bondarets ve McDonald (2000), Bondarets ve ark. (2002) ise sadece ağır hipodonti olgularında maksilla ve mandibulanın iskeletsel gelişiminin etkilendiğini söylemişlerdir.

Çalışmamıza dâhil edilen konjenital diş eksikliğine sahip 50 birey ANB açılarına göre iskeletsel olarak sınıflandırıldığında 19 bireyin Sınıf I (%38 oranında), 17 birey Sınıf II (%34 oranında), 14 birey ise Sınıf III (%28 oranında) ilişkiye sahip olduğu bulunmuştur. Sonuçlar değerlendirildiğinde, Sınıf I iskeletsel yapıya sahip olma oranının daha yüksek olduğu izlenmektedir.

Güngör (2009), yapmış olduğu tez çalışmasında bizim bulgularımıza benzer şekilde konjenital diş eksikliğine sahip bireylerin büyük çoğunluğunda iskeletsel Sınıf I yapının gözlendiğini belirtmiştir. Ancak Güngör (2009)'ün çalışmasında, ikinci sırada Sınıf III yapıya sahip bireyler yer almış, Sınıf II bireyler takip etmiştir. Bu farklılık Güngör (2009)'ün çalışmasına 6 veya daha fazla diş eksikliğine sahip olan bireylerin dâhil edilmiş olması ile açıklanabilir. Nitekim yapılan çalışmalarda eksik diş sayısı miktarı arttıkça retrognatik maksilla ve Sınıf III iskeletsel ilişkiye eğilimin artış gösterdiği belirtilmiştir (Nodal ve ark., 1994; Øgaard ve Krogstad, 1995; Chan ve ark., 2009).

Yaptığımız çalışmada **SNA** ölçüm değerleri bakımından hipodonti grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu bulgu, Dermaut ve ark. (1986), Yüksel ve Üçem (1997), Chung ve ark. (2000), Lisson ve Scholtes (2005), Endo ve ark. (2006), Chan ve ark. (2009)'nın bulgularıyla benzerlik taşımaktadır.

Wisth ve ark. (1974), Woodworth ve ark. (1985), Göyenc (1993), Ogaard ve Krogstad (1995), Ben-Bassat ve Brin (2003), Kreczi ve ark. (2011)'nin çalışmalarında ise SNA açısının daha küçük yani maksillanın retrognatik olduğu belirtilmiştir. Bu farklılık eksik olan diş sayısı ve eksikliğin olduğu bölge ile ilişkilendirilmiştir. Acharya ve ark. (2010) çalışmalarında eksik diş sayısı arttıkça SNA açısının da azaldığını belirtmişlerdir, Göyenc (1993) ise eksiklik anterior bölgeye yaklaştıkça SNA açısında azalma görüldüğünü vurgulamıştır. Çalışmamızda, hipodonti ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık gözlenmemesinin sebebi çalışmaya dâhil edilen bireylerin en fazla 6 diş eksikliğine sahip olmaları ile açıklanabilir.

Özellikle maksiller lateral dişlerin eksik olduğu bireylerde beklenen bulgu maksillanın geride konumlanması şeklindedir (Endo ve ark. 2004). Wisth ve ark. (1974), Woodworth ve ark. (1985), Tavajohi-Kermani ve ark. (2002), Endo ve ark. (2004) ve Endo ve ark. (2006) yaptıkları çalışmalarında konjenital diş eksikliğine sahip bireylerde azalmış maksiller boyutların olduğunu söylemişlerdir. Tavajohi-Kermani ve ark. (2002), çalışmasında ANS-PNS ölçümleri ile maksillada diş agenezisi bulunan grup arasında negatif korelasyon olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada azalmış maksiller boyutlarla, maksilladaki konjenital diş eksikliği ilişkilendirilmiştir. Göyenc (1993), yaptığı çalışmaya dâhil ettiği bireyleri 3 grup altında toplamıştır. İlk grupta konjenital diş eksikliği olmayan, 2. grupta 4 veya daha fazla diş eksikliğine sahip olan, 3. grupta ise üst yan keserleri bilateral olarak eksik bireyler bulunmaktadır. Birinci ve 2. gruplar karşılaştırıldığında ANS-PNS boyutu 2. grupta; 1. ve 3. gruplar karşılaştırıldığında ise 3. grupta önemli derecede küçük olarak bulunmuştur. Bu bulgu konjenital diş eksikliğine sahip bireylerde üst çenenin sagittal yön boyutunda bir küçülmenin varlığı şeklinde yorumlanmıştır.

Bizim çalışma grubumuzu da ağırlıklı olarak maksiller lateral eksikliği bulunan bireyler oluşturmasına rağmen, maksillanın konumu kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. Çalışmamızda hipodonti grubuna dâhil olan bireylerin üst kesici dişlerinin, kontrol grubuna göre daha geride konumlandığı izlenmektedir (U1/NA ve U1/PP). Üst kesici dişlerin sefalometrik olarak geride konumlanması ile A noktasının ileri yönde yer değiştirdiği bilinmektedir. Hipodonti grubunda **Cd-A** ölçümündeki istatistik olarak anlamlı olmayan artış kesici konumlarındaki bu farklılık ile açıklanabilir. Dolayısıyla, çalışmamıza ait sonuçlar hipodontiye sahip bireylerde maksillanın konumunda kontrol grubuna göre fark olduğunu göstermediği gibi, olmadığını da göstermemektedir. Bu konunun araştırılması için sadece maksiller lateral kesici diş eksikliğine sahip daha geniş bir çalışma grubuna ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda **SNB** açısı hipodonti grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Yüksel ve Üçem (1997), Chung ve ark. (2000), Tavajohi-Kermani ve ark. (2002), Chan ve ark. (2009), Güngör (2009)'de yaptıkları çalışmalarda bizim

bulgumuza benzer olarak SNB açısında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamışlardır.

Acharya ve ark. (2010) eksik diş sayısı arttıkça SNB açısının da azaldığını belirtmişlerdir. Aynı çalışmada SNA açısındaki azalmanın SNB açısındaki azalmadan daha fazla olduğu yani konjenital diş eksikliğinin maksilla üzerine daha fazla etkili olduğu belirtilmiş fakat bu durumun ağır hipodonti olgularında gözlemlendiği de eklenmiştir. Roald ve ark. (1982) ve Bondarets ve ark. (2002) ise yaptıkları çalışmalarda SNB açısında artış gözlemlemişlerdir. Endo ve ark. (2004)'da yapmış oldukları çalışmada hipodonti vakalarında mandibulanın daha prognatik olduğunu rapor etmişler ve bu bulguyu eksik diş sayısına ve eksiklik olan bölgeye bağlı olarak oklüzal desteğini kaybeden mandibulanın otorotasyonu ile ilişkilendirmişlerdir. Çalışmamıza dâhil olan bireylerden sadece 2 tanesinde 6 diş, 2 tanesinde 5 ve 1 tanesinde de 4 diş eksiktir.

Çalışmamızda, her ne kadar SNB açısında gruplar arasında anlamlı bir farklılık kaydedilmemişse de, mandibulanın hipodonti grubunda anterior rotasyon eğilimi gösterdiği izlenmiştir. Bu bulgu ilerleyen bölümlerde daha detaylı tartışılacaktır. Ayrıca SNB açısının SNA açısına benzer şekilde diş hareketlerinden etkilenebileceği düşüncesi ile **SNMe** açısı da ölçülmüş ve bu açının hipodonti grubunda daha büyük olduğu izlenmiştir (Hipodonti Grubu: 77.58°, Kontrol Grubu: 76.07°; $p < 0.05$). Nodal ve ark. (1994) ve Lisson ve Scholtes (2005) yaptıkları çalışmalarda SNB açısına alternatif olarak **SNPg** (Sella-Nasion-Pogonion açısı) parametresini kullanmışlar, bizim çalışmamıza benzer sonuçlar elde etmişler ve bu durumu çene ucunun anterior pozisyonda yerleşimli olması şeklinde açıklamışlardır.

Çalışmamızda, mandibulanın efektif uzunluğunu gösteren **Cd-Pg** boyutu da konjenital diş eksikliği grubunda kontrol grubuna göre istatistik olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Hipodonti Grubu: 116.43 mm, Kontrol Grubu: 113.50 mm; $p < 0.05$). Birçok araştırmacı mandibular uzunluk açısından gruplar arasında fark olmadığını belirtmiştir (Roald ve ark., 1982; Nodal ve ark., 1994; Chung ve ark., 2000).

Cd-Go boyutu, mandibuler ramusun uzunluğu olup yaptığımız çalışmada istatistiksel olarak konjenital diş eksikliği grubunun değerleri, kontrol grubu değerlerine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Göyenci (1993), Tavajohi-Kermani (2003) ve Endo (2006)'nun çalışmasında kondilion noktası yerine artikülar noktası esas alınmış ve konjenital diş eksikliği grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Mandibulanın konumuna ve efektif uzunluğuna bağlı tüm bulgular değerlendirildiğinde hipodonti grubundaki bireylerde mandibulanın az da olsa ileride konumlandığı ve çene ucunun daha belirgin olduğu söylenebilir.

SNA ve SNB açılarıyla benzer şekilde **ANB** açısı ve **Wits** değerinde de hipodonti ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Konjenital diş eksikliğine sahip bireylerle normal popülasyon arasında ANB açısında farklılık bulunmadığını bildiren araştırmacıların görüşleriyle bulgumuz benzerdir (Yüksel ve Üçem, 1997; Tavajohi-Kermani ve ark., 2002; Ben-Bassat ve Brin, 2003; Güngör, 2009).

Ogaard ve Krogstad (1995), Chung ve ark. (2000), Chan ve ark. (2009), Ben Bassat ve Brin (2009), ise ANB açısında konjenital diş eksikliğinde azalma gözlendiğini belirtmiş; Bondarets ve ark. (2002) ve Chan ve ark. (2008) da buna ilave olarak iskeletsel sınıf III ilişkiye eğilim olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmalar arasındaki bu farklılık yine eksik diş sayısı ile ilişkilendirilebilir.

Konjenital maksiller lateral diş eksikliği ile dudak damak yarıklarının oluşma mekanizmasında ortak genlerin bulunması sebebiyle, ilişkili olduklarını düşündüğümüz çalışmamızda, dudak damak yarıklı bireylerde, normal bireylerden daha geride konumlanmış olan maksilla ve mandibulanın hipodonti vakalarında da gözlenebileceği düşüncesindeydik (Abuhijleh, 2005). Ancak çalışmamızın kraniofasial bulguları maksilla ve mandibulanın normal boyut ve konumda olduğunu ortaya koymaktadır.

4.1.3. Dik Yön Ölçümleri

Konjenital olarak eksik dişleri bulunan bireyler üzerinde yapılan çalışmaların hemen hepsinde mandibulanın anterior rotasyon eğilimi gösterdiği, ön yüz boyutlarının azaldığı rapor edilmiştir (Woodworth ve ark.,1985; Endo ve ark., 2004). Bunun sebebi olarak Endo ve ark. (2004) kaybolan oklüzal rehberliğini göstermiştir. Benzer bir yaklaşımla, Ülgen (2005), premolar çekimi ile tedavi edilen bireylerde molar dişlerin mesiale hareketi ile maksilla ve mandibula arasındaki açının daraldığını ve dik yön boyutlarının azaldığını savunmuştur. Güngör (2009) ise konjenital diş eksikliği bulunan bireylerde total ön yüz yüksekliğinin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde kısa olduğunu göstermiş, bu durumu diş gelişiminin olmamasıyla birlikte alveolar gelişimin indüklenmemesi ve geri kalması sonucu dikey boyutun azalması ile ilişkilendirmiştir. Güngör (2009) aynı çalışmada sadece 2 diş eksik bir hastanın bile ön ve arka yüz yüksekliklerinin normalden kısa olması, etken faktörün sadece alveolar gelişim olmayabileceğini, genetik bir mekanizmanın da rolünün olduğu şeklinde yorumlamıştır. Yine Sarnas ve Rune (1983), Woodworth ve ark. (1985), Nodal (1994), Ogaard ve Krogstad (1995), Bondarets ve McDonald (2000)'da yaptıkları çalışmalarda hipodonti vakalarında mandibular düzlem açısının azaldığını bulmuşlardır. Bunun nedenini konjenital diş eksikliği nedeniyle oklüzal desteğin kaybolmasına, alveolar gelişimin yetersizliğine ve dişlerin mesializasyonu nedeniyle mandibulanın otorotasyonuna bağlanmışlardır.

Bizim çalışmamızda da, yukarıda özetlenen tüm çalışmalara benzer şekilde mandibular düzlem arasındaki açısında (**SN/GoGn**) konjenital diş eksikliği bulunan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük değerler gözlenmiştir (Hipodonti Grubu: 31.10°, Kontrol Grubu: 32.88°; $p<0.05$). Palatal düzlem-mandibular düzlem arasındaki açının (**PP/MP**) da istatistik olarak anlamlı düzeyde olmasa da hipodonti grubunda azaldığı izlenmektedir (Hipodonti Grubu: 25.87°, Kontrol Grubu: 26.94°). Chung ve ark. (2000) ve Tavajohi-Kermani ve ark. (2002) yaptıkları çalışmalarında PP/MP açısında fark bulmazken, Acharya ve ark. (2010) eksik diş sayısı arttıkça maksillomandibular plan açısının azaldığını söylemişlerdir. Yine de çalışmamızda hipodonti grubuna dâhil olan bireyler arasında

SN/GoGn açısının minimum değerinin 12.85°, maksimum değerinin ise 40.17° olduğu göz ardı edilmemelidir (Çizelge 5.3).

Arka yüz yüksekliğini gösteren **S-Go** boyutu, istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermektedir (Hipodonti Grubu: 79.67 mm, Kontrol Grubu: 76.90 mm; $p<0.05$). Konjenital diş eksikliği bulunan grupta bu boyut, kontrol grubuna göre daha yüksektir. Yüksel ve Üçem (1997) ve Endo ve ark. (2006) yaptıkları çalışmalarda S-Go boyutunun konjenital diş eksikliği grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediğini vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızda bu boyutun konjenital diş eksikliği grubu lehine artmış olması, bireylerin gösterdiği horizontal büyüme paterninin bir göstergesi olabilir. **Cd-Go** boyutu da konjenital diş eksikliğine sahip grupta kontrol grubuna göre istatistik olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu ölçümün yüksek olması da horizontal büyüme paterninin bir diğer göstergesidir. Göyenç (1993), Tavajohi-Kermani (2003) ve Endo (2006)'nun çalışmasında kondilion noktası yerine artikülare noktası esas alınmış ve konjenital diş eksikliği grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Mandibuler düzlem (SN/GoGn) ve maksillomandibuler düzlem (PP/MP) açılarındaki azalma, **S-Go/N-Me (Jarabak)** oranındaki istatistik olarak anlamlı düzeydeki artış diş eksikliği bulunan bireylerin horizontal büyüme eğiliminde olduklarının göstergeleridir.

Yine arka yüz boyutlarındaki artışa rağmen gruplar arasında ön yüz boyutlarında istatistik olarak anlamlı fark olmaması (**N-ANS, ANS-Me, N-Me**) horizontal büyüme paterni yorumumuzu güçlendirmektedir. Bu bulgular Ogaard ve Krogstad (1995), Tavajohi-Kermani ve ark. (2002), Ben-Bassat ve Brin (2003)'in bulgularıyla benzerlik taşımaktadır. Yapılan diğer bir grup çalışmada da hipodonti olgularında anterior büyüme rotasyonu gözlemlendiği belirtilmiştir (Sarnas ve Rune, 1983; Ogaard ve Krogstad, 1995; Acharya ve ark., 2010).

4.1.4. Dişsel Ölçümler

Çalışmamızda dişsel ölçümleri genel olarak değerlendirdiğimizde hem üst, hem de alt kesici dişlerin konjenital diş eksiliği bulunan grupta, kontrol grubuna göre daha geride konumlandığı izlenmektedir (U1/PP; U1/NA; L1/MP; L1/NB; U1/L1). Bu parametrelerin hepsinde değişiklik izlenmesine rağmen özellikle keserlerarası açıdaki (U1/L1) artış ve alt kesici dişin NB düzlem ile yaptığı açıdaki (L1/NB) azalma istatistik olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Çalışmamızda üst kesici dişin hareketini gösteren **U1/PP** açısında hipodonti grubunda azalma izlenmiş, ancak bu azalma gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yüksel ve Üçem (1997) ve Chan ve ark. (2009) ise yaptıkları çalışmalarda bu parametrede konjenital diş eksikliği bulunan grupla kontrol grubu arasındaki farkı istatistik olarak anlamlı bulurken, Chung ve ark. (2000) keser inklınasyonlarının çok hafif azaldığını fakat normal sınırlar içerisinde bulunduğunu belirtmişlerdir.

Göyenc (1993), U1/PD (U1/Palatal Düzlem) ölçümlerinde 4 veya daha fazla diş eksikliği olan grupta maksiller lateral kesicileri eksik olan gruba göre daha küçük değerler elde edilmesini, çok sayıda diş eksikliği bulunan bireylerde üst keserler retrüzivdir şeklinde yorumlamıştır.

U1/NA açısı değerlendirildiğinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu bulgunun ortaya çıkmasının sebebi çalışmaya dâhil edilen bireylerdeki konjenital diş eksikliği sayısının 1-6 arasında sınırlı kalması olabilir. Aynı yorum U1/PP açısı için de yapılabilir. Ogaard ve Krogstad (1995), Endo ve ark. (2004) ve Endo ve ark. (2006), çalışmalarında normal popülasyona göre hipodonti olgularında daha retrüziv üst keserler bulunduğunu belirtmişlerdir.

Yüksel ve Üçem (1997), çalışmalarında üst keserin SN ve NA doğrularına göre daha protrüziv olduğunu belirtmişlerdir. Bu durumu bilateral posterior diş agenezisi

grubunda maksillanın protrüziv pozisyonuyla ilişkilendirirken; anterior diş agenezisi bulunan grupta, dilin yayılabileceği alanın artmasıyla dişlere uygulanan basıncın artması şeklinde açıklamışlardır. Roald ve ark. (1982)'da benzer şekilde çalışmalarında hi podonti grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan keser protrüzyonu göstermişlerdir.

Çalışmamızda **L1/MP (IMPA)** açısı değerlendirildiğinde konjenital diş eksikliği grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma mevcuttur. Benzer şekilde Güngör (2006) de IMPA açısının diş eksikliği bulunan bireylerde daha düşük değerlere sahip olduğunu, fakat bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtmiştir. Ben-Bassat ve Brin (2009) ve Chan ve ark. (2009) ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığını savunmuşlardır. Bondarets ve McDonald (2000), ise hi podonti olgularında keser retrüzyonu gözlenebileceğini ve bu durumun artmış dudak basıncından kaynaklanmış olabileceğini savunmuşlardır.

L1/NB açısı değerlendirildiğinde konjenital diş eksikliği bulunan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük değerler gözlenmiştir (Hi podonti Grubu: 23.49°, Kontrol Grubu: 26.65°; $p < 0.05$). Ogaard ve Krogstad (1995), Endo ve ark. (2004), Lisson ve Scholtes (2005), Endo ve ark. (2006), Güngör (2009) benzer bulguları elde etmişler ve bu durumun diş eksikliğinin artışıyla arttığını söylemişlerdir. Yazarlar bu durumu değişen dil dudak basıncıyla ilişkilendirmiş, anterior diş agenezi sonucu azalmış lingual destek nedeniyle keser dişlerde retroklinasyon gözlendiğini belirtmişlerdir. Aynı zamanda maksiller lateral diş eksikliği sonucu ortaya çıkan mandibular prognatizmi kompanze etmek için alt keserlerde retroklinasyon gözlenebileceğini vurgulamışlardır. Sarnas ve Rune (1983) ve Yüksel ve Üçem (1997) ise dudak konumunun değişmediği yönünde görüş bildirmiştir.

Göyenç (1993) ve Yüksel ve Üçem (1997) ise konjenital diş eksikliği grubu ile kontrol grubu arasında keser konumu açısından anlamlı farklılık olmadığını göstermişlerdir.

U1/L1 açısı değerlendirildiğinde konjenital diş eksikliği bulunan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek değerler gözlenmiştir (Hipodonti Grubu: 134.16°, Kontrol Grubu: 128.50°; $p<0.05$). Yani konjenital diş eksikliği grubunda keserler arası açı artmıştır. Bu bulgu maksiller ve mandibuler kesici dişlerde gözlenen retroklinasyon düşünüldüğünde beklenen bir sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bazı yazarlar keserler arası açının arttığını bildirirken (Ben-Bassat ve Brin, 2003; Lisson ve Scholtes, 2005; Endo ve ark., 2006; Krezci ve ark. 2011), bazıları konjenital diş eksikliğine sahip bireylerle kontrol grubu arasında keserler arası açı yönünden anlamlı farklılık olmadığını belirtmişlerdir (Roald ve ark, 1982; Dermaut ve ark., 1986; Chung ve ark., 2000; Endo ve ark., 2007).

Yüksel ve Üçem (1997)'in çalışmasında her ne kadar keser konumları açısından anlamlı fark gözlenmemiş olsa da çalışmada kesici dişlerin her iki çenede de protrüzyona eğilimli olduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızda **Overjet** değeri normal sınırlar içerisinde bulunup, konjenital diş eksikliği bulunan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük değerler gözlenmiştir (Hipodonti Grubu: 2.16 mm, Kontrol Grubu: 3.62 mm; $p<0.05$). Hipodonti grubunda her iki çenede de keser dişlerin daha retrüziv konumda buldukları düşünüldüğünde overjet değerinin azalmış olması beklenen bir sonuçtur.

Krezci ve ark. (2011), çalışmalarında overjet değerinin normal sınırlar içerisinde bulunduğunu fakat hipodonti grubunda az miktarda artış olduğunu belirtmişlerdir. Üst çenesinde konjenital diş eksikliği bulunan bireylerde normal overjet gözlenirken, alt çenesinde eksiklik bulunanlarda belirgin olarak artmış değerler bulunmuştur. Bu durum alt çenesinde konjenital diş eksikliği bulunan grupta daha retrognatik mandibula varlığına bağlanmıştır.

Chung ve ark (2000), Chan ve ark (2009)'da overjet miktarlarının normal sınırlar içerisinde bulunduğunu söylemişlerdir.

Overbite değeri normal sınırlar içerisinde bulunup, konjenital diş eksikliği bulunan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek değerler gözlenmiştir (Hipodonti Grubu: 2.34mm, Kontrol Grubu: 1.40mm; $p<0.05$). Overbite miktarlarındaki artış kesici dişlerdeki retroklinasyon sebebiyle oluşmuş olabileceği gibi, dik yön boyutlarındaki azalmanın etkisiyle de ortaya çıkmış olabileceği söylenebilir.

Dermaut (1986) ve Krezci ve ark. (2011), yaptıkları çalışmalarında hipodontiye sahip bireylerde derin kapanışın sıklıkla gözlendiğini bildirirken; Chung ve ark. (2000) ve Chan ve ark. (2009) ise overbite ölçümlerinin normal sınırlar içerisinde bulunduğunu belirtmişlerdir.

4.2. MSX1 ve PAX9 Genlerindeki Polimorfizmlerin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda, giriş bölümünde detaylı bir şekilde özetlediğimiz gibi, konjenital diş eksikliğinde en önemli aday genlerden olan MSX1 ve PAX9 genlerinin ülkemizdeki etkilerinin araştırılmasına karar verilmiştir. MSX1 geni kraniofasiyal gelişimden sorumlu en önemli genlerden biridir (Vastardis ve ark., 1996). PAX9 geni de yine konjenital diş eksikliklerinde, özellikle de posterior bölgedeki diş eksikliklerinde etkili olduğu bilinen genlerden biridir (Miletich ve Sharpe, 2003). Çeşitli ülkelerde yapılan çok sayıdaki çalışmada bu iki genin diş eksikliği üzerine etkili olduğu belirlenmiş, ancak bu konuda Türk bireyler üzerinde yürütülen ve uluslararası dergilerde sunulan bir çalışma bulunamamıştır. Diş eksikliği gibi klinikte oldukça sık olarak karşımıza çıkan bir konuda bu eksikliğin tamamlanması bu çalışmanın planlanmasında en önemli etkenlerden biri olmuştur. Pubmed veri tabanında “MSX1 – Turkey” ve “PAX9 – Turkey” anahtar kelimeleri ile yapılan taramalarda bu alanda ülkemizden çıkan hiçbir çalışma tespit edilememiştir.

Yapılan fare çalışmalarında MSX1 geninin defektinin damak yarığına, yetersiz mandibular ve maksiller alveolar kemiklere ve sendromik ve non-sendromik konjenital diş eksikliklerine neden olduğu gösterilmiştir (Satokata ve Maas, 1994; Modesto ve ark. 2006; Altuğ ve İşeri, 2008). Hua ve ark. (2013) yapmış oldukları meta-analiz çalışmasında özellikle maksiller lateral kesici diş eksikliğini ve form bozukluklarını dudak damak yarıkları ile ilişkilendirmişlerdir. Kraniofasial morfolojiye önemli düzeyde etki ettiği bilinen MSX1 geninin, etki şiddetlerine göre premaksilla ve maksiller posterior segmentlerin birleşim bölgesinde form bozukluğuna sahip **atipik bir lateral diş** ile komplet bir **dudak damak yarığına** kadar geniş bir yelpazede etki gösterebiliyor olması çok uzak bir ihtimal değildir. Yine hem konjenital diş eksikliğine sahip bireylerin, hem de dudak damak yarıklarına sahip bireylerin kraniyel morfolojileri üzerinde pek çok çalışma yapılmış ve yapılıyor olması da tesadüf değildir. Çalışmamızda da bu sorulardan yola çıkarak konjenital diş eksikliğine sahip bireylerin hem kraniyel morfolojilerini, hem de genetik yatkınlıklarını incelemek istedik.

Yapılan çalışmada hiçbir hastada MSX1 geni mutasyonu tespit edilmemiştir. Sadece bir hastada PAX9 geninin 4. ekzonunda c.857A>G (p.Y286C) mutasyonu tespit edilmiştir. Ancak hasta ve kontrol gruplarında aşağıda verilen polimorfizmler tespit edilmiştir.

MSX1 - Ekzon 1	c.119C>G (p.A40G)
MSX1 - Ekzon 1	c.348C>T (p.G116G)
MSX1 - Ekzon 2	c.*6C>T (aminoasit üretmeyen bölge)
PAX9 - Ekzon 3	c.717C>T (p.H239H)
PAX9 - Ekzon 3	c.718G>C (p.A240P)

PAX9 geninde tespit edilen c.857A>G (p.Y286C) mutasyonu **Human Gene Mutation Database** veri tabanında daha önce tanımlanmamış bir değişikliktir. Bu değişiklik bilgisayar ortamındaki (*in silico*) mutasyon testi programında (Disease Causing Model: *simple_aae*, prob: 0.999990837665042) SIFT skoru 0,02 olan bir hastalık etkeni olarak değerlendirilmiştir. Polyphen2 değerlendirmesinde benign bir değişiklik olarak bulgu vermektedir. Mutation assessor programı

(mutationassessor.org) ise proteindeki bulguların orta düzeyde etkilendiğini göstermektedir. PAX9 geninde mutasyon bulunan hastamız yeniden çağırılarak klinik genetik uzmanı (S.C.) ile birlikte yeniden muayene edilmiş ve diş eksiklikleri dışında ek dismorfik bulgu ya da gelişimsel bir sorun tespit edilmemiştir. Bu değişikliğin hastanın ailesinde taranması planlanmış ve hastanın anne, babası ve kardeşleri muayene etmek ve kan örneği alınarak mutasyon değerlendirmesi yapmak için davet edilmiştir. Ancak aile bu daveti kabul etmedikleri için ailesel değerlendirme tamamlanamamıştır. İn siliko değerlendirme verileri ve hastanın klinik tablosu bu mutasyonun orta etkili bir protein hasarına neden olduğunu düşündürmektedir. Hastada sadece 12 ve 22 nolu dişlerin (maksiller lateral keserlerin) eksikliği tespit edilmiştir. OMIM veri tabanında bu genin mutasyonlarının molar ve premolar dişlerde eksikliklere neden olduğu bildirilmektedir (<http://omim.org/entry/604625>).

Sendromik olmayan diş agenezisi için tanımlanmış ilk genler MSX1 ve PAX9 genleridir. Yapılan çalışmalarda MSX1 ve PAX9'un heterozigot olarak fonksiyon kaybının diş eksikliğine neden olduğu gösterilmiştir. MSX1 genindeki değişiklikler üçüncü molar, üst lateral kesiciler veya alt ikinci premolarların eksikliğine neden olmaktadır. Birinci ve ikinci molarların etkilenmesi çok nadirdir (<http://omim.org/entry/106600>). PAX9 premolar ve molar dişleri etkilemektedir (<http://omim.org/entry/604625>). Dolayısı ile bu iki gende premolar ve molar dişlerde eksikliklere neden olur. MSX1 geninin ayrıca kesici dişlerin eksikliğine de neden olduğu bildirilmiştir (Boeira ve Echeverrigaray, 2012).

Tespit edilen bu mutasyonun yanında diğer tespit edilen polimorfizmlerin etkilerini araştırmak üzere bazı istatistik değerlendirmeler yapılmıştır. Bu değerlendirmelerde aşağıdaki sorulara yanıt aranmıştır.

- MSX1 ve PAX9 genlerinde gözlediğimiz polimorfizmlerin sıklığı diş eksikliği bulunan bireylerde normal toplum değerlerinden farklı mıdır?

- İncelediğimiz gen bölgelerindeki polimorfizmlerin hepsi diş eksikliğinde bir etken midir? Yoksa özellikle etkili olabileceği düşünülen gen bölgeleri mevcut mudur?
- Bu polimorfizmlerden herhangi biri veya tamamı tüm dişler üzerine mi etkilidir, yoksa belli dişler daha mı fazla etkilenmektedir?
- Bu genlerin polimorfizmlerin sıklıklarında Hardy Weinberg Dengesi ile hesaplanan verilere göre beklenen oranlar ve gözlenen oranlar arasında farklılık var mıdır?

Bu soruların cevaplarını tek tek değerlendirecek olursak;

- MSX1 ve PAX9 genlerinde gözlediğimiz polimorfizmlerin sıklığı diş eksikliği bulunan bireylerde normal toplum değerlerinden farklı mıdır?

Çalışmamızın bu bölümünde öncelikle Türk toplumunda normal popülasyondan elde edilen veriler ile diğer toplumlardan elde edilen veriler arasında alel sıklıkları açısından karşılaştırmalar yapılmıştır. Burada amacımız Türk toplumundaki sonuçları farklı toplumlarda yapılmış 1000 genom çalışması ile elde edilmiş verilerle karşılaştırarak Türk toplumunun norm değerlerinin hangi toplumla yakınlık gösterdiğinin belirlenmesi olmuştur. Bu sayede daha geniş veri grubuyla karşılaştırma yapabilme şansımız doğmaktadır. Bu polimorfizmlerin değişik toplumlardaki elde edilen değerleri ile ülkemizdeki normal toplum verileri değerlendirildiğinde, rakamların Asya'dan çok Avrupa toplumlarından elde edilen veriler ile benzerliği olduğu gözlenmektedir. Haçlı seferleri ve göç yolları düşünüldüğünde Türk toplumunun pek çok toplumdan etkilenmiş olması muhtemeldir. Bu durumun nedeninin belirlenmesi için tarihçiler ile birlikte ileri çalışmaların yapılması gereklidir.

MSX1 VE PAX9 genlerinde değişiklik gözlenen/gözlenmeyen alel sıklıkları açısından Avrupa toplumlarıyla benzerlik taşıdığımız göz önüne alınıp konjenital diş eksikliği grubu verileri diğer toplum verileri ile de karşılaştırıldığında MSX1

genindeki c.*6C>T ve c.348C>T ve PAX9 genindeki c.717C>T ve c.718G>C polimorfizmlerinin tüm toplum verilerinin ortalaması ile yapılan karşılaştırmasında anlamlı bir fark gözlenmezken, MSX1 geni c.119C>G polimorfizminin sıklığında belirgin bir artış tespit edilmiştir. Bu değişiklik normal toplumda hem diğer toplumlara göre hem de diş eksikliği olanlara göre daha fazla görülmektedir.

Çalışmamızda gözlenen PAX9 geni c.718G>C polimorfizmi farklı tipte diş malformasyonları (oligodonti, hipodonti, mikrodonti) bulunan bir Türk ailesinde incelenmiş ve bu değişikliğin hem diş eksikliği bulunan hem de bulunmayan bireylerde gözlenmesi nedeniyle hastalık fenotipiyle ilişkili olmadığı bildirilmiştir (Kütükçü, 2011).

- İncelediğimiz gen bölgelerindeki polimorfizmlerin hepsi diş eksikliğinde bir etken midir? Yoksa özellikle etkili olabileceği düşünülen gen bölgeleri mevcut mudur?

Çalışmamızda MSX1 genine ait 2 ekzon, PAX9 genine ait 4 ekzon incelenmiştir. MSX1 genine ait 3 bölgede polimorfizm, PAX9 genine ait ise 2 bölgede polimorfizm ve bir bölgede mutasyon tespit edildi (Çizelge 3.21). Tüm bu bölgeler içinde istatistik olarak anlamlı düzeyde riskli bulunan bölge ise MSX1 genindeki c.*6C>T bölgesidir.

MSX1 genindeki c.*6C>T polimorfizminin gözlendiği bölge aminoasit kodlamayan bir bölge olmasına rağmen, diş gelişiminde değişiklik yaratacak etkiye sahip bulunmuştur.

Yaptığımız çalışmada MSX1 c.*6C>T polimorfizmi için, sağ üst lateral diş eksikliği olanların %50'si HET (heterozigot) iken, sağ üst lateral diş eksikliği olmayanların %30.4'ü HET olarak bulunmuştur (Çizelge 3.30). Buna göre, 12 numaralı diş eksikliği olanların heterozigot (HET) olma oranı $p < 0.05$ düzeyinde daha yüksek bulunmuştur. 22 numaralı diş için de, her ne kadar istatistik olarak anlamlı

bulunmasa da ($p=0.069$), diş eksikliği olanların heterozigot (HET) olma oranı yüksek bulunmuştur. 12 ve 22 no.lu dişler arasında istatistiksel yorum olarak ortaya çıkan bu fark, çalışma grubumuzda 12 no.lu dişin eksikliğine daha çok rastlanmış olması (sırasıyla 51 ve 43 adet) ile açıklanabilir. Rakamlar arasındaki fark istatistik değerlendirmeye yansımıştır. Ancak, genetik yorum olarak MSX1 c.*6C>T polimorfizminin her iki maksiller lateral kesici dişi de aynı düzeyde etkilenmekte olduğunu düşünüyoruz. Boeira ve Echeverrigaray (2012) de yapmış oldukları çalışmada MSX1 c.*6C>T polimorfizminin maksiller lateral kesici dişler için agenezis etkeni olduğunu rapor etmişlerdir.

Bazen de bir polimorfizmin varlığı diş eksikliğine neden olurken, bazı durumlarda ise diş eksikliğine karşı koruyucu olabilmektedir. Çünkü polimorfizmlerin klinik tabloya yansımaları toplu etkiler sonucu ortaya çıkmaktadır. Farklı ülkelerde farklı etkenlerin bileşimi sebebiyle aynı genetik değişikliğin klinik tabloya yansımama olasılığı da unutulmamalıdır. Dolayısıyla, mevcut çalışma grubumuza ait bulgular değerlendirildiğinde, MSX1 c.*6C>T dışındaki gen bölgelerinin de kesinlikle diş eksikliği mekanizmasında rol oynamadığını söylemek doğru değildir. Pek çok gen bölgesinde wild type (WT), yani polimorfizm gözlenmeyen alel sıklığının daha fazla olması, bu alellerin daha az sıklıkta bulunan polimorfik heterozigot (HET) alellerin aktivite göstermesinde frenleyici ve kontrol edici bir rol oynadığını göstermektedir.

- Bu polimorfizmlerden herhangi biri veya tamamı tüm dişler üzerine mi etkilidir, yoksa belli dişler daha mı fazla etkilenmektedir?

Çalışmamızda 37 bireyde çift taraflı, 20 bireyde de tek taraflı üst lateral diş eksikliği rapor edilmiştir. Tek taraflı üst lateral eksikliği olan 4 bireyde de diğer taraftaki lateral dişlerde morfolojik bozukluk (kama şekilli diş, atipik diş, peg shaped) bulunduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular doğrultusunda diyebiliriz ki, tek taraflı üst lateral dişin eksik olduğu bireylerde diğer tarafta da “aynı etki sebebiyle” ya diş eksik, ya da atipik morfolojide olmaktadır. Bazı dişlerin polimorfizmlerden simetriklerinden daha fazla etkilenmiş olmaları da mümkündür. Bu hipotezin

değerlendirilebilmesi için sadece üst lateral kesici dişlerin eksik olduğu daha fazla sayıda bireyden oluşan bir genetik çalışma planlanmalıdır.

Yapılmış olan bazı çalışmalarda dudak damak yarıkları maksiller lateral kesici dişlerin eksikliği veya atipik formda oluşuyla ilişkilendirilmiştir (Modesto ve ark., 2006; Hua ve ark., 2013). Bu ilişkilendirmenin sebeplerinden biri maksiller lateral kesici dişlerin premaksilla ve posterior maksiller segmentlerin birleşim hattına komşu olmalarıdır. Aynı zamanda dudak damak yarıklı bireylerde maksiller lateral dişlerinin de sıklıkla eksik olduğu rapor edilmiştir (Anderson, 1996). Diğer sebep ise, pek çok çalışma tarafından dudak damak yarıklarında etken olduğu savunulan MSX1 geninin konjenital diş eksikliğinde de önemli bir rolü bulunmasıdır. Yapmış olduğumuz çalışmada da MSX1 geninin (MSX1 c.*6C>T) konjenital üst lateral diş eksikliği ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular ve yorumlar ışığında, konjenital maksiller lateral diş eksikliği veya atipik formda olması ile dudak damak yarıklarının oluşmasına etken olan genetik faktörlerin benzer olduğu sonucuna varmaktayız.

Bu konuyla alakalı olarak Van den Boogaard ve ark. (2000), bir ailede otozomal dominant olarak aktarılan diş agenezisi ve yarık damak; diş agenezisi ve yarık damak-dudak birlikteliğini tanımlamışlar ve bu bireylerde MSX1'in Ekzon 1 bölgesinde anlamsız mutasyonlar-nonsense mutasyon saptamışlardır. Bilindiği gibi nonsense mutasyonlar protein üretiminin erken sonlanmasına ve proteinin geri kalanının üretilmemesine neden olmaktadır. Bu mutasyon da proteinin önemli ölçüde eksik-kısa boylu olmasına neden olacak bir mutasyondur.

Jezewski ve ark. (2003), sendromik olmayan farklı etnik kökene sahip 917 yarık damak-dudak hastasında MSX1 genomik sekans analizi yapmışlardır. Bu araştırma sonucunda 16 kişide potansiyel etiyolojik mutasyon saptamışlardır ve bu mutasyonlar kontrol grubu olarak değerlendirilen normal 500 kişide gözlenmeyen mutasyonlardır. Dudak damak yarığı olan birbirinden bağımsız 7 kişide 5 farklı yanlış anlamlı mutasyon-missense mutasyon görülmüştür. 4 nadir mutasyon olası olarak gen regülatör bölgede bulunmaktadır ve DDY olan kişilerin %2'sinde MSX1

mutasyonu vardır. Jeweski ve ark. (2003), otozomal dominant aktarımı olan, dental anomalisi olan ve/veya DDY olan bireylerde genetik danışmanlık önermektedirler.

De Muynck (2004), hipodontisi olan ancak hipodontiye DDY eşlik eden/etmeyen bireylerin olduğu 40 aileden 55 kişiye MSX1 gen mutasyonu analizi yapmış ve sonuç olarak 1 aileden 3 kişide heterozigot güdük (truncated) mutasyon saptamışlardır (Q187X) ve bu genin mutasyonlarının ailesel hipodonti veya DDY'nin sık bir sebebi olduğu sonucuna varmışlardır.

Nieminen ve ark. (2003), 7'si WHS (Wolf Hirschhorn Sendromu) hastası olan 4. kromozom anomalisine sahip 8 Finlandiyalı hastada dentisyon anomalilerini ve MSX1 geninin delesyon bölgesinde olup olmadığını araştırmışlardır. 5 WHS hastasının birçok dişinde agenezis olduğunu belirtmişler ve bu durumun WHS'nin sık bir bulgusu olduğu sonucunu bulmuşlardır. Bilindiği üzere Wolf Hirschhorn Sendromu 4. kromozomun kısa kolunun delesyonu yani parça kopması ile meydana gelen bir hastalıktır ve bu delesyona uğrayan bölge aynı zamanda MSX1 geninin 4. kromozom üzerinde yerleştiği bölgedir. FISH analizi ile oligodontisi olan bu 5 hastada MSX1 geninin iki kopyasından birinin delesyona uğradığını; oligodontisi olmayan diğer 3 kişilik grupta ise 2 gen kopyasında var olduğunu belirlemişlerdir. MSX delesyonu olan hastalardan sadece bir tanesinde MSX1 delesyonu olmasına rağmen damak yarığı gözlenmiştir, diğer 4 hastada yarık damak yoktur. Nieminen ve ark. (2003), bu sonuçtan yola çıkarak MSX1 geninin 2 gen kopyasından birinin yokluğunun selektif diş agenezisine yol açtığını ama oral yarıklanma için delesyonun tek başına yeterli olmadığını iddia etmişlerdir.

12 nolu dişinde eksiklik olmayan kişilerin %89,8'inde 22 nolu dişinde de eksiklik yok iken, 12 nolu dişinde eksiklik olan kişilerin %72,5'inde 22 nolu dişinde de eksiklik vardır. Uygulanan Kappa analizi sonucunda 12 ve 22 nolu dişlerin eksiklik durumları arasında %63,1 oranında bir uyum bulunmaktadır. Yani konjenital maksiller lateral diş eksikliği genellikle çift taraflı gözlenmektedir. Bu bulgu daha önce yapılan çalışmalarla da benzerlik göstermektedir (Göyenc, 1990; Chan, 2009; Güngör, 2009). Elde ettiğimiz bu bulgu da konjenital diş eksikliğinin genetik kökenli

oluşunun ve bu bölgelerdeki gelişimin ortak bir mekanizma sonucu meydana geldiğini göstermektedir.

12 veya 22 nolu dişinde eksiklik olmayan kişilerin %32,1'inde 35 veya 45 nolu dişinde de eksiklik yok iken, 12 veya 22 nolu dişinde eksiklik olan kişilerin %10,5'inde 35 veya 45 nolu dişinde de eksiklik vardır. Uygulana Kappa analizi sonucunda dişlerin eksiklik durumları arasında %56,8 oranında negatif bir uyum bulunmaktadır. Buna göre 12 veya 22 nolu dişinde eksiklik bulunmayan kişilerin 35 veya 45 nolu dişinde eksiklik bulunmakta veya bu durumun tam tersi bir sonuç ortaya çıkmaktadır. Bu sonuçtan yola çıkarak eksikliği en sık gözlenen maksiller lateral kesici dişlerle mandibular premolar dişlerin konjenital eksikliğinin altında farklı genetik mekanizmaların olduğu söylenebilir.

- Bu genlerin polimorfizmlerin sıklıklarında Hardy Weinberg Dengesi ile hesaplanan verilere göre beklenen oranlar ve gözlenen oranlar arasında farklılık var mıdır?

Gen frekanslarının hesaplanması için İngiliz matematikçisi Godfrey Hardy ve Alman Wilhelm Weinberg'in 1908 yılında geliştirdiği, değişmeyen popülasyonlar için geçerli formüle Hardy Weinberg Dengesi adı verilir. Bu yasada temel kural kararlı bir popülasyonun bulunmasıdır. Böyle popülasyonlarda bir karakterden sorumlu allellerin toplamı popülasyon içindeki o genin tamamına yani %100'üne eşittir. 100'ün 100'e bölümü 1 olacağından, bir karakterden sorumlu allellerin toplamı 1'e eşittir. "p" dominant karakteri, "q" resesif karakteri temsil eder. $(p+q)=1$ popülasyonu oluşturan popülasyonda bireylerin frekansı p ve q alellerini taşıyan sperm ile yine aynı alelleri taşıyan yumurtanın döllenmesi sonucu bulunur. Yani $AA+(Aa+Aa)+aa=1$ olduğu gibi $p^2+2pq+q^2=1$ olur. (http://tr.wikipedia.org/wiki/Hardy-Weinberg_Kural_C4_B1).

Hardy-Weinberg Dengesi iki şekilde kullanılabilir. Birincisi, popülasyonun Hardy-Weinberg Dengesi'nde olduğu varsayıp genotip oranlar hesaplanabilir. İkincisi, genotip oranların bilinmesi durumunda bunların denge değerlerinden anlamlı

sapmalar yapıp yapmadığının istatistiksel testi yapılabilir. Doğada, Hardy-Weinberg Dengesinde geçen varsayımları bir nesil dahi sağlayan bir populasyon yoktur. Populasyonların içinde var olabilen evrimsel güçler varsayımlardan en az birinin bozulmasına sebep olmaktadır. Hardy-Weinberg Dengesinden uzaklaşma (ayrılma) bu güçlerin ve onların büyüklüklerinin tespiti için bir yoldur.

(<http://80.251.40.59/science.ankara.edu.tr/ozturk/Dersler/ist432/Ders9/PopGen.pdf>)

Çalışmada elde ettiğimiz genotip oranları Homozigot Mutant (Mut) grubunda Hardy Weinberg Dengesi'ne göre analiz yapılabilmesi için yeterli sayıda olmadığından WT, Het ve Mut grupları için gen frekansları karşılaştırması yapılamamıştır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Türk toplumunda konjenital diş eksikliğine sahip bireylerin kraniyofasiyal özelliklerini değerlendirmek ve kraniyofasiyal ve dental gelişimde rolü olduğu önceki çalışmalarla savunulmuş olan aday genlerin konjenital diş eksikliğiyle ilişkisini ortaya koymayı hedeflediğimiz çalışmamızın sonuçlarını özetlediğimizde;

1. Eksikliği en sık gözlenen dişler maksiller lateral kesici dişlerdir. Bu dişleri sırasıyla mandibular 2. premolar dişler ve maksiller 2. premolar dişler izlemektedir.
2. Konjenital olarak eksiklik çoğunlukla çift taraflı olarak gözlenmektedir ve bu durum en sık maksiller lateral dişlerde karşımıza çıkmaktadır.
3. Bireylerin sağ ve sol yarım çenelerinde dişlerde konjenital eksiklik görülme sıklığı benzer bulunmuştur.
4. Konjenital diş eksikliği kızlarda daha sık gözlenmektedir. Burada gözardı edilmemesi gereken husus ortodonti kliniklerine tedavi amacıyla başvuran kız bireylerin sayı olarak daha fazla olduğudur.
5. Kraniyel boyutlar ve açılar maksiller kesici dişlerin ve mandibuler premolar dişlerin eksikliğinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkilenmemektedir.
6. Maksillomandibular ölçümler bakımından çalışmamıza ait sonuçlarda, çalışma grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farka rastlanmamıştır. Fakat bu konuların daha detaylı araştırılması için birey sayısı arttırılmalı ve en çok eksikliği gözlenen dişleri ayrı olarak içeren daha detaylı ve kontrollü çalışmalar dizayn edilmelidir.
7. Çalışmamızda konjenital diş eksikliği grubunda arka yüz yüksekliği boyutlarının daha yüksek, mandibular kaide açılarının daha düşük ve Jarabak oranının daha yüksek olması, bireylerin gösterdiği horizontal büyüme paterninin bir göstergesi olarak yorumlanabilir.
8. Konjenital diş eksikliği bulunan bireylerde alt ve üst keser dişler retrüviz bulunmuştur.

9. Çalışmamızda MSX1 geninin 1. ekzonunda c.119C>G ve c.348C>T, 2. ekzonunda c.*6C>T ve PAX9 geninin 3. ekzonunda ise c.717C>T ve c.718G>C polimorfizmlerine rastlanmıştır.
10. PAX9 geninin 4. ekzonunda c.857A>G (p.Y286C) mutasyonu gözlenmiştir. Bu mutasyon Human Gene Mutation Database veri tabanında daha önce tanımlanmamış bir değişikliktir.
11. Çalışmamızın sonuçları MSX1 geninin (MSX1 c.*6C>T) konjenital üst lateral diş eksikliği ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu göstermektedir.
12. Eksikliği en sık gözlenen maksiller lateral kesici dişlerle mandibular premolar dişlerin konjenital eksikliğinin altında farklı genetik mekanizmaların olduğu söylenebilir.
13. Dudak damak yarığı etkeni olarak gösterilen MSX1 geninin yaptığımız çalışmada konjenital diş eksikliği ile de ilişkili olması, bu dişlerin eksik veya atipik formda olmalarının DDY fenotipinin daha hafif bir formu olabileceği şeklinde değerlendirilebilir.
14. Her ne kadar çalışmamızda PAX9 genine ait gen bölgeleri ve maksiller lateral kesici diş eksikliği bakımından istatistik olarak anlamlı bir ilişki gösterilmemiş olsa da, çalışma grubumuzdaki tek mutasyon maksiller lateral eksikliğinde ve PAX9 gen bölgesinde izlenmiştir. Bu sebeple, PAX9 geni ve dudak damak yarıkları arasındaki ilişkiyi araştıran ileri çalışmalar yapılmasında fayda görmekteyiz.
15. Çalışmamızda gözlenen polimorfizmlerin değişik toplumlarda elde edilen değerleri ile ülkemizdeki normal toplum verileri değerlendirildiğinde, rakamların Asya'dan çok Avrupa toplumlarından elde edilen veriler ile benzerlik gösterdiği izlenmiştir. Dolayısıyla, MSX1 ve PAX9 genleri açısından Türk toplumunun Avrupa toplumlarına benzerlik gösterdiği söylenebilir.
16. Konjenital diş eksikliğine sahip bireylerde MSX1 geni c.119C>G polimorfizminin sıklığında belirgin bir artış tespit edilmiştir. Bu değişiklik, Türk toplumunda hem diğer toplumlara göre, hem de konjenital diş eksikliği olan gruba göre daha fazla bulunmuştur. Ancak çalışmamızda bu polimorfizmin herhangi bir diş eksikliği ile ilişkisi tespit edilmemiştir. Bu gen

bölgesi ile ilgili gerek konjenital diş eksikliği, gerekse kraniyofasiyal bölgeyi ilgilendiren diğer sendromlar ile ilgili ileri araştırmaların yapılması faydalı olacaktır.

- 17.** Çalışmamıza başladığımız dönemde bir bireyin tüm genlerinin araştırılmasına olanak sağlayan “tüm ekzom sekanslama yöntemi” oldukça yüksek bir maliyete sahipti. Bu nedenle çalışmamızda sadece aday genler üzerinde çalışılmış, bu genlerde polimorfizm ve mutasyon taraması yapılmıştır. Konuyla ilgilenen araştırmacılara önerimiz, gelişen teknoloji ve azalan maliyetle beraber tüm ekzom sekanslama yöntemi ile bütün genlerin değerlendirilmesidir. Bu sayede yakın bir gelecekte, diğer bütün medikal alanlarda olduğu gibi, bizim alanımızda insanın ve kraniyofasiyal anomalilerin şifresinin çözüleceği düşüncesindeyiz.

ÖZET

Sendromik Olmayan Hipodonti Olgularında Gen Polimorfizmlerinin ve Kraniofasiyal Özelliklerin Değerlendirilmesi

Hipodonti genetik polimorfizm ve/veya mutasyonlardan etkilenmiş olduğu savunulan bir durumdur. Üstelik belirli dişlerin eksikliğinin sendromik olmayan kraniofasiyal deformiteler ile yakın ilişkisi olduğu belirtilmektedir. Sendromik olmayan hipodontiye neden olan faktörlerin kraniofasiyal morfolojiyi de etkilemesi olasılığı oldukça yüksektir. Çalışmamız, Türk toplumunda, hipodonti ve kraniofasiyal yapıların ilişkisinin olup olmadığını belirlemek ve sendromik olmayan hipodonti olgularında aday genlerde mutasyon ve/veya polimorfizm olup olmadığını araştırmak amacıyla tasarlanmıştır.

MSX1 (muscle segment homeobox 1) geninin kraniofasiyal yapılar ve dentoalveolar kemik gelişimi üzerine etkisinin olduğu bilinmektedir. PAX9 (paired box 9) geni ise diş gelişiminden sorumludur ve 3. molar dişlerin eksikliğine etkisi olduğu belirtilmiştir. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda genetik değerlendirme amacıyla MSX1 ve PAX9 genleri ve gen bölgeleri seçilmiştir.

Çalışmamıza hangi dişin eksik olduğuna bakılmaksızın en fazla 6 konjenital diş eksikliği bulunan 110 birey (78 kız, 32 erkek) dâhil edilmiştir. Sefalometrik değerlendirme ise 110 hipodonti hastası arasında sefalometrik radyografileri mevcut bulunan (klinikimizde tedavisi devam eden) 50 birey üzerinde yürütülmüştür. Kontrol grubu cinsiyet ve gelişim dönemleri çalışma grubundaki bireyler ile eşleştirilmiş olan 50 bireyden oluşmuştur. Kontrol grubu bireyleri dişsel, iskeletsel Sınıf I yapıya ve minimum veya moderate çapraşıklığa sahiptir. Çalışmamızda 15 açısal, 17 boyutsal ölçüm yapılmıştır, hipodonti ve kontrol grubu arasındaki fark değerlendirilmiş t testi ile belirlenmiştir.

Genetik değerlendirme amacıyla ise 110 bireyden kan örnekleri toplanmıştır. ABI 3130 kapiller elektroforez cihazı kullanılarak MSX1 ve PAX9 genlerinin sekans analizi yapılmıştır. Primerler tasarlanmış ve genlerin tüm ekzonları amplifiye edilmiştir. Sekans reaksiyonları hem ileri hem de geri primerler ayrı ayrı kullanılarak, çift yönlü olarak hazırlanmıştır. İstatistik değerlendirme için Ki-Kare ve Kappa analizleri kullanılmıştır.

Sefalometrik değerlendirme grubunda (birey sayısı:50) toplam 105 dişin eksikliğine rastlanırken, genetik değerlendirme grubunda (birey sayısı:110) tüm bireylerde toplam 236 dişin konjenital eksikliğine rastlanmıştır. Konjenital diş eksikliğinin bilateral olarak görülme oranı unilateral olarak görülme oranından, maksillada gözlenme oranı mandibulada gözlenme oranından daha yüksek bulunmuştur ve eksikliğine en sık rastlanan dişler maksiller lateral kesici dişlerdir (sağda daha fazla) ve bunu sırayla mandibular ve maksiller 2. premolar dişler takip etmiştir.

Sefalometrik değerlendirme grubunda kafa tabanı, maksilla ve mandibula ile ilişkili parametreler değerlendirilmiş fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmamıştır. Hipodonti grubu ve kontrol grubunda sırasıyla SNA açısının ortalama değeri 81.05° ve 80.54°, SNB açısının ortalama değeri 79.07° ve 78.01°, ve ANB açısının ortalama değeri 1.97° ve 2.53° olarak bulunmuştur. Diğer açısal ölçümler arasında SN/Go-Gn hipodonti grubunda azalmış (p<0.05), SNMe ise kontrol grubunda artmıştır (p<0.05). Bu veriler hipodonti grubunda vertikal yüz boyutlarında kontrol grubuna oranla bir miktar azalma olduğunu göstermektedir. Boyutsal ölçümler değerlendirildiğinde S-PNS ve S-Go boyutları hipodonti grubunda artmıştır ve bu artış konjenital diş eksikliğine sahip bireylerde horizontal büyüme paterni bulunduğu şekilde değerlendirilebilir. Mandibulanın efektif uzunluğunu gösteren boyutlarda da (Co-Gn ve Co-Pg) hipodonti grubunda bir miktar artış bulunmaktadır (p<0.05). Bu bulgular hipodonti olgularında kraniofasiyal morfolojinin belirgin fark gösterdiğini belirten çalışmalarla çelişmektedir. Ancak biz tam eşleşme sağlanarak

seçilen kontrol grubuna göre hipodonti grubunda daha fazla bir horizontal büyüme paterni gözleendiği söylenebilir.

Genetik değerlendirme grubunda MSX1 geninin 1. ekzonunda c.119C>G ve c.348C>T, 2. ekzonunda c.*6C>T ve PAX9 geninin 3. ekzonunda ise c.717C>T ve c.718G>C polimorfizmlere rastlanmıştır. Ancak çalışmada gözlenen en önemli bulgu konjenital olarak eksik maksiller lateral dişi bulunan erkek bireyde, PAX9 geninin 4. ekzonunda gözlenen c.857A>G mutasyonudur. Ayrıca konjenital eksik maksiller lateral kesici için MSX1 (c.*6C>T) polimorfizminin alel sıklığı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0.05$). MSX1 (c.*6C>T) polimorfizmi daha önce dudak damak yarığı ile ilişkilendirilmiş bir varyasyondur. Bu bulgular hipodontinin MSX1 ve PAX9 genlerinin ve bu iki genin etkileşimlerinin etkisi altında olduğunu güçlendirmektedir.

Çalışmamızın genetik bulguları maksiller lateral kesici diş eksikliğinin dudak damak yarığının hafif bir formu olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu hipotezi kanıtlayabilmek için daha büyük hasta popülasyonunda, daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Kraniyofasiyal, MSX1, PAX9, Polimorfizm, Sendromik olmayan hipodonti.

SUMMARY

Evaluation of Gene Polymorphisms and Craniofacial Characteristics in Nonsyndromic Hypodontia Subjects

Hypodontia is suggested to be effected by genetic polymorphisms and/or mutations. Moreover, it is also suggested that the absence of specific teeth has close relation with non-syndromic craniofacial deformities. Any factors that cause non-syndromic hypodontia may most likely effect the craniofacial morphology as well. In this context, our study was designed to evaluate if there is a correlation between congenital hypodontia and craniofacial structures and to investigate if there is a specific pathogenic mutation and/or polymorphism of candidate genes in non-syndromic tooth agenesis in Turkish population.

MSX1 (muscle segment homeobox 1) is well known for its role on the craniofacial and dentoalveolar bone development. PAX9 (paired box 9) is responsible for tooth development and known for its role in absence of third molars. For those reasons, we selected MSX1 and PAX9 genes for our genetic evaluation.

We studied 110 individuals with hypodontia (78 female, 32 male) having any type of congenitally missing teeth. In our study, number of missing teeth was limited upto 6. Cephalometric evaluation was conducted on 50 of those 110 hypodontia patients (37 females, 13 males) who already had cephalometric radiographs (as these patients were being treated in our clinic) and a group of 50 control subjects were matched with exactly the same gender and growth period of the study group. Also control group subjects had dental and skeletal Class I relationship and minimum or moderate crowding. Fifteen angular, 17 dimensional craniofacial parameters were calculated. The differences between hypodontia and control groups were evaluated by independent sample t-test.

For the genetic evaluation, blood samples were collected from all 110 patients. Sequence analysis of entire coding regions of MSX1 and PAX9 genes were done by ABI 3130 capillary electrophoresis system. Primers were designed and all exons of the genes were amplified. Sequence analyses with both forward and reverse primers were done. Chi-squared test and Kappa analysis were used for statistical evaluation.

A total number of 105 teeth were congenitally missing in the cephalometric evaluation group (n:50) and the total number of missing teeth in the genetic evaluation group was 236 amongst all subjects (n:110). The incidence of bilateral absence is higher than unilateral, maxillary teeth involvement is higher than mandibular involvement and maxillary lateral incisors are more frequently missing (right side is more frequent than left side), followed by mandibular and maxillary second molars, respectively.

In the cephalometric evaluation group, although a significant number of cranial base, maxilla and mandible related parameters were evaluated, none of them was statistically different between groups. The SNA was 81.05° and 80.54°, SNB was 79.07° and 78.01° and ANB was 1.97° and 2.53° in hypodontia and control groups respectively. Amongst other angular measurement, SN/Go-Gn was decreased in the hypodontia group (p<0.05) and SNMe was increased in the control group (p<0.05) indicating slightly decreased vertical facial dimensions in the hypodontia subjects. When dimensional measurements were evaluated, S-PNS and S-Go were also slightly increased in the hypodontia patients (p<0.05) which could also be interpreted as a slight horizontal growth pattern. Mandibular effective length indicators (Co-Gn and Co-Pg) were also slightly increased in the hypodontia group (p<0.05). These findings are quite contradictory with the results of previous studies suggesting significant differences in cranial morphology in hypodontia subjects. However, we also could suggest

that hypodontia subjects present a more horizontal growth pattern when compared with their fully-matched control group.

For the genetic evaluation group two variants of MSX1-exon 1 and one variant of MSX1-exon 2 (c.119C>G; c.348C>T and c.*6C>T, respectively) and two variants of PAX9-exon 3 (c.717C>T and c.718G>C, respectively) presented polymorphism. However, the most important finding of the study was the mutation in the PAX9-exon 4 variant (c.857A>G) which was observed in a male subject who had congenitally missing maxillary lateral incisors. Additionally, a statistically significant difference in allele frequency for MSX1 (c.*6C>T) polymorphism for congenitally missing lateral incisors ($p<0.05$). MSX1 (c.*6C>T) polymorphism was previously described as variations related with cleft lip and palate. These findings strongly suggest that hypodontia is under the influence of both MSX1 and PAX9 genes individually and also with the interaction between these two genes.

Although still remains as a question for future studies, genetic findings of our study suggest that the absence of maxillary lateral incisors could be a very mild rebound of a recovered cleft lip and palate deformity.

Key words: Craniofacial, MSX1, Nonsyndromic hypodontia, PAX9, Polymorphism.

KAYNAKLAR

- ABUHIJLEH, E. (2005). Dudak damak yarıklı hastalarda kraniyofasiyal morfolojinin üç yönlü değerlendirilmesi. Doktora Tezi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ortodonti Anabilim Dalı, Ankara.
- ACHARYA, P.N., JONES, S.P., MOLES, D., GILL, D., HUNT, N.P. (2010). A cephalometric study to investigate the skeletal relationships in patients with increasing severity of hypodontia. *Angle Orthod*, **80(4)**: 511-8.
- AHMAD, W., BRANCOLINI, V., UL FAIYAZ, M.F., LAM, H., UL HAQUE, S., HAIDER, M. (1998). A locus for autosomal recessive hypodontia with associated dental anomalies maps to chromosome 16q12.1. *Am J Hum Genet*, **62**: 987-991.
- ALALUUSUA, S., CALDERARA, P., GERTHOUX, P.M., LUKINMAA, P.L., KOVERO, O., NEEDHAM, L., PATTERSON JR D.G., TUOMISTO, J., MOCARELLI, P. (2004). Developmental Dental Aberrations After the Dioxin Accident in Seveso. *Environ Health Perspect.*, **112**: 1313-1318.
- ALTUĞ-ATAÇ, A.T., ERDEM, D. (2007). Prevalence and distribution of dental anomalies in orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **131**: 510-514.
- ALTUĞ-ATAÇ, A.T., İŞERİ, H. (2008). Witkop tooth and nail syndrome and orthodontics. *Angle Orthod*, **78(2)**: 370-380.
- ALVESALO, L., PORTIN, P. (1969). The inheritance pattern of missing, peg shaped and strongly mesio-distally reduced upper lateral incisors. *Acta Odontol Scand*, **27**: 563-573.
- ANDERSON, P.J., MOSS, A.L. (1996). Dental findings in parents of children with cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac. J*, **33(5)**: 436-9.
- ARTE, S. (2001). Phenotypic and genotypic features of familial hypodontia. *Department of Pedodontics and Orthodontics. Helsinki, Finland: University of Helsinki.*
- BEN-BASSAT, Y., BRIN, I. (2003). Skeletodental patterns in patients with multiple congenitally missing teeth. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **124(5)**: 521-525.
- BEN-BASSAT, Y., BRIN, I. (2009). Skeletal and dental patterns in patients with severe congenital absence of teeth. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **135**: 349-356.
- BOEIRA JUNIOR B.R., ECHEVERRIGARAY S. (2012). Polymorphism in the MSX1 gene in a family with upper lateral incisor agenesis. *Archives of Oral Biology*, **57(10)**: 1423-1428.
- BONDARETS, N., MCDONALD, F. (2000). Analysis of the vertical facial form in patients with severe hypodontia. *Am J Phys Anthropol*, **111(2)**: 177-184.

- BONDARETS, N., JONES, R.M., MCDONALD, F. (2002). Analysis of facial growth in subjects with syndromic ectodermal dysplasia: a longitudinal analysis. *Orthod Craniofac Res*, **5(2)**: 71-84.
- BOOK, J.A. (1950). Clinical and genetical studies of hypodontia. I. Premolar aplasia. *Am J Hum Genet*, **2(3)**: 240-263.
- BROOKES, A. (1999). The Essence of SNPs. *Gene*, **234**: 77-186.
- BURZYNSKI, N.J., ESCOBAR, V.H. (1983). Classification and genetics of numeric anomalies of dentition. *Birth Defects Orig Artic Ser*, **19(1)**: 95-106.
- CHAN, D.W., SAMMAN, N., MCMILLAN, A.S. (2009). Craniofacial profile in Southern Chinese with hypodontia. *Eur J Orthod*, **31**: 300-305.
- CHI, N., EPSTEIN, J.A. (2002). Getting your Pax straight: Pax proteins in development and disease. *Trends Genet*, **18**: 41-47.
- CHISHTI, M.S., MUHAMMAD, D., HAIDER, M., AHMAD, W. (2006). A novel missense mutation in MSX1 undelies autosomal recessive oligodontia with associated dental anomalies in Pakistani families. *J Hum Genet*, **51(10)**: 872-878.
- CHUNG, L.K., HOBSON, R.S., NUNN, J.H., GORDON, P.H., CARTER, N.E. (2000). An analysis of the skeletal relationships in a group of young people with hypodontia. *J Orthod*, **203(4)**: 315-318.
- DAHL, E., KOSEKI, H., BALLING, R. (1997). Pax genes and organogenesis. *Bioessays*, **19(9)**: 755-765.
- DAS, P., STOCKTON, D.W., BAUER, C., SHAFFER, L.G., D'SOUZA, R.N., WRIGHT, J.T., PATEL, P.I. (2002). Haploinsufficiency of PAX9 is associated with autosomal dominant hypodontia. *Hum Genet*, **110(4)**: 371-376.
- DAS, P., HAI, M., ELCOCK, C., LEAL, S.M., BROWN, D.T., BROOK, A.H., PATEL, P.I. (2003). Novel missense mutations and a 288-bp exonic insertion in PAX9 in families with autosomal dominant hypodontia. *Am J Med Genet A*, **118A(1)**: 35-42.
- DE MUYNCK, S. (2004). A novel MSX1 mutation in hypodontia. *Am J Med Genet A*, **128A(4)**: 401-403.
- DEMPSEY, P.J., TOWNSEND, G.C. (2001). Genetic and environmental contributions to variation in human tooth size. *Heredity*, **86**: 685-693.
- DERMAUT, L.R., GOEFFERS, K.R., DE SMIT, A.A. (1986). Prevalence of tooth agenesis correlated with jaw relationship and dental crowding. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **90(3)**: 204-10.
- DÜZKALE, N., (2012). Hematolojik malignitelerde mitokondriyal polimorfizmlerin araştırılması. Uzmanlık Tezi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Erzurum.

- ENDO, T., YOSHINO, S., OZOE, R., KOJIMA, K., SHIMOOKA, S. (2004). Association of advanced hypodontia and craniofacial morphology in Japanese orthodontic patients. *Odontology*, **92(1)**: 48-53.
- ENDO, T., OZOE, R., YOSHINO, S., SHIMOOKA, S. (2006). Hypodontia patterns and variations in craniofacial morphology in Japanese orthodontic patients. *Angle Orthod*, **76(6)**: 996-1003.
- ENDO, T., OZOE, R., KOJIMA, K., SHIMOOKA, S. (2007). Congenitally missing mandibular incisors and mandibular symphysis morphology. *Angle Orthod*, **77(6)**: 1079-1084.
- FRAZIER-BOWERS, S.A., GUO, D.C., CAVENDER, A., XUE, L., EVANS, B., KING, T., MILEWICZ, D., D'SOUZA, R.N. (2002). A novel mutation in human PAX9 causes molar oligodontia. *J Dent Res*, **81(2)**: 129-33.
- GARIB, D.G., PECK, S., GOMES, S.C. (2009). Increased occurrence of dental anomalies associated with second-premolar agenesis. *Angle Orthod*, **79(3)**: 436-441.
- GARN, S.M., LEWIS, A.B., VICINUS, J.H. (1963). Third molar polymorphism and its significance to dental genetics. *J Dent Res*, **42**: 1344-63.
- GELGÖR, I.E., ŞİŞMAN, Y., MALKOÇ, S. (2005). Daimi Dentisyonda Konjenital Hipodontinin Görülme Sıklığı. *Türkiye Klinikleri Journal of Dental Science*, **11**: 43-48.
- GİRAY BOZKAYA, Ö. (2009). Klinisyenler İçin Mutasyon ve Polimorfizm. *Türkiye Klinikleri J Pediatr*, **18(2)**: 47-53.
- GORLIN R.J., COHEN, M., STEFAN, L. (1990). Syndromes of the Head And Neck. 3rd ed. *Oxford University Press*. New York.
- GÖYENÇ, Y. (1993). Farklı sayıda konjenital diş eksikliğine sahip bireylerin dişsel ve iskeletsel olarak değerlendirilmesi. *Türk Ortodonti Dergisi*, **6(2)**: 134-140.
- GRAHNEN, H. (1956). Hypodontia in the permanent dentition. *Odontol Revy*, **7**: 1-100.
- GRANAT J., CHAPELLE P. (1988). Dental agenesis, hypergenesis and evolution. *Paris: Actual Odontostomatol*, 31-48.
- GUNDLACH K.K., MAUS C. (2006). Epidemiological studies on the frequency of clefts in Europe and world-wide. *J Craniomaxillofac Surg.*, **34(2)**: 1-2.
- GÜNEL-ÖZCAN A., (2007). Gen tedavisi ve biyogüvenlik-derleme. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, **64(1)**: 35-50.
- GÜNGÖR, A.Y. (2009). Konjenital Diş Eksikliğine Sahip Hastaların Kraniofasial Özelliklerinin İncelenmesi. Doktora Tezi. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ortodonti Anabilim Dalı. Isparta.

- HANSEN, L., KREIBORG, S., JARLOV, H., NIEBUHR, E., EIBERG, H. (2007). A novel nonsense mutation in PAX9 is associated with marked variability in number of missing teeth. *Eur J Oral Sci*, **115(4)**: 330-333.
- HEIKKINEN, T., ALVESALO, L., OSBORNE, R.H., TIENARI, J. (1994). Maternal smoking and tooth formation in the foetus. II. Tooth crown size in the permanent dentition. *Early Hum Dev*, **40**: 73-86.
- HEWITT, J.E., CLARK, L.N., IVENS, A., WILLIAMSON, R. (1991). Structure and sequence of the human homeobox gene HOX7. *Genomics*, **11(3)**: 670-678.
- HÖLTTA, P. (2005). Developmental aberrations of permanent teeth after high dose anticancer therapy in childhood: a study on stem cell transplant recipients. Thesis, Institute of Dentistry, University of Helsinki.
- HUA, F., HE, H., NGAN, P., BOUZID, W. (2013). Prevalence of peg-shaped maxillary permanent lateral incisors: A meta-analysis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **144**: 97-109.
- İŞMAN, N.E. (2009). PAX9 Genindeki G-1031A ve T-912C Polimorfizmleri ile Diş Eksikliği İlişkisinin İncelenmesi. Doktora Tezi. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ortodonti Anabilim Dalı. Konya.
- JERNVALL J., THESLEFF I. (2000). Reiterative signaling and patterning during mammalian tooth morphogenesis. *Mechanisms of Development*. **92**: 19-29.
- JEZEWSKI, P.A., VIEIRA, A.R., NISHIMURA, C., LUDWIG, B., JOHNSON, M., O'BRIEN, S.E., DAACK-HIRSCH, S., SCHULTZ, R.E., WEBER, A., NEPOMUCENA, B., ROMITTI, P.A., CHRISTENSEN, K., ORIOLI, I.M., CASTILLA, E.E., MACHIDA, J., NATSUME, N., MURRAY, J.C. (2003). Complete sequencing shows a role for MSX1 in non-syndromic cleft lip and palate. *J Med Genet*, **40**: 399-407.
- JUMLONGRAS, D., BEI, M., STIMSON, J.M., WANG, W.F., DEPALMA, S.R., SEIDMAN, C.E., FELBOR, U., MAAS, R., SEIDMAN, J.G., OLSEN, B.R. (2001). A nonsense mutation in MSX1 causes Witkop syndrome. *Am J Hum Genet*, **69**: 67-74.
- JUMLONGRAS, D., LIN, J.Y., CHAPRA, A., SEIDMAN, C.E., SEIDMAN, J.G., MAAS, R.L., OLSEN, B.R. (2004). A novel missense mutation in the paired domain of PAX9 causes non-syndromic oligodontia. *Hum Genet*, **114**: 242-249.
- KAPADIA, H., FRAZIER-BOWERS, S., OGAWA, T., D'SOUZA, R.N. (2006). Molecular characterization of a novel PAX9 missense mutation causing posterior tooth agenesis. *Eur J Hum Genet*, **14(4)**: 403-409.
- KERE, J., SRIVASTAVA, A.K., MONTONEN, O., ZONANA, J., THOMAS, N., FERGUSON, B. (1996). X-linked anhidrotic (hypohidrotic) ectodermal dysplasia is caused by mutation in a novel transmembrane protein. *Nat Genet*, **13**: 409-416.
- KIM, J.W., SIMMER, J.P., LIN, B.P., HU, J.C. (2006). Novel MSX1 frameshift causes autosomal-dominant oligodontia. *J Dent Res*, **85(3)**: 267-271.

- KLEIN, M.L., NIEMINEN, P., LAMMI, L., NIEBUHR, E., KREIBORG, S. (2005). Novel Mutation of the Initiation Codon of PAX9 Causes Oligodontia. *J Dent Res*, **84(1)**: 43-47.
- KOCADERELİ, İ., CİĞER, S. (1993). Congenitally missing teeth: an alternative approach for space closure. *J Clin Pediatr Dent.*, **17(4)**: 213-6.
- KRECZI, A., PROFF, P., REICHENEDER, C., FALTERMEIER, A. (2011). Effects of hypodontia on craniofacial structures and mandibular growth pattern. *Head & Face Medicine*, **7(23)**: 1-9.
- KREY K.F., HIRSCH C. (2011). Frequency of orthodontic treatment in German children and adolescents: influence of age, gender, and socio-economic status. *European Journal of Orthodontics*, **34**: 152-157.
- KUMASAKA, S., MIYAGI, A., SAKAI, N., SHINDO, J., KASHIMA I. (1997). Oligodontia: a radiographic comparison of subjects with Down syndrome and normal subjects. *Spec Care Dentist*, **17**: 137-141.
- KURU, M., GÖZÜKARA, S.E. (2001). Genetik. Ankara: Palme Yayıncılık.
- KÜTÜKÇÜ, B. (2011). Ailesel Konjenital Diş Eksikliğinde Sorumlu Genin Araştırılması. Uzmanlık Tezi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı. Ankara
- LAMMI, L., HALONEN, K., PIRINEN, S., THESLEFF, I., ARTE, S., NIEMINEN, P. (2003). A missense mutation in PAX9 in a family with distinct phenotype of oligodontia. *Eur J Hum Genet*, **11(11)**: 866-871.
- LAMMI, L., ARTE, S., SOMER, M., JARVINEN, H., LAHERMO, P., THESLEFF, I., PIRINEN, S., NIEMINEN, P., (2004). Mutations in AXIN2 cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer. *Am J Hum Genet*, **74**: 1043-1050.
- LARMOUR, C.J., MOSSEY, P.A., THIND, B.S., FORGIE A.H., STIRRUPS, D.R. (2005). Hypodontia: a retrospective review of prevalence and etiology. Part I. *Quintessence Int*, **36(4)**: 263-270.
- LIDRAL, A.C., REISING, B.C. (2002). The role of MSX1 in human tooth agenesis.. *J Dent Res*, **81(4)**: 274-278.
- LISSON, J.A., SCHOLTES, S. (2005). Investigation of craniofacial morphology in patients with hypo- and oligodontia. *Journal of Orofac Orthop*, **66**: 197-207.
- LOPEZ S.I.N., MUNDSTOCK K.S., PAIXAO-CORTES V.R., SCHÜLLER-FACCINI L., MUNDSTOCK C.A., BORTOLINI M.C., SALZANO F.M. (2013). *MSX1* and *PAX9* Investigation in Monozygotic Twins With Variable Expression of Tooth Agenesis. *Twin Research and Human Genetics*, **16(6)**: 1112-1116.
- LYNHAM, A. (1990). Panoramic radiographic survey of hypodontia in Australian Defence Force recruits. *Aust Dent J*, **35**: 19-22.

- MATALOVA, E., FLEISCHMANNOVA, J., SHARPE, P., TUCKER, A. (2008). Tooth agenesis: from molecular genetics to molecular dentistry. *J Dent Res*, **87(7)**: 617-623.
- MATTHEEUWS, N., DERMAUT, L., MARTENS, G. (2004). Has hypodontia increased in Caucasians during the 20th century? A meta-analysis. *European Journal of Orthodontics*, **26**: 99-103.
- MCKEOWN, H.F., ROBINSON, D.L., ELCOCK, C., AL-SHAROOD, M., BROOK, A.H. (2002). Tooth dimensions in hypodontia patients, their unaffected relatives and a control group measured by a new image analysis system. *Eur J Orthod*, **24(2)**: 131-141.
- MESTROVIC, S., RAJIC, Z., PAPIĆ, J. (1998). Hypodontia in patients with Down's syndrome. *Coll Antropol*, **22**: 69-72.
- MILETICH, I., SHARPE, P.T. (2003). Normal and abnormal development. *Hum Mol Genet*, **12**: 69-73.
- MODESTO A., MORENO L.M., KRAHN K., KING S., LIDRAL A.C. (2006). MSX1 and orofacial clefting with and without tooth agenesis. *J Dent Res.*, **85(6)**: 542-6.
- MOSS, M.L. (1969). The primary role of functional matrices in facial growth. *Am J Orthod*, **55**: 556-565.
- MOSTOWSKA A., KOBIELAK A., BIEDZIAK B., TRZECIAK W.H. (2003). Novel mutation in the paired box sequence of PAX9 gene in a sporadic case of oligodontia. *Eur J Oral Sci*, **111**: 272-276.
- MOSTOWSKA, A., BIEDZIAK, B., TRZECIAK, W.H. (2006). A novel mutation in PAX9 causes familial form of molar oligodontia. *Eur J Hum Genet*, **14(2)**: 173-179.
- NG, S. B., TURNER, E. H., ROBERTSON, P. D., FLYGARE, S. D., BIGHAM, A. W., LEE, C., SHAFFER, T., WONG, M., BHATTACHARJEE, A., EICHLER, E. E., BAMSHAD, M., NICKERSON, D. A., SHENDURE, J. (2009). Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes. *Nature*, **461 (7261)**: 272-276.
- NIEMINEN, P. (2001). Identification of a nonsense mutation in the PAX9 gene in molar oligodontia. *Eur J Hum Genet*, **9(10)**: 743-746.
- NIEMINEN, P., KOTILAINEN, J., AALTO, Y., KNUUTILA, S., PIRINEN, S., THESLEFF, I. (2003). MSX1 gene is deleted in Wolf-Hirschhorn syndrome patients with oligodontia. *J Dent Res*, **82**: 1013-1017.
- NIEMINEN, P. (2009). Genetic basis of tooth agenesis. *J Exp Zool B Mol Dev Evol*.
- NODAL, M., KJAER, I., SOLOW, B. (1994). Craniofacial morphology in patients with multiple congenitally missing permanent teeth. *Eur J Orthod*, **16(2)**: 104-109.
- NUNN, J.H., CARTER, N.E., GILLGRASS, T.J., HOBSON, R.S., JEPSON, N.J., MEECHAN, J.G. (2003). The interdisciplinary management of hypodontia: background and role of paediatric dentistry. *Br Dent J*, **194**: 245-251.

- OGAARD, B., KROGSTAD, O. (1995). Craniofacial structure and soft tissue profile in patients with severe hypodontia. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **108(5)**: 472-477.
- OGAVA, T., KAPADIA, H., WANG, B., D'SOUZA, R. (2005). Studies on Pax9-Msx1 protein interactions. *Arch Oral Biol*, **50(2)**: 141-145.
- ÖZBEK, E., GEDİKLİ, S., DEMİRCİ, T. (2012). Dişin Embriyolojik Gelişimini Düzenleyen Sinyal Molekülleri. *Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg.*, **22(2)**: 217-223.
- PAIXAO-CORTES, V.R., BRAGA, T., SALZANO, F.M., MUNDSTOCK, K., MUNDSTOCK, C.A., BORTOLINI, M.C. (2011). PAX9 and MSX1 transcription factor genes in non-syndromic dental agenesis. *Archives of Oral Biology*, **56**: 337-344.
- PEARCE N. (2004). Effect Measures in Prevalence Studies. *Environ Health Perspect.*, **112(10)**: 1047-1050.
- PENG Z. (2005). Current Status on Gendicine in China: recombinant human Ad-p53 agent for treatment of cancers. *Human Gene Ther.*, **16**: 1013-24.
- PINKHAM, J.R. (1999). Pediatric Dentistry 3 edn. Philadelphia: W.B. Saunders Company.
- POLDER, B., VAN'T HOF, M., VAN DER LINDEN, F., KUIJPERS-JAGTMAN, A. (2004). A meta-analysis of the prevalence of dental agenesis of permanent teeth. *Community Dent Oral Epidemiol*, **32**: 217-226.
- RASMUSSEN, P. (1999). Severe hypodontia: diversities in manifestations. *J Clin Pediatr Dent*, **23(3)**: 179-88.
- RASTOGI, S.C. (2003). Cell And Molecular Biology. Pilani: New Age International.
- RIMOIN, D.L., CONNOR, J.M., PYERITZ, R.E. (1997). Chromosomal disorders. Principles and practice of medical genetics. New York: Churchill Livingstone Inc.
- ROALD, K.L., WISTH, P.J, BOE, O.E. (1982). Changes in cranio-facial morphology of individuals with hypodontia between the ages of 9 and 16. *Acta Odontol Scand*, **40(2)**: 65-74.
- ROLLING, S., POULSEN, S. (2009). Agenesis of permanent teeth in 8138 Danish schoolchildren: prevalence and intra-oral distribution according to gender. *Int J Paediatr Dent*, **19**: 172-175.
- RUNE, B., SARNAS, K.V. (1974). Tooth size and tooth formation in children with advanced hypodontia. *Angle Orthod*, **44(4)**: 316-321.
- RYAN, F.S., MASON, C., HARPER, J.I. (2005). Ectodermal dysplasia-an unusual dental presentation. *J Clin Pediatr Dent*, **30(1)**: 55-57.
- SADLER, T.W. (2006). Langman's Medical Embryology, 10th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 278-282.

- SARNAS, K.V., RUNE, B.J. (1983). The facial profile in advanced hypodontia: a mixed longitudinal study of 141 children. *European Journal of Orthodontics*, **5**: 133-143.
- SATOKATA, I., MAAS, R. (1994). MSX1 deficient mice exhibit cleft palate and abnormalities of craniofacial and tooth development. *Nat Genet*, **6**: 348-356.
- SCHALK-VAN DER WEIDE, Y., STEEN, W.H., BOSMAN, F. (1992). Distribution of missing teeth and tooth morphology in patients with oligodontia. *ASDC J Dent Child*, **33(2)**: 133-140.
- SHIMIZU, T., MAEDA, T. (2009). Prevalence and genetic basis of tooth agenesis. *Japanese Dental Science Review*, **45(1)**: 52-58.
- SIRMACI A., (2012). Otozomal Resesif Sendromik Olmayan İşitme Kayıplı Üç Ailede İşitme Kaybindan Sorumlu Genlerin Tüm Ekzom Sekanslama Yöntemi İle Belirlenmesi. Doktora Tezi. Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü. Ankara
- STIMSON, J.M., SIVERS, J.E., HLAVA, G.L. (1997). Features of oligodontia in three generations. *J Clin Pediatr Dent*, **21(3)**: 269-275.
- STOCKTON, D.W., DAS, P., GOLDENBERG, M., D'SOUZA, R.N., PATEL, P.I. (2000). Mutation of PAX9 is associated with oligodontia. *Nat Genet*, **24**: 18-19.
- STRACHAN, T., READ A.P. (2004) Chapter twenty one: New approaches to treating disease. Garland Science. New York.
- SUZUKI, A., WATANABE, M., NAKANO, M., TAKAHAMA, Y. (1992). Maxillary lateral incisors of subjects with cleft lip and/or palate: Part 2. *Cleft Palate Craniofac J*, **29**: 380-384.
- SYMONS, A.L., STRITZEL, F., STAMATION, J. (1993). Anomalies associated with hypodontia of the permanent lateral incisor and second premolar. *J Clin Pediatr Dent*, **17(2)**: 109-111.
- TAVAJOHI-KERMANI, H., KAPUR, R., SCIOTE, J.J. (2002). Tooth agenesis and craniofacial morphology in an orthodontic population. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **122(1)**: 39-47.
- TEER, J. K., MULLIKIN, J. C. (2010). Exome sequencing: the sweet spot before whole genomes. *Hum Mol Genet*, **19(R2)**: R145-151.
- TEMİZKAN, G. (2008). Moleküler Biyolojide Kullanılan Yöntemler. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi.
- THESLEFF, I., SHARPE, P. (1997). Signalling networks regulating dental development. *Mech Dev*, **67**: 111-123.
- TOPKARA, A., SARI, Z. (2011). Prevalence and distribution of hypodontia in a Turkish orthodontic patient population: results from a large academic cohort. *Eur J Paediatr Dent*, **12(2)**: 123-7.
- TOWNSEND, G.C., RICHARDS, L., HUGHES, T., PINKERTON, S., SCHWERDT, W. (2005). Epigenetic influences may explain dental differences in monozygotic twin pairs. *Aust Dent J*, **50**: 95-100.

- ÜLGEN M., (2005). Ortodontik Tedavi Prensipleri. **7. baskı** . *Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Yayınları*. ANKARA.
- VAN DEN BOOGAARD, M.J.H., DORLAND, M., BEEMER, F.A., VAN AMSTEL, H.K.P. (2000). MSX1 mutation is associated with orofacial clefting and tooth agenesis in humans. *Nature Genetics*, **24(4)**: 342-343.
- VAN DEN BOOGAARD, M.J.H., CRETON, M., BRONKHORST, Y., VAN DER HOUT, A., HENNEKAM, E., LINDHOUT, D., CUNE, M., VAN AMSTEL, H.K.P. (2012). Mutations in WNT10A are present in more than half of isolated hypodontia cases. *J Med Genet*, **49**: 327-331.
- VASTARDIS, H., KARIMBUX, N., GUTHUA, S.W., SEIDMAN, J.G., SEIDMAN, C.E. (1996). A human MSX1 homeodomain missense mutation causes selective tooth agenesis. *Nat Genet*, **12**: 417-421.
- VASTARDIS, H. (2000). The genetics of human tooth agenesis: new discoveries for understanding dental anomalies. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **117(6)**: 650-656.
- WANG, D.G., FAN, J.B., SIAO, C.J. (1998). Large-scale Identification, Mapping, and Genotyping of Single Nucleotide Polymorphisms in the Human Genome. *Science*, **280**: 1077-1082.
- WANG, Y., WU, H., WU, J., ZHAO, H., ZHANG, X., MUES, G., D'SOUZA, R.N., FENG, H., KAPADIA, H. (2009). Identification and Functional Analysis of Two Novel PAX9 Mutations. *Cells Tissues Organs*, **189(1-4)**: 80-87.
- WISTH, P.J., THUNOLD, K., BÖE, O.E. (1974). The craniofacial morphology of individuals with hypodontia. *Acta Odontol Scand*, **32(1)**: 293-302.
- WITTINGTON, B.R., DURWARD, C.S. (1996). Survey of anomalies in primary teeth and their correlation with the permanent dentition. *N Z Dent J*, **92(407)**: 4-8.
- WOODWORTH, D.A., SINCLAIR, P.M., ALEXANDER, R.G. (1985). Bilateral congenital absence of maxillary lateral incisors: A craniofacial and dental cast analysis. *Am J Orthod*, **87(4)**: 280-293.
- YÜKSEL, S., ÜÇEM, T. (1997). The effect of tooth agenesis on dentofacial structures. *Eur J Orthod*, **19(1)**: 71-78.
- ZHAO, J.L., CHEN, Y.X., BAO, L., XIA, Q.J., WU, T.J., ZHOU, L. (2005). Novel mutations of PAX9 gene in Chinese patients with oligodontia. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*, **40(4)**: 266-270.
- ZHOU Q.J., SHI B., SHI Z.D., ZHENG Q., WANG Y. (2006). Survey of the patients with cleft lip and palate in China who were funded for surgery by the Smile Train Program from 2000 to 2002. *Chin Med J (Engl)*. **119**:1695–1700.

ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı : ÖZLEM NASİBE
 Soyadı : ÖZKEPİR
 Doğum yeri ve tarihi : BOLU – 05.06.1986
 Uyuşuğu : T.C.
 Medeni Durumu : Bekar
 İletişim Adresi ve Telefonu : ozlemozkepir@msn.com, 0506 389 44 09

II. Eğitimi

2009 - 2013 Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı
2004 - 2009 Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
1997 - 2004 Mehmet Emin Resulzade Anadolu Lisesi
1994 - 1997 Göktürk İlköğretim Okulu
1993 - 1994 Ümit İlkokulu

Yabancı dili: İngilizce

III. Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

- Türk Ortodonti Derneği
- Ankara Üniversiteli Ortodontistler Derneği
- Dünya Ortodontistler Federasyonu (World Federation of Orthodontists – WFO)
- Amerikan Ortodonti Derneği (American Association of Orthodontics – AAO)

IV. Bilimsel İlgi Alanları

Yayımlar ve Tebliğler

- **Özkepir Ö.N.**, Altuğ A.T., Karasu H., Songur T., Tüzüner A. Rehabilitation of an Adult Skeletal Class III Laterognathic Patient with Ortognathic Surgery: A Case Report, Poster Sunumu. 15th Congress of the BASS 22-25 April 2010, Thessaloniki, Greece.
- Ulaş Ö., Altuğ A.T., Arıkan V., Orhan K., **Özkepir Ö.** Amelogenesis İmperfektalı Bireylerin Kraniofasial Yapılarının Değerlendirilmesi: Kontrollü Deneme Çalışması,

Sözlü Sunum. 12. Uluslararası Türk Ortodonti Derneği Kongresi, 25-27 Ekim, 2010, Ankara, Türkiye.

- Rübendüz M., **Özkepir Ö.**, Göçer R. The Skeletal Reality of Cl III Cases in Bimaxiller Position, Poster sunumu. 87th Congress of the European Orthodontic Society 19-23 June 2011, İstanbul, Turkey.
- Kadioğlu M.B., Rübendüz M., **Özkepir Ö.N.** Mandibular Retrognatizmde Mandibula Rotasyon Modelleri ile Maksiller Konumun İlişkisi, Poster Sunumu. 13. Uluslararası Türk Ortodonti Derneği Kongresi, 30 Eylül-4 Ekim, 2012, Antalya, Türkiye.
- **Özkepir Ö.N.**, Askar M., Altuğ A.T. Sürnümerer dişlere bağlı olarak gömülü kalmış kesici dişlerin cerrahi-ortodontik tedavisi -olgu sunumu-, Poster Sunumu. 13. Uluslararası Türk Ortodonti Derneği Sempozyumu, 3-5 Kasım, 2013, İstanbul, Türkiye.
- **Özkepir Ö.N.**, Köklü A., Kayasu Avşar T. Sınıf II anomalinin tedavisinde Forsus Apareyi (Forsus Fatigue Resistant Device) ve mini vidanın birlikte kullanımı -olgu sunumu-, Poster Sunumu. 13. Uluslararası Türk Ortodonti Derneği Sempozyumu, 3-5 Kasım, 2013, İstanbul, Türkiye.

Kongre ve Sempozyum Katılımları

- 15th Congress of the BaSS (Balkan Stomatological Society), 22-25 April, 2010, Thessaloniki, Greece.
- 12. Uluslararası Türk Ortodonti Derneği Kongresi, 25-27 Ekim, 2010, Ankara, Türkiye.
- 87th Congress of the European Orthodontic Society, 19-23 June, 2011 Istanbul, Turkey.
- 12. Uluslararası Türk Ortodonti Derneği Sempozyumu, 17-20 Ekim 2011, İzmir, Türkiye.
- 13. Uluslararası Türk Ortodonti Derneği Kongresi, 30 Eylül-4 Ekim, 2012, Antalya, Türkiye.
- 113th Annual Session, American Association of Orthodontics, May 03-07,2013, Philadelphia, ABD.
- Türk Ortodonti Derneği Gaziantep Bölgesel Toplantısı, 26-27 Mayıs 2013, Gaziantep, Türkiye.
- 13. Uluslararası Türk Ortodonti Derneği Sempozyumu, 3-5 Kasım, 2013, İstanbul, Türkiye.

Kurs Katılımları

- Herbst Aparenti Hakkında Bilmeniz Gereken Herşey, Hans Panchers. 28 Ekim 2010, Ankara, Türkiye
- İskelet Ankrajda Son Yenilikler-Mini Vidalar, Björn Ludwig. 17 Ekim 2011, İzmir, Türkiye
- Lingual Straight-Wire Teknik, Guiseppe Scuzzo. 20 Ekim 2011. İzmir, Türkiye.
- eCligner Certification Course. 21 Mart 2012, Ankara, Türkiye.
- Systemized and Effective Orthodontic Care, Richard P. McLaughlin. 25-26 Mayıs 2012, İstanbul, Türkiye.
- Dikey Yön İskeletsel Bozuklukların Mikroimplant ile Tedavisinde Yeni Ufuklar, Hyo-Sang Park. 30 Eylül 2012, Antalya, Türkiye.
- Erişkin Hastaların İnterdisipliner Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar, Flavio Uribe. 04 Ekim 2012, Antalya, Türkiye.


EKLER

EK 1

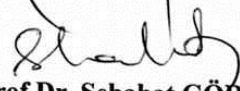
**ANKARA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
ARAŞTIRMA ETİK KURULU KARARLARI**

Karar Tarihi : 12.04.2011
Toplantı Sayısı : 14

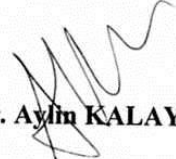
3- Doç.Dr.Ayşe Tuba ALTUĞ başkanlığında yürütülecek olan "Sendromik olmayan hipodonti olgularında gen polimorfizmlerinin araştırılması" konulu araştırmanın etik açıdan uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.


Prof. Dr. Tamer YILMAZ
Başkan



Prof.Dr. Murat AKKAYA


Prof.Dr. Sebahat GÖRGÜN


Prof.Dr. Nehir ÖZDEN


Prof.Dr. Aylin KALAYCI


Prof. Dr. Hatice SARI


Prof.Dr. Hatice GOKALP


Prof.Dr. Hakan Alpaz KARASU

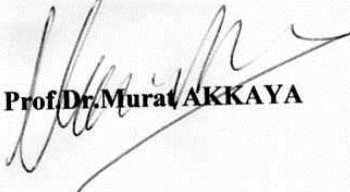

Prof.Dr. Adil NALÇACI

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
ARAŞTIRMA ETİK KURULU KARARLARI**

Karar Tarihi :10.10.2011
Toplantı Sayısı : 22


6- Doç.Dr.Ayşe Tuba ALTUĞ başkanlığında yürütülecek olan “Sendromik olmayan hipodonti olgularında kraniyofasiyal özelliklerin değerlendirilmesi“ konulu çalışmanın etik açıdan uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Tamer YILMAZ
Başkan(katılmadı)


Prof.Dr.Murat AKKAYA


Prof.Dr.Sebahat GÖRGÜN

Prof.Dr.Nehir ÖZDEN
(katılmadı)


Prof.Dr.Aylin KALAYCI

Prof.Dr.Cahit ÜÇÖK


Prof.Dr. Şaziye SARI


Prof.Dr. Hatice GÖKALP


Doç.Dr.Adil NALÇACI

20157 -

21 EYL 2012 6910

EK 2**T.C****ANKARA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ****Ortodonti Anabilim Dalı Aydınlatılmış Onam Formu**

Burada attığım imza ile genetik testlerimin yapılması, materyalimin saklanması ve gereği halinde kimlik bilgilerim saklı kalmak koşulu ile elde edilen verilerin ve fotoğrafların Ankara Üniversitesi Ortodonti Anabilim Dalı ve/veya İNTERGEN Genetik Merkezi tarafından organize edilen veya desteklenen bilimsel çalışmalarda kullanılmasını kabul ediyorum ve bu onayı verirken aşağıdaki bilgileri okuduğumu, anladığımı ve kabul ettiğimi de tasdik ediyorum.

Ad :

Soyad :

Baba adı :

Tarih :

İmza :

Adres :

Telefon :

Cep telefonu :

Eposta:

Önemli not:

- 1- Zihinsel özürlü kişiler, bilinci kapalı olanlar ve reşit olmayan çocuklar için bu belge velisi veya vasisi tarafından doldurulacaktır.
- 2- Hipodonti (doğuştan diş eksikliği) ile doğmuş bireyler üzerinde yürütülecek olan bu çalışma ile,
 - Türk insanlarında bulunan hangi gen ve gen bölgelerinin bu probleme sebep olduğu belirlenecektir.
 - Türk toplumu için hipodontiye ait bir gen haritası oluşturulacaktır.
 - Sahip olacağımız diğer çocuklarda hipodontiye rastlama konusunda -arzu ettiğiniz takdirde- bilgilendirileceksiniz.
 - Genetik risk taşıdığınız düşünüyorsanız -arzu ettiğiniz takdirde- ilave çevresel etkenlerden korunma konusunda bilgilendirileceksiniz.
- 3- DNA analizi veya örnek saklanması amaçlı, nadir bir hastalık ya da bir genetik hastalık ile ilgili bilimsel çalışmalardır. Burada yapılacak olan çalışmalar sonucunda sizin sağlığınızı ilgilendiren önemli bir sonuç elde edilirse sonucunu öğrenmek;

istiyorum istemiyorum
- 3- Eğer tanısal test istemiyorsanız bu örnekten elde edilecek verileri öğrenmek için para ödemeyeceksiniz.
- 4- İsteddiğiniz takdirde sonraki bir dönemde de çalışmadan ayrılabilirsiniz. Bu prosedürleri durdurmayı, örneği geri almayı ya da örneğin yok edilmesini istiyorsanız *örnekler İntergen'de muhafaza edileceği için* 0 312 428 26 93 no.lu faksa imzalı bir metin göndermeniz yada İntergen'e iadeli taahhütlü posta yolu ile imzalı mektup göndermeniz yeterlidir (İran cd. 13/25 Kavaklıdere/Ankara). Bu uygulamanız herhangi bir cezayı gerektirmeyecektir. Ancak iptali istediğinizde bilimsel çalışma tamamlandı ise bu isteminiz gerçekleştirilemeyecektir. Sorularınız için İntergen'e telefon (0 312 428 48 14) veya eposta ile (info@intergen.com.tr) ulaşabilirsiniz.
- 5- Klinik durumunuzda herhangi bir değişiklik olması, adres ve telefon numarası değişikliği olması halinde bilgi vermenizi rica ederiz.
- 6- Sizin sonucu öğrenmek istemeniz halinde testler sonuçlandığında size rapor ile test sonuçları iletilecektir. Ancak herhangi bir gecikmeden veya örneğin kullanılmamış olmasından dolayı herhangi bir sorumluluk kabul edilmeyecektir.
- 7- A.Ü. Ortodonti ABD ve İntergen'deki araştırmacılar sonuçların gizliliğini sağlayacaktır ve sonuçlar bilimsel çalışmalar dışında herhangi bir amaçla kullanılmayacaktır. Kimlik bilgilerinizde gizlidir ve diğer merkezlerdeki araştırmacılara iletilmeyecektir.
- 8- İntergen, tanısal amaçlı olarak yapılmayan, sadece bilimsel çalışma için elde edilen testlerin güvenilirliğinden sorumlu değildir.
- 9- Bu anlaşma konusundaki uyuşmazlıklarda TC mahkemeleri yetkilidir.