

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PEDODONTİ ANABİLİM DALI

NON-SENDROMİK DENTAL AGENEZİS VE OLİGODONTİ
HASTALARINDA GENETİK ETİYOLOJİLERİN VE
FENOTİPİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hazırlayan

Arş. Gör. Dt. Sümeyye Tuğçe KURAL

Danışman

Doç. Dr. Özgür DOĞAN

2. Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Melike ATASEVEN KULALI

2025- AFYONKARAHİSAR

T.C
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
Pedodonti Anabilim Dalı

**NON-SENDROMİK DENTAL AGENEZİS VE OLİGODONTİ
HASTALARINDA GENETİK ETİYOLOJİLERİN VE
FENOTİPİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Hazırlayan
Arş. Gör. Dt. Sümeyye Tuğçe KURAL
DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ

Danışman
Doç. Dr. Özgür DOĞAN
2. Danışman:
Dr. Öğr. Üyesi Melike ATASEVEN KULALI

Tez No:60

Bu çalışma; Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Birimi tarafından 22.DUS.007 kodlu proje ile desteklenmiştir.

2025- AFYONKARAHİSAR

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI

Çalışmamızın etik kurul onayı Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan alınmıştır (13.05.2022 tarihli 2022/6 sayılı karar). (EK-1)



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda klinik ve akademik bilgisini benimle paylaşan, iyi bir pedodontist olmam için bana her konuda ilham veren, anlayış ve hoşgörüsü ile her zaman desteğini hissettiğim değerli tez danışman hocam Doç. Dr. Özgür DOĞAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini paylaşan, yardımlarını esirgemeyen ve eğitimimde önemli katkıları olan değerli hocalarım Doç. Dr. Burcu GÜÇYETMEZ TOPAL, Dr. Öğr. Üyesi İsmail Haktan ÇELİK, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet ÜNAL, Dr. Öğr. Üyesi Hatice TÜRKOĞLU ve Dr. Öğr. Üyesi Ayça Hande SARI' ya,

Tez çalışmamıza bilgi ve tecrübeleriyle katkıda bulunan, değerli emekleri için Dr. Öğr. Üyesi Melike ATASEVEN KULALI' ya,

Genetik analizlerinin gerçekleştirilmesinde sağladıkları laboratuvar desteği ve teknik katkıları için Özel MİKROGEN Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi'ne ve değerli ekibine,

Eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, her zaman desteklerini hissettiğim değerli asistan arkadaşlarım Uzm. Dt. Melikşah URAL, Uzm. Dt. Esra Nur AKGÜL, Uzm. Dt. Esra AKÇAY, Uzm. Dt. Esma ATIŞ ve Pedodonti Anabilim Dalı'ndaki tüm asistan arkadaşlarıma ve yardımcı sağlık personeline,

Tezime katılmayı kabul eden tüm ailelere,

Beni bu günlere getiren, hayatım boyunca sevgileri ve destekleriyle yanımda olan annem Müzeyyen EVİRGEN, babam Muhsin EVİRGEN'e ve kardeşim Tahsin Eren EVİRGEN'e,

Hayatımın her alanında olduğu gibi uzmanlık eğitimimde ve tez sürecimde desteğini her zaman hissettiğim değerli eşim İlyas KURAL' a ve canım oğlum Ahmet Aras KURAL'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

NON-SENDROMİK DENTAL AGENEZİS VE OLİGODONTİ HASTALARINDA GENETİK ETİYOLOJİLERİN VE FENOTİPİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sümeyye Tuğçe KURAL

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Pedodonti Anabilim Dalı Diş Hekimliğinde Uzmanlık Tezi

Ekim 2025

Danışman: Doç. Dr. Özgür DOĞAN

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, oligodonti fenotipine sahip sendromik olmayan diş agenezisi vakalarında genetik etiyojilerin değerlendirilmesi ve ilgili genlere bağlı fenotipik varyasyonların belirlenmesi yoluyla literatürdeki bilgi birikimine katkı sağlamaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, dahil edilme kriterlerini karşılayan 5-18 yaş arası 13 birey dahil edilmiştir. Katılımcılardan periferik kan örnekleri alınmış ve bu örneklerden genomik DNA, QIAamp® 96 DNA QIAcube® HT DNA izolasyon kiti kullanılarak izole edilmiştir. Varyantların belirlenmesi amacıyla, Diş Displazisi Paneli (WNT10A, WNT10B, PAX9, EDA, EDAR, EDARADD, AXIN2, KRT17, LTBP3, MSX1, SMOC2, TSPEAR) kapsamında 13 genin kodlayan ekzonlarını kapsayan primerler kullanılarak ilgili bölgelere yeni nesil dizileme yöntemi (NGS) uygulanmış; dizileme işlemi Ion GeneStudio™ S5 System cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Veriler, Ion Reporter™ yazılımı ve Franklin™ by Genoox yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Tespit edilen varyantların doğrulanması ve aile bireylerinde segregasyonun değerlendirilmesi amacıyla Sanger dizileme yöntemi kullanılmış; elde edilen ürünler Applied Biosystems™ 3500 Genetic Analyzer cihazında kapiller elektroforez ile analiz edilmiştir. Dizileme sonuçlarının varyant tespiti ve yorumlanması, Mutation Surveyor® yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Yeni nesil dizileme analizi sonucunda 6 bireyde WNT10A, 1 bireyde PAX9 ve 1 bireyde EDAR geninde varyant tespit edilmiştir. 5 bireyde ise varyant saptanmamıştır. Ayrıca WNT10A geninde c.376+2T>C, PAX9 geninde c.218G>A, WNT10A geninde c.1073T>G olmak üzere üç yeni varyant tespit edilmiştir. Bu varyantlar, mevcut literatürde ilk kez raporlanmakta olup, diş agenezisi ile olan ilişkileri literatüre yeni bir katkı sunmaktadır. WNT10A genindeki varyantların çoğunlukta olması, bu genin sendromik olmayan oligodonti etiyojisiinde önemli bir rol oynadığını desteklemektedir.

Sonuç: Yeni nesil dizileme yöntemi ile elde edilen veriler hem bilinen hem de literatürde ilk kez tanımlanan varyantların tespitine olanak sağlamış; bu sayede diş agenezisinin genetik nedenlerinin daha iyi anlaşılmasına ve literatüre yeni katkılar sunulmasına imkan tanımıştır.

Anahtar Kelimeler: Diş agenezisi, Gen, Oligodonti, Varyant, Yeni nesil dizileme

EVALUATION OF GENETIC ETIOLOGIES AND PHENOTYPIC CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH NON-SYNDROMIC DENTAL AGENESIS AND OLIGODONTIA

Sümeyye Tuğçe KURAL

Afyonkarahisar Health Sciences University Faculty of Dentistry

Department of Pediatric Dentistry Specialization Thesis

October 2025

Supervisor: Assoc.Prof. Özgür DOĞAN

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to contribute to the existing body of knowledge by evaluating the genetic etiologies in non-syndromic tooth agenesis cases with an oligodontia phenotype and identifying phenotypic variations associated with relevant genes.

Materials and Methods: A total of 13 individuals aged between 5 and 18 years, who met the inclusion criteria, were included in the study. Peripheral blood samples were collected from the participants, and genomic DNA was isolated using the QIAamp® 96 DNA QIAcube® HT DNA isolation kit. To identify variants, next-generation sequencing (NGS) was performed on the relevant regions using primers covering the coding exons of 13 genes included in the Tooth Dysplasia Panel (WNT10A, WNT10B, PAX9, EDA, EDAR, EDARADD, AXIN2, KRT17, LTBP3, MSX1, SMOC2, TSPEAR). Sequencing was carried out using the Ion GeneStudio™ S5 System. The obtained data were analyzed using the Ion Reporter™ software and Franklin™ by Genoox. To confirm the identified variants and to evaluate segregation in family members, Sanger sequencing was performed; the resulting products were analyzed by capillary electrophoresis on the Applied Biosystems™ 3500 Genetic Analyzer. Variant detection and interpretation of sequencing results were carried out using the Mutation Surveyor® software.

Results: As a result of next-generation sequencing analysis, variants were detected in the WNT10A gene in 6 individuals, in the PAX9 gene in 1 individual, and in the EDAR gene in 1 individual. No variants were detected in 5 individuals. Additionally, three novel variants were detected: c.376+2T>C in the WNT10A gene, c.218G>A in the PAX9 gene and c.1073T>G in the WNT10A gene. These variants are reported for the first time in the current literature and provide a new contribution to the literature regarding their association with tooth agenesis. The predominance of variants in the WNT10A gene supports that this gene plays an important role in the etiology of non-syndromic oligodontia.

Conclusion: The data obtained through next-generation sequencing enabled the detection of both known and novel variants identified for the first time in the literature; thus, allowing for a better understanding of the genetic causes of tooth agenesis and providing new contributions to the literature.

Keywords: Tooth agenesis, Gene, Oligodontia, Variant, Next-generation sequencing

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK.....	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Genetik Terimler.....	2
2.2. Diş Gelişimi	4
2.2.1. Diş Oluşumunun Embriyolojik Aşamaları	4
2.3. Diş Agenezisi Tanımı ve Etiyolojisi	6
2.3.1. Çevresel Etkenler	8
2.3.2. Genetik Etkenler; Sinyal Yolakları ve Genler.....	9
2.3.2.1. <i>MSX1</i>	12
2.3.2.2. <i>PAX9</i>	13
2.3.2.3. <i>AXIN2</i>	13
2.3.2.4. <i>WNT10A</i> ve <i>WNT10B</i>	14
2.3.2.5. <i>EDA</i> , <i>EDAR</i> ve <i>EDARADD</i>	15
2.3.2.6. <i>LPR6</i>	16
2.3.2.7. <i>KRT17</i>	16
2.3.2.8. <i>SMOC2</i> (SPARC-related modular calcium-binding protein 2)	16
2.3.2.9. <i>TSPEAR</i> (Thrombospondin-Type Laminin G Domain and EAR Repeats)	17
2.3.2.10. <i>LTBP3</i>	17
2.3.3. Epigenetik Etkenler	17
2.4. Sendromik Olmayan Diş Agenezisinin Görülme Sıklığı.....	18

2.4.1. Genel Popülasyonda Sendromik Olmayan Diş Agenezisinin Görülme Sıklığı.....	18
2.4.2. Türk Popülasyonunda Sendromik Olmayan Diş Agenezisinin Görülme Sıklığı.....	19
2.5. Diş Agenezi İle İlişkili Dental Anomaliler ve Sendromlar	20
2.6. Diş Agenezisine Sahip Çocuk Hastalarda Dental Tedaviler	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. DNA İzolasyonu	24
3.2. NGS Analizi	26
3.3. Varyant Yorumlaması.....	28
3.4. Sanger Dizileme Analizi	29
4. BULGULAR	30
4.1. Olgu 1	30
4.2. Olgu 2	32
4.3. Olgu 3 ve 4.....	34
4.4. Olgu 5	37
4.5. Olgu 6	39
4.6. Olgu 7	41
4.7. Olgu 8	43
4.8. Olgu 9	45
4.9. Olgu 10	46
4.10. Olgu 11.....	46
4.11. Olgu 12.....	47
4.12. Olgu 13.....	48
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	57
7. KAYNAKLAR	59
EKLER.....	73
EK- 1. ETİK KURUL ONAYI.....	73
EK-2. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	75

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

®	: Tescilli marka
°C	: Santigrat derece
ACMG	: American College of Medical Genetics and Genomics
ANTXR1	: Anthrax Toxin Receptor 1
ATF1	: Activating Transcription Factor 1 (Transkripsiyon Faktörü Aktivasyonu 1)
AXIN2	: Axis Inhibitor 2
BCOR	: BCL6 Corepressor
BMP	: Bone Morphogenetic Protein (Kemik Morfogenetik Proteini)
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EDA	: Ektodisplazin A
EDAR	: Ektodisplazin A Reseptörü
EDARADD	: EDAR-Associated Death Domain
EDTA	: Etilendiamintetraasetik Asit
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
IRF6	: Interferon Regulatory Factor 6 (İnterferon Düzenleyici Faktör 6)
KRT17	: Keratin 17
LRP6	: Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 6 (Düşük Dansiteli Lipoprotein Reseptörü ile İlgili Protein 6)
LTBP3	: Latent Transforming Growth Factor Beta Binding Protein 3
MSX1	: Msh Homeobox 1
ncRNA	: Non-Coding Ribonükleik Asit
NEMO	: Nükleer Faktör kappa B Essential Modulator
NF-κB	: Nükleer Faktör kappa B
NGS	: Next Generation Sequencing (Yeni Nesil Dizileme)
OMIM	: Online Mendelian Inheritance in Man
PAX9	: Paired Box 9
PITX2	: Paired Like Homeodomain Transcription Factor 2
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RNA	: Ribonükleik Asit
SHH	: Sonic Hedgehog
SMOC2	: SPARC-Related Modular Calcium Binding 2

TNF	: Tumor Necrosis Factor (Tümör Nekroz Faktörü)
TSPEAR	: Thrombospondin type Laminin G domain and EAR repeats protein
™	: Ticari marka
VUS	: Variant of Uncertain Significance (Belirsiz (veya bilinmeyen) öneme sahip varyant)
WES	: Whole Exome Sequencing (Tüm Ekzom Dizilemesi)
WGS	: Whole Genome Sequencing (Tüm Genom Dizilemesi)
WNT	: Wingless- Type MMTV Integration Site Family
WNT10A	: Wingless-Type MMTV Integration Site Family Member 10A
WNT10B	: Wingless-Type MMTV Integration Site Family Member 10B



TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 3.1. American College of Medical Genetics'in belirlediği kriterlere göre varyant sınıflandırılması.....	28
Tablo 5.1. Oligodonti ile segregasyonu tespit edilen tüm değişimler	50



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1.	Diş gelişimi sırasında farklı hücre tiplerinin oluşumunun şematik gösterimi.....	6
Şekil 2.2.	7 yaşındaki kız hastada üçüncü molar dişleri hariç dört diş eksikliğinin bulunduğu hipodonti olgusunun panoramik radyografı.....	7
Şekil 2.3.	12,5 yaşındaki kız hastada üçüncü molar dişleri hariç on diş eksikliğinin görüldüğü oligodonti olgusunun panoramik radyografı	7
Şekil 2.4.	5 yaşındaki kız hastada süt ve daimi dişlerin tümünün eksikliğinin görüldüğü anodonti olgusunun panoramik radyografı	8
Şekil 2.5.	Diş gelişimi sırasında epitel ve mezenşim arasındaki karşılıklı etkileşime aracılık eden sinyallerin ve transkripsiyonel faktörlerinin şematik gösterimi.....	11
Şekil 3.1.	Mor kapaklı EDTA'lı kan alma tüpü	24
Şekil 3.2.	Ion GeneStudio™ S5 System.....	26
Şekil 4.1.	Olgu 1'e ait panoramik radyografide 13, 14, 15, 16, 17, 23, 24, 25, 26, 27, 31, 35, 37, 41, 47 numaralı dişlerin eksikliği görülmektedir.	30
Şekil 4.2.	Olgu 1'in intraoral muayenesi sırasında elde edilen klinik görüntü.....	31
Şekil 4.3.	Olgu 1'in aile bireylerinde segregasyon analizi amacıyla yapılan Sanger dizilemenin elektroferogram görüntülerinde baba bireyde timin bazı yerine adenin bazının geçtiği görülmektedir.....	31
Şekil 4.4.	Olgu 1'in aile soyağacı	32
Şekil 4.5.	Olgu 2'ye ait panoramik radyografide 12, 15, 16, 22, 24, 25, 26, 31, 35, 41, 45 numaralı dişlerin eksikliği görülmektedir.....	32
Şekil 4.6.	Olgu 2'nin intraoral muayenesi sırasında elde edilen klinik görüntü.....	33
Şekil 4.7.	Olgu 2'nin aile bireylerinde segregasyon analizi amacıyla yapılan Sanger dizilemenin elektroferogram görüntülerinde anne bireyde timin bazı yerine sitozin bazının geçtiği görülmektedir.....	34
Şekil 4.8.	Olgu 2'nin aile soyağacı	34
Şekil 4.9.	Olgu 3'e ait panoramik radyografide 12, 13, 14, 15, 17, 22, 23, 24, 25, 26, 31, 33, 36, 41, 43, 45, 46 ve 47 numaralı dişlerin eksikliği görülmektedir.	35
Şekil 4.10.	Olgu 3'ün intraoral muayenesi sırasında elde edilen klinik görüntü.....	35

Şekil 4.11. Olgu 4'e ait panoramik radyografide 13, 14, 15, 23, 24, 25, 31, 33, 35, 41, 43, 45 numaralı dişlerin eksikliği görülmektedir.....	35
Şekil 4.12. Olgu 4'ün intraoral muayenesi sırasında elde edilen klinik görüntü.....	36
Şekil 4.13. Olgu 3 ve 4'ün aile bireylerinde segregasyon analizi amacıyla yapılan Sanger dizilemenin elektroferogram görüntülerinde hem anne bireyde hem de baba bireyde timin bazı yerine adenin bazının geçtiği görülmektedir.	36
Şekil 4.14. Olgu 3 ve 4'e ait aile soyağacı.....	37
Şekil 4.15. Olgu 5'e ait panoramik radyografide 12, 17, 22, 27, 37, 47 numaralı dişlerin eksikliği görülmektedir.	37
Şekil 4.16. Olgu 5'e ait saç ve tırnak gibi ektodermal kökenli yapıların klinik görselleri.....	38
Şekil 4.17. Olgu 5'in aile bireylerinde segregasyon analizi amacıyla yapılan Sanger dizilemenin elektroferogram görüntülerinde baba bireyde sitozin yerine timin bazının geçtiği görülmektedir.	38
Şekil 4.18. Olgu 5'in aile soyağacı.....	39
Şekil 4.19. Olgu 6'ya ait panoramik radyografide 16, 26, 31, 36, 41, 46 numaralı dişlerin eksikliği görülmektedir.	39
Şekil 4.20. Olgu 6'nın intraoral muayenesi sırasında elde edilen klinik görüntü.....	40
Şekil 4.21. Olgu 6'nın aile bireylerinde segregasyon analizi amacıyla yapılan Sanger dizilemenin elektroferogram görüntülerinde hem anne bireyde hem de baba bireyde timin yerine adenin bazının geçtiği görülmektedir.	40
Şekil 4.22. Olgu 6'nın aile soyağacı.....	41
Şekil 4.23. Olgu 7'e ait panoramik radyografide 15, 16, 17, 25, 26, 27, 35, 37, 45, 47 numaralı dişlerin eksikliği görülmektedir.	41
Şekil 4.24. Olgu 7'nin intraoral muayenesi sırasında elde edilen klinik görüntü.....	42
Şekil 4.25. Olgu 7'nin aile bireylerinde (segregasyon analizi amacıyla yapılan Sanger dizilemenin elektroferogram görüntülerinde anne bireyde guanin bazı yerine adenin bazının geçtiği görülmektedir.	42
Şekil 4.26. Olgu 7'nin aile soyağacı.....	43
Şekil 4.27. Olgu 8'e ait panoramik radyografide 52, 62, 72, 73, 82, 83, 12, 13, 15, 16, 22, 23, 25, 26, 31, 32, 33, 34, 35, 37, 42, 43, 44, 45, 47 numaralı dişlerin eksikliği görülmektedir.	43
Şekil 4.28. Olgu 8'in intraoral muayenesi sırasında elde edilen klinik görüntü.....	44

Şekil 4.29. Olgu 8'in aile bireylerinde segregasyon analizi amacıyla yapılan Sanger dizilemenin elektroferogram görüntülerinde timin bazı yerine guanin bazının geçtiği görülmektedir.	44
Şekil 4.30. Olgu 8'in aile soyağacı.....	45
Şekil 4.31. Olgu 9'a ait panoramik radyografide 12, 13, 15, 17, 22, 23, 25, 31, 34, 35, 41, 45 numaralı dişlerin eksikliği görülmektedir.	45
Şekil 4.32. Olgu 10'a ait panoramik radyografide 15, 16, 17, 25, 26, 27, 35, 37, 45, 47 numaralı dişlerin eksikliği görülmektedir.	46
Şekil 4.33. Olgu 11'e ait panoramik radyografide 12, 15, 22, 31, 35, 41, 45 numaralı dişlerin eksikliği görülmektedir.	47
Şekil 4.34. Olgu 12'e ait panoramik radyografide 15, 17, 25, 27, 35, 37, 45, 47 numaralı dişlerin eksikliği görülmektedir.	47
Şekil 4.35. Olgu 13'e ait panoramik radyografide 12, 15, 22, 25, 35, 45 numaralı dişlerin eksikliği görülmektedir.	48

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sendromik olmayan diş eksikliği, üçüncü azı dişleri hariç tutulduğunda genel popülasyonda %2,2 ile %10,1 arasında değişen bir prevalans oranıyla en sık görülen konjenital dental bozukluklardan biridir (1). Eksik dişlerin sayısına bağlı olarak diş agenezisi hipodonti (6'dan az diş eksikliği), oligodonti (6 veya daha fazla diş eksikliği) ve anodonti (dişlerin tamamen eksik olması) olarak sınıflandırılabilir (2,3). Hipodonti ile karşılaştırıldığında oligodonti daha nadir (%0,14-%0,30) görülür ve daha şiddetli fenotipik bulgular gösterir (4,5). Oligodonti hastalarının yarısından fazlasının ise gen değişimlerine sahip olduğu belirlenmiştir (6,7).

Güncel literatürde; sendromik olmayan diş eksikliği olan hastalarda *Muscle Segment Homeobox 1 (MSX1)*, *Paired Box 9 (PAX9)*, *Axin Inhibition Protein 2 (AXIN2)*, *Ectodysplasin A (EDA)*, *Wingless-Type Mouse Mammary Tumor Virus Integration Site Family Member 10A ve 10B (WNT10A ve WNT10B)*, *EDAR-Associated Death Domain (EDARADD)*, *Keratin 17 (KRT17)* ve *Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 6 (LRP6)* dahil olmak üzere en az 10 gende değişim tespit edilmiştir (8–14). Dolayısıyla, diş eksikliğinde rol oynayan genlerin anlaşılması, normal diş gelişiminden sorumlu genlerin anlaşılmasını gerektirir. Diş gelişiminde 300'den fazla transkripsiyon faktörünün, sinyal moleküllerinin, reseptörlerin ve benzerlerinin ifade edildiği bilinmektedir, bu da her birinin odontogenezde oynadığı spesifik rolün anlaşılmasını zorlaştırmaktadır (15).

Oligodontinin; bir sendromun parçası veya izole bir durum olarak belirlenebilmesi, erken teşhis ve tedavi için doğru tanıyı önemli kılmaktadır. Ayrıca genetik tanının mümkün olmadığı birçok klinik ortamda; oligodonti genotipi ile fenotipi arasındaki ilişkinin belirlenmesi, doğru tanı için yararlı bilgileri erken dönemde bize sağlayabilir.

Çalışmamızın amacı; kliniğe başvuru yapan olguların analizine dayanarak oligodonti fenotiplerini genetik etiyolojileriyle ilişkilendirmek ve ilgili genlere özgü detaylar sağlamaktır. Buna ek olarak, diş agenezisinin fenotipik varyasyonlarına dair bilgi veri tabanının da geliştirilmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Genetik Terimler

DNA (Deoksiribonükleik asit): RNA (Ribonükleik asit) virüsleri hariç bilinen bütün canlı organizmalarda kalıtsal bilgiyi kodlayan, depolayan ve nesilden nesile aktaran bir nükleik asittir (16).

Gen: Anlamalı bir RNA ve protein molekülüne dönüşerek kalıtsal bilgiyi taşıyan temel birimdir (16).

Değişim (varyant – eski adı mutasyon): Genellikle bir hastalığa neden olabilen, nükleotid dizisindeki nadir görülen değişikliklere denir (17). Nükleotid dizisindeki bu değişiklik fenotipik değişikliklere neden olabilir veya olmayabilir. Değişimler ebeveynlerden kalıtılabilir (germ hattı değişimi) veya bireyin yaşamı boyunca edinilebilir (somatik değişimler). Germ hattı değişimleri gametlerde meydana gelir ve genellikle, onarılmamış DNA hasarından ve replikasyon hatalarından kaynaklanır (18).

Polimorfizm: Bir popülasyonda %1 veya daha yüksek sıklıkla görülen DNA dizisindeki varyasyona polimorfizm denir (19,20). Popülasyondaki yüksek sıklık, bir polimorfizmin doğal olarak meydana geldiğini, nötr veya faydalı bir etkiye sahip olduğunu gösterir. Ayrıca polimorfizmler, değişimler gibi bir veya daha fazla nükleotid değişikliğinden de oluşabilir (21).

Alel: Bir genin anneden ve babadan gelen alternatif kopyalarından birisidir (16). Aleller aynı harfin büyük (baskın karakter) ve küçük (çekinik karakter) versiyonlarıyla gösterilir. Bu aleller aynı (homozigot, örneğin AA) veya farklı olabilir (heterozigot, örneğin Aa). Alellerin yapısındaki farklılıklar, genetik çeşitliliğin ve bireyler arası fenotipik farkların temelini oluşturur (22).

Gen lokusu: Bir genin veya DNA dizisinin kromozom üzerinde bulunduğu yere verilen addır (16).

Genetik heterojenite: Genetik çeşitlilik, aynı veya benzer fenotiplerin ortaya çıkmasında, farklı gen ya da alellerin etkili olması durumudur. Alellik heterojenite veya lokus heterojenitesi olarak iki sınıfa ayrılır (16).

- **Alellik heterojenite:** Alellik çeşitlilik, tek bir gen lokusundaki farklı varyantlar sonucu, aynı fenotipik özelliğin ortaya çıkmasıdır (16).
- **Lokus heterojenitesi:** Lokus çeşitliliği, farklı kromozomların farklı lokuslarında meydana gelen varyantların aynı fenotipik özelliğe neden olması durumudur (16).

Fenotip: Fenotip, bir organizmanın genetik yapısı ile çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan gözlemlenebilir özellikler bütünüdür (16).

Değişken ekspresivite: Bir gende meydana gelen aynı varyantın farklı bireylerde farklı klinik bulgulara yol açması durumudur (23).

Penetrans: Bir genin fenotipte görülme olasılığıdır. Örneğin otozomal dominant kalıtılan bir değişim %95 penetransa sahip ise %95 olasılıkla hastalığa neden olurken, %5 olasılıkla hastalığa yol açmayacaktır (16).

Proband: Genetik bir hastalığın bir ailede incelenmesine neden olan, hastalığın teşhis edildiği ilk kişidir (16).

Gamet: Tek bir kromozom takımı (n) içeren eşey ya da üreme hücresine verilen addır. Genetik bilginin yarısını içerir. Fertilizasyon sırasında erkek ve dişi gamet birleşir, böylece her ikisinden gelen yarım genetik bilgi, bir tam kromozom seti oluşturur ve ortaya bir zigot çıkar (16).

İntron: Ökaryotik genlerde kodlama yapmayan ve transkripsiyon sonucu oluşan pre-mRNA dizilerine dahil edilen ancak RNA işlenmesi sırasında (splicing adı verilen süreçte) çıkarılan nükleotid dizisidir. Elde edilen olgun mRNA (mesajcı RNA)'da yer almaz ve karşılık geldiği DNA bölgesi protein kodlamaz (24).

Ekzon: RNA işlenmesi (splicing) sonrası olgun mRNA'da korunan, genellikle protein sentezinde kullanılan nükleotid dizileridir. Bu diziler, mRNA üzerinden ribozomda amino asit dizilerine çevrilir (translasyon) (25).

Anlamsız değişim: Erken dönemde “dur” kodonu oluşturup protein sentezini sonlandıran değişimlerdir (16).

Çerçeve kayması değişimi: Delesyon ya da insersiyonlar sonucu oluşan ve translasyonda okuma çerçevesini değiştiren değişimlerdir (16).

Nokta değişimi: Tek nükleotid değişimleri ile sonuçlanan değişimlerdir (16).

Yanlış anlamlı değişim: Amino asit dizisinde değişikliğe yol açan ve protein yapısını etkileyebilen nükleotid değişiklikleridir (16).

OMIM: İnsanda Çevrimiçi Mendel Kalıtım (OMIM); insan genleri ve genetik bozuklukları hakkında bilgilerin verildiği kapsamlı bir veri tabanıdır (26).

PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu, ilk olarak 1984 yılında Kary Mullis tarafından geliştirilen, in vitro koşullarda belirli bir DNA bölgesinin enzimatik olarak çoğaltılması işlemidir (16).

Sanger dizileme yöntemi: Frederick Sanger tarafından 1977 yılında geliştirilen ve zincir sonlandırma yöntemi olarak da bilinen, birinci nesil DNA dizileme teknolojisidir. Yüksek doğruluk oranı ile özellikle küçük ölçekli genetik analizlerde uzun yıllar boyunca altın standart olarak kullanılmıştır (27,28).

Yeni nesil dizileme yöntemi: Aynı anda milyonlarca DNA'nın düşük maliyetle, kısa sürede paralel olarak dizilenme imkanını sağlayan gelişmiş bir moleküler biyoloji yöntemidir (28).

2.2. Diş Gelişimi

Diş gelişimi, embriyonik stomodeal epitel ile altta yatan nöral krest kaynaklı mezenşim arasında bir dizi karşılıklı ve sıralı etkileşimi içeren uzun ve karmaşık bir süreçtir (29). Nöral krest hücreleri, nöral tüpün dorsal kısmından göç ederek kemik, kıkırdak, düz kas, nöronlar ve dişler gibi yapıları oluşturmak için farklılaşırlar (30,31).

2.2.1. Diş Oluşumunun Embriyolojik Aşamaları

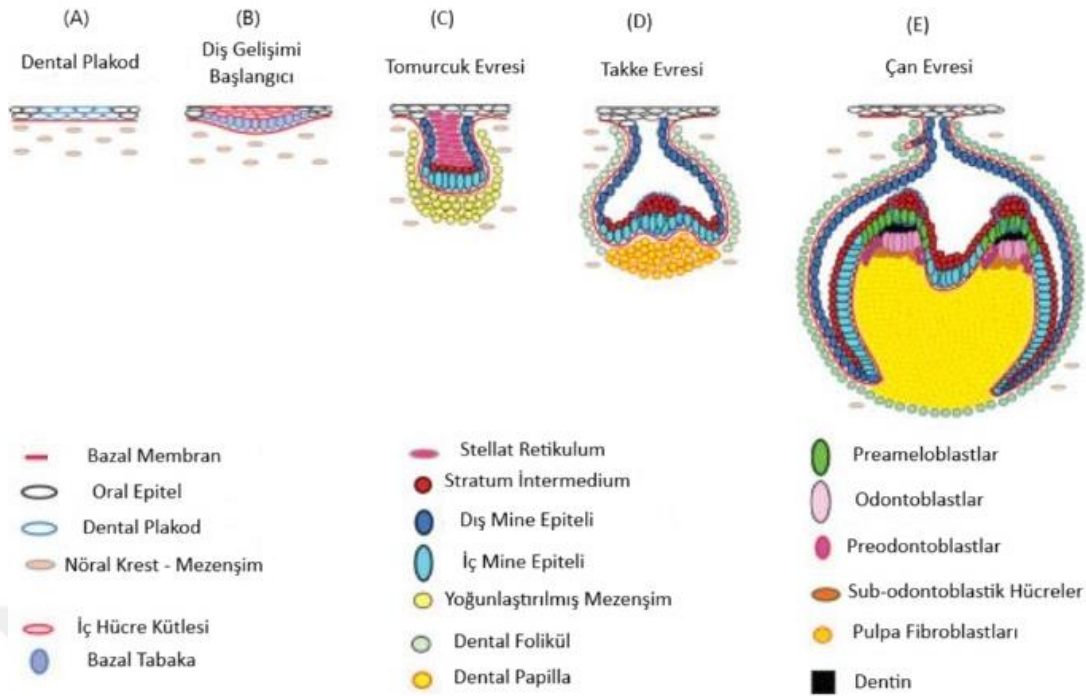
Diş gelişiminin evreleri:

- Başlangıç evresi (Tomurcuk),
- Proliferasyon evresi (Takke),
- Çan evresi (Morfodiferansiyasyon, histodiferansiyasyon)

- Kalsifikasyon,
- Sürme (32).

Diş gelişiminin ilk işareti, oral epitelin kalınlaşmasıdır (Şekil 2.1A) ve bu sürece tomurcuk etrafındaki mezenşimal hücrelerin yoğunlaşması eşlik eder (Şekil 2.1B). Sonraki aşamada, dental lamina üzerinde, on noktada hücre çoğalması devam eder ve epitel hücrelerinden oluşmuş tomurcuk şeklinde yapı meydana gelir (Şekil 2.1C). Her epitel tomurcuğu, birer epitel sap ile dental laminaya bağlanır. Epitel tomurcuklarının bulunduğu bölgelerde, ileride bir süt dişi gelişecektir (33,34).

Diş tomurcukları, kalınlaşmış bir epitel şerit olan dental laminadan, bir sıra halinde oluşur. Lamina dışında hiçbir dişin gelişmediği ve ayrıca değişken şekilde mevcut olan süpernümerer dişlerin de bu lamina içinde geliştiği belirtilmiştir (35,36). Tomurcukların derin yüzeyi, girintili bir yapı oluşturarak proliferasyon (takke) evresini başlatır (Şekil 2.1D). Tomurcuk aşamasından takke aşamasına geçiş, çeşitli sinyal yollarının entegrasyonunu gerektirir ve mine düğümünün uyarılmasıyla sonuçlanır. Diş tomurcuğu, bezler ve akciğerler gibi diğer birçok organın tomurcuklarına benzer şekilde dallanma morfogenezine uğramaz, bunun yerine ucundan invaginasyona uğrar ve bu da tomurcuğun ön-arka (mezio-distal) eksenini boyunca katlanmaya yol açar. Katlanma, tomurcuğun ön (mezial) ucunda başlar, arka (distal) yöne doğru ilerler ve aşağıya doğru hızla büyüyen servikal halkaların oluşmasıyla sonuçlanır. Tomurcuk etrafında yoğunlaşan diş mezenşimi, servikal halkalar ile epitelyumu çevreleyen diş folikülü arasındaki diş papillasını oluşturur (37). İlerleyen süreçte, bu girinti derinleşecek ve diş bir çan görünümünü (çan evresi) andıracaktır (Şekil 2.1E). Bu evrede ise papillanın mezenşim hücreleri, dentini salgılayacak olan odontoblastlara; diş dış epitel hücreleri ise mineyi oluşturan ameloblastlara farklılaşır. Mine dokusu başlangıçta dişin üst kısmına döşenir ve sonraki aşamada dişin apeksinden servikal bölgesine doğru yavaşça yayılır (38).



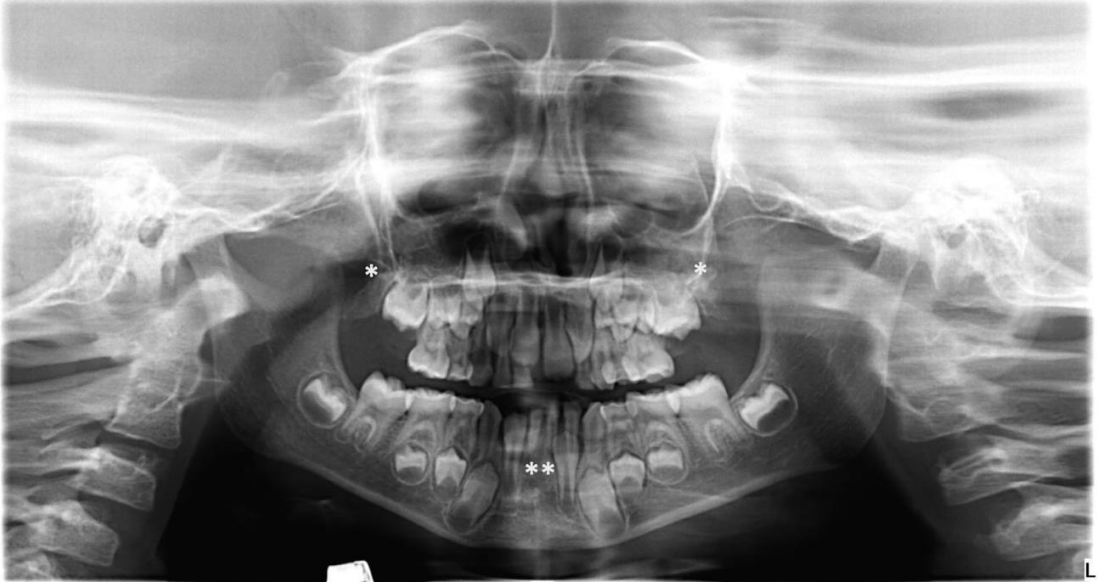
Şekil 2.1. Diş gelişimi sırasında farklı hücre tiplerinin oluşumunun şematik gösterimi (39)

Diş kökünün oluşumunda, dişin epitel tabakaları, altta yer alan mezenşim tabakalarına girerek epitelyal kök kılıfını meydana getirir. Dental papilla hücreleri ise, devam eden dentin tabakasını döşer. Bu süreçte dentin depolanırken, pulpa daralır ve takiben dişin pulpa dokusunu içeren bir kanal oluşturur. Sementumu oluşturan sementoblastlar ise, dişin dış yüzeyinde yer alan ve kökün dentine dokunan kısmında bulunan mezenşimal hücrelerden farklılaşır. Sement tabakasının dışındaki mezenşim dokusu ise periodontal ligamenti oluşturur (38).

Daimi dişlerin konjenital eksikliğinin biyolojik temeli, diş tomurcuğu hücrelerinin dental laminadan lingual veya distal proliferasyonu aşamasındaki patolojilere sebep olan anomalilere dayanmaktadır (40).

2.3. Diş Agenezisi Tanımı ve Etiyolojisi

Diş agenezisi, üçüncü azı dişleri hariç, bir ya da daha fazla süt veya daimi dişin doğuştan yokluğu olarak tanımlanır (41,42). Eksik dişlerin sayısına bağlı olarak, diş agenezisi üç kategoriye ayrılır: hipodonti (6'dan az diş eksikliği, Şekil 2.2), oligodonti (6 veya daha fazla diş eksikliği, Şekil 2.3) ve anodonti (dişlerin tam agenezisi, Şekil 2.4) (43). Hipodonti yaygın görülürken, oligodonti daha nadir olarak karşımıza çıkar (44).



Şekil 2.2. 7 yaşındaki kız hastada üçüncü molar dişleri hariç dört diş eksikliğinin bulunduğu hipodonti olgusunun panoramik radyografı

Hipodonti, eksik diş sayısına bağlı olarak çeşitli alt sınıflara ayrılmaktadır (40):

- Hafif = 1-2,
- Orta = 3-5,
- Şiddetli = 6 veya daha fazla sayıda diş eksikliği.



Şekil 2.3. 12,5 yaşındaki kız hastada üçüncü molar dişleri hariç on diş eksikliğinin görüldüğü oligodonti olgusunun panoramik radyografı



Şekil 2.4. 5 yaşındaki kız hastada süt ve daimi dişlerin tümünün eksikliğinin görüldüğü anodonti olgusunun panoramik radyografı (45)

Diş agenezisi, doğuştan diş yokluğu dışında eşlik eden semptomları içeren sendromik diş agenezisi ve yalnızca dişlenmeyi etkileyen sendromik olmayan diş agenezisi olarak da ikiye ayrılır (2,3,29).

Sendromik olmayan diş agenezisinin, birden fazla etiyolojik faktörü bulunan gelişimsel bir anomali olduğu bilinmektedir. Ancak çalışmalar genetik faktörlerin sendromik olmayan diş agenezisi etiyolojisinde baskın bir rol oynadığını göstermiştir (2,3,29). Diş gelişimi çeşitli sinyal yolları tarafından kontrol edilir ve 300'den fazla genin bu sürece dahil olduğu tanımlanmıştır (46). Genetik faktörlere ek olarak çalışmalar, diş agenezisinin radyoterapi, kemoterapi, önceki süt dişlerinin enfeksiyonu, hamilelik sırasında geçirilen viral enfeksiyon ve metabolik dengesizlikler gibi birçok çevresel ve/veya konakçı faktörlerden de etkilenebileceğini göstermiştir (47,48). Oligodonti bir sendromun parçası olduğunda ise ciltte, tırnaklarda, gözlerde, kulaklarda ve iskelette eşlik eden anomaliler gözlenebilir (49).

2.3.1. Çevresel Etkenler

Diş agenezisine sebep olan çevresel faktörler arasında ilaç kullanımı, radyasyon maruziyeti ve enfeksiyon oluşumu önemli rol oynamaktadır (50). Özellikle sigara kullanımının, kraniyofasiyal anomalilerle sonuçlanan nöral krest hücrelerinin gelişimini zararlı bir şekilde etkilediği bulunmuştur (51). Sifiliz, rubella gibi bazı enfeksiyon hastalıklarının, rikets gibi metabolik hastalıkların yanında, hamilelikteki

hormonal bozukluklar ve beslenme yetersizliğinin de diş eksikliğine sebep olabileceği bildirilmiştir (52). Yapılan bir çalışmada; hamilelik sırasında antikonvülsan ilaç kullanımının yol açtığı en belirgin dental anomalinin, konjenital diş eksikliği olduğu saptanmıştır (53). Multipl miyelom tedavisinde, eritema nodosum leprosumun önlenmesinde ve 1950’li yılların sonlarında hamilelik esnasında mide bulantısını önlemek amacıyla kullanılan Thalidomide’in® (N-phthaloylglutaminide) ise embriyopatiye yol açarak birçok kraniofasial anomali ile birlikte konjenital diş eksikliğine de neden olduğu bildirilmiştir (54). Hamilelik sırasında geçirilen kızamıkçık enfeksiyonu da yenidoğanda hipodontiye sebep olan bir faktör olarak gösterilmiştir (55). Ayrıca prematüre/düşük doğum ağırlığı, yenidoğan hipokalsemisi, D vitamini eksikliği, bilirubinemi, tiroid ve paratiroid bozuklukları, yetersiz beslenme, maternal diyabet, yenidoğan asfiksisi de diğer çevresel faktörler arasındadır (56,57).

Gelişmekte olan dişler kemoterapi ve radyasyondan geri dönüşümsüz şekilde etkilenmektedir. Radyasyonun; kemoterapötik ajanlardan daha yıkıcı etkiler meydana getirdiği bildirilmiştir (58). Kemoterapi ve radyoterapinin dişler üzerindeki en önemli etkilerinden biri olarak, özellikle dişlerinin gelişim aşamasında kanser tedavisi gören çocuklarda konjenital diş eksikliğine neden olması gösterilmiştir (58). Yapılan bir çalışma; vincristin, siklofosfamid ve doksorubisin gibi kemoterapötik ajanların artan dozlarıyla uzun bir tedavi almış hastalarda diş agenezisi görülme sıklığının arttığını göstermiştir (59). Ek olarak, çocukluk çağı kanserlerinin tedavileri sırasında 2000-4000 santigray terapötik radyasyon dozlarına maruz kalmanın genellikle agenezi içeren diş anomalilerine neden olduğu belirtilmiştir (60).

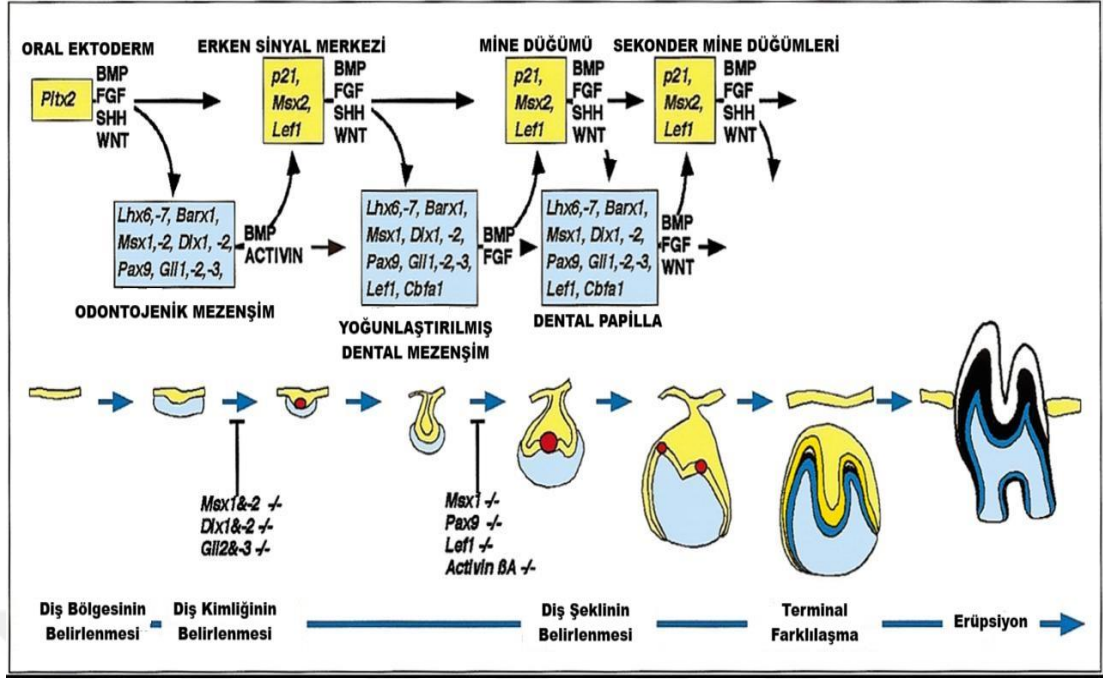
2.3.2. Genetik Etkenler; Sinyal Yolakları ve Genler

Genetik ve moleküler biyoloji teknolojisindeki ilerlemeler, diş agenezisinin etiolojisini daha iyi anlamamızı sağlamıştır. Diş morfogenezi, embriyolojik gelişim sürecinde genetik mekanizmalar tarafından dikkatli bir şekilde düzenlenir. Bu sürece katılan genler üzerine yapılan çalışmalar gün geçtikçe artmakta ve daha fazla gen tanımlanmaktadır. Odontogenez sırasında meydana gelen gen değişimlerinin, diş eksikliği, diş boyutu ve morfolojisinde bozukluklara neden olabileceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (61–63).

Diş gelişimi, odontogenezis adı verilen kompleks bir süreçtir. Embriyo 6 haftalıkken bu süreç başlar (32). Epitel ve mezenşim arasındaki sinyaller, morfogenezisi ve hücre farklılaşmasını diş gelişiminin çok erken evrelerinde yönetmeye başlar (64). Büyüme faktörleri ve onların reseptörleri olarak da adlandırılan sinyal molekülleri, diş gelişimi süresince, epitel ve mezenşim arasındaki karşılıklı etkileşimler ile görev yapar. Organogeneziste rol oynayan önemli sinyal yolları; kemik morfogenetik proteini (BMP), fibroblast büyüme faktörü (FGF), tümör nekroz faktörü (TNF), sonik hedgehog (SHH) ve wingless-type mouse mammary tumor virüs integration site family (WNT)'dir (65,66). Bu sinyal moleküllerini kodlayan genlerden bir veya birkaçındaki varyasyonlar diş agenezine neden olabilir (67).

Fare embriyosu üzerinde yapılan çalışmada, BMP4'ün gelişmekte olan diş germinde ortaya çıkan ilk sinyal molekülü olduğu bildirilmiştir (64). Dental mezenşimde; BMP4 ekspresyonunun, SHH'nın epitelyal ekspresyonu için gerekli olduğu belirtilmiştir (68). SHH, gelişmekte olan kesici diş germinin taslağında ekspresyon gösterir (64). Fare embriyosunda, embriyonik gelişimin 11. gününde epitelyal kalınlaşmanın tomurcuk haline gelmesini başlatmak amacıyla ortamda bulunur (15,69). Konu ile ilgili yapılan çalışmalardan birinde, diş gelişiminin başlangıç evresinde SHH sinyal yolunun inhibe edilmesinin, diş tomurcuğu oluşumunu engellediği gözlemlenmiştir (69). SHH; tomurcuk evresinde, tomurcuk tepesindeki epitelin devamlılığını sağlar ve bu epitelyal alanın mine düğümüne dönüşmesini gerçekleştirir (69).

BMP4'ün tomurcuk evresinden takke evresine geçişte, mine düğümünün oluştuğu aşamada da gerekli olduğu bildirilmiştir (15). Mezenşimal *PAX9*'un ekspresyonu; FGF8 tarafından indüklenip ve BMP4 tarafından inhibe edilir. Bu karşılıklı etkileşim sonucunda, *PAX9*'un azı dişleri bölgesinde sınırlandığı ve bunun sonucunda *PAX9*'un azı dişlerinin gelişeceği bölgeyi belirlediği ileri sürülmüştür (70).



Şekil 2.5. Diş gelişimi sırasında epitel ve mezenşim arasındaki karşılıklı etkileşime aracılık eden sinyallerin ve transkripsiyonel faktörlerinin şematik gösterimi. Sarı, diş epiteli; kırmızı, mine düğümleri; mavi, diş mezenşimi (15)

Sendromik olmayan hipodonti en sık görülen diş agenezisi şeklidir (71). Bu durum kalıtsal olmayan bir şekilde ortaya çıkabilmekle birlikte, otozomal dominant, otozomal resesif veya cinsiyete bağlı bir kalıtım paterni gösterebilir (71). Hipodonti ile ilişkili olarak en sık bildirilen genler;

- *MSX1*,
- *PAX9*,
- *WNT10A*,
- *AXIN2* olarak tanımlanmıştır (71).

Ailesel (sendromik olmayan) oligodontide ise; otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağlı kalıtım şekilleri bildirilmiştir (72). Bunlar arasında otozomal dominant kalıtım en sık gözlenen modeldir (73). Sendroma bağlı olmayan oligodonti ile ilişkili olarak en sık bildirilen genler; *PAX9*, *MSX1*, *EDA*, *AXIN2*, *EDAR*, *EDARDD*, *WNT10A* ve *WNT10B*, *LRP6* ve *PITX2* (Paired – Like Homeodomain Transcription Factor 2) olarak bilinmektedir (2,74). Çoklu gen varyasyonları da sendromik olmayan diş eksikliğine yol açabilir. Önceki çalışmalarda *EDA* ve *WNT10A* genlerindeki ikili varyantların konjenital diş agenezisi fenotipini şiddetlendirebileceği bulunmuştur (75). Ek olarak, *WNT10A* genindeki bialellik varyasyonlarının diş agenezi fenotipini kötüleştirebileceği gösterilmiştir (76). Bu nedenle, birden fazla gendeki varyasyonlar

diş agenezisi fenotipini yoğunlaştırabilir ancak spesifik mekanizmaların daha fazla araştırılması gerekmektedir (77).

Oligodontiye neden olan genlerde, hastalar arasında önemli varyasyonlar bulunur. Oluşan gen değişimlerinin bazıları sadece oligodontiye değil, farklı anomalilerle veya kanser için artan risk faktörleriyle de ilişkilendirilmiştir (78,79). Örneğin; *MSX1* gen ekspresyonundaki bozuklukların yarık dudak ve damak malformasyonlarının gelişiminde rol aldığı ve meme kanseri ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir (78,79). *EDA* mutasyonlarının hem sendroma bağlı olmayan oligodontiye hem de ektodermal displaziye neden olduğu belirtilmiştir (8,80). *AXIN2* gen defekti olan hastaların ise, kolorektal ve meme kanserine yatkınlıklarının olduğu bildirilmiştir (81). Farklı araştırmalarda da somatik *AXIN2* mutasyonları, deri, gastrointestinal, karaciğer ve yumurtalık kanseri dahil olmak üzere çeşitli insan kanserlerinde tanımlanmıştır (82).

PAX9 ve *MSX1*, sendromik olmayan diş agenezisine neden olduğu tanımlanan ilk genlerdir (9,83). *MSX1* ve *PAX9* genleri, diş gelişimi sırasında bir sinyal kaskatını oluşturup, gelişmekte olan dişin tomurcuk evresinden şapka evresine geçişini kolaylaştırır. Bu nedenle *MSX1* ve *PAX9* genlerindeki mutasyonlar, insanlarda diş eksikliğine neden olan baskın genler olarak nitelendirilir (84). Literatürde *MSX1* mutasyonlarının; esas olarak küçük azı eksikliğine neden olurken, *PAX9* mutasyonlarının ise büyük azı eksikliğine neden olabileceği ileri sürülmüştür (9).

2.3.2.1. *MSX1*

MSX1 geni homeobox gen ailesine aittir (85). Kodladığı protein, WNT ve BMP4 sinyal yollarında transkripsiyonel baskılayıcı olarak görev yapar. *MSX1*'in, embriyonik gelişim sırasında epitelyal-mezenşimal etkileşimlerde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (43). Örneğin bu rollerin belirlenmesine yönelik yapılan hayvan çalışmalarından birinde, *MSX1* gen mutasyonuna uğratılan farelerde, diş gelişiminin durduğu, alveolar kemik kaybı ve yarık damak gibi malformasyonların ortaya çıktığı görülmüştür (78). İnsanlarda *MSX1* genindeki varyantlar, sendromik olmayan diş agenezisi (OMIM #106600), sendromik olmayan yarık damaklı veya yarık damaksız yarık dudak (OMIM #608874), Witkop sendromu (OMIM #189500) ve Wolf-Hirschhorn sendromu (OMIM #194190) ile ilişkilidir (86). *MSX1* mutasyonu

sonucu, vaka başına ortalama $11,1 \pm 3,8$ diş eksikliği görülmektedir (87). Agenezi görülme sıklığı mandibular ikinci küçük azılarda %88,6, maksiller ikinci küçük azılarda %84,2 ve maksiller birinci küçük azılarda %75,4 olarak karşımıza çıkmaktadır (87).

2.3.2.2. *PAX9*

PAX9, sendromik olmayan oligodontiden sorumlu olarak en sık karşılaşılan gendir (43). Yapılan bir çalışmada *PAX9* mutasyonu olan hastalarda vaka başına ortalama $11,7 \pm 3,8$ eksik diş görülmüştür. Diş eksikliği görülen bireylerden elde edilen bulgulara göre maksiller ikinci büyük azı dişlerinde %86,6, mandibular ikinci büyük azı dişlerinde %86,6, maksiller ikinci küçük azı dişlerinde %70,6 ve maksiller birinci büyük azı dişlerinde %69,1 oranında agenezi gözlenmiştir. Buna karşılık maksiller santral kesici dişlerinde bu oran yalnızca %6,7'dır (88). *PAX9*'da anlamsız değişimi bulunan bireyler, çerçeve kayması veya yanlış anlamlı değişime sahip kişilerle karşılaştırıldığında daha şiddetli diş agenezisi fenotipine sahiptir (89). Dental organogenez fonksiyonuna ek olarak bir çalışma, *PAX9*'un dildeki tat tomurcuklarının oluşumu ve farklılaşması için çok önemli olduğunu göstermiştir (90). Yayımlanan bir çalışmada *PAX9* mutasyonuna sahip vakalarda acı tat algısında azalma izlenmiştir (89). *PAX9* değişimine sahip farelerde yapılan bir çalışmada da sirkumvallat papilla ve foliat papilla gelişiminin durduğu gösterilmiştir (90).

2.3.2.3. *AXIN2*

AXIN2 gen değişimlerine sahip hastalar değerlendirildiğinde, yayımlanan bir çalışmada ortalama olarak vaka başına $13,0 \pm 5,6$ diş eksikliği görülmüştür. Eksikliği en sık tespit edilen dişler maksiller ikinci küçük azılar (%83,3) ve mandibular ikinci küçük azılar (%83,3)'dir. Daha az sıklıkta agenezileri tespit edilen dişler ise mandibular kaninler (%18,8), maksiller birinci büyük azılar (%33,3), mandibular birinci büyük azılar (%37,5) ve maksiller santral kesiciler (%8,3)'dir (87). *AXIN2*, WNT sinyal yolunu baskılayan bir gen olarak görev yapar böylece hücre büyümesi ve farklılaşmasını düzenleyen sinyalleri ileten β -katenin'in stabilitesini azaltarak WNT sinyalin fazla çalışmasını önler (81,91). Yapılan bir çalışmada; fare embriyolarında, diş mezenşimi ve mine düğümlerinde yoğun *AXIN2* ekspresyonu olduğu ve *AXIN2*'nin diş oluşumunun düzenlenmesinde katkıda bulunduğu gösterilmiştir (81). Ayrıca

AXIN2 değişimi taşıyıcılarının, daha yüksek kolorektal adenomatoz polipozis ve/veya kolorektal kanser riski taşıdığı da bildirilmiştir (81). *AXIN2* değişimi sonucu görülen oligodonti fenotipi, kolorektal adenomatoz polipozisin saptanmasından önce, klinikte invaziv olmayan bir şekilde teşhis edilebilir, bu da potansiyel kalıtsal kanser riskinin önceden izlenmesini mümkün kılar (92).

2.3.2.4. *WNT10A* ve *WNT10B*

WNT10A, diş gelişimi sırasında diş epitelinde ve mine düğümlerinde eksprese edilir (75). Bu gendeki değişimler; süt dişlenmeden ziyade daimi dişlenmeyi etkiler (93). *WNT10A* ekspresyonunun azalması sonucu dentin apozisyonu ve kök uzamasının inhibisyonu gözlemlenir (94). Ayrıca, *WNT10A* değişimleri, molar dişlerde kron ve kök dismorfolojilerine yol açabilir (95). Dharmo ve ark.'nın yaptığı çalışmada oligodonti ve *WNT10A* varyantları olan hastalarda diş gelişiminde yaklaşık üç yıllık bir gecikme olduğu, ayrıca sol maksiller kanin ve sol ikinci mandibular molar diş köklerinin, *WNT10A* varyantı olmayan hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kısa olduğu vurgulamıştır (96). *WNT10A* genindeki değişimler, ektodermal displazi bulgularıyla karakterize olan Odonto-Oniko-Dermal Displazi (OMIM #257980) ve Schopf–Schulz–Passarge Sendromu (OMIM #224750) gibi sendromların gelişimiyle ilişkilendirilmiştir (97). *WNT10A* değişimli hastalarda süt dişlerinin mikrodontisi, deformiteli kök ve molar kasp tepesi oluşumu, daimi dişlerin tamamen yokluğu, palmoplantar keratoderma, saçlarda incelme, terleme anomalileri, dilin yüzeyinin pürüzsüz olması, ergenlik döneminden itibaren veya daha sonra ortaya çıkan tırnak deformiteleri görülebilir (97–100). Maligniteyle ilgili olarak yapılan çalışmalarda ise belirli *WNT10A* değişimleri, kolorektal adenom riski ile ilişkilidir (101). Heterozigot *WNT10A* gen değişimleri, otozomal dominant olarak aktarılan seçici diş agenezisi sebeplerindendir; dahası, odonto-oniko-dermal displazi gibi diğer otozomal resesif ektodermal displazi sendromlarından da sorumludur (102). Öte yandan, *WNT10B* gen değişimli hastalarda en sık daimi lateral keserlerin eksikliğinin görüldüğü bildirilmektedir (14). Ayrıca yapılan bir araştırmada, *WNT10B* gen değişimlerinin sadece oligodonti ve izole diş agenezisi ile değil aynı zamanda mikrodonti, kısa diş kökleri, pulpa taşları ve taurodontizm ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir (103).

2.3.2.5. *EDA*, *EDAR* ve *EDARADD*

EDA, *EDAR* ve *EDARADD* hem sendromik hem de sendromik olmayan diş agenezisine sebep olabileceği düşünülen genlerdir (104,105). Diş gelişimi sırasında *EDA* geni, epitel kalınlaşması evresinden tomurcuk aşamasına kadar diş epitelinde sürekli olarak eksprese edilir; daha sonra mezenşimal dokuya salgılanır ve burada takke aşamasının sonuna kadar eksprese olmaya devam eder (106). Ön dişlerin agenezisi büyük oranda *EDA* değişimleriyle bağlantılıdır (107,108). *EDA* geni, hücre zarını geçen hem hücre dışı hem de hücre içi ortamlarla etkileşim kurarak sinyal iletiminde görev alan bir transmembran proteini kodlamaktadır. Bu protein, hipohidrotik/anhidrotik ektodermal displazi gelişiminde rol oynamaktadır. (109). Ayrıca *EDA*, özellikle diş, saç ve cilt dahil olmak üzere ektodermal organların normal embriyogenezi için gerekli olan *EDA/EDAR/NF-κB* sinyal yolunda görev alan TNF ailesine ait transmembran proteini olan ektodisplazin A'yı kodlar (110). Bu yolda, *EDA* reseptörü olan *EDAR*, hücre içi adaptör protein *EDARADD* ile etkileşerek *EDA-EDAR-EDARADD* kompleksi oluşturur. Bu kompleksin aktivasyonu, hücre içi sinyal iletiminde rol oynayan *NF-κB* (nükleer faktör kappa B) yolunu tetikler. *NF-κB*, hücre çekirdeğine taşınarak hedef genlerin ekspresyonunu başlatır; böylece hücre proliferasyonu ve farklılaşması gibi gelişimsel süreçler düzenlenir. (111,112). Ek olarak, diş gelişimi sırasında *EDA*, *NF-κB* sinyal yolu aracılığıyla *WNT10A*, *WNT10B* ve *BMP4*'ün ekspresyonunu düzenleyerek diş morfogenezi doğrudan etkileyebilmektedir (113). İlginç olarak *EDA* ve *EDAR*, aralarındaki yakın ilişkiye rağmen; mutasyona uğradıklarında ortaya çıkan oligodonti kalıpları, yani eksikliği en sık görülen diş tipleri farklıdır (114). Yapılan bir araştırmada, *EDA* değişimine sahip oligodonti hastaları değerlendirildiğinde, ortalama olarak vaka başına $12,6 \pm 5,6$ diş eksikliği olduğu bulunmuştur. Eksikliği en sık tespit edilen dişler, mandibular lateral (%91,3), mandibular santral (%89,1) ve maksiller lateral (%84,8) dişlerdir. *EDAR* gen değişimine sahip hastalar değerlendirildiğinde, ortalama olarak vaka başına $10,5 \pm 4,7$ diş eksikliği tespit edilmiştir. En sık maksiller lateral (%66,7) ve mandibular lateral (%66,7) dişlerde ageneziye rastlanılmıştır. *EDAR* gen değişimi olan vakaların hiçbirinde maksiller santral kesici diş eksikliği görülmemiştir. *EDARADD* gen değişimine sahip vakalar incelendiğinde ise ortalama olarak $7,8 \pm 2,2$ diş eksikliği görülmüştür ve tüm hastalarda mandibular ikinci küçük azı dişlerin olmadığı tespit edilmiştir (87).

2.3.2.6. *LPR6*

LPR6 değişimleri sonucu seyrek sa, yarık dudak ve damak, elde preaksiyel polidaktili ve orofasiyal yarık gibi sendromik özellikler görülebilir (115–120). Ayrıca bazı *LPR6* değişimleri, yüksek kemik kütlesi (torus palatinuslu veya torus palatinussuz) ve minimal diş agenezisi (yalnızca daimi maksiller laterallerin veya dört daimi lateral dişin de eksik olması) gibi ilginç özellikler gösterir (117,118). Daha önce yapılan bir çalışmada, etkilenen bireylerin yaklaşık üçte birinde taurodontizm olduğu da bildirilmiştir (13). *LPR6*'daki patojenik varyantların otozomal dominant geçişli diş agenezisine yol açma olasılığı yakın zamanda ortaya çıkmıştır (13). Benzer şekilde, diş agenezisinin *LPR6* ile ilişkilendirildiği Zhang ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada, en çok etkilenen dişlerin maksiller lateral kesiciler (%88,46) olduğu, bunu mandibular ikinci küçük azılar (%67,95) ve maksiller ikinci küçük azıların (%60,26) takip ettiği belirlenmiştir; en az etkilenen dişlerin ise, maksiller santraller (%1,28), mandibular birinci büyük azılar (%1,28) ve maksiller birinci büyük azılar (%3,85) olduğu tespit edilmiştir (116). Bununla birlikte, *LPR6* değişimlerinin, koroner arter hastalığı (OMIM#610947), hipohidrotik ektodermal displazi, osteoporoz, nöral tüp gelişim defektleri ve Alzheimer hastalığı gibi çeşitli sistemik durumlarla da ilişkili olabileceği belirtilmektedir (121–124).

2.3.2.7. *KRT17*

KRT17 değişimi; meme, servikal, yumurtalık, endometriyal, ürotelyal, pankreas, ağız, mide, özofagus ve kolorektal kanserler dahil olmak üzere birçok malignitede, düşük sağkalım oranları ile ilişkilendirilmiştir (125–127). Bugüne kadar *KRT17*'nin değişimi sonucu sadece Steatosistoma Multipleks (128) ve Pachyonychia Konjenita 2 (129) hastalıklarında diş agenezi bulgusu tanımlanmıştır. Yapılan bir çalışmada ise hem *AXIN2* geninde polimorfizme hem de *KRT17* değişimine sahip bir hastada hipodonti bulgusu izlenmiştir (130).

2.3.2.8. *SMOC2* (SPARC-related modular calcium-binding protein 2)

SMOC2 değişimleri olan bireylerde mikrodonti, oligodonti ve kök displazisi gibi dental gelişim anomalileri görülmüştür (131–134). Literatürü incelediğimizde akraba evliliğine sahip bir Türk ailenin oligodonti ve diş şekil anomalilerine sahip iki ocuğunda *SMOC2* geninde homozigot değişim olduğu görülmüştür (134).

2.3.2.9. *TSPEAR* (Thrombospondin-Type Laminin G Domain and EAR Repeats)

Türk ailelerinde yapılan bir çalışmada, *TSPEAR*'daki iki farklı değişimin sendromik olmayan diş agenezisi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (135). Buna ek olarak, *TSPEAR* değişimlerinin otozomal resesif olarak kalıtılan ektodermal displazi ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir (136).

2.3.2.10. *LTBP3*

LTBP3'teki değişimlerin diş anomalilerine, kısa boyluluğa ve ayrıca geleofizik displazi 3'e (OMIM: 602090) neden olduğu gösterilmiştir. Literatürü incelediğimizde bir çalışmada *LTBP3* değişimlerinin sendromik olmayan oligodontiye neden olduğu bulunmuştur (137). Yapılan bir hayvan deneyi çalışmasında ise *LTBP3* değişimlerine sahip farelerde anormal mine ve kök morfogenezi izlenmiştir (138).

2.3.3. Epigenetik Etkenler

Epigenetik, mitotik veya mayotik olarak kalıtılabilen, fakat DNA dizilerinde değişiklik olmaksızın gen ifadesini, yani ürettiği protein veya RNA molekülünü değiştiren stabil değişikliklerdir (139).

Epigenetiğin üç ana mekanizması;

- DNA metilasyonu,
- Histon proteinlerinin post translasyonel modifikasyonu
- RNA tabanlı mekanizmalardır (140,141).

DNA metilasyonu, en önemli epigenetik değişimlerden biridir. S-adenozilmetiyonin'de bulunan metil grubunun hücre genomunda bulunan bir sitozin nükleotidine kovalent olarak eklenerek metilsitozini oluşturması anlamına gelmektedir. Bu durum DNA replikasyonu sonrasında enzimatik olarak gerçekleşmektedir (140,142,143).

Post translasyonel modifikasyonlar, enzimler tarafından kataliz edilen proteinlerin, protein translasyonu tamamlandıktan sonra ortaya çıkan kovalent modifikasyonlarıdır (144).

Epigenetik etkenlerin bir diğeri de RNA tabanlı mekanizmalardır. Memeli genomunun %3'lük kısmı, protein kodlayan mRNA'ları sentezlemektedir. Geriye kalan protein kodlamayan %97'lik kısmında non-coding RNA (ncRNA) denilen RNA molekülleri sentezlenmektedir ve bu kısmın etkileri henüz aydınlatılamamıştır. Non-coding RNA'ların bazılarının epigenetik süreçlerde rol aldıkları bildirilmiştir (145–147).

DNA dizisinin, fenotipin tek belirleyicisi olmadığının farkına varılması, aynı DNA'yı taşıyan tek yumurta ikizlerinin birinin hasta, diğlerinin ise sağlıklı olduğu gözlemiyle fark edilmiştir (148). Yapılan bir araştırma sonucunda çeşitli çevresel faktörlerin, beslenme biçiminin ve birçok eksojen faktörün, epigenetik modifikasyonda değişikliklere sebep olduğu ortaya konmuştur (149).

DNA metilasyonu ve histon modifikasyonu, en yaygın görülen epigenetik değişiklik aktivitelerindendir (150). Örneğin, histon demetilazın dış kök hücre farklılaşmasını düzenlediği bulunmuştur (46). İnsan çalışmaları ile ilgili olarak, yakın zamanda yapılan bir çalışmada *EDA* promotor bölgesinin, yani genin başında bulunan ve genin ne kadar aktif olacağını belirleyen DNA dizisinin metilasyonunun, Çin popülasyonunda *EDA* geninin aktivitesini düşürerek daha az protein üretmesi sonucunda X'e bağlı hipohidrotik ektodermal displaziye neden olduğu bildirilmiştir (151). Wang ve ark, beş sendromik olmayan dış agenezisi bulunan hasta ve beş sağlıklı kontrol grubu bireylerinden oluşan bir çalışma yapmış; diferansiyel metilasyon seviyelerine sahip 6636 geni kapsayan 28.820 prob belirlemişlerdir. En iyi diferansiyel olan metillenmiş dokuz geni taramışlardır. Agenezili bireyler ve kontrol bireyleri arasında metilasyon durumunda belirgin farklılıklar olduğu görülmüştür. Sonuç olarak metilasyon durumundaki değişikliğin, nörogenez ve dış gelişimini içeren birbirine bağlı sinyal yolları ağını etkilediğini ve DNA metilasyonunun dış agenezisi için önemli olduğunu ortaya koymuşlardır (152).

2.4. Sendromik Olmayan Dış Agenezisinin Görülme Sıklığı

2.4.1. Genel Popülasyonda Sendromik Olmayan Dış Agenezisinin Görülme Sıklığı

Dış agenezi, incelenen popülasyona göre değişken yaygınlığa sahiptir. Bu perspektifte literatür incelendiğinde Asyalılar daha sık etkilenirken, bunu Kuzey

Avrupa kökenli bireyler ve Afro-Amerikanlar takip eder (153). Dünya çapında farklı popülasyonlardan 33 çalışma içeren ve sendromik olmayan diş agenezi prevalansını araştıran bir meta-analiz, bu oranın Avustralya’da %6,3, Avrupa’da %5,5 olduğunu, Kuzey Amerika’da ise %1 olduğunu göstermiştir (71); ayrıca başka bir çalışmada Japon nüfusunda bu oranın %8,5 olduğu bildirilmiştir (154). En sık agenezi görülen diş tipleri de popülasyona göre değişir. Örneğin alt kesici dişlerin agenezisi Asyalılarda diğer popülasyonlara göre daha sık görülür (85). Kadınların, 3:2 oranında erkeklerden daha sık etkilendiği belirlenmiştir (85).

Oligodonti, popülasyonun genelinde ~%0,14 oranında görülmektedir (155). Oligodontinin prevalansı, hipodontide olduğu gibi farklı coğrafi bölgelere ve etnik kökenlere göre değişir. İsveç’te %0.19, Hollanda’da %0.08 ve Finlandiya’da %0,1 olarak bulunmuştur (2,87). Oligodonti prevalansının bazı araştırmalarda ise Kuzey Amerika, Avustralya ve Avrupa’da %0,14 olduğu ve kadınlarda erkeklerden daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (85).

2.4.2. Türk Popülasyonunda Sendromik Olmayan Diş Agenezisinin Görülme Sıklığı

Ankara’da yapılan retrospektif bir çalışmada hipodonti prevalansının %5 olduğu bulunmuştur (156). İstanbul’da ise %7 olduğu bildirilmiştir (157). Ordu’da yapılan bir çalışmada diş agenezisi prevalansı %7,3; Samsun’da ise %8,7 olarak bulunmuştur (158,159).

Ülkemizde oligodonti prevalansının %0,07- 0,71 arasında olduğu bildirilmiştir (159–162). Bayraktar ve Kırzioğlu (2021)’nin yaptığı bir prevalans çalışmasında, Isparta ve çevresinde yaşayan Türk çocuklarında sendroma bağlı olmayan oligodonti görülme sıklığının %0,08 olduğu; ayrıca diş eksikliği görülme oranının alt çeneye göre üst çenede daha yüksek ve erkeklere göre de kızlarda daha yüksek olduğu fakat bunun istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadığı saptanmıştır (163).

Literatürde 3. molar dişlerinden sonra hangi dişin konjenital olarak daha fazla eksik olduğu ile ilgili görüş birliği bulunmamaktadır. Bazı yazarlar en çok üst lateral kesici diş eksikliği görüldüğünü bildirirken, alt ikinci premolar diş eksikliğinin daha sık olduğunu belirten araştırmalar da mevcuttur (85). Üst çene santral kesici dişler, alt

ve üst kaninler ve 1. molarların eksikliği nadirdir ve genelde oligodonti olgularında görülür (5).

Üçüncü azı dişleri, genel popülasyondaki eksikliklerinin yüksek sıklığı (~%20) nedeniyle oligodonti çalışmalarında göz ardı edilir; fakat oligodonti olgularında bu dişlerin eksikliği, normal bireylere göre daha yüksek oranda görülmektedir (164).

2.5. Diş Agenezi İle İlişkili Dental Anomaliler ve Sendromlar

Diş agenezisi; hastaların ağız ve çene-yüz sisteminin normal gelişimini olumsuz yönde etkileyerek kraniyo-maksillofasiyal bölgede gelişimsel bozukluklara neden olur. Ortaya çıkan bu gelişimsel bozukluklar, hastanın görünümünü (çapraz kapanış ve orta yüz çökmesi gibi), fonasyonunu, yüz estetiğini, psikososyal sağlığı da dahil olmak üzere genel gelişimini etkiler. Ayrıca doğuştan diş eksikliğine sıklıkla alerjik hastalıklar da eşlik eder (165,166). Oligodontinin karakteristik bulguları; diş sayısı ve boyutunda azalma, anormal diş şekli ve sürme gecikmesidir (167). Konjenital diş eksikliğine; gecikmiş erüpsiyon, koronal veya radiküler boyutlarda azalma, persiste süt dişleri, kaninin ektopik sürmesi, taurodontizm ve kama şeklinde maksiller lateral kesici dişler gibi anormal diş morfolojileri eşlik edebilir (61,168).

Dudak-damak yarığı bulunan hastalarda ve ektodermal displazi, Down sendromu ve Witkop sendromu gibi kalıtsal özellik gösteren hastalıklarda konjenital diş eksikliğine sıklıkla rastlanmaktadır (169,170). Bu nedenle oligodontiye sahip hastalar; deri, kulak, göz ve iskelet anomalileri yönünden değerlendirilmelidir (171).

Diş agenezi ile ilgili sendromlar arasında Van der Woude sendromu, ektodermal displazi sendromu, odonto-oniko-dermal displazi, trizomi 18 sendromu yer almaktadır (172,173). Ayrıca Crouzon sendromu, Carpenter Sendromu ve Nager Sendromu'nda da diş agenezisi bulguları görülebilmektedir (174).

Sendromik diş eksikliğinden sorumlu olarak en sık karşımıza çıkan genler; *EDA*, *EDAR*, *EDARADD*, *IRF6* (Interferon Regulatory Factor 6), *MSX1*, *NEMO* (NF- κ B Essential Modulator), *PITX2* 'dir (73). Ancak buradaki genler bu tezin konusu olmadığı için bu tez kapsamında anlatılmamıştır.

2.6. Diş Agenezisine Sahip Çocuk Hastalarda Dental Tedaviler

Diş agenezisine sahip çocuk hastalarda, oral hijyeni mümkün olduğunca en iyi seviyeye ulaştırarak mevcut dişleri uzun süre korumak ana hedeftir. Ağızda mevcut bulunan dişleri korumak için topikal florür kullanımı, fissür örtücü uygulanması, diyet tavsiyesi ve düzenli takip gibi önleyici tedaviler uygulanır. Süt dişlerinin uzun süre ağızda kalması, alveolar kemik miktarının korunması için önemlidir (175).

Oligodonti hastalarında, diş eksikliği sonucu estetik olmayan görünüm psikososyal problemler yaratabilir (176). Bu nedenle, tedavinin ilk amacı çiğneme ve konuşma fonksiyonlarını düzeltmek, ikinci amacı ise estetik görünümü iyileştirmektir. Oligodonti olgularında, protetik rehabilitasyon öncesi ortodontik olarak boşlukların kapatılması veya genişletilmesi, adeziv restorasyon teknikleri, parsiyel protez, sabit protez ve implant gibi çeşitli protetik tedavi yöntemleri uygulanabilmektedir (167,176–179). Uygulanacak tedavi yöntemi seçilirken hastanın yaşı, ağızda kalan diş sayısı, dişlerin durumu, var olan kemik miktarı kadar, hastanın ekonomik durumu da göz önüne alınmalıdır. Daimi diş sayısı az olan oligodonti olgularında sabit protetik tedaviler genellikle ilk safhada tercih edilmez (177,179,180). Çünkü, oligodonti hastaları genellikle erken yaşta tespit edilir ve bu dönemlerde çene gelişimini etkileyebilecek en önemli faktör, yapılacak protezlerdir. Gelişim dönemi içerisinde olan hastalara kuronlar ve kompozit rezin ile tedaviler, parsiyel protezlerle birlikte uygulanabilir (167,180). Erken yaşta başlanan tedavilerde, kemik gelişimi tamamlanana kadar her 6 - 12 ayda bir düzenli kontrollerin yapılması tavsiye edilmiştir (167).

İmplantlar genellikle büyüme gelişimi tamamlanmış hastalar için tercih edilmektedir. Bu dönemden önce yerleştirildiğinde dentofasiyal gelişim ile birlikte implantın infraokluzyonda kaldığı görülebilir (181). Karma dentisyon döneminde yalnızca anterior mandibular bölgeye implant uygulanabilmektedir (181). Genel olarak 8-14 mm uzunluğundaki implantlar hipodonti hastalarında kullanılmaktadır (182); ancak posterior bölgede 6 mm uzunluğundaki kısa implantların kullanıldığı vakalar da mevcuttur (183). Bazı hastalarda implant için yeterli kemik yüksekliğine ulaşmak adına onlay kemik grefti, sinüs lifting ve sinir lateralizasyonu gerekebilir (49).

Daimi dişlerin konjenital eksikliğinde, süt dişleri yerinde bırakılabilir. Ancak, infra-oklüzyonda kalma veya kök rezorpsiyonu oluşma riski bulunduğundan ileride bu dişlerin çekimi gerekebilir ve takiben implant veya ototransplantasyon ile tedavi tamamlanabilir (184). Estetik olarak kabul edilebilen, mobilitesi olmayan ve iyi kök morfolojisine sahip işlevsel süt dişlerinin yerinde bırakılması, bireye doğal dişlerini korumanın sağladığı psikolojik avantajları sunarken, diş çekimi ve protez gibi işlemler gerekmediği sürece bakım ve tedavi maliyetlerini de minimal seviyeye indirir (185). Süt dişinin ağızda tutulması, dişin gelecekte çekilmesi durumunda, bölgede alveolar kemik ve yumuşak doku konturunun korunması ve protez sonuçlarının iyileştirilmesi gibi faydaları da sağlayabilir (186). Örneğın, daimi 2. premoların konjenital yokluğunda 2. süt moların bırakılması düşünölebilir. Böyle bir durumda süt dişlerine mölleme işlemleri yapılması gerekebilir (187). Bu işlemler süt 2. moların meziodistal genişliğinin premolara benzemesi için yaklaşık 2,5 mm'e kadar minenin aşındırılmasını içerir (188). Böylece ileride süt moların kaybının yaşanması durumunda uygun boyutta restorasyon yapılabilir ve sınıf 1 oklüzyon sağlanabilir. Ancak bu işlemler dişin prognozunu kötü yönde etkileyerek risk oluşturabilir (187). Diş agenezisi olan hastaların tedavisi pedodontistlerin, ortodontistlerin, ağız, diş ve çene cerrahlarının ve protez uzmanlarının multidisipliner yaklaşımını gerektirir (189).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın etik kurul izni, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 13.06.2022 tarih ve 2022/6 sayılı kararı ile onaylanmıştır (EK-1). Çalışma, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 22.DUS.007 numaralı proje ile desteklenmiştir ve Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı ile Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yürütülmüştür. Etik kurul yönetmeliğine göre çalışmaya klinik ve radyolojik muayeneleri yapılarak uygun şartları taşıdığı düşünülen hastalar, çalışma hakkında bilgilendirilerek her birinden imzalı bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır (EK-2). Çalışma, Dünya Tabipler Birliği'nin Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen etik ilkeler doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Eksik dişlerin belirlenmesi amacıyla PLANMECA® Promax Dijital Panoramik Röntgen cihazı ile elde edilen panoramik filmler kullanılmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun bulunan ve herhangi bir sendromu olmayan hastalardan kan örneği alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri aşağıdaki gibidir:

1- Panoramik radyografide 3. molar dişleri hariç daimi dişlerden en az altısının konjenital olarak eksik olması,

2- Hastaların eksik diş bölgelerinde daha önce herhangi bir diş çekimi yapılmamış olması,

3- Hastalarda sistemik bir rahatsızlık bulunmaması ve ailesel hikayelerinde kalıtsal geçişli bir hastalığa rastlanılmaması,

4- Hastaların en az 5, en fazla 18 yaşında olması.

Çalışmamızın hariç tutma kriterleri aşağıdaki gibidir:

1- 6'dan daha az sayıda daimi diş eksikliği bulunması,

2- Hastaların daimi diş eksikliklerinin etiyolojisinin konjenital nedenlerden değil; diş çekimine bağlı olması,

3- Hastalarda diş eksikliğine sebep olabilecek sistemik rahatsızlıkların bulunması,

4- Hastaların çalışmaya katılmayı reddetmesi.

Bu kriterlere uyan, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı'na 2022 Temmuz ayı ile 2023 Temmuz ayı arasında başvuran toplam 13 birey dahil edilmiştir. İntraoral muayene sonrası hastalar Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Genetik Polikliniği'ne muayene ve tetkikler için yönlendirilmiştir. Ardından kan alma işlemi de bu kliniğin hemşiresi tarafından gerçekleştirilmiştir. Alınan kanlar Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Genetik polikliniğine ait buzdolabında +4°C'de saklanmıştır. Ardından DNA izolasyonu, Polimeraz Zincir Reaksiyonu ve restriksiyon enzim kesimi çalışmaları için Ankara ilinde bulunan Özel Mikrogen Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi'ne gönderilmiştir.

3.1. DNA İzolasyonu

Oligodonti hastalarından mor kapaklı EDTA'lı kan alma tüplerine 3 ml'lik periferik kan örnekleri alınmıştır (Şekil 3.1)



Şekil 3.1. Mor kapaklı EDTA'lı kan alma tüpü

Genomik DNA, üretici firmanın protokolüne uygun olarak, QIAamp® 96 DNA QIAcube® HT DNA izolasyon kiti (QIAGEN, Almanya) kullanılarak silika membran bazlı saflaştırma yöntemi ile tam otomatik bir cihaz aracılığıyla izole edilmiştir (190). DNA saflaştırma işleminin otomatik olması, örnekler arası varyasyonu azaltmakta ve yüksek verimlilik sağlamaktadır. Aşağıda, bu izolasyon sürecinde izlenen adımlar detaylı olarak açıklanmıştır:

- **Lizis (Hücre Parçalama):** Her örneğe belirli miktarda, hücre zarlarını parçalamaya ve nükleik asitlerin çözünürlüğünü artırmaya yardımcı olan lizis tamponu Buffer AL ile birlikte proteinleri parçalayan Proteinase K ilave edilmiştir. Bu karışım, 56 °C'de inkübe edilerek hücre zarları parçalanmış ve nükleik asitlerin serbest hale gelmesi sağlanmıştır (190).
- **DNA'nın silika membrana bağlanması:** Lizis işlemi takiben, örnek karışımına etanol eklenmiş ve DNA'nın silika membran içeren filtre plakasına bağlanması sağlanmıştır. Bu adım, cihazın vakum sistemi tarafından otomatik olarak gerçekleştirilmiştir (190).
- **Yıkama aşamaları:** DNA dışındaki hücresel bileşenlerin ve proteinlerin uzaklaştırılması için sırasıyla Buffer AW1 ve Buffer AW2 isimli tamponlar kullanılarak iki aşamalı yıkama işlemi uygulanmıştır. Bu işlem de otomatik vakum uygulaması ile yürütülmüştür (190).
- **Kurulama:** Yıkama sonrası membranda kalan etanolün uzaklaştırılması amacıyla kısa süreli bir vakumla kurutma adımı uygulanmıştır. Bu aşama, elüsyonun etkinliğini artırmak için kritik öneme sahiptir (190).
- **Elüsyon (DNA'nın Toplanması):** Silika membrana bağlanmış nükleik asitler, Buffer AE adlı elüsyon tamponu kullanılarak membrandan çözündürülmüş; böylece saflaştırılmış DNA elde edilerek 96 hazneli toplama plakasına aktarılmıştır. Buffer AE hem pH dengesini sağlar hem de içeriğindeki EDTA sayesinde DNA'nın korunmasına yardımcı olarak nükleik asitlerin parçalanmasını önler. Elde edilen DNA'lar, daha sonra gerçekleştirilecek yeni nesil dizileme (NGS) analizlerinde kullanılmak üzere -20 °C'de saklanmıştır (190).

- **Kalite kontrol:** İzolasyon sonrası DNA konsantrasyonu ve saflığı, Qubit® Fluorometre (Thermo Fisher Scientific, ABD) kullanılarak ölçülmüştür. Yeterli kalitedeki DNA'lar, dizileme kütüphanesi için hazırlık aşamasına alınmıştır (190).

3.2. NGS Analizi

Varyantların belirlenmesi amacıyla, Diş Displazisi Paneli kapsamında 13 genin kodlayan ekzonlarını kapsayan primerler kullanılarak ilgili bölgelere yeni nesil dizileme yöntemi uygulanmıştır. Bu panelde *WNT10A* (NM_025216.3), *WNT10B* (NM_003394.4), *PAX9* (NM_001372076.1), *EDA* (NM_001399.5), *EDAR* (NM_022336.4), *EDARADD* (NM_145861.4), *AXIN2* (NM_004655.4), *KRT17* (NM_000422.3), *LRP6* (NM_002336.3), *LTBP3* (NM_001130144.3), *MSX1* (NM_002448.3), *SMOC2* (NM_001166412.2), *TSPEAR* (NM_144991.3) genleri yer almaktadır. NGS cihazı olarak Ion GeneStudio™ S5 System (Şekil 3.2) kullanılmıştır (191). Uygun miktarda genomik DNA'nın ayarlanmasının ardından NGS işlemine yönelik ıslak laboratuvar protokolleri, üretici firmanın talimatlarına uygun şekilde adım adım uygulanmıştır.



Şekil 3.2. Ion GeneStudio™ S5 System (192)

Islak laboratuvar (wet-lab) aşamaları:

- **PCR I – Hedefe yönelik amplifikasyon:** İzolasyonu tamamlanan genomik DNA, dış displazi paneli kapsamında hedeflenen 13 genin kodlayan ekzonlarını kapsayan spesifik primer setleri (primer kodu: IAD182939_197) ile çoğaltılmıştır. Bu aşama, Ion AmpliSeq™ Library Kit 2.0 protokolüne uygun olarak gerçekleştirilmiştir (193).
- **PCR I temizlik:** İlk PCR reaksiyonu sonrasında, reaksiyon karışımında bulunan serbest primerler, enzimler, adaptörler ve küçük DNA parçacıkları manyetik boncuk temelli temizleme yöntemi ile uzaklaştırılmıştır. Böylece, kütüphane yapımına uygun saf DNA fragmanları elde edilmiştir (193).
- **Adaptör ligasyonu:** Dizileme platformu tarafından tanınabilen indeksli adaptörler ligasyon enzimi aracılığıyla, temizlenmiş PCR ürünlerine eklenmiştir. Adaptörler, her örneğe özgü barkodlar içererek eş zamanlı çoklu örnek dizilemesine olanak sağlamaktadır (193).
- **Ligasyon sonrası temizlik:** Serbest adaptörler, kısa fragmanlar ve diğer istenmeyen ürünler ikinci bir manyetik boncuk temelli temizlik adımı ile uzaklaştırılmıştır. Bu işlem, kütüphanede yalnızca doğru bağlanmış ve yeterli uzunluktaki DNA fragmanlarının kalmasını sağlamıştır (193).
- **PCR II – Kütüphane amplifikasyonu:** Adaptörle işaretlenmiş DNA ürünleri, dizilemeye uygun miktara ulaşması amacıyla ikinci bir PCR ile çoğaltılmıştır (193).
- **Kütüphane doğrulama:** Oluşturulan DNA kütüphanelerinin kalitesi ve konsantrasyonu, Qubit Fluorometre kullanılarak değerlendirilmiştir. Gerekli kalite standartlarını sağlayan kütüphaneler dizileme işlemine hazırlanmıştır (194).
- **Sekanslama (dizileme) işlemi:** Hazırlanan kütüphane, iyon parçacıklarına (Ion Sphere Particles) bağlanarak Ion GeneStudio™ S5 System'e yüklenmiş ve dizileme işlemine başlanmıştır. Bu sistem, Ion Torrent teknolojisi temelinde

çalışmakta olup, hedef gen bölgelerinin yüksek hassasiyetle dizilenmesini sağlamaktadır (191).

3.3. Varyant Yorumlaması

Varyantların filtrelenmesi ve yorumlanmasında, American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) tarafından önerilen kriterler esas alınmıştır (195) (Tablo 3.1). Tüm kodlayıcı ekzon bölgeleri ile ekzon-intron birleşim yerleri (± 10 baz çifti) içerisinde yer alan varyantlar değerlendirmeye alınmıştır.

Elde edilen veriler, Thermo Fisher Scientific tarafından geliştirilen Ion Reporter™ yazılımı ve Franklin™ by Genoox yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Bu yazılımlar aracılığıyla, dizilenen bölgelerdeki varyantlar otomatik olarak filtrelenmiş ve sınıflandırılmıştır.

Saptanan varyantlar belirli ekzonlara özgü primerler kullanılarak Sanger sekanslama yöntemi ile index olguda doğrulanmış ve aile taraması (segregasyon analizi) yapılmıştır (196).

Tablo 3.1. American College of Medical Genetics'in belirlediği kriterlere göre varyant sınıflandırılması (195).

Sınıf	Değişiklik Türü	Patojenite Olasılığı	Açıklama
1	Patojenik	>%99	Hastalık yapıcı etkisi (patojenitisite) yeterli verilerle gösterilmiş değişiklikler
2	Olası Patojenik	%95-99	Hastalık yapıcı etkisinin (patojenitisite) varlığı lehinde çok güçlü veriler bulunan değişiklikler
3	Klinik Önemi Bilinmeyen Varyant	%5-95	Hastalık yapıcı etkisine (patojenitisite) ilişkin sınırlı ve/veya tartışmalı veriler bulunan değişiklikler
4	Olası Benign	%1-5	Hastalık yapıcı etkisinin (patojenitisite) olmadığı lehinde çok güçlü veriler bulunan değişiklikler
5	Benign	<%1	Hastalık yapıcı etkisinin (patojenitisite) olmadığı yeterli verilerle gösterilmiş değişiklikler

3.4. Sanger Dizileme Analizi

Tespit edilen varyantların doğrulanması ve aile bireylerinde segregasyonun değerlendirilmesi amacıyla, varyantın bulunduğu bölgeye özgü primerler kullanılarak PCR amplifikasyonu yapılmış, ardından zincir sonlandırma temelli Sanger dizileme yöntemi ile dizileme gerçekleştirilmiştir (197). Elde edilen ürünler Applied Biosystems™ 3500 Genetic Analyzer (Thermo Fisher Scientific, ABD) cihazında kapiler elektroforez ile analiz edilmiştir (196). Dizileme sonuçlarının varyant tespiti ve yorumlanması, Mutation Surveyor® (SoftGenetics, ABD) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir (198).



4. BULGULAR

Bu çalışmada, klinik olarak oligodonti tanısı almış 12 aileden toplam 13 birey yer almıştır. Diş displazi paneli kapsamında, oligodonti ile ilişkisi bilinen 13 genin (*PAX9*, *MSX1*, *AXIN2*, *EDA*, *EDAR*, *EDARADD*, *WNT10A*, *WNT10B*, *LRP6*, *KRT17*, *SMOC2*, *TSPEAR*, *LTBP3*) kodlayan ekzonlarını kapsayan primerler kullanılarak ilgili bölgelere yeni nesil dizileme yöntemi uygulanmıştır. Analizler sonucunda, proband bireylerin %61,5'inde (n=8) genetik varyantlar tespit edilmiştir. Bu bireylerde saptanan varyantlar; patojenik, olası patojenik ve klinik önemi bilinmeyen varyantlar şeklinde sınıflandırılmıştır. Geriye kalan %38,5'lik (n=5) proband bireyde ise, hedeflenen genlerde bir varyanta rastlanmamıştır.

4.1. Olgu 1

Kliniğimize başvuran 11 yaşındaki kız hastadan elde edilen panoramik radyografide, daimi dişlerden 15'inin konjenital eksik olduğu saptanmış ve hasta oligodonti tanısı almıştır (Şekil 4.1). Diğer sistem muayenelerinde anomali görülmemiştir.



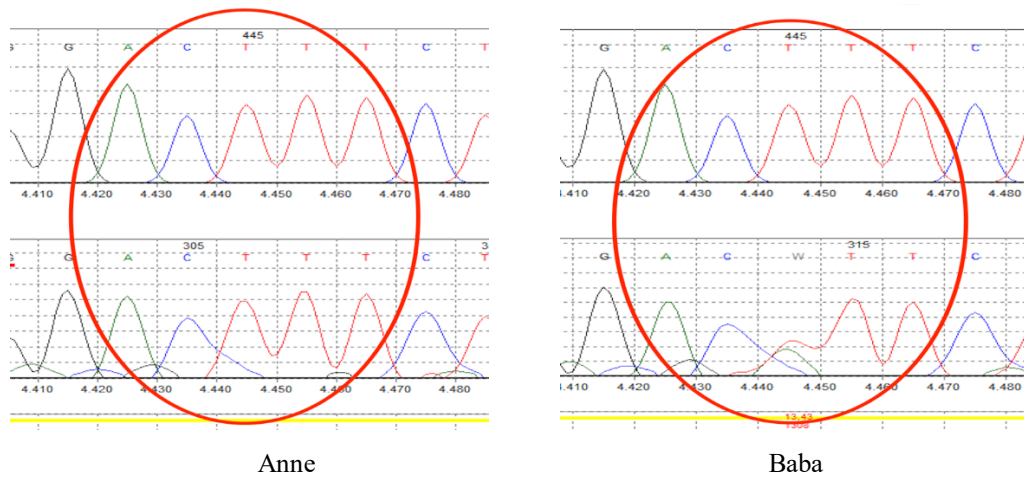
Şekil 4.1. Olgu 1'e ait panoramik radyografide 13, 14, 15, 16, 17, 23, 24, 25, 26, 27, 31, 35, 37, 41, 47 numaralı dişlerin eksikliği görülmektedir.



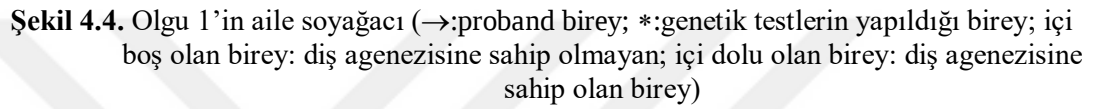
Şekil 4.2. Olgu 1'in intraoral muayenesi sırasında elde edilen klinik görüntü

Yapılan genetik analizde, hastada *WNT10A* geninde, ekzon 3'te heterozigot c.682T>A (p.Phe228Ile) değişimi saptanmıştır. Bu değişim, proteinin 228. pozisyonundaki fenilalanin aminoasidinin izolösüne dönüşümüne neden olmuştur ve American College of Medical Genetics (ACMG) kriterlerine göre patojenik olarak sınıflandırılmıştır.

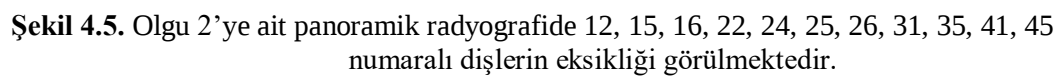
Ayrıntılı aile öyküsü ve fizik muayenesi sonucu, hastanın babası ve iki kardeşinde hipodonti saptanmış ve bu bireylerin genetik analizlerinde de *WNT10A* genindeki c.682T>A (p.Phe228Ile) değişimi heterozigot olarak tespit edilmiştir. Sağlıklı olan annesinde bu varyant saptanmamıştır (Şekil 4.3, Şekil 4.4). Aile segregasyonu sonuçları, *WNT10A* gen değişiminin oligodonti ile potansiyel ilişkisine işaret etmektedir. Bu varyantın, aile bireylerinde benzer fenotip ile birlikte heterozigot formda izlenmesi, otozomal dominant kalıtım modelini desteklemektedir.



Şekil 4.3. Olgu 1'in aile bireylerinde segregasyon analizi amacıyla yapılan Sanger dizilemenin elektroferogram görüntülerinde baba bireyde timin bazı yerine adenin bazının geçtiği görülmektedir.



Kliniğimize başvuran 6 yaşındaki erkek hastanın panoramik radyografisinde, daimi dişlerden 11'inin konjenital olarak eksik olduğu saptanmış ve oligodonti tanısı konulmuştur (Şekil 4.5). Diğer sistem muayenelerinde anomali görülmemiştir.

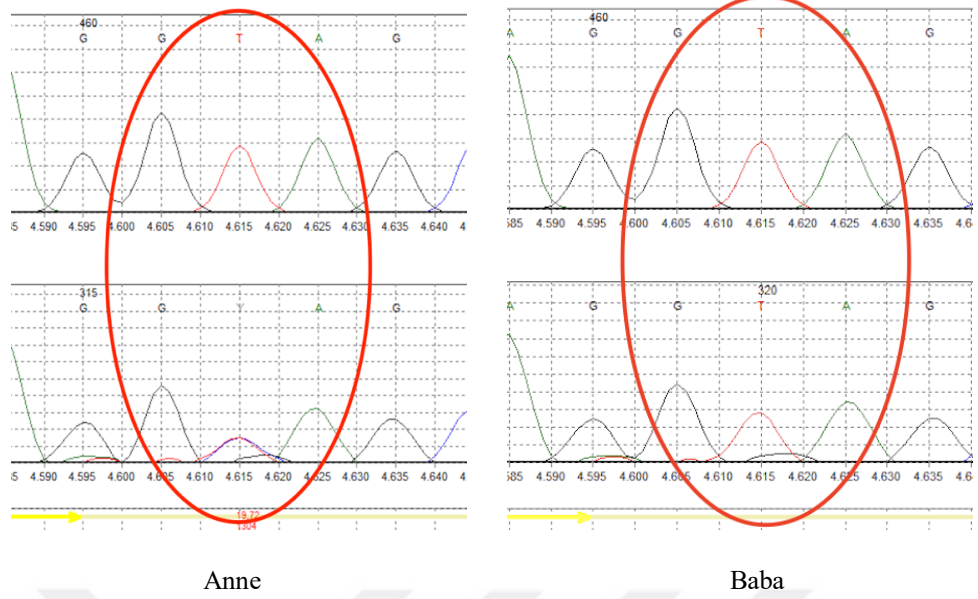




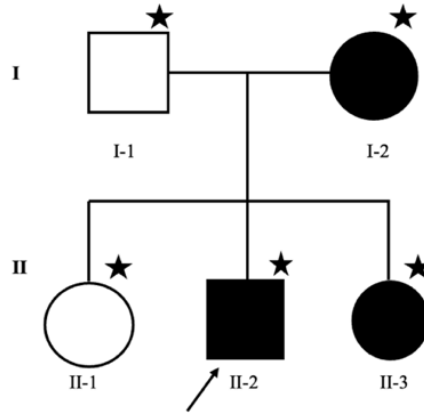
Şekil 4.6. Olgu 2'nin intraoral muayenesi sırasında elde edilen klinik görüntü

Genetik analiz sonucunda, hastada *WNT10A* geninde intron 2'de heterozigot c.376+2T>C varyantı tespit edilmiştir. Bu varyant daha önce bildirilmemiş olup ACMG kriterlerine göre olası patojenik olarak sınıflandırılmıştır. ACMG kılavuzlarına göre splice (ekzon/intron kesişim) bölgesinde yer aldığından hasarlayıcı etkisi olabileceği belirtilmiştir. Detaylandırmak gerekirse, c.376+2T>C varyantı, *WNT10A* geninin splice donor bölgesinde yer alan bir nükleotid değişikliğidir ve mRNA düzeyinde splicing (pre-mRNA'dan intronların çıkarılması ve ekzonların birleştirilmesi) hatalarına yol açarak fonksiyonel proteinin üretimini engelleyebilir (199). Bu mekanizma, varyantın olası patojenik olarak sınıflandırılmasını destekler ve diş eksikliği fenotipi ile olası ilişkisinin moleküler temelini açıklar (199). Buna ek olarak, varyantın daha önce literatürde bildirilmemiş olması, yeni bir varyantın tanımlanması açısından önemlidir.

Ayrıntılı aile öyküsü ve fizik muayenesi sonucu, hastanın annesi ve bir kız kardeşinde hipodonti olduğu belirlenmiştir. Bu bireylerde yapılan Tek Bölge Sanger analizi sonucunda, her iki bireyde de aynı c.376+2T>C varyantı heterozigot olarak saptanmıştır. Baba ve diğer kız kardeşte hipodonti veya oligodonti saptanmamış ve genetik analiz sonuçları normal olarak raporlanmıştır (Şekil 4.7, Şekil 4.8). Bu bulgular, varyantın aile içinde fenotiple segregasyon gösterdiğini ve oligodonti/hipodonti ile ilişkili olabileceğini destekler niteliktedir.



Şekil 4.7. Olgu 2'nin aile bireylerinde segregasyon analizi amacıyla yapılan Sanger dizilemenin elektroferogram görüntülerinde anne bireyde timin bazı yerine sitozin bazının geçtiği görülmektedir.



Şekil 4.8. Olgu 2'nin aile soyağacı

4.3. Olgu 3 ve 4

Kliniğimize başvuran 13 yaşındaki (Olgu 3) ve 15 yaşındaki (Olgu 4) kız kardeşlerin panoramik radyografileri incelendiğinde Olgu 3'te 18 daimi diş eksikliği (Şekil 4.9); Olgu 4'te ise 12 adet daimi diş eksikliği (Şekil 4.11) görülmüştür ve oligodonti tanısı almışlardır. Ayrıca Olgu 3'te seyrek saç fenotipi izlenmiş ve diğer sistem muayenelerinde bir anomaliye rastlanılmamıştır.



Şekil 4.9. Olgu 3'e ait panoramik radyografide 12, 13, 14, 15, 17, 22, 23, 24, 25, 26, 31, 33, 36, 41, 43, 45, 46 ve 47 numaralı dişlerin eksikliği görülmektedir.



Şekil 4.10. Olgu 3'ün intraoral muayenesi sırasında elde edilen klinik görüntü



Şekil 4.11. Olgu 4'e ait panoramik radyografide 13, 14, 15, 23, 24, 25, 31, 33, 35, 41, 43, 45 numaralı dişlerin eksikliği görülmektedir.

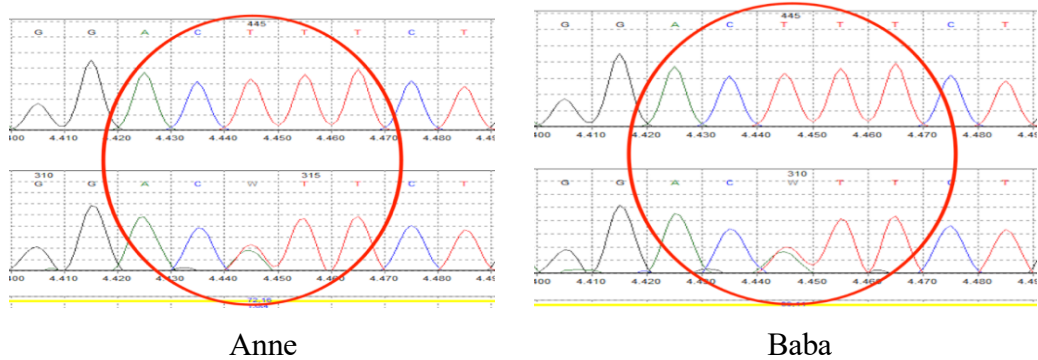


Şekil 4.12. Olgu 4'ün intraoral muayenesi sırasında elde edilen klinik görüntü

Olgu 3'e yapılan NGS sonucunda, *WNT10A* geninde ekzon 3'te homozigot c.682T>A (p.Phe228Ile) varyantı tespit edilmiştir. ACMG'ye göre patojenik varyant olarak sınıflandırılmıştır.

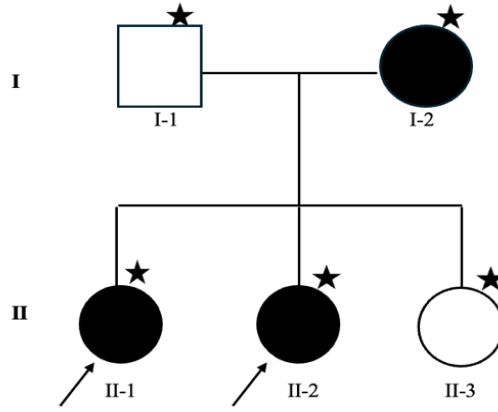
Olgu 4'e yapılan NGS sonucunda *WNT10A* geninde ekzon 3'te heterozigot c.682T>A (p.Phe228Ile) varyantı saptanmıştır.

Ayrıntılı aile öyküsü ve intraoral muayenesi sonucu 19 yaşında kız kardeş ve babada diş eksikliği tespit edilmemiştir. Annenin öyküsünde 5 adet daimi diş eksikliği (17, 25, 27, 35, 45 numaralı dişler) mevcuttur. Panoramik radyografiye göre anneye hipodonti tanısı konmuştur. Kız kardeş, baba ve annede *WNT10A* genindeki c.682T>A (p.Phe228Ile) varyantı heterozigot olarak saptanmıştır (Şekil 4.13, Şekil 4.14). Fenotipik olarak normal aile bireylerinde de varyantın saptanması eksik penetrans ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Eksik penetrans, otozomal dominant geçişli genetik hastalıklarda aynı genetik varyantı taşıyan bireylerde fenotipin ortaya çıkmaması durumunu tanımlar (200).



Şekil 4.13. Olgu 3 ve 4'ün aile bireylerinde segregasyon analizi amacıyla yapılan Sanger dizilemenin elektroferogram görüntülerinde hem anne bireyde hem de baba bireyde timin bazı yerine adenin bazının geçtiği görülmektedir.

Bu bulgular, *WNT10A* genindeki c.682T>A (p.Phe228Ile) varyantının oligodonti ve hipodonti ile ilişkili olabileceğini ve otozomal dominant ve otozomal resesif olarak kalıtılabileceğini göstermektedir. Aynı değişime heterozigot olarak sahip olan bireylerde gözlenen değişken fenotipler (diş eksikliği varlığı ya da yokluğu), eksik penetransın yanı sıra çevresel ve modifiye edici genetik faktörlerin etkili olabileceğini düşündürmektedir.



Şekil 4.14. Olgu 3 ve 4'e ait aile soyağacı

4.4. Olgu 5

5 yaşındaki kız hasta, diş eksikliği şikâyeti ile kliniğimize başvurmuştur. Alınan panoramik radyografide toplam 6 adet daimi diş eksikliği ve 2 adet süt diş eksikliği tespit edilmiştir (Şekil 4.15). Hasta koopere olmadığı için intraoral fotoğraf alınamamıştır. Diğer sistem muayenelerinde bir anomali olmadığı görülmüştür (Şekil 4.16).



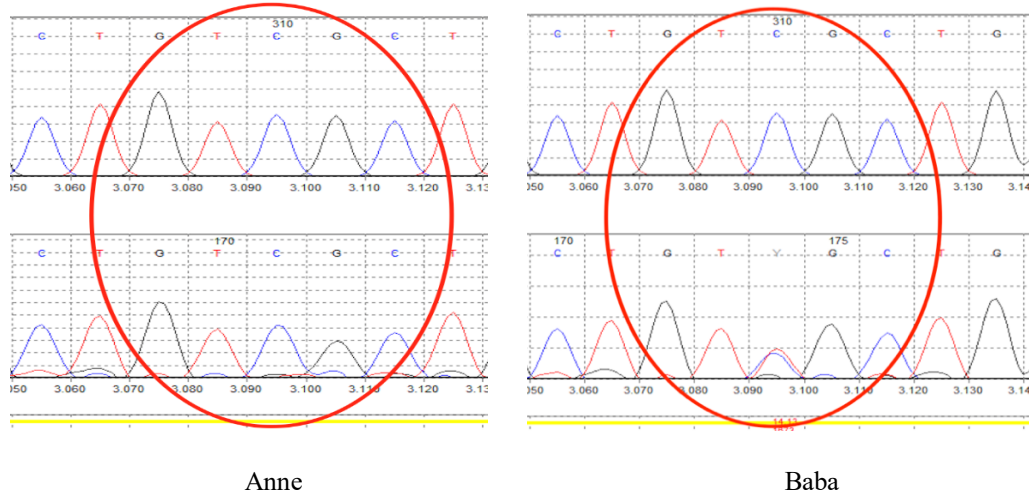
Şekil 4.15. Olgu 5'e ait panoramik radyografide 12, 17, 22, 27, 37, 47 numaralı dişlerin eksikliği görülmektedir.



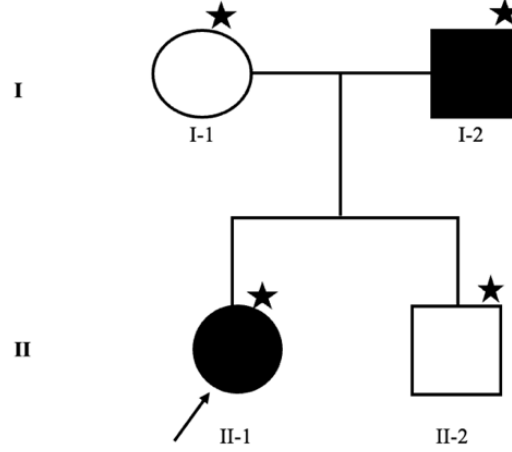
Şekil 4.16. Olgu 5'e ait saç ve tırnak gibi ektodermal kökenli yapıların klinik görselleri

NGS analizi sonucunda, *EDAR* geninde ekzon 10'da heterozigot c.911C>T (p.Ser304Leu) varyantı saptanmıştır. Bu varyant, ACMG kriterlerine göre klinik önemi belirsiz olarak sınıflandırılmıştır. Literatürde *EDAR* geninin Ektodermal Displazi Tip 10 (OMIM #604095) ile ilişkili olabileceği ve otozomal dominant veya resesif kalıtım gösterebileceği bildirilmiştir.

Ayrıntılı aile öyküsü ve fizik muayenesi sonucu hastanın 7 yaşındaki erkek kardeşinde ve annesinde diş eksikliği saptanmamıştır. Babasında 4 adet daimi diş eksikliği bulunmaktadır. Segregasyon analizi sonucunda anne ve erkek kardeşte varyant tespit edilmemiştir, babada ise heterozigot olarak c.911C>T (p.Ser304Leu) varyantı tespit edilmiştir (Şekil 4. 17, Şekil 4.18).



Şekil 4.17. Olgu 5'in aile bireylerinde segregasyon analizi amacıyla yapılan Sanger dizilemenin elektroferogram görüntülerinde baba bireyde sitozin yerine timin bazının geçtiği görülmektedir.



Şekil 4.18. Olgu 5’in aile soyağacı

Bu ailede, *EDAR* genindeki c.911C>T (p.Ser304Leu) varyantı ile diş eksikliği arasında potansiyel bir ilişki gözlemlenmiştir. Proband bireyde ve babasında saptanan varyantın, farklı şiddette diş eksikliği fenotipine yol açması değişken ekspresiviteyi düşündürmektedir. Aynı varyantın sağlıklı bireylerde bulunmaması, varyantın klinik önemi belirsiz (Class 3) olmasına rağmen, fenotiple korelasyon gösterdiği izlenimini vermektedir.

4.5. Olgu 6

Kliniğimize başvuran 10 yaşındaki erkek hastanın yapılan panoramik radyografik muayenesinde altı adet daimi dişin konjenital olarak eksik olduğu belirlenmiş ve hasta oligodonti tanısı almıştır (Şekil 4.19). Diğer sistem muayenelerinde anomali görülmemiştir.



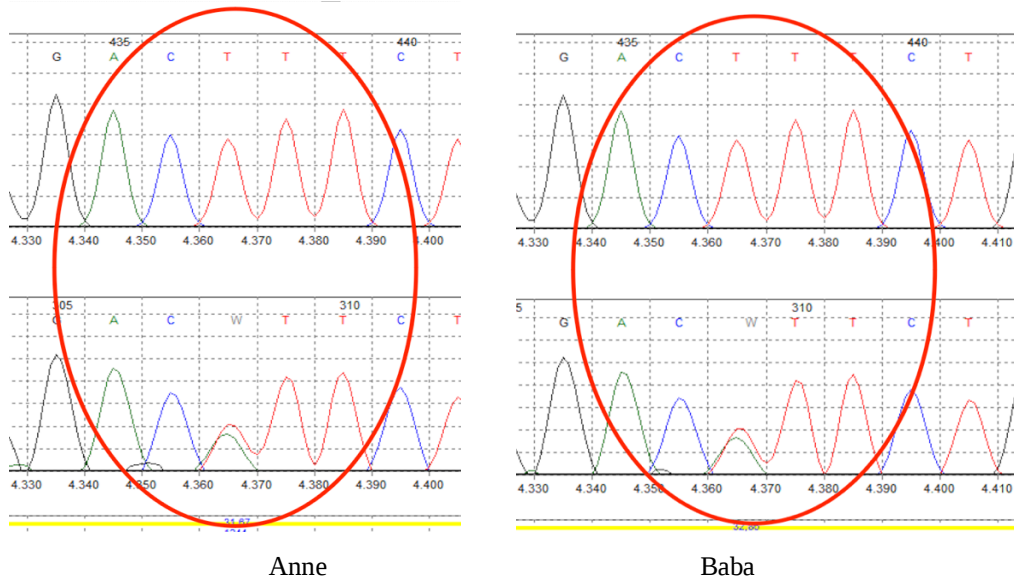
Şekil 4.19. Olgu 6’ya ait panoramik radyografide 16, 26, 31, 36, 41, 46 numaralı dişlerin eksikliği görülmektedir.



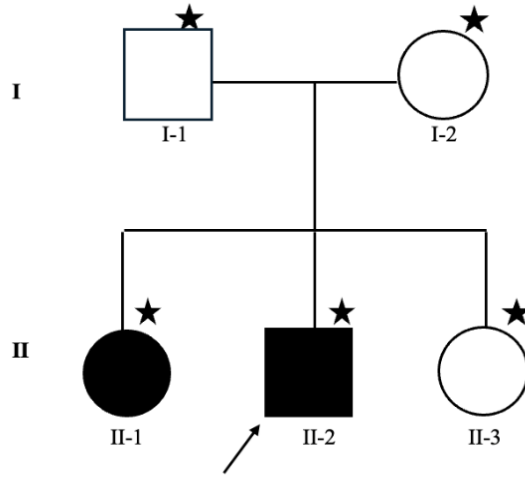
Şekil 4.20. Olgu 6'nın intraoral muayenesi sırasında elde edilen klinik görüntü

Hastada yapılan NGS analizi sonucunda *WNT10A* geninde, ekzon 3'te homozigot c.682T>A (p.Phe228Ile) varyantı tespit edilmiştir. Bu değişim, ACMG kriterlerine göre patojenik olarak sınıflandırılmıştır.

Ayrıntılı aile öyküsü ve fizik muayenesi sonucu anne, baba ve 5 yaşındaki kız kardeşinde herhangi bir diş eksikliği saptanmamıştır. Öte yandan, 7 yaşındaki diğer kız kardeşte dört adet daimi diş eksikliği (16, 26, 31, 41 numaralı dişler) tespit edilmiştir. Segregasyon analizi sonucunda *WNT10A* genindeki c.682T>A (p.Phe228Ile) varyantı anne, baba ve 5 yaşındaki kız kardeşte heterozigot, 7 yaşındaki kız kardeşte ise homozigot olarak saptanmıştır (Şekil 4.21, Şekil 4.22).



Şekil 4.21. Olgu 6'nın aile bireylerinde segregasyon analizi amacıyla yapılan Sanger dizilemenin elektroferogram görüntülerinde hem anne bireyde hem de baba bireyde timin yerine adenin bazının geçtiği görülmektedir.



Şekil 4.22. Olgu 6'nın aile soyağacı

Bu bulgular, *WNT10A* genindeki c.682T>A (p.Phe228Ile) varyantının homozigot formda diş agenezisi fenotipine neden olabileceğini ve ailesel geçişin otozomal resesif kalıtım modeliyle uyumlu olduğunu göstermektedir.

4.6. Olgu 7

Kliniğimize başvuran 11 yaşındaki kız hastanın yapılan panoramik radyografik değerlendirmesinde, 10 adet daimi dişin konjenital olarak eksik olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.23). Diğer sistem muayenelerinde bir anomali olmadığı görülmüştür.



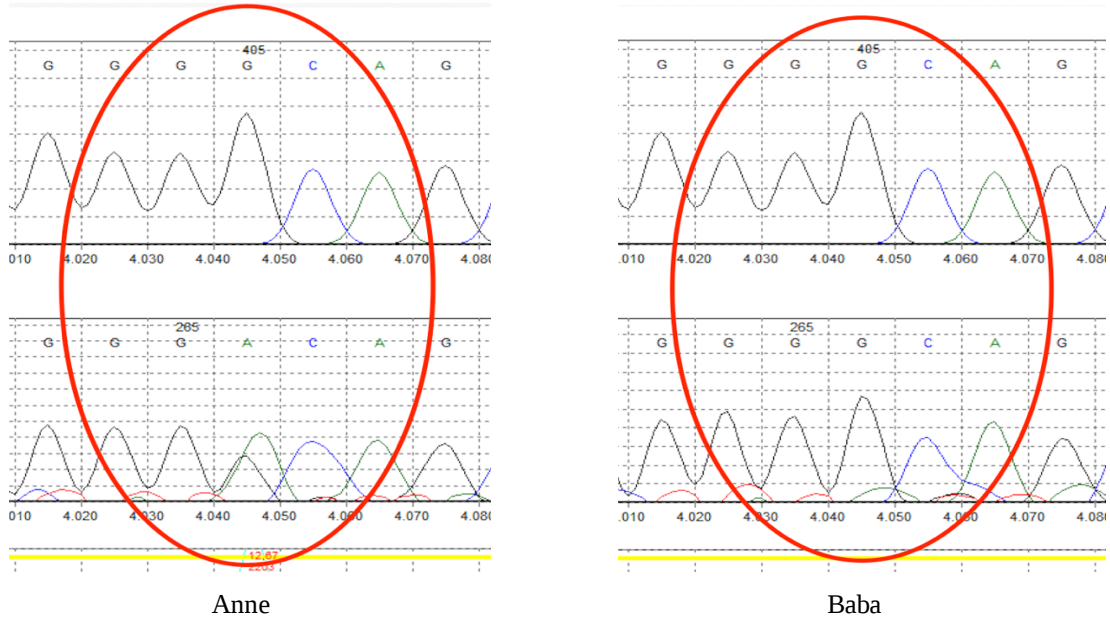
Şekil 4.23. Olgu 7'e ait panoramik radyografide 15, 16, 17, 25, 26, 27, 35, 37, 45, 47 numaralı dişlerin eksikliği görülmektedir.



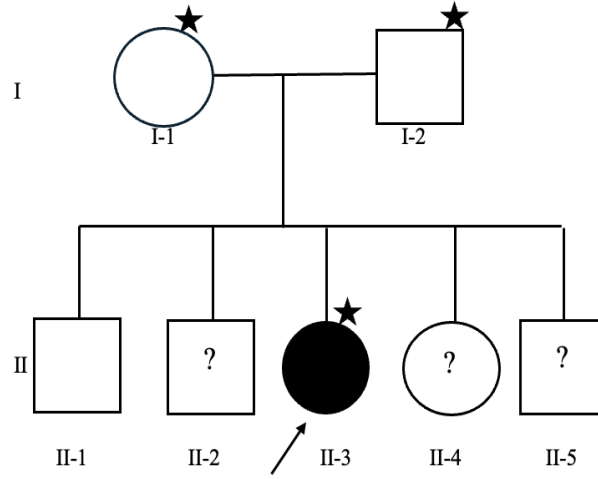
Şekil 4.24. Olgu 7'nin intraoral muayenesi sırasında elde edilen klinik görüntü

Hastadan alınan kan örneği üzerinde gerçekleştirilen NGS sonucunda *PAX9* geninde, ekzon 2'de heterozigot c.218G>A (p.Gly73Asp) varyantı saptanmıştır. *PAX9* geni Selektif Diş Agenezisi Tip 3 (OMIM #604625) ile ilişkilendirilmiştir ve otozomal dominant olarak kalıtılmaktadır. ACMG kriterlerine göre bu varyant olası patojenik olarak sınıflandırılmıştır.

Ayrıntılı aile öyküsü ve fizik muayenesi sonucunda anne, baba ve 13 yaşındaki ağabeyinde diş eksikliği bulunmamaktadır. Olgunun diğer üç kardeşine intraoral muayene yapılamamıştır. Segregasyon analizi sonucunda bu varyant annede heterozigot olarak saptanmış babada ise saptanmamıştır (Şekil 4.25, Şekil 4.26). Olgumuzun kardeş bireylerine genetik analiz yapılamamıştır. Bu sonuç eksik penetransı düşündürmektedir.



Şekil 4.25. Olgu 7'nin aile bireylerinde (segregasyon analizi amacıyla yapılan Sanger dizilemenin elektroferogram görüntülerinde anne bireyde guanin bazı yerine adenin bazının geçtiği görülmektedir.



Şekil 4.26. Olgu 7'nin aile soyağacı

4.7. Olgu 8

Kliniğimize başvuran 5 yaşındaki kız hastada yapılan klinik değerlendirme sonucunda 6 adet süt dişi ve 20 adet daimi dişin konjenital olarak eksik olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.27). Diğer sistem muayenelerinde bir anomali olmadığı görülmüştür.



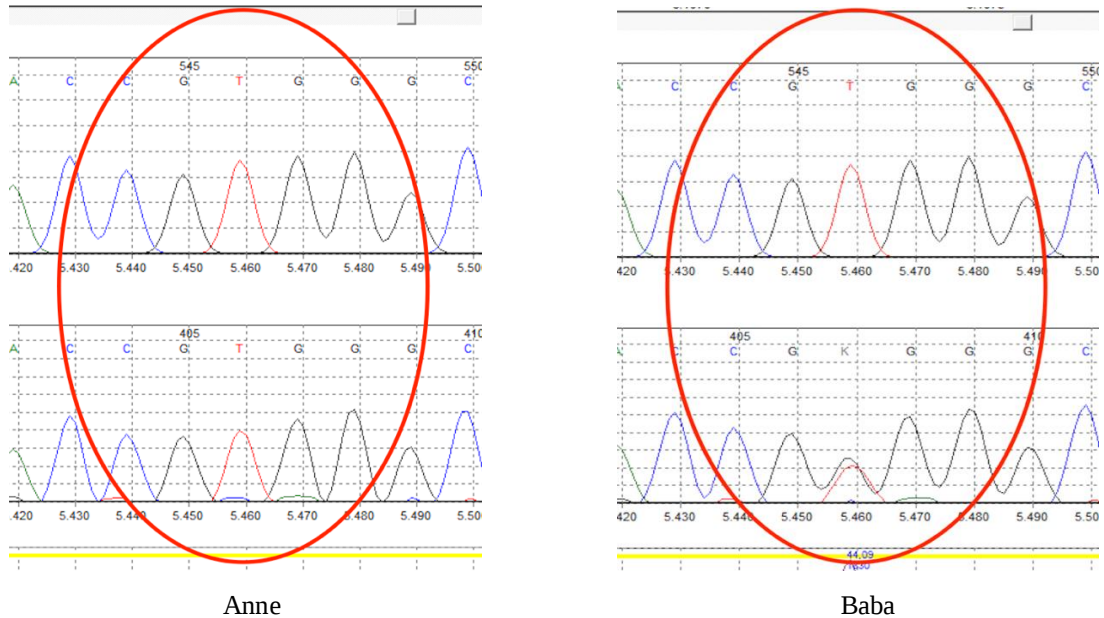
Şekil 4.27. Olgu 8'e ait panoramik radyografide 52, 62, 72, 73, 82, 83, 12, 13, 15, 16, 22, 23, 25, 26, 31, 32, 33, 34, 35, 37, 42, 43, 44, 45, 47 numaralı dişlerin eksikliği görülmektedir.



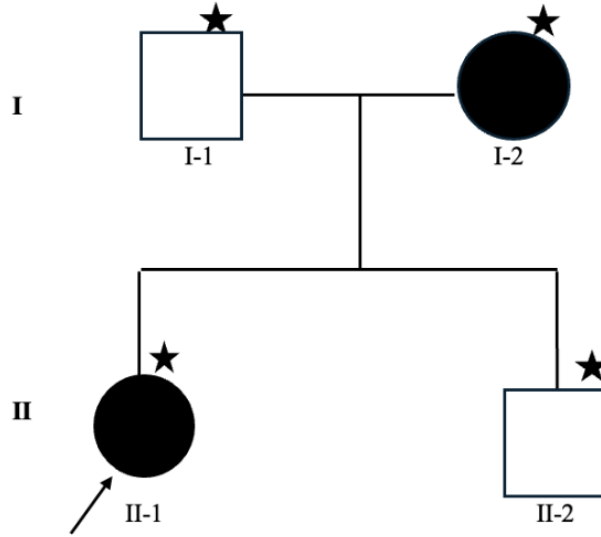
Şekil 4.28. Olgu 8'in intraoral muayenesi sırasında elde edilen klinik görüntü

Hastaya uygulanan NGS analizi sonucunda *WNT10A* geninde, ekzon 4'te heterozigot c.1073T>G (p.Val358Gly) varyantı saptanmıştır. Bu varyant, klinik önemi belirsiz olarak sınıflandırılmakta olup, Selektif Diş Agenezi Tip 4 (OMIM #150400) ile ilişkilendirilmiştir.

Ayrıntılı aile öyküsü ve fizik muayenesi sonucunda annede 4 adet daimi diş eksikliği saptanmıştır, babada ve 9 yaşındaki erkek kardeşinde herhangi bir diş eksikliği tespit edilmemiştir. Segregasyon analizi sonucunda bu varyant babada ve erkek kardeşte heterozigot olarak saptanmıştır. Annede ise bu varyant saptanmamıştır (Şekil 4.29, Şekil 4.30).



Şekil 4.29. Olgu 8'in aile bireylerinde segregasyon analizi amacıyla yapılan Sanger dizilemenin elektroferogram görüntülerinde timin bazı yerine guanin bazının geçtiği görülmektedir.



Şekil 4.30. Olgu 8'in aile soyağacı

Bu bulgular, *WNT10A* genindeki c.1073T>G (p.Val358Gly) varyantının eksik penetrans gösterebileceğini düşündürmektedir.

4.8. Olgu 9

Altı yaşındaki kız hastanın klinik muayenesinde, 12 adet daimi dişinin eksik olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.31). Diğer sistem muayenelerinde bir anomali olmadığı görülmüştür.



Şekil 4.31. Olgu 9'a ait panoramik radyografide 12, 13, 15, 17, 22, 23, 25, 31, 34, 35, 41, 45 numaralı dişlerin eksikliği görülmektedir.

NGS analizi sonucunda, incelenen genlerde patojenik, olası patojenik veya klinik önemi belirsiz varyant saptanmamıştır. Hastanın kız kardeşi ve annesinde herhangi bir diş eksikliği gözlenmezken, babasında dört adet daimi diş eksikliği (31,

35, 41, 45 numaralı dişler) olduğu belirlenmiştir. Bu durum, ailedeki diş eksikliği fenotipinin, panelde taranan genler dışındaki başka bir gene bağlı olabileceğini düşündürmektedir (201).

4.9. Olgu 10

Sekiz yaşındaki erkek hastanın panoramik radyografik muayenesinde, altı adet daimi diş eksikliği tespit edilmiştir (Şekil 4.32). Diğer sistem muayenelerinde bir anomali olmadığı görülmüştür.



Şekil 4.32. Olgu 10'a ait panoramik radyografide 15, 16, 17, 25, 26, 27, 35, 37, 45, 47 numaralı dişlerin eksikliği görülmektedir.

NGS analizi sonucunda, incelenen genlerde patojenik, olası patojenik veya klinik önemi belirsiz varyant saptanmamıştır. Aile öyküsünde, babasında ve abisinde diş eksikliği bulunmazken, annesinde bir adet daimi diş eksikliği olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular, hastalık fenotipinin aile bireyleri arasında farklılık gösterdiğini ve ailedeki diş eksikliği fenotipinin, panelde taranan genler dışındaki başka bir gene bağlı olabileceğini düşündürmektedir (201).

4.10. Olgu 11

Sekiz yaşındaki kız hastanın panoramik radyografik muayenesinde, yedi adet daimi dişin konjenital olarak eksik olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.33). Diğer sistem muayenelerinde bir anomali olmadığı görülmüştür.

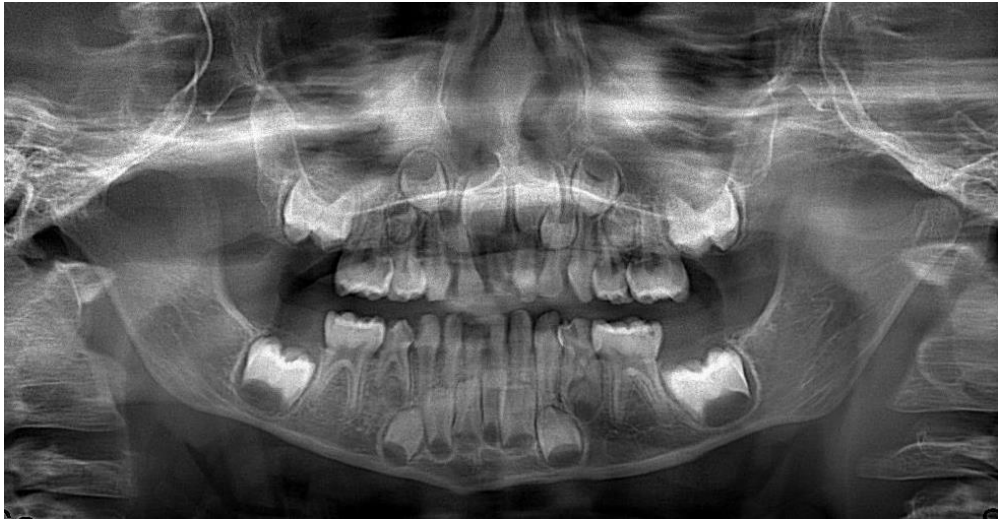


Şekil 4.33. Olgu 11'e ait panoramik radyografide 12, 15, 22, 31, 35, 41, 45 numaralı dişlerin eksikliği görülmektedir.

Yapılan NGS analizi sonucunda, taranan genlerde patojenik, olası patojenik veya klinik önemi belirsiz varyanta rastlanmamıştır. Bu durum, panel içeriğinde bulunan genler dışındaki başka bir genin fenotipten sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (201).

4.11. Olgu 12

Beş yaşındaki erkek hastanın panoramik radyografik değerlendirmesinde, sekiz adet daimi dişin konjenital olarak eksik olduğu saptanmıştır (Şekil 4.34). Diğer sistem muayenelerinde bir anomali olmadığı görülmüştür.

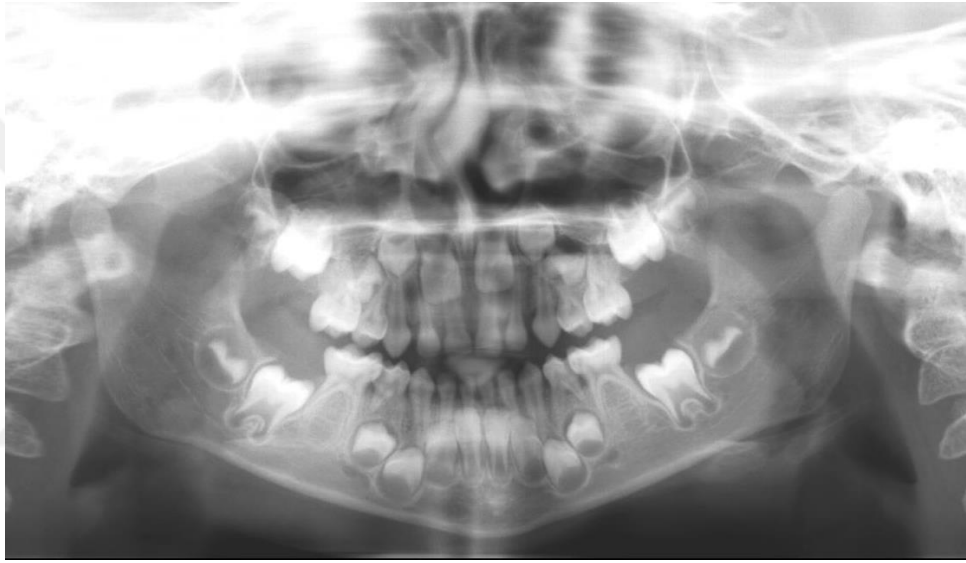


Şekil 4.34. Olgu 12'e ait panoramik radyografide 15, 17, 25, 27, 35, 37, 45, 47 numaralı dişlerin eksikliği görülmektedir.

Uygulanan NGS analizi sonucunda, çalışmada incelenen genlerde patojenik, olası patojenik veya klinik önemi belirsiz varyant tespit edilmemiştir. Bu durum, ailedeki diş eksikliği fenotipinin, panelde taranan genler dışındaki başka bir gene bağlı olabileceğini düşündürmektedir (201).

4.12. Olgu 13

Beş yaşındaki kız hastanın panoramik radyografik muayenesinde, altı adet daimi dişin konjenital olarak eksik olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.35). Diğer sistem muayenelerinde bir anomali olmadığı görülmüştür.



Şekil 4.35. Olgu 13'e ait panoramik radyografide 12, 15, 22, 25, 35, 45 numaralı dişlerin eksikliği görülmektedir.

Yapılan NGS analizinde, çalışmaya dâhil edilen genler kapsamında patojenik, olası patojenik veya klinik önemi belirsiz varyanta rastlanmamıştır. Bu durum, ailedeki diş eksikliği fenotipinin, panelde taranan genler dışındaki başka bir gene bağlı olabileceğini düşündürmektedir (201). Tüm ekzom dizi analizi yapılması durumunda genetik etiyoloji saptanabilir (202).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, sendromik olmayan oligodonti tanısı almış 13 olgunun genetik incelemesi gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda genetik analizler için bireylerden periferik kan örneği alınarak genomik DNA izolasyonu yapılmıştır. Tükürük gibi alternatif biyolojik örneklerden de DNA elde edilebilmesine rağmen kan örneği, daha yüksek DNA kalitesi ve miktarı sağlaması, kontaminasyon riskinin düşük olması ve yeni nesil dizileme gibi hassas tekniklerde daha güvenilir sonuçlar vermesi nedeniyle tercih edilmiştir (203).

Çalışmamızda, oligodontili bireylerde genetik varyantların tespiti amacıyla probandlarda hedefe yönelik gen paneli kullanılarak yeni nesil dizileme yöntemi uygulanmış, bu bireylerde saptanan varyantların doğrulanması ve ailesel geçişin değerlendirilmesi amacıyla ise aile bireylerinde Sanger dizileme yöntemi tercih edilmiştir. NGS, birden fazla genin aynı anda taranabilmesi, yüksek duyarlılık ve hız gibi avantajları sayesinde özellikle genetik heterojenite gösteren durumlarda ilk aşama tarama yöntemi olarak önemli avantajlar sunmaktadır (204). Ancak, NGS ile saptanan varyantların teknik artefaktlara bağlı olarak yanlış pozitiflik riski taşıyabileceği de bilinmektedir (196). Bu nedenle, varyantların doğrulanmasında ve aile bireylerinde taşıyıcılık analizlerinde, daha yüksek özgüllüğe sahip olan Sanger dizileme yöntemi altın standart olarak kabul edilmektedir (197). Aile bireylerinde yalnızca ilgili varyant bölgesinin analiz edilmesi gerektiğinden, Sanger dizileme hem maliyet olarak hem de klinik doğrulama gücü açısından uygun bir yöntem olmuştur (197). Bununla birlikte, Sanger dizileme yalnızca bilinen varyant bölgeleri üzerinde çalışılmasına imkân verdiğinden, aile bireylerinde olası ek varyantların saptanamamış olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu yaklaşım, çalışmamızın hem analitik güvenilirliğini artırmış hem de klinik yorumların doğruluğunu desteklemiştir.

NGS yöntemiyle yaptığımız analizlerde, 8 hastada dış gelişiminde rol oynayan genlerde varyant saptanmış (Tablo 5.1), 5 hastada ise panelde analiz edilen genlerde herhangi bir değişiklik bulunamamıştır. Saptanan varyantların büyük bir kısmı *WNT10A* geninde yoğunlaşmış, bunun dışında *PAX9* ve *EDAR* genlerinde de değişimler belirlenmiştir.

Tablo 5.1. Oligodonti ile segregasyonu tespit edilen tüm değişimler

	Yaş	Cinsiyet	Gen	Transkript kodu	Yeri	Zigozite	rs	Nükleotid değişimi	Protein değişimi	Sınıflandırma
Olgu 1	11	kız	WNT10A	NM_025216.3	Ekzon 3	Heterozigot	rs121908120	c.682T>A	p.Phe228Ile	Class 1
Olgu 2	6	erkek	WNT10A	NM_025216.3	İntron 2	Heterozigot	<i>Novel (yeni)</i>	c.376+2T>C	-	Class 2
Olgu 3	13	kız	WNT10A	NM_025216.3	Ekzon 3	Homozigot	rs121908120	c.682T>A	p.Phe228Ile	Class 1
Olgu 4	15	kız	WNT10A	NM_025216.3	Ekzon 3	Heterozigot	rs121908120	c.682T>A	p.Phe228Ile	Class 1
Olgu 5	5	kız	EDAR	NM_022336.4	Ekzon 10	Heterozigot	rs1482311193	c.911C>T	p.Ser304Leu	Class 3
Olgu 6	10	erkek	WNT10A	NM_025216.3	Ekzon 3	Homozigot	rs121908120	c.682T>A	p.Phe228Ile	Class 1
Olgu 7	11	kız	PAX9	NM_001372076.1	Ekzon 2	Heterozigot	<i>Novel (yeni)</i>	c.218G>A	p.Gly73Asp	Class 2
Olgu 8	5	kız	WNT10A	NM_025216.3	Ekzon 4	Heterozigot	<i>Novel (yeni)</i>	c.1073T>G	p.Val358Gly	Class 3

Çalışmamızda, farklı fenotiplerle başvuran dört olguda saptanan *WNT10A* c.682T>A (p.Phe228Ile) varyantı, diş agenezisiyle ilişkilendirilmiş en yaygın varyantlardan biridir (100). Bu varyant, fenilalanin aminoasidinin izolösine dönüşümüne neden olmakta ve WNT sinyal yolaklarında görev alan *WNT10A* proteininin yapısını potansiyel olarak bozabilmektedir (100). Çalışmamız kapsamında da Olgu 1, Olgu 3, Olgu 4 ve Olgu 6’da tespit edilen c.682T>A (p.Phe228Ile) varyantı hem heterozigot hem de homozigot bireylerde değişen sayıda diş eksikliği ile ilişkilendirilmiştir. Homozigot formda fenotipin daha ağır olduğu, heterozigot bireylerde ise eksik penetrans ve değişken ekspresivite gözlemlendiği görülmüştür. Literatürde, bu değişimin özellikle homozigot bireylerde şiddetli diş eksiklikleriyle (oligodonti) ilişkili olduğu, heterozigot bireylerde ise fenotipin daha hafif ya da hiç olmayabileceği bildirilmiştir. Bu bulgular literatürde daha önce yayınlanan çalışmalarla paralellik göstermektedir. Örneğin Van den Boogaard ve ark., aynı varyantın homozigot formda şiddetli diş eksikliği ile ilişkili olduğunu, heterozigot bireylerde ise hafif hipodonti ya da fenotipik etkilenme olmayabileceğini bildirmiştir (7).

Literatürü incelediğimizde yapılan bir çalışmaya göre Kafkas ve Türk kökenli bireylerden oluşan diş agenezisi tanısı almış 90 kişilik kohortta, *WNT10A* geninde en az bir varyantın, yaklaşık %40 oranında saptandığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada, p.Phe228Ile değişiminin alel sıklığı Türk bireylerde %20, Kafkas bireylerde ise %21,6 olarak rapor edilmiştir (100). Çalışmamızda da bu varyantın sık görülmesi, Türkiye’nin Avrupa ve Asya arasında genetik geçiş bölgesinde yer almasıyla ve söz konusu varyantın Asya ile Kafkas kökenli popülasyonlarda yaygın olarak bildirilmesiyle ilişkilendirilebilir. Bulgularımız, *WNT10A*’daki p.Phe228Ile değişiminin diş agenezisi etiyojisiindeki önemini destekleyen literatürle uyumludur.

Olgu 1’de, oligodonti mevcut olup c.682T>A varyantı heterozigot olarak saptanmış ve aynı varyant hipodontiye sahip olan baba ve iki kardeşinde de tespit edilmiştir. Bu segregasyon paterni, varyantın otozomal dominant şekilde kalıtıldığını ve değişken ekspresivite gösterdiğini desteklemektedir (205). Bu durum, literatürde de sıkça bildirilen bir özellik olup, *WNT10A* genindeki varyantların aynı aile içinde bile farklı fenotiplerle kendini gösterebildiği belirtilmiştir (206).

Olgu 3 ve Olgu 6’da aynı varyantın homozigot formda tespit edilmesi ve her iki olguda da oligodonti tablosunun izlenmesi, bu varyantın homozigot durumda fenotipinin daha şiddetli olduğunu göstermektedir. Elde edilen bu bulgu, literatürde p.Phe228Ile varyantının homozigot formda daha şiddetli diş eksikliklerine neden olabileceğini bildiren bir çalışmayla paralellik göstermektedir (100). Fakat Olgu 6’nın hipodontiye sahip olan kız kardeşinde homozigot varyant saptanması homozigot olguların daha ağır klinikle ilişkili olduğu görüşüne uymamaktadır. Olgu 4’te *WNT10A* genindeki varyantın heterozigot olarak tespit edilmesine rağmen oligodonti gözlenmesi, aynı genetik değişikliğin farklı alel seviyelerinde değişken klinik bulgularla ilişki olabileceğini desteklemektedir (6).

Bu çalışmada gözlemlediğimiz üzere, bazı aile bireylerinde *WNT10A* p.Phe228Ile varyantını heterozigot olarak taşıyan bireylerin fenotipik olarak etkilendiği durumlar mevcuttur. Bu durum, söz konusu varyantın eksik penetrans gösterebileceğini ve fenotipik farklılığın yalnızca genetik değişim ile açıklanamayacağını; çevresel faktörlerin yanı sıra modifiye edici genetik etmenlerin de belirleyici rol oynayabileceğini düşündürmektedir (100). Bu bağlamda, *WNT10A* varyantlarının etkisi, yalnızca tek bir genin fonksiyonuyla sınırlı kalmayıp, diğer genlerle olan etkileşimlerden de etkilenebilir (207). Genetikte bu tür etkileşimler, bir genin etkisinin başka bir gen tarafından baskılanması ya da modifiye edilmesi olarak tanımlanan ‘epistaz’ kavramı ile açıklanır (208). Dolayısıyla, *WNT10A* varyantlarının penetransının değişken olması ve fenotipik ifadenin bireyden bireye farklılık göstermesi, olası epistatik etkileşimlerle modüle ediliyor olabilir.

Sonuç olarak, bu tez kapsamında değerlendirilen olgularda *WNT10A* p.Phe228Ile varyantı hem otozomal dominant hem de otozomal resesif kalıtım modelleriyle uyumlu bir şekilde fenotipe yansımıştır. Aynı varyantın farklı bireylerde farklı klinik sonuçlara neden olması, bu genetik değişimin penetrans ve ekspresivite açısından değişkenlik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu bulgular, diş agenezisinin yalnızca tek bir genetik faktörle değil, genetik ve çevresel etkileşimlerin bir araya gelmesiyle şekillenen kompleks bir durum olduğunu düşündürmektedir (206).

Splice bölge varyantları, özellikle diş gelişiminde kritik rol oynayan *WNT10A* gibi genlerde görüldüğünde, mRNA’nın doğru şekilde işlenmesini engelleyerek fonksiyonel protein üretimini bozabilir ve bu yolla patojenik etki

oluşturabilir (199). Çalışmamızda Olgu 2’de tespit edilen c.376+2T>C varyantı, literatürde daha önce bildirilmemiş olmasına rağmen ACMG kriterlerine göre olası patojenik olarak sınıflandırılmış ve aile bireylerinde fenotiple birlikte segregasyon göstermiştir. Bu durum, splice bölge varyantlarının fonksiyonel etkilerini inceleyen önceki çalışmalara paralel niteliktedir. Örneğin, Anna ve Monika, splice bölge varyantlarının, gen ekspresyonunu bozarak özellikle protein düzeyinde yapısal ve işlevsel kayıplara yol açabileceğini, bunun da konjenital katarakt, Duchenne Musküler Distrofi gibi çeşitli genetik hastalıklara yol açabileceğini belirtmiştir (209). Ayrıca, Kantaputra ve ark., *WNT10A* genindeki splice bölge varyantlarının protein fonksiyon kaybına neden olarak diş gelişimini etkileyebileceğini vurgulamıştır (199). Bu bağlamda, çalışmamızdaki c.376+2T>C varyantının da patojenik olabileceği düşünülmektedir, ancak fonksiyonel doğrulama çalışmaları gereklidir (210).

Olgu 8’deki *WNT10A* gen varyantı ise (c.1073T>G, p.Val358Gly), literatürde ilk kez tanımlanmış olup, probandda diş eksikliği ile ilişkilendirilmiştir. Ancak aynı varyant babada ve erkek kardeşte bulunmasına rağmen diş eksikliği tespit edilmemiştir. Bu durum eksik penetrans olduğunu düşündürmektedir (211). Bu varyantın patojenitesinin kanıtlanması için fonksiyonel doğrulama çalışmalarının yapılmasına ihtiyaç vardır. Ayrıca annedeki hipodonti, panel içeriğinde bulunmayan başka bir gendeki varyanta bağlı olarak gelişmiş olabilir (201).

Olgu 5’te *EDAR* geninde klinik önemi belirsiz heterozigot c.911C>T (p.Ser304Leu) varyantı saptanmış; bu varyantın hipodontiye sahip olan babada da bulunduğu, ancak sağlıklı annede ve kardeşte görülmediği tespit edilmiştir. Bu durum, varyantın diş agenezisi ile ilişkili olabileceğini ve değişken ekspresivite gösterdiğini düşündürmektedir. Literatürde, aynı *EDAR* varyantının farklı bireylerde farklı klinik bulgulara yol açtığı; heterozigot bireylerde fenotipin normal ya da hafif olduğu, homozigot veya bileşik heterozigot bireylerde daha ağır etkiler gözlemlendiği bildirilmektedir (212). Bunun yanı sıra, heterozigot varyant taşıyan aile bireylerinde fenotipin değişkenlik göstermesi, modifiye edici genetik faktörlerin ve çevresel etkenlerin etkili olabileceğini düşündürmektedir (206).

Olgu 7’de yer alan hastada, *PAX9* geninde ekzon 2’de heterozigot olarak saptanan c.218G>A (p.Gly73Asp) varyantı, klinik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde oligodonti fenotipiyle uyumludur. *PAX9*, diş gelişiminde kritik rol

oynayan transkripsiyon faktörlerinden biridir ve bu gende meydana gelen patojenik varyantların, özellikle daimi molar ve premolar dişlerde görülen agenezi ile ilişkili olduğu literatürdeki bir çalışmada gösterilmiştir (200). Olgumuzda saptanan varyant, ACMG kriterlerine göre olası patojenik olarak sınıflandırılmış ve bu yönüyle fenotip-genotip uyumunu desteklemektedir. Ancak, ayrıntılı aile öyküsü ve intraoral muayenesi sonucunda sağlıklı olan annede varyantın saptanması eksik penetrans olduğunu düşündürmektedir. Eksik penetrans, *PAX9* varyantlarıyla ilişkili olarak literatürde daha önce de bildirilmiştir (200). Bu olgu, genetik geçişin yalnızca Mendel kalıplarıyla sınırlı kalmadığını, epigenetik faktörler ve çevresel etkenlerin de penetrans üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir (206). Ayrıca bu bulgu, aile bireylerinde fenotipik belirti olmasa da taşıyıcılık olasılığının göz önünde bulundurulması gerektiğini ortaya koymakta ve genetik danışmanlıkta önem arz etmektedir (213).

Çalışmamızda beş olguda genetik varyant saptanmamıştır ve bu durumun panel içeriğinin sınırlı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Çalışmamızda kullanılan diş displazi paneli, diş gelişimiyle ilişkili 13 geni (*AXIN2*, *EDA*, *EDAR*, *EDARADD*, *KRT17*, *LRP6*, *LTBP3*, *MSX1*, *PAX9*, *SMOC2*, *TSPEAR*, *WNT10A*, *WNT10B*) içermektedir. Ancak diş agenezisiyle ilişkili olan ve bu panel dışında kalan başka genlerin (*ANTXR1* [Anthrax Toxin Reseptor 1], *ATF1* [Activating Transcription Factor 1], *BCOR* [*BCL6* Corepressor], *FGF3* [Fibroblast Growth Factor 3], *FGF10* [Fibroblast Growth Factor 10]) de patogeneze katkıda bulunabileceği literatürde belirtilmiştir (201). Bu genlerin panelimizde yer almaması, çalışmamızın önemli bir limitasyonunu oluşturmaktadır. Bu nedenlerle, ileride yapılacak çalışmalarda daha geniş kapsamlı panellerin kullanılması, hatta tüm ekzom dizileme veya tüm genom dizileme gibi yüksek çözünürlüklü yaklaşımların tercih edilmesi, oligodonti fenotipinin altında yatan genetik çeşitliliği daha ayrıntılı olarak ortaya koyabilecektir (112,214).

Çalışmamızda yer alan bireylerin yaş aralığı 5 ile 18 arasında olup, özellikle erken yaş grubundaki bireylerde diş gelişiminin henüz tamamlanmamış olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Geç gelişim vakaları en sık olarak premolar dişlerde gözlemlenmektedir (215). Literatüre göre mandibular ikinci premoların kalsifikasyonu genellikle 5–6 yaş civarında başlamakta, kuron gelişimi ise çoğunlukla 6–8 yaş

aralığında tamamlanmaktadır (215,216). Ancak bildirilen bir olguda, 8 yaş 1 aylık bir bireyin panoramik radyografisinde mandibular ikinci premolara ait herhangi bir gelişim izlenmezken, 9 yaş 6 ayda bu dişin gelişmeye başladığı saptanmıştır (215). Bu bağlamda, çalışmamızdaki 5 yaşındaki bireylerde panoramik görüntüde premolar dişlerin izlenmemesi, söz konusu dişin gelişimsel olarak henüz ortaya çıkmamış olabileceği olasılığını da taşımaktadır. Bu nedenle, bu yaş grubunda konulan oligodonti tanıları dikkatle değerlendirilmelidir. Literatürde, mandibular ikinci premolar agenezisinin genellikle 8–9 yaş civarında kesin olarak tanımlanabildiği belirtilmektedir (215,216). Dolayısıyla erken yaşta tanı konulan bireylerde yanlış pozitiflik riski göz önünde bulundurulmalı, diş gelişimi ilerleyen yaşlara kadar takip edilmelidir (216).

Bu tez çalışmasında, 13 oligodontili bireyde diş eksikliğine neden olabilecek genetik etkenler değerlendirilmiş; *AXIN2*, *EDA*, *EDAR*, *EDARADD*, *KRT17*, *LRP6*, *LTBP3*, *MSX1*, *PAX9*, *SMOC2*, *TSPEAR*, *WNT10A* ve *WNT10B* genlerini içeren hedefe yönelik bir gen paneli üzerinden yeni nesil dizileme analizi gerçekleştirilmiştir. Literatürde, bu şekilde geniş bir gen paneli kullanılarak hem dental hem de genetik özelliklerin birlikte sunulduğu çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Bu yönüyle çalışmamız, Türk toplumunda diş eksikliği ile ilişkili genetik varyantların belirlenmesine yönelik ender çalışmalardan birisidir.

Sıklıkla incelenen *PAX9*, *MSX1* gibi genlerin dışında, diğer aday genlerin de analiz edilmesi, diş eksikliği fenotipinin genetik düzeyde daha kapsamlı değerlendirilmesine olanak tanımaktadır. Ayrıca, çalışmamızdan elde edilen veriler yalnızca bireysel genetik analizler açısından değil, aynı zamanda eksik penetrans ve kalıtım modellerinin çeşitliliği gibi kompleks genetik mekanizmaların anlaşılması açısından da değerlidir. Bu yönüyle, genetik temelli diş agenezisi araştırmaları; genetik danışmanlık ve bireyselleştirilmiş tedavi planlamaları için bilimsel bir temel oluşturabilir.

Çalışmamız her ne kadar epidemiyolojik bir amaç taşıyor olsa da dental ve genetik verilerin birlikte değerlendirilmesi, diş agenezisi ile ilişkili genetik etkenlerin anlaşılmasına yönelik literatürdeki boşluğun giderilmesine önemli ölçüde katkı sağlamaktadır. Diş eksikliği gibi sık karşılaşılan ve çoğu zaman sistemik bulgularla ilişkilendirilebilen bir anomalinin daha erken tanınması ve genetik düzeyde

anlaşılması, tanı ve tedavi süreçlerinin geliştirilmesine katkıda bulunacaktır. Bu bağlamda, çalışmamızın dış agenezisi konusunda yapılacak ileri araştırmalara ışık tutacağına ve araştırmacılar için referans bir kaynak niteliği taşıyacağına inanmaktayız.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, sendromik olmayan oligodonti tanısı alan 13 bireyde genetik etiyolojiler araştırılmış, hedefe yönelik gen paneli ile yapılan yeni nesil dizileme analizi sonucunda 6 bireyde *WNT10A*, 1 bireyde *PAX9* ve 1 bireyde ise *EDAR* genlerinde varyant tespit edilmiştir. En sık saptanan varyant *WNT10A* c.682T>A (p.Phe228Ile) olup, homozigot bireylerde ağır fenotiplerle, heterozigot bireylerde ise değişken klinik bulgularla ilişkilendirilmiştir. Aynı genetik değişikliğe sahip bireyler arasında fenotipik farklılıklar gözlenmiş, bu durum eksik penetrans ve değişken ekspresivite ile açıklanmıştır. Çalışmada ayrıca, literatürde daha önce tanımlanmamış üç yeni (novel) varyant da tespit edilmiştir:

- Olgu 2’de *WNT10A* geninde c.376+2T>C (splice bölge varyantı),
- Olgu 7’de *PAX9* geninde c.218G>A (p.Gly73Asp),
- Olgu 8’de *WNT10A* geninde c.1073T>G (p.Val358Gly).

Saptanan varyantların küçük bir kısmı ACMG kriterlerine göre ‘klinik önemi belirsiz varyant’ olarak sınıflandırılmış olsa da aile içi segregasyon, fenotipik bulgular ve önceki literatür ile desteklenen genotip-fenotip ilişkileri, bu varyantların olası patojenik etkilerine işaret etmektedir.

Bazı olgularda genetik varyant tespit edilememiş olup, bu durumun kullanılan panelin sınırlı gen içeriğinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bu bulgu, diş agenezisinin genetik açıdan oldukça heterojen bir yapıya sahip olduğunu ve etiyolojide çevresel ile epigenetik faktörlerin de etkili olabileceğini ortaya koymaktadır.

Öneriler:

- Oligodonti olgularının değerlendirilmesinde multidisipliner bir yaklaşım benimsenmeli, dental ve genetik değerlendirmeler eş zamanlı olarak yürütülmelidir. Diş hekimleri, diş eksikliklerinin yalnızca lokal veya gelişimsel nedenlerle sınırlı olmayabileceğini dikkate almalı; sistemik ya da genetik etiyolojileri de tanısal süreçte göz önünde bulundurmalıdır.
- Ayrıca, genetik etiyolojiye sahip oligodonti olgularında diş eksikliğine eşlik edebilecek sistemik ya da ektodermal bulgular dikkatle değerlendirilmelidir. Bu tür bulgular, sendromik diş agenezisi olasılığını düşündürebileceğinden,

erken tanı ve ilgili uzmanlık alanlarına zamanında yönlendirme, bireyler için daha kapsamlı bir tedavi yönetimi ve gözlem süreci açısından büyük önem taşımaktadır.

- Genetik danışmanlık süreçleri, ailelerdeki taşıyıcılık durumlarının değerlendirilmesi, olası kalıtım modellerinin belirlenmesi ve gelecekteki gebelikler için riskin öngörülmesi açısından büyük önem taşımaktadır.
- Gen paneli ile varyant saptanamayan olgularda, tüm ekzom dizileme veya tüm genom dizileme gibi geniş kapsamlı analiz yöntemleri kullanılarak yeni genetik varyantların belirlenmesi mümkün olabilir.
- Patojenik olduğu düşünülen varyantların, özellikle de yeni varyantların biyolojik etkileri in vivo ve in vitro çalışmalarla desteklenmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Zhang J, Liu HC, Lyu X, Shen GH, Deng XX, Li WR, et al. Prevalence of tooth agenesis in adolescent Chinese populations with or without orthodontics. *Chin J Dent Res.* 2015;18(1):59-65.
2. Nieminen P. Genetic basis of tooth agenesis. *J Exp Zool B Mol Dev Evol.* 2009;312B(4):320-42.
3. Yin W, Bian Z. The gene network underlying hypodontia. *J Dent Res.* 2015;94(7):878-85.
4. Liu H, Han D, Wong S, Nan X, Zhao H, Feng H. rs929387 of GLI3 is involved in tooth agenesis in Chinese Han population. *PLoS One.* 2013;8(11): e80364.
5. Dhanrajani PJ. Hypodontia: etiology, clinical features and management. *Quintessence Int.* 2002;33(4):294-302.
6. Song S, Zhao R, He H, Zhang J, Feng H, Lin L. WNT10A variants are associated with non-syndromic tooth agenesis in the general population. *Hum Genet.* 2014;133(1):117-24.
7. van den Boogaard MJ, Créton M, Bronkhorst Y, van der Hout A, Hennekam E, Lindhout D, et al. Mutations in WNT10A are present in more than half of isolated hypodontia cases. *J Med Genet.* 2012;49(5):327-31.
8. Song S, Han D, Qu H, Gong Y, Wu H, Zhang X, et al. EDA gene mutations underlie non-syndromic oligodontia. *J Dent Res.* 2009;88(2):126-31.
9. Stockton DW, Das P, Goldenberg M, D'Souza RN, Patel PI. Mutation of PAX9 is associated with oligodontia. *Nat Genet.* 2000;24(1):18-9.
10. Ruf S, Klimas D, Hönemann M, Jabir S. Genetic background of nonsyndromic oligodontia: a systematic review and meta-analysis. *J Orofac Orthop.* 2013;74(4):295-308.
11. Wong S, Liu H, Bai B, Chang H, Zhao H, Wang Y, et al. Novel missense mutations in the AXIN2 gene associated with non-syndromic oligodontia. *Arch Oral Biol.* 2014;59(3):349-53.
12. Wong SW, Liu HC, Han D, Chang HG, Zhao HS, Wang YX, et al. A novel non-stop mutation in MSX1 causing autosomal dominant non-syndromic oligodontia. *Mutagenesis.* 2014;29(5):319-23.
13. Massink MPG, Créton MA, Spanevello F, Fennis WMM, Cune MS, Savelberg SMC, et al. Loss-of-function mutations in the WNT co-receptor LRP6 cause autosomal-dominant oligodontia. *Am J Hum Genet.* 2015;97(4):621-6.
14. Yu P, Yang W, Han D, Wang X, Guo S, Li J, et al. Mutations in WNT10B are identified in individuals with oligodontia. *Am J Hum Genet.* 2016;99(1):195-201.
15. Jernvall J, Thesleff I. Reiterative signaling and patterning during mammalian tooth morphogenesis. *Mech Dev.* 2000;92(1):19-29.
16. Genetik Terimler Sözlüğü. İstanbul: Türk Hematoloji Derneği; 2013. 2-39.

17. Condit CM, Achter PJ, Lauer I, Sefcovic E. The changing meanings of “mutation.” A contextualized study of public discourse. *Hum Mutat.* 2002;19(1):69-75.
18. Vissers LELM, De Vries BBA, Osoegawa K, Janssen IM, Feuth T, Choy CO, et al. Array-based comparative genomic hybridization for the genomewide detection of submicroscopic chromosomal abnormalities. *Am J Hum Genet.* 2003;73(6):1261-70.
19. Karki R, Pandya D, Elston RC, Ferlini C. Defining “mutation” and “polymorphism” in the era of personal genomics. *BMC Med Genomics.* 2015; 8:37.
20. Brookes AJ. The essence of SNPs. *Gene.* 1999;234(2):177-86.
21. Aerts J, Wetzels Y, Cohen N, Aerssens J. Data mining of public SNP databases for the selection of intragenic SNPs. *Hum Mutat.* 2002;20(3):162-73.
22. Strachan T, Read A. *Human Molecular Genetics.* 4th ed. New York: Garland Science; 2010.
23. Kingdom R, Wright CF. Incomplete penetrance and variable expressivity: from clinical studies to population cohorts. *Front Genet.* 2022;13:920390.
24. Wong DK, Grisdale CJ, Fast NM. Evolution and diversity of pre-mRNA splicing in highly reduced nucleomorph genomes. *Genome Biol Evol.* 2018;10(6):1573-83.
25. Aspden JL, Wallace EWJ, Whiffin N. Not all exons are protein coding: Addressing a common misconception. *Cell Genom.* 2023;3(4):100296.
26. Hamosh A, Scott AF, Amberger J, Valle D, McKusick VA. Online mendelian inheritance in man (OMIM). *Hum Mutat.* 2000;15:57-61.
27. Türedi OK, Şeker E. Mikrobiyolojide en yaygın moleküler tanı yöntemi: polimeraz zincir reaksiyonu. *Harran Üniv Vet Fak Derg.* 2023;12(1):118-25.
28. Liu L, Li Y, Li S, Hu N, He Y, Pong R, et al. Comparison of next-generation sequencing systems. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:251364.
29. Ye X, Attaie AB. Genetic basis of nonsyndromic and syndromic tooth agenesis. *J Pediatr Genet.* 2016;5:198-208.
30. Anderson DJ. Molecular control of cell fate in the neural crest: the sympathoadrenal lineage. *Annu Rev Neurosci.* 1993;16:129-58.
31. Weissman IL, Anderson DJ, Gage F. Stem and progenitor cells: origins, phenotypes, lineage commitments, and transdifferentiations. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2001;17:387-403.
32. Davis WL. *Oral histology: cell structure and function.* Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1986: 37-54.
33. Koch G, Thesleff I. Developmental disturbances in number and shape of teeth and their treatment. In: Koch G, Poulsen S, editors. *Pediatric Dentistry - A Clinical Approach.* 1st ed. Copenhagen: Munksgaard; 2001: 253-71.
34. Manisalı Y, Koray F. Dişlerin gelişimi. In: Manisalı Y, Koray F, eds. *Ağız-Diş Embriyolojisi ve Histolojisi.* İstanbul: Yenilik Basımevi; 1982: 5-44.

35. Niswander L, Martin GR. FGF-4 and BMP-2 have opposite effects on limb growth. *Nature*. 1993;361(6407):68-71.
36. Buckland RA, Collinson JM, Graham E, Davidson DR, Hill RE. Antagonistic effects of FGF4 on BMP induction of apoptosis and chondrogenesis in the chick limb bud. *Mech Dev*. 1998;71(1-2):143-50.
37. Jernvall J, Åberg T, Kettunen P, Keränen S, Thesleff I. The life history of an embryonic signaling center: BMP-4 induces p21 and is associated with apoptosis in the mouse tooth enamel knot. *Development*. 1998;125(2):161-9.
38. Sadler TW. Special embryology, digestive system. In: Langman's medical embryology. 7th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. 241-71.
39. Mitsiadis TA, Graf D. Cell fate determination during tooth development and regeneration. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2009;87(3):199-211.
40. Nunn JH, Carter NE, Gillgrass TJ, Hobson RS, Jepson NJ, Meechan JG, et al. The interdisciplinary management of hypodontia: Background and role of paediatric dentistry. *Br Dent J*. 2003;194(5):245-51.
41. Goodman J, Jones S, Hobkirk J, King P. Hypodontia 1: clinical features and the management of mild to moderate hypodontia. *Dent Update*. 1994;21(7):381-4.
42. Silva Meza R. Radiographic assessment of congenitally missing teeth in orthodontic patients. *Int J Paediatr Dent*. 2003;13:112-6.
43. Yu M, Wong SW, Han D, Cai T. Genetic analysis: Wnt and other pathways in non-syndromic tooth agenesis. *Oral Dis*. 2019;25(3):646-51.
44. Ng'ang'a RN, Ng'ang'a PM. Hypodontia of permanent teeth in a Kenyan population. *East Afr Med J*. 2001;78(4):200-3.
45. Ohno K, Ohmori I. Anodontia with hypohidrotic ectodermal dysplasia in a young female: a case report. *Pediatr Dent*. 2000;22(1):49-52.
46. Brook AH. Multilevel complex interactions between genetic, epigenetic and environmental factors in the aetiology of anomalies of dental development. *Arch Oral Biol*. 2009;54(Suppl 1):3-17.
47. Cakur B, Dagistan S, Miloglu Ö, Bilge M. Nonsyndromic oligodontia in permanent dentition: three siblings. *J Dent Sci*. 2005;3(2):1-6.
48. Bural C, Oztas E, Ozturk S, Bayraktar G. Multidisciplinary treatment of non-syndromic oligodontia. *Eur J Dent*. 2012;6(2):218-26.
49. Worsaae N, Jensen BN, Holm B, Holsko J. Treatment of severe hypodontia-oligodontia--an interdisciplinary concept. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2007;36(6):473-80.
50. Larmour CJ, Mossey PA, Thind BS, Forgie AH, Stirrups DA. Hypodontia--a retrospective review of prevalence and etiology. Part I. *Quintessence Int*. 2005;36(4):263-70.
51. Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet*. 2011;12(3):167-78.
52. Stimson JM, Sivers JE, Hlava GL. Features of oligodontia in three generations. *Int J Clin Pediatr Dent*. 1997;21(3):269-75.

53. Orup HJ, Keith DA, Holmes LB. Prenatal anticonvulsant drug exposure: teratogenic effect on the dentition. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 1998;18(3):129-37.
54. Axrup K, D'Avignon M, Hellgren K, Henrikson CO, Juhlin IM, Larsson KS, et al. Children with thalidomide embryopathy: odontological observations and aspects. *Acta Odontol Scand.* 1966;24(1):3-21.
55. Cameron J, Sampson WJ. Hypodontia of the permanent dentition. Case reports. *Aust Dent J.* 1996;41(1):1-5.
56. Winter GB. Amelogenesis imperfecta with enamel opacities and taurodontism: an alternative diagnosis for "idiopathic dental fluorosis". *Br Dent J.* 1996;181(5):167-72.
57. Brook AH, Fearn JM, Smith JM. Environmental causes of enamel defects. *Ciba Found Symp.* 1997; 205:212-25.
58. Näsman M, Forsberg CM, Dahllöf G. Long-term dental development in children after treatment for malignant disease. *Eur J Orthod.* 1997;19(2):151-9.
59. Krasuska-Sławińska E, Brożyna A, Dembowska-Bagińska B, Olczak-Kowalczyk D. Antineoplastic chemotherapy and congenital tooth abnormalities in children and adolescents. *Contemp Oncol.* 2016;20(5):394-401.
60. Sonis AL, Tarbell N, Valachovic RW, Gelber R, Schwenn M, Sallan S. Dentofacial development in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia: a comparison of three treatment modalities. *Cancer.* 1990;66(12):2645-52.
61. Goya HA, Tanaka S, Maeda T, Akimoto Y. An orthopantomographic study of hypodontia in permanent teeth of Japanese pediatric patients. *J Oral Sci.* 2008;50(2):143-50.
62. Borie E, Fuentes R, Víctor B, Borie E. Multiple tooth agenesis in non-syndromic patient: a rare case report. *Int J Morphol.* 2012;30(2):634-6.
63. Bloch-Zupan A, Sedano HO, Scully C. Missing teeth (hypodontia and oligodontia). In: *Dento/oro/craniofacial anomalies and genetics.* 1st ed. USA: Elsevier; 2012:9-74.
64. Maas R, Bei M. The genetic control of early tooth development. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1997;8(1):4-39.
65. Wright T. The molecular control of and clinical variations in root formation. *Cells Tissues Organs.* 2007;186(1):86–93.
66. Thesleff I. Homeobox genes and growth factors in regulation of craniofacial and tooth morphogenesis. *Acta Odontol Scand.* 1995;53(3):129–34.
67. Zhang SJ, Wu ZZ. WNT10A polymorphism may be a risk factor for non-syndromic hypodontia. *Genet Mol Res.* 2016;15(1).
68. Nanci A. Ten Cate's oral histology: development, structure and function. 6th ed. Saint Louis: Mosby; 2003:79-110.
69. Cobourne MT, Hardcastle Z, Sharpe PT. Sonic hedgehog regulates epithelial proliferation and cell survival in the developing tooth germ. *J Dent Res.* 2001;80(11):1974-9.

70. Tucker AS, Sharpe PT. Molecular genetics of tooth morphogenesis and patterning: the right shape in the right place. *J Dent Res.* 1999;78(4):826-34.
71. Al-Ani AH, Antoun JS, Thomson WM, Merriman TR, Farella M. Hypodontia: an update on its etiology, classification, and clinical management. *Biomed Res Int.* 2017;2017:9378325.
72. Pinho T, Maciel P, Lemos C, Sousa A. Familial aggregation of maxillary lateral incisor agenesis. *J Dent Res.* 2010;89(6):621-5.
73. Matalova E, Fleischmannova J, Sharpe PT, Tucker AS. Tooth agenesis: from molecular genetics to molecular dentistry. *J Dent Res.* 2008;87(7):617-23.
74. Juuri E, Balic A. The biology underlying abnormalities of tooth number in humans. *J Dent Res.* 2017;96(11):1248-56.
75. He H, Han D, Feng H, Qu H, Song S, Bai B, et al. Involvement of and interaction between WNT10A and EDA mutations in tooth agenesis cases in the Chinese population. *PLoS One.* 2013 Nov 27;8(11):e80393.
76. Liu H, Lin B, Liu H, Su L, Feng H, Liu Y, et al. Dose dependence effect in biallelic WNT10A variant-associated tooth agenesis phenotype. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(12):3087.
77. Ding T, Liu H, Yu G. Novel MSX1 gene variants in Chinese children with non-syndromic tooth agenesis: a clinical and genetic analysis. *Children.* 2024;11(12):1418.
78. Jumlongras D, Bei M, Stimson JM, Wang WF, DePalma SR, Seidman CE, et al. A nonsense mutation in MSX1 causes Witkop syndrome. *Am J Hum Genet.* 2001;69(1):67-74.
79. Sliwinski T, Synowiec E, Czarny P, Gomulak P, Forma E, Morawiec Z, et al. The c.469+46_56del mutation in the homeobox MSX1 gene--a novel risk factor in breast cancer? *Cancer Epidemiol.* 2010;34(5):652-5.
80. Kere J, Srivastava AK, Montonen O, Zonana J, Thomas N, Ferguson B, et al. X-linked anhidrotic (hypohidrotic) ectodermal dysplasia is caused by mutation in a novel transmembrane protein. *Nat Genet.* 1996;13(4):409-16.
81. Lammi L, Arte S, Somer M, Jarvinen H, Lahermo P, Thesleff I, et al. Mutations in AXIN2 cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer. *Am J Hum Genet.* 2004;74(5):1043-50.
82. Liu W, Dong X, Mai M, Seelan RS, Taniguchi K, Krishnadath KK, et al. Mutations in AXIN2 cause colorectal cancer with defective mismatch repair by activating beta-catenin/TCF signalling. *Nat Genet.* 2000;26(2):146-7.
83. Vastardis H, Karimbux N, Guthua SW, Seidman JG, Seidman CE. A human MSX1 homeodomain missense mutation causes selective tooth agenesis. *Nat Genet.* 1996;13(4):417-21.
84. Azzaldeen A, Watted N, Mai A, Borbély P, Abu-Hussein M. Tooth agenesis; aetiological factors. *IOSR J Dent Med Sci.* 2017;16(1):75-85.
85. Polder BJ, Van't Hof MA, Van Der Linden FPGM, Kuijpers-Jagtman AM. A meta-analysis of the prevalence of dental agenesis of permanent teeth. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2004;32(3):217-26.

86. Liang J, Von den Hoff J, Lange J, Ren Y, Bian Z, Carels CE. MSX1 mutations and associated disease phenotypes: genotype-phenotype relations. *Eur J Hum Genet.* 2016;24(12):1663-70.
87. Zhou M, Zhang H, Camhi H, Seymen F, Koruyucu M, Kasimoglu Y, et al. Analyses of oligodontia phenotypes and genetic etiologies. *Int J Oral Sci.* 2021;13(1):32.
88. Suda N, Ogawa T, Kojima T, Saito C, Moriyama K. Non-syndromic oligodontia with a novel mutation of PAX9. *J Dent Res.* 2011;90(3):382-6.
89. Wong SW, Han D, Zhang H, Liu Y, Zhang X, Miao MZ, et al. Nine novel PAX9 mutations and a distinct tooth agenesis genotype-phenotype. *J Dent Res.* 2018;97(2):155-62.
90. Kist R, Watson M, Crosier M, Robinson M, Fuchs J, Reichelt J, et al. The formation of endoderm-derived taste sensory organs requires a Pax9-dependent expansion of embryonic taste bud progenitor cells. *PLoS Genet.* 2014;10(10):e1004709.
91. Jho E Hoon, Zhang T, Domon C, Joo CK, Freund JN, Costantini F. Wnt/beta-catenin/Tcf signaling induces the transcription of Axin2, a negative regulator of the signaling pathway. *Mol Cell Biol.* 2002;22(4):1172-83.
92. Beard C, Purvis R, Winship IM, Macrae FA, Buchanan DD. Phenotypic confirmation of oligodontia, colorectal polyposis and cancer in a family carrying an exon 7 nonsense variant in the AXIN2 gene. *Fam Cancer.* 2019;18(3):311-5.
93. Yu M, Liu Y, Liu H, Wong SW, He H, Zhang X, et al. Distinct impacts of bi-allelic WNT10A mutations on the permanent and primary dentitions in odontonycho-dermal dysplasia. *Am J Med Genet A.* 2019;179(1):57-64.
94. Bae CH, Kim TH, Ko SO, Lee JC, Yang X, Cho ES. Wntless regulates dentin apposition and root elongation in the mandibular molar. *J Dent Res.* 2015;94(3):439-45.
95. Yang J, Wang SK, Choi M, Reid BM, Hu Y, Lee YL, et al. Taurodontism, variations in tooth number, and misshapened crowns in Wnt10a null mice and human kindreds. *Mol Genet Genomic Med.* 2015;3(1):40-58.
96. Dharmo B, Fennis W, Créton M, Vucic S, Cune M, Ploos Van Amstel HK, et al. The association between WNT10A variants and dental development in patients with isolated oligodontia. *Eur J Hum Genet.* 2016;25(1):59-65.
97. Bohring A, Stamm T, Spaich C, Haase C, Spree K, Hehr U, et al. WNT10A mutations are a frequent cause of a broad spectrum of ectodermal dysplasias with sex-biased manifestation pattern in heterozygotes. *Am J Hum Genet.* 2009;85(1):97-105.
98. Tziotzios C, Petrof G, Liu L, Verma A, Wedgeworth EK, Mellerio JE, et al. Clinical features and WNT10A mutations in seven unrelated cases of Schöpf-Schulz-Passarge syndrome. *Br J Dermatol.* 2014;171(5):1211-4.
99. Granger RH, Marshman G, Liu L, McGrath JA. Late diagnosis of ectodermal dysplasia syndrome. *Australas J Dermatol.* 2013;54(1):46-8.

100. Mues G, Bonds J, Xiang L, Vieira AR, Seymen F, Klein O, et al. The WNT10A gene in ectodermal dysplasias and selective tooth agenesis. *Am J Med Genet A*. 2014;164(10):2455-60.
101. Galbraith RL, Poole EM, Duggan D, Muehling J, Hsu L, Makar K, et al. Polymorphisms in WNT6 and WNT10A and colorectal adenoma risk. *Nutr Cancer*. 2011;63(4):558-64.
102. Nawaz S, Klar J, Wajid M, Aslam M, Tariq M, Schuster J, et al. WNT10A missense mutation associated with a complete Odonto-Onycho-Dermal Dysplasia syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2009;17(12):1600-5.
103. Kantaputra PN, Hutsadaloi A, Kaewgahya M, Intachai W, German R, Koparal M, et al. WNT10B mutations associated with isolated dental anomalies. *Clin Genet*. 2018;93(5):992-9.
104. Ruiz-Heiland G, Jabir S, Wende W, Blecher S, Bock N, Ruf S. Novel missense mutation in the EDA gene in a family affected by oligodontia. *J Orofac Orthop*. 2016;77(1):31-8.
105. Zhang H, Kong X, Ren J, Yuan S, Liu C, Hou Y, et al. A novel EDAR missense mutation identified by whole-exome sequencing with non-syndromic tooth agenesis in a Chinese family. *Mol Genet Genomic Med*. 2021;9(6).
106. Tucker AS, Headon DJ, Schneider P, Ferguson BM, Overbeek P, Tschopp J, et al. Edar/Eda interactions regulate enamel knot formation in tooth morphogenesis. *Development*. 2000;127(21):4691-700.
107. Han D, Gong Y, Wu H, Zhang X, Yan M, Wang X, et al. Novel EDA mutation resulting in X-linked non-syndromic hypodontia and the pattern of EDA-associated isolated tooth agenesis. *Eur J Med Genet*. 2008;51(6):536-46.
108. Fournier BP, Bruneau MH, Toupenay S, Kerner S, Berdal A, Cormier-Daire V, et al. Patterns of dental agenesis highlight the nature of the causative mutated genes. *J Dent Res*. 2018;97(12):1306-16.
109. Goldenberg M, Das P, Messersmith M, Stockton DW, Patel PI, D'Souza RN. Clinical, radiographic, and genetic evaluation of a novel form of autosomal-dominant oligodontia. *J Dent Res*. 2000;79(7):1469-75.
110. Sadier A, Viriot L, Pantalacci S, Laudet V. The ectodysplasin pathway: from diseases to adaptations. *Trends Genet*. 2014;30(1):24-31.
111. Okita T, Asano N, Yasuno S, Shimomura Y. Functional studies for a dominant mutation in the EDAR gene responsible for hypohidrotic ectodermal dysplasia. *J Dermatol*. 2019;46(8):710-5.
112. Mutation analysis by direct and whole exome sequencing in familial and sporadic tooth agenesis. *Int J Mol Med*. 2016;38(5):1338-48.
113. Shen W, Wang Y, Liu Y, Liu H, Zhao H, Zhang G, et al. Functional study of ectodysplasin-A mutations causing non-syndromic tooth agenesis. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154884.
114. Zhang L, Yu M, Wong SW, Qu H, Cai T, Liu Y, et al. Comparative analysis of rare EDAR mutations and tooth agenesis pattern in EDAR- and EDA-associated nonsyndromic oligodontia. *Hum Mutat*. 2020;41(11):1957-66.

115. Huang YX, Gao CY, Zheng CY, Chen X, Yan YS, Sun YQ, et al. Investigation of a novel LRP6 variant causing autosomal-dominant tooth agenesis. *Front Genet.* 2021;12:688241.
116. Zhang L, Yu M, Sun K, Fan Z, Liu H, Feng H, et al. Rare phenotype: Hand preaxial polydactyly associated with LRP6-related tooth agenesis in humans. *NPJ Genom Med.* 2021;6(1):93.
117. Brance ML, Brun LR, Cócáro NM, Aravena A, Duan S, Mumm S, et al. High bone mass from mutation of low-density lipoprotein receptor-related protein 6 (LRP6). *Bone.* 2020;141:115550.
118. Whyte MP, McAlister WH, Zhang F, Bijanki VN, Nenninger A, Gottesman GS, et al. New explanation for autosomal dominant high bone mass: Mutation of low-density lipoprotein receptor-related protein 6. *Bone.* 2019;127:228-43.
119. Yu M, Fan Z, Wong SW, Sun K, Zhang L, Liu H, et al. LRP6 Dynamic Expression in Tooth Development and Mutations in Oligodontia. *J Dent Res.* 2021;100(4):415-22.
120. Ockeloen CW, Khandelwal KD, Dreesen K, Ludwig KU, Sullivan R, Van Rooij IALM, et al. Novel mutations in LRP6 highlight the role of WNT signaling in tooth agenesis. *Genet Med.* 2016;18(11):1158-62.
121. Wang H, Liu QJ, Chen MZ, Li L, Zhang K, Cheng GH, et al. Association of common polymorphisms in the LRP6 gene with sporadic coronary artery disease in a Chinese population. *Chin Med J.* 2012;125(3):444-9.
122. Lei Y, Fathe K, McCartney D, Zhu H, Yang W, Ross ME, et al. Rare LRP6 variants identified in spina bifida patients. *Hum Mutat.* 2015;36(3):342-9.
123. Alarcón MA, Medina MA, Hu Q, Avila ME, Bustos BI, Pérez-Palma E, et al. A novel functional low-density lipoprotein receptor-related protein 6 gene alternative splice variant is associated with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2013;34(6):1709.e9-18.
124. Mani A, Radhakrishnan J, Wang H, Mani A, Mani MA, Nelson-Williams C, et al. LRP6 mutation in a family with early coronary disease and metabolic risk factors. *Science.* 2007;315(5816):1278-82.
125. Escobar-Hoyos LF, Shah R, Roa-Peña L, Vanner EA, Najafian N, Banach A, et al. Keratin-17 promotes p27KIP1 nuclear export and degradation and offers potential prognostic utility. *Cancer Res.* 2015;75(17):3650-62.
126. Chung BM, Arutyunov A, Ilagan E, Yao N, Wills-Karp M, Coulombe PA. Regulation of C-X-C chemokine gene expression by keratin 17 and hnRNP K in skin tumor keratinocytes. *J Cell Biol.* 2015;208(5):613-27.
127. Hobbs RP, Depianto DJ, Jacob JT, Han MC, Chung BM, Batazzi AS, et al. Keratin-dependent regulation of Aire and gene expression in skin tumor keratinocytes. *Nat Genet.* 2015;47(8):933-8.
128. Shin NY, Kang JH, Kim JE, Symkhampa K, Huh KH, Yi WJ, et al. Steatocystoma multiplex: a case report of a rare entity. *Imaging Sci Dent.* 2019;49(4):317.

129. Koprulu M, Naeem M, Nalbant G, Shabbir RMK, Mahmood T, Huma Z, et al. KERATIN 17-related recessive atypical pachyonychia congenita with variable hair and tooth anomalies. *Eur J Hum Genet.* 2022;30(11):1292-6.
130. Keskin G, Karaer K, Uçar Gündoğar Z. Targeted next-generation sequencing (NGS) analysis of mutations in nonsyndromic tooth agenesis candidate genes: Analysis of a Turkish cohort. *J Orofac Orthop.* 2022;83(1):65-74.
131. Chen D, Li X, Lu F, Wang Y, Xiong F, Li Q. Dentin dysplasia type I–A dental disease with genetic heterogeneity. *Oral Dis.* 2019;25(2):439-46.
132. Ruan W, Duan X. A new SMOC2 mutation within selective tooth agenesis, malformed teeth and dentin dysplasia. *Clin Genet.* 2022;102(4):352-4.
133. Alfawaz S, Fong F, Plagnol V, Wong FSL, Fearne J, Kelsell DP. Recessive oligodontia linked to a homozygous loss-of-function mutation in the SMOC2 gene. *Arch Oral Biol.* 2013;58(5):462-6.
134. Bloch-Zupan A, Jamet X, Etard C, Laugel V, Muller J, Geoffroy V, et al. Homozygosity mapping and candidate prioritization identify mutations, missed by whole-exome sequencing, in SMOC2, causing major dental developmental defects. *Am J Hum Genet.* 2011;89(6):773-81.
135. Du R, Dinckan N, Song X, Coban-Akdemir Z, Jhangiani SN, Guven Y, et al. Identification of likely pathogenic and known variants in TSPEAR, LAMB3, BCOR and WNT10A in four Turkish families with tooth agenesis. *Hum Genet.* 2018;137(9):689-703.
136. Jackson A, Lin SJ, Jones EA, Chandler KE, Orr D, Moss C, et al. Clinical, genetic, epidemiologic, evolutionary, and functional delineation of TSPEAR-related autosomal recessive ectodermal dysplasia 14. *HGG Adv.* 2023;4(2).
137. Yu M, Wong SW, Han D, Cai T. Genetic analysis: Wnt and other pathways in non-syndromic tooth agenesis. *Oral Dis.* 2018;25(3):646-51.
138. Huckert M, Stoetzel C, Morkmued S, Laugel-Haushalter V, Geoffroy V, Muller J, et al. Mutations in the latent TGF-beta binding protein 3 (LTBP3) gene cause brachyolmia with amelogenesis imperfecta. *Hum Mol Genet.* 2015;24(11):3038-49.
139. Carrell DT. Epigenetics of the male gamete. *Fertil Steril.* 2012;97(2):267-74.
140. Hamilton JP. Epigenetics: principles and practice. *Dig Dis.* 2011;29(2):130-5.
141. Gibney ER, Nolan CM. Epigenetics and gene expression. *Heredity (Edinb).* 2010;105(1):4-13.
142. Zuo T, Tycko B, Liu TM, Lin HJL, Huang THM. Methods in DNA methylation profiling. *Epigenomics.* 2009;1(2):331-45.
143. Özbayer C, Değirmenci İ, Üstüner D, Ak G, Saydam F, Çolak E ve ark. DNA metiltransferaz-3b ve metil bağlayan bölge proteini-1'i hedefleyen mirna gen polimorfizmlerinin akciğer kanseri ile ilişkisinin belirlenmesi. *Osmangazi Tıp Derg.* 2015;36(2):16-26.
144. Kim M, Trinh BN, Long TI, Oghamian S, Laird PW. Dnmt1 deficiency leads to enhanced microsatellite instability in mouse embryonic stem cells. *Nucleic Acids Res.* 2004;32(19):5742-9.

145. Akkaya Z, Dinçer P. Tedavi yaklaşımlarında yeni bir dönem: kodlamayan RNA'lar ve hastalıklar. *Marmara Med J.* 2013;26(1):5-10.
146. Güzelgöl F, Aksoy K. Kodlanmayan RNA'ların işlevi ve tıpta kullanım alanları. *Arşiv Kaynak Tarama Derg.* 2009;18(3):141-55.
147. Güngör ÖF, Ünal N. Epigenetik ve genomik baskılanma. *Lalahan Hay Araşt Enst Derg.* 2015;55(2):73-81.
148. Costello JF, Frühwald MC, Smiraglia DJ, Rush LJ, Robertson GP, Gao X, et al. Aberrant CpG-island methylation has non-random and tumour-type-specific patterns. *Nat Genet.* 2000;24(2):132-8.
149. Lod S, Johansson T, Abrahamsson KH, Larsson L. The influence of epigenetics in relation to oral health. *Int J Dent Hyg.* 2014;12(1):48-54.
150. Barros SP, Offenbacher S. Epigenetics: connecting environment and genotype to phenotype and disease. *J Dent Res.* 2009;88(5):400-8.
151. Yin W, Ye X, Fan H, Bian Z. Methylation state of the EDA gene promoter in Chinese X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia carriers. *PLoS One.* 2013;8(4):e62203.
152. Wang J, Sun K, Shen Y, Xu Y, Xie J, Huang R, et al. DNA methylation is critical for tooth agenesis: implications for sporadic non-syndromic anodontia and hypodontia. *Sci Rep.* 2016;6(1):1-10.
153. Letra A, Chiquet B, Hansen-Kiss E, Menezes S, Hunter E. Nonsyndromic tooth agenesis overview. *GeneReviews.* 2021.
154. Endo T, Ozoe R, Kubota M, Akiyama M, Shimooka S. A survey of hypodontia in Japanese orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2006;129(1):29-35.
155. Nieminen P. Genetic basis of tooth agenesis. *J Exp Zool B Mol Dev Evol.* 2009;312B(4):320-42.
156. Uzuner D, Celik MM, Toy E, Turkdonmez CO. Assessment of hypodontia in the Turkish patients referring to the orthodontic clinic: a retrospective study. *Eur J Dent.* 2013;7(1):9-14.
157. Gökkaya B, Motro M, Kargöl B. Prevalence and characteristics of non-syndromic hypodontia among Turkish orthodontic patient population. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2015;5(3):170-5.
158. Ayrancı F. Orta Karadeniz bölgesi çocuklarında konjenital daimi diş eksikliğinin prevalansının değerlendirilmesi. *SDÜ Sağlık Bil Enst Derg.* 2019;10(2):137-40.
159. Tunç EŞ, Koyutürk AE. Karadeniz bölgesi çocuklarında konjenital daimi diş eksikliği prevalansı. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg.* 2006;16(2):37-40.
160. Kara IM, Aktan AM, Sener I, Bereket C, Ay S, Ciftci ME. Radiographic study of tooth agenesis in the Turkish population. *Oral Radiol.* 2010;26:95-100.
161. Celikoglu M, Kazanci F, Miloglu O, Oztek O, Kamak H, Ceylan I. Frequency and characteristics of tooth agenesis among an orthodontic patient population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010;15(5):797-801.
162. Altug-Atac AT, Erdem D. Prevalence and distribution of dental anomalies in orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2007;131(4):510-4.

163. Bayraktar C, Kırzioğlu Z. Bir grup Türk çocuk popülasyonunda sendroma bağlı olmayan oligodonti prevalansı. *Acta Odontol Turc.* 2021;38(1):8-13.
164. Scheiwiller M, Oeschger ES, Gkantidis N. Third molar agenesis in modern humans with and without agenesis of other teeth. *PeerJ.* 2020;8:e10367.
165. Vidaković A, Anić-Milošević S, Nikolov Borić D, Meštrović S. Mesiodistal and buccolingual dimensions in Croatian orthodontic hypodontia patients' teeth. *Acta Stomatol Croat.* 2018;52(1):12-7.
166. Sen Yılmaz B, Ok U. Alternative treatment plan for congenitally missing teeth in an adolescent patient: a case report. *J Am Dent Assoc.* 2019;150(8):707-13.
167. Tsai PF, Chiou HR, Tseng CC. Oligodontia--a case report. *Quintessence Int.* 1998;29(3):191-3.
168. Amini F, Rakhshan V, Babaei P. Prevalence and pattern of hypodontia in the permanent dentition of 3374 Iranian orthodontic patients. *Dent Res J (Isfahan).* 2012;9(3):245-50.
169. Vahid-Dastjerdi E, Borzabadi-Farahani A, Mahdian M, Amini N. Non-syndromic hypodontia in an Iranian orthodontic population. *J Oral Sci.* 2010;52(3):455-61.
170. Bartzela TN, Carels CEL, Bronkhorst EM, Rønning E, Rizell S, Kuijpers-Jagtman AM. Tooth agenesis patterns in bilateral cleft lip and palate. *Eur J Oral Sci.* 2010;118(1):47-52.
171. Schalk-van der Weide Y, Beemer FA, Faber JAJ, Bosman F. Symptomatology of patients with oligodontia. *J Oral Rehabil.* 1994;21(3):247-61.
172. de Santis D, Sinigaglia S, Faccioni P, Pancera P, Luciano U, Bertossi D, et al. Syndromes associated with dental agenesis. *Minerva Stomatol.* 2019;68(1):42-56.
173. Saldarriaga W, Rengifo-Miranda H, Ramírez-Cheyne J. Trisomy 18 syndrome: a case report. *Rev Chil Pediatr.* 2016;87(2):129-36.
174. Ayhan Bani A, Türköz Ç. Sendromlar ve eşlik ettiği kraniyofasiyal anomaliler. *A Ü Diş Hek Fak Derg.* 2012;39(1):35-47.
175. Breeze J, Dover MS, Williams RW. Contemporary surgical management of hypodontia. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2017;55(5):454-60.
176. Wagenberg BD, Spitzer DA. Therapy for a patient with oligodontia: case report. *J Periodontol.* 2000;71(3):510-6.
177. Goaz P, White S. Oral radiology principles and interpretations. 3. ed. Missouri: Mosby Year Book; 1994: 343-4.
178. Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS. Syndromes of the head and neck. 3. ed. New York; Oxford: Oxford University Press; 1990.
179. McDonald RE, Acury DR. Dentistry for children and adolescent. 5. ed. St Louis: CV Mosby; 1987:147
180. Madhan R, Nayar S. Prosthetic rehabilitation of individuals with ectodermal dysplasia. *Indian J Dent Res.* 2005;16(3):114-8.

181. Kearns G, Sharma A, Perrott D, Schmidt B, Kaban L, Vargervik K. Placement of endosseous implants in children and adolescents with hereditary ectodermal dysplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999;88(1):5-10.
182. Créton M, Cune M, Verhoeven W, Muradin M, Wismeijer D, Meijer G. Implant treatment in patients with severe hypodontia: a retrospective evaluation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(3):530-8.
183. Renouard F, Nisand D. Short implants in the severely resorbed maxilla: a 2-year retrospective clinical study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2005;7(1):104-10.
184. Fekonja A. Hypodontia in orthodontically treated children. *Eur J Orthod.* 2005;27(5):457-60.
185. Lavery DP, Fairbrother K, Addison O. The current evidence on retaining or prosthodontically replacing retained deciduous teeth in the adult hypodontia patient: a systematic review. *Eur J Prosthodont Restor Dent.* 2018;26(1):2-15.
186. Robinson S, Chan MFWY. New teeth from old: treatment options for retained primary teeth. *Br Dent J.* 2009;207(7):315-20.
187. Lewis BRK, Gahan MJ, Hodge TM, Moore D. The orthodontic-restorative interface: 2. Compensating for variations in tooth number and shape. *Dent Update.* 2010;37(3):138-44.
188. Kokich VG, Kokich VO. Congenitally missing mandibular second premolars: clinical options. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2006;130(4):437-44.
189. Worsaae N, Jensen BN, Holm B, Holsko J. Treatment of severe hypodontia-oligodontia: an interdisciplinary concept. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2007;36(6):473-80.
190. QIAGEN. QIAamp 96 DNA QIAcube HT kit handbook. 2022.
191. Thermo Fisher Scientific. Ion GeneStudio S5 system user guide. 2020.
192. <https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/A38194>. Erişim tarihi: 01.10.2025.
193. Thermo Fisher Scientific. Ion AmpliSeq Library Kit 2.0 User Guide. 2013.
194. Thermo Fisher Scientific. Qubit 4 Fluorometer User Guide. 2018.
195. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-24.
196. Yılmaz Uzman C, Gürsoy S, Özkan B, Vuran G, Ayyıldız Emecen D, Köprülü Ö, et al. Clinical features and molecular genetics of patients with RASopathies: expanding the phenotype with rare genes and novel variants. *Eur J Pediatr.* 2024;184(1):108.
197. De Cario R, Kura A, Suraci S, Magi A, Volta A, Marcucci R, et al. Sanger validation of high-throughput sequencing in genetic diagnosis: still the best practice? *Front Genet.* 2020;11:592588.
198. Dong C, Yu B. Mutation surveyor: an in silico tool for sequencing analysis. *Methods Mol Biol.* 2011;760:223-37.

199. Kantaputra P, Kaewgahya M, Jotikasthira D, Kantaputra W. Tricho-odonto-onycho-dermal dysplasia and WNT10A mutations. *Am J Genet A*. 2014;164(4):1041-8.
200. Jiang C, Yu K, Shen Y, Wang F, Dai Q, Wu Y. The phenotype and genotype of PAX9 mutations causing tooth agenesis. *Clin Oral Investig*. 2023;27(8):4369-78.
201. Letra A. Rethinking the genetic etiology of nonsyndromic tooth agenesis. *Curr Osteoporos Rep*. 2022;20(6):389-97.
202. Quaio CRDC, Obando MJR, Perazzio SF, Dutra AP, Chung CH, Moreira CM, et al. Exome sequencing and targeted gene panels: a simulated comparison of diagnostic yield using data from 158 patients with rare diseases. *Genet Mol Biol*. 2021;44(4):20210061.
203. Abraham JE, Maranian MJ, Spiteri I, Russell R, Ingle S, Luccarini C, et al. Saliva samples are a viable alternative to blood samples as a source of DNA for high throughput genotyping. *BMC Med Genomics*. 2012;5:19.
204. Goodwin S, McPherson JD, McCombie WR. Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. *Nat Rev Genet*. 2016;17(6):333-51.
205. Bergendal B, Norderyd J, Zhou X, Klar J, Dahl N. Abnormal primary and permanent dentitions with ectodermal symptoms predict WNT10A deficiency. *BMC Med Genet*. 2016;17(1):1-7.
206. Vink CP, Ockeloen CW, Ten Kate S, Koolen DA, Ploos Van Amstel JK, Kuijpers-Jagtman AM, et al. Variability in dentofacial phenotypes in four families with WNT10A mutations. *Eur J Hum Genet*. 2014;22(9):1063-70.
207. Phillips PC. Epistasis—the essential role of gene interactions in the structure and evolution of genetic systems. *Nat Rev Genet*. 2008;9(11):855-67.
208. Mackay TFC. Epistasis and quantitative traits: using model organisms to study gene-gene interactions. *Nat Rev Genet*. 2013;15(1):22-33.
209. Anna A, Monika G. Splicing mutations in human genetic disorders: examples, detection, and confirmation. *J Appl Genet*. 2018;59(3):253-68.
210. Acedo A, Sanz DJ, Durán M, Infante M, Pérez-Cabornero L, Miner C, et al. Comprehensive splicing functional analysis of DNA variants of the BRCA2 gene by hybrid minigenes. *Breast Cancer Res*. 2012;14(3).
211. Kanchanasevee C, Sriwattanapong K, Theerapanon T, Thaweesapphithak S, Chetruengchai W, Porntaveetus T, et al. Phenotypic and genotypic features of Thai patients with nonsyndromic tooth agenesis and WNT10A variants. *Front Physiol*. 2020;19:11:573214.
212. Zhao Z, Zhang T, Li T, Ye Y, Feng C, Wang H, et al. A novel EDAR variant identified in non-syndromic tooth agenesis: insights from molecular dynamics. *Arch Oral Biol*. 2023;146.
213. Ren J, Gan S, Zheng S, Li M, An Y, Yuan S, et al. Genotype-phenotype pattern analysis of pathogenic PAX9 variants in Chinese Han families with non-syndromic oligodontia. *Front Genet*. 2023;14:1142776.

214. Mitscherling J, Sczakiel HL, Kiskemper-Nestorjuk O, Winterhalter S, Mundlos S, Bartzela T, et al. Whole genome sequencing in families with oligodontia. *Oral Dis.* 2024;30(6):3935-50.
215. Bicakci AA, Doruk C, Babacan H. Late development of a mandibular second premolar. *Korean J Orthod.* 2012;42(2):94-8.
216. Arandi NZ, Rabi T. Mandibular second premolar agenesis: a retrospective cross-sectional study from Palestine. *J Pharm Bioallied Sci.* 2024;16(Suppl 1):125-9.



EKLER

EK- 1. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Birimi : Tıbbi Etik Kurul Başkanlığı
Kodu : 2011-KAEK-2
Sayı : 2022/301
Konu : Tıbbi Etik Kurul Kararı

13.05.2022

Sayın; Dr. Öğr. Üyesi Özgür DOĞAN
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi
AFYONKARAHİSAR

İlgi: Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 13.05.2022 tarih ve 2022/301 sayılı kararı.

Sorumluluğunuzda yürütülecek olan “Non-Sendromik Dental Agenezis ve Oligodonti Hastalarında Genetik Etiyolojilerin ve Fenotipik Özelliklerin Değerlendirilmesi” başlıklı çalışmanıza ilişkin alınan ilgi sayılı Etik Kurul Kararı ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Dağıstan Tolga ARIÖZ
Etik Kurul Başkanı

EK:
1-İlgi sayılı karar (1 sayfa)

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Tarihi	13.05.2022	Toplantı Numarası	2022/6	Toplantı Saati	09:00	Etik Kurul Kodu
2011-KAEK-2						
301- Dr. Öğr. Üyesi Özgür DOĞAN'ın sorumluluğunda yürütülecek olan “Non-Sendromik Dental Agenezis ve Oligodonti Hastalarında Genetik Etiyolojilerin ve Fenotipik Özelliklerin Değerlendirilmesi” konulu <u>Girişimsel Olmayan</u> Klinik Araştırmalar için başvuru dosyası incelendi. Araştırma protokolüne uyularak, Sağlık Bakanlığı'nın 13.04.2013 tarih 28617 sayılı Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmeliği ve yayımlanan kılavuzlarında belirtilen hususlar dikkate alınarak, sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere araştırmanın yapılmasında etik sakınca olmadığına toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile karar verildi.						

EK-2. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

27.11.2020 / Versiyon No: 2 / Sayfa Sayısı: 1/3

	T.C. AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ ÇOCUK HASTALARDA YAPILACAK KLİNİK ARAŞTIRMALAR İÇİN "EBEVEYN" BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	
---	--	---

Değerli anne ve babalar;

Çocuğunuzun, kliniğimizde yapılması planlanan "Non-Sendromik Dental Agenezis ve Oligodonti Hastalarında Genetik Etiyolojilerin ve Fenotipik Özelliklerin Değerlendirilmesi" isimli bir çalışmada yer alabilmesi için sizden izin istiyoruz. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Çocuğunuzun çalışmaya katılması konusunda karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapıldığını, çocuğunuzla ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini, olası yararlarını, risklerini ve rahatsızlıklarını bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırın ve bu bilgileri ailenizle, çocuğunuzla ve/veya doktorunuzla tartışın. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma hakkında çocuğunuza da bilgi vereceğiz ve ondan da bu çalışmaya katılımı için izin isteyeceğiz.

Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, çocuğundan başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Bu çalışmaya davet edilmeniz nedeni çocuğunuza hipodonti/oligodonti tanısı konulmasıdır. Bilimsel gelişmeler ışığında yapmış olduğumuz tez çalışmasında çocuğunuzda diş eksikliğine sebep olan genleri ve olası etkilerini ayrıntılı bir şekilde araştırmayı amaçladık.

Bu konuyla ilgili daha önceden yapılmış birkaç çalışma bulunmaktadır.

Bu çalışmaya sizinle birlikte 12 kişi daha katılmaktadır.

Çocuğum bu çalışmaya katılmalı mı?

Çocuğunuzun bu çalışmada yer alıp alması tamamen size ve çocuğunuza bağlıdır. Eğer katılmasına izin verirsiniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalasanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda çocuğunuzun çalışmadan çekebilirsiniz. Eğer katılmasını istemezseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından çocuğunuz için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çocuğunuzun çalışmaya devam etmesinin yararlı olmayacağına karar verebilir ve onu çalışma dışı bırakabilir.

Genetik araştırma nasıl yapılacaktır?

a) Hangi örnek(ler) alınacak ve nasıl alınacak?

Çocuğunuz tedaviye başlarken ilk seansta her hastaya yapıldığı gibi hazırlıklar yapılacak, hekimin belirleyeceği dişin tedavi edilmesi için gereken rutin hazırlıklara ek olarak çocuğunuzun daimi dişi oluşmadığı için bulunan süt dişlerini korumak amacıyla ek tedaviler de uygulanabilecektir. Tedavi bitiminde Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD Çocuk Genetik Kliniği'ne yönlendirileceksiniz. Bu bölümde girişinizi yaptırdıktan sonra ilgili hekimin muayenesi sonrası çocuğunuzun venöz damar yolundan kan örneği alınacaktır.

b) Örnekte neler araştırılacaktır?

Çocuğunuzda diş eksikliğine sebep olan gen ve olası etkileri araştırılacaktır.

c) Örnekler nerede çalışılacak?

Özel Mikrogen Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi

d) Genetik örneğin gelecekte nasıl imha edilmesi planlanıyor?

Çalışma tamamlandıktan sonra, hastanın izni olmadığı takdirde, mevcut merkezde, yasal olarak belirtildiği şekilde, usulüne uygun olarak imha edilecektir.

Çocuğumdan alınan örnekler gelecekte de kullanılabilecek mi?

Tarafınızdan alınan örneğin saklanması ve ileride yapılacak diğer çalışmalarda kullanımı ancak sizin izninizle tabidir. Bu örnekler uzun yıllar isminiz (kimlik bilgileriniz) korumak ya da yok edilmek kaydı ile saklanabilir. Lütfen aşağıdaki seçeneklerden size uygun olan bir tanesini işaretleyiniz.

1. ☐ Tarafınızdan alınan kodlanmış * örneğin yalnızca önerilen çalışma için kullanımı onaylıyorum; ileride yapılması olası diğer çalışmalar için onay vermiyorum.
2. ☐ Tarafınızdan alınan kodlanmış örneğin yalnızca önerilen çalışma için kullanımı onaylıyorum; ileri çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.
3. ☐ Tarafınızdan alınan kodlanmış örneğin, araştırma konusuyla bağlantılı diğer çalışmalarda kullanımı onaylıyorum, ancak farklı çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.
4. ☐ Tarafınızdan alınan kodlanmış örneğin önerilen çalışma için kullanımı onaylıyorum ve gelecekte de her türlü genetik çalışmada anonim (kimliğim ile bağlantısız) olarak kullanımı onaylıyorum.

x Kodlanmış örnek: Sizden alınan örneğe bir kod numarası verilir. Kod numarasını yalnızca araştırmacı bilir ve sizin kimlik bilgilerinize yalnızca araştırmacı ulaşabilir. Böylece kimlik bilgileriniz gizli tutulmuş olur.

Çalışmanın riskleri nelerdir?

Yapılacak genetik teste bağlı oluşabilecek riskler. Yapılacak testler sizin veya ailenizin bir ferдинin ileriki bir zamanda bu genetik hastalıktan etkilenebileceğini ortaya çıkabilir. Bu bilgi sizi ekonomik ve sosyal yönden etkileyebileceği gibi, çocuğunuzun böyle bir hastalığa sahip olduğunuzu öğrenmeniz sizi psikolojik yönden de olumsuz etkileyebilir.

Çalışmanın yararları nelerdir?

İlerleyen yıllarda bu tür çalışmalara rehber olması ve çocuğunuzun sahip olduğu hastalığa ilişkin önceden bilgi sahibi olmanız ile alacağınız önlemler sayesinde çocuğunuzun sağlığı açısından yararlı olacaktır.

Çocuğumun kişisel bilgileri nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır. Çalışmanın sonunda, size ait tüm sonuçlar hakkında bilgi istemeye hakkınız olduğu gibi böyle bir bilgiyi öğrenmeyi reddetme hakkınızda vardır. Lütfen aşağıdaki kutucuklardan size uygun olanı işaretleyiniz:

- ☐ Bu çalışmada elde edilecek kendimle ilgili bilgileri öğrenmek istiyorum.
- ☐ Bu çalışmada elde edilecek kendimle ilgili bilgileri öğrenmek istemiyorum.

Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatür de yayımlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır. İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik kurul, Sağlık Bakanlığı ve diğer ilgili sağlık otoriteleri orijinal tıbbi kaydınıza doğrudan erişebilir. Bu yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalayarak yalnızca adı geçen kişi ve kurumlara erişim izni vermiş olacaksınız. Ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanmayacak; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.

Çocuğumun sorumlulukları nelerdir?

Araştırma ile ilgili olarak çalışma doktorunuzun size söylemiş olduğu vizit tarihlerine/kurallara uymaya istekli olmalısınız. Çocuğunuz tedaviye uyum göstermelidir aksi halde çalışma dışı bırakılacaktır.

Çocuğumun göreceği olası bir zarar durumunda ne yapılacak?

Araştırmadan dolayı katılımcının görebileceği olası bir zarar durumu bulunmamaktadır. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0 272 216 79 00-6617 no'lu telefon numarasından Dt. Sümeyye Tuğçe EVİRGEN'e başvurabilirsiniz.

Çalışma hakkında yeni bilgiler elde edilirse ne olacak?

Araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek, araştırma konusuyla ilgili yeni bilgiler elde edildiğinde zamanında bilgilendirileceksiniz.

Araştırmadan kendi isteğiniz dışında çıkmamız gerekebilir mi?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmacı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Çocuğumun bu çalışmaya katılmasının maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Çalışmanın ticari bir yönü var mıdır?

Gönüllülerden elde edilen bilgilerden, tıbbi testler ya da tedaviler geliştirilebilmesi gibi ticari bir fayda sağlanabilir. Böyle bir durum olursa, gönüllüler herhangi bir şekilde ticari gelir temin etmeyeceklerdir.

Çocuğumun kişisel bilgileri nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz çocuğunuz ile ilgili kişisel bilgileri, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır. Çalışmanın sonunda, bu bilgiler hakkında bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak çocuğunuzun kimliği açıklanmayacaktır.

İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Sağlık Bakanlığı ve diğer ilgili sağlık otoriteleri orijinal tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişebilir. Bu yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalayarak yalnızca adı geçen kişi ve kurumlara erişim izni vermiş olacaksınız. Ancak kimlik bilgileri gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanamayacak; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimlik gizli kalacaktır.

Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili bir sorunuz olduğunda ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

Arş. Gör. Dt. Sümeyye Tuğçe EVİRGEN / Tel: 0 272 216 79 00 - 6617

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi – Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı

27.11.2020 / Versiyon No: 2 / Sayfa Sayısı: 3/3

Gönüllü Velisinin Oluru

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği Anabilim dalında, Dt. Sümeyye Tuğçe EVİRGEN tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum.

Çocuğumun araştırmaya katılması konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer çocuğumun çalışmaya katılmasına reddedersen, bu durumun çocuğumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden çocuğumu araştırmadan çekebilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla, çocuğumun söz konusu klinik araştırmaya katılmasını gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Aşağıdaki boşluğa el yazısıyla 'OKUDUM, ANLADIM VE KABUL EDİYORUM' yazınız.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Tarih:

Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

Araştırmacının adı-soyadı, unvanı:

İmza:

ÇOCUK BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

27.11.2020 / Versiyon No: 2 / Sayfa Sayısı: 1/1

	T.C. AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ "HASTA ÇOCUK" BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	
---	--	---

Sevgili

Benim adım Dt. Sümeyye Tuğçe EVİRGEN. Dişleri eksik sayıda olan çocuklarla ilgili bir araştırma yapıyoruz. Amacımız dişlerinin eksik olmasına sebep olan genleri incelemek ve vücudunda başka nasıl bir değişikliğe yol açtığını belirlemektir. Araştırma ile yeni bilgiler öğreneceğiz. Bu araştırmaya katılmamı öneriyoruz.

Araştırmayı ben ve başka bazı doktorlar birlikte yapıyoruz. Diş tedavisine başlamadan önce dişlerinin fotoğrafını inceliyoruz. Bebeklik dişlerinin altında oluşması gereken dişlerin yoksa bunun sebebini anlamak için senden sadece kan almamız gerekiyor.

Bu araştırmanın sonuçları senin gibi dişindeki mikropları temizletmeye gelen diğer çocuklar için yararlı bilgiler sağlayacaktır. Bu araştırmanın sonuçlarını diğer çocuklara yardımcı olan başka doktorlara ve hemşirelere de söyleyeceğiz, sonuçları bildireceğiz ama senin adını söylemeyeceğiz.

Bu araştırmaya katılıp katılmamak için karar vermeden önce anne ve baban ile konuşup onlara danışmalısın. Onlara da bu araştırmadan bahsedip onaylarını/izinlerini alacağız. Bu araştırmaya katılmak senin isteğine bağlı ve istemezsen katılmazsın. Bu nedenle hiç kimse sana kızmaz ya da küsmez. Önce katılmayı kabul etsen bile sonradan vazgeçebilirsin, bu tamamen sana bağlı. Kabul etmediğin durumda da doktorlar muayene ve diğer işlemlerde sana önceden olduğu gibi iyi davranır, önceye göre farklılık olmaz.

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek olan soruları istediğin zaman bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim bu kağıtta yazıyor. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan aşağıya lütfen adını ve soyadını yaz ve imzayı at. İmzaladıktan sonra sana ve ailene bu formun bir kopyası verilecektir.

Çocuğun adı, soyadı:

Çocuğun imzası:

Tarih:

Velisinin adı, soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

Araştırmacının adı, soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Sorumlu Araştırmacı:

İmza:

Tarih: