Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg (*J Dent Fac Atatürk Uni*)
Cilt:31, Sayı:1, Yıl: 2021, Sayfa: 124-9

Derleme / Review

OLİGODONTİNİN GENETİK TEMELİ

GENETIC BASIS OF OLIGODONTIA

Dr. Öğr. Üyesi Canan BAYRAKTAR* **Prof. Dr. Zuhal KIRZIOĞLU****

Makale Kodu/Article code: 4233
Makale Gönderilme tarihi: 28.11.2019
Kabul Tarihi: 10.04.2020
DOI: *10.17567/ataunidfd.718002*

Canan Bayraktar: *ORCID ID:* 0000-0003-1388-1778
Zuhal Kırzıoğlu: *ORCID ID:* 0000-0002-3726-2392

ÖZ

Oligodonti, çeşitli nedenlerle altı ya da daha fazla dişin oluşmamasına bağlı izlenen bir sayı anomalisidir. Görülme sıklığı kıtalara, toplumlara ve cinsiyetlere göre farklılık göstermektedir. Diş gelişimi ağırlıklı olarak genetik kontrolü altında ilerlemektedir. Diş gelişimi sırasında 200'den fazla gen rol oynamakta ve bu genlerde meydana gelen mutasyonların, oligodontiye neden olduğu düşünülmektedir.

Oligodontiye neden olan genlerde, bireyler arası önemli varyasyonlar bulunmakta ve oluşan gen mutasyonlarının oligodontiyle birlikte bazı anomalilere ve kanserlere neden olduğu ifade edilmektedir. Oligodontili bireylerde etiyolojinin belirlenmesi, bu durumu etkileyen genlerin, ileride neden olabileceği çeşitli sağlık problemlerinin de önüne geçilmesi açısından önem taşımaktadır.

Derlememiz, daha önceki yayınlarda bildirilmiş olan oligodonti ile ilişkili insan genomundaki mutasyonları gözden geçirmek ve dahil olan farklı genler hakkında gene özgü detaylar sağlamak için hazırlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Diş Eksikliği, Etiyoloji, Genetik

ABSTRACT

Oligodontia is a number anomaly that is observed due to the absence of six or more teeth for various reason. The prevalance of oligodontia have varies according to continents, societies and genders. Tooth development have proceed predominantly genetic control. More than 200 genes have play a role during dental development, and mutations in these genes are thought to cause oligodontia.

There are important inter-individual differences in the genes that cause oligodontia, and it is stated that the gene mutations that cause oligodontia cause some anomalies and cancers. The determination of the etiology in individuals with oligodontia is important in order to prevent the various health problems that may be caused by the genes that affect this condition.

Our review was prepared to review mutations in the human genome associated with oligodontia reported in previous publications and to provide gene-specific details about the different genes involved.

Keywords: Tooth Agenesis, Etiology, Genetics

* Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, Kütahya.
**Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, Isparta.

Kaynakça Bilgisi: Bayraktar C, Kırzıoğlu Z. Oligodontinin genetik temeli. Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg 2021; 31: 124-9.
Citation Information: *Bayraktar C, Kirzioglu Z. Genetic basis of oligodontia. J Dent Fac Atatürk Uni 2021; 31: 124-9.*

GİRİŞ

Konjenital diş eksikliği, herhangi bir nedenden dolayı bir ya da daha fazla dişin oluşmamasına bağlı izlenen bir sayı anomalisi olarak tanımlanmaktadır. Oligodonti ise, eksik diş sayısına göre yapılan sınıflandırmada, altı veya daha fazla daimi dişin eksikliğini ifade etmektedir.[1]

Popülasyonun yaklaşık %20'sini etkileyen ve yaygın bir diş anomalisi olan konjenital diş eksikliği, kıtalara, toplumlara ve cinsiyetlere göre farklılıklar göstermektedir.[2,3] Oligodonti görülme sıklığı ise, farklı popülasyonlarda %0,05-%8,93 arasında değişmekte ve hipodontiye göre daha az oranda görülmektedir.[4-17]

Oligodontinin oluşma nedeni günümüzde halen net olarak bilinmemektedir. Oligodontili bireylerde etiyolojinin belirlenmesi, bu durumu etkileyen genlerin, ileride neden olabileceği çeşitli sağlık problemlerinin de önüne geçilmesi açısından önem taşımaktadır.

Diş gelişimi ağırlıklı olarak genetik kontrolünde olup, diş gelişimi sırasında 200'den fazla gen eksprese edilmektedir.[18] Sendroma bağlı olmayan oligodonti ile ilişkili en sık bildirilen genler *PAX9* (paired box 9), *MSX1* (muscle segment homeobox 1), *EDA* (ectodysplasin A) ve *AXIN2* (Axis inhibition protein 2) gen mutasyonları olarak bilinmektedir.[19]

Oligodontiye neden olan genlerde, bireyler arası önemli varyasyonlar bulunmakta ve oluşan gen mutasyonlarının bazıları sadece oligodontiyle değil, aynı zamanda diğer anomalilerle veya kanser için artan risk faktörleriyle de ilişkilendirilmektedir. *MSX1* gen ekspresyonundaki bozuklukların yarık dudak ve yarık damak malformasyonlarının gelişiminde rol oynadığı[20] ve meme kanseri riski ile ilişkili olduğu bildirilmektedir.[21] *EDA* mutasyonları sadece sendroma bağlı olmayan oligodontiye[22] değil, ayrıca ektodermal displaziye[23] neden olabilmektedir. *AXIN2* gen defekti olan hastaların ise, kolorektal ve meme kanserleri için bir yatkınlığı olduğu bildirilmektedir.[24]

Derlememiz, daha önceki yayınlarda bildirilmiş olan oligodonti ile ilişkili insan genomundaki mutasyonları gözden geçirmek ve dahil olan farklı genler hakkında gene özgü detaylar sağlamak için hazırlanmıştır.

Diş Eksikliğinin Etiyolojisi

Diş eksikliğinin etiyolojisi araştırıldığında bu durumun, genetik orijinden, çevresel koşullardan ve dişin gelişim zamanında dental laminanın fiziksel etkenlere maruz kalması, dental epitelde anomalilerin meydana gelmesi ve mezenşim hücre proliferasyonunda başarısızlık gibi etkenlerle oluşabilen multifaktöriyel bir durum olduğu düşünülmektedir. Bu muhtemel sebeplere dayanarak, konjenital diş eksikliği genel ve lokal faktörler olarak değerlendirilmektedir. Genel faktörler, genetik ve sendromlarla ilişkilendirilirken, lokal faktörler arasında radyasyon, metabolik ve hormonal bozukluklar, travma, osteomyelit ve süt dişi çekimi sırasında yanlışlıkla yapılan sürekli diş germi çekimi gibi çevresel etkenler yer almaktadır.[25,26]

Sendromla İlişkili Olmayan (Ailesel) Oligodonti

İnsanlarda sendromla ilişkili olmayan diş eksikliği ile ilgili *MSX1, PAX9, EDA, WNTA10* ve *AXIN2* genleri ile birlikte *IRF6, FGFR1, TGF3* ve *LTBP3* genleri tanımlanmış ve sendromla ilişkili olmayan diş eksikliğinin, daha sık izlendiğini belirtilmiştir.[19,26-28] Bu diş eksikliği, daha çok otozomal dominant kalıtım şekliyle bilinirken, otozomal resesif, X'e bağlı, poligenik veya multifaktöriyel kalıtım modelleri de bildirilmiştir.[29]

Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)'den, sendromla ilişkili olmayan oligodonti ve ilgili genler taranıp, Tablo I'de sunulmuştur.

MSX1, diş gelişimi sırasında epitelyal ve mezenşim bölgelerinde lokalize olan ve bu dokular arasında etkileşimi sağlayan *HOX* gen ailesinin bir üyesidir. Bu durum ise, *MSX1*'in epitelyal ve mezenşimal dokular arasında meydana gelen sinyallerde önemli bir bileşen olduğunu göstermektedir. İnsan *MSX1* genindeki mutasyonların, ailesel oligodonti ve bazı sendromlarla ilişkili olan hipodonti formları ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir.[27] Oligodonti izlenen bir ailenin genetik analizi yapıldığında, 4. kromozomdaki (4p16.1) *MSX1* geninde ailesel diş eksikliğine neden olan bir mutasyon tespit edilmiştir.[30] Bu gendeki mutasyonların özellikle 2. küçük azı ve 3. büyük azı dişlerinin eksikliği ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.[28] Çalışmalarda araştırıcılar, oligodontili bireylerde *MSX1* geninde yanlış anlamlı mutasyon (missense mutation) ve çerçeve kayması mutasyonu (frameshift mutation) tespit ettiklerini bildirmişlerdir.[31,32] Yeni yapılan bir çalışmada araştırmacılar, çocuğu oligodontili olup kendisinde oligodonti izlenmeyen bir annenin, mozaik mutasyona sahip *MSX1* geninde yeni bir heterozigot yanlış anlamlı mutasyon tespit etmişlerdir. Maternal kalıtılan bu yeni heterozigot yanlış anlamlı mutasyonun, ailede sendroma bağlı olmayan oligodonti için ana neden olduğu düşünülmekte olup, bu durum *MSX1* geninde kaydedilen ilk mozaik varyasyon olmuştur. Araştırmacılar, oligodontili çocuğu olan asemptomatik ebeveynler için bir mozaik varyasyonu taşıma olasılığını göz önünde bulundurması gerektiğini vurgulamaktadırlar.[33]

PAX9, 14. kromozomda (14q13.3) bulunan, özellikle büyük azı dişlerini etkileyen, otozomal dominant kalıtılan bir gen olup, sendromla ilişkili olmayan oligodonti/hipodonti ile bağlantılı olarak tanımlanmaktadır.[34] Bazı araştırıcılar, *PAX9* geninde çerçeve kayması mutasyonu tespit edilen bireylerde, oligodonti izlendiğini bildirmiş ve bu bireylerde süt dişlenmede herhangi bir eksiklik izlenmezken, daimi dişlenmede özellikle büyük azı dişlerinin eksikliğine rastlamışlardır.[2] Zhao ve ark.[35], oligodonti izlenen 4 farklı Çinli ailenin, ikisinde *PAX9* geninde çerçeve kayması mutasyonu tespit ederken, Kapadia ve ark.[36], oligodonti izlenen bir ailenin etkilenen üyelerinde, *PAX9* geninde yanlış anlamlı mutasyon tanımlamışlardır.

MSX1 ve *PAX9* genleri, diş gelişimi sırasında bir sinyal kaskadını oluşturup, gelişmekte olan dişin tomurcuk evresinden şapka evresine geçişini

kolaylaştırmaktadır. Bu nedenle *MSX1* ve *PAX9* genlerindeki mutasyonlar, insanlarda diş eksikliğine neden olan baskın genler olarak nitelendirilmektedir.[37]

Lammi ve ark.[24], oligodonti izlenen Finli bir aileyi incelemiş ve *AXIN2* geninin diş eksikliğinden sorumlu gen olduğu tespit etmişlerdir. Beard ve ark.[38] ise, *AXIN2* geninde özellikle ekzon 7 bölgesindeki mutasyonların, oligodontiye ve beraberinde kolorektal kansere neden olduğunu belirtmişlerdir. Bazı araştırıcılar, kolorektal kansere ve otozomal dominant kalıtımlı oligodontiye rastlanan bir ailede 3 kuşak boyunca yaptıkları gen analizinde, *AXIN2* geninde yanlış anlamlı bir mutasyon tanımlarken[39], Bergendal ve ark.[40], oligodontili bir ailenin gen analizini yaptıklarında, *AXIN2* geninde yanlış anlamlı mutasyonların yanı sıra çerçeve kayması mutasyonu da tespit etmişlerdir.

Sendromla ilişkili olmayan diş eksikliğinin görüldüğü ve 102 İsveçli bireyin dahil edildiği kohort bir çalışmada araştırıcılar, *WNT10A* geninde mutasyon tespit etmişler ve oligodontinin, akrabalar arasında daha sık izlendiğini bildirmişlerdir.[41] *WNT10A* geninde mutasyon sergileyen bireylerde çoklu fenotipler bulunmakla birlikte, monoallelikten biallelliğe geçildikçe en şiddetli oligodonti fenotiplerinin izlendiği belirtilmektedir.[42] Van den Boogaard ve ark.[43] yaptıkları çalışmada, sendromla ilişkili olmayan oligodontili hastaları incelemişler ve bu bireylerde *MSX1, PAX9* ve *AXIN2* genlerindeki mutasyonları sırasıyla %3, %9 ve %3 oranında bulurken, *WNT10A* geninde %56 oranında mutasyona rastlamışlardır. Araştırmacılar, *WNT10A* geninin sendromla ilişkili olmayan oligodonti ve hipodonti olgularında, 2. küçük azı ve 3. büyük azı dişlerinin eksikliği ile ilişkili bir gen olabileceğini bildirmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada *WNT10A* geninde oluşan yanlış anlamlı mutasyonlar sonuncu, oligodonti görülen bireylerin süt dişlerinde herhangi bir eksiklik izlenmediği ve anne karnında gelişen süt dişlerinin bu gen mutasyonundan korunabileceği düşünülmüştür.[44]

Bazı araştırıcılara göre, *WNT10B* geni ile ilişkili olarak görülen oligodontide, en sık eksikliği görülen dişlerin lateral kesici dişler (%83,3) olduğu ve bu durumun, *WNT10A* gen mutasyonuna bağlı oligodonti paterninden oldukça farklı olduğu bildirilmiştir. Bu yeni paterndeki oligodontili bireylerde özellikle, dental pulpa kök hücrelerinin endotelyal farklılaşmasında zayıflatılmış Wnt sinyalleri tespit edilmiş ve böylelikle otozomal dominant *WNT10B* mutasyonları tanımlanmıştır.[45]

Massink ve ark.[46], oligodonti ile ilişkili olduğu bilinen genlerde herhangi bir mutasyon izlenmeyen 4 ailede, *LRP6* geninde üç farklı mutasyon tanımlamışlardır. Mutasyonlar etkilenen tüm aile üyelerinde mevcut olup, bu hastalarda oligodontinin yanında mevcut dişlerde taurodontizm de izlenmiştir.

Tayland'da diş eksikliği olan 263 bireyin dahil edildiği çalışmada, Kantaputra ve ark.[47], 7 hastada *GREM2* geninde üç farklı mutasyon tanımlamış ve oligodonti ile ilişkili *WNT10A* geniyle ortak mutasyonların olduğunu bildirmişlerdir.

Son zamanlarda, 22. kromozomun uzun kolunda bulunan resesif homozigot *TSPEAR* genindeki mutasyonların sendroma bağlı olmayan oligodontiye yol açtığını saptayan araştırmacılar sendroma bağlı olmayan oligodonti için yeni bir gen olarak *TSPEAR* genini belirtmişlerdir.[48,49]

Sendromla İlişkili Olan Oligodonti

Sendromların çoğunda, belirli organ malformasyonları ile birlikte dişsel bulgular da izlenmektedir. Bu nedenle konjenital diş eksikliğine sahip olan bireylerde, sendroma bağlı farklı anomaliler de gelişebileceği göz önüne alınmalıdır. Matalova ve ark.[27], sendroma bağlı diş eksikliğinden sorumlu genler olarak *EDA*, *EDAR*, *EDARADD*, *IRF6*, *MSX1*, *NEMO*, *P63*, *PITX2* ve *SHH* genlerini bildirmişlerdir. OMIM'de anomalilerin fenotipik özelliklerinde, konjenital diş eksikliği olan yüzlerce sendrom listelenmiştir. Oligodonti ile birlikte sıklıkla izlenen sendromlar ve özellikleri Tablo II'de sunulmuştur.

Çevresel Etkenlere Bağlı Oluşan Oligodonti

Oligodontide, çevresel faktörlerin rolü halen net anlaşılamamış olsa da bazı faktörlerin etkili olabileceği düşünülmektedir. Bunlar arasında ilaçlar, enfeksiyon ve radyasyon maruziyeti önemli rol oynamaktadır.[50]

Hamilelik sürecinde meydana gelen beslenme yetersizliği ve hormonal bozuklukların, rubella, sifiliz ve rikets gibi bazı enfeksiyon hastalıkların diş eksikliğine sebep olabileceği bildirilmiştir.[51] Orup ve ark.[52]'nın yaptığı bir çalışmada hamilelik sırasında antikonvülsan ilaç kullanımının yol açtığı en belirgin dental anomalinin, konjenital diş eksikliği olduğu saptanmıştır. Hamilelik sırasında alınan ve embriyopatiye sebebiyet veren Thalidomide®'in (N-phthaloylglutamiinide) ise diğer birçok kraniofasial anomali ile birlikte konjenital diş eksikliğine de neden olduğu bildirilmiştir.[453]

Gelişmekte olan tüm dişler kemoterapi ve radyasyondan geri dönüşümsüz olarak etkilenmekte ve hatta radyasyonun kemoterapötik ajanlardan daha

şiddetli etkiler meydana getirdiği belirtilmektedir. Kemoterapi ve radyoterapinin dişler üzerindeki en önemli etkilerinden biri olarak, dişlerin gelişim aşamasında, kanser tedavisi gören çocuklarda konjenital diş eksikliğine neden olması gösterilmiştir.[54] Bunun yanı sıra, endüstriyel üretim sırasında ortaya çıkan ve toksin bir madde olan dioksinin, İtalya'da meydana gelen bir kaza sonucu, çocukluk çağında bu maddeye maruz kalmış kişilerde konjenital diş eksikliğine neden olduğu izlenmiştir.[55]

Yamaguchi ve ark. nın,[56] Japonya'daki ortodonti hastalarında yaptıkları bir çalışmada ise konjenital diş eksikliği ile alerji arasında pozitif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir.

SONUÇ

Oligodonti multfaktöriyel bu durum olup, çevresel faktörler nedeniyle oluşabileceği gibi, sendromla ilişkili ya da sendromla ilişkili olmayan genetik faktörler nedeniyle de izlenebilmektedir. Fenotiplere göre genotiplerin belirlenmesi ve yeni genlerin tanımlanması, malign hastalıkların ya da gelecek kuşaklarda görülebilecek anomalilerin belirlenmesine yardımcı olacaktır.

Bu çalışma, çalışmayı yürüten tüm yazarlar tarafından okunmuş ve onaylanmış orijinal bir çalışmadır. Herhangi bir yazar, kurum ya da kuruluş ile çıkar çatışması olmadığını belirtilmek isteriz.

KAYNAKLAR

1. Schalk-Van Der Weide Y, Beemer F, Faber J, Bosman F. Symptomatology of patients with oligodontia. J Oral Rehabil 1994; 21:247.
2. Stockton DW, Das P, Goldenberg M, D'Souza RN, Patel PI. Mutation of PAX9 is associated with oligodontia. Nat Genet 2000; 24:18-9.
3. Polder BJ, Van't Hof MA, Van der Linden FP, Kuijpers-Jagtman AM. A meta-analysis of the prevalence of dental agenesis of permanent teeth. Community Dent Oral Epidemiol 2004; 32:217-26.
4. Muller T, Hill I, Petersen A, Blayney J. A survey of congenitally missing permanent teeth. J Am Dent Assoc 1970; 81:101-7.
5. Maklin M, Dummett JC, Weinberg R. A study of oligodontia in a sample of New Orleans children. ASDC J Dent Child 1979; 46:478-82.
6. Nordgarden H, Jensen JL, Storhaug K. Reported prevalence of congenitally missing teeth in two Norwegian counties. Community Dent Health 2002; 19:258-61.
7. Sen Tunc E, Koyuturk AE. Karadeniz bölgesi çocuklarında konjenital daimi diş eksikliği prevalansı. Atatürk Üniv Dis Hek Fak Derg 2006; 16:37-40.
8. Altug-Atac AT, Erdem D. Prevalence and distribution of dental anomalies in orthodontic patients. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2007; 131:510-4.
9. 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; 15:797-801.
10. Aktan AM, Kara IM, Şener İ, Bereket C, Ay S, Çiftçi ME. Radiographic study of tooth agenesis in the Turkish population. Oral Radiol 2010; 26:95-100.
11. Gupta SK, Saxena P, Jain S, Jain D. Prevalence and distribution of selected developmental dental anomalies in an Indian population J Oral Sci 2011; 53:231-8.
12. Gkantidis N, Katib H, Oeschger E, Karamolegkou M, Topouzelis N, Kanavakis G. Patterns of non-syndromic permanent tooth agenesis in a large orthodontic population. Arch Oral Biol 2017; 79:42-7.
13. Sökücü O, Ünal M, Topcuoğlu T, Öztaş N. Çocuklarda daimi dentisyonda hipodonti görülme sıklığı. GÜ Diş Hek Fak Derg 2009; 26:33-7.
14. Kazancı F, Celikoglu M, Miloglu O, Ceylan I, Kamak H. Frequency and distribution of developmental anomalies in the permanent teeth of a Turkish orthodontic patient population. J Dent Sci 2011; 6:82-9.
15. Cantekin K, Dane A, Miloglu O, Kazancı F, Bayrakdar S, Celikoglu M. Prevalence and intra-oral distribution of permanent teeth among Eastern Turkish. Eur J Paediatr Dent 2012; 13:53-6.
16. Karadas M, Celikoglu M, Akdag MS. Evaluation of tooth number anomalies in a subpopulation of the North-East of Turkey. Eur J Dent 2014; 8:337-41.
17. Karadas M, Akdag MS. Prevalence of taurodontism and its association with tooth agenesis in a Turkish subpopulation. Indian J Oral Sci 2015; 6;128-32.
18. Thesleff I, Nieminen P. Tooth morphogenesis and cell differentiation. Curr Opin Cell Biol 2006; 8:844–50.
19. Nieminen P. Genetic basis of tooth agenesis. J Exp Zool Mol Dev Evol 2009; 312:320-42.

20. Jumlongras D, Bei M, Stimson JM, Wang W, DePalma SR, Seidman CE, Felbor U, Maas R, Seidman JG, Olsen BR. A nonsense mutation in MSX1 causes Witkop syndrome. Am J Hum Genet 2001; 69:67–74.
21. Sliwinski T, Synowiec E, Czarny P, Gomulak P, Forma E, Morawiec Z, Morawiec J, Dziki L, Wasylecka M, Blasiak J. The c.469+46_56del mutation in the homeobox MSX1 gene – A novel risk factor in breast cancer? Cancer Epidemiol 2010; 34:652–5.
22. Song S, Han D, Qu H, Gong Y, Wu H, Zhang X, Zhong N, Feng H. EDA gene mutations underlie non-syndromic oligodontia. J Dent Res 2009; 88:126–31.
23. Kere J, Srivastava AK, Montonen O, Zonana J, Thomas N, Ferguson B, Munoz F, Morgan D, Clarke A, Baybayan P, Chen EY, Ezer S, Saarialho-Kere U, Chapelle A, Schlessinger D. X-linked anhidrotic (hypohidrotic) ectodermal dysplasia is caused by mutation in a novel transmembrane protein. Nat Genet 1998; 13:409–16.
24. Lammi L, Arte S, Somer M, Jarvinen H, Lahermo P, Thesleff I, Pirinen S, Nieminen P. Mutations in AXIN2 cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer. Am J Hum Genet 2004; 74:1043–50.
25. Nunn J, Carter N, Gillgrass T, Hobson R, Jepson N, Meechan J, Nohl FS. The interdisciplinary management of hypodontia: background and role of paediatric dentistry. Br Dent J 2003; 194:245-51.
26. Cobourne M. Familial human hypodontia–is it all in the genes? Br Dent J 2007; 203:203-8.
27. Matalova E, Fleischmannova J, Sharpe P, Tucker A. Tooth agenesis: from molecular genetics to molecular dentistry. J Dent Res 2008; 87:617-23.
28. Shimizu T, Maeda T. Prevalence and genetic basis of tooth agenesis. Jpn Dent Sci Rev 2009; 45:52-8.
29. Ahmad W, Brancolini V, Ul Faiyaz M, Lam H, ul Haque S, Haider M, Maimon A, Aita VM, Owen J, Brown D, Zegarelli DJ, Ahmad M, Ott J, Christiano AM. A locus for autosomal recessive hypodontia with associated dental anomalies maps to chromosome 16q12. 1. Am J Hum Genet 1998; 62:987-91.
30. Satokata I, Maas R. Msx1 deficient mice exhibit cleft palate and abnormalities of craniofacial and tooth development. Nat Genet 1994; 6:348-56.
31. Lidral AC, Reising B. The role of MSX1 in human tooth agenesis. J Dent Res. 2002; 81:274-8.
32. Kim JW, Simmer J, Lin BJ, Hu JC. Novel MSX1 frameshift causes autosomal-dominant oligodontia. J Dent Res 2006; 85:267-71.
33. Ma T, Liu Y, Zhao X, Wu J, Wang H, Chen J, Liu P, Zhang X, Zhang X. A novel mutation of MSX1 inherited from maternal mosaicism causes a severely affected child with nonsyndromic oligodontia. Ann Hum Genet 2020; 84:97-101.
34. Bonczek O, Balcar V, Šerý O. PAX9 gene mutations and tooth agenesis: a review. Clin Genet 2017; 92:467-76.
35. Zhao J, Chen Y, Bao L, Xia Q, Wu T, Zhou L. Novel mutations of PAX9 gene in Chinese patients with oligodontia. Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi 2005; 40:266-70.
36. Kapadia H, Frazier-Bowers S, Ogawa T, D'souza RN. Molecular characterization of a novel PAX9 missense mutation causing posterior tooth agenesis. Eur J Hum Genet 2006; 14:403-9.
37. Azzaldeen A, Watted N, Mai A, Borbély P, Abu-Hussein M. Tooth agenesis; aetiological factors. IOSR-JDMS 2017; 16:75-85.
38. 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; 18:311-15.
39. Marvin ML, Mazzoni SM, Herron CM, Edwards S, Gruber SB, Petty EM. AXIN2-associated autosomal dominant ectodermal dysplasia and neoplastic syndrome. Am J Med Genet Suppl 2011; 155:898-902.
40. Bergendal B, Klar J, Stecksén-Blicks C, Norderyd J, Dahl N. Isolated oligodontia associated with mutations in EDARADD, AXIN2, MSX1, and PAX9 genes. Am J Med Genet Suppl 2011; 155:1616-22.
41. Arzoo PS, Klar J, Bergendal B, Norderyd J, Dahl N. WNT10A mutations account for ¼ of population-based isolated oligodontia and show phenotypic correlations. Am J Med Genet Suppl 2014; 164:353-9.
42. Ruiz-Heiland G, Lenz S, Bock N, Ruf S. Prevalence of WNT10A gene mutations in non-syndromic oligodontia. Clin Oral Investig 2019; 23:3103-13.
43. Van den Boogaard MJ, Créton M, Bronkhorst Y, van der Hout A, Hennekam E, Lindhout D, Cune M, van Amstel HKP. Mutations in WNT10A are present

in more than half of isolated hypodontia cases. J Med Gene 2012; 49:327-31.
44. Park H, Song JS, Shin TJ, Hyun HK, Kim YJ, Kim JW. WNT10A mutations causing oligodontia. Arch Oral Biol 2019; 103:8-11.
45. Yu P, Yang W, Han D, Wang X, Guo S, Li J, Li F, Zhang X, Wong SW, Bai B, Liu Y, Du J, Sun ZS, Shi S, Feng H, Cai T. Mutations in WNT10B are identified in individuals with oligodontia. Am J Med Genet Suppl 2016; 99:195-201.
46. Massink MP, Créton MA, Spanevello F, Fennis WM, Cune MS, Savelberg SM, Nijman IJ, Maurice MM, Van den Boogaard MH, Haaften G. Loss-of-function mutations in the WNT co-receptor LRP6 cause autosomal-dominant oligodontia. Am J Med Genet Suppl 2015; 97:621-6.
47. Kantaputra PN, Kaewgahya M, Hatsadaloi A, Vogel P, Kawasaki K, Ohazama A, Cairns K. GREMLIN 2 mutations and dental anomalies. J Dent Res 2015; 94:1646-52.
48. Du R, Dinckan N, Song X. Coban-Akdemir Z, Jhangiani SN, Guven Y, Uyguner ZO. Identification of likely pathogenic and known variants in TSPEAR, LAMB3, BCOR, and WNT10A in four Turkish families with tooth agenesis. Hum Genet 2018; 137:689– 703.
49. Song JS, Bae M, Kim JW. Novel TSPEAR mutations in non-syndromic oligodontia. Oral Dis 2020; 26:847-49.
50. Larmour CJ, Mossey PA, Thind BS, Forgie AH, Stirrups DA. Hypodontia-A retrospective review of prevalence and etiology. Part I. Quintessence Int 2005; 36:263-70.
51. Stimson JM, Sivers JE, Hlava GL. Features of oligodontia in three generations. Int J Clin Pediatr Dent 1997; 21:269-75.
52. Orup JH, Keith DA, Holmes LB. Prenatal anticonvulsant drug exposure: teratogenic effect on the dentition. J Craniofac Genet Dev Biol Suppl 1998; 18:129-37.
53. Axrup K, d'Avignon M, Hellgren K, Henrikson CO, Juhlin IM, Larsson KS, Persson GE, Welander E. Children with thalidomide emrryopathy: odontological observations and aspects. Acta Odontol Scand 1966; 24:3-21.
54. Näsman M, Forsberg CM, Dahllöf G. Long-term dental development in children after treatment for malignant disease. Eur J Orthod 1997; 19:151-9.
55. Alaluusua S, Calderara P, Gerthoux PM, Lukinmaa P-L, Kovero O, Needham L, Patterson DG, Tuomisto J, Mocarelli P. Developmental dental aberrations after the dioxin accident in Seveso. Environ Health Perspect 2004; 112:1313-8.
56. Yamaguchi T, Tomoyasu Y, Nakadate T, Oguchi K, Maki K. Allergy as a possible predisposing factor for hypodontia. Eur J Orthod 2008; 30:641-4.

Sorumlu Yazarın Yazışma Adresi
Dr. Öğr. Üyesi Canan Bayraktar
Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi,
Pedodonti Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye
e-mail: canannbayraktarr@gmail.com