

BÖLÜM 11

BÜYÜK AZI-KESER HİPOMİNERALİZASYONUNUN ETİYOLOJİSİNDE ROL OYNAYAN FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ

Nagehan AKTAŞ¹

Ayfer Burcu AY TAR²

1. GİRİŞ

Diş minesini, mekanik olarak dirençli bir yapı oluşturan, mine prizması adı verilen düzenli birimler halinde düzenlenmiş, %95 oranında hidroksiapatit kristallerinden oluşan oldukça mineralize bir dokudur. 15. gebelik haftası, süt dişlerinin amelogenesis aşamasının başlangıcıdır, doğumdan bir sene sonra ikinci süt azı dişleri ile bu süreç tamamlanır. Mine gelişimi aşamasında, ameloblastlar organik bileşeni üretip salgırlar ve daha sonra polarize olurlar ve mine yüzeyinden uzaklaştırılırlar. Bu nedenle, olgun mine artık canlı destek hücrelerine sahip olmadığı için yenilenme kapasitesine sahip değildir (1,2).

Amelogenesis sırasında mine organındaki bir hasar, diş minesinde bazı değişikliklere neden olabilir. Diş minesinin gelişimsel kusurları olarak adlandırılan bu değişiklikler, diş minesini her zamanki yarı saydam karakterini kaybettiği için fark edilir. Amelogenesisin salgı fazında bir duraksama meydana gelirse mine kalınlığının azalması ile mine hipoplazisi adı verilen problem ortaya çıkabilir. Salgı aşamasında sonuç mine hipoplazisi olurken, maturasyon aşamasındaki kusurlar mine hipomineralizasyonu ile sonuçlanır. (3-5). Genel olarak, ameloblastların yaşam döngüsünün hangi fazının etkilendiğine bağlı olarak, kırılabilir ve kantitatif olarak kusurlu bir mine veya normal hacimli ancak yetersiz mineralizasyona sahip bir mine bulunabilir (1,2). Yetersiz mineralizasyon durumunda Büyük Azı-Keser Hipomineralizasyonu (BAKH) kavramı karşımıza çıkmaktadır.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği AD., nagehanduygu@gmail.com

² Uzm. Dt., Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği AD., burcuaytar@gmail.com

Büyük Azı-Keser Hipomineralizasyonu, bir ya da daha fazla daimi birinci molar dişi etkileyen, sıklıkla daimi kesici dişlerle de ilişkili diş minesinin gelişimsel kusuru olarak tanımlanmaktadır. BAKH'nu tanımlamak için bir dizi terminoloji (hipomineralize birinci kalıcı azı dişleri, idiyopatik mine hipomineralizasyonu, florür olmayan hipomineralizasyon, mine hipoplazisi ve peynir azı dişleri) kullanılmıştır (6-9). BAKH'dan etkilenen dişlere de "indeks dişler" denilmektedir (10). İyi sınırlanmış, klinik olarak boyutları değişen ve beyazdan sarı-kahverengimsi renge dönüşebilen opasitelerle karakterize, inorganik mine komponentlerinin azalması sebebiyle minede kusurlara neden olan ve mineralizasyonun azalması nedeniyle çocuklarda estetik, fonksiyonel, psikolojik ve davranışsal problemlere neden olmaktadır (11,12).

Diş minesini iyi organize olmuş bir dizi prizmadan oluşmaktadır. Her prizma, mine tabakasının neredeyse tüm kalınlığına kadar uzanan uzun, kompakt, hizalanmış karbonat apatit kristallerinden oluşur (13). Gelişimi sırasında, ameloblastlar tarafından salgılanan matriks proteinleri, apatit kristallerinin apozitif büyümesini kontrol ederek, bu kristallerin minerallerinin uzaması için bir tür çerçeve işlevi görür. Salgılama aşamasından sonra, mine matrisinin proteinleri daha sonra uzaklaştırılır ve ortamda bulunan proteinlerin miktarı ve doğası olgunlaşma sürecini etkileyebilecek şekilde amelogenezis olgunlaşma aşaması sırasında hacimsel büyümeye izin verir (14). Bu nedenle, mineralizasyon ve olgunlaşma süreçlerindeki aksama, morfolojik olarak normal bir mine ile sonuçlanabilir, ancak bir mine hipomineralizasyonunu karakterize edecek şekilde niteliksel ve yapısal olarak kusurlu olabilir (15).

Ameloblastlar, organik emaye matrisinin salgılama ve mineralizasyon süreçlerini kontrol etmenin yanı sıra pH modülasyonundan da sorumludur. Bu, kristaller arası boşlukları korumak, kristallerin büyümesini desteklemek ve hücre stresini azaltmak için önemlidir. Mine mineralizasyonunun kalsiyum kararlılığı gerektirdiği düşünülürse mikroçevrede asiditesinin artışı, iyonların mine matrisine taşınmasını azaltabilir ve klinik olarak kalitatif mine kusurlarına neden olabilir (16-18). Hipomineralize minede kandan proteinlerin varlığına ilişkin bulgulara dayanarak asıl dikkati BAKH patogenezi olarak ameloblast hasarından alan hücre dışı bir teori arayışı başlatılmıştır (19). Bu nedenle, yeni bulgular, albüminin henüz geliştirilmekte olan diş minesine sızabildiğini, proteolitik aktivitelere direnebildiğini ve hidroksiapatit kristallerinin büyümesini önleyebildiğini göstermiştir; bu aynı zamanda kalitatif asimetrik olarak nitelendirilen hipomineralizasyonların klinik özelliklerini de açıklamaktadır (20,21).

Moleküler olarak, BAKH'dan etkilenen minerde serum albümini, tip I kollajen, ameloblastin, a1-antitripsin ve antitrobin III gibi proteinler yüksek miktarda bulunur. Bu proteinlerin varlığının, minenin olgunlaşması sırasında hidroksiapatit kristallerinin büyümesini ve enzimatik aktiviteyi inhibe ettiği ve BAKH vakalarında minenin mineral içeriğinin önemli ölçüde azalmasına neden olduğu öne sürülmektedir (22-24). Sağlıklı dişlerle karşılaştırıldığında hipomineralize dişlerde hidroksiapatit kristallerinin olmadığı, histolojik olarak daha az belirgin bir prizma yapısı görülmektedir. Hipomineralize mine kırılıgandır ve sağlam mine ile karşılaştırıldığında daha düşük mekanik özelliklere ve düşük elastite modülüne sahip olduğu bildirilmiştir (23,25-27).

Veriler karbon/karbonat konsantrasyonu ve protein içeriği, gözeneklilikte artış, elastite modülü ve sertlikte azalma, mineral kalite ve miktarında önemli azalma olduğunu göstermiştir (28). Bu yapısal değişiklikler, diş minesinin direncini azaltırken biyofilm birikimini, diş çürüğü lezyonlarının başlamasını ve ilerlemesini kolaylaştırır. BAKH'a sahip dişlerde çürük lezyon gelişme riski, BAKH olmayan dişlere göre 4,6 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (29).

Bu gelişimsel mine defektleri her iki dişlenmeyi de etkileyebilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda hipomineralizasyonun aynı zamanda ikinci süt molarlarda da görülebileceği ve Süt Molar Hipomineralizasyon (DMH) ve Hipomineralize İkinci Süt Molar (HPSM) olarak adlandırıldığı rapor edilmiştir. Süt Molar Hipomineralizasyonu, ikinci süt azı dişini etkileyen sistemik ve çok faktörlü bir mine defekti olarak tanımlanmaktadır; prevalansı %4.9 ile %9.0 arasında değişmektedir (30,31).

Hipomineralize İkinci Süt Molar ise, bir veya daha fazla ikinci süt azı dişini etkileyen, sistemik kaynaklı ve minenin sınırlı kalitatif kusuru olarak tanımlanır. Prevalansı %0 ile %21,8 arasında değiştiği bildirilmiştir (32-34). HSPM etiyojisinde, şu ana kadar önerilen herhangi bir genetik etki olmaksızın çevresel faktörlerle ilişkilendirilmiştir (35). BAKH ve HSPM arasındaki klinik ve yapısal görünümün bir arada bulunması ve benzerliği ve ayrıca olası etiyojik faktörlerde bildirilen benzerlikler, her ikisinin de aynı hipomineralizasyon spektrumuna ait olduğu fikrine yol açar ve HSPM için etiyojik faktörler bir şekilde BAKH için olandan daha önce ortaya çıktığı bildirilmiştir (36-37). Çalışmalar, mine mineralizasyonunun kronolojisi, daimi birinci azı dişleri ve süt ikinci azı dişleri ile örtüştüğü için Hipomineralize İkinci Süt Molar varlığının BAKH için klinik bir belirteç olduğunu bildirilmiştir (38-42).

Bununla birlikte, indeks dişler dışındaki diğer daimi dişlerde de belirgin hipomineralizasyon olabileceği bildirilmiştir. Çalışmalar ayrıca BAKH ile daimi kanin ve premolar dişlerle ilişkisini bildirmiştir (43-44). 2021 yılında, indeks dişler dışındaki kalıcı dişlerde BAKH'a özgü lezyonların varlığını tanımlamak için "Diğer daimi dişlerin hipomineralizasyonu "Hypomineralisation of Other Permanent Teeth" (HOPT) terimi önerilmiştir. (10). Daimi kanin dişlerde (44,45) ve daimi premolar dişlerde (43,46) BAKH tipi lezyonların varlığı hakkında sınırlı veri bildiren kalıcı dişlere sahip grupları içeren birkaç çalışma yapılmıştır. BAKH indeks dişler dışındaki diğer kalıcı dişlerin (HOPT) tüm ağız hipomineralizasyonuna ilişkin veriler, ilk olarak 12 ila 16 yaşındaki Hintlilerde yapılan bir çalışma tarafından sağlanmıştır (8). Bu çalışmada daimi premolar dişlerin en yüksek, daimi kanin dişlerin ise en düşük HOPT prevalansı gösterdiği bildirilmiştir.

Kevrekidou ve ark. (10) tarafından yapılan çalışmada daimi ikinci molar dişlerde en sık ve daimi ikinci premolar dişlerde ise en az sıklıkta HOPT görüldüğü rapor edilmiştir. Bu çalışmada, BAKH ve HOPT varlığı arasında güçlü bir ilişki olduğu; HOPT ve BAKH'a sahip bir çocuğun köpek dişlerinde ve daimi ikinci premolar dişlerinde hipomoneralizasyon gösterme olasılığının, BAKH olmayan çocukların olasılığının 3 katı kadar olduğu bildirilmiştir. BAKH varlığının HOPT için öngörücü bir faktör olduğu belirtilmiştir.

Büyük azı-keser hipomineralizasyonunun tanımlanması olası etiyolojisinin, klinik ve yapısal özelliklerinin, tedavi yöntemlerinin, etkilenmiş bireylerin ve insan sağlığı üzerindeki etkisinin daha iyi anlaşılmasını sağlayan son 20 yılda dünya çapında çeşitli çalışmaların yürütülmesini motive etmiştir. Aynı zamanda, potansiyel etiyolojik faktörlerin tanımlanması, sürme sonrası defektlerin ve kırıkların varlığının tahmin edilmesi ve önlenmesi, sınırlı opasitelerin asimetrisinin anlaşılması benzeri anomalilerde hala aşılması gereken araştırma ve klinik uygulama zorlukları belirgin hale gelmiştir (47).

Bu bilgiler ışığında, BAKH en az bir daimi molar dişi etkileyen ve daimi kesici dişleri de etkileyebilen güçlü genetik bileşenlerle birlikte multifaktöriyel, kompleks, kalitatif, gelişimsel mide defekti olarak tanımlanabilir. Bu derlemenin amacı, BAKH etiyolojisine bir güncelleme sunarak önemli yönlerini ele almak ve diş hekimlerini erken teşhisin önemi konusunda farkındalık sağlamasıdır.

2. GENETİK FAKTÖRLER

Büyük azı-keser hipomineralizasyonunun gelişimindeki kusurların çevresel faktörlerle birlikte genetik bozukluklardan da kaynaklanabileceği bildirilmiştir (48). Çünkü, amelogenesis ve odontogenesis, genetik kontrole tabi olan süreçlerdir.

Ameloblastları ve mine mineralizasyonunu etkileyen faktörler veya mine matrisinin proteinlerini kodlayan genlerdeki genetik varyasyonların BAKH ile ilişkisinin araştırıldığı ve anlamlı ilişki bulunan çalışmalar aşağıda özetlenmiştir.

Kühnisch ve ark. (49), genom çapında ilişkilendirme çalışması ile büyük azı keser hipomineralizasyonu ile olası genetik lokuslar arasındaki ilişkiyi araştırdığı çalışmada, 668 çocuğun 10 yıllık takibinden elde edilen klinik ve genetik veriler analiz edilmiştir. Çalışmada kromozom 22'de SCUBE1 geninin yakınında yer alan Rs13058467, BAKH ile bağlantılı olası bir lokus olarak tanımlanmıştır.

Jeremias ve ark. (48) tarafından BAKH gelişiminde potansiyel olarak yer alan genetik taşıyıcıyı daha kapsamlı bir şekilde araştırmayı amaçlayan aile temelli genetik ilişkilendirme çalışması yapılmıştır. FAM83H, AMBN, BMP2, BMP4, MMP20, DLX3, FGFR1 ve AMELX genlerinin tek nükleodide polimorfizimleri için anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Bu aile temelli ilişkilendirme çalışması sayesinde, amelogenesis ile ilgili genlerdeki varyasyonların BAKH geliştirme duyarlılığı ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Hočvar ve ark. (50) tarafından BAKH gelişimini etkileyebilecek bazı genetik faktörler arasındaki olası ilişkilerin kanıtlarının araştırıldığı çalışmada, insan lökosit antijeni DQ2 ve DQ8 haplotipleri ve amelogenesis ile ilişkili sekiz genin tek nükleotid polimorfizimleri genomik DNA'da aranmıştır. Çalışmada, resesif bir modelde homozigot bir formda MMP20 genindeki tek nükleotid polimorfizmi Rs2245803, BAKH gelişimi ile ilişkilendirilmiştir.

Fatturi ve ark. (51) D reseptör denindeki polimorfizmin BAKH prevalansı ile ilişkisini araştıran bir çalışmada, ilişkili genler polimeraz zincir reaksiyonu kullanılarak genotiplenmiştir. RS739837 polimorfizminde G aleline sahip bireylerde molar ve kesici dişlerde daha yüksek BAKH prevalansı görüldüğü ve D Vitamini reseptör genindeki polimorfizmin kesici dişleri ciddi olarak etkilenen BAKH vakaları ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.

Bezamat ve ark. (52) tarafından yapılan çalışmada, baş ve boyun gelişimi sırasında, ağız ve çene-yüz bölgelerinin oluşumunda yer alan interferon düzenleyici faktör 6 geni ve proliferasyon, farklılaşma, göç ve apoptoz sırasında hareket eden temel bir hücre düzenleyicisi olan dönüştürücü büyüme faktörü alfa (TGFA)'nın BAKH yatkınlığındaki etkileşimini araştırılmıştır. Bu çalışmada, bir kohortta test edilen tüm belirteçlerle TGFA Rs930655 arasında potansiyel bir etkileşim bulunduğu bildirilmiştir.

Genetik faktörleri ve mine defetleri arasındaki olası ilişkileri araştırmaya odaklanan çalışmalarını gözden geçiren sistematik bir derlemede, amelogenesisin

sekresyon veya matürasyon aşamasında bazı tek nükleotid polimorfizmleri ile arasında istatistiksel bir ilişki olduğu ve bu sonuçların, BAKH etiyojisine dahil olan potansiyel genetik faktörler ile uyumlu olduğunu göstermektedir (2).

Son yıllarda yapılan bu araştırmalar mine oluşumuna doğrudan veya dolaylı olarak katılan genlerdeki polimorfizmlerin BAKH ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Çok faktörlü kalıtım, en az bir ebeveynin BAKH lezyonuna sahip olması durumunda çocuğun da bunu göstermesi gerektiği anlamına gelmez. Bunun, ebeveynlerden herhangi biri etkilendiğinde BAKH geliştirme duyarlılığının arttığı ve riskin çevreden etkilendiği anlamına geldiği bildirilmiştir (48). BAKH ile ilgili gen-gen veya gen-çevre etkileşimlerini değerlendiren ileri çalışmalar yürütmenin yanı sıra, sistemik, yerel ve çevresel faktörlerin BAKH gelişimi üzerindeki etkisini daha iyi aydınlatmak için kohort çalışmalarının yapılmasının gerekli olduğu vurgulanmıştır (47).

3. PRENATAL, PERİNATAL VE POSTNATAL DÖNEMLE İLGİLİ FAKTÖRLER

Mine defektlerinin, özellikle de Büyük Azı-Keser Hipomineralizasyonun etiyojisi, çevresel ve genetik faktörlerin yanı sıra doğum öncesi, perinatal ve doğum sonrası dönemle ilgili faktörlerin rol oynadığı gerçeğine rağmen, hala belirsizliğini korumaktadır (53). Prenatal etiyojik faktörler annenin sağlığını etkileyebilir; perinatal etiyojik faktörler, anne ve/veya yenidoğanda meydana gelen rahatsızlıklardır; postnatal etiyojik faktörler ise doğum sonrası ortaya çıkan etiyojik faktörlerdir (54). Bu lezyonların hamilelik sırasında ciddi hastalık veya komplikasyonlar, düşük doğum ağırlığı veya erken doğum, emzirme veya hastalıkla ilgili sorunlar, çocuğun yaşamının ilk yıllarındaki enfeksiyonlar gibi doğum öncesi, perinatal ve doğum sonrası çeşitli faktörler ile ilişkisinin araştırıldığı çok sayıda çalışma bulunmaktadır (5,6,35,52,54-63).

Sönmez ve ark. (55), 7-12 yaş arası çocuklarda BAKH gelişiminde yer alan etiyojik faktörleri incelediği çalışmada, çalışma populasyonunun %7,7'sinde BAKH gözlemlendiği bildirilmiştir. BAKH'ın 4 yaşından önce prematüre, gastrointestinal problemler, pnömoni, ateş, kızamık ve su çiçeği ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Allazam ve ark. (6) tarafından yapılan çalışmada 8-12 yaş arası değerlendirilen çocuk hastalarda BAKH prevalansı %8.6 olarak bulunmuştur. BAKH ile ilişkili olası etiyojik faktörlerin de değerlendirildiği çalışmada BAKH prevalansının asit, adenoid enfeksiyonlar, tonsilit ateş ve antibiyotik alımı gibi yaşamın ilk dört

yılındaki çocukluk hastalıkları ile önemli ölçüde ilişkili olduğu belirtilmiştir.

Taurino ve ark. (56) Brezilya'da 8-9 yaşındaki çocuklar arasında BAKH prevalansını değerlendirmek ve ilişkili doğum öncesi, perinatal ve doğum sonrası faktörleri belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada, prevalansı %20.4 olarak bildirmiştir. BAKH' ın yaşamın ilk dört yılında astım/bronşit deneyimi olanlarla ilişkili olduğu rapor edilmiştir.

Garot ve ark. (54), peripartum olayların BAKH ile ilişkisini incelediği çalışmada 6-28 yaş arası değerlendirilen 849 hastanın doğum sırasındaki hipoksi ile BAKH oluşumu arasında ve ayrıca sezaryen ile doğum ile BAKH arasında korelasyonlar gözlemlendiği rapor edilmiştir.

Korucu ve ark. (5) tarafından Türkiye' de 8-11 yaş arası 1511 çocuk üzerinde yürütülen çalışmada BAKH prevalansı ve etiyolojik faktörlerin belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmada, BAKH prevalansı %14.2 olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmada annenin gebeliğindeki komplikasyonlar, prematüre doğum, ortalama emzirme süresi, ishal sıklığı, sindirim sistemi hastalıkları, astım, sık yüksek ateş, kulak enfeksiyonu, böbrek yetmezliği, kızamıkçık, su çiçeği ve parotit ile BAKH gelişimi arasında anlamlı ilişkili bulunduğu bildirilmiştir. BAKH'a neden olabilecek birçok etkenin olabileceği; açıklanan çeşitli olası etiyolojik faktörlerin etki mekanizmasını belirlemek için geniş örneklemli çalışmalar yapılması gerektiği bildirilmiştir.

Rai ve ark. (58) tarafından yürütülen çalışmada 7-9 yaş arası 992 çocuk hastanın değerlendirildiği kesitsel çalışmada BAKH prevalansının %21.4 olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmada annenin yaşı, hamilelik sırasındaki sorunlar, normal doğum ve çocukluk çağı hastalıkları/enfeksiyonları BAKH ile ilişkili olabilecek en yüksek olan risk faktörleri olarak bildirilmiştir.

Guica ve ark. (59), BAKH'ın potansiyel etiyolojik faktörlerinin değerlendirilmesi amacıyla yaptığı çalışmada hamilelik sırasında kullanılan antibiyotikler ve kulak, burun ve boğaz ile ilgili problemler arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Teixeira ve ark. (60) tarafından yapılan kesitsel çalışmada, 8-15 yaş arası monozygotik ve dizigotik ikiz çiftleri arasındaki büyük azı-keser hipomineralizasyonunun uyumunu ve çevresel faktörlerle ilişkisini değerlendirmiştir. BAKH prevalansı %29.3 olarak bulunmuştur. Etkilenen birinci azı dişleri ve kalıcı kesici dişler için monozygotik ikizler ile değerlendirilen ikiz çiftleri arasında daha fazla BAKH uyumu bulunmuştur. Monozygotik ikizler arasında BAKH tanısındaki daha büyük uyum genetik bir etkiye işaret etmektedir. BAKH varlığı aile geliri ve gebelik kanaması ile ilişkilendirilmiştir.

Mejía ve ark.(61) tarafından, 6-15 yaş arasındaki okul çocuklarında BAKH ile ilişkili prevalans ve risk faktörlerini belirlemek amacıyla yürütülen 1.075 çocuğu içeren retrospektif bir çalışmada, BAKH prevalansının %11,2 olduğu bulunmuştur. BAKH, son gebelik trimesterindeki değişiklikler, doğum şekli ve yaşamın ilk üç yılındaki solunum problemleri ile ilişkilendirilmiştir.

Silva ve ark. (35) tarafından süt ikinci azı dişlerinin hipomineralizasyonunun etiyolojisindeki potansiyel risk faktörlerinin araştırılması amacıyla yürütülen çalışmada, doğumdaki D vitamini seviyeleri, infantil egzama, baş dönmesi, tüp bebek, sosyoekonomik konum ve hamileliğin ilk üç ayından sonra annenin sigara içmesi, HSPM ile en güçlü ilişkileri göstermiştir.

Elzein ve ark. (62) 7-9 yaşındaki çocuklar arasında BALH ile doğum öncesi, doğum ve doğum sonrası faktörlerle ilişkisini araştırmayı amaçladığı vaka-kontrol çalışmasında, anneleri hamilelik sırasında konserve yiyecek ve içecek tüketen çocukların, antibiyotik kullanma öyküsü olanların ve erken çocukluk yıllarında ateş atakları geçirenlerin BAKH geliştirme olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Lima ve ark. (63) tarafından okul öncesi çocuklarda Hipomineralize İkinci Süt Molar görülme prevalansı ve ilişkili faktörlerin belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmada, prevalansının %14.9 olduğu ve okul öncesi dönemdeki çocuklarda yaşamın ilk yılında astım bildirenlerde prevalansının anlamlı derecede daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Astım hastalarında hipoksinin, olgunlaşma aşamasında enzimlerin etkisini ve hidroksiapatit kristallerinin gelişimini engellediği ve bu enzimlerin inhibisyonunun, dişin mineral içeriğinin oluşumunu kesintiye uğratarak Hipomineralize İkinci Süt Molar ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu ilişkiyi daha endişe verici hale getiren faktörlerden birinin de okul öncesi dönemdeki çocuklarda en yaygın bulaşıcı olmayan hastalık olarak kabul edilen astımın çocuklardaki yüksek prevalansı olduğu bildirilmiştir.

Butera ve ark. (2) tarafından doğum öncesi, perinatal ve doğum sonrası dönemle ilgili faktörler ve mine defetleri arasındaki olası ilişkileri araştırmaya odaklanan çalışmaları gözden geçiren sistematik bir derlemede, solunum yolu enfeksiyonları, perinatal komplikasyonlar, hipoksi, düşük doğum ağırlığı, kalsiyum metabolik bozuklukları, çocukluk hastalıkları, antibiyotik kullanımı ve uzun süreli emzirme arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Astım, yüksek ateş atakları, çocukluk hastalığı veya enfeksiyonları (ağız, kulak, boğaz, solunum, idrar yolu enfeksiyonları), böbrek yetmezliği, kızamıkçık, parotit, adenoidler, tonsilit, egzama, otit, ishal ve suçüçeği gibi çocukluk hastalıkları gibi doğum sonrası faktörler ile büyük azı-keser hipoplazisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu rapor edilmiştir.

Garot ve ark. (54), BAKH ile doğum öncesi, peri ve doğum sonrası dönemlerde ortaya çıkan etiyolojik faktörlerle ilişkilendirmek için nicel bir meta-analiz yapmışlardır. Bu analizde, etiyolojik faktörler doğum öncesi, doğum ve doğum sonrasında olarak üç gruba ayrılmıştır. Doğum öncesi preeklampsi, eklampsi, gestasyonel diyabet, annede böbrek hastalığı, gebelikte ilaç kullanımı, tanımlanmamış anne hastalıkları, gestasyonel hipertansiyon, annede sigara ve annede ateş meta-analizde yer almış; fakat tanımlanmamış anne hastalıkları dışında diğer faktörlerle BAKH arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Perinatal dönem için hipoksi, kuvöz kullanımı, prematüre, sezaryen doğum ve düşük doğum ağırlığı konularına yer verilmiştir. BAKH ile doğum sırasındaki hipoksi, sezaryen doğum ve prematüre doğum arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu meta analizde çocukluk çağı kızamıkları, idrar yolu enfeksiyonu, bronşit, orta kulak iltihabı, mide rahatsızlıkları, ateş, böbrek hastalıkları, pnömoni, astım ve antibiyotik kullanımı gibi doğum sonrası faktörlerle BAKH arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

4. KOMBİNE FAKTÖRLER

BAKH etiyojisini araştıran çalışmalarının çoğu, BAKH nedeni olarak birden fazla faktörü vurgulayarak çok faktörlü bir etiyoji olduğunu bildirmektedir. Lygidakis ve ark. (64) prenatal, perinatal ve postnatal faktörlerin kombinasyonunu araştırılmış ve BAKH olan çocukların %87,8'inin birkaç potansiyel etiyolojik faktöre sahip olduğu gösterilmiştir. Vakaların geri kalan %12,2'sinde ise tıbbi kayıtlarda hastaların tıbbi öyküsü bulunmadığı için BAKH'in genetik faktörlerden de etkilendiğini düşündürmüştür.

Bununla birlikte, genetik ve çevresel faktörlerin BAKH gelişiminde daha önce bildirilenden daha fazla bir role sahip olabileceği düşünülmektedir. Bir veya birkaç etiyolojik faktörle bağlantılı olarak BAKH'a genetik yatkınlık araştırılmaktadır. Farklı genlerdeki varyasyonların, büyük olasılıkla belirli çevresel faktörlerin etkisi altında meydana gelen BAKH gelişimi üzerinde bir duyarlılığı ve/veya ek etkisi olabileceği bildirilmiştir (50).

İkizler üzerine yapılan bir çalışmada, benzer çevresel faktörlerin her iki ikiz tipini de etkileyeceği varsayıldığından, dizigotik ikizlere kıyasla monozigotiklerde daha yüksek BAKH uyumu, genetik bir tutulumu düşündürdüğü bildirilmiştir (60). Doğrudan genetik tutulumu ek olarak, epigenetik etkiler de BAKH gelişiminde rol oynayabilir. Epigenetik etkilerin, gen ekspresyonu üzerindeki çevresel etkilere aracılık ettiği düşünülmektedir. Bu etkiler, çevresel ve genetik faktörleri birbirine bağlayan mekanizmayı daha iyi anlamın anahtarı olabilir ve muhtemelen aynı anda ancak farklı konumlarda dış oluşumundaki farklı defektleri açıklayabilir (65-66).

SONUÇ

BAKH bugün küresel olarak potansiyel bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir ve tamamen genetik faktörlere değil aynı zamanda gen-çevre etkileşimlerin sonucu oluşan karmaşık etiyojiye sahip bir durumdur. Son yıllardaki ilerlemelere rağmen, gelecekteki araştırmaların değiştirilebilir risk faktörlerini belirlemeye odaklanması beklenmektedir, çünkü hipomineralizasyonun önlenmesi ancak nedenleri biliniyorsa mümkündür. Kamu politikalarının oluşturulmasını teşvik etmek ve diş hekimlerini erken teşhisin önemi konusunda bilgilendirmek, zararlarını önlemeyi ve en aza indirmeyi amaçlamak için tüm olası risk faktörlerine odaklanması önemlidir. Erken teşhis koymak, diş hekiminin zamanında müdahalesi, kişiye özel koruyucu ve tedavi edici önlemlerin uygulanması bu hastalarda en önemli dikkat edilmesi gereken konulardır.

KAYNAKLAR

1. da Cunha Coelho ASE, Mata PCM, Lino CA, et al. Dental hypomineralization treatment: A systematic review. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*. 2019; 31(1),26–39. doi: 10.1111/jerd.12420
2. Butera A, Maiorani C, Morandini A, et al. Assessment of genetical, pre, peri and post natal risk factors of deciduous molar hypomineralization (DMH), hypomineralized second primary molar (HSPM) and molar incisor hypomineralization (MIH): a narrative review. *Children*. 2021;8(6):432-432. doi: 10.3390/children8060432
3. Ghanim A, Manton D, Bailey, D, et al. Risk factors in the occurrence of molar-incisor hypomineralization amongst a group of Iraqi children. *International Journal of Paediatric Dentistry*. 2013;23(3):197–206. doi: 10.1111/j.1365-263X.2012.01244.x
4. Salanitri S, Seow WK. Developmental enamel defects in the primary dentition: aetiology and clinical management. *Australian Dental Journal*. 2013;58(2):133-266. doi:10.1111/adj.12039
5. Koruyucu M, Özel S, Tuna EB. Prevalence and etiology of molar-incisor hypomineralization (MIH) in the city of Istanbul. *Journal of Dental Sciences*. 2018;13(4):318–328. doi: 10.1016/j.jds.2018.05.002
6. Allazzam SM, Alaki SM, El Meligy OA, et al. Molar incisor hypomineralization, prevalence, and etiology. *International Journal of Dentistry*. 2014;12(13):156-163. doi: 10.1155/2014/234508
7. Mittal NP, Goyal A, Gauba K, et al. Molar incisor hypomineralisation: prevalence and clinical presentation in school children of the northern region of India. *European archives of paediatric dentistry : official journal of the European Academy of Paediatric Dentistry*. 2014;15(1), 11–18. <https://doi.org/10.1007/s40368-013-0045-4>
8. Mittal N, Sharma BB. Hypomineralised second primary molars: prevalence, defect characteristics and possible association with Molar Incisor Hypomineralisation in Indian children. *European Archives of Paediatric Dentistry*. 2015;16(6):441- 447. doi: 10.1007/s40368-015-0190-z
9. Weerheijm, K. L., Jälevik, B., & Alaluusua, S. (2001). Molar-incisor hypomineralisation. *Caries research*, 35(5), 390–391. <https://doi.org/10.1159/000047479>
10. Kevrekidou A, Kosma I, Kotsanos I, et al. Enamel opacities in all other than Molar Incisor Hypomineralisation index teeth of adolescents. *International Journal of Paediatric Dentistry*. 2021;31(2):270-277. doi: 10.1111/ipd.12735
11. Weerheijm KL, Duggal M, Mejare I, et al. Judgement criteria for molar incisor hypomineralisation (MIH) in epidemiologic studies: A summary of the European meeting on MIH held in Athens, 2003. *European Journal of Paediatric Dentistry*. 2003;4(3):110-113.

*Büyük Azı-Keser Hipomineralizasyonunun
Etiyolojisinde Rol Oynayan Faktörlerin İncelenmesi*

12. Weerheijm KL. Molar incisor hypomineralization (MIH): clinical presentation, aetiology and management. *Dental Update*. 2004;31(1):9-12. doi: 10.12968/denu.2004.31.1.9
13. Kwak SY, Yamakoshi Y, Simmer JP, et al. MMP20 proteolysis of native amelogenin regulates mineralization in vitro. *Journal of Dental Research*. 2016;95(13):1511–1517. doi: 10.1177/0022034516662814
14. Smith CE, Hu Y, Richardson AS, et al. Relationships between protein and mineral during enamel development in normal and genetically altered mice. *European Journal of Oral Sciences*. 2011;119(1):125–35. doi: 10.1111/j.1600-0722.2011.00871.x
15. Crombie F, Manton D, Kilpatrick N. Aetiology of molar-incisor hypomineralization: a critical review. *International Journal of Paediatric Dentistry*. 2009;19(2):73–83. doi: 10.1111/j.1365-263X.2008.00966.x
16. Josephsen K, Takano Y, Frische S, et al. Ion transporters in secretory and cyclically modulating ameloblasts: a new hypothesis for cellular control of preeruptive enamel maturation. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2010;299(6):C1299–C1307. doi: 10.1152/ajp-cell.00218.2010
17. Bronckers AL, Lyaruu D, Jalali R, et al. Ameloblast modulation and transport of Cl(-), Na(+), and K(+) during amelogenesis. *Journal of Dental Research*. 2015;94(12):1740–1747. doi: 10.1177/0022034515606900
18. Bronckers AL. Ion Transport by ameloblasts during amelogenesis. *Journal of Dental Research*. 2017;96(3):243–253. doi: 10.1177/0022034516681768
19. Mangum JE, Crombie FA, Kilpatrick N, et al. Surface integrity governs the proteome of hypomineralized enamel. *Journal of dental research*. 2010; 89(10), 1160–1165. <https://doi.org/10.1177/0022034510375824>
20. Perez VA, Mangum JE, Hubbard MJ. Pathogenesis of molar hypomineralisation: aged albumin demarcates chalky regions of hypomineralised enamel. *Frontiers in Physiology*. 2020;11(2020):579015. doi: 10.3389/fphys.2020.579015
21. Williams R, Perez VA, Mangum JE, et al. Pathogenesis of molar hypomineralisation: hypomineralised 6-year molars contain traces of fetal serum albumin. *Frontiers in Physiology*. 2020;11(1):619-628. doi: 10.3389/fphys.2020.00619
22. Farah RA, Monk BC, Swain MV, et al. Protein content of molar- incisor hypomineralization enamel. *Journal of Dentistry*. 2010;38(7):591–596. doi: 10.1016/j.jdent.2010.04.012
23. Elhennawy K, Schwendicke F. Managing molar-incisor hypomineralization: a systematic review. *Journal of Dentistry*. 2016;55(2016):16–24. doi: 0.1016/j.jdent.2016.09.012
24. Serna C, Vicente A, Finke C, et al. Drugs related to the etiology of molar incisor hypomineralization: a systematic review *The Journal of the American Dental Association*. 2016;147(2):120–130. doi: 10.1016/j.adaj.2015.08.011
25. Americano GCA, Jacobsen PE, Soviero VM, et al. A systematic review on the association between molar incisor hypomineralization and dental caries. *International Journal of Paediatric Dentistry*. 2017;27(1):11–21. doi: 10.1111/ipd.12233
26. Lagarde M, Vennat E, Attal JP, et al. Strategies to optimize bonding of adhesive materials to molar-incisor hypomineralization affected enamel: a systematic review. *International Journal of Paediatric Dentistry*. 2020;30(4):405–420. doi: 10.1111/ipd.12621
27. Schwendicke F, Elhennawy K, Reda S, et al. Global burden of molar incisor hypomineralization. *Journal of Dentistry*. 2018;68(1):10–18. doi: 10.1016/j.jdent.2017.12.002
28. Elhennawy K, Manton DJ, Crombie F, et al. Structural, mechanical and chemical evaluation of molar-incisor hypomineralization-affected enamel: a systematic review. *Archives of Oral Biology*. 2017;83(1):272–281. doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.08.008
29. Americano GC, Jacobsen PE, Soviero VM, et al. A systematic review on the association between molar incisor hypomineralization and dental caries. *International Journal of Paediatric Dentistry*. 2016;27(1):11–21. doi: 10.1111/ipd.12233

30. Elfrink ME, Moll HA, Kiefte-de Jong JC, et al. Pre- and postnatal determinants of deciduous molar hypomineralization in 6-year-old children. The generation R study. *PLoS ONE*. 2014;9(7):e91057-e91057. doi: 10.1371/journal.pone.0091057
31. Quintero Y, Restrepo M, Saldarriaga JA, et al. Treatment options for deciduous molar hypomineralization: A report of three cases. *Dental Update*. 2019;46(6):546–553. doi: 10.12968/denu.2019.46.6.546
32. Elfrink ME, Schuller AA, Weerheijm KL, et al. Hypomineralized second primary molars: Prevalence and data in Dutch 5-year-olds. *Caries Research*. 2008;42(4):282–285. doi: 10.1159/000135674
33. Elfrink ME, Ten Cate JM, Jaddoe VW, et al. Deciduous molar hypomineralization and molar incisor hypomineralization. *Journal of Dental Research*. 2012;91(6):551-555. doi: 10.1177/0022034512440450
34. Elfrink MEC, Ghanim A, Manton DJ, et al. Standardized studies on Molar Incisor Hypomineralization (MIH) and Hypomineralized Second Primary Molars (HSPM): A need. *European Archives of Paediatric Dentistry*. 2015;16(3):247–255. doi: 10.1007/s40368-015-0179-7
35. Silva MJ, Kilpatrick NM, Craig JM, et al. Etiology of hypomineralized second primary molars: a prospective twin study. *Journal of Dental Research*. 2019;98(1):77–83. doi: 10.1177/0022034518792870
36. Vlachou C, Arhakis A, Kotsanos N. Distribution and morphology of enamel hypomineralisation defects in second primary molars. *European Archives of Paediatric Dentistry*. 2020;22(2):241-246. doi: 10.1007/s40368-020-00543-9
37. Alifakioti E, Arhakis A, Oikonomidis S, et al. Structural and chemical enamel characteristics of hypomineralised second primary molars. *European Archives of Paediatric Dentistry*. 2020;22(3):361-366. doi: 10.1007/s40368-020-00557-3
38. Petrou MA, Giraki M, Bissar AR, et al. Prevalence of molar incisor hypomineralisation among school children in four German cities. *International Journal of Paediatric Dentistry*. 2013;24(6):434-440. doi: 10.1111/ipd.12089
39. De Lima Mde D, Andrade MJ, Dantas-Neta NB, et al. Epidemiologic study of molar-incisor hypomineralization in school children in North-eastern Brazil. *Pediatric Dentistry*. 2015;37(7):513-519.
40. Mittal N, Sharma BB. Hypomineralised second primary molars: prevalence, defect characteristics and possible association with Molar Incisor Hypomineralisation in Indian children. *European Archives of Paediatric Dentistry*. 2015;16(6):441- 447. doi: 10.1007/s40368-015-0190-z
41. Negre-Barber A, Montiel-Company JM, Boronat-Catalá M, et al. Hypomineralized second primary molars as predictor of molar incisor hypomineralization. *Scientific Reports*. 2016;6(1):1-6. doi: 10.1038/srep31929
42. Da Silva Figueiredo Sé MJ, Ribeiro APD, Dos Santos-Pinto LAM, et al. Are hypomineralized primary molars and canines associated with molar-incisor hypomineralization? *Pediatric Dentistry*. 2017;39(7):445- 449.
43. Bhaskar SA, Hegde S. Molar-incisor hypomineralization: prevalence, severity and clinical characteristics in 8- to 13-year-old children of Udaipur, India. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*. 2014;32(4):322–329. doi: 10.4103/0970-4388.140960
44. Schmalzfuss A, Stenhagen KR, Tveit AB, et al. Canines are affected in 16-year-olds with molar-incisor hypomineralisation (MIH): an epidemiological study based on the Tromsø study: “Fit Futures.” *European Archives of Paediatric Dentistry*. 2016;17(2):107–113. doi: 10.1007/s40368-015-0216-6
45. Dietrich G, Sperling S, Hetzer G. Molar incisor hypomineralisation in a group of children and adolescents living in Dresden (Germany). *European Journal of Paediatric Dentistry*. 2003;4(3):133-137.

*Büyük Azı-Keser Hipomineralizasyonunun
Etiyolojisinde Rol Oynayan Faktörlerin İncelenmesi*

46. Ravindran R, Saji AM. Prevalence of the developmental defects of the enamel in children aged 12–15 years in Kollam district. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*. 2016;6(1):28-33 doi: 10.4103/2231-0762.175407
47. Bussaneli DG, Vieira AR, Santos-Pinto L, et al. Molar-incisor hypomineralisation: an updated view for aetiology 20 years later. *European Archives of Paediatric Dentistry: Official Journal of the European Academy of Paediatric Dentistry*. 2022;23(1):193-198. doi:10.1007/s40368-021-00659-6
48. Jeremias F, Pierri RA, Souza JF, et al. Family-based genetic association for molar-incisor hypomineralization. *Caries Research*. 2016;50(3):310–318. doi: 10.1159/000445726
49. Kühnisch J, Thiering E, Heitmüller D, et al. Genome-wide association study (GWAS) for molar-incisor hypomineralization (MIH). *Clinical Oral Investigations*. 2014;18(2):677–682. doi: 10.1007/s00784-013-1054-8
50. Hočevár L, Kovač J, Podkrajšek KT, Battelino S, Pavlič A. The possible influence of genetic aetiological factors on molar-incisor hypomineralisation. *Archives of Oral Biology*. 2020;118(2020):104848. doi: 10.1016/j.archoralbio.2020.104848
51. Fatturi AL, Menoncin BL, Reyes MT, et al. The relationship between molar incisor hypomineralization, dental caries, socioeconomic factors, and polymorphisms in the vitamin D receptor gene: A population-based study. *Clinical Oral Investigations*. 2020;24(11):3971–3980. doi: 10.1007/s00784-020-03263-y
52. Bezamat M, Souza JF, Silva FMF, et al. Gene-environment interaction in molar-incisor hypomineralization. *PLoS ONE*. 2021;16(1):e0241898- e0241898. doi: 10.1371/journal.pone.0241898
53. Gerreth K, Zaorska K, Zabel M, et al. Significance of genetic variations in developmental enamel defects of primary dentition in Polish children. *Clinical Oral Investigations*. 2018;22(1):321–329. doi: 10.1007/s00784-017-2115-1
54. Garot E, Manton D, Rouas P. Peripartum events and molar-incisor hypomineralization (MIH) amongst young patients in southwest France. *European Archives of Paediatric Dentistry*. 2016;17(4):245–250. doi: 10.1007/s40368-016-0235-y.
55. Sönmez H, Yıldırım G, Bezgin T. Putative factors associated with molar incisor hypomineralization: An epidemiological study. *European Archives of Paediatric Dentistry*. 2013;14(6):375–380. doi: 10.1007/s40368-013-0012-0
56. Tourino LF, Corrêa-Faria P, Ferreira RC, et al. Association between molar incisor hypomineralization in schoolchildren and both prenatal and postnatal factors: a population-based study. *PLoS ONE*. 2016;11(6):e0156332-e0156332. doi: 10.1371/journal.pone.0156332
57. Garot E, Manton D, Rouas P. Peripartum events and molar-incisor hypomineralisation (MIH) amongst young patients in southwest France. *European archives of paediatric dentistry : official journal of the European Academy of Paediatric Dentistry*. 2016;17(4), 245–250. <https://doi.org/10.1007/s40368-016-0235-y>
58. Rai A, Singh A, Menon I, et al. Molar incisor hypomineralization: prevalence and risk factors among 7–9 years old school children in Muradnagar, Ghaziabad. *The Open Dentistry Journal*. 2018;12(1):714–722. doi: 10.2174/1745017901814010714
59. Giuca MR, Cappè M, Carli E, et al. Investigation of clinical characteristics and etiological factors in children with molar incisor hypomineralization. *International Journal of Dentistry*. 2018;2018(3), 7584736. doi: 10.1155/2018/7584736
60. Teixeira RJPB, Andrade NS, Queiroz LCC, et al. Exploring the association between genetic and environmental factors and molar incisor hypomineralization: Evidence from a twin study. *International Journal of Paediatric Dentistry*. 2018;28(2):198–206. doi: 10.1111/ipd.12327
61. Mejía JD, Restrepo M, González S, et al. Molar incisor hypomineralization in Colombia: prevalence, severity and associated risk factors. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2019;43(3):185–189. doi: 10.17796/1053-4625-43.3.7

62. Elzein R, Chouery E, Abdel-Sater F, et al. Molar-incisor hypomineralization in Lebanon: Association with prenatal, natal and postnatal factors. *European Archives of Paediatric Dentistry*. 2020;22(2):283–290. doi: 10.1007/s40368-020-00555-5
63. Lima LRS, Pereira AS, de Moura MS, et al. Pre-term birth and asthma is associated with hypomineralized second primary molars in pre-schoolers: A population-based study. *International Journal of Paediatric Dentistry*. 2020;30(2):193–201. doi: 10.1111/ipd.12584
64. Lygidakis NA, Garot E, Somani C, Taylor G. Et al. Best clinical practice guidance for clinicians dealing with children presenting with molar-incisor-hypomineralisation (MIH): an updated European Academy of Paediatric Dentistry policy document. *European archives of paediatric dentistry : official journal of the European Academy of Paediatric Dentistry*. 2022;23(1), 3–21. <https://doi.org/10.1007/s40368-021-00668-5>
65. Vieira AR. On the genetics contribution to molar incisor hypomineralization. *International Journal of Paediatric Dentistry*. 2019;29(1):2–3. doi: 10.1111/ipd.12439
66. Vieira AR, Manton DJ. On the variable clinical presentation of molar incisor hypomineralization. *Caries Research*. 2019;53(4):482–488. doi: 10.1159/000496542