

УНИВЕРЗИТЕТ "СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ" – СКОПЈЕ
СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ

Дарко Поп Ацев

ЗАСТАПЕНОСТ НА ХИПОДОНЦИЈАТА КАЈ
ПОПУЛАЦИЈАТА ВО РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА

-докторска дисертација-

Скопје, 2015

Ментор:

Проф. д-р Јулијана Ѓоргова dr. sci

Стоматолошки факултет - Скопје

Членови на рецензентска комисија:

1. Проф. д-р Марија Зужелова dr. sci
Стоматолошки факултет – Скопје

2. Проф. д-р Јулијана Ѓоргова dr. sci
Стоматолошки факултет – Скопје

3. Проф. д-р Лидија Кануркова dr. sci
Стоматолошки факултет – Скопје

4. Проф. д-р Мирјана Поповска dr. sci
Стоматолошки факултет – Скопје

5. Проф. д-р Марија Стевановиќ dr. sci
Стоматолошки факултет – Скопје

БЛАГОДАРНОСТ

Чувствувам должност и задоволство да изразам голема почит и искрена благодарност на мојот ментор проф. д-р Јулијана Ѓоргова за несебичната поддршка, стручните совети и посебниот ангажман во реализацијата на овој труд.

Со посебна почит и изразувам благодарност на рецензентската комисија за стручниот и професионален однос како и за добронамерните забелешки при прегледот на дисертацијата.

Голема благодарност и должам на проф. д-р Дијана Плашевска и вработените во Истражувачкиот центар за генетско инженерство и биотехнологија „Георги Д. Ефремов“ при Македонската академија на науките и уметностите за несебичната помош за реализацијата на оваа дисертација.

Неизмерна благодарност до моето семејството за целокупната поддршка која ми ја даде во изминативе години.

Дарко Поп Ацев

СОДРЖИНА

ИЗВАДОК	1
ABSTRACT	2
ВОВЕД	3
ЛИТЕРАТУРЕН ПРЕГЛЕД	10
ЦЕЛИ НА ИСПИТУВАЊЕТО	18
МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ	19
РЕЗУЛТАТИ	28
ДИСКУСИЈА	57
ЗАКЛУЧОЦИ	83
ЛИТЕРАТУРА	85
ЛИСТА НА КРАТЕНКИ	104
ПРИЛОЗИ	106

ИЗВАДОК:

Хиподонција е состојба каде што на пациентот му недостасуваат еден или повеќе заби поради непостоење зачеток на истите. Таа не само што претставува естетски, туку и функционален недостаток.

Инциденцата на заби што недостасуваат значително варира во зависност од етиолошките фактори кои влијаат на агенезата, како и од дентицијата, полот, расата и географската распределба. Најчесто се забележува хиподонција на забите кои последни се развиваат во дадената класа (латерален инцизив, втор премолар, трет молар).

Целта на оваа студија е да се пресмета преваленцата на хиподонцијата во перманентната дентиција на територијата на Република Македонија и преку преглед на литературата да ја споредиме каква е истата во однос на останатите држави. Исто така ќе провериме дали постои мутација на WNT10A генот кај пациенти кои имаат конгенитално отсуство на заби.

За таа цел направена е ретроспективна, напречна студија, каде што беа прегледани историјата на пациентите и ортопантомографскиот статус. Во неа беа вклучени 8160 пациенти (3671 машки и 4489 женски) на возраст 8 – 18 години. Кај оние пациенти кај кои беше констатирана агенеза на еден или повеќе заби истата беше евидентирана на кој или кои заби се однесува. Третите молари не беа вклучени во испитувањето.

Податоците кои беа добиени беа обработени со програмата за статистичка обработка на податоци, Statistica 7.0.

Преваленцата на хиподонција кај популацијата во Република Македонија изнесува 7,52%. Заб кој најчесто недостасува кај пациентите со хиподонција е мандибуларниот втор премолар, следен од максиларниот латерален инцизив. Хиподонцијата преодминира кај женскиот пол, како и кај пациентите од албанската во однос на македонската етничка заедница. И во двата случаи добиена е разлика која е сигнификантна.

Од десетте проби кои беа направени кај пациенти со хиподонција, кај четири беше присутна мутација на WNT10A-генот. Со ова се потврдува улогата на овој ген како можен етиолошки фактор за агенеза на заб/и.

Клучни зборови: хиподонција, преваленца, агенеза на заби, мутација, WNT10A

ABSTRACT:

Hypodontia is a condition at which the patient is missing one or more teeth, due to their failure to develop. Missing teeth are one of the most common developmental anomalies. This condition is an aesthetic as well as functional deficiency.

The prevalence of missing teeth depends on the ethiological factors, gender, race, geographic and demographic distribution. Most common congenital tooth absence is affecting the teeth that are last developed in each group (lateral incisors, second premolars, third molars).

The aim of this study was to assess the prevalence and pattern of congenital missing teeth in permanent dentition among the population of Republic of Macedonia and through a review of the literature to compare it with other countries and regions in the world. Also one part of the study was to verify if there is a mutation on WNT10A gene among patients with tooth agenesis.

Though a retrospective, cross-sectional study was made. We reviewed panoramic radiographs of 8160 orthodontic patients (3671 men and 4489 women), aged 8-18 years old. Third molars were excluded from the study. The data were analyzed using a chi-square test with Statistica 7.0 program.

The prevalence of hypodontia was 7,52%. The difference between genders was with high significance ($p=0,0009$). The difference among two ethnic groups, Macedonian and Albanian, was statistically significant, with predomination in Albanians ($p=0,0266$).

The most common missing tooth was mandibular second premolar, followed by maxillary lateral incisor.

From ten probands that were made among patients with hypodontia, in four of them mutation of WNT10A gene was present. This confirms the role of the WNT10A gene in dentofacial development, as a possible factor for tooth agenesis.

Keywords: hypodontia, prevalence, tooth agenesis, mutation, WNT10A

ВОВЕД:

Развојот на индивидуата од оплодена јајце клетка до возрастна единка е строго регулиран и координиран процес на органогенеза, морфогенеза и диференцијација. Отстапување од нормалниот развоен процес може да доведе до аномалии во структурата или функцијата. Овие отстапувања ако се присутни за време на раѓањето се наречени вродени аномалии. Структурните, односно анатомските промени и малформации кои се присутни кај новороденчето, како резултат на абнормален пренатален развој уште се нарекуваат и конгенитални аномалии ^{1 2}.

Што се однесува до забите, развојот и диференцијацијата продолжува и по раѓањето. Поради тоа, покрај конгениталните можни се и низа други развојни аномалии кои настануваат по раѓањето.

Дисморфичните промени може да предизвикаат само естетски проблем и тогаш тие се сметаат за полесни форми на аномалии. Додека, кога покрај естетскиот дефект аномалијата претставува и функционален проблем, тогаш станува збор за потешка форма на аномалија ². Полесните форми на аномалии се почести, со застапеност од 15% ³, додека потешките се поретки со застапеност од 1-2% кај новороденчињата ^{1 3 4}. Присуството на повеќе полесни форми на аномалии го зголемува ризикот за присуство на една или повеќе потешки форми. Присуство на повеќе аномалии кај иста особа се нарекува синдром.

Главна цел на ортодонцијата како гранка на стоматологијата е да обезбеди складност помеѓу вилиците и забите и на тој начин овозможи еден хармоничен изглед во орофацијалната регија. Секое нарушување на овој сооднос доведува и до нарушување во естетиката и функцијата на дентогнатиот систем.

Една од многуте причини кои доведуваат до нарушување на оваа рамнотежа е и агенезата на забите. Агенеза на забите претставува состојба каде што на пациентот му недостасуваат еден или повеќе заби поради непостоење на зачеток на истите ⁵.

Постојат повеќе синоними кои се употребуваат за да опише состојба на отсуство на заб во усната празнина. Како такви најчесто може да ги сретнеме агенеза на заб, аплазија на заб, конгенитално отсуство на заб или пак терминот хиподонција, кој се користи како

универзален поим за отсуство на заб во усната празнина и како состојба кога се отсутни до шест заба (не вклучувајќи ги притоа третите молари).

Дентогенезата претставува сложен процес при кој доаѓа до формирање на забните зачетоци, а понатаму и на забите во целост. Овој процес е резултат од интеракцијата на ембрионалните клетки уште за време на интраутериниот период. Забниот зачеток претставува збир на клетки од кои подоцна се формираат забните структури. Тој е составен од три дела: емајлов орган, забна папила и забна ќесичка. Клетките од кои е изграден забниот зачеток се клетки од ектодермот на првиот брахијален лак и ектомезенхимот од невралната цевка ^{6 7}. Од ектодермалните клетки, кои се во склоп на емајловиот орган, се формираат амелобластите кои понатаму го создаваат емајлот на забот, додека од ектомезенхималните се формираат одонтбластите кои имаат улога во формирањето на дентинот на забот,. Исто така од овие мезенхимални клетки се формираат и забната пулпа и цементот на забот ⁸.

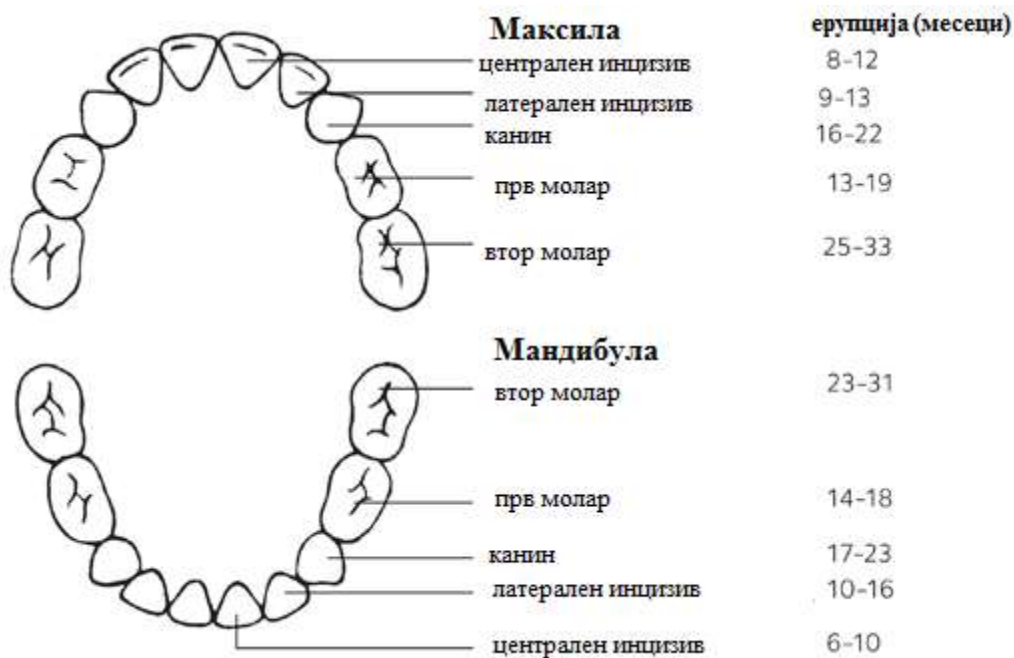
Денталните лаци се формираат паралелно со формирањето на усната празнина од фронтонезалниот продолжеток и максиларниот и мандибуларниот продолжеток од првиот брахијален лак. Кај луѓето, од шестата до седмата гестациска недела доаѓа до спојување на фронтонезалниот продолжеток и максиларните продолжетоци ⁴. Меѓутоа првите знаци за позицијата на идните забни структури, односно задебелувањата на епителиумот кој ја формира денталната ламина, се видливи дури и пред тоа ⁹.

Аналогно на развојот на другите ектодермални органи, така и развојот на забите започнува кога епителијални плакоди започнуваат да се формираат на денталната ламина ^{10 11}. Формирањето на плакодите е придружено со кондензација на мезенхималните клетки кои се наоѓаат под епителот ¹². Овој процес на формирањето на епителните дентални плакоди е регулиран од експресијата на неколку гени како што се *Msx2*, *Lef2*, *Shh*, *Bmp2*, *Fgf8*, *Fgf20*, *Wnt10a*, *Wnt10b* и *Edar* ¹³.

Кај луѓето, формирањето на плакодите на млечните заби настанува во седмата гестациска недела ⁹. Формирањето пак на перманентните заби настанува од лингвалниот продолжеток на денталната ламина која е поврзана за емајловиот орган од млечниот заб ¹⁴ ¹⁵. Според Lockett, развитокот на перманентниот заб обично станува забележлив откако неговиот претходник, односно млечниот заб достигнал стадиум на своно, т.е се наоѓа во фаза на терминална диференцијација на одонтбластите и амелобластите ¹⁴.

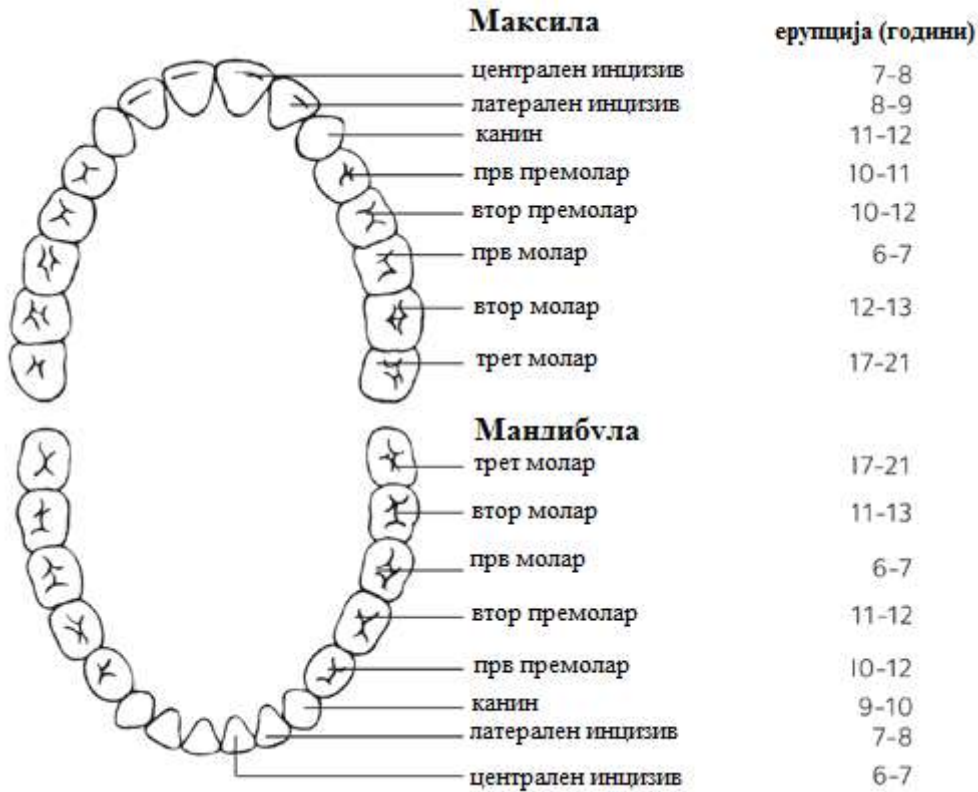
Иницијацијата на одонтогенезата за различните групи, односно класи на заби (инцизиви, канини, премолар и молари) настанува во различен временски период. Аналогно на различниот период на иницијација, односно формирањето на забниот зачеток и минерализацијата на забните структури и ерупцијата на различните класи на заби ќе се одвива во различен период.

Според American Dental Association млечните заби еруптираат во период од 6-33 месеци, започнувајќи со долните централни инцизиви, а завршувајќи со горните втори млечни молари (Слика 1).



Слика 1. Време на ерупција на млечните заби

Што се однесува до перманентната дентиција ерупцијата започнува на 6-годишна возраст со ерупција на првите трајни молари, следени со долните централни инцизиви, а завршува со ерупцијата на третите молари чиј период на ерупција е доста варијабилен. Но се смета дека во просек третите молари еруптираат во период од 17-21 година (Слика 2).



Слика 2. Време на ерупција на перманентни заби

Секако, овие периоди треба секогаш да се земат со резерва бидејќи денталниот развој кај секој е индивидуален и не секогаш корелира со хронолошката возраст (*dentitio tarda et praesox*).

Дентогенезата се одвива низ фази на иницијација, морфогенеза, диференцијација и ерупција. За време на овие стадиуми постојат многубројни епителијално-мезенхимални интеракции кои се случуваат помеѓу овие клетки и ткива кои ја детерминираат дентогенезата. Неправилната интеракција помеѓу овие процеси може да доведе до агенеза на забот како и низа други развојни аномалии на забните структури.

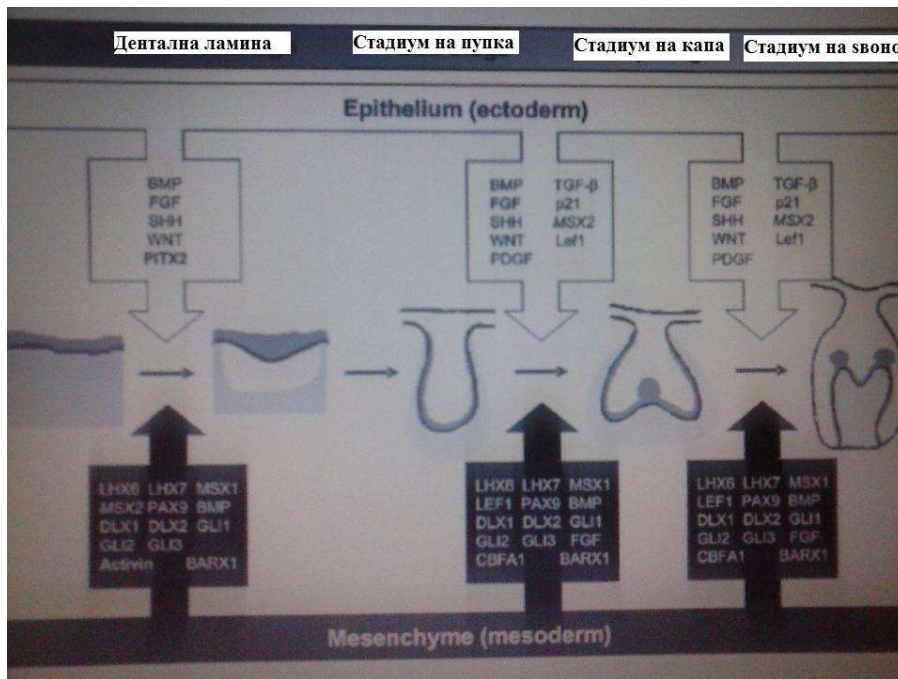
Молекуларните студии направени врз глупци укажуваат дека овие интеракции кои се одвиваат за време на развојот на денталниот зачеток се со посредство на хормонот за раст^{13 16}. Развојниот процес од иницијацијата до ерупцијата е детерминиран од низа секвенцијални сигнални патишта. Во овој процес се вклучени сите важни сигнални патишта, како што се TGF β , FGF, Shh и Wnt како и Eda, Notch, и EGF¹⁷. Испитувањата

направени на глумци покажуваат дека овие сигнални патишта имаат улога за време на критичните моменти од денталниот развој.

Дејствата на сигналните патишта се хиерархиски, интерактивни и повторливи. Често дејството на еден сигнален пат повлекува дејство на друг или пак истото го спречува. Ова се прави се со цел да се лимитира степенот на одговор на клетките и ткивата ¹⁷.

Во развојниот пат на забите, како и сите други ткива и органи, голема улога имаат и транскрипционите фактори. Тоа се интрацелуларни протеини кои вршат поврзување на DNA и ја регулираат експресијата на гените. Тие најчесто се составени од еден или повеќе протеински структури кои се врзуваат за специфичните за нив структурни секвенци кои се наоѓаат на DNA или пак за други протеински структури кои се неопходни за активација на транскрипцијата. DNA-поврзувачките секвенци се специфични, со што вршат класификација на различните транскрипциони фактори.

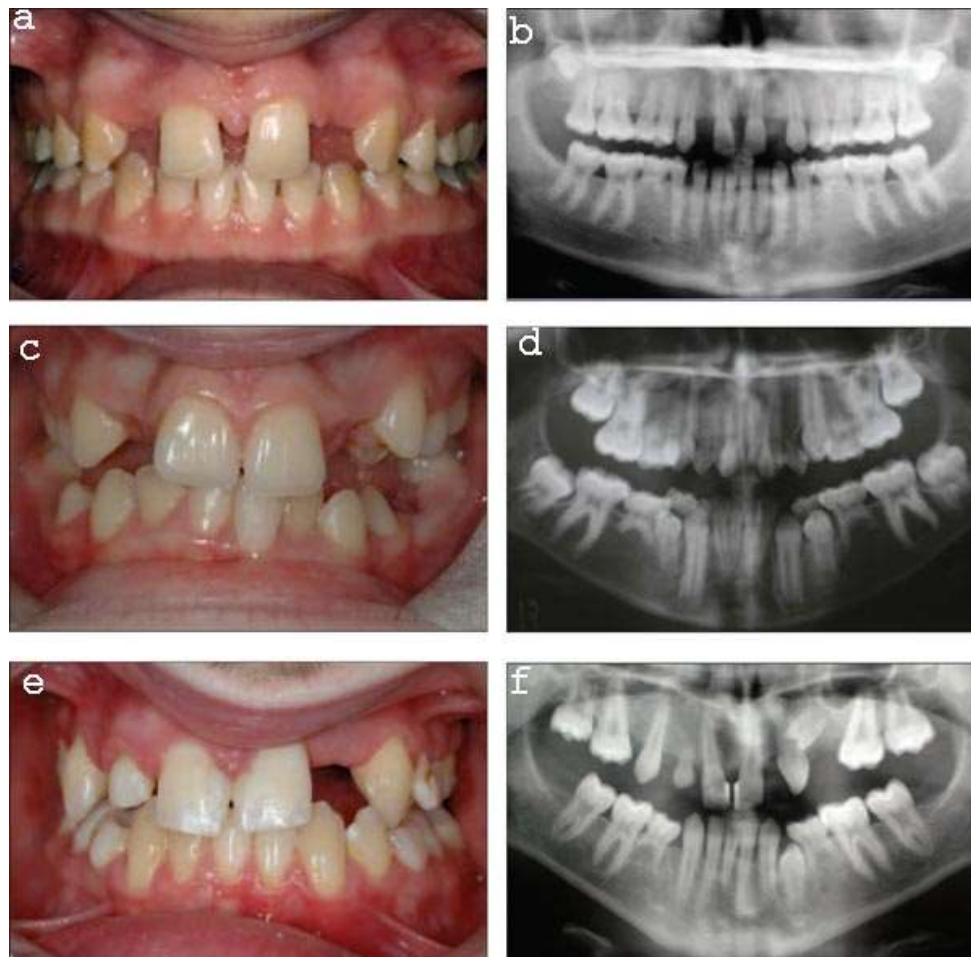
Експресијата на специфичните транскрипциони фактори за време на различни стадиуми на денталниот развој е неопходен за активација на сигналните патишта. (Слика 3).



Слика 3. Улогата на транскрипциските фактори и сигналните патишта за време на одонтогенезата

Млечните заби почнуваат да се формираат помеѓу шестата и осмата гестациска недела, додека перманентните заби околу дваесеттата ¹⁸. Доколку не започне формирањето на забните зачетоци во овој период, тие понатаму нема воопшто да се формираат, што би резултирало со конгенитално отсуство на забот или забите, односно хиподонција.

Хиподонција опишува ситуација каде што на пациентот му недостасуваат до 6 заби, не сметајќи ги тука третите молари. Доколку на пациентот му недостасуваат повеќе од 6 заби, не вклучувајќи ги третите молари, станува збор за олигодонција. Додека ако не постои зачеток на ниеден заб во устата на пациентот тогаш оваа состојба е наречена анодонција ^{19 20} (Слика 4 и 5).



Слика 4. а) и б) хиподонција на 12, 22, 35, 45

с) и д) хиподонција на 15, 14, 24, 25, 35, 45

е) и ф) олигодонција на 15, 14, 12, 22, 25, 35, 31, 44, 45

(Превземено од <http://www.nature.com/bdj/journal/v203/n4/images/bdj.2007.732-f1.jpg>)



Слика 5. Анодонција. (Превземено од <https://classconnection.s3.amazonaws.com/836/flashcards/489836/png/untitled1.png>)

Некои автори хиподонцијата ја разграничуваат како лесна, умерена и тешка. При тоа лесна форма опфаќа хиподонција на 1-2 заби, умерена од 3-5 додека кај тешката форма на хиподонција има отсуство на 6 и повеќе заби ^{21 22 23 24}.

Конгениталното отсуство на забите може да се сретне како изолирана појава (несиндромска) или пак како пропратен симптом на некое синдромско заболување (синдромска хиподонција). Несиндромската хиподонција пак од своја страна може да биде фамилијарна или спорадична. Спорадичната хиподонција е кога таа е изолирана само кај еден член од семејство, додека за фамилијарна се смета кога таа е присутна кај повеќе членови од едно семејство ²⁵. Фамилијарната поврзаност на хиподонцијата укажува на улогата која ја има наследниот фактор кај оваа аномалија.

Синдромската хиподонција покажува дека дентогенезата и развојот на некои органи е под контрола на исти молекуларни механизми. Хиподонцијата може да се сретне кај повеќе од 60 синдромски состојби (ектодермална дисплазија, Pierre-Robin-ов синдром, Van Der Woude-ов синдром, Crouzon-ов синдром, Schöpf-Schulz-Passarge-от синдром, онихо-одонтодермалната дисплазија, орофацијалниот дигитален синдром и Down-ов синдром) ^{19 26 27}.

ЛИТЕРАТУРЕН ПРЕГЛЕД:

Хиподонцијата претставува најчеста конгенитална дентофацијална аномалија^{28 29}. Таа не само што претставува естетски, туку и функционален недостаток^{31 32 33 34}. Пациентите со хиподонција на перманентните заби можат да имаат отежната мастикаторна функција, како и неправилен изговор. Дополнително може да биде пратена со други состојби, како што се задоцнета ерупција на заби, абнормалности во формата и големината на забите, заробени млечни заби, ектопија на канини, хипоплазија на емајл или тауродонтизам^{35 36 37 38 39}. Според Krezsi и сор. агенезата на перманентните заби има негативно влијание на сагиталниот развој на вилицата, како и на зголемениот вертикален преклоп⁴⁰. Недоволниот развој на максилата во асоцијација со хиподонција го потврдува и Tavaјоhi-Kermani и сор. во неговата студија, каде се вршени дводимензионални мерења на максилата⁴¹. Агенезата на перманентните заби доведува до намалување на предната лицева висина и максиларен ретрогнатизам^{42 43 44 45}.

Микродонција, или намалување на забната коронка може да се сретне кај пациенти со агенеза на заби. Од испитувањата добиена е позитивна корелација помеѓу бројот на забите кои недостасуваат и застапеноста на микродонцијата^{46 47 48 49}. Покрај намалениот размер во мезио-дистален правец, намалена е и лабио-лингвалната големина на забот^{48 50}. Микродонцијата била забележана и кај здрави роднини на пациенти со потешки форми на агенеза на заби⁵¹. Заби кои најчесто се микродонтични се наоѓаат во anteriорниот сегмент^{48 49} (Слика 6).



Слика 6. Агенеза на максиларен латерален инцизив со микродонција (атипична форма) на контралатералниот инцизив. (Превземено од <http://egloos.zum.com/q8imcs/v/10726756>)

Покрај присуството на микродонтични заби, кај пациенти со агенеза на заби се среќаваат и промени во формата на останатите заби. Најчесто се забележува промена на формата на максиларниот латерален инцизив кога постои агенеза на контралатералниот, или пак постои агенеза на заб кај некој друг член од семејството^{52 53 54 55 56}. Промени може да се сретнат и во намалување на бројот на туберите кај премоларите и моларите или пак постоење на конична форма на канините^{48 57 58}.

Поедини автори во своите студии забележале задоцнета ерупција на дел од останатите заби кај пациенти со агенеза на заби^{48 59 60}.

Агенезата на забите може да биде пратена и со аномалии на корените на останатите заби, како што се заби со мал, односно краток корен или пак тауродонтизам. Ова го докажуваат и испитувањата во поедини студии кои покажуваат поголема застапеност на овие аномалии кај пациентите кај кои постои агенеза на некој заб^{48 52 61 62 63}.

Ектопичната положба на дадени заби во денталниот лак исто така е асоцирана со агенезата на забите. Преваленцата на ектопичните заби во општата популација се движи од 4-7,8%^{64 65 66}. Преваленцата пак, на максиларните ектопични канини изнесува околу 2%⁶⁷. Becker и сор. укажуваат дека ризикот за палатинална поставеност на максиларните канини е шест пати повисока во асоцијација со постоење на друга аномалија на соседниот латералниот инцизив (агенеза на заб, микродонција, промена во обликот на забот)^{68 69}. Постоење на поврзаност помеѓу овие аномалии е забележана и кај членови од исто семејство⁷⁰. Врз основа на овие податоци, палатиналната поставеност на максиларниот канин е последица на локални етиолошки фактори кои влијаат врз латералниот инцизив, чиј корен има улога на водач на канинот при неговата ерупција

Палатиналната поставеност на максиларните канини е четири пати почеста кај оние испитаници кај кои постои агенеза на вториот премолар^{39 66}. Истата има позитивна фамилијарна анамнеза кај пациенти со агенеза на инцизиви, премолари и трети молари^{71 72}.

Според и Resk сор. и Camilleri кај половина од пациентите со транспозиција на максиларните канини и првите премолари е присутна хиподонција^{73 74}.

Некои автори укажуваат на поврзаноста на емајловата хипоплазија кај пациентите со агенеза на заби^{39 75}. Емајловата хипоплазија исто така е опишана и како фенотипска особина кај фамилии кај кои постои рецесивно наследување на хиподонцијата³⁸.

Поврзаноста на сите овие аномалии со агенезата на забите укажува на заеднички дефект на примарно ниво.

Недостаток на предните заби или агенеза на повеќе од два таба во ист квадрант претставува индикација за ортодонтски третман^{76 77 78 79}. Исто така хиподонцијата е тесно поврзана со малоклузијата II класа 2 одделение според Angle⁸⁰. Оттука, клиничкиот лекар често се среќава со оваа проблематика, како и со предизвикот за нејзин третман. Испитувањето на преваленцата на хиподонцијата е од значајна улога за да се види нејзината застапеност кај населението. Поради високата застапеност на оваа аномалија би се превзеле соодветни мерки како за раната дијагноза така и за планот на третман на истата³². Со тоа би се спречиле и компликациите кои се јавуваат како последица од хиподонцијата, како што се малоклузии и недоволен развој на алвеоларната коска^{79 81 82}.

Во светот, правени се епидемиолошки студии со цел да се утврди колкава е преваленцата на оваа аномалија за дадена држава, град или пак регион. Тоа се најчесто ретроспективни радиографски студии. Литературниот преглед на овие студии укажува на различната застапеност кај различни популации. Според Larmour преваленцата на хиподонцијата (не вклучувајќи ги третите молари) во перманентната дентиција кај различни популации изнесува од 2,6% - 11,3%⁸³.

Од овие резултати се издвојува само студијата направена кај Тајландската популација која покажува застапеност на хиподонција дури од 26,1%⁸⁴.

Најчесто се забележува хиподонција на забите кои последни се развиваат во дадената класа (латерален инцизив, втор премолар, трет молар)⁸⁵. Така, на пример поради честата агенеза на третите молари, во поновите епидемиолошки студии тие не се сметаат како хиподонтски, туку нивното отсуство се смета за нормална појава (9-37%)⁸⁶. Според Matalova и сор. кај 20-30% од популацијата постои хиподонција на барем еден трет молар⁸⁷.

Harris и сор. и Bailitt и сор. сметаат дека доколку постои присуство на конгенитално отсутен трет молар, можноста за хиподонција на друг заб е 13 пати поголема^{88 89}.

Ако не се сметаат третите молари, дури 85% од сите афектирани заби отпаѓаат на мандибуларни втори премолари и максиларните латерални инцизиви⁷⁸. Овој процент е уште поголем кај полесните форми на агенеза на заби.

Олигодонцијата и анодонцијата претставуваат ретка појава и најчесто се среќаваат во склоп на некој синдром, а поретко како изолирана аномалија. Преваленцата на олигодонцијата обично варира од 0,08-0,16% со преминација кај женската популација во однос 3:2⁹⁰. Анодонцијата како исклучително ретка појава може да се сретне во склоп на состојбата позната како хипохидротична ектодермална дисплазија.

Застапеноста на агенезата на забите варира во зависност од полот, расата, географската и демографска распределба како и од етничката припадност^{29 78 79}. Еволутивните промени, исто така можат да влијаат врз различната застапеност. Така некои истражувачи потенцираат дека хиподонцијата има растечка стапка во текот на времето^{29 79 91}, додека други во своите студии не го потврдуваат тоа^{78 81 92}.

Агенезата може да биде застапена како во трајната, така и во млечната дентиција. Во млечната дентиција преваленцата на отсутни заби е значително помала (0,08-1,55%)⁹³. Студиите укажуваат дека таа е највисока во Јапонија со 2,4%⁹⁴, а најниска во Велика Британија со 0,3%⁹⁵. Постои корелација помеѓу агенезата на млечниот заб со неговиот траен заменик. Во најголем број од случаите агенезата на млечните заби е пратена со агенеза на нивните трајни заменици^{93 96}. Најголема разлика во соодносот помеѓу хиподонцијата во перманентната и млечната дентиција е најдена кај популацијата во Исланд и Шведска, каде преваленцата на хиподонција на перманентните заби е дури 16 односно 19 пати поголема отколку кај млечните. Најмала разлика помеѓу преваленцата на перманентните и млечните заби е најдена кај Јапонската популација каде соодносот изнесува 3:1³². Овој резултат дека преваленцата на перманентните заби е поголема од онаа на млечните во една популација не го потврдила студијата направена во Саудиска Арабија, каде преваленцата на хиподонција во млечната и перманентната дентиција имаат сооднос 1:1³². Во однос на полот таа е застапена во сооднос 1:1, а најчест заб кој отсуствува е горниот латерален инцизив^{97 98}. Според Daugaard-Jensen и соp. и Whittington и Durward, млечните латерални инцизиви се афектирани во 50% од случаите со хиподонција кај млечната дентиција. Заедно на млечните максиларните латерални инцизиви и мандибуларни инцизиви им отпаѓаат дури 90% од случаите^{93 99}.

Со зголемувањето на вкупниот број на заби кои недостасуваат, преваленцата на агенезата на перманентните заби значително опаѓа. Така, при агенеза на повеќе од два забa (не вклучувајќи ги притоа третите молари) преваленцата меѓу населението изнесува ~1%. Додека ако постои агенеза на повеќе од шест заби тој процент се намалува од 0,1-0,3%⁷⁸. Во млечната дентиција дистрибуцијата е слична, при што во најголем број случаи недостасува само еден заб⁹⁹.

Истражувањата кои се правени генерално не покажуваат разлика во фреквенцијата на забите кои недостасуваат помеѓу левата и десната страна. Исто така кај перманентните заби не постои значајна разлика во однос на застапеноста во максилата и мандибулата¹⁰⁰, меѓутоа постои разлика за агенезата на поедини заби во двете вилици. Кај млечната дентиција агенезата е почеста во максилата, најмногу поради отсуство на горниот латерален инцизив⁹⁹.

Развојот на дентицијата, како на млечната така и на перманентната, е регулиран од сложени процеси на интеракција помеѓу клетки и ткива, како и сложена мрежа на гени чии сигнални патишта се исти за развојот и на другите ектодермални структури¹⁰¹.

Комплексноста на овие процеси го прави денталниот развој ранлив на различни генетски и надворешни фактори. Овие фактори влијаат на бројот, ерупцијата и структурата на забите¹⁰².

Причината за отсуство на одредени заби останува нејасна, но се верува дека оваа состојба е поврзана како со генетските, така и со факторите од околината, кои влијаат за време на денталниот развој. Често хиподонцијата е поврзана со возраста на мајката, системски заболувања кај мајката како што е дијабетесот, ниската тежина на новороденчето¹⁰³ или инфекција со вирусот на рubeола во текот на ембрионалниот период¹⁰⁴. Од другите фактори од околината кои можат да бидат причина за конгенитално отсуство на заби се и траума во денталните лаци за време на одонтогенезата, експозиција на некои лекови (dioxin, бифеноли), радијација, хемотерапија и алергија^{25 105 106 107 108 109 110 111 112}.

Развојот на забите е иреверзибилно афектиран при хемотерапија и радијација при што тежината на развојната аномалија директно зависи од дозата, односно времето на експозиција^{25 113}.

Влијанието на експозицијата на одредени лекови како може да биде причинител за агенеза на заби е потврдена и експериментално кај стаорци и резус мајмуни^{114 115 116}.

Thalidomide-от (Nphthaloylglutamimide) е потврден како можна причина за конгенитално отсуство на заби кај деца чии мајки го користеле за време на бременоста^{117 118 119}.

Кјаег и сор. го опишуваат влијанието на инервацијата врз тврдите и меките ткива и поврзаноста на инервацијата со присуството на хиподонција. Тој укажува дека хиподонцијата најчесто ги афектира оние делови од вилицата кои последни добиваат инервација^{120 121 122}.

Поедини автори во своите студии опишуваат и поврзаност на микродонцијата со ниската родилна тежина на новороденчето, што само ја потврдува улогата на надворешните фактори врз дентогенезата^{103 123 124}.

Пушењето на мајката исто така е може да биде ризик фактор. Иако влијанието е мало, според Heikkinen сепак претставува сигнификантен фактор за агенезата на забите кај новороденчето¹²⁵.

Агенезата на забите често е наследна, а исто така како што веќе споменавме може да биде поврзана и со некои генетски нарушувања, како што се ектодермалната дисплазија и Дауновиот синдром, или пак да биде последица на некое хормонално пореметување (хипопаратироидизам).

Antonarakis во неговата студија пресметал дека кај 32,9% од испитаниците со Pierre-Robins-ов синдром е присутна хиподонција, а најчесто биле афектирани вторите мандибуларни премолари¹²⁶. Додека пак Andersson во својата студија дошол до резултат дури до 42% застапеност на хиподонција кај пациентите со Pierre-Robins-ов синдром¹²⁷. Според Sekerci кај 26% од пациентите со Даунов синдром е присутна хиподонција¹²⁸, а според Sugi и сор. овој процент изнесува 56%, при тоа не вклучувајќи ги третите молари, додека ако се сметаат и третите молари овој процент достигнува дури до 92%. Заби кои најчесто недостасуваат се третите молари, следени од максиларните латерални инцизиви и мандибуларните втори премолари. Хиподонцијата кај пациентите со Даунов синдром преобладава кај испитаничките од женски пол¹²⁹.

Хиподонцијата е најчеста пропратна аномалија кај луѓето со расцеп на усната и непцето. Заб кој најчесто недостасува кај овие пациенти е максиларниот латерален

инцизив, следен од максиларниот втор премолар^{130 131 132 133 134}. Според Arte преваленцата расте пропорционално со тежината на аномалијата (10% – 68%)⁵². Според тоа хиподонцијата е најзастапена кај пациентите со билатерален расцеп на усна и непце, а најмалку кај оние кои имаат само расцеп на усна. Меѓутоа агенеза на забите кај овие пациенти може да настане и во друга регија на усната празнина, не само во пределот на расцепот. Агенезата во тие регии е почеста појава отколку агенезата генерално во целата популација, што укажува на заедничка етиологија¹³⁵.

Ресина и сор. укажува на поврзаноста на хиподонцијата со сколиозата. Во неговото испитување хиподонција е најдена кај 10% од децата со сколиоза на рбетниот столб, додека кај оние без сколиоза била застапена само со 0,8%¹³⁶.

Многу студии го потврдуваат генетскиот наследен фактор кај хиподонцијата. Дека наследниот фактор преминара над факторите од околината укажуваат и истражувањата направени на близнаци и членови на иста фамилија^{137 138 139 140 141 142}.

Со развојот на молекуларната генетика, генетски мутации се идентификувани во бројни синдромски и тешки изолирани форми на конгенитално отсутни заби. Кај овие мутации се забележани различни начини на наследување¹⁴³.

Начинот на наследување на хиподонцијата може да биде автосомно доминантно^{142 144 145 146 147 148 149}, автосомно рецесивно³⁸, X-врзано^{150 151 152}, а постои можност и за полигенски начин на наследување^{55 74 153}. Повеќе гени имаат улога во наследувањето. Мутациите во овие гени предизвикуваат фенотипски промени меѓу кои и агенеза на забите, при што се врши погрешна транскрипцијата на протеините кои имаат улога во дентофацијалниот развој. Не секогаш се врши правилна пенетрација и има точна корелација во однос генотип-фенотипска експресија на овие мутации, што укажува на мултифакториелниот начин на настанување на оваа аномалија¹³⁷.

И покрај големата застапеност, доста малку се знае за генетските дефекти кои се одговорни за оваа аномалија. Најрелевантен доказ за генетската етиологија кај агенезата на забите ни овозможува идентификацијата на генските дефекти, асоцирани со оваа аномалија. Во многу случаи овие податоци се надополнети со резултатите добиени од испитувања кај експериментални животни. Досега генските дефекти беа поврзувани со потешките форми на агенеза на забите, односно олигодонција, како самостојна

малформација (изолирана или несиндромска агенеза) или пак агенеза во склоп на некое синдромско пореметување каде доаѓа до малформации кај повеќе органи и системи.

Досега се вршени испитувања на повеќе гени, чии мутации би можеле да бидат причина за конгениталниот недостаток на забите. Најчесто идентификувани се гените кои се причинители на синдромските и ретките доминантни форми на агенеза на забите, додека гените чии мутации се одговорни за полесните форми, кои се и почести, сеуште во голем дел се непознати. Мутациите на гените MSX1 кој се наоѓа на четвртиот хромозом, PAX9 на 14 хромозом, AXIN2 на 17тиот хромозом, IRF6 на првиот хромозом, WNT10A на вториот хромозом се дел од оние кои се веќе докажани како одговорни за агенеза на забите^{139 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164}.

De Coster и соработниците испитале дека гените MSX1 и PAX9 се инволвирани во фамилијарната наследност на хиподонцијата²⁹. Мутациите на овие гени обично се забележани кај потешките форми на хиподонција. Stockton во својата студија опишува поврзаност помеѓу мутацијата на PAX9-генот и олигодонцијата¹⁶⁵, додека пак Kim поврзаност на мутацијата на MSX1 со олигодонцијата¹⁶⁶. Промени во кератозните структури, расцепи на непце како и агенеза на заби во асоцијација со мутација на MSX1-генот се забележани кај иста фамилија^{167 168}.

Според van den Boogaard присуство на мутации на WNT10A-генот на вториот хромозом, кај пациенти со изолирана хиподонција е доста висок, повеќе од 50%¹⁶⁹. Во своите студии одделно и Li и Song опишуваат поврзаност помеѓу мутацијата на EDA-генот и присуство на изолирана форма на агенеза на заби^{170 171}.

ЦЕЛИ НА ИСПИТУВАЊЕТО:

Големата застапеност на ова конгенитално заболување во светски рамки беа мотив да ја поставиме главната цел на ова истражување:

- Да ја пресметаме преваленцата на хиподонцијата кај популацијата во Република Македонија,
- Да испитамеме дали постои разлика во застапеноста и каква е таа кај припадниците од двете најголеми етнички заедници во Република Македонија, македонската и албанската заедница,
- Да се потврди хипотезата дека најчесто зафатени се забите кои последни се развиваат во дадената класа (инцизиви, премолари, молари) односно, пресметаме кои заби најчесто недостасуваат во забниот низ, нивната застапеност по квадранти, каков е односот на застапеност помеѓу максилата и мандибулата, дали кај пациентите кои имаат хиподонција на два или повеќе заби таа е унилатерална или билатерална,
- Да пресметаме колкав е вкупниот број на заби кои се засегнати во просек кај еден пациент со хиподонција,
- Статистички да ја потврдиме хипотезата дека таа е повеќе застапена кај испитаниците од женскиот во однос на тие од машкиот пол.

Да се потврди хипотезата дека е наследна аномалија преку фамилијарна анамнеза и клинички и ортопантомографски статус на најблиското семејство.

Да се направи генетско испитување дали постои мутација на WNT10A-генот, кај пациентите со хиподонција во Република Македонија.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ НА РАБОТА:

За реализација на поставената цел беа прегледани картоните на пациентите на клиниката по ортодонција при Стоматолошкиот факултет во Скопје, во период од 1998 до 2013 година.

Да би се констатирала или негирала агенеза на забите го користевме ортопантомографскиот статус, како и анамнезата од пациентите. За конгенитално отсутен заб се смета оној кај кој на ортопантомографска слика не се забележува минерализација на неговата коронка, а при тоа не е извршена претходна екстракција на истиот.

Според Nordgarden и сор. калцификацијата на коронките на перманентните заби започнува во третата, а завршува во шестата година¹⁷². Истото го потврдуваат и Arte и Pijnen во својот труд, при што дополнуваат дека минерализацијата на третите молари започнува доста покасно и истата е многу варијабилна¹⁷³. Најчесто првите знаци на минерализација на третите молари се видливи на ортопантомографска слика помеѓу 8 и 10 година, но се случува истите да имаат и уште подоцнежна минерализација (14-18 години)¹⁷⁴. Во студија за хиподонција, Aasheim и Ogaard укажуваат на тоа дека до 12 годишна возраст е завршена минерализацијата на сите трајни заби кај една индивидуа, со исклучок на третите молари⁷⁶. Некогаш се случува минерализацијата на вторите премолари да започне покасно што би довело до погрешно толкување на хиподонцијата.

Видливоста на зачетоците на перманентните заби додека се наоѓаат сеуште во коската е различен и зависи од степенот на минерализација на истите. Степенот на минерализацијата на коронките на забите е индивидуален за секого и кај пациенти со иста хронолошка возраст, тој е различен. Генерално кај машките калцификацијата на забните структури започнува и завршува подоцна во однос на женските.

Според тоа конечната дијагноза за тоа дали еден заб од перманентната дентиција е конгенитално отсутен или не, треба да се донесе по 6 годишна возраст¹⁷⁴. Од ова правило исклучок се третите молари.

Во испитувањето беа вклучени само оние испитаници кои имаат уредна анамнеза и ортопантомографски статус. Пациентите со историја за екстрахирани заби поради траума, кариес или загуба на периодонтално ткиво, беа исклучени од истражувањето. Испитаниците кои се вклучени во ова испитување се на возраст 8 -18 години.

Пациентите беа групирани според:

- I. Етничката припадност:
 - Испитаници од македонската етничка заедница
 - Испитаници од албанската етничка заедница

- II. Полот:
 - Испитаници од машки пол
 - Испитаници од женски пол

- III. Вкупниот број на хиподонтични заби кај еден пациент

- IV. Во која вилица има конгенитално отсуство на заб/заби:
 - Максила
 - Мандибула
 - Максила и мандибула

- V. Застапеност на хиподонција по страни:
 - Десна страна
 - Лева страна
 - Двострано

- VI. Застапеност на хиподонција по квадранти:
 - Прв квадрант – горе десно
 - Втор квадрант – горе лево
 - Трет квадрант – доле лево
 - Четврт квадрант – доле десно

VII. Застапеност на хиподонција по сегменти:

- Антериорен сегмент
- Постериорен сегмент
- Бисегментарна распределба

VIII. Дали хиподонцијата е:

- Унилатерална
- Билатерална

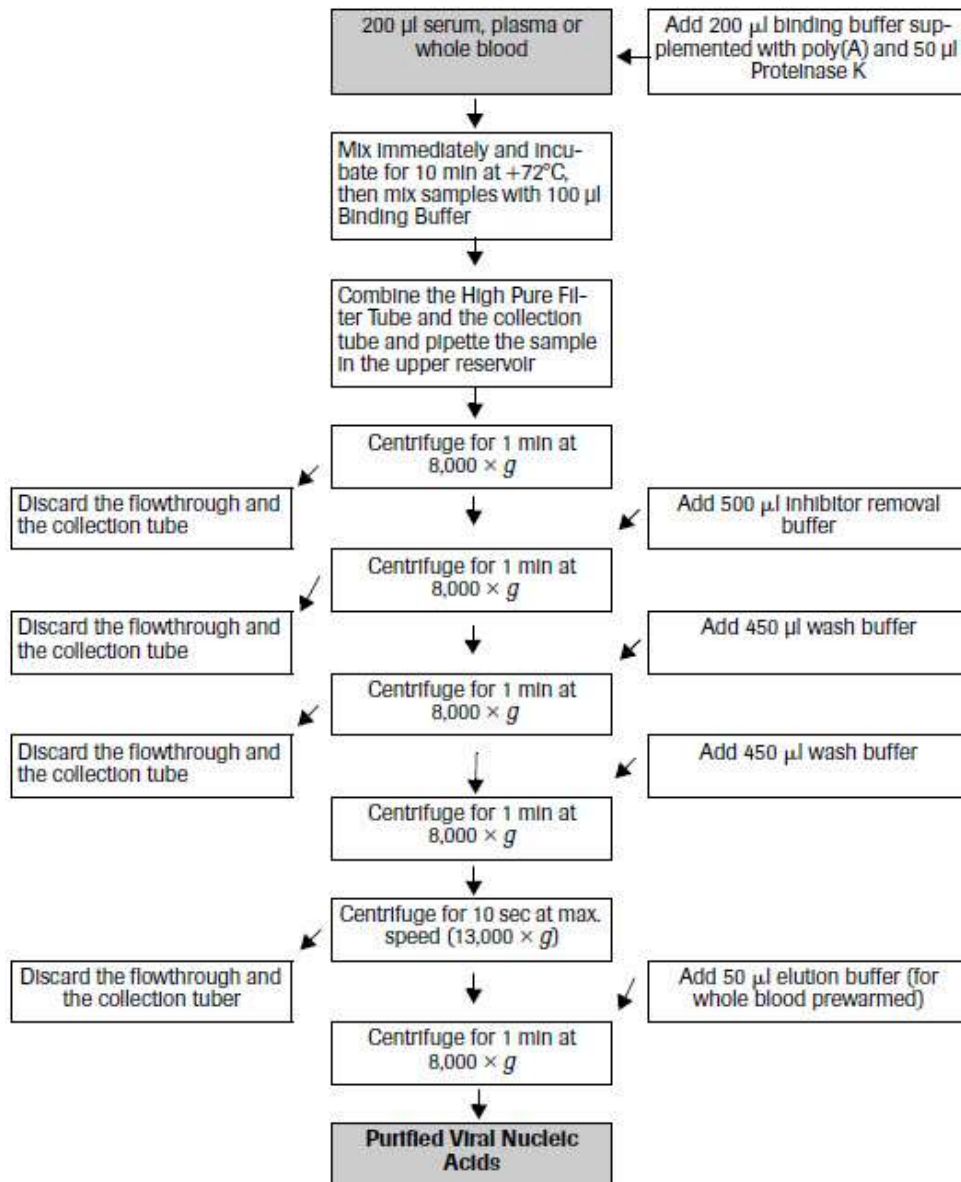
Кај оние пациенти кај кои е констатирана агенеза на еден или повеќе заби истата е евидентирана на кој или кои заби се однесува. Третите молари беа исклучени од ова испитување.

Вториот дел од испитувањето се реализираше во Стоматолошката ординација „Поп Ацеви“ и на катедрата по ортодонција при Стоматолошкиот факултет во Скопје. Кај 25 испитаници каде клинички и ортопантомографски беше констатирана хиподонција земена е фамилијарна анамнеза и се направи клинички и ортопантомографски статус на најблиското семејство, со цел да се утврди можното влијание на наследниот фактор врз оваа аномалија. Во зависност од присуството или отсуството на хиподонција кај останатите членови од семејството, испитаниците беа поделени во две групи, оние со позитивна и негативна фамилијарна анамнеза.

Генетското испитување за можна мутација во WNT10A-генот, кој се наоѓа на вториот хромозом, на подрачјето на Република Македонија, се изврши во Истражувачкиот центар за генетско инженерство и биотехнологија „Георги Д. Ефремов“ при Македонската академија на науките и уметностите. Испитаниците беа информирани и запознаени со целта и начинот на истражувањето, при што е добиена нивна согласност. Земена е детална анамнеза при што испитаниците со суспектен или веќе дијагностициран синдром не беа вклучени во испитувањето. Генетскиот материјал за ова испитување го добивме со помош на букален свраб од оралната лигавица на пациентите со претходно потврдена агенеза на заби. Од букалниот свраб се изврши изолација и секвенционирање на ДНА по Цангерова метода со автоматски генетски анализатор и се испита можната мутација на дадениот ген.

1. Изолација на DNA од брис и omni-swab

Изолацијата на DNA од брис и omni-swab земени од букална слузокожа се спроведува преку стандардна постапка за изолација со кит од Roche (High Pure Viral Nucleic Acid Kit). Постапката за изолација е опишана на Слика 7.



Слика 7. Постапка за изолација на DNA од брис и omni-swab со High Pure Viral Nucleic Acid Kit-Roche

2. PCR-амплификација и секвенционирање на DNA

PCR-методот се базира на серија од инкубациони фази на различни температури. Еден сет од овие фази означува еден PCR-циклус, кој вклучува: денатурација на двоверижна DNA на температура над 90°C; анилирање на 50-65°C, односно сврзување на прајмерите за комплементарната DNA-нишка, и покачување на температурата на 72°C, со што се овозможува екстензија на прајмерите во присуство на термофилна DNA-полимераза и на слободни нуклеотиди, односно синтеза на нови копии на саканата DNA-секвенца. PCR-процесот претставува повторување на ваков циклус што резултира со експоненцијално амплифицирање на секвенцата од интерес. DNA-секвенцата од интерес може да се умножи во неограничен број на копии (Saiki et al., 1998)¹⁷⁵. Преглед на прајмерите е даден во Табела 1.

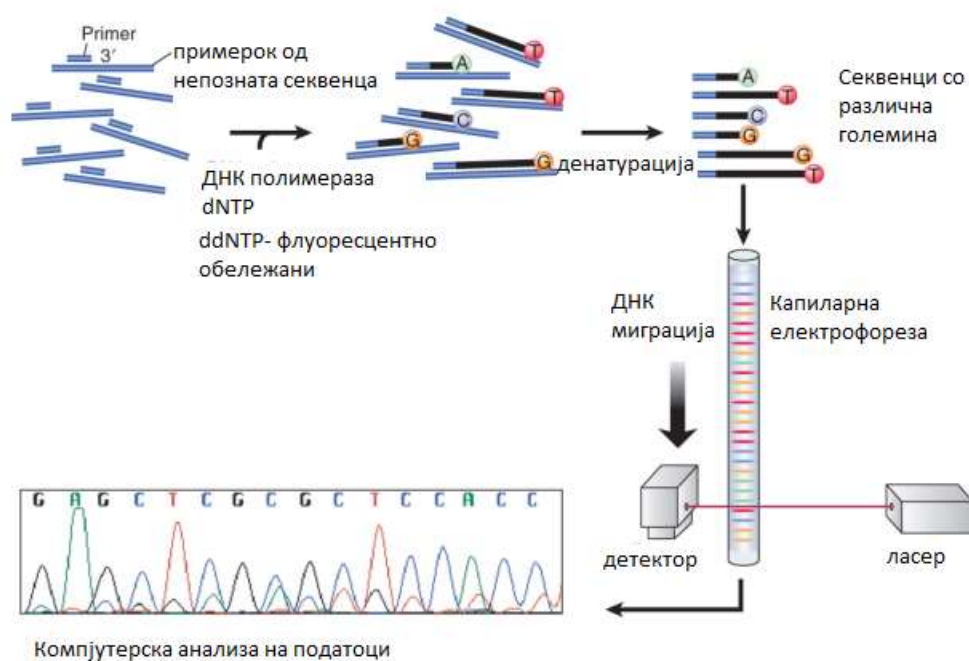
Табела 1. Прајмери за добивање на PCR- продукти

ГЕН	Име	Прајмер	Големина на прајмер	PCR големина
WNT10A	WNT10A_ex1_F	CCC CCT TAC CCT TGA GAG G	19	557
	WNT10A_ex1_R	ATC CTG TCA CCA GTC CAA CC	20	
	WNT10A_ex2_F	CCT TCA GAA GCA GAG GTT GG	20	499
	WNT10A_ex2_R	GTG TGG GGA TGG GAG GAT	18	
	WNT10A_ex3_F	TCT CCT GCA TAC TGG GCT TC	20	579
	WNT10A_ex3_R	GTGTGA CAT GTG GGA GCA AC	20	
	WNT10A_ex4_1_F	CTT CTG ACT GCC TGG TTG TG	20	494
	WNT10A_ex4_1_R	CGC TGC TCT TGT TGC ACA G	19	
	WNT10A_ex4_2_F	CTG CCA GCT CAA GAC GTG	18	606
	WNT10A_ex4_2_R	GGC GAT CAC AGA CCT CAG A	19	

PCR-реакциите беа изведувани во реакциона мешавина со вкупен волумен од 25 μ l, која содржи 1x B2 Buffer, 2.5mM MgCl₂, 200 μ M dNTP, 25pmol/ μ l од соодветните прајмери (реверзен и директен), 1U HOT FIRE Pol DNA-полимераза (Solis Biodyne, Estonia) и 5-8 μ g

DNA. PCR-реакцијата беше изведувана во PCR-апарат (Applied Biosystems 2720) под следните услови: иницијална денатурација на 95°C за 10 минути, при што се активира полимеразата, следена од 33 циклуси на денатурација на 95°C анилирање на 58°C за 45 секунди и елонгација на 72°C за време од 1 минута.

Секвенционирањето на DNA се изведуваше на автоматски ABI PRISM 3500 генетски анализатор (Applied Biosystems) со користење на Big Dye™ Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction Kit (Applied Biosystems). Принципот на автоматско флуоресцентно секвенционирање се базира на Сангеровиот метод на терминирање на инкорпорацијата на нуклеотидниот аналог кој не содржи место за продолжување на елонгацијата (Sanger et al., 1977) ¹⁷⁶. Терминациони места се 2'3'-дидеоксинуклеотид-5'-трифосфати (ddNTPs), кај кои недостасува 3'-ОН групата потребна за DNA-верижната елонгација (Слика 8).



Слика 8. Постапка на секвенционирање. Преземено од <http://biology200.gsu.edu>

PCR-амплифицираниот фрагмент беше прочистуван со Exo SAP IT (USB, Affymetrix, USA), преку ноќ на температура од 37°C (1µl PCR продукт + 0,5 µl Exo SAP IT), а беше инактивирн на 86°C, 20 минути.

Реакцијата на секвенционирање беше изведувана со користење на еден од прајмерите користени за PCR-амплификација (директен или реверзен) за регионот што го секвенционираме (Табела 1). Реакцијата за секвенционирање беше подготвувана во вкупен волумен од 20 µl и содржеше 4 µl Big Dye v 1.1, 2 µl 5x пуфер за секвенционирање, 1 µl прајмер (10pmol/µl), 2-10 µl PCR-фрагмент и 3-11 µl H₂O. Реакцијата беше изведувана во Thermal Cycler под следните услови: 96°C, 5 мин, следен со 25 циклуси на 95°C, 10 секунди, 50°C, 5 секунди и 60°C, 4 минути. По завршената реакција на секвенционирање беше вршена преципитација со апсолутен етанол (2 волумена од PCR-от за секвенционирање) и 3M CH₃COONa pH 5.2 (1/10 од волуменот на PCR-от за секвенционирање). Примероците се оставаа на собна температура за време од 15 минути, а потоа беа центрифугирани на 14000 rpm/30 минути. По преципитацијата примероците беа испирани со 70% етанол (100-200 µl) и центрифугирани на 14000 rpm/5 минути. Потоа алкохолот беше одлеван, а примероците беа оставани на собна температура да се исушат. Се додаваше 20 µl формаид и примероците се денатурираа на 95°C 3 минути, а потоа се ладеа на мраз. Вака подготвени беа анализирани со капиларна електрофореза на ABI PRISM 3500 генетски анализатор.

Сите параметри беа внесени и обработени со програмата за статистичка обработка на податоци Statistica 7.0.

Кај групите со нумерички белези пресметана е средната вредност, минималната и максималната вредност и стандардната девијација. Дали постои сигнификантност кај овие параметри беше утврдено со помош на t-тест за независни примероци.

Во статистичката обработка на сериите со категорични белези се користеа тестови за одредување на процентуалната застапеност на структурите и непараметарски тестови за одредување на значајноста на разликата. Од непараметарските тестови беше користен Chi-square тестот со цел одредување на сигнификантноста на разликите добиени од испитуваните групи.

За статистички сигнификантна, односна значајна разлика е сметана вредноста каде $p < 0,05$.

За $p > 0,05$ разликата не е сигнификантна

За $0,05 > p > 0,01$ разликата е сигнификантна

За $0,01 > p > 0,001$ разликата е изразито сигнификантна

За $p < 0,001$ разликата е високо сигнификантна

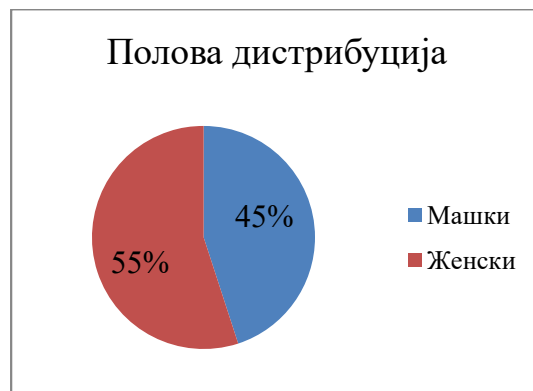
Добиените податоци се табеларно и графички прикажани.

РЕЗУЛТАТИ:

Вкупниот број на испитаници кои ги исполнуваа критериумите на ова истражување беше 8160. Од нив 78,15% припаѓаа на македонската етничка заедница, додека останатите 21,85% на албанската. Во испитувањето 44,99% од испитаниците беа од машки, додека останатите 55,01% од женски пол (Табела 2, Графикон 1).

Табела 2. Застапеност на испитаниците во однос на пол и етничка припадност

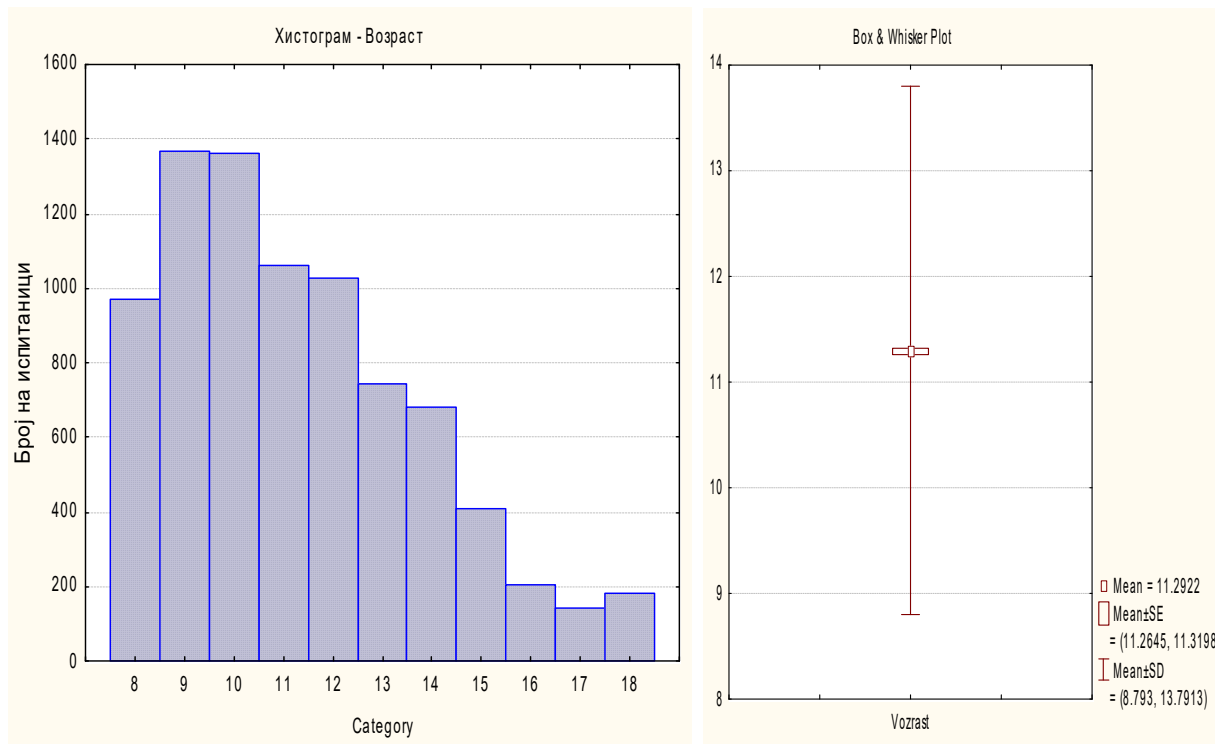
Етничка припадност	Машки	Женски	Вкупно
Македонци	2796	3581	6377
Албанци	875	908	1783
Вкупно	3671	4489	8160



Графикон 1. Застапеност на испитаниците во однос на етничка припадност и пол

Средната возраст на пациентите вклучени во истражување беше $11,29 \pm 2,5$ години. Минималната возраст изнесува 8, а максималната 18 години (Хистограм 1). Од хистограмот се забележува дека поголемиот дел од испитаниците беа на возраст од 9 до 12 години.

Хистограм 1. Распределба на испитаниците по години и средна возраст на испитаниците



Резултатите добиени од истражувањето покажаа дека преваленцата на хиподонција во перманентната дентиција кај популацијата во Република Македонија изнесува 7,52%. Односно од 8160 испитаници, кај 614 е присутна хиподонција. Од табелата подолу можеме да видиме дека процентуалната застапеност на хиподонцијата е највисока кај женската популација од албанската етничка заедница, а најниска кај испитаниците од машки пол од македонската етничка заедница (Табела 3).

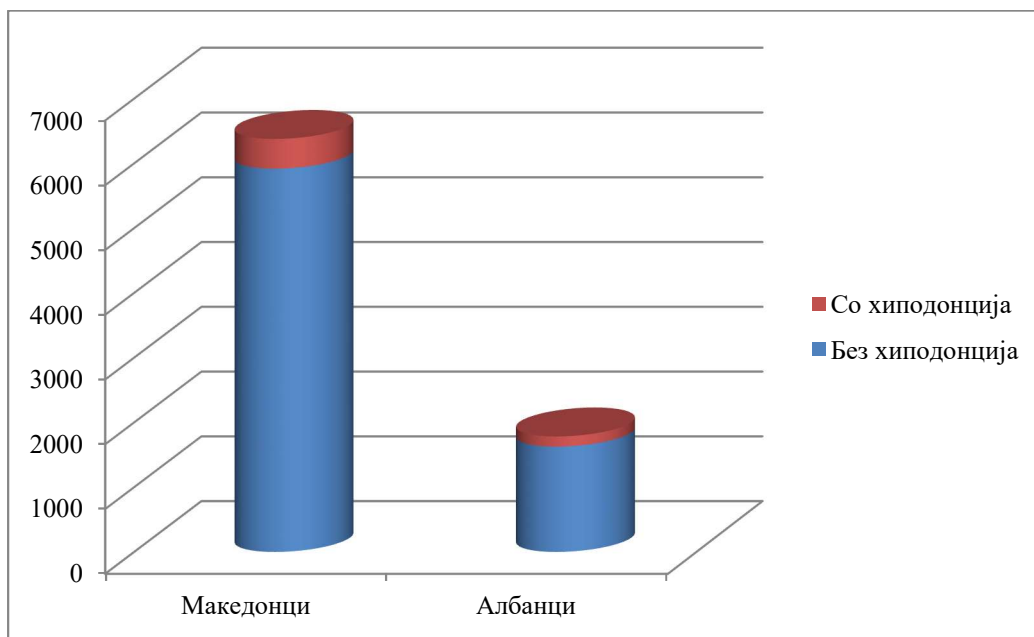
Табела 3. Застапеност на агенеза на заби во однос на пол и етничка припадност

	Машки	Женски	Вкупно
Македонци	167 (5,97%)	291 (8,13%)	458 (7,18%)
Албанци	70 (8,00%)	86 (9,47%)	156 (8,75%)
Вкупно	237 (6,46%)	377 (8,40%)	614 (7,52%)

Со помош на Chi-square тестот утврдена е сигнификантна разлика во однос на етничката припадност кај испитаниците во Република Македонија за $p < 0,05$ ($p = 0,027$). Таа статистички доминира кај испитаниците од албанската етничка заедница. Преваленцата на хиподонција кај македонската изнесува 7,18%, а кај оние од албанската заедница 8,75% (Табела 4, Графикон 2).

Табела 4. Соодност на пациенти според етничка припадност и присуство на хиподонција

	Нема хиподонција	Има хиподонција	Вкупно
Македонци	5919	458 (7,18 %)	6377
Албанци	1627	156 (8,75 %)	1783
Вкупно	7546	614 (7,52 %)	8160



Графикон 2. Сооднос на пациенти според етничка припадност и присуство на хиподонција

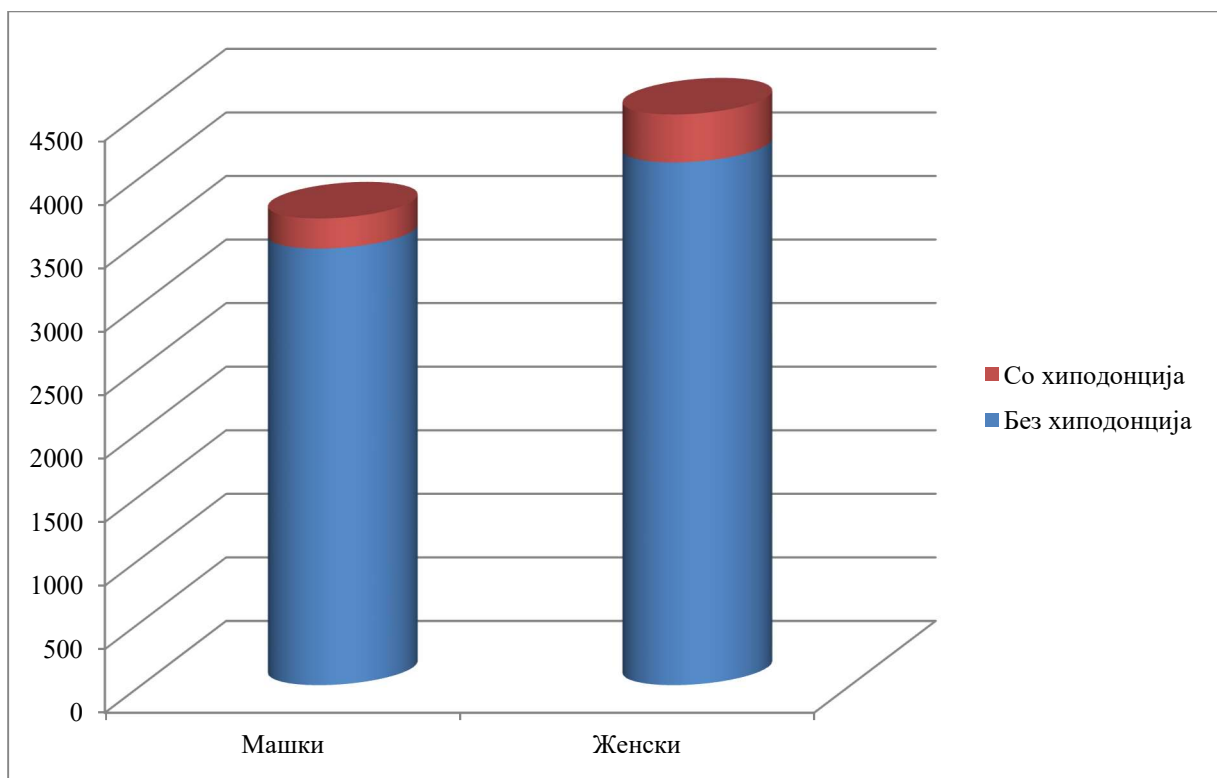
Табела 5

Застапеност на хиподонција во однос на етничка припадност			
	Без хиподонција	Со хиподонција	Вкупно
Македонци	5919	458	6377
Процентуална застапеност	72.537%	5.613%	78.150%
Албанци	1627	156	1783
Процентуална застапеност	19.939%	1.912%	21.850%
Вкупен број на испитаници	7546	614	8160
Вкупен процент на застапеност	92.475%	7.525%	
Chi-square (df=1)	4.92	p= .0266	

Во однос на половата дистрибуција хиподонцијата е повеќе застапена кај припадничките од женскиот пол со 8,40%, за разлика од машките каде изнесува 6,46%. Анализирајќи ги резултатите кај пациентите со хиподонција со помош на Chi-square тестот статистички е утврдена високо сигнификантна разлика за $p < 0,001$ во однос на полот ($p = 0,0009$) (Табела 6, Графикон 3).

Табела 6. Сооднос на пациенти според пол и присуство на хиподонција

	Нема хиподонција	Има хиподонција	Вкупно
Машки	3434	237 (6,46 %)	3671
Женски	4112	377 (8,40 %)	4489
Вкупно	7546	614 (7,52 %)	8160



Графикон 3. Сооднос на пациенти според пол и присуство на хиподонција

Табела 7.

Застапеност на хиподонција во однос на половата дистрибуција			
	Без хиподонција	Со хиподонција	Вкупно
Машки	3434	237	3671
Процентуална застапеност	42.083%	2.904%	44.988%
Женски	4112	377	4489
Процентуална застапеност	50.392%	4.620%	55.012%
Вкупен број на испитаници	7546	614	8160
Вкупен процент на застапеност	92.475%	7.525%	
Chi-square (df=1)	10.95	p= .0009	

Распределбата на хиподонтични заби во однос на вилиците покажува дека агенезата на трајните заби е позастапена кај мандибулата со 43,97%, во однос на максилата со 38,11% . Додека бимаксиларната агенеза на заби е присутна кај 17,92% од случаите (Табела 8, Графикон 4).

Табела 8. Распределба на хиподонтични заби по вилици

Вилица	Процентуална застапеност
Хиподонција во максила	234 (38,11%)
Хиподонција во мандибула	270 (43,97%)
Бимаксиларна хиподонција	110 (17,92%)



Графикон 4. Процентуална застапеност на хиподонција во однос на вилици

Во однос на вкупната популација, мандибулата е зафатена кај 4,66%, а максилата кај 4,22% од населението. Оваа разлика помеѓу вилиците не покажува сигнификантност за $p < 0,05$ во однос на полот ($p = 0,76$), ниту во однос на етничката припадност ($p = 0,22$) (Табела 9 и Табела 10).

Табела 9

Максиларна/мандибуларна распределба во однос на пол			
	Максила	Мандибула	Вкупно
Машки	132	150	282
Процентуална застапеност	18.232%	20.718%	38.950%
Женски	212	230	442
Процентуална застапеност	29.282%	31.768%	61.050%
Вкупен број на испитаници	344	380	724
Вкупен процентна застапеност	47.514%	52.486%	
Chi-square (df=1)	.09	p= .7615	

Табела 10

Максиларна/мандибуларна распределба во однос на етничка припадност			
	Максила	Мандибула	Вкупно
Македонска етничка заедница	248	289	537
Процентуална застапеност	32.254%	39.917%	74.171%
Албанска етничка заедница	96	91	187
Процентуална застапеност	13.260%	12.569%	25.829%
Вкупен број на испитаници	344	380	724
Вкупен процентна застапеност	47.514%	52.486%	
Chi-square (df=1)	1.48	p= .2242	

Што се однесува до распределбата по страни таа е идентична при што и на десната и на левата страна е забележана агенеза на заби во 158 од случаите, додека агенеза и кај двете страни е забележана кај 298 пациенти (Табела 11 и Графикон 5). При тоа на десната страна постои агенеза на 629, а на левата 625 заби.

Табела 11. Застапеност на хиподонција по страни

Страна	Број на случаи	Процентуална застапеност
Десна	159	25,90%
Лева	158	25,73%
Присуство на двете страни	297	48,37%



Графикон 5. Процентуална застапеност на хиподонција во однос на страни

Во однос на вкупната популација, десната страна е зафатена кај 5,59% а левата е зафатена кај 5,58% од населението. Оваа разлика помеѓу страните не покажува сигнификантност за $p < 0,05$ во однос на полот ($p = 0,82$), ниту во однос на етничката припадност ($p = 0,96$) (Табела 12 и Табела 13).

Табела 12.

Распределба по страни во однос на полот			
	Десно	Лево	Вкупно
Машки	173	176	349
Процентуална застапеност	18.990%	19.319%	38.310%
Женски	283	279	562
Процентуална застапеност	31.065%	30.626%	61.690%
Вкупен број на испитаници	456	455	911
Вкупен процентна застапеност	50.055%	49.945%	
Chi-square (df=1)	.05	p= .8177	

Табела 13.

Распределба по страни во однос на етничката припадност			
	Десно	Лево	Вкупно
Македонска етничка заедница	338	338	676
Процентуална застапеност	37.102%	37.102%	74.204%
Албанска етничка заедница	118	117	235
Процентуална застапеност	12.953%	12.843%	25.796%
Вкупен број на испитаници	456	455	911
Вкупен процентна застапеност	50.055%	49.945%	
Chi-square (df=1)	0.00	p= .9552	

Фреквенцијата на агенезата на трајните заби по квадранти е прикажана на Табела 14 и Графикон 6. Оттука може да се забележи дека најчесто е афектиран четвртиот, а најмалку првиот квадрант.

Табела 14. Застапеност на хиподонција по квадранти

Квадрант	Процентуална застапеност
I (горе десно)	42,51%
II (горе лево)	43,65%
III (доле лево)	44,46%
IV (доле десно)	44,79%



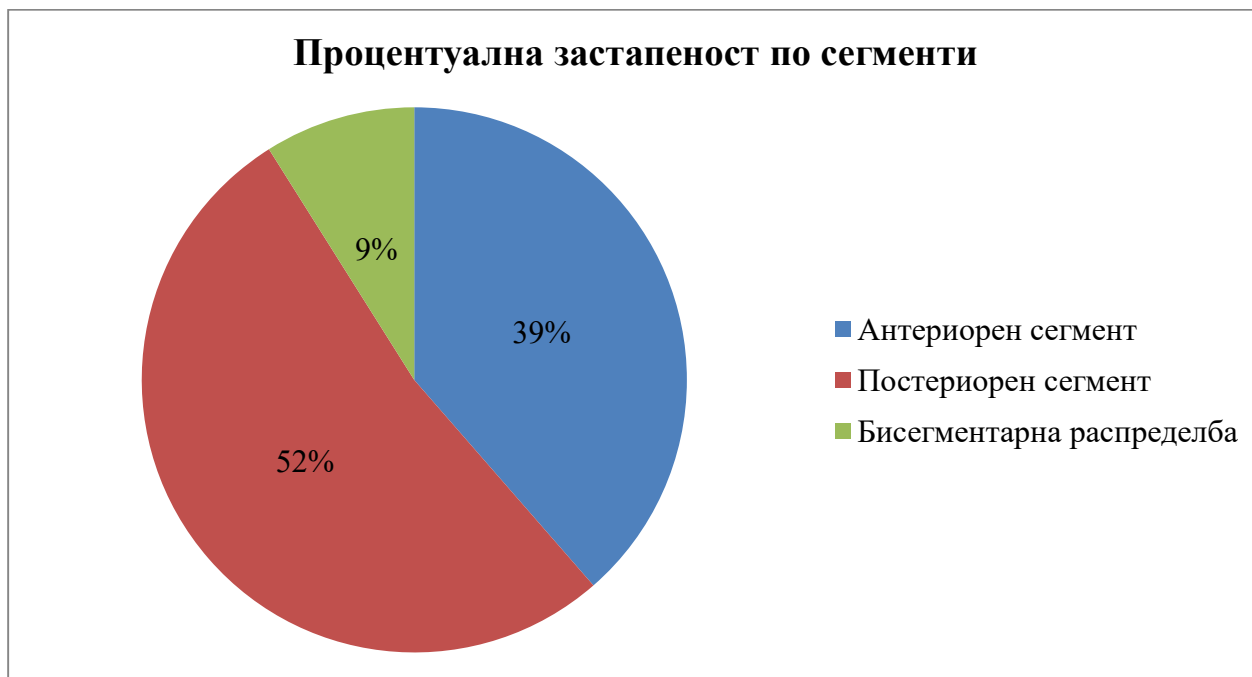
Графикон 6. Застапеност на хиподонција по квадранти

Во однос на сегментарната распределба, хиподонцијата доминира во постериорниот сегмент со застапеност од 52,44% од случаите, додека во anteriорниот изнесува 38,60%. Присуство на конгенитално отсутни заби и во двата сегмента е забележано кај 8,96% од популацијата со хиподонција (Табела 15, Графикон 7).

Антериорниот сегмент вклучува хиподонција на инцизиви или канини, а хиподонцијата во постериорниот сегмент го опфаќа отсуството на премоларите или моларите.

Табела 15. Сегментарна распределба на конгенитално отсутни заби

Сегмент	Број на случаи	Процентуална застапеност
Антериорен (3-3)	237	38,60%
Постериорен (4-7)	322	52,44%
Присуство во двата сегмента	55	8,96%



Графикон 7. Сегментарна распределба на хиподонцијата

Во однос на вкупната популација, постериорниот сегмент е зафатен кај 4,62%, а антериорниот сегмент кај 3,58% од населението. Оваа разлика помеѓу сегментите не покажува сигнификантност за $p < 0,05$ во однос на полот ($p = 0,31$), ниту во однос на етничката припадност ($p = 0,91$) (Табела 16 и Табела 17).

Табела 16.

Сегментарна распределба во однос на полот			
	Антериорен	Постериорен	Вкупно
Машки	122	143	265
Процентуална застапеност	18.236%	21.375%	39.611%
Женски	170	234	404
Процентуална застапеност	25.411%	34.978%	60.389%
Вкупен број на испитаници	292	377	669
Вкупен процентна застапеност	43.647%	56.353%	
Chi-square (df=1)	1.02	p= .3126	

Табела 17.

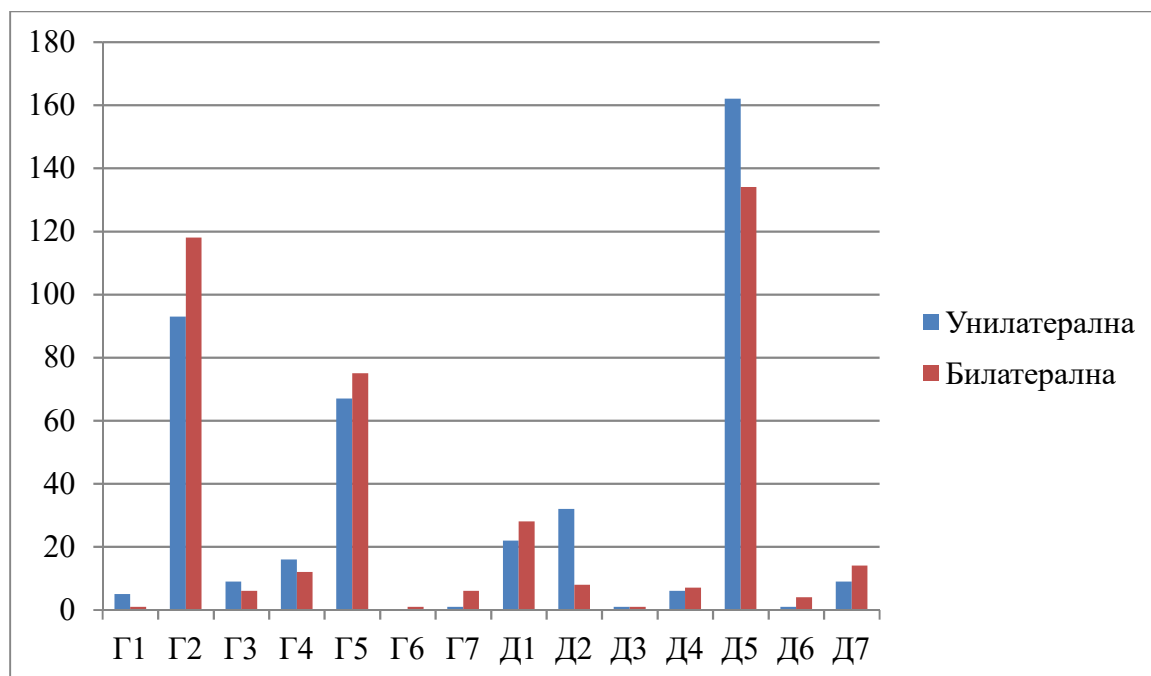
Сегментарна распределба во однос на етничката припадност			
	Антериорен	Постериорен	Вкупно
Македонска етничка заедница	215	279	494
Процентуална застапеност	32.138%	41.704%	73.842%
Албанска етничка заедница	71	98	175
Процентуална застапеност	11.510%	14.649%	26.158%
Вкупен број на испитаници	292	377	669
Вкупен процентна застапеност	43.647%	56.353%	
Chi-square (df=1)	.01	p= .9128	

Унилатералната дистрибуција е застапена во 51,63%, додека билатералната во 48,37% од случаите. Кај оние пациенти кои имаат хиподонција на два или повеќе заби во 95,5% од случаите таа е билатерална. Билатералноста во овие случаи се должи највеќе на билатералната распределеност на латералните инцизиви и вторите премолари во максилата и вторите премолари во мандибулата.

Од табела 18 можеме да забележиме дека во максилата билатералната распределба е позастапена од унилатералната за максиларните латерални инцизиви, втори премолари, први молари и втори молари. Додека кај мандибулата билатералната распределба е повеќе застапена од унилатералната за мандибуларните централни инцизиви, први премолари, први молари и втори молари. Во однос на вкупниот број на случаи во максилата преовладува билатералната распределба, а во мандибулата унилатералната распределба на конгениално отсутните заби. Унилатерална/Билатерална распределба по група на заби се претставени и на графикон 8.

Табела 18. Унилатерална/Билатерална распределба по група на заби

	Максила		Мандибула	
	Унилатерална	Билатерална	Унилатерална	Билатерална
Централен инцизив	5	1	22	28
Латерален инцизив	93	118	32	8
Канин	9	6	1	1
Прв премолар	16	12	6	7
Втор премолар	67	75	162	134
Прв молар	0	1	1	4
Втор молар	1	6	9	14
Вкупно	191	219	233	196



Графикон 8. Унилатерална/Билатерална распределба по група на заби

Унилатералната и билатералната распределба во однос на полот не бележи сигнификантна разлика за $p < 0,05$ ($p = 0,66$) (Табела 19).

Табела 19.

Унилатерална и билатерална распределба во однос на половата дистрибуција			
	Унилатерална	Билатерална	Вкупно
Машки	125	112	237
Процентуална застапеност	20.358%	18.241%	38.599%
Женски	192	185	377
Процентуална застапеност	31.270%	30.130%	61.401%
Вкупен број на испитаници	317	297	614
Вкупен процент на застапеност	51.629%	48.371%	
Chi-square (df=1)	.19	p= .6614	

Унилатералната и билатералната распределба во однос на етничката припадност исто така не бележи сигнификантна разлика за $p < 0,05$ ($p = 0,51$) (Табела 20).

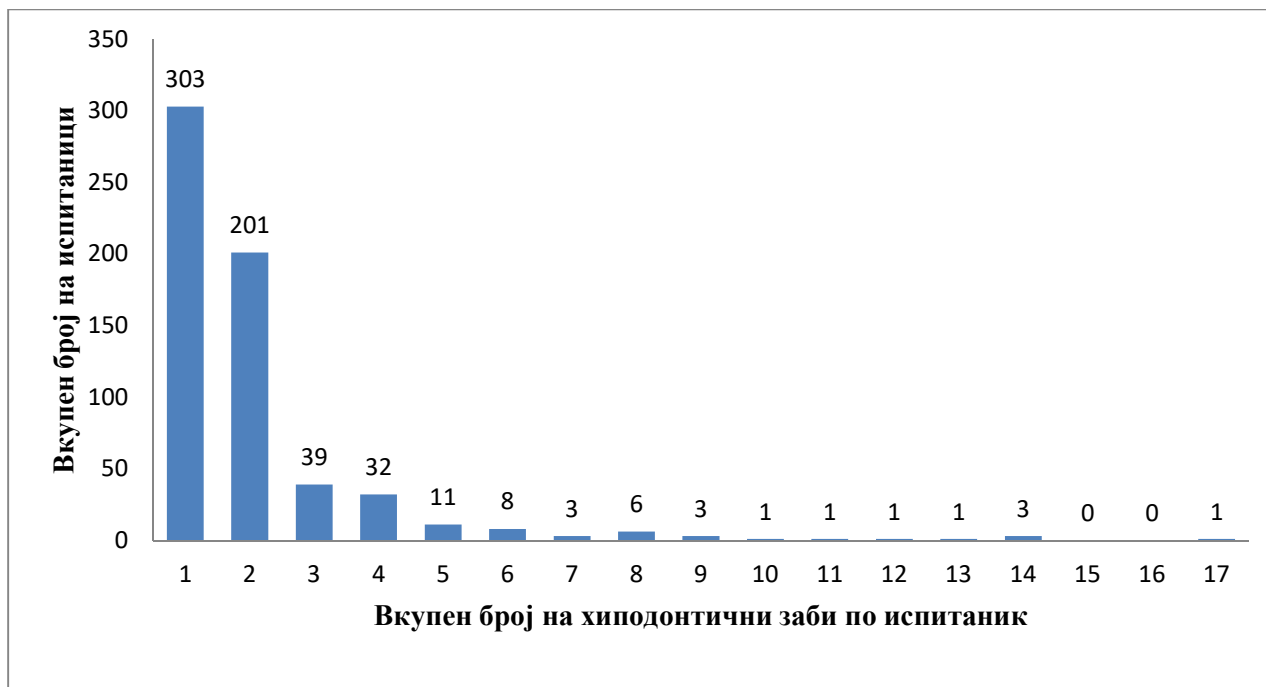
Табела 20.

Унилатерална и билатерална распределба во однос на етничката припадност			
	Унилатерална	Билатерална	Вкупно
Македонци	240	218	458
Процентуална застапеност	39.088%	35.505%	74.593%
Албанци	77	79	156
Процентуална застапеност	12.541%	12.866%	25.407%
Вкупен број на испитаници	317	297	614
Вкупен процент на застапеност	51.629%	48.371%	
Chi-square (df=1)	.43	$p = .5113$	

Просечниот број на конгенитално отсутни заби кај пациентите со хиподонција во Република Македонија изнесува 2,04. При што минималниот број на заби што недостасуваат кај еден пациент изнесува 1, а максималниот 17 (Табела 21, Графикон 9).

Табела 21. Средна вредност на вкупен број на конгенитално отсутни заби по индивидуа

	Примероци	Средна	Минимална	Максимална	Стд.дев.
Број на хиподонтни заби	614	2.042345	1.000000	17.00000	1.875792



Графикон 9. Вкупен број на хиподонтични заби по испитаник

Кај припадниците од машкиот пол тој е поголем и изнесува 2,16, а кај женските е нешто понизок со 1,97 хиподонтични заби по пациент.

Средната вредност на вкупниот број на хиподонтични заби кај една индивидуа во однос на полот не покажува сигнификантност во разликата за $p < 0,05$ ($p = 0,23$) (Табела 22).

Табела 22.

Т-тест за независни примероци за сигнификантност на вкупниот број на конгенитално отсутни заби во однос на полот									
	Средна вредност-женски	Средна вредност-машки	t-value	df	p	Valid N	Valid N	STD Жени	STD Мажи
Вкупен број на конгенитално отсутни заби	1.970822	2.156118	-1.19204	612	0.2337	377	237	1.77	2.03

Средната вредност на конгенитално отсутни заби кај припадниците од албанската етничка заедница е поголем и изнесува 2,16 додека кај македонската е нешто понизок со 2,00 хиподонтични заби по пациент.

Средната вредност на вкупниот број на хиподонтични заби кај една индивидуа во однос на етничката припадност не покажува сигнификантност во разликата за $p < 0,05$ ($p=0,36$) (Табела 23).

Табела 23.

Т-тест за независни примероци за сигнификантност на вкупниот број на конгенитално отсутни заби во однос на етничката припадност									
	Средна вредност- Албанска	Средна вредност- Македон.	t-value	df	p	Valid N	Valid N	STD Алб.	STD Мак.
Вкупен број на конгенитално отсутни заби	2.160256	2.002183	0.908913	612	0.3638	156	458	2.01	1.83

Во однос на бројот на забите кои недостасуваат хиподонцијата, односно недостаток до 6 заби исклучувајќи ги третите молари, е застапена кај 96,74% од популацијата која има агенеза на барем еден заб. Додека 3,26% од испитаниците со агенеза на заби имаат олигодонција, т.е. отсуство на повеќе од 6 заби, не вклучувајќи ги третите молари. Во однос на вкупната популација на пациентите со олигодонција отпаѓаат 0,25%. Што значи дека еден на четирестотини пациенти има олигодонција. Пациенти со анодонција не беа регистрирани. (Графикон 10)

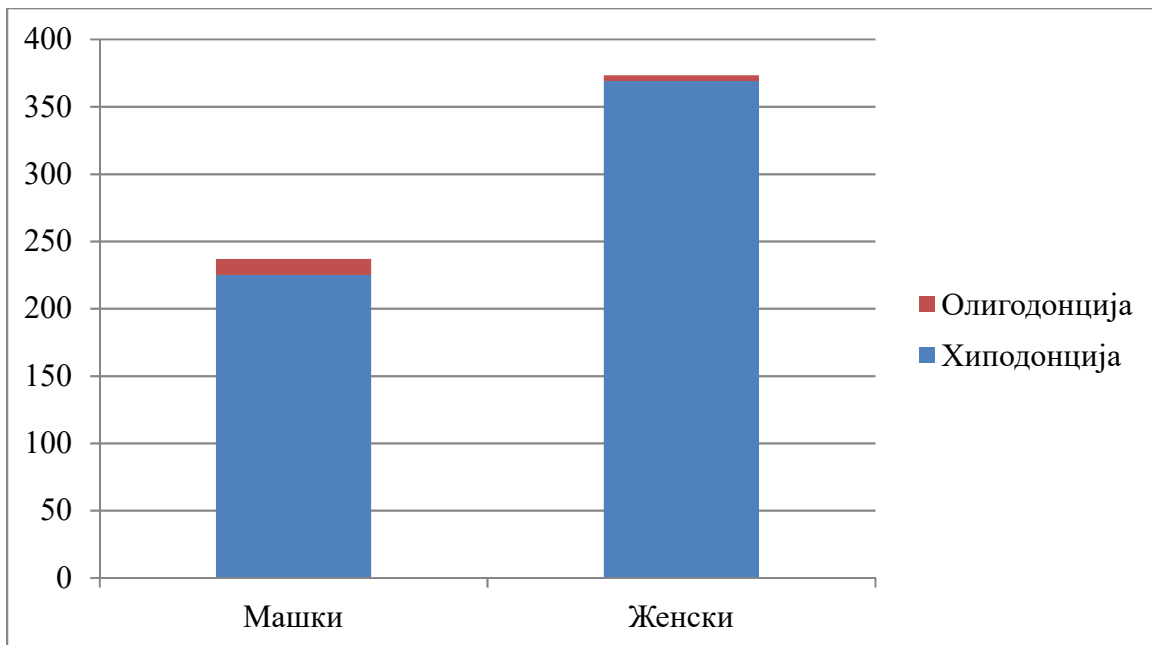


Графикон 10. Пациенти со хиподонција во однос на пациенти со олигодонција

Во однос на половата дистрибуција забележана е сигнификантна разлика кај пациенти со олигодонција ($p=0,046$). Таа преобладава кај испитаниците од машки пол со 5,06% од вкупниот број на машки испитаници со агенеза на заби. Кај женскиот олигодонцијата е застапена со 2,12% од вкупниот број на испитанички со агенеза на заби (Табела 24, Графикон 11).

Табела 24.

Распределба на хиподонција/олигодонција во однос на полот			
	Хиподонција	Олигодонција	Вкупно
Машки	225	12	237
Процентуална застапеност	36.645%	1.954%	38.599%
Женски	369	8	377
Процентуална застапеност	60.098%	1.303%	61.401%
Вкупен број на испитаници со агенеза на заби	594	20	614
Вкупен процент на испитаници	96.743%	3.257%	
Chi-square (df=1)	3.99	p= .0456	



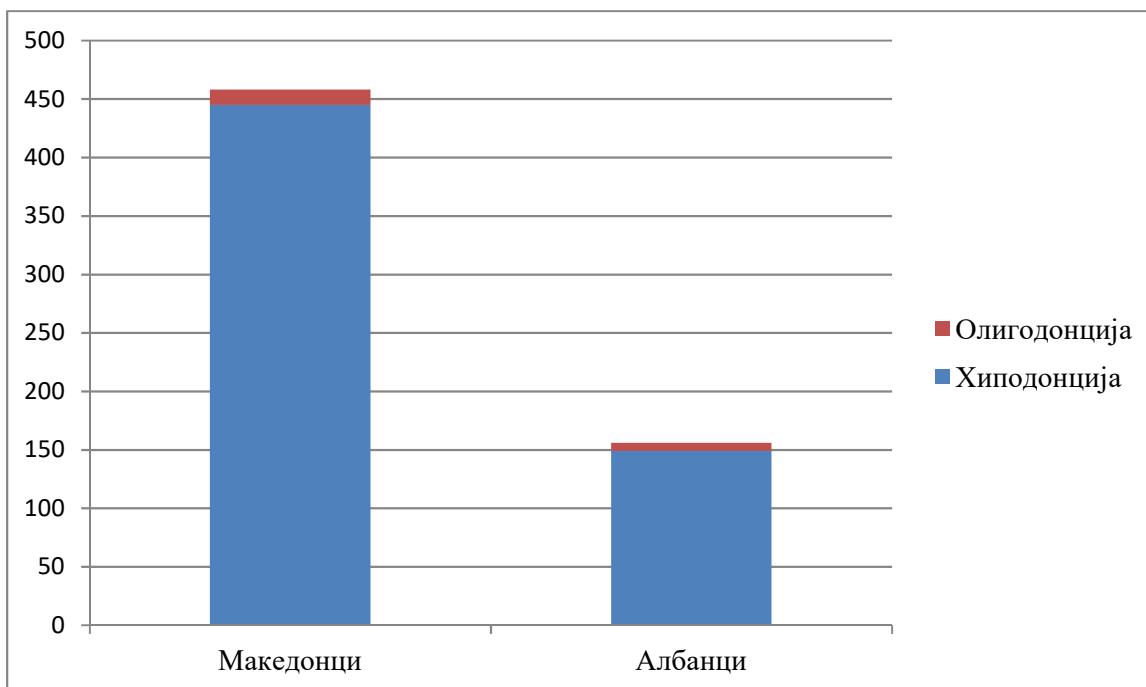
Графикон 11. Распределба на хиподонција/олигодонција во однос на полот

Во однос на етничката припадност не е забележана сигнификантна разлика кај пациентите со олигодонција ((p=0,316). Таа е застапена со 2,84% кај припадниците од

македонска и 4,49% кај припадниците од албанската етничка заедница од вкупниот број на испитаници со агенеза на заби (Табела 25, Графикон 12).

Табела 25.

Распределба на хиподонција/олигодонција во однос на етничката припадност			
	Хиподонција	Олигодонција	Вкупно
Македонска етничка заедница	445	13	458
Процентуална застапеност	72.476%	2.117%	74.593%
Албанска етничка заедница	149	7	377
Процентуална застапеност	24.267%	1.140%	25.407%
Вкупен број на испитаници со агенеза на заби	594	20	614
Вкупен процент на испитаници	96.743%	3.257%	
Chi-square (df=1)	1.00	p= .3164	



Графикон 12. Распределба на хиподонција/олигодонција во однос на етничката припадност

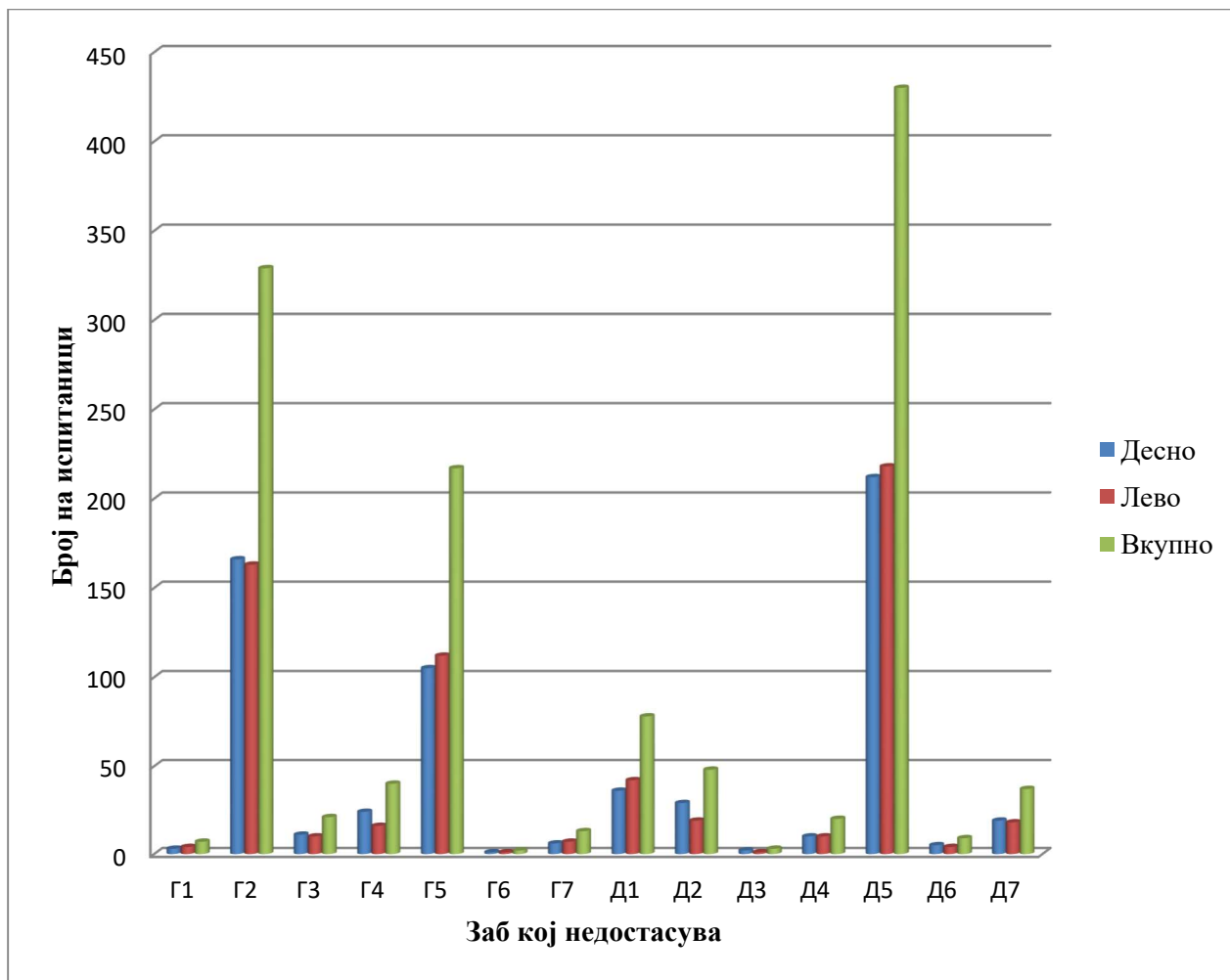
Добиените резултати покажуваат дека најчеста е агенезата на долниот втор премолар, левиот е застапен во 35,5% од случаите со хиподонција, додека десниот со 34,53%. После нив следуваат горните латерални инцизиви, десниот со 27,03% и левиот 26,55%. Најмалку засегнати се горните први молари со по еден случај – 0,16%, а од мандибулата тоа се канините, левиот со 0,16% и десниот со 0,33% (Табела 26 и 27).

Табела 26. Застапеност на хиподонција на поедини заби кај популацијата во Република Македонија

	Максила		Мандибула		Вкупно
	Десно	Лево	Десно	Лево	
Централен инцизив	3	4	36	42	85
Латерален инцизив	166	163	29	19	377
Канин	11	10	2	1	24
Прв премолар	24	16	10	10	60
Втор премолар	105	112	212	218	647
Прв молар	1	1	5	4	11
Втор молар	6	7	19	18	50
Вкупно	316	313	313	312	1254

Табела 27. Процентуална застапеност на хиподонција на поедини заби

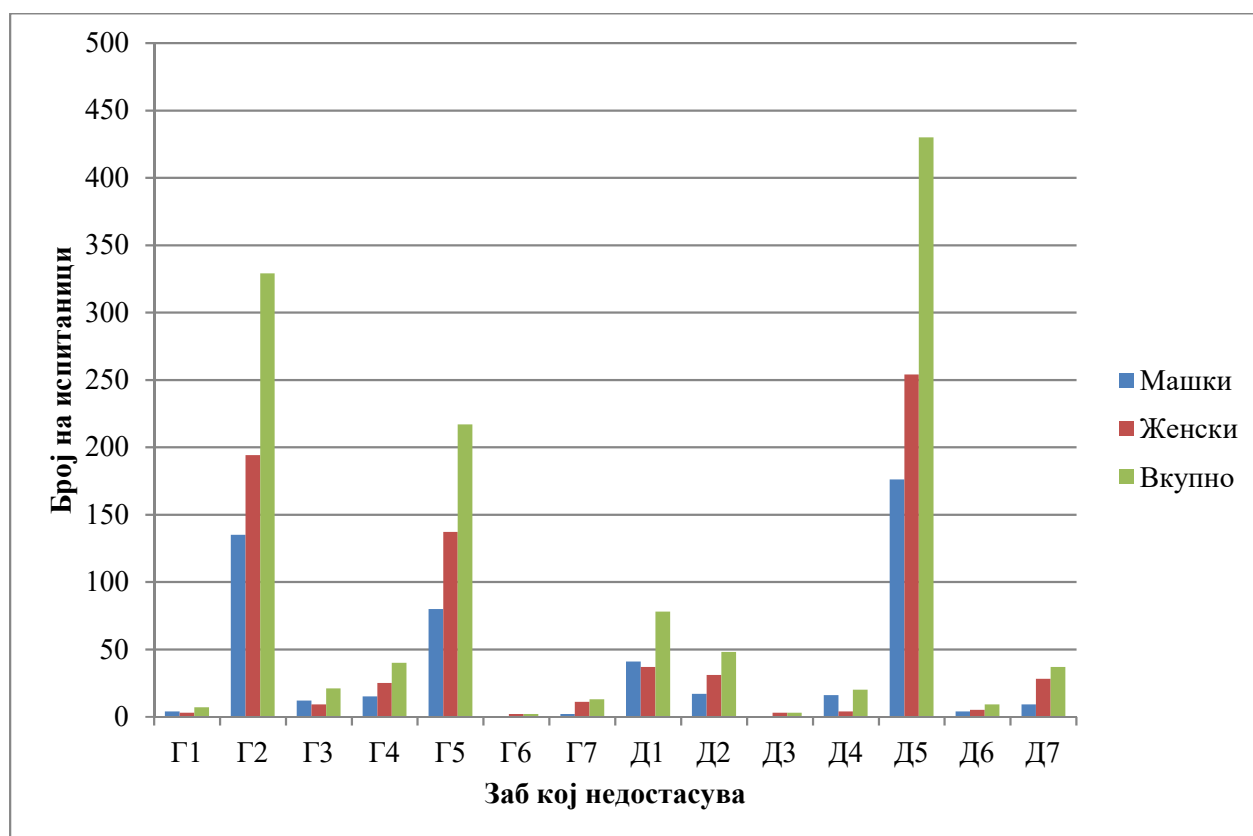
Заб	%	Заб	%	Заб	%	Заб	%
11	0.49%	21	0.65%	31	6.84%	41	5.86%
12	27.03%	22	26.55%	32	3.09%	42	4.72%
13	1.79%	23	1.63%	33	0.16%	43	0.33%
14	3.9%	24	2.61%	34	1.63%	44	1.63%
15	17.1%	25	18.24%	35	35.5%	45	34.53%
16	0.16%	26	0.16%	36	0.65%	46	0.81%
17	0.98%	27	1.14%	37	2.93%	47	3.09%



Графикон 13. Графички приказ на застапеноста на хиподонција на поедини заби кај популацијата во Република Македонија

Табела 28. Застапеност на хиподонција на поедини заби кај популацијата во Република Македонија во однос на полот

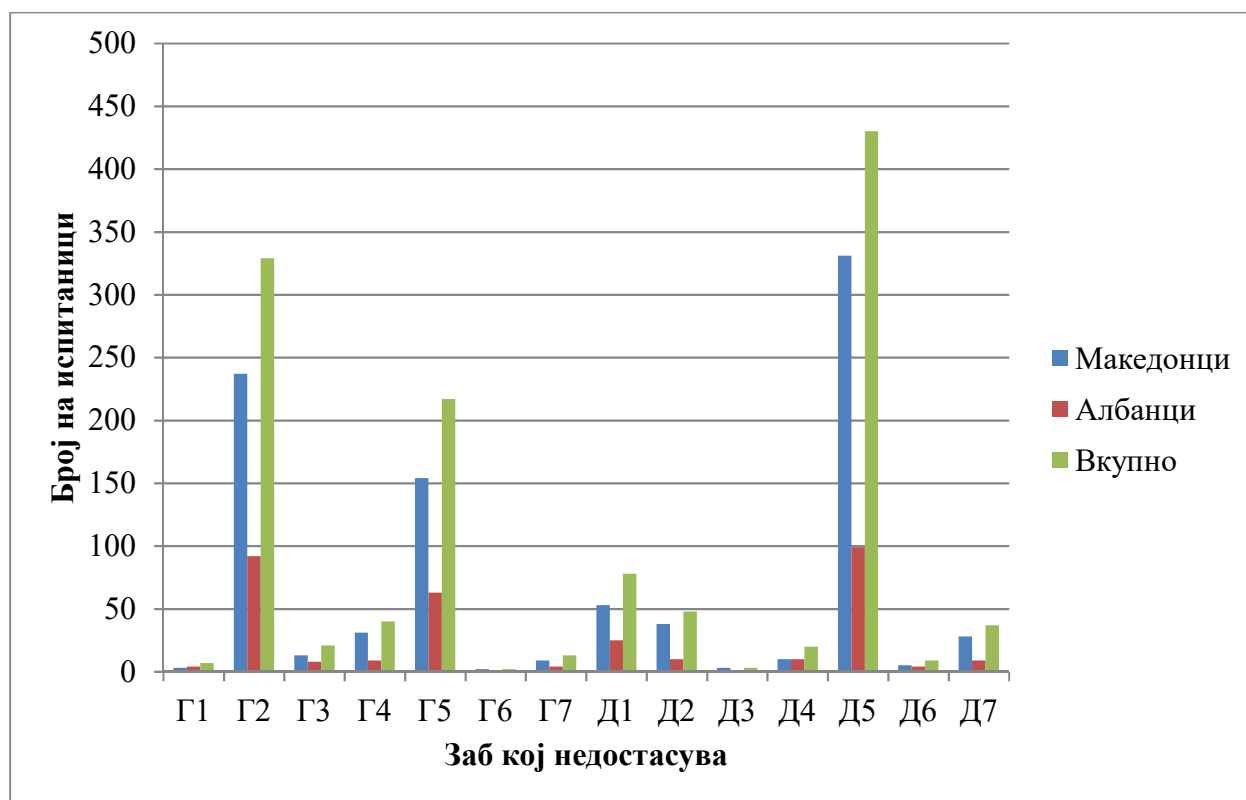
	Максила		Мандибула		Вкупно
	Машки	Женски	Машки	Женски	
Централен инцизив	4	3	41	37	85
Латерален инцизив	135	194	17	31	377
Канин	12	9	0	3	24
Прв премолар	15	25	16	4	60
Втор премолар	80	137	176	254	647
Прв молар	0	2	4	5	11
Втор молар	2	11	9	28	50
Вкупно	248	381	263	362	1254



Графикон 14. Графички приказ на застапеноста на хиподонција на поедини заби кај популацијата во Република Македонија во однос на полот

Табела 29. Застапеност на хиподонција на поедини заби кај популацијата во Република Македонија во однос на етничката припадност

	Максила		Мандибула		Вкупно
	Македонци	Албанци	Македонци	Албанци	
Централен инцизив	3	4	53	25	85
Латерален инцизив	237	92	38	10	377
Канин	13	8	3	0	24
Прв премолар	31	9	10	10	60
Втор премолар	154	63	331	99	647
Прв молар	2	0	5	4	11
Втор молар	9	4	28	9	50
Вкупно	449	180	468	157	1254



Графикон 15. Графички приказ на застапеноста на хиподонција на поедини заби кај популацијата во Република Македонија во однос на етничката припадност

Од табела 30 и 31 може да видиме дека статистички сигнификантна разлика за агенеза на поедини заби во однос на полот со помош на Chi-square тестот, постои само кај долниот лев централен инцизив (сигнификантна) и долниот лев прв премолар (изразито сигнификантна) и долен десен прв премолар (изразито сигнификантна). И во трите случаи статистички значајната доминација е кај машкиот пол.

Табела 30. Процентуална застапеност на агенеза на поедини заби во однос на полот

-максила-

Заб	Број на хипод.заби кај машки	Број на хипод.заби кај женски	Вкупен број машки	Вкупен број женски	% Машки	% Женски	P (Chi-square тест)	Полова доминантност
11	2	1	237	377	0,84%	0,26%	0,3168	Машки
12	66	100	237	377	27,85%	26,53%	0,7194	Машки
13	7	4	237	377	2,95%	1,06%	0,0852	Машки
14	9	15	237	377	3,8%	3,98%	0,9101	Женски
15	41	64	237	377	17,3%	16,98%	0,9175	Машки
16	0	1	237	377	0%	0,27%	0,4275	Женски
17	1	5	237	377	0,42%	1,33%	0,2674	Женски
21	2	2	237	377	0,84%	0,53%	0,6384	Машки
22	69	94	237	377	29,11%	24,93%	0,2535	Машки
23	5	5	237	377	2,11%	1,33%	0,4553	Машки
24	6	10	237	377	2,53%	2,65%	0,9271	Женски
25	39	73	237	377	16,46%	19,36%	0,3637	Женски
26	0	1	237	377	0%	0,27%	0,4275	Женски
27	1	6	237	377	0,42%	1,59%	0,1839	Женски

Табела 31. Процентуална застапеност на агенеза на поедини заби во однос на полот

-мандибула-

Заб	Број на хипод.заби кај машки	Број на хипод.заби кај женски	Вкупен број машки	Вкупен број женски	% Машки	% Женски	P (Chi-square тест)	Полова доминантност
31	24	18	237	377	10,13%	4,77%	0,0105	Машки
32	8	11	237	377	3,38%	2,92%	0,7498	Машки
33	0	1	237	377	0%	0,27%	0,4275	Женски
34	8	2	237	377	3,38%	0,53%	0,0067	Машки
35	88	130	237	377	37,13%	34,49%	0,5044	Машки
36	2	2	237	377	0,84%	0,53%	0,6384	Машки
37	5	13	237	377	2,11%	3,45%	0,3385	Женски
41	17	19	237	377	7,17%	5,04%	0,2734	Машки
42	9	20	237	377	3,8%	5,31%	0,3913	Женски
43	0	2	237	377	0%	0,53%	0,2614	Женски
44	8	2	237	377	3,38%	0,53%	0,0067	Машки
45	88	124	237	377	37,13%	32,89%	0,2821	Машки
46	2	3	237	377	0,84%	0,8%	0,9485	Машки
47	4	15	237	377	1,69%	3,98%	0,1165	Женски

На табела 32 и 33 е прикажана процентуалната застапеност на агенезата на поедини заби во однос на етничката припадност. Во однос на Chi-square тестот можеме да забележиме дека не постои сигнификантна разлика помеѓу поедини заби во однос на етничката припадност.

Табела 32. Процентуална застапеност на агенеза на поедини заби во однос на етничката припадност

-максила-

Заб	Број на хипод.заби А	Број на хипод.заби Б	Вкупен број А	Вкупен број Б	% А	% Б	P (Chi-square тест)	Етничка доминантност
11	1	2	458	156	0,22%	1,28%	0,0999	Алб.
12	121	45	458	156	26,42%	28,85%	0,5556	Алб.
13	6	5	458	156	1,31%	3,21%	0,1233	Алб.
14	19	5	458	156	4,15%	3,21%	0,5995	Мак.
15	75	30	458	156	16,38%	19,23%	0,4133	Алб.
16	1	0	458	156	0,22%	0%	0,5592	Мак.
17	4	2	458	156	0,87%	1,28%	0,6540	Алб.
21	2	2	458	156	0,44%	1,28%	0,2570	Алб.
22	116	47	458	156	25,33%	30,13%	0,2409	Алб.
23	7	3	458	156	1,53%	1,92%	0,7366	Алб.
24	12	4	458	156	2,62%	2,56%	0,9698	Мак.
25	79	33	458	156	17,25%	21,15%	0,2754	Алб.
26	1	0	458	156	0,22%	0%	0,5592	Мак.
27	5	2	458	156	1,09%	1,28%	0,8466	Алб.

А-испитаници од македонска етничка припадност

Б-испитаници од албанска етничка припадност

Табела 33. Процентуална застапеност на агенеза на поедини заби во однос на етничката припадност

-мандибула-

Заб	Број на	Број на	Вкупен број	Вкупен број	%	%	P (Chi-square тест)	Етничка доминантност
	хипод.заби А	хипод.заби Б						
31	28	14	458	156	6,11%	8,97%	0,2215	Алб.
32	16	3	458	156	3,49%	1,92%	0,3280	Мак.
33	1	0	458	156	0,22%	0%	0,5592	Мак.
34	5	5	458	156	1,09%	3,21%	0,0717	Алб.
35	171	47	458	156	37,34%	30,13%	0,1042	Мак.
36	2	2	458	156	0,44%	1,28%	0,2570	Алб.
37	14	4	458	156	3,06%	2,56%	0,7527	Мак.
41	25	11	458	156	5,46%	7,05%	0,4646	Алб.
42	22	7	458	156	4,8%	4,49%	0,8722	Мак.
43	2	0	458	156	0,44%	0%	0,4084	Мак.
44	5	5	458	156	1,09%	3,21%	0,0717	Алб.
45	160	52	458	156	34,93%	33,33%	0,7164	Мак.
46	3	2	458	156	0,66%	1,28%	0,4517	Алб.
47	14	5	458	156	3,06%	3,21%	0,9264	Алб.

А-испитаници од македонска етничка припадност

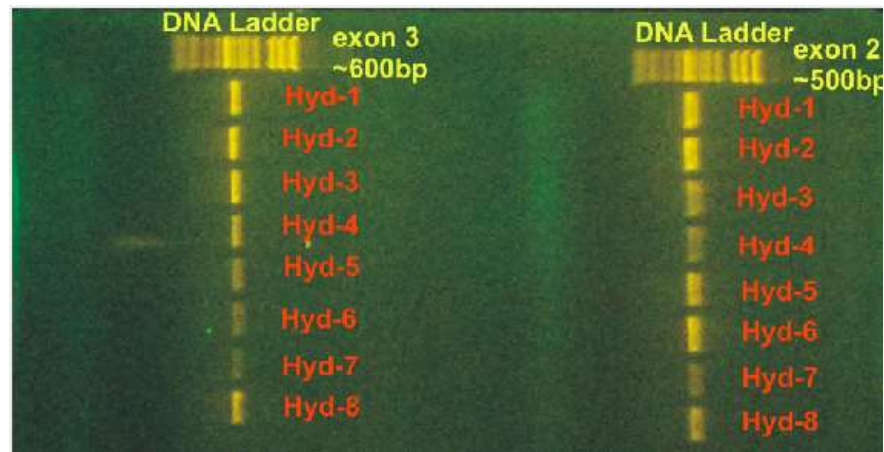
Б-испитаници од албанска етничка припадност

Што се однесува до генетскиот дел од истражувањето, односно можната фамилијарна поврзаност на оваа аномалија, од вкупно 25 пациенти кај кои клинички и ортопантомографски е потврдена хиподонција, при земена фамилијарна анамнеза 13 од испитаниците потврдиле присуство на хиподонција и кај најблиското семејство.

Кај 12 испитаници не е констатирано присуство на оваа аномалија кај останатите членови.

Кај 11 пациенти (6 машки, 5 женски) со дијагностицирано конгенитално отсуство на заб/и е направено генетско испитување за можно присуство на мутација во WNT10A -

генот. Една од пробите е направена кај брат и сестра (членови од исто семејство). По секвенционирањето беа најдени три егзонски промени и една интронска промена. Амплификацијата на егзоните и резултатите од секвенционирањето се прикажани на слика 9 и табела 34.



Слика 9. Електрофореза на агарозен гел од PCR-амплификација на егзон 2 и 3

Табела 34. Финални резултати од секвенционирање

Број на испитаник	WNT10A exon 1	WNT10A exon 2	WNT10A exon 3	WNT10A exon 4
Hyd 1	Ok	Ok	c.511C>T	Ok
Hyd 2	Ok	Ok	Ok	Ok
Hyd 2_S	Ok	Ok	Ok	Ok
Hyd 3	Ok	Ok	Ok	Ok
Hyd 4	Ok	Ok	c.493G>A	Ok
Hyd 5	Ok	Ok	Ok	Ok
Hyd 6	Ok	Ok	Ok	Ok
Hyd 7	Ok	Ok	Ok	Ok
Hyd 8	Ok	Ok	Ok	Ok
Hyd 9	Ok	Ok	c.682T>A	Ok
Hyd 10	Ok	c.114-56T>C	Ok	Ok

ДИСКУСИЈА:

Хиподонцијата претставува најчеста дентофацијална аномалија. Поради честотата на нејзината застапеност и комплексноста во нејзиниот пристап и начин на третман, таа е тема на многу научни трудови. Епидемиолошките студии имаат за цел што поблиску да ни ја претстават нејзината распределба меѓу населението. Цел на овие испитувања е да се пресмета нејзината преваленца во општата популација, соодносот помеѓу половите, кои заби се најмногу застапени, каква е нивната распределба по квадранти, застапеноста во однос на максилата и мандибулата, дали е унилатерална или билатерална, како и колкав е вкупниот број на заби кои недостасуваат кај една индивидуа кај која е присутна оваа аномалија. Исто така, преку епидемиолошките истражувања се гледа каква е нејзината распределба помеѓу етничките групи, расната распределба, како и демографската застапеност.

Се разбира голема улога во добиените резултати ќе има и специфичноста на примерокот кој се испитува¹⁷⁷. Така, преваленцата на хиподонцијата би била поголема помеѓу ортодонтските пациенти, отколку во општата популација. Ова се должи на тоа дека пациентите се јавуваат на ортодонтски преглед поради веќе присутен дентофацијален дефект^{178 179}.

Преку мета анализа кај пациенти со хиподонција, докажано е дека преваленцата на оваа аномалија кај белата раса е повисока отколку кај црната⁸⁹, исто така таа е повисока во Европа и Австралија отколку во Северна Америка^{78 180}.

Во однос на половата дистрибуција, повеќе автори во нивните истражувања доаѓаат до заклучок дека застапеноста на хиподонцијата преодминира кај женскиот пол^{30 45 83 181 182 183 184}. Единствено студијата на Ng'ang'a укажува на спротивното, кадешто односот изнесува 4,3:3,6 со преодминација на машката популација¹⁸⁵. Според мета анализата на Polder, направена врз база на повеќе епидемиолошки студии, агенезата на перманентните заби кај женскиот пол е за 1,37 пати повеќе застапена отколку кај машкиот пол⁷⁸.

Резултатите добиени од нашите истражувања покажуваат најголема зафатеност на мандибуларните втори премолари, следени од максиларните латерални инцизиви и

максиларните втори премолари. Овие резултати се поистоветуваат со резултатите добиени од следните студии^{44 78 92 172 185 186 187 188 189}. Додека се спротивни на резултатите добиени од студиите каде се смета дека најчесто зафатен е латералниот максиларен инцизив^{190 191 192 193 194 195}.

Разлика помеѓу одделни студии и истражувања во голема улога се должи на географската и популациска распределба. На ова укажуваат и резултатите добиени од истражувањето на Yonezu и сор. каде преваленцата на агенезата на долниот централен инцизив кај азиската популација е значително поголема отколку кај белата раса. Овој заб според оваа студија е најчесто афектиран како кај перманентната така и кај млечната дентиција⁹⁴. Истото го потврдува и Larmour во својата ретроспективна студија каде опишува најголема афектираност на мандибуларниот втор премолар и латерален инцизив кај белата раса, додека кај азиската популација тоа се мандибуларните инцизиви⁸³. Davis пак укажува на најголема застапеност на хиподонција на мандибуларниот латерален инцизив помеѓу азиската популација¹⁹⁶.

Според Polder и сор. најстабилни се максиларните централни инцизиви, со застапеност од 0,016% и мандибуларните први молари и канини со 0,03%⁷⁸. Додека според нашите испитувања најретко зафатени се максиларните први молари и мандибуларните канини.

Резултатите добиени од нашето испитување дека најретко се афектирани максиларните централни инцизиви, канини и први молари, како и мандибуларни канини и први молари колерираат со резултати што ги добил Hobkirk во неговото испитување, каде опишува хиподонција на овие заби само во потешките форми на олигодонција¹⁹⁷.

Потврда дека постои поврзаност помеѓу хиподонцијата и останатите промени во големината, обликот и позицијата на преостанатите заби кај пациенти со агенеза на заби, укажува и случајот којшто е претставен на слика 10 и 11, при што кај пациентот постои билатерална агенеза на максиларните латерални инцизиви, а максиларните канини се ектопично поставени. Дополнителна улога на наследниот фактор укажува тоа што и кај родителот е забележана унилатерална хиподонција на максиларниот латерален инцизив со микродонција на контралатералниот максиларен латерален инцизив.



Слика 10. Клиничка слика на пациент со агенеза на максиларни латерални инцизиви и ектопично поставени канини



Слика 11. Ортопантомографски статус на пациент со агенеза на максиларни латерални инцизиви и ектопично поставени канини

Унилатералната хиподонција е почеста појава отколку билатералната, со исклучок кај максиларните латерални инцизиви каде билатералната е позастапена^{78 198}. Кај повеќето

пациенти недостасува еден (48%) или два заба (35%)⁹¹. Ако се земат в предвид само пациентите на кои им недостасуваат два или повеќе заби, тогаш билатералната распределба е застапена дури во половината од случаите^{78 199}.

Доколку постои позитивна фамилијарна анамнеза за хиподонција, кај членовите на тоа семејство многу веројатно е дека афектирана ќе биде истата класа на заби⁵².

Епидемиолошки истражувања се правени во различни држави се со цел да се пресмета преваленцата на хиподонцијата кај населението за дадената држава (Табела 35, Слика 12).

Табела 35 . Преваленца на хиподонција кај различни популации

Автор	Година	Држава	Преваленца	Полова предоминанција	Заб кој најчесто недостасува
Pegan-Collazo GJ	2014	Порторико	6,02%	Женски	Г.Л.И
Hassan DA	2014	Судан	5,1%	Женски +	Г.Л.И
Fekonja A	2013	Словенија	6,9%		Д.В.П
Kathariya MD	2013	Индија	4,8%	Женски +	
Gonzalez-Allo A	2012	Португалија	6,1%	Женски +	
Faribrooz Amini	2012	Иран	5,21%	Женски	Г.Л.И
Medina AC	2012	Венецуела	4%	Женски +	Г.Л.И
Montasser MA	2012	Египет	2,4%		
Behr M	2011	Германија	12,6%	Женски	
Topkara A	2011	Турција	6,77%	Женски +	Г.Л.И
Youn Ho Kim	2011	Кореја	11,3%	Женски	Д.В.П
Gomes RR	2010	Бразил	6,3%	Женски	Г.Л.И
Amin F	2010	Пакистан	6,08%	Женски +	Д.В.П
Varela	2009	Шпанија	6,5%		
Rolling S	2009	Данска	7,1%	Женски	
Maatook F	2008	Тунис	13,3%	Женски +	Д.В.П
Albashaireh ZS	2006	Јордан	5,5%		Д.В.П
Endo T	2006	Јапонија	8,5%	Женски	Д.В.П
Szepesi M	2006	Унгарија	7,76%		Г.Л.И
Goren S	2005	Израел	5,3%		
Silva Meza	2003	Мексико	2,7%		
Nordgarden H	2002	Норвешка	4,5%	Женски +	Д.В.П
Tavajohi-Kermani H	2002	С.А.Д	8,8%	Женски	
Ng'ang'a RN	2001	Кенија	6,3%	Машки	Д.В.П
Backman B,	2001	Шведска	7,4%		Д.В.П

"+" сигнификантна; Г.Л.И - горен латерален инцизив; Д.В.П – долен втор премолар

Различната дистрибуција на хиподонцијата дури и на иста територија или држава потврдува студијата направена 2014 година во Порто Рико. Така во главниот град Сан Хуан преваленцата на хиподонција изнесува 3,21%, а во регионот Аибонито дури 10,68%. Средната вредност на преваленцата на хиподонцијата изнесува 6,02% со преминација кај женскиот пол ¹⁹².

Кај Суданската популација во 2014 година преваленцата на хиподонција изнесува 5,1%. Мандибулата е повеќе зафатена отколку максилата, а заб кој е највеќе афектиран е максиларниот латерален инцизив. Оваа студија покажува сигнификантна преминација на хиподонцијата кон женскиот пол ¹⁹¹.

Во Словенија во 2013 преваленцата на хиподонција изнесува 6,9%. Заб кој најчесто недостасува е мандибуларниот втор премолар со 38,8%, следен од максиларниот латерален инцизив со 32,6%. На најголемиот број на пациенти со хиподонција им недостасувале еден или два заба, 86,9% ⁹².

Во Португалија во 2012 преваленцата на хиподонција е 6,1%. Таа повеќе е застапена кај жените отколку кај мажите, иако оваа разлика не е статистички сигнификантна ²⁰⁰.

Во Иран во 2012 направена е студија каде е пресметано дека преваленцата на хиподонцијата изнесува 5,21%. Разликата во однос на полот не била сигнификантна, а преминарила кај жените со застапеност од 5,86%, за разлика од кај мажите каде била 4,25%. Во просек кај секој пациент со хиподонција недостасувал по 1,69 заби. Иако жените биле процентуално повеќе афектирани, кај мажите бројот на хиподонтирани заби по индивидуа е поголем (2,32 кај мажите наспроти 1,40 кај жените). Најчесто заб кој недостасувал бил максиларниот латерален инцизив (37,2%), потоа мандибуларниот втор премолар (22,1%) и мандибуларниот централен инцизив (10,7%). Сигнификантна била разликата ($p = 0,001$) помеѓу недостатокот на заби кај максилата (5,3%) во сооднос на мандибула (3,5%) (Слика 1 - прилог) ¹⁹³.

Во студија направена во Венецуела во 2012 добиени се слични резултати. Хиподонција имале 4% од испитаниците, од кои на половина им недостасувал само еден заб а на половина повеќе од еден. Кај жените била повеќе застапена во однос на машките (1,5:1). Агенезата била најчеста на максиларниот латерален инцизив (40%), додека хиподонцијата повеќе била застапена во максилата (55%) наспроти мандибулата (45%) ¹⁹⁴.

Кај епидемиолошката студија направена во Турција во 2011 година, преваленцата на хиподонција изнесува 6,77%, со сигнификантна разлика помеѓу половите (7,63% кај женските наспроти 5,44% кај машките). Најчест заб кој недостасува е максиларниот латерален инцизив, следен од мандибуларниот втор премолар¹⁹⁵.

Кај Египетската популација преваленцата на хиподонција во 2012 година изнесувала 2,4%²⁰¹, што е најмала во однос на другите држави.

Во Бразил епидемиолошката студија на Gomes од 2010 година покажува преваленца од 6,3% кај ортодонтски третирани пациенти. Преминација имале испитаничките од женски пол, иако таа не била сигнификантна. Заб кој најчесто недостасувал бил максиларниот латерален инцизив³⁵.

Преваленцата на хиподонција и во Норвешка во 2002 не отстапува од нормалата и изнесува 4,5%, со сигнификантна преминација кај женскиот пол и најголема застапеност кај мандибуларниот втор премолар од 47%. Олигодонција била забележана кај 0,084% од испитаниците¹⁷².

Во Јапонија во 2006 година преваленцата на хиподонцијата изнесувала 8,5%. Кај женските таа била подоминантна со застапеност од 9,3% за разлика од машките со 7,5%. Но и тука таа не била статистички значајна. Најчест заб којшто недостасува е мандибуларниот втор премолар, па потоа максиларниот и мандибуларниот латерален инцизив. Кај пациентите со хиподонција во просек недостасувале по 2,4 заби⁴⁴.

Хиподонција од 11,3% е забележана во Република Кореја во 2011 година. Најчеста била хиподонцијата на мандибуларниот втор премолар (44,2%) пред мандибуларниот латерален инцизив (36,6%). Кај женските таа е застапена кај 12,4%, а кај машките со 9,5%. Кај двата пола, на 86% од испитаниците им недостасувале еден или два заба. На 50% од испитаниците им недостасувал само еден заб, додека на 36% им недостасувале 2 заба. На слика 2 (прилог) е претставена пропорционалната застапеност на агенезата на пооделни заби кај Корејската популација¹⁸⁶.

Најголема застапеност на хиподонција од 13,3% е забележана во Тунис во 2008. Преминацијата е кај женскиот пол со 16,4% во однос на машкиот со 10,3%. Заб кој најчесто е афектиран е мандибуларниот втор премолар²⁰².

Во однос на половата дистрибуција единствено отстапува студијата на Ng'ang'a кај Кенијската популација која покажува поголема застапеност на хиподонцијата кај

припадниците од машкиот пол со 7,2% во однос на женскиот со 5,3%. Заб кој најчесто недостасува е мандибуларниот втор премолар со 30%¹⁸⁵.

Во студија направена во Данска, кај еден од илјада ученици постоела олигодонција, т.е имал недостаток на повеќе од шест заби, не вклучувајќи ги третите молари²⁰³.

Преку овие испитувања се гледа каква е застапеноста на хиподонцијата во одделни држави и региони и се докажува нејзината голема присутност меѓу населението.

Во Македонија исто така се правени испитувања за да се пресмета преваленцата на хиподонција меѓу популацијата. Бајрактарова утврдила присуство на хиподонција од 6,5%²⁰⁴, што е слична вредност со онаа која ја пресметала Ѓорчуловска во нејзината студија и изнесувала 6,7%²⁰⁵. Додека пак Бојациев во неговата епидемиолошка студија пресметал помала застапеност на хиподонција од 4,44%²⁰⁶.

Споредбено со овие податоци, резултатите добиени од нашето истражување, каде застапеноста на хиподонцијата изнесува 7,52%, укажуваат дека хиподонцијата во текот на последните неколку децении има растечки тренд кај македонската популација, што е во корелација со студиите кои укажуваат на растечкиот тренд на хиподонцијата помеѓу населението.

Од сето горе наведено може да заклучиме дека преваленцата на хиподонцијата во Република Македонија не отстапува од резултатите добиени од епидемиолошките студии правени во другите држави. Со 7,52% таа се наоѓа негде на средината.

Застапеноста покажува сигнификантна разлика помеѓу двете најголеми етнички заедници во Република Македонија. Таа премина кај испитаниците од албанската етничка заедница, во однос на македонската. Разликата во фреквенцијата на хиподонција помеѓу различни етнички заедници ја потврдуваат и студиите на Polder, Wu и Nunn^{31 37 78}.

Преваленцата на агенезата на трајните заби покажа високо сигнификантна разлика во однос на половите. Оваа аномалија е позастапена кај испитаничките од женскиот пол. Со ова ја потврдуваме хипотезата, која беше една од целите на ова истражување, дека испитаничките од женскиот пол се повеќе афектирани отколку оние од машки пол. Резултатите за сигнификантност во однос на половата распределба се во согласност со резултатите добиени од повеќе претходни студии^{78 172 191 195 200 202 207 208 209 210}, иако постојат и студии кои не покажале сигнификантност во разликата меѓу половите^{44 211 212}.

Во студијата направена во Македонија во 2004 година Мишевска забележала дека заб кој најчесто недостасува бил мандибуларниот втор премолар. Нашата студија го потврди истиот резултат. Но, во однос на половата дистрибуција пак кај истата студија добиен е резултат кој се коси со резултатот добиен во нашата студија, т.е студијата од 2004 година покажува доминиција на хиподонција кај испитаниците од машкиот пол²¹³.

Од резултатите лесно може да се увиди дека најчесто агенеза постои на забите кои последни се развиваат во низата за дадената група (втор премолар, латерален инцизив). Овие резултати ја потврдуваат нашата хипотезата и Болковата теорија за терминалната редукција на забите, каде при филогенетската еволуција на човештвото најчесто доаѓа до редукција на забите кои се наоѓаат најдистално во дадената група²¹⁴. Од ова правило исклучок во ова испитување се долните инцизиви каде што агенезата е позастапена кај централните отколку кај латералните.

Свое објаснување за почестата засегнатост на поедини заби дава Svinhufvud каде смета дека одговорна за хиподонцијата е анатомската позиција на забите кои најчесто се засегнати, на дисталниот дел на денталната ламина (втори премолари) или пак во пределот на спојувањето на лицевите продолжетоци интраутерино (максиларен латерален инцизив и мандибуларни централни инцизиви)⁷¹.

Од друга страна, исто така е познато дека забите кои се најчесто афектирани во дадената класа се оние кои последни се развиваат^{215 216}.

Според литературните сознанија, најчесто не постои сигнификантна разлика во однос на распределбата помеѓу вилиците^{78 212}. Во корелација со ова се и резултатите добиени од нашите истражувања каде и покрај поголемата застапеност на хиподонција во мандибулата, не постои сигнификантна разлика. Поголема присутност на конгенитално отсутни заби во мандибулата е добиена и во студијата на Chung и сор.⁸¹ и Kirzioglu и сор.¹⁰⁰ додека останатите студии забележуваат поголемо присуство во максилата.^{79 217 218}

Билатералната распределба во максилата најчесто се должи на паралелната агенеза на левите и десните латерални инцизиви⁷⁸, додека во мандибулата поради зафатеноста на левите и десните втори премолари. Билатералната распределба на конгенитално отсутните заби кај пациенти на кои им недостасуваат два или повеќе заби е многу почеста отколку унилатералната, со дури 95,5%. Ова укажува на тоа дека еден ист ген е одговорен за развојот на истиот заб од двете страни на една вилица (на пр. лев и десен мандибуларен

втор премолар). Многу покомлексни истражувања се потребни да се утврди дали постои поврзаност на агенезата помеѓу повеќе различни групи на заби.

Резултатите добиени од сегментарната распределба на забите кои недостасуваат се поклопуваат со резултатите на Guan и сор. каде доминира хиподонцијата во постериорниот сегмент, без значајна разлика во однос на полот²¹⁹.

Што се однесува до страната која е почесто афектирана, како во литературата, така и во нашето испитување не постои значајна разлика. На десната страна од забалото се забележани 629, а кај левата 625 конгенитално отсутни перманентни заби.

Резултатот од два таба, добиен во однос на вкупниот број на заби коишто недостасуваат во просек кај една индивидуа, се наоѓа на средина од вредностите кои ги добиле Faribroz и Endo во своите студии^{44 193}. Во однос на полот резултатите се поклопуваат со резултатите на Faribroz, каде машките имаат повисок просек на заби кои недостасуваат отколку женските.

За споредба со студијата на Krezsi на слика 3 (прилог) е прикажан вкупниот број на заби кои недостасуваат по индивидуа во студија направена кај 50 пациенти со хиподонција на повеќе од еден заб⁴⁰. Од сликата се гледа дека почесто се застапени полесните форми на хиподонција.

Иако резултатите кои ги добивме укажуваат дека хиподонцијата е повеќе застапена кај припадничките од женскиот пол, што се однесува до вкупниот број на конгенитално отсутни заби по индивидуа тој е поголем кај испитаниците од машки пол. Што значи дека кај машкиот пол агенезата е поретка појава, меѓутоа аномалијата е потешка.

Преваленцата на олигодонцијата од 0,25% е нешто пониска од резултатот на Elaheh од 0,34%²²⁰, а малку повисока од оној на Sisman 0,17%⁷⁹, Schalk van der Weide 0,14%²²¹ и Young 0,098%¹⁸⁶.

Што се однесува до половата дистрибуција на пациентите со олигодонција од вкупниот број на пациенти со агенеза на заби, резултатите добиени од ова истражување покажуваат дека таа преобладава со статистички значајна разлика кај испитаниците од машки пол. Овие резултати се спротивни од резултатите кои ги добиле Rasmussen и сор²²². и Nosur и сор⁹⁰. во нивните ретроспективни студии за застапеност на олигодонцијата. Исто така можеме да забележиме дека иако агенезата на заби преобладава кај женската

популација, сепак олигодонцијата, односно потешките форми на хиподонција повеќе ги засегаат припадниците од машката популација.

Интересен е податокот до кој дошле Mattheeuws и соработниците, каде преку мета-анализа на податоците кои биле евалуирани и презентирани хронолошки, заклучиле дека степенот на преваленца на пациенти со хиподонција има растечки тренд во текот на последните години и истата е дијагностицирана се почесто во клиничките студии⁴⁵.

Со разни генетски испитувања се прават напори точно да се утврди причината за оваа аномалија и да се овозможи нејзино рано откривање и превенција со што разните естетски и функционални проблеми понатаму ќе се сведат на минимум.

Генетската наследна компонента се повеќе и повеќе се поврзува како етиолошки фактор за агенезата на забите. Секојдневно се прават генетски испитувања со цел да се осознае што повеќе за начинот на наследувањето и за тоа кои гени имаат улога во настанувањето на оваа аномалија.

Познавањето на нормалниот дентофацијален развој и гените кои го детерминираат истиот ни овозможува идентификација на процесите кои се одговорни за специфичните дентални аномалии.

Дека во најголемиот број на случаи хиподонцијата има генетска предиспозиција покажува фактот што таа е многу почеста кај пациенти кои веќе имаат некој во семејството којшто ја има оваа аномалија, отколку во општата популација¹³⁷.

Во прилог на учеството на генетската наследна компонента како етиолошки фактор за настанување на оваа аномалија одат и резултатите од нашето истражување каде повеќе од половина од испитаниците потврдија присуство на истата аномалија и кај членови од најблиското семејство. Дури и оние кај кои не постои позитивна фамилијарна анамнеза во најблиското семејство, тоа не ја исклучува можноста за нејзино присуство кај член од подалечното семејство (баба, дедо, прабаба, прадедо...). Во прилог на ова оди и начинот на наследување, кадешто не секогаш се врши правилна пенетрација и има точна корелација во однос на генотип-фенотипска експресија на овие мутации¹³⁷.

Слични резултати потврдиле Brook и сор. каде кај една третина од испитаниците со хиподонција постоела и хиподонција кај уште најмалку еден член од нивното најблиско семејство²²³.

Испитувањата направени врз близнаци исто така укажуваат на улогата која ја има генетскиот наследен фактор врз агенезата на забите. Фреквенцијата на хиподонцијата е поголема кај еднојајчените отколку кај двојајчените близнаци^{224 225}.

Кај двајца испитаници со позитивна фамилијарна анамнеза потврдена е присутност на микродонција кај истиот испитаник или пак кај член од неговото семејството, што го потврдува сознанието дека често хиподонцијата е пратена со промени во големината и обликот на останатите заби кај истиот пациент или пак кај некој од роднините^{46 47 49 51}.

Малформациите и другите генетски заболувања можат да бидат предизвикани од дефекти (мутации) во некој од гените, кој обично се наследуваат следејќи го Менделеевиот начин на наследување. Земајќи во предвид дека секој ген е присутен во две алели, соодветно на тоа промените што се случуваат во генот можат да се најдат во хетерозиготна или хомозиготна форма. Хетерозиготна форма на мутацијата е кога истата е присутна на еден алел, а доколку е присутна на двата алели тогаш станува збор за хомозиготна состојба. Генетскиот дефект може да предизвика аномалија кога е присутен само кај едниот алел од генот, односно мутацијата е присутна во хетерозиготна форма. Во ваков случај на хетерозиготни генетски промени кои се проследени со соодветна фенотипска манифестација, станува збор за доминантен начин на наследување. Доколку двата алели се афектирани од мутацијата, тогаш станува збор за рецесивен начин на наследување, односно за да се реперкуира фенотипски заболувањето, мора двата мутантни алели да се присутни. Доколку генот не се наоѓа на X и Y хромозомите, односно наследувањето не е полово врзано, тогаш станува збор за автозомно наследување. Последицата од мутацијата во генот предизвикува губење на функцијата.

Мутациите на гените кои го регулираат дентофацијалниот развој предизвикуваат пречки во правилниот начин на транскрипција на протеини и неправилна интеракција помеѓу медијаторите на овие процеси. Во студиите каде се вршат истражувања на оваа проблематика се објаснуваат комплексните епителијано-мезенхимални интеракции кои се случуваат за време на денталниот развој и системските аномалии кои може да доведат до хиподонција. Досега се идентификувани четири фамилии на гени, кои имаат интегрална улога во комплетниот развој на забите (Shh, FGF, BMP, Wnt)²²⁶. Со мутацијата на некои од гените кои имаат улога во експресијата на овие медијатори, се спречува активацијата на сигналниот пат, што би довело до дефекти во создавањето на епителијалните плакоти

од кои се развиваат забите. Вакви испитувања се правени на глувци при што молекуларната патогенеза и фенотипските промени се директно компарабилни со оние кај човекот.

Овие генотипски промени, често корелираат со фенотипските промени, т.е во нашиот случај конгенитално отсуство на заб²²⁷. Меѓутоа како што веќе споменавме не секогаш се врши правилна пенетрација и има точна корелација во однос генотип-фенотипска експресија на овие мутации, што укажува на мултифакториелниот начин на настанување на оваа аномалија¹³⁷.

Гени кои најчесто се испитувани и за кои веќе се добиени податоци дека имаат улога во агенезата на забите се MSX1 (четврти хромозом), PAX9 (14 хромозом), AXIN2 (17 хромозом), EDA (10 хромозом) и WNT10A (втори хромозом)^{29 139 154 155 156 157 158 169 228}.

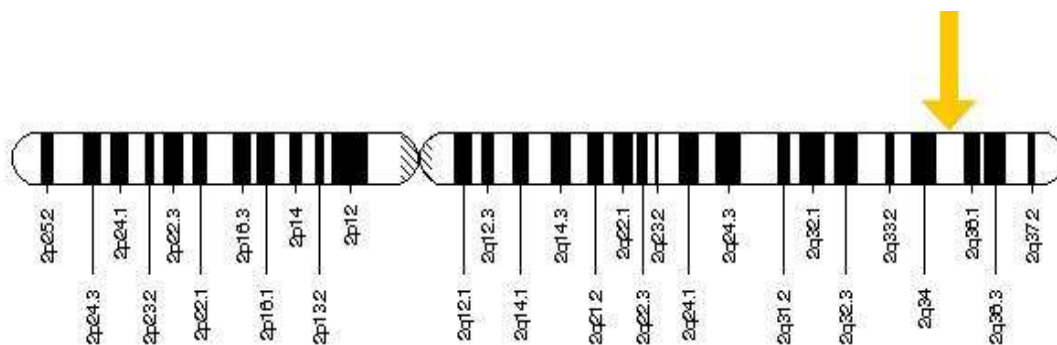
Најчесто мутациите на гените се забележани кај потешките форми на хиподонција и олигодонција²²⁹. Но не се исклучок мутации на гени и кај случаи со полесни форми на хиподонција. Во прилог на ова водат и резултатите од ова истражување каде се забележани мутации на WNT10A-генот кај пациенти кои имаат конгенитално отсуство само на еден или два заба.

Ектодермалната дисплазија е клинички и генетски хетерогено заболување. Карактеристиките на ектодермалната дисплазија вклучуваат абнормален развој на најмалку две од ектодермалните структури, како што се забите, косата, ноктите и потните жлезди. Гени кои се поврзани со ектодермалната дисплазија се EDA1, EDAR, EDARADD и WNT10A. Според Cluzeau и сор. дури во 90% од случаите со ектодермалната дисплазија е присутна мутација на овие гени²³⁰.

Оттука, мутацијата на WNT10A-генот е поврзана со присуството на различни синдроми каде е присутна ектодермална дисплазија. Па така оваа мутација е присутна од тешката автосомно рецесивна форма на Schopf-Schulz-Passarge синдром па се до одонто-онихо-дермалната дисплазија и автосомно доминантната форма на изолираната хиподонција^{231 232 233 234 235 236}. Бидејќи во сите овие форми на дисплазија хиподонцијата е заедничка карактеристика, тоа го прави WNT10A-генот добар кандидат за причина за изолирана хиподонција.

Цитогенетска локација на WNT10A-генот: 2q35

Молекуларна локација на хромозом 2: од базните парови 218, 880, 532 до базните парови 218, 893, 928. (Слика 13)



Слика 13. Местоположбата на WNT10A-генот се наоѓа на долгиот (q) крак на вториот хромозом, на позиција 35.

Улогата на WNT10A-генот во епителијално-мезенхималните интеракции што директно влијае врз дентогенезата ја потврдуваат и Dassule и Sarkar соодветно во своите студии^{237, 238}. При мутација на овие гени се врши погрешна транскрипција на протеини што дава фенотипски промени – меѓу кои и агенеза на заби.

Фенотипската експресија на мутациите на овој ген покажува висок степен на варијабилност, што укажува на тоа дека и други гени функционираат заедно со WNT10A-генот во регулацијата на развојот на органите од ектодермално потекло. Во својата студија Huiying и сор. опишува агенеза на вкупно 26 заби кај машки монозиготни близнаци. Освен агенезата на забите, не биле евидентирани други промени. При испитување забележани се мутации во WNT10A и EDA-гените, на третиот и седмиот егзон соодветно. Овие мутации доведуваат до промена на структура на протеинско ниво. DNA-секвенционирањето на геномот на нивните родители покажало дека двата мутирани алели се наследени од мајката, која е носител на хетерозиготна WNT10A-мутација и хетерозиготна EDA-мутација. Фенотипската манифестација кај мајката била претставена само со отсуство на горниот лев латерален инцизив. Мутации кај овие гени не биле забележани кај таткото²³⁹.

Во истата студија кај 6 годишно момче забележано е конгенитално отсуство на 24 заби, при што промени на другите системи не се забележани. Потврдени се мутации во

WNT10A и EDA-гените, на третиот и деветиот егзон, соодветно. И овие мутации доведуваат до конформациска промена на протеинско ниво. Анализирајќи го генот на неговите родители, потврдено е дека мутантните алели се наследени од неговата мајка како хетерозиготни мутации на двата гена. Клинички кај мајката е утврдена агенеза на двата максиларни латерални инцизиви, како и на левиот мандибуларен втор молар, при што аномалии во другите органи не биле забележани. Кај таткото не биле забележани мутации кај овие гени.

Во истата студија се прикажани и промени, односно мутации на WNT10A и EDA-гените и кај синдромските случаи пропратени со агенеза на заби. Покрај агенезата на забите овие испитаници имале и промени во останатите ектодермални структури.

Од резултатите добиени од испитувањето на WNT10A-генот во нашата студија најдени се 4 мутации кај испитаниците со агенеза на заби, притоа сите мутации се најдени во хетерозиготна форма. Од нив три се егзонски (c.511C>T, c.493G>A и c.682T>A), а една интронска промена (c.114-56T>C). Сите три егзонски мутации се најдени во третиот егзон, од вкупно четирите кои ги има WNT10A-генот.

Истите се проверени во NCBI (National Center for Biotechnology Information) и резултатите се прикажани во табела 36.

Табела 36. Мутации проверени во NCBI базата

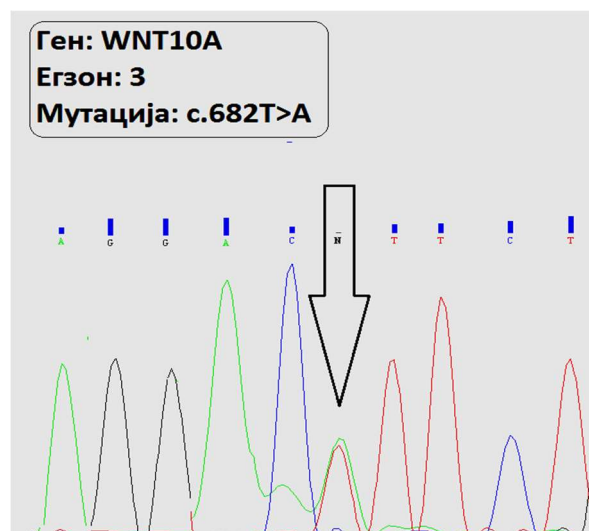
Мутации	Име на протеин	SNP	NCBI	MAF
c.511C>T	p.R171C	rs116998555	Not Available	T=0.0032/16
c.493G>A	p.G165R	rs77583146	Not Available	A=0.0022/11
c.682T>A	p.Phe228Ile	rs121908120	With Pathogenic allele	A=0.0060/30
c.114-56T>C	/	rs10180544	Not Available	C=0.1418/710

Патогената мутација c.682T>A (p.Phe228Ile) во егзон 3 е потврдена во NCBI базата на податоци и се наоѓа во корелација со одонто-онихо дермалната дисплазија, ектодермалната дисплазија и конгениталното отсуство на заби (Слика 14). Оваа мутација предизвикува промена на нуклеотидот тимин во аденин. Ова се реперкуира на протеинско ниво како замена на аминокиселината фенил аланин на позиција 228 во изолеуцин и ја менува конформацијата на протеинот.

ClinVar	
Risk	rs121908120(A;A)
Alt	rs121908120(A;A)
Reference	rs121908120(T;T)
Significance	Pathogenic
Disease	Odontoonychodermal dysplasia Tooth agenesi
Variation	info
Gene	WNT10A
CLNDBN	Odontoonychodermal dysplasia Tooth agenesi, selective, 4
Reversed	0
HGVS	NC_000002.11:g.219755011T>A
CLNSRC	OMIM Allelic Variant
CLNACC	RCV000004717.1 , RCV000023529.1

Слика 14. Карта на клиничка сигнификантност на мутацијата с.682Т>А

Присуство на оваа мутација е детектирано и од страна на Bohring et al.²³¹, van den Boogaard et al.¹⁶⁹, Sirpa et al.¹⁵⁷ Plaisancié et al.²³⁴ и Cluzeau et al.²³⁰ во нивните испитувања кај пациенти со конгенитално отсуство на заби. Според Sirpa et al.¹⁵⁷ оваа мутација добиена во повеќето случаи се наследува автосомно рецесивно. Во нашето истражување истата е најдена кај Нуд-9. Електрофореграмот од детекција на мутација с.682Т>А е прикажан на слика 15.



Слика 15. Електрофореграм од мутација на с.682Т>А

За останатите мутации не се достапни податоци од NCBI дата базата, затоа се направени понатамошни *in silico* анализи со биоинформатички програми. Резултатите од PolyPhen, PROVEAN, SIFT, Mutation Taster и HSF (Human splicing finder) се прикажани во табела 37.

Табела 37. *In silico* анализи со биоинформатички програми за добиените мутации

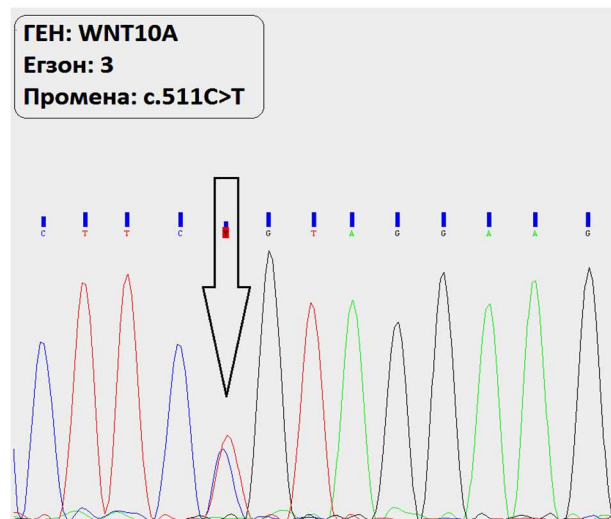
Мутации	Егзон	PolyPhen	PROVEAN	SIFT	Mutation Taster	HSF
c.511C>T	3	Probably Damaging	Deleterious	Damaging	Disease causing	No
c.493G>A	3	Benign	Neutral	Damaging	Disease causing	Potential alteration of splicing.
c.682T>A	3	Probably Damaging	Deleterious	Damaging	Disease causing	No
c.114-56T>C	2	/	/	/	polymorphism	Potential alteration of splicing.

Промената c.511C>T (p.R171C) во егзон 3 не е најдена со позната патогеност во NCBI базата на податоци, затоа за истата се направени *in silico* анализи со биоинформатичките алатки SIFT, PROVEAN, PolyPhen Mutation Taster и HSF и сите освен последниот покажаа абнормална функција на протеинот односно патогеност на мутацијата.

Промената на нуклеотидот цитозин во тимин на протеинско ниво предизвикува замена на аминокиселината аргинин на позиција 171 со цистеин. Оваа замена предизвикува промена на протеинско ниво поради тоа што цистеинот е хидрофилна аминокиселина и има различна конформација за разлика од аргининот, и тоа би можело да предизвика нарушени електростатски интеракции со останатите аминокиселини.

Истата е објаснета во трудот на Huiying et al. “Involvement of and Interaction between WNT10A and EDA Mutations in Tooth Agenesis Cases in the Chinese Population” објавен во PLOS ONE, Ноември 27, 2013, каде мутацијата корелира со мутација на EDA генот, а фенотипски е присутна агенеза на заби²³⁹. Од шестте случаи (2 со изолирана несиндромска олигодонција и 4 со агенеза нази пропратени со други синдромски промени) кај кои постојат мутации во WNT10A и EDA-гените, во четири од нив е

добиена мутацијата c.511C>T во WNT10A-генот и е всушност истата мутацијата која ја добивме и кај еден од пациентите во ова истражување (Hyd-1) и кај истиот е присутна во хетерозиготна форма. Електрофореграмот од мутацијата е прикажан на слика 16. Ова укажува на неретката застапеност на оваа мутација помеѓу испитаниците со конгенитално отсуство на заби каде постои мутација на WNT10A-генот, независно од тоа дали станува збор за потешка или полесна форма на аномалија. Доколку би сакале да се утврди корелацијата на оваа мутација во WNT10A-генот со мутацијата од EDA-генот и нивниот фенотип и кај нашиот пациент (Hyd-1) потребни се дополнителни истражувања.



Слика 16. Електрофореграм од промената c.511C>T

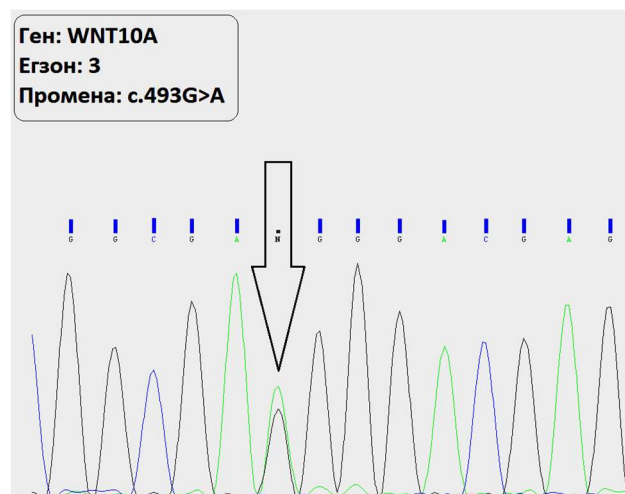
Промената c.493G>A (p.G165R) во егзон 3, исто така не е со позната патогеност во NCBI базата на податоци. По направените *in silico* анализи, според SIFT и Mutation taster оваа промена се смета за патогена, но според PROVEAN и PolyPhen истата е дефинирана како неутрална односно полиморфизам. Промената на нуклеотидот гванин во аденин на протеинско ниво предизвикува замена на аминокиселината глицин на позиција 165 со аргинин.

Таа е објаснета е во трудот на Sirpa et al. “Candidate Gene Analysis of Tooth Agenesis Identifies Novel Mutations in Six Genes and Suggests Significant Role for WNT and EDA Signaling and Allele Combinations” објавен во PLOS ONE, Август 22, 2013 година, каде што и покрај укажувањето на *in silico* анализите, во трудот се опишува дека оваа

промена предизвикува промена на RGD-мотивот кој претставува binding-site¹⁵⁷ на протеинот за да се овозможи соодветна интеракција на истиот со другите протеини во сигналниот пат. Оваа мутација е најдена кај шест хетерозиготни испитаници со олигодонција и истата создава низа на три последователни аргинини, кои се препознаени како цитоплазматски сигнал за задржување на протеини во ендоплазматскиот ретикулум²⁴⁰.

Варијацијата с.493G>А исто така е објаснета како редок полиморфизам кој е најден во trans-позиција со веќе докажаната патогена мутација с.682T>А во трудот на Bohring *et al.* "WNT10A Mutations Are a Frequent Cause of a Broad Spectrum of Ectodermal Dysplasias with Sex-Biased Manifestation Pattern in Heterozygotes", објавен во Am J Hum Genet. Jul 10, 2009 ²³¹, при што промената с.493G>А е најдена и кај членовите од семејството кои немаат присуство на фенотиска промена-агенеза на заби.

Во нашето истражување оваа мутација на егзон 3 е најдена кај испитаникот Нуд-4 и истата е прикажана на електрофореграм на слика 17.

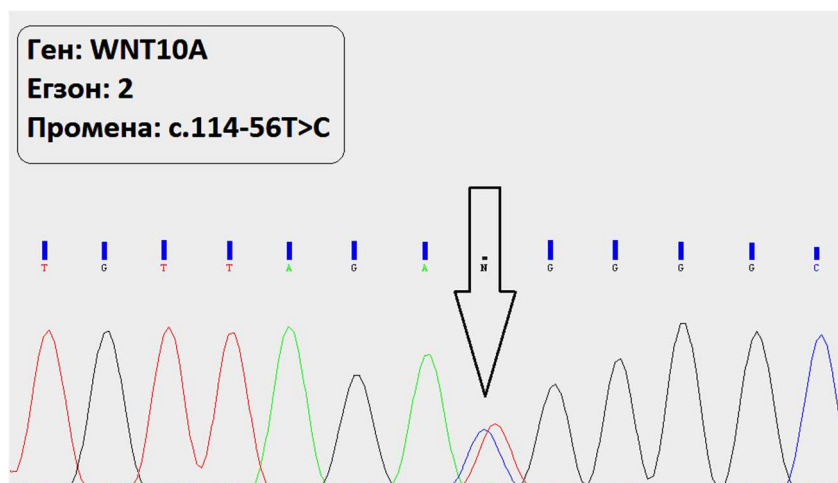


Слика 17. Електрофореграм од промената с.493G>А

Промената с.114-56T>С не е со познат клинички ефект во базата на NCBI. Треба да се земе предвид дека интронските промени речиси и да не предизвикуваат фенотипски промени бидејќи овие делови не се препишуваат при транскрипцијата на DNA-низата, но истите можат да предизвикаат несоодветен сплајсинг на mRNA, која претставува копија

на генот која излегува од нуклеусот на клетката и со тоа и според која со процес на транслација формира соодветен протеин од генетската секвенца..

При оваа мутација доаѓа до промена на нуклеотидот тимин со цитозин. Во ова испитување таа е најдена кај испитаникот Нуд-10.(Слика 18)



Слика 18. Електрофореграм од промената с.114-56Т>С

Од добиените резултати во табела 19 се гледа дека кај пациентите кај кои постои мутација на WNT10A-генот во егзонскиот дел афектираните заби се наоѓаат во максилата и кај сите се наоѓаат во фронталната група на заби. Кај пациентот со мутација с.511С>Т (патогена според *in silico* анализите) се афектирани максиларните канини, додека кај останатите двајца (со мутации с.493Г>А-патогена според SIFT и Mutation taster анализите, с.682Т>А-патогена и според NCBI базата и според *in silico* анализите) максиларните латерални инцизиви.

Бидејќи с.682Т>А мутацијата претставува комплетно патогена и според NCBI базата и според *in silico* анализите, отвара можност за понатамошно испитување дали оваа мутација дава билатерална хиподонција на максиларните латерални инцизиви кога е присутна во други случаи со хиподонција. Во испитувањата на Bohring et al.²³¹, van den Boogaard et al.¹⁶⁹, Sirpa et al.¹⁵⁷ каде е потврдена оваа мутација кај пациенти со потешка форма на хиподонција, меѓу хиподонцијата на другите заби, забележана е и билатерална максиларна хиподонција и на латерални инцизиви (Табела 38).

Табела 38. Однос на добиените мутации и забите кои се афектирани

Пол	Локација	Мутација	Број на хиподон. заби	Вилица	Унилатерална/ Билатерална распределба	Афектиран заб/и
М	ехон 3	с.511C>Т	2	Максила	Билатерална	13, 23
М	ехон 3	с.493G>А	1	Максила	Унилатерална	12
Ж	ехон 3	с.682Т>А	2	Максила	Билатерална	12, 22
Ж	ехон 2	с.114-56Т>С	1	Мандибула	Унилатерална	43

Ова укажува на присуство на мутација на WNT10A-генот кај 40% од испитаниците со хиподонција. Од нив, според литературата, две се веќе докажани кои даваат патогени фенотипски промени (с.682Т>А и с.511C>Т), додека за третата мутација (с.493G>А) потребни се дополнителни испитувања за да се види дали таа дава патогени промени или пак станува збор за полиморфизам. Мутацијата во интронскиот дел (с.114-56Т>С) пак се смета за полиморфизам и не дава фенотипска промена.

Секако за порелевантни резултати потребно е испитување на поголема група на испитаници, како и поставување на контролна група на испитаници без хиподонција да би се испитало дали постои присуство на некоја од овие промени и кај популацијата без агенеза на заби. Кај пациентите со мутации во WNT10A-генот потребно е да се направат дополнителни испитувања за присуство на мутации во други гени, како на пример EDA-генот кои може да се во корелација со WNT10A-мутациите, како и испитување на родителите и другите членови од фамилијата.

Сепак високиот процент на мутации во WNT10A-генот добиени во ова испитување го прави значаен ризик фактор за оваа аномалија. Секако механизмот на наследување е многу сложен и потребни се дополнителни и многу пообемни испитувања за точно да се утврди начинот на наследувањето, кога мутацијата на дадениот ген ќе се експресира, како и можната улога на надворешните фактори во корелација со мутацијата на гените.

Мутација на WNT10A-генот забележал Kantaputra во својата студија кај едно Американско семејство кај кое имало присуство на изолирана хиподонција или микродонција кај четири членови ²⁴¹.

Мутацијата на WNT10A-генот како причина за несиндромска хиподонција е востановено и кај едно Египетско семејство. Во студијата целосно биле испитани MSX1, PAX9 и WNT10A-гените кај сите членови во семејството кај кои имало агенеза на заби. Мутација која се наследува автосомно доминантно е идентификувана кај генот WNT10A, при која нема правилна транскрипција и продукција на протеини. Ваква мутација не е најдена кај контролната група (400 хромозоми). Исто така, патогена мутација не е најдена ниту кај MSX1 и PAX9-гените. Ова укажува дека можен етиолошки фактор за агенезата на перманентните заби кај ова семејство е мутацијата на WNT10A-генот ²⁴², што соодветствува и со резултатите од истражувањата направени на нашите пациенти.

Според Arzoo, мутацијата на WNT10A-генот постои кај 27,7% од пациентите со изолирана олигодонција ²²⁷.

Според Van den Boogaard пак присуство на мутации на WNT10A-генот на вториот хромозом, кај пациенти со изолирана хиподонција достигнува повеќе од 50%¹⁶⁹. Тој во неговата студија за да се добие увид во генетската хетерогеност на изолираната хиподонција извршил тестирање на група од 36 пациенти со различен степен на агенеза на заби. Сите пациенти имале агенеза на шест или повеќе заби (не вклучувајќи ги тука третите молари). Кај 70% од пациентите имало позитивна фамилијарна анамнеза. Гените кои се анализирани се MSX1, PAX9, IRF6, AXIN2 и WNT10A. Тестовите вклучувале директно секвенционирање на егзони и нивните секвенци кои биле амплифицирани со помош на PCR. Дваесет испитаници (56%) покажаа промени во WNT10A-генот, кај три промени во PAX9-генот и еден покажал мутации во AXIN2-генот. Така, Van den Boogaard заклучил дека мутациите на WNT10A-генот се најчеста причина за изолирана хиподонција.

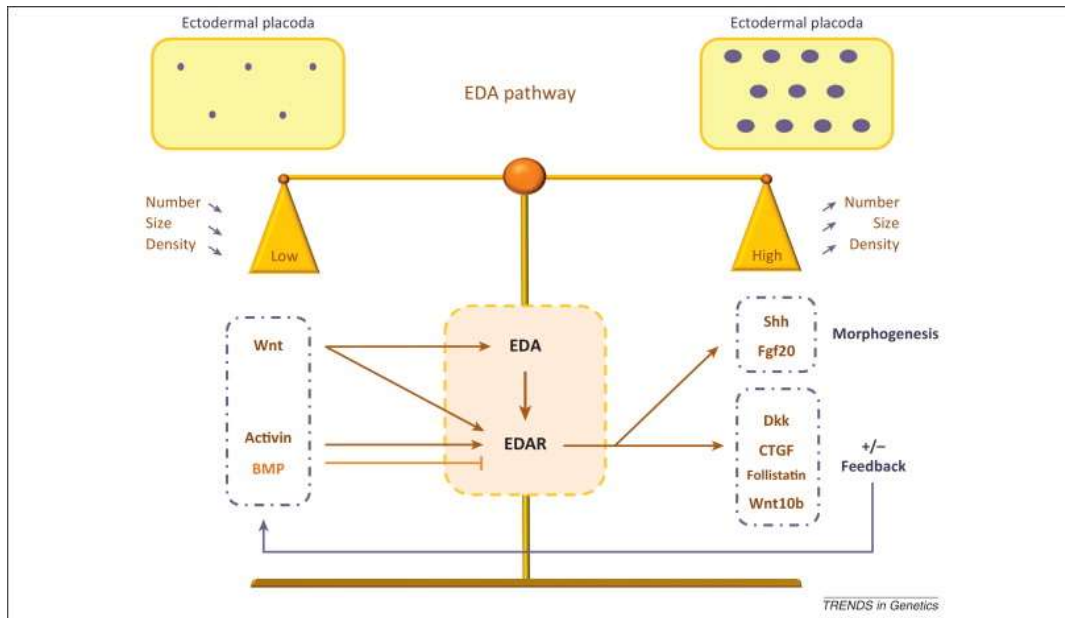
Bohring и сор. во својата студија каде ја испитувале мутацијата на WNT10A-генот како причина за ектодермална дисплазија. Од 12 испитаници со мутација на WNT10A-генот кај 11 е дијагностицирано конгенитално отсуство на заби. Тој укажува дека приближно кај 50% од хетерозиготите со мутација на овој ген може да се појават изолирани ектодермални дефекти, како што е и агенезата на забите. Ова ја потврдува

поврзаноста помеѓу мутацијата на WNT10A-генот и агенеза на забите. Во оваа студија покрај високиот процент на застапеност на хиподонција кај мутација на овој ген, постои и мутација кај 9% од контролната група²³¹.

Според Sirra и сор. застапеноста на мутацијата на WNT10A-генот кај пациенти со агенеза на заби е најчеста во споредба со мутациите на останатите гени. Меѓутоа резултатите добиени од оваа кохортна студија покажуваат помала застапеност на оваа мутација во споредба со останатите студии кои се правени на помала група испитаници¹⁵⁷.

Агенезата на максиларните канини е доста ретка појава. Истото го потврдија и резултатите од нашата епидемиолошка студија, каде истата е застапена со ~1,7% од вкупниот број на пациенти кои имаат хиподонција. Kantaputra во својата студија доаѓа до заклучок дека агенезата на перманентните максиларни канини е во тесна врска со мутацијата на WNT10A генот при што наследувањето е автосомно доминантно²⁴³. Истото го потврдува и нашата студија каде мутација (c.511C>T) во WNT10A-генот е забележана кај испитаник со хиподонција на двата максиларни канини.

Како што спомнавме, неформирањето на епителијалните дентални плакоди е причината за конгениталното отсуство на забите. Согласно со тоа неправилната функција на сигналните патишта и медијаторите под чија контрола се одвиваат овие процеси, се причина за неформирање на забен зачеток. Неправилната функција се случува поради погрешната транскрипција, настаната поради мутација на некој ген чија експресија има улога во регулирање на тие процеси за формирање на овие плакоди (Слика 19).



Слика 19. Дејство на сигналните патишта и медијаторите во формирање на епителијалните плакоди. [http://www.cell.com/trends/genetics/fulltext/S0168-9525\(13\)00148-0](http://www.cell.com/trends/genetics/fulltext/S0168-9525(13)00148-0)

Wnt сигналниот пат е веќе докажан кој има значајна улога како иницијатор за формирање како на денталните така и на останатите епителијални плакоди^{10 11 13 238}. WNT10A е еден од гените кој вршат активација на Wnt сигналниот пат^{244 245 246 247}. При негова мутација доаѓа до неправилна активација и отсуство на формирање на забен зачеток. Оттука тој претставува значаен кандидат за хиподонција.

Ова го потврдуваат и резултатите добиени од нашето испитување.

Хиподонцијата претставува важен клинички и социјален здравствен проблем. Клинички, раната дијагноза на оваа аномалија може да го предупреди лекарот за можно присуство на друга поврзана дентална или органска аномалија, кај истиот пациент или пак кај член од неговата фамилија, со што би се избегнале можните последици.

Поновите студии укажуваат на можната поврзаност на хиподонцијата како индикатор за потенцијален канцер. Така, на пример Fekonja и соработниците по статистичката обработка на податоците од нивната студија дошле до заклучок дека постои поврзаност помеѓу епителниот оваријален канцер и хиподонцијата. Бидејќи хиподонцијата може да се открие во рана возраст, тоа би можело да помогне во раната детекција на ЕОК, а со тоа и навремен третман и подобра негова прогноза²⁴⁸. До истиот заклучок дошол и Chalotorn кога во својата студија преваленцата на хиподонција кај

пациентите со ЕОК била 20%, за разлика од контролната група каде што таа била само 3%²⁴⁹.

Поврзаноста на хиподонцијата со колоректалниот канцер ја опишува Lammi, со што и тој укажува дека аномалиите во дентогенезата понекогаш можат да бидат знаци за предиспозиција за канцерогено заболување¹⁵⁹. Истото во своите студии го потврдуваат и Giles и Segditsas^{250 251}.

Оттука присуството на агенеза на забите треба сериозно да се земе в предвид како можен индикатор и на некое посериозно заболување.

Дијагнозата за конгениталното отсуство на забите најчесто се поставува после радиографски преглед. Но зачетоците на забите кои подоцна никнат, подоцна и се формираат, па така не е можна нивна рана дијагноза преку радиографски статус.

И покрај големото сознание околу молекуларните механизми, како и патолошките и развојните процеси кои се одвиваат за време на дентогенезата, денес разјаснети во целост се само помал број случаи. Досега достапните докази покажуваат дека агенезата на забите најчесто е последица на збир од дефекти кои оневозможуваат нормален тек на развојните процеси на забот. Сепак, се претпоставува дека фазите и причините за отсуството на забите се различни кај мутациите на различните гени.

Кон хиподонцијата треба да се има еден мултидисциплинарен пристап со цел за побрзо дијагностицирање и решавање на оваа аномалија, како поради честотата на нејзината застапеност, така и поради последиците кои произлегуваат од неа бидејќи секако еден ваков недостаток има голема улога во квалитетот на живот на пациентот^{252 253 254 255 256}.

ЗАКЛУЧОЦИ:

Врз база на резултатите добиени од извршените анализи можеме да заклучиме дека:

- Преваленцата на хиподонција во перманентната дентиција во Република Македонија изнесува 7,52%
- Таа преобладава кај испитаниците од албанската етничка заедница со статистички сигнификантна разлика
- Утврдена е високо сигнификантна разлика на дистрибуцијата на хиподонцијата во однос на полот. Таа преобладава кај испитаничките од женски пол
- Заб кој најчесто недостасува е мандибуларниот втор премолар, следен од максиларниот латерален инцизив и максиларниот втор премолар
- Просечниот број на заби кои недостасуваат по индивидуа кај испитанците со хиподонција е 2,04
- Распределбата на хиподонтни заби во однос на вилиците покажува дека агенезата на трајните заби е позастапена кај мандибулата, меѓутоа разликата не е сигнификантна
- Унилатералната дистрибуција е позастапена во однос на билатералната, меѓутоа кај пациентите со два или повеќе хиподонтни заби билатералната распределба е застапена со преку 95%
- Олигодонцијата е застапена со 3,24% од испитаниците со агенеза на заби или 0,25% од вкупната популација. Таа е позастапена кај испитаниците од машки пол
- Потврдена е големата улога на наследниот фактор во агенезата на забите
- Кај 40% од испитаниците постои мутација во WNT10A генот, од кои кај тројца испитаници промените се во егзонскиот дел, а кај еден во интронскиот дел на генот. Две од овие мутации во егзонскиот дел (с.682Т>А и с.511С>Т) се со веќе докажана патогеност, додека за третата се потребни повеќе истражувања за да се види дали станува збор за патогена

мутација или пак за полиморфизам (с.493 G>A). Мутацијата во интронскиот дел (с.114-56T>C) пак се смета за полиморфизам и не дава фенотипска промена.

- Улогата која ја има врз генетските механизми и сигналните патишта значајни за дентогенезата го прави WNT10A-генот значаен фактор во појавата на хиподонција

Денталниот преглед заедно со радиографскиот скрининг за можно присуство на хиподонција во раната детска возраст треба да се истакне како дел од полисата за јавно орално здравје. Со тоа би се добила рана дијагноза, би се направил скрининг на останатите системи кои се регулирани од исти генски патишта како и дентогенезата и би се овозможила навремена интервенција. Естетското и функционално влијание кое го има хиподонцијата, како и нејзина дијагноза, превенција и терапија стануваат интегрален дел од сеопфатната грижа за оралното здравје на пациентот.

ЛИТЕРАТУРА:

-
- ¹ Gilbert, S.F. Developmental biology. 6th edition. Sinauer, Sunderland, 2003.
 - ² Kotilainen J. Development of dentition in conditions with multiple congenital anomalies. Thesis. Institute of Dentistry, University of Helsinki, Finland, 1996.
 - ³ Marden PM, Smith DW, and McDonald MJ. Congenital Anomalies In The Newborn Infant, Including Minor Variations. A Study Of 4,412 Babies By Surface Examination For Anomalies And Buccal Smear For Sex Chromatin. *J Pediatr* 1964; 64:357-71.: 357-371.
 - ⁴ Sadler, T.W. Langman's medical embryology. 6th edition. Williams & Wilkins, Baltimore, 1990.
 - ⁵ Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and Maxillofacial Pathology. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders 2009; p. 77-82.
 - ⁶ Thesleff I, Vaahtokari A, Partanen AM. "Regulation of organogenesis. Common molecular mechanisms regulating the development of teeth and other organs". *The International Journal of Developmental Biology*. February 1995; 39 (1): 35–50.
 - ⁷ Thesleff I, Vaahtokari A, Kettunen P, Aberg T. "Epithelial-mesenchymal signaling during tooth development". *Connective Tissue Research* 1995; 32 (1–4): 9–15. doi:10.3109/03008209509013700
 - ⁸ Lumsden AG. Spatial organization of the epithelium and the role of neural crest cells in the initiation of the mammalian tooth germ. *Development* 1988; 103 Suppl: 155-169.
 - ⁹ Tonge CH. The time-structure relationship to tooth development in human embryogenesis. *J Dent Res* 1969; 48: 745-752.
 - ¹⁰ Mikkola ML and Millar SE. The mammary bud as a skin appendage: unique and shared aspects of development. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2006; 11: 187-203.
 - ¹¹ Pispa J and Thesleff I. Mechanisms of ectodermal organogenesis. *Dev Biol* 2003; 262: 195-205.
 - ¹² Cohn SA. Development of the molar teeth in the albino mouse. *Am J Anat* 1957; 101: 295-319.
 - ¹³ Wang, X.P. and Thesleff, I. Tooth development. In *Cell signaling and growth factors in development*. K. Unsicker and K. Kriegelstein, 2005; eds. pp. 719-754. Wiley-VCH & CO, Weinheim.

-
- ¹⁴ Luckett, W.P. An Ontogenetic Assessment of Dental Homologies in Therian Mammals. In *Mammal Phylogeny*. F.S. Szalay, M.J. Novacek, and M.C. McKenna, eds. (New York: Springer-Verlag), 1993; pp. 182-204
- ¹⁵ Ten Cate, A.R. *Oral Histology. Development, structure and function*. 4th edition. Mosby, St Louis, 1994.
- ¹⁶ Thesleff I and Mikkola ML. Death receptor signaling giving life to ectodermal organs. *Sci STKE*, 2002 : E22
- ¹⁷ Nieminen P. *Molecular Genetics of Tooth Agenesis*. Academic Dissertation. University of Helsinki, Finland, 2007.
- ¹⁸ Ten Cate's *Oral Histology*. Nanci, Elsevier, 2013, pages 70-94
- ¹⁹ Bailleul-Forestier I., Molla M., Verloes A., Berdal A. The genetic basis of inherited anomalies of the teeth: Part I: Clinical and molecular aspects of non-syndromic dental disorders, *European Journal of Medical Genetics*, 2008; 51, 273-291.
- ²⁰ Stevenson R.E., Hall J.G (*Human Malformations and Related Anomalies*, Second Edition, Oxford university Press, 2005; 425-463.
- ²¹ Dhanrajani PJ Hypodontia: Etiology, clinical features and management. *Quintessence Int* 2002; 33:294-302
- ²² Goodman JR, Jones SP, Hobkirk JA, King PA. Hypodontia: 1. Clinical features and the management of mild to moderate hypodontia. *Dent update* 1994; 21:381-384
- ²³ Tan SPK, van Wijk AJ, Pahl-Anderson B. Severe hypodontia: Identifying patterns of human tooth agenesis. *Eur J Orthod* 2011; 33:150
- ²⁴ Hobkirk JA, Gill DS, Jones SP, Hemmings KW, Bassi GS, O'Donnell AL. *Hypodontia: A team approach to management (1st edition)*. Chicester: Wiley-Blackwell 2011
- ²⁵ Näsman M, Forsberg CM, Dahllöf G. "Long-term dental development in children after treatment for malignant disease". *European Journal of Orthodontics* 1997; 19 (2): 151–9
- ²⁶ Millett, Declan T.; Richard Welbury. *Orthodontics and Paediatric Dentistry*. Elsevier Health Sciences. 2000; ISBN 0-443-06287-0.
- ²⁷ Bailleul-Forestier I, Berdal A, Vinckier F, de Ravel T, Fryns JP, et al. The genetic basis of inherited anomalies of the teeth. Part 2: syndromes with significant dental involvement. *Eur J Med Genet* 2008; 51: 383–408.

-
- ²⁸ Altug-Atac AT, Erdem D. Prevalence and distribution of dental anomalies in orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2007; 131:510–4.
- ²⁹ De Coster PJ, Marks LA, Martens LC, Huysseune A. Dental agenesis: Genetic and clinical perspectives. *J Oral Pathol Med.* 2009; 38:1–17.
- ³⁰ Goya HA, Tanaka S, Maeda T, Akimoto Y. An orthopantomographic study of hypodontia in permanent teeth of Japanese pediatric patients. *J Oral Sci.* 2008; 50:143–50.
- ³¹ 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.* 2005; 194:245–51.
- ³² Pemberton TJ, Das P, Patel PI. Hypodontia: Genetics and future perspectives. *Braz J Oral Sci.* 2005; 4:695–709
- ³³ Nik-Hussein NN. Hypodontia in the permanent dentition: A study of its prevalence in Malaysian children. *Aust Orthod J.* 1989; 11:93–5.
- ³⁴ Kavadia S, Papadiochou S, Papadiochos I, Zafiriadis L. Agenesis of maxillary lateral incisors: A global overview of the clinical problem. *Orthodontics (Chic)* 2011; 12:296-317.
- ³⁵ Gomes RR, da Fonseca JAC, Paula LM, Faber J, Acevedo AC. Prevalence of hypodontia in orthodontic patients in Brasilia, Brazil. *Eur J Orthod.* 2010; 32:302–6.
- ³⁶ Tallón-Walton V, Nieminen P, Arte S, Carvalho-Lobato P, Ustrell-Torrent JM, Manzanares-Céspedes MC. An epidemiological study of dental agenesis in a primary health area in Spain: Estimated prevalence and associated factors. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010; 15:e569–74.
- ³⁷ Wu CC-L, Wong RW-K, Hägg U. A review of hypodontia: the possible etiologies and orthodontic, surgical and restorative treatment options—conventional and futuristic. *Hong Kong Dent J.* 2007; 4:113–21
- ³⁸ Ahmad W, Brancolini V, ul Faiyaz MF, Lam H, ul Haque S, Haider M, et al. A locus for autosomal recessive hypodontia with associated dental anomalies maps to chromosome 16q12.1. *Am J Hum Genet.* 1998; 62:987–91.
- ³⁹ Baccetti T. A controlled study of associated dental anomalies. *Angle Orthod* 1998; 68: 267-274.
- ⁴⁰ Krezci A, Proff P, Reicheneder C, Faltermeier A. “Effects of hypodontia on craniofacial and mandibular growth pattern.” *Head and face medicine*, 2011
- ⁴¹ Tavajohi-Kermani H, Kapur R, Sciote JJ. Tooth agenesis and craniofacial morphology in an orthodontic population. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2002; 122:39–47.

-
- ⁴² Acharya PN, Jones SP, Moles D, Gill D, Hunt NP. A cephalometric study to investigate the skeletal relationships in patients with increasing severity of hypodontia. *Angle Orthod* 2010; 80:511-8.
- ⁴³ Nodal M, Kjaer I, and Solow B. Craniofacial morphology in patients with multiple congenitally missing permanent teeth. *Eur J Orthod* 1994; 16: 104-109.
- ⁴⁴ 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.
- ⁴⁵ Mattheeuws N, Dermaut L, Martens G. “Has hypodontia increased in Caucasians during the 20th century? A meta-analysis.” *European Journal of Orthodontics*, 2004
- ⁴⁶ Lysell L. [14 Selected cases of hypodontia with observations on tooth size in these cases.]. *Sven Tandlak Tidskr* 1953; 46: 281-302.
- ⁴⁷ Rune B and Sarnäs KV. Tooth size and tooth formation in children with advanced hypodontia. *Angle Orthod* 1974; 44 : 316-321
- ⁴⁸ Schalk-van der Weide Y. Oligodontia. A clinical, radiographic and genetic evaluation. 1992. Thesis. Rijksuniversiteit Utrecht.
- ⁴⁹ Brook AH, Elcock C, al-Sharood MH, McKeown HF, Khalaf K, and Smith RN. Further studies of a model for the etiology of anomalies of tooth number and size in humans. *Connect Tissue Res* 2002; 43: 289-295.
- ⁵⁰ Baum BJ and Cohen MM. Agenesis and tooth size in the permanent dentition. *Angle Orthod* 1971; 41: 100-102.
- ⁵¹ McKeown HF, Robinson DL, Elcock C, al-Sharood M, and Brook AH). Tooth dimensions in hypodontia patients, their unaffected relatives and a control group measured by a new image analysis system. *Eur J Orthod* 2002; 24: 131-141.
- ⁵² Sirpa Arte. “Phenotypic and genotypic features of familial hypodontia.” Academic dissertation. Helsinki, 2001
- ⁵³ Mandeville L. Congenital absence of permanent maxillary lateral incisor teeth; a preliminary investigation. *Ann Eugen* 1949; 15: 1-10.
- ⁵⁴ H. Hypodontia in the permanent dentition. *Odont Revy* 1956; 7: 1-100.

-
- ⁵⁵ Chosack A, Eidelman E, and Cohen T. Hypodontia: A polygenic trait - a family study among Israeli jews. *J Dent Res* 1975; 54: 16-19.
- ⁵⁶ Alvesalo L and Portin P. The inheritance pattern of missing, peg-shaped and strongly mesiodistally reduced upper lateral incisors. *Acta Odontol Scand* 1969; 27: 563-573.
- ⁵⁷ Garn SM, Dahlberg AA, Lewis AB, and Kerewsky RS. Cusp number, occlusal groove pattern and human taxonomy. *Nature* 1966; 210: 224-225.
- ⁵⁸ Davies PL. Relationship of cusp reduction in the permanent mandibular first molar to agenesis of teeth. *J Dent Res* 1968; 47: 499
- ⁵⁹ Garn SM, Lewis AB, and Bonne B. Third molar polymorphism and the timing of tooth formation. *Nature* 1961; 192: 989
- ⁶⁰ Uslenghi S, Liversidge HM, and Wong FS. A radiographic study of tooth development in hypodontia. *Arch Oral Biol* 2006; 51: 129-133.
- ⁶¹ Lind V. Short root anomaly. *Scand J Dent Res* 1972; 80: 85-93.
- ⁶² Apajalahti S, Arte S, and Pirinen S. Short root anomaly in families and its association with other dental anomalies. *Eur J Oral Sci* 1999; 107: 97-101.
- ⁶³ Seow WK and Lai PY. Association of taurodontism with hypodontia: a controlled study . *Pediatr Dent* 1989; 11: 214-219.
- ⁶⁴ Bergström K. An orthopantomographic study of hypodontia, supernumeraries and other anomalies in school children between the ages of 8-9 years. An epidemiological study. *Swed Dent J* 1977; 1: 145-157.
- ⁶⁵ Kimmel NA, Gellin ME, Bohannon HM, and Kaplan AL. Ectopic eruption of maxillary first permanent molars in different areas of the United States. *ASDC J Dent Child* 1982; 49: 294-299.
- ⁶⁶ Bjerklin K, Kurol J, and Valentin J. Ectopic eruption of maxillary first permanent molars and association with other tooth and developmental disturbances. *Eur J Orthod* 1992; 14: 369-375.
- ⁶⁷ Ericson S and Kurol J. Longitudinal study and analysis of clinical supervision of maxillary canine eruption. *Community Dent Oral Epidemiol* 1986; 14: 172-176.
- ⁶⁸ Becker A, Smith P, and Behar R. The incidence of anomalous maxillary lateral incisors in relation to palatally-displaced cuspids. *Angle Orthod* 1981; 51: 24-29.
- ⁶⁹ Blin-Wakkach C, Lezot F, Ghoul-Mazgar S, Hotton D, Monteiro S, Teillaud C, Pibouin L, Orestes-Cardoso S, Papagerakis P, MacDougall M, Robert B, and Berdal A. Endogenous Msx1 antisense transcript: in vivo and in vitro evidences, structure, and potential involvement in

skeleton development in mammals. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 7336-7341.

⁷⁰ Zilberman Y, Cohen B, and Becker A. Familial trends in palatal canines, anomalous lateral incisors, and related phenomena. *Eur J Orthod* 1990; 12: 135-139.

⁷¹ Svinhufvud E, Myllarniemi S, and Norio R. Dominant inheritance of tooth malpositions and their association to hypodontia. *Clin Genet* 1988; 34: 373-381.

⁷² Pirinen S, Arte S, and Apajalahti S. Palatal displacement of canine is genetic and related to congenital absence of teeth. *J Dent Res* 1996; 75: 1742-1746.

⁷³ Camilleri S. Maxillary canine anomalies and tooth agenesis. *Eur J Orthod* 2005; 27: 450-456.

⁷⁴ Peck L, Peck S, Attia Y. Maxillary canine-first premolar transposition, associated dental anomalies and genetic basis. *Angle Orthod.* 1993; 63:99–109.

⁷⁵ Lai PY and Seow WK. A controlled study of the association of various dental anomalies with hypodontia of permanent teeth. *Pediatr Dent* 1989; 11: 291-296.

⁷⁶ Aasheim B, Ogaard B. Hypodontia in 9-year-old Norwegians related to need of orthodontic treatment. *Scand J Dent Res* 1993; 101, 256-260.

⁷⁷ Ogaard, B. and Krogstad, O. Cranio-facial structure and soft tissue profile in patients with severe hypodontia. *Amer. J. Orthod. Dentofac. Orthop.* 1995; 108: 472-477.

⁷⁸ 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.

⁷⁹ Sisman Y, Uysal T, Gelgor IE. Hypodontia. Does the Prevalence and Distribution Pattern Differ in Orthodontic Patients? *Eur J Dent.* 2007; 1:167–73.

⁸⁰ Basdra E. K., Kiokpasoglou M. and Stellzig A, “The class II division 2 craniofacial type is associated with numerous congenital tooth anomalies,” *European Journal of Orthodontics*, 2000; vol. 22, no. 5, pp. 529–535

⁸¹ Chung CJ, Han JH, Kim KH. The pattern and prevalence of hypodontia in Koreans. *Oral Dis.* 2008; 14:620–5.

⁸² Kokich VG, Kokich VO. Congenitally missing mandibular second premolars: Clinical options. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2006; 130:437–44.

⁸³ Larmour CJ, Mossey PA, Thind BS, Forgie AH, Stirrups DR. “Hypodontia – a retrospective review of prevalence and etiology”. *Quintessence Int.* 2005; 36(4):263-70

-
- ⁸⁴ Kositbowornchai S, Keinprasit C, Poomat N. Prevalence and distribution of dental anomalies in pretreatment orthodontic Thai patients. *Khon Kaen Uni Dent J*. 2010; 13:92–100.
- ⁸⁵ Jorgenson RJ. Clinician's view of hypodontia. *J Am Dent Assoc*. 1980; 101:283–286.
- ⁸⁶ Egermark-Eriksson I, Lind V. Congenital numerical variation in the permanent dentition. D. Sex distribution of hypodontia and hyperodontia. *Odontol Revy*, 1971; 22(3):309–15.7.
- ⁸⁷ Matalova E, Fleischmannova J, Sharpe PT, Tucker AS. Tooth agenesis: From molecular genetics to molecular dentistry. *J Dent Res* 2008; 87:617-23.
- ⁸⁸ Bailit HL. Dental variation among population. An anthropologic view, *Dent Clin North AM* 1975; 19:125-39.
- ⁸⁹ Harris EF, Clark LL. Hypodontia: an epidemiologic study of American black and white people. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2008; 134(6):761-7.
- ⁹⁰ Hosur MB, Puranik RS, Vanaki SS. Oligodontia. A Case Report and Review of Literature. *World Journal of Dentistry*. 2011; 2:259–262.
- ⁹¹ Flores-Mir C. Increased hypodontia through the twentieth century. *Evid Based Dent*. 2006; 7:15.
- ⁹² Fekonja A. Hypodontia Prevalence over Four Decades in a Slovenian Population. *J Esthet Restor Dent*. 2013; doi: 10.1111/jerd.12076.
- ⁹³ Whittington BR, Durward CS. Survey of anomalies in primary teeth and their correlation with the permanent dentition. *N Z Dent J*, 1996 92(407):4–8.
- ⁹⁴ Yonezu T, Hayashi Y, Sasaki J, and Machida Y. Prevalence of congenital dental anomalies of the deciduous dentition in Japanese children. *Bull Tokyo Dent Coll* 1997; 38: 27-32.
- ⁹⁵ Brook AH. Dental anomalies of number, form and size: their prevalence in British schoolchildren. *J Int Assoc Dent Child* 1974; 5: 37-53
- ⁹⁶ Daugaard-Jensen J, Nodal M, Skovgaard LT, and Kjaer I. Comparison of the pattern of agenesis in the primary and permanent dentitions in a population characterized by agenesis in the primary dentition. *Int J Paediatr Dent* 1997; 7: 143-148.
- ⁹⁷ J Pemberton, Parimal Das, Pragna I Patel. Hypodontia: genetics and future Perspectives. *Braz J Oral Sci*. April/June 2005 - Vol. 4 - Number 13
- ⁹⁸ Mukhopadhyay S, Mitra S. Anomalies in primary dentition: Their distribution and correlation with permanent dentition. *J Nat Sci Biol Med*. 2014; 5(1):139-43. doi: 10.4103/0976-9668.127313.

-
- ⁹⁹ Daugaard-Jensen J, Nodal M, and Kjaer I. Pattern of agenesis in the primary dentition: a radiographic study of 193 cases. *Int J Paediatr Dent* 1997; 7: 3-7.
- ¹⁰⁰ Kirzioglu Z, Koseler Sentut T, Ozay Erturk MS, Karayilmaz H. Clinical features of hypodontia and associated dental anomalies: a retrospective study. *Oral Diseases*. 2005; 11:399–404.
- ¹⁰¹ Thesleff I, Nieminen P. Tooth induction. *Encyclopedia of Life Sciences: John Wiley & Sons*. 2005, Available: <http://www.els.net>.
- ¹⁰² Nieminen P. Dental anomalies: genetics. *Encyclopedia of Life Sciences: John Wiley & Sons*. 2013, Available: <http://www.els.net>.
- ¹⁰³ Garn SM, Osborne RH, and McCabe KD. The effect of prenatal factors on crown dimensions. *Am J Phys Anthropol* 1979; 51: 665-678.
- ¹⁰⁴ Kraus BS, Ames MD, and Clark GR Effects of maternal rubella on dental crown development. *Clin Pediatr* 1969; 8: 204-215.
- ¹⁰⁵ Hölttä P. Developmental aberrations of permanent teeth after high-dose anticancer therapy in childhood : A study on stem cell transplant recipients. Thesis. Institute of Dentistry, University of Helsinki, Finland, 2005.
- ¹⁰⁶ Wang SL, Chen TT, Hsu JF, Hsu CC, Chang LW , Ryan JJ, Guo YL, and Lambert GH. Neonatal and childhood teeth in relation to perinatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans: observations of the Yucheng children in Taiwan. *Environ Res* 2003; 93: 131-137.
- ¹⁰⁷ Rogan WJ, Gladen BC, Hung KL, Koong SL, Shih LY, Taylor JS, Wu YC, Yang D, Ragan NB, and Hsu CC. Congenital poisoning by polychlorinated biphenyls and their contaminants in Taiwan. *Science* 1988; 241: 334-336.
- ¹⁰⁸ Dahllöf G and Huggare J. Orthodontic considerations in the pediatric cancer patients: a review. *Semin Orthod* 2004; 10: 266-276.
- ¹⁰⁹ Alaluusua S, Lukinmaa PL, Torppa J, Tuomisto J, Vartiainen T. "Developing teeth as biomarker of dioxin exposure". *Lancet* 1999; 353 (9148): 206
- ¹¹⁰ Guo YL, Lambert GH, Hsu CC, Hsu MM. "Yucheng: health effects of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans". *International Archives of Occupational and Environmental Health* 2004; 77 (3): 153–8
- ¹¹¹ Kaste SC, Goodman P, Leisenring W et al. "Impact of radiation and chemotherapy on risk of dental abnormalities: a report from the Childhood Cancer Survivor Study". *Cancer* 2009; 115 (24): 5817–27

-
- ¹¹² Yamaguchi T, Tomoyasu Y, Nakadate T, Oguchi K, Maki K. "Allergy as a possible predisposing factor for hypodontia". *European Journal of Orthodontics*, December 2008; 30 (6): 641–4
- ¹¹³ Maguire A, Craft AW, Evans RG, Amineddine H, Kernahan J, Macleod RI. The long-term effects of treatment on the dental condition of children surviving malignant disease. *Cancer* 1987; 60: 2570-5
- ¹¹⁴ Lukinmaa PL, Sahlberg C, Leppaniemi A, Partanen AM, Kovero O, Pohjanvirta R, Tuomisto J, and Alaluusua S. Arrest of rat molar tooth development by lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001; 173: 38-47.
- ¹¹⁵ Kattainen H, Tuukkanen J, Simanainen U, Tuomisto JT, Kovero O, Lukinmaa PL, Alaluusua S, Tuomisto J, and Viluksela M. In utero/lactational 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin exposure impairs molar tooth development in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001; 174: 216-224.
- ¹¹⁶ Yasuda I, Yasuda M, Sumida H, Tsusaki H, Arima A, Ihara T, Kubota S, Asaoka K, Tsuga K, and Akagawa Y. In utero and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) affects tooth development in rhesus monkeys. *Reprod Toxicol* 2005; 20: 21-30.
- ¹¹⁷ Schubel F, Partsch CJ. Thalidomide-embryopathies and their effect on dentition. *Dtsch Zahnarztl Z* 1965; 20: 1278-83.
- ¹¹⁸ Speirs AL. Thalidomide. *Lancet* 1965; 2: 1074.
- ¹¹⁹ Axrup K, D' Avignon M, Hellgren K, Herikson CO, Juhlin IM, Larsson KS. Children with thalidomide embryopathy: odontological observations and aspects. *Acta Odontol Scand* 1966; 24: 3-21.
- ¹²⁰ Kjaer I. Neuro-osteology. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998; 9: 224-44.
- ¹²¹ Kjaer I, Kocsis G, Nodal M, Christensen LR. Aetiological aspects of mandibular tooth agenesis—focusing on the role of nerve, oral mucosa, and supporting tissues. *Eur J Orthod* 1994; 16: 371-5.
- ¹²² Kjaer I. Can the location of tooth agenesis and the location of initial bone loss seen in juvenile periodontitis be explained by neural developmental fields in the jaws? *Acta Odontol Scand* 1997; 55: 70-2.
- ¹²³ Seow WK and Wan A. A controlled study of the morphometric changes in the primary dentition of pre-term, very-low-birthweight children. *J Dent Res* 2000; 79: 63-69.
- ¹²⁴ Fearn JM and Brook AH. Small primary tooth-crown size in low birthweight children. *Early Hum Dev* 1993; 33: 81-90.

-
- ¹²⁵ Heikkinen T, Alvesalo L, Osborne RH, and Tienari J. Maternal smoking and tooth formation in the foetus. II. Tooth crown size in the permanent dentition. *Early Hum Dev* 1994; 40: 73-86.
- ¹²⁶ Antanarakis GS, Suri S. Prevalence and patterns of permanent tooth agenesis in patients with nonsyndromic Pierre Robin sequence. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2014; 145(4):452-60. doi: 10.1016/j.ajodo.2013.11.021.
- ¹²⁷ Andersson EM, Feragen KB, Mikalsen D, Kaul J, Holla TM, Filip C. Bilateral Hypodontia in Children With Pierre Robin Sequence. *Cleft Palate Craniofac J*. 2014
- ¹²⁸ Sekerci AE, Cantekin K, Aydinbelge M, Ucar FI. Prevalence of dental anomalies in the permanent dentition of children with Down Syndrome. *J Dent Child(Chic)*. 2014; 81(2): 78-83
- ¹²⁹ Suri S, Tompson BD, Atenafu E. Prevalence and patterns of permanent tooth agenesis in Down syndrome and their association with craniofacial morphology. *Angle Orthod*. 2011; 81(2):260-9. doi: 10.2319/070910-391.1.
- ¹³⁰ Al Jamal GA, Hazza'a AM, Rawashdeh MA. Prevalence of dental anomalies in a population of cleft lip and palate patients. *Cleft Palate Craniofac J*. 2010; 47:413–20
- ¹³¹ Menezes R, Vieira AR. Dental anomalies as part of the cleft spectrum. *Cleft Palate Craniofac J*. 2008; 45:414–19
- ¹³² Baek SH, Kim NY. Congenital missing permanent teeth in Korean unilateral cleft lip and alveolus and unilateral cleft lip and palate patients. *Angle Orthod*. 2007; 77:88–93
- ¹³³ Akcam MO, Evirgen S, Uslu O, Memikoğlu UT. Dental anomalies in individuals with cleft lip and/or palate. *Eur J Orthod*. 2010; 32:207–13
- ¹³⁴ Wong HE, Lai MC, King NM. Dental Anomalies in Chinese Children with Cleft Lip and Palate. *Dentistry*. 2012; 2:127
- ¹³⁵ Ranta R. A review of tooth formation in children with cleft lip/palate. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1986; 90: 11-18.
- ¹³⁶ Pecina M, Lulic-Dukic O, Pecina-Hrncevic A, Anticevic D, Kovac V. Deformities of the Spine and Oro-Facial Skeletal Anomalies. *Coll Antropol*, 1996; 20
- ¹³⁷ Burzynski NJ, Escobar VH. Classification and genetics of numeric anomalies of dentition. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1984; 19:95–106.
- ¹³⁸ Graber LW. Congenital absence of teeth: a review with emphasis on inheritance patterns. *J Am Dent Assoc* 1978; 96: 266-275.

-
- ¹³⁹ Vastardis H. The genetics of human tooth agenesis: new discoveries for understanding dental anomalies. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2000; 117(6):650-6
- ¹⁴⁰ Townsend G, Rogers J, Richards L, and Brown T. Agenesis of permanent maxillary lateral incisors in South Australian twins. *Aust Dent J* 1995; 40: 186-192.
- ¹⁴¹ Townsend GC. Heritability of deciduous tooth size in Australian aboriginals. *Am J Phys Anthropol* 1980; 53: 297-300.
- ¹⁴² Severin E, Albu C, Albu D, Ioachim I, Stanciu D, Vinereanu A. Developmental Failure of One or More Teeth in Families. *Int Poster J Dent Oral Med*, 2009; Vol 11 No 1, Poster 432
- ¹⁴³ Nieminen P. Genetic basis of tooth agenesis. *J Exp Zool B Mol Dev Evol* 2009; 312B: 320-342. doi:10.1002/jez.b.21277.
- ¹⁴⁴ Arte S, Nieminen P, Apajalahti S, Haavikko K, Thesleff I, Pirinen S. Characteristics of incisor-premolar hypodontia in families. *J Dent Res.* 2001; 80:1445–50.
- ¹⁴⁵ Das P, Stockton DW, Bauer C, Shaffer L, D’Souza RN, Wright JT, et al. Haploinsufficiency of PAX9 is associated with autosomal dominant hypodontia. *Hum Genet*; 2002; 110: 371-6.
- ¹⁴⁶ 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: 1469-75.
- ¹⁴⁷ Das P, Hai M, Elcock C, Leal SM, Brown DT, Brook AH. Novel missense mutations and a 288-bp exonic insertion in PAX9 in families with autosomal dominant hypodontia. *Am J Med Genet*; 2003; 118: 35–42
- ¹⁴⁸ Klein ML, Nieminen P, Lammi L, Niebuhr E, Kreiborg S. Novel Mutation of the Initiation Codon of PAX9 Causes Oligodontia. *J Dent Res* 2005; 84: 43-7.
- ¹⁴⁹ Phillip MJ, Caurdy JC. Inheritance of Hypodontia in Consanguineous Families of Arabic Decent. *Ann Dent* 1985; 44: 39-41.
- ¹⁵⁰ Han, D., Gong, Y., Wu, H., Zhang, X., Yan, M., Wang, X., Qu, H., Feng, H., Song, S. Novel EDA mutation resulting in X-linked non-syndromic hypodontia and the pattern of EDA-associated isolated tooth agenesis. *Europ. J. Med. Genet.* 2008; 51: 536-546.
- ¹⁵¹ Tao R., Jin B., Guo S. Z., Qing W., Feng G. Y., Brooks D. G., Liu L., Xu J., Li T., Yan Y., He L. A novel missense mutation of the EDA gene in a Mongolian family with congenital hypodontia. *J. Hum. Genet.* 2006; 51: 498-502

-
- ¹⁵² Tarpey P, Pemberton TJ, Stockton DW, Das P, Ninis V et al. A novel Gln358Glu mutation in ectodysplasin A associated with X-linked dominant incisor hypodontia. *Am J Med Genet A* 2007; 143: 390-394.
- ¹⁵³ Suarez BK, Spence MA. The genetics of hypodontia. *J Dent Res*. 1974; 53:781–5.
- ¹⁵⁴ Lidral A.C, Reising B.C. The Role of *MSX1* in Human Tooth Agenesis. *J Dent Res*. 2002 81(4): 274–278
- ¹⁵⁵ Shih-Kai Wang, Hui-Chen Chan, [...], and Jan C-C. Hu. Novel *PAX9* and *COL1A2* Missense Mutations Causing Tooth Agenesis and OI/DGI without Skeletal Abnormalities. Public Library of Science, 2012
- ¹⁵⁶ Letra A, Menezes R, Jose M. Granjeiro and Alexandre R. Vieira. *AXIN2* and *CDHI* Polymorphisms, Tooth Agenesis and Oral Clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2009; 85(2): 169–173
- ¹⁵⁷ Arte S, Parmanen S, [...], and Nieminen P. Candidate Gene Analysis of Tooth Agenesis Identifies Novel Mutations in Six Genes and Suggests Significant Role for WNT and EDA Signaling and Allele Combinations. Public Library of Science, 2013
- ¹⁵⁸ Abdalla EM, Mostowska A, Jagodziński PP, Dwidar K, Ismail SR. A novel *WNT10A* mutation causes non-syndromic hypodontia in an Egyptian family. *Arch Oral Biol*. 2014 Jul;59(7):722-8. doi: 10.1016/j.archoralbio.2014.04.004. Epub 2014 Apr 19
- ¹⁵⁹ Lammi L, Arte S, Somer M, Jarvinen H, Lahermo P et al. Mutations in *AXIN2* Cause Familial Tooth Agenesis and Predispose to Colorectal Cancer. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 1043-1050. doi:10.1086/386293.
- ¹⁶⁰ Peres RC, Scarel-Caminaga RM, do ESA, and Line SR. Association between *PAX-9* promoter polymorphisms and hypodontia in humans. *Arch Oral Biol* 2005; 50: 861-871.
- ¹⁶¹ Vieira AR, Meira R, Modesto A, and Murray JC. *MSX1*, *PAX9*, and *TGFA* contribute to tooth agenesis in humans. *J Dent Res* 2004; 83: 723-727.
- ¹⁶² Mostowska A, Biedziak B, and Jagodzinski PP. Axis inhibition protein 2 (*AXIN2*) polymorphisms may be a risk factor for selective tooth agenesis. *J Hum Genet* 2006; 51: 262-266.
- ¹⁶³ Mostowska A, Biedziak B, and Trzeciak WH. A novel mutation in *PAX9* causes familial form of molar oligodontia. *Eur J Hum Genet* 2005; 14:173-179.
- ¹⁶⁴ Vieira AR, Modesto A, Meira R, Barbosa AR, Lidral AC, and Murray JC. Interferon regulatory factor 6 (*IRF6*) and fibroblast growth factor receptor 1 (*FGFR1*) contribute to human tooth agenesis. *Am J Med Genet A* 2007; 143: 538-545.

-
- ¹⁶⁵ Stockton DW, Das P, Goldenberg M, D'Souza RN, Patel PI. Mutation of PAX9 is associated with oligodontia. *Nat Genet* 2000; 24: 18-19. doi:10.1038/71634.
- ¹⁶⁶ Kim JW, Simmer JP, Lin BP, Hu JC. Novel MSX1 Frameshift Causes Autosomal-dominant Oligodontia. *J Dent Res* 2006; 85: 267-271. doi: 10.1177/154405910608500312.
- ¹⁶⁷ Jumlongras D, Bei M, Stimson JM, Wang WF, DePalma SR, Seidman CE, Felbor U, Maas R, Seidman JG, and Olsen BR A nonsense mutation in MSX1 causes Witkop syndrome. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 67-74.
- ¹⁶⁸ van den Boogaard MJH, Dorland M, Beemer FA, and van Amstel HKP. MSX1 mutation is associated with orofacial clefting and tooth agenesis in humans. *Nat Genet* 2000; 24: 342-343.
- ¹⁶⁹ van den Boogaard MJ, Créton M, Bronkhorst Y, van der Hout A, Hennekam E, Lindhout D, Cune M, Ploos van Amstel HK. Mutations in WNT10A are present in more than half of isolated hypodontia cases. *J Med Genet*. 2012; 49(5):327-31.
- ¹⁷⁰ Li S, Li J, Cheng J, Zhou B, Tong X et al. Non-syndromic tooth agenesis in two Chinese families associated with novel missense mutations in the TNF domain of EDA (ectodysplasin A). *PLOS ONE* 3, 2008: e2396. doi:10.1371/journal.pone.0002396.
- ¹⁷¹ Song S, Han D, Qu H, Gong Y, Wu H et al. EDA gene mutations underlie non-syndromic oligodontia. *J Dent Res* 2009; 88: 126-131. doi:10.1177/0022034508328627.
- ¹⁷² Nordgarden H, Jensen JL, Storhaug K. Reported prevalence of congenitally missing teeth in two Norwegian counties. *Community Dent Health*. 2002; 19(4):258-61.
- ¹⁷³ Arte S, Pirinen S. Hypodontia. 2004; www.orpha.net
- ¹⁷⁴ Pirinen S, Thesleff I Development of the dentition. In: Thilander B, Ronning O (eds). *Introduction to Orthodontics*. Stockholm: 1995; Lic Forlag, pp 41-43
- ¹⁷⁵ Randall K. Saiki, David H. Gelfand, Susanne Stoffel, Stephen J. Scharf, Russell Higuchi, Glenn T. Horn, Kary B. Mullis, Henry A. Erlich Primer-Directed Enzymatic Amplification of DNA with a Thermostable DNA Polymerase. Source: *Science*, New Series, 1998; Vol. 239, No. 4839 pp. 487-491
- ¹⁷⁶ Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1977; 74(12):5463-7.
- ¹⁷⁷ Shimizu T, Maeda T. Prevalence and genetic basis of tooth agenesis. *Jpn Dent Sci Rev* 2009; 45:52-58

-
- ¹⁷⁸ AlSharani I, Togoo RA, AlQami MA. A review of Hypodontia: Classification, Prevalence, Etiology, Associated anomalies, Clinical implication and Treatment options. *World J Dent* 2013; 4(2): 117-125
- ¹⁷⁹ Uslu O, Akcam MO, Evirgen S, Cebeci I. Prevalence of dental anomalies in various malocclusions. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2009; 135(3):328-35.
- ¹⁸⁰ Flores-Mir C. More women in Europe and Australia have dental agenesis than their counterparts in North America. *Evid Based Dent.* 2005; 6(1):22-3.
- ¹⁸¹ Ezoddini AF, Sheikhha MH, Ahmadi H. Prevalence of dental developmental anomalies:a radiographic study. *Community Dent Health* 2007; 24:140-4.
- ¹⁸² Khanemasjedi M, Basir L, Kheikhah R. Prevalence of hypodontia in 15-year-old school students in Ahwaz in 2002. *Shaheed Beheshti Univ Med Sci* 2006; 24:55-60.
- ¹⁸³ Harris EF, Evans JB, Smith AS. Bilateral asymmetry of tooth formation is elevated in children with simple hypodontia. *Arch Oral Biol* 2011; 56:687-94
- ¹⁸⁴ Hashem AA, O'Connell B, Nunn J, O'Connell A, Garvey T, O'Sullivan M. Tooth agenesis in patients referred to an Irish tertiary care clinic for the developmental dental disorders. *J Ir Dent Assoc* 2009; 56:23-27
- ¹⁸⁵ 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
- ¹⁸⁶ Young Ho Kim. Investigation of Hypodontia as Clinically Related Dental Anomaly: Prevalence and Characteristics. *ISRN Dent.* 2011; 246135.
- ¹⁸⁷ Behr M, Proff P, Leitzmann M, Pretzel M, Handel G, Schmalz G, Driemel O, Reichert TE, Koller M. Survey of congenitally missing teeth in orthodontic patients in Eastern Bavaria. *Eur J Orthod.* 2011; 33(1):32-6.
- ¹⁸⁸ Cholitgul W, Drummond BK. Jaw and tooth abnormalities detected on panoramic radiographs in New Zealand children age 10-15 years. *N Z Dent J* 2000; 96:10-3
- ¹⁸⁹ Bassett JL. Replacement of missing mandibular lateral incisors with a single pontic all-ceramic prosthesis: A case report. *Prac Periodont Aesthet Dent* 1997; 9:455
- ¹⁹⁰ Hedayati Z, Dashlibrun YN. The prevalence and distribution pattern of hypodontia among orthodontic patients in Southern Iran. *Eur J Dent;* 2013; 7, Suppl S1:78-82
- ¹⁹¹ Hassan DA, Abuaffan AH, Hashim HA. Prevalence of hypodontia in a sample of Sudanese orthodontic patients. *J Orthod Sci.* 2014; 3(3):63-7

-
- ¹⁹² Pega-Collazo GJ, Oliva J, Cuardado L. Prevalence of hypodontia in 10-14 year-olds seeking orthodontic treatment at a group of clinics in Puerto Rico. *P R Health Sci J*. 2014; 33(1):9-13
- ¹⁹³ Fariborz Amini, Vahid Rakhshan, and Pardis Babaei. Prevalence and pattern of hypodontia in the permanent dentition of 3374 Iranian orthodontic patients. *Dent Res J (Isfahan)*. 2012; 9(3): 245–250.
- ¹⁹⁴ Medina AC. Radiographic study of prevalence and distribution of hypodontia in a pediatric orthodontic population in Venezuela. *Pediatr Dent*. 2012; 34(2):e113-6.
- ¹⁹⁵ Topkara A, Sari Z. Prevalence and distribution of hypodontia in a Turkish orthodontic patient population: results from a large academic cohort. *Eur J Paediatr Dent*. 2011; 12(2):123-7.
- ¹⁹⁶ Davis P. Hypodontia and hyperdontia of permanent teeth in Hong Kong school children. *Community Dent Oral Epidemiol* 1987;15:218-20
- ¹⁹⁷ Hobkirk JA, Brook AH. The management of patients with severe hypodontia. *J Oral Rehabil* 1980; 7:289-98.
- ¹⁹⁸ Garib DG, Alencar BM, Lauris JR, Baccetti T. Agenesis of maxillary lateral incisors and associated dental anomalies. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2010; 137(6):732; discussion 32-33.
- ¹⁹⁹ Kirkham J, Kaur R, Stillman EC, Blackwell PG, Elcock C, and Brook AH . The patterning of hypodontia in a group of young adults in Sheffield, UK. *Arch Oral Biol* 2005; 50: 287-291.
(101) 134 Ranta R A review of tooth formation in children with cleft lip/palate. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1986; 90: 11-18.
- ²⁰⁰ González-Allo A, Campoy MD, Moreira J, Ustrell J, Pinho T. Tooth agenesis in a Portuguese population. *Int Orthod*. 2012; 10(2):198-210
- ²⁰¹ Montasser MA, Taha M. Prevalence and distribution of dental anomalies in orthodontic patients. *Orthodontics (Chic.)*. 2012; 13(1):52-9.
- ²⁰² Maatouk F, Baaziz A, Ghnima S, Masmoudi F, Ghedira H. Survey on hypodontia in Sayada, Tunisia. *Quintessence Int*. 2008; 39(3):e115-20.
- ²⁰³ Rølling S, Poulsen S. Agenesis of permanent teeth in 8138 Danish schoolchildren: prevalence and intra-oral distribution according to gender. *Int J Paediatr Dent* 2009; 19: 172-175. doi:10.1111/j.1365-263X.2008.00958.x.
- ²⁰⁴ Bajraktarova B, Neceva Lj. Teeth absence from permanent dentition. 15th Anniversary of clinic of dentistry for children, Prague, 1985

-
- ²⁰⁵ Ѓорчулоска Н. Могуче варијације конгениталног отсуство зуба. Билтен УОЈ-у 1982; 15: 39-45
- ²⁰⁶ Бојациев Т. Максиларен канин и хиподонција на латерален инцизив: естетика и оклузија. 5 Јубилеен стручен собир на забните техничари на СРМ (збирка на трудови), Битола: Сојуз на здравствени работници на СРМ, 1985; 16-22
- ²⁰⁷ Farhat Amin. Prevalence of hypodontia in orthodontic patients in a Pakistani sample- a study. *Pakistan Oral & Dental Journal*, 2010; Vol 30, No. 1
- ²⁰⁸ Kathariya MD, Nikam AP, Chopra K, Patil NN, Raheja H, Kathariya R. Prevalence of Dental Anomalies among School Going Children in India. *J Int Oral Health*. 2013; (5):10-4. Epub 2013
- ²⁰⁹ Johannsdottir B, Wisth P. J. and Magnusson T. E, "Prevalence of malocclusion in 6-year-old Icelandic children: a study using plaster models and orthopantomograms," *Acta Odontologica Scandinavica*, 1997; vol. 55, no. 6, pp. 398–402
- ²¹⁰ Magnusson T. E. "Prevalence of hypodontia and malformations of permanent teeth in Iceland," *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 1977; vol. 5, no. 4, pp. 173–178
- ²¹¹ Bäckman B and Wahlin Y. B, "Variations in number and morphology of permanent teeth in 7-year-old Swedish children," *International Journal of Paediatric Dentistry*, 2001; vol. 11, no. 1, pp. 11–17
- ²¹² Silva Meza R. Radiographic assessment of congenitally missing teeth in orthodontic patients. *Int J Pediatr Dent*. 2003; 13:112–6.
- ²¹³ Мишевска Ц. Дентофацијална морфологија кај индивидуи со агенеза на заби. Магистерски труд, 2004
- ²¹⁴ de Beer GR *Embryos and ancestors*. Clarendon Press, Oxford, 1951; 58-59.
- ²¹⁵ Miles, A.E.W. and Grigson, C. *Colyer's Variations and diseases of the teeth in animals*. Cambridge University Press, Cambridge, 1990.
- ²¹⁶ Weiss KM, Stock DW, and Zhao Z. Dynamic interactions and the evolutionary genetics of dental patterning. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998; 9: 369-398.
- ²¹⁷ 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:e797–801.
- ²¹⁸ Fekonja A. Hypodontia in orthodontically treated children. *Eur J Orthod*. 2005; 27:457–60.

-
- ²¹⁹ Guan G; Wang Y; Lo T; Preston B. Prevalence of tooth agenesis in orthodontic patient population in Western New York. *N Y State Dent J* 2013; 79(2): 31-5
- ²²⁰ Elaheh Vahid-Dastjerdi, Ali Borzabadi-Farahani, Mina Mahdian and Nazila Amini. Non-syndromic hypodontia in an Iranian orthodontic population. *Journal of Oral Science*, 2010; Vol. 52, No. 3, 455-461
- ²²¹ Schalk-van der Weide Y, Bosman F. Tooth size in relatives of individuals with oligodontia. *Arch Oral Biol* 1996; 41, 469-472.
- ²²² Rasmussen P. Severe hypodontia: diversities in Braz *J Oral Sci.* 4(13):695-706 Hypodontia: genetics and future perspectives manifestations. *J Clin Pediatr Dent* 1999; 23: 179-88.
- ²²³ Brook AH. A unifying aetiological explanation for anomalies of human tooth number and size. *Arch Oral Biol.* 1984; 29: 373-8.
- ²²⁴ Lapter M, Slaj M, Skrinjaric I, Muretic Z. Inheritance of hypodontia in twins. *Coll Antropol* 1998; 22: 291-8.
- ²²⁵ Markovic M. Hypodontia in twins. *Swed Dent J Suppl* 1982; 15: 153-62.
- ²²⁶ Cudney SM, Vieira AR. Molecular factors resulting in tooth agenesis and contemporary approaches for regeneration: a review. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2012; (6):297-304.
- ²²⁷ 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 A.* 2014; 164A(2):353-9. doi: 10.1002/ajmg.a.36243. Epub 2013 Nov 25.
- ²²⁸ Sarkar T, Bansal R, Das P. Whole Genome Sequencing Reveals Novel Non-Synonymous Mutation in Ectodysplasin A (EDA) Associated with Non-Syndromic X-Linked Dominant Congenital Tooth Agenesis. *PLoS One.* 2014; 9(9):e106811.
- ²²⁹ Ruf S, Klimas D, Hönemann M, Jabir S. Genetic background of nonsyndromic oligodontia: a systematic review and meta-analysis. *J Orofac Orthop.* 2013 Jul;74(4):295-308. doi: 10.1007/s00056-013-0138-z. Epub 2013 . Review.
- ²³⁰ Cluzeau C, Hadj-Rabia S, Jambou M, Mansour S, Guigue P, et al. Only four genes (EDA1, EDAR, EDARADD, and WNT10A) account for 90% of hypohidrotic/anhidrotic ectodermal dysplasia cases. *Human Mutation* 2011; 32: 70–72.
- ²³¹ Bohring A, Stamm T, Spiach 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

-
- ²³² Mostowska A, Biedziak B, Zadurska M, Dunin-Wilczynska I, Lianeri M et al. Nucleotide variants of genes encoding components of the Wnt signalling pathway and the risk of non-syndromic tooth agenesis. *Clin Genet*: 2012; ([MedlinePgn:]) doi:10.1111/cge.12061.
- ²³³ Adaimy L, Chouery E, Megarbane H, Mroueh S, Delague V et al. Mutation in WNT10A is associated with an autosomal recessive ectodermal dysplasia: the odonto-onycho-dermal dysplasia. *Am J Hum Genet* 2007; 81: 821-828. doi:10.1086/520064.
- ²³⁴ Plaisancié J, Bailleul-Forestier I, Gaston V, Vaysse F, Lacombe D et al. Mutations in WNT10A are frequently involved in oligodontia associated with minor signs of ectodermal dysplasia. *Am J Med Genet A* 2013; 161: 671-678. doi:10.1002/ajmg.a.35747.
- ²³⁵ Nawaz S, Klar J, Wajid M, Aslam M, Tariq M, Schuster J, Baig SM, Dahl N. WNT10A missense mutation associated with a complete odonto-onycho-dermal dysplasia syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2009; (12):1600-5. doi: 10.1038/ejhg.2009.81. Epub 2009 May 27.
- ²³⁶ Castori M, Ruggieri S, Giannetti L, Annessi G, Zambruno G Schopf-Schulz-Passarge syndrome: further delineation of the phenotype and genetic considerations. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 607–612.
- ²³⁷ Dassule HR, McMahon AP. Analysis of epithelial-mesenchymal interactions in the initial morphogenesis of the mammalian tooth. *Dev Biol* 1998; 202: 215-227. doi:10.1006/dbio.1998.8992.
- ²³⁸ Sarkar L, Sharpe PT. Expression of Wnt signalling pathway genes during tooth development. *Mech Dev* 1999; 85: 197-200. doi:10.1016/S0925-4773(99)00095-7.
- ²³⁹ Huiying He, Dong Han, Hailan Feng, Hong Qu, Shujuan Song, Baojing Bai, Zhenting Zhang. Involvement of and Interaction between WNT10A and EDA Mutations in Tooth Agenesis Cases in the Chinese Population. *PLOS ONE*, 2013
- ²⁴⁰ Marcello E, Gardoni F, Di Luca M, Pérez-Otaño I. An arginine stretch limits ADAM10 exit from the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 2010; 285: 10376-10384. doi:10.1074/jbc.M109.055947.
- ²⁴¹ Kantaputra P, Sripathomsawat W. WNT10A and isolated hypodontia. *Am J Med Genet A*. 2011; 155A(5):1119-22.
- ²⁴² Ebtessam M. Abdalla, Adrianna Mostowska, Pawel P. Jagodzinski, Karin Dwidar, Suzan R. Ismail. A novel WNT10A mutation causes non-syndromic hypodontia in an Egyptian family. *Archives of Oral Biology*, 2014; Volume 59, Issue 7, Pages 722-728,
- ²⁴³ Kantaputra P, Kaewgahya M, Kantaputra W. WNT10A mutations also associated with agenesis of the maxillary permanent canines, a separate entity. *Am J Med Genet A*. 2014 Feb;164A(2):360-3. doi: 10.1002/ajmg.a.36280. Epub 2013 Dec 5.

-
- ²⁴⁴ Gordon, M.D., and Nusse, R. Wnt signaling: multiple pathways, multiple receptors, and multiple transcription factors. *J. Biol. Chem.* 2006; 281, 22429–22433.
- ²⁴⁵ Logan, C.Y., and Nusse, R. The Wnt signaling pathway in development and disease. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2004; 20, 781–810.
- ²⁴⁶ Liu F, Chu EY, Watt B, Zhang Y, Gallant NM, et al. Wnt/beta-catenin signaling directs multiple stages of tooth morphogenesis. *Dev Biol* 2008; 313: 210–224.
- ²⁴⁷ Yamashiro T, Zheng L, Shitaku Y, Saito M, Tsubakimoto T, et al. Wnt10a regulates dentin sialophosphoprotein mRNA expression and possibly links odontoblast differentiation and tooth morphogenesis. *Differentiation* 2007; 75: 452–462.
- ²⁴⁸ Fekonja A, Cretnik A, Takač I. Hypodontia prevalence and pattern in women with epithelial ovarian cancer. *Angle Orthod.* 2014 Sep;84(5):810-4. doi: 10.2319/112813-876.1. Epub 2014 Apr 1.
- ²⁴⁹ Chalothorn LA, Beeman CS, Ebersole JL, Kluemper GT, Hicks EP, Kryscio RJ, DeSimone CP, Modesitt SC. Hypodontia as a risk marker for epithelial ovarian cancer: a case-controlled study. *J Am Dent Assoc.* 2008; 139(2):163-9.
- ²⁵⁰ Giles RH, van Es JH, and Clevers H. Caught up in a Wnt storm: Wnt signaling in cancer. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1653: 1-24.
- ²⁵¹ Segditsas S and Tomlinson I. Colorectal cancer and genetic alterations in the Wnt pathway. *Oncogene* 2006; 25: 7531-7537.
- ²⁵² Wong A. T. Y. Mcmillan A. S., and Mcgrath C. “Oral health-related quality of life and severe hypodontia,” *Journal of Oral Rehabilitation*, 2006; vol. 33, no. 12, pp. 869–873
- ²⁵³ McNamara C, Foley T, McNamara CM. Multidisciplinary management of hypodontia in adolescent. Case report. *J Can Dent Assoc* 2006; 72:740-46.
- ²⁵⁴ Jepson JL, Nohl FS, Carter NE, Gillgrass TJ, Meechan JG, Hobson RS et al. The interdisciplinary management of hypodontia: Restorative dentistry. *Br Dent J* 2003; 194; 299-304.
- ²⁵⁵ Simeone P, De Paoli C, De Paoli S, Leoffredi G, Sgro S. Interdisciplinary treatment planning for single-tooth restorations in the esthetic zone. *J Esthet Restor Dent* 2007; 19:79-89.
- ²⁵⁶ Worsaae N, Jensen BN, Hom B, Holsko J. Treatment of severe hypodontia-oligodontia-an interdisciplinary concept. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007; 36:473-80.

ЛИСТА НА КРАТЕНКИ:

A – Adenine (аденин)

AXIN2 - Axis inhibition protein 2

BMP - Bone morphogenetic proteins

C – Cytosine (цитозин)

DNA – Deoxyribonucleic Acid (дезоксирибонуклеинска киселина)

EDA - Ectodysplasin-A

EDAR - Ectodysplasin A receptor

EDARADD - EDAR-associated death domain

EGF - Epidermal growth factor

FGF - Fibroblast Growth Factors

G – Guanine (гванин)

HSF - Human splicing finder

Hyd - испитаник

IRF6 - Interferon regulatory factor 6

MAF - Global minor allele frequency

mRNA – messenger Ribonucleic Acid

MSX1 - Msh homeobox 1

Msx2 - Msh homeobox 2

NCBI - National Center for Biotechnology Information

PAX9 - Paired box gene 9

PCR - Polymerase chain reaction

PolyPhen - Polymorphism Phenotyping

PROVEAN - Protein Variation Effect Analyzer

Shh - Sonic Hedgehog pathway

SIFT - Sorting Intolerant From Tolerant

SNP - Single nucleotide polymorphism

T – Thymine (тимин)

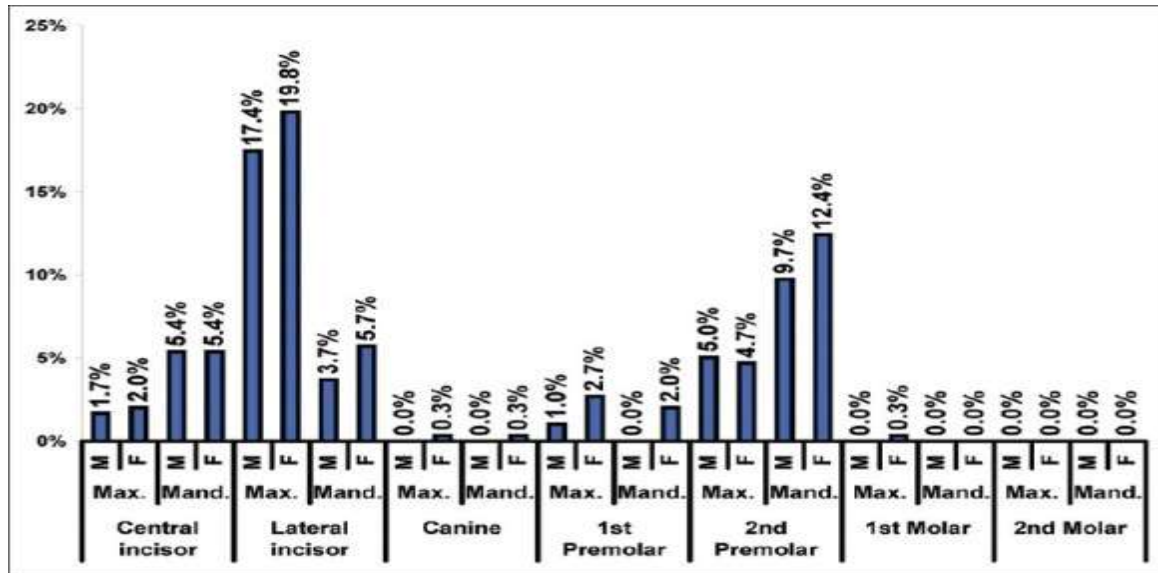
TGF β - Transforming growth factor beta

Wnt - Wingless-type pathway

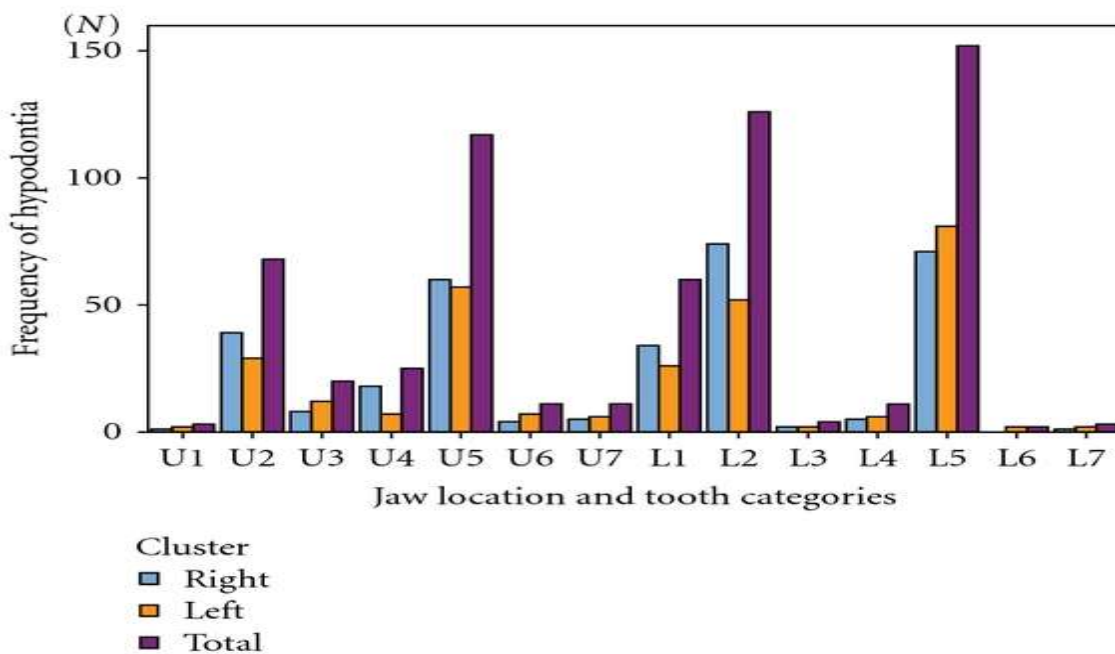
WNT10A - Wingless-type MMTV integration site family, member 10A

Wnt10b - Wingless-type MMTV integration site family, member 10B

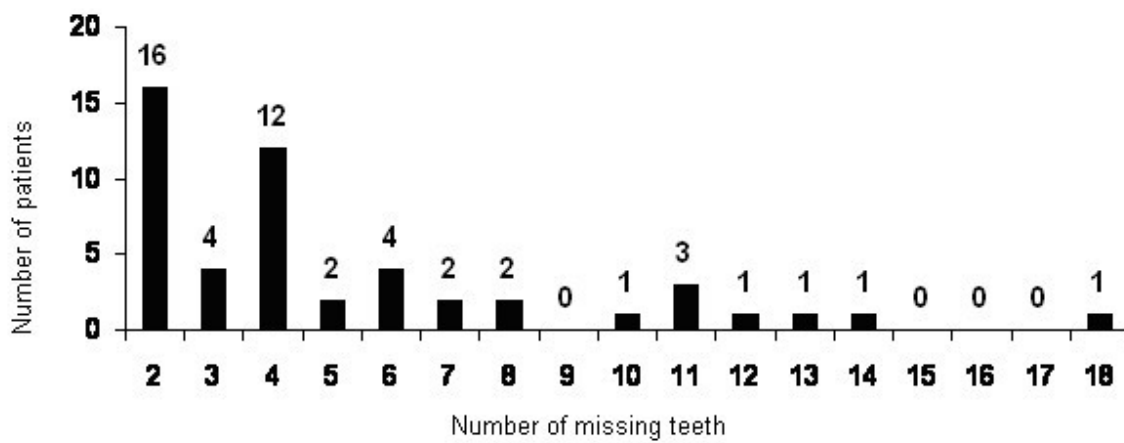
ПРИЛОЗИ:



Прилог - Слика 1. Процентуална застапеност на хиподонтирани заби кај Иранската популација, 2012 година (Faribrooz, 2012)



Прилог - Слика 2. Пропорционална застапеност на хиподонција на поделни заби кај популацијата во Република Кореја (Young Ho Kim, 2011)



Прилог - Слика 3. Број на хиподонтични заби кај студија од 50 пациенти со 2 и повеќе хиподонтични заби (Krezci, 2011)