

Gelişimsel Mine Defektlerinin Epidemiyolojik Değerlendirilmesi: Bir Güncelleme

Epidemiological Evaluation of Developmental Enamel Defects: An Update

Bahar Melis AKYILDIZ
Zeynep UÇAR

<https://orcid.org/0000-0001-9714-7321>

<https://orcid.org/0000-0001-8535-1755>

Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, Aydın

Atıf/Citation: Akyıldız, B.M., Uçar, Z., (2024). Gelişimsel Mine Defektlerinin Epidemiyolojik Değerlendirilmesi: Bir Güncelleme. Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2024; 45_1, 53-62.

ÖZ

Gelişimsel mine defektleri; normal mine dokusundan daha düşük kalitede mine dokusuyla kendisini gösteren, mine dokusunun gelişimi sırasında bir yıkım oluşması ya da gelişiminin duraklaması sonucu ortaya çıkan kalıtsal ya da edinsel olabilen defektlerdir. Minenin gelişimindeki bozuklukların etiyojisi; genetik, sistemik, lokal veya çevresel faktörleri içermektedir. Defektin şiddeti, genellikle defektin meydana geldiği gelişim aşamasına ve ayrıca defektin kapsamına ve süresine bağlıdır. Gelişimsel mine defektleri; lokalize ve generalize olarak olarak ve ayrıca kalıtsal (genetik) ve edinsel (çevresel) olarak sınıflandırılabilir. Çalışmalar, gelişmiş ülkelerde ve sağlıklı çocuklarda GMD prevalansının süt dentisyonda %10-%49 ve daimi dişlerde %9-%63 arasında olduğunu bildirmektedir. Gelişimsel mine defektlerinin doğru bir şekilde teşhisi oldukça önemlidir. Bu defektlerin tedavisinde aile, hekim ve hasta iş birliği gerekli olmaktadır. Tedavi yaklaşımı, erken teşhis ve koruyucu tedavi odaklı olmalıdır. Ancak günümüzde bu defektler, çocuklarda ve ergenlerde giderek artan bir diş tedavisi yüküne neden olmaktadır. Gelecekte koruyucu diş hekimliği uygulamaları politikalarının yaygınlaşmasıyla bu defektlerin daha erken yaşlarda tespit edilerek tedavisi ve prognozu açısından daha umut vaat edici sonuçlar elde edilebileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Gelişimsel mine defekti, hipoplazi, hipomineralizasyon

ABSTRACT

Developmental enamel defects are hereditary or acquired defects that manifest themselves with enamel tissue of lower quality than normal enamel tissue, and occur as a result of destruction or cessation of development during the development of enamel tissue. The etiology of developmental enamel defects includes genetic, systemic, local or environmental factors. The severity of the defect often depends on the stage of development at which the defect occurs, as well as the extent and duration of the defect. Developmental enamel defects can be classified as localized and generalized, as well as inherited (genetic) and acquired (environmental). Studies report that the prevalence of developmental enamel defects in developed countries and healthy children is between 10%-49% in primary dentition and 9%-63% in permanent dentition. Diagnosis of developmental enamel defects is very important. Collaboration of family, physician and patient is required in the treatment of these defects. The treatment approach should be focused on early diagnosis and preventive treatment. Today, however, these defects cause an increasing burden of dental treatment in children and adolescents. It is thought that with the spread of preventive dentistry practices in the future, these defects can be detected at earlier ages and more promising results can be obtained in terms of treatment and prognosis.

Keywords: Developmental enamel defect, hypoplasia, hypomineralization

Sorumlu yazar/Corresponding author*: baharmeliss@hotmail.com

Başvuru Tarihi/Received Date: 29.09.2021

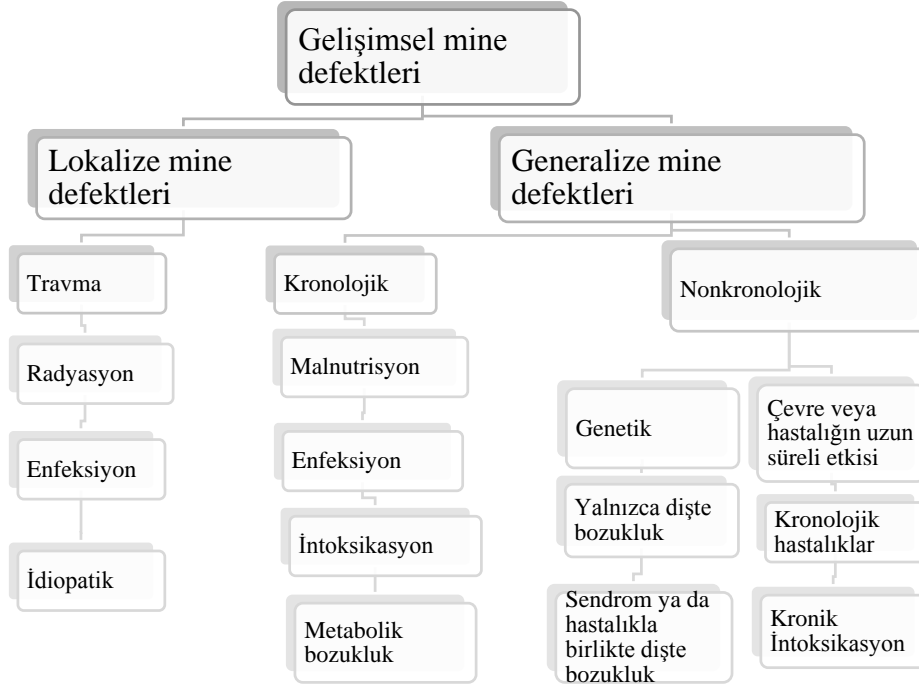
Kabul Tarihi/Accepted Date: 02.12.2022

GELİŞİMSEL MİNE DEFEKTLERİ

Mine defektleri; mine dokusunun gelişimi sırasında bir yıkım oluşması ya da gelişiminin duraklaması sonucu ortaya çıkan kalıtsal ya da çevresel olabilen defektlerdir. Defektin şiddeti, genellikle defektin meydana geldiği süre ve gelişim aşamasına bağlıdır. Gelişimsel mine

defektleri (GMD) etkilediği alana göre lokalize ve generalize olarak sınıflandırılabilir gibi; etiyojisine göre genetik ve çevresel olarak da sınıflandırılabilir. ¹ Gelişimsel mine defektleri ile ilgili bulguların toplanması ve sınıflandırılmasına ilişkin sistematik bir yaklaşım tablo 1’de özetlenmiştir. ²

Tablo 1: Gelişimsel mine defektleri sınıflaması [4]



Genetik orijinli defektler, dental dokularla sınırlanmamakta veya genel bir doku/organ tutulumunun belirtisi olabilmektedir. Çevresel nedenli defektler ise, lokal veya sistemik nedenlerden kaynaklanabilmektedir. Lokalize mine defektleri, oral kavitede genellikle tek bir dişi etkileyen ve asimetrik olarak görülen defektlerdir. Lokalize defektler, sıklıkla süt dişlerinin travmatik çekimi, süt dentisyonda görülen travma, radyasyon, periapikal enfeksiyon nedeni ya da idiyopatik olarak ortaya çıkmaktadır. ² Generalize mine defektleri, oral kavitede genellikle birden çok dişi etkileyen ve simetrik olarak ortaya çıkan defektlerdir.

Tanımlanan İndeksler

Tanımlayıcı nitelikte olan çok sayıda sınıflandırmanın geliştirilmesi, mine defektleri ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçlarının raporlanmasında kafa karışıklığına neden olmuştur. Bu sorunun üstesinden gelmek için, 1982 yılında Dünya Diş Hekimleri Birliği (FDI)'nin Ağız Sağlığı, Araştırma ve Epidemiyoloji Komisyonu tarafından GMD indeksi oluşturulmuştur. Tanı kriterleri tablo 2’de gösterilmiştir. ³ Bu indekste mine opasiteleri, hipoplazi ve rengi bozulmuş mine için verilen tanımlar, yalnızca basit tanımlayıcı kriterlere dayanmaktadır. Bu

nedenle yazarlar indekste bazı değişiklikler yapılması gerektiği fikrini ortaya atmışlardır. 1989 yılında Modifiye GMD (MGMD) indeksi geliştirilmiştir. ⁴

Tablo 2: FDI GMD tanı kriterleri [6]

Opasite	Mine saydamlığında anomali, minenin niteliksel defekti
Hipoplazi	Mine kalınlığının azalması, minenin niceliksel defekti
Rengi Bozulmuş Mine	Minedeki renkleşme tipi
Minenin Gelişimsel Defekti	Sert doku matriksinde ve odontogenezis boyunca mineralizasyonundaki bozukluklar (Minenin gelişimsel defektlerinden, amelogenezis imperfekta, fluorozis ve molar insizal hipomineralizasyonu).

Dünya’da ve Türkiye’de Prevalansı

Mine defektlerini tanımlamak için farklı kriterlerin kullanılması sonucu farklı populasyonlarda GMD preva-

lansında değişiklikler görülmüştür.⁵ Çalışmalar, gelişmiş ülkelerde ve sağlıklı çocuklarda GMD prevalansının süt dentisyonda %10-%49 ve daimi dişlerde %9-%63 arasında olduğunu bildirmektedir.^{6,7} Gelişimsel mine defektleri prevalansı ile ilgili ülkemizde de çalışmalar yapılmaktadır. Avşar ve Kalaycı 2008 yılında Türkiye'de çölyak hastası olan çocuklarda mine defektlerinin prevalansını %59,4 olarak rapor etmişlerdir.⁸ Barlak ve ark.⁹ 2013 yılında, 3-5 yaş arası çocuklarda gelişimsel mine defekti prevalansını %13,5 olarak bildirmişlerdir. 2015 yılında Cantekin ve ark.¹⁰ tarafından yapılan çalışmada ise, konjenital kalp hastalığı bulunan çocuklarda GMD prevalansı %9,7 olarak bildirilirken, sağlıklı çocuklarda %5,3 olarak rapor edilmiştir.

Etiyolojisi

Gelişimsel mine defektleri mine matriks oluşumu ve mine mineralizasyonu aşamalarında oluşabilmektedir. Mine hipoplazisi, mine matriks oluşumu sırasında, mine hipomineralizasyonu ise mine mineralizasyonu aşamasında meydana gelmektedir.¹¹

Mine yeniden şekillenemediğinden dolayı mine organı, gelişimi sırasında maruz kaldığı faktörlerin kaydını sunmaktadır. Odontoblastlar ve ameloblastlar dentin ve mineyi kademeli olarak mineralize eden proteinler salgılamaktadır. Bunun sonucunda dişin kron kısmında büyüme çizgileri ortaya çıkmaktadır. Bu büyüme çizgileri, bir ağaçtaki yaş halkaları gibi, diş oluşum sürecinin kayıtları olarak işlev görmektedir.¹² Yaşamın erken dönemlerinde yaşanan fiziksel ve psikososyal problemlerin bu büyüme sürecini etkileyerek, anormal büyüme izlerine veya stres hatlarına neden olduğu bildirilmiştir.¹³ Diş oluşumu sırasında fiziksel stres faktörlerine maruz kalma, zayıf beslenme, hastalıklar ve ağır metaller mine ve dentin hücre fonksiyonlarını etkilemekte ve yapısal defekt oluşumuna yol açmaktadır. En sık karşılaşılan gelişimsel defektler arasında, dişlerin yüzeyinde çukurlar, oluklar veya mine kaybı ile karakterize hipoplastik defektler yer almaktadır. Mine defektleri ile ilişkili çok sayıda kalıtsal, çevresel, sistemik ve lokal etiyolojik faktör bulunmaktadır.¹⁴

2022 yılında gelişimsel mine defektleri ile ilişkili faktörlerin ve mekanizmasını ele alındığı bir derleme yayınlanmıştır.¹⁵ Bu derlemede incelenen çalışmalara göre, intrauterin dönemde yetersiz beslenme, fetal gelişim sırasında yanlış beslenme ve doğum öncesi rhesus uyumsuzluğu olan çocuklar arasında daha yüksek bir GMD sıklığı rapor edilmiştir. Hamilelik sırasında tıbbi komplikasyonlar ve preeklampsi de GMD ile ilişkili bulunmuştur. Daha spesifik olarak: Zika virus (ZIKV), kızamıkçık embriyopatisi, D vitamini eksiklikleri, hipokalsemi, artan anne kilo alımı ve antenatal bakıma erişememe, üriner sistem enfeksiyonu, gebelik diyabeti, sık kusma, annenin psikolojik stresi, hipotansiyona bağlı anemi, hipertansiyon ve son gebelik trimesterinde sık sık ultrasona maruz kalma yüksek GMD prevalansı ile

ilişkili bulunmuştur. Ayrıca annenin gebelikte parasetamol tüketimi, antibiyotik kullanımı, doğum öncesi anti-epileptik ilaçlar, alkol ve tütün kullanımı da GMD ile ilişkili bulunmuştur.¹⁵ Ek olarak birkaç çalışma, hamilelik sırasında D vitamini takviyesinin veya vitaminler, folik asit ve demir takviyeleri almanın GMD'yi önlemek için faydalı olacağını öne sürmüştür.¹⁶⁻¹⁸ Doğum komplikasyonları, göbek kordonu sorunları ve/veya bebeğin anormal kalp hızı, 20 saatten fazla süren doğum ve sezaryen doğum, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı gibi neonatal faktörler GMD için risk faktörü olarak kabul edilmektedir.¹⁵

Yaşamın ilk 3 yılında görülen ciddi hastalıklar ve çocukluk çağı hastalıkları gibi postnatal faktörler GMD ile ilişkili görünmektedir.¹⁵ D vitamini eksiklikleri, hipokalsemi, suçiçeği, bulaşıcı epizotlar, yüksek ateş, hastaneye yatış, kulak enfeksiyonu, böbrek bozuklukları, karaciğer yetmezliği/karaciğer nakli, tiroid fonksiyon bozukluğu, infantil egzama, tonsillektomi, bağırsak rahatsızlıkları (parazitik helmint enfeksiyonu ve pilorik spazm, çölyak hastalığı) idiyopatik epilepsi ve bazı ilaçların kullanımı: (antiretroviral tedavi, antibiyotik kullanımı, özellikle penisilinler ve sefalosporinler) GMD ile ilişkili bulunmuştur.¹⁹⁻²⁴

Çölyak hastalığına bağlı olarak bazı besin maddelerinin zayıf bağırsak emiliminin mine defektlerine neden olduğu düşünülmektedir.²⁵ 2017 yılında yapılan bir çalışmada ise, çölyak hastalarında glutensiz beslenmeye başlama yaşı ile Molar İnsizör Hipomineralizasyonu (MIH) arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. MIH'in glutensiz beslenmeye daha erken başlayanlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Bu çalışma, gelişimsel mine defektlerinin çölyak hastalığının tespit edilemediği süre boyunca diyetle gluten alımına bağlı kalsiyum malabsorpsiyonunun sonucu olabileceği hipotezi ile çelişmektedir.²⁵ Bu yüzden çölyak hastalığı ile gelişimsel mine defektlerinin arasındaki ilişkinin mekanizmasını anlamak için genetik çalışmalara daha fazla önem verilmesi gerektiği ifade edilmiştir. Mine defekti oluşumu, bu hastalıktan kaynaklanan hipokalseminin, genetik yatkınlığın veya odontogenezis sırasında mine organındaki bir otoimmün reaksiyonun sonucu olarak ortaya çıktığı tahmin edilmektedir. 2018 yılında yapılan bir metaanalizde, çölyak hastalığı olanlarda yüksek oranlarda GMD prevalansı olduğu sonucuna varılmış ve sadece süt dişlenme olan hastalarda çölyak hastalığı ile gelişimsel mine defektleri arasında bir ilişki olduğu gözlenmiştir.²⁶ GMD ve Çölyak Hastalığı arasındaki ilişki hala tartışmalıdır ve çölyak hastalığı olanlarda mine defektlerini tetikleyen mekanizmalar hala bilinmemektedir.

Oksijen yoksunluğuna (astım, üst solunum yolu sıkıntısı, pnömoni) yol açan ciddi solunum sıkıntısı sendromları ile GMD'nin birlikteliği çeşitli araştırmalarda bildirilmiştir.^{19,27} Daha spesifik olarak, astım, astım tedavisinde kullanılan ilaçlar (bronkodilatör/

kortikosteroid) veya ciddi alerjik reaksiyonların şiddeti, daha yüksek GMD prevalansı ile bağlantılı bulunmuştur.²⁸

MOLAR İNSİZÖR HİPOMİNERALİZASYONU (MIH)

Molar İnsizör Hipomineralizasyonu (Büyük azı keser hipomineralizasyonu-MIH), kesici dişler veya kesici dişler olmadan bir veya daha fazla daimi birinci molar dişi etkileyen, minenin sınırlı ve kalitatif defektleri olarak tanımlanmaktadır. MIH görülen dişlerde minenin mineral yapısının azaldığı; protein, karbon ve karbonat gibi bileşenlerinin arttığı gösterilmiştir.²⁹ MIH'ın klinik özellikleri arasında minenin mineral ve protein bileşimindeki değişikliklerin neden olduğu beyaz-sarı/kahverengi büyük sınır gözenekli opasiteler, doku saydamlığında azalma, dentinin açığa çıkmasına bağlı olarak aşırı hassasiyet, posterüptif mine yıkımı ve hızlı çürük ilerlemesi görülmektedir.³⁰

Tanıda Kullanılan İndeksler

Dünya Diş Hekimleri Birliği (FDI) tarafından GMD İndeksi ve MGMD indeksi, MIH tanımı için yetersiz ve zaman alıcı olarak kabul edilmiştir.¹⁸ Avrupa Pediatrik Diş Hekimliği Akademisi (EAPD) 2003 yılında MIH ile ilgili prevalans verilerinin eksikliğini tartışmak, MIH için tanı kriterleri oluşturmak amacıyla yeni bir tanı kriteri oluşturmuştur. 2003 yılında EAPD tarafından MIH için diagnostik tanı kriterlerinin oluşturulmasının ardından, 2010 yılında MIH ile başvuran hastalar için tanı, prevalans, etiyojisi ve tedavi ile ilgili bir kılavuz hazırlamak amacıyla Helsinki'de MIH üzerine bir çalıştay düzenlenmiştir. Diagnostik tanı kriterleri sınırlı opasiteler, posterüptif mine yıkımı, atipik restorasyon, diş hassasiyeti ve MIH nedeniyle çekilmiş molar dişler şeklinde revize edilmiştir.³¹ EAPD'nin MIH tanısı için 2021 yılında güncellenen klinik rehber daha önceki EAPD yayımlarında açıklandığı gibi, MIH tanısı için spesifik klinik belirti ve semptomların kullanımını desteklemektedir.³² Ağız içi röntgenlerin kullanılmasının da tanıya katkı sağlayabileceği belirtilmiştir.³³ EAPD, tanıyı netleştirmek ve uygun bir tedavi planı formüle etmek için defektlerin temel sınıflandırmasını hafif veya şiddetli olarak da sınıflandırmıştır.³¹

Dünya'da ve Türkiye'de Prevalansı

Avrupa ülkelerinde yürütülen ulusal çalışmalardan alınan ilk epidemiyolojik veriler, MIH prevalansının %3,6 ile %25 arasında değiştiğini bildirmiştir.³⁴ Literatürün sonraki incelemelerinde, dünya çapındaki MIH prevalansında daha geniş bir aralık belirtilmiştir (%2,9-44).^{35,36} Son on yılda, ulusal veya bölgesel düzeyde MIH prevalansını değerlendiren çalışmaların sayısı önemli ölçüde artmıştır. Ek olarak, çoğu çalışma artık MIH için

standartlaştırılmış EAPD tanısal ve epidemiyolojik kriterlerini rutin olarak kullanmaktadır.³⁶ 2018 ve 2020 yıllarında yapılan iki sistematik inceleme ve meta-analiz, benzer küresel ortalama prevalans oranları (%14,2 ve %12,9) ortaya koymuşlardır.^{37,38} Türkiye'de yapılan prevalans çalışmalarında, Sönmez ve ark.³⁹ 7-12 yaş arası çocuklarda MIH prevalansını %7,7 olarak rapor etmişlerdir. 2018 yılında İstanbul'da 8-11 yaşları arasındaki çocuklarda yapılan çalışmada %14,2 olarak rapor edilirken;⁴⁰ 2019 yılında İzmir'de 9-10 yaş arası çocuklarda MIH prevalansı %11,5 olarak bulunmuştur.⁴¹

Etiyolojisi

MIH etiyojisi için çok sayıda potansiyel etiyojistik faktör önerilmesine rağmen 2010 yılında yayınlanan iki sistematik derleme, MIH için hiçbir spesifik faktörün belirlenemediğini bildirmişlerdir.^{42,43} Mevcut çalışmaların sınırlılıkları arasında, çalışma tasarımı, rapordaki eksiklikler ve retrospektif geriye dönük çalışmalar olması gibi faktörler bulunmaktadır. Birkaç zararlı ajan/koşulun birlikte hareket ederek MIH'ın aditif ve sinerjistik olarak ortaya çıkma riskini arttırabileceği rapor edilmiştir.³¹ 2010'dan bu yana, daha fazla etiyojistik çalışmadan elde edilen veriler bu ifadeyi desteklemekte ve doğrulamaktadır.³²

Olgunlaşma fazı sırasında ameloblastların işlevindeki değişiklikler gebeliğin sonu ile 4 yaş arasında meydana gelebileceğinden, farklı etiyojistik faktörler prenatal, perinatal ve postnatal dönemlerle ilişkilendirilebilir.⁴³ MIH'lı çocukların annelerinde prenatal dönemde bazı tıbbi sorunların daha sık görüldüğü bildirilmektedir.⁴⁴⁻⁴⁶ Ancak, 2022 yılında yapılan bir sistematik incelemede, gebeliğin son üç ayındaki belirli bir hastalık MIH ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır.⁴⁷ Perinatal dönemde tek başına veya kombinasyon halinde ortaya çıkan hipoksi, erken doğum, düşük doğum ağırlığı, doğum komplikasyonları ve sezaryen gibi farklı parametrelerin MIH varlığı ile ilişkili olduğu görülmektedir.⁴⁷ Ayrıca bu sistematik inceleme ve meta-analiz, 16 çalışmada bildirilen doğumda hipoksinin MIH geçirme olasılığını önemli ölçüde artırdığını göstermiştir. Doğum sonrası dönemde, doğumdan 4 yaşına kadar birçok faktör MIH gelişimi için kritik dönem olarak kabul edilmektedir. Bu etiyojistik faktörler, çevresel kirleticileri, çocukluk çağı hastalıklarını ve ilaçların etkilerini içermektedir.⁴⁴ Önceki çalışmalar, anne sütünde bulunan çevresel kirleticilerin MIH ile ilişkili olabileceğini öne sürmüştür.⁴⁸ Mishra ve ark.⁴⁹, emzirme süresinin uzun olması sonucu dioksin, civa gibi kimyasalların anne sütü ile bebeğe geçebileceğini ve amelogeneziste etkili olarak mine defektlerine neden olabileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca son zamanlarda dikkat çeken bir çalışma ile anne sütünde ilk kez mikroplastiklere rastlandığı bildirilmiştir.⁵⁰ Bu çalışmaya göre anne sütünde en çok tespit edilen mikroplastikler sırasıyla polietilen, polivinil klorür ve poli-

propilen'dir. Bu mikroplastiklerin de amelogenesis üzerinde herhangi bir etkisi olup olmadığı ileriki zamanlarda araştırılması gerektiği bildirilmiştir.⁵⁰ Bununla birlikte, en son meta-analize dahil edilen çalışmaların hiçbiri emzirme süresi ile MIH oluşumu arasında bir bağlantı olmadığını göstermektedir.⁴⁷

Garott ve ark.⁴⁷ tarafından yapılan metaanalizde; ilaç kullanımı ile ilgili olarak, yalnızca antibiyotikler MIH ile ilişkilendirilmiştir. Kızamık, idrar yolu enfeksiyonu, bronşit, otit, mide rahatsızlıkları, ateş, böbrek hastalıkları, zatürre ve astım gibi çocukluk hastalıklarının da MIH ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bir çok çocukluk çağı hastalıklarının tedavisinde antibiyotik kullanımı gerekmesinden dolayı MIH gelişmesinde hastalığın kendisinin mi yoksa ilaç kullanımının mı etken olduğu henüz netlik kazanmamıştır.⁴¹

Genetik duyarlılığın da MIH patogenezi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. AMBN, ENAM, TUFT1, TFIP11 ve SCUBE1 genlerindeki varyasyonlar ile MIH'a daha fazla yatkınlık arasında bir ilişki gözlemlenmiştir.⁵¹ 2014 yılında Almanya'da GINI-plus ve LISA-plus doğum kohort çalışmalarının kullanıldığı MIH ile genetik lokuslar arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada 22. kromozom üzerinde bulunan SCUBE1 geninin MIH'a bağlı olası bir lokus olduğu bildirilmiştir.⁵¹ Ancak daha geniş örneklemi kapsayan çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. 2020 yılında Hocevar ve ark.⁵², farklı genlerdeki bireysel varyasyonların, MIH gelişimi üzerinde ek bir etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Kanıtlar MIH'ın genetik ve/veya epigenetik bileşenlerin çok faktörlü bir modeli takip ettiğini göstermektedir.^{53,54}

SÜT İKİNCİ MOLAR HİPOMİNERALİZASYONU (HSPM)

Süt dişlenmede görülen hipomineralize lezyonlar, MIH ile yaklaşık olarak aynı özelliklere sahiptir. MIH benzeri bu hipomineralizasyon en sık süt ikinci molar dişlerde görülmektedir. Bu durum süt ikinci azı hipomineralizasyonu (HSPM) adıyla bilinmektedir.

Tanıda Kullanılan İndeksler

MIH'da olduğu gibi, HSPM'nin erken bir klinik belirtisi sınırlanmış opaklıktır. Bu opasiteler farklı renklere (beyaz ile sarı/kahverengi) ve mat/parlak görünümlere sahip olabilmektedir. EAPD, 2003 yılında MIH için tanı kriterleri geliştirmiş ve 2009 yılında EAPD kriterleri HSPM'ye de uyarlanarak güncellenmiştir.

Dünya'da ve Türkiye'de Prevalansı

2008-2013 yılları arasında yapılan çalışmalarda HSPM prevalansının %0,0-21,8 arasında değiştiği ifade edilmiştir.⁵⁵⁻⁵⁷ 2022 yılında yapılan metaanalizde, 23 çalışmanın dahil edilmesi sonucu HSPM'nin diş prevalansının %0 ile %29,79 arasında değiştiği rapor edilmiştir. Mevcut meta-analiz, dünya çapında çocuk düzeyinde %6,8 ve diş düzeyinde %4,1 oranında HSPM prevalansı göstermiştir.⁵⁸ Ülkemizde HSPM prevalansı ile ilgili bir çalışmaya henüz rastlanmamıştır.

Etiyolojisi

Klinik özelliklerdeki benzerlik nedeniyle HSPM ve MIH arasında olası bir ilişki beklenmektedir. Garot ve ark.⁵⁹, HSPM ve MIH arasındaki ilişkiyi inceledikleri meta-analizde HSPM'den etkilenen çocuklarda MIH görülme ihtimalinin yaklaşık beş kat daha fazla olduğu sonucuna varmışlardır.⁵⁹ Ancak bu durum HSPM için değişkenlik göstermektedir.^{60,61} Genetik varyasyon ve birçok farklı faktörün (yani tıbbi, beslenme ve çevresel faktörler) birlikte görülmesi HSPM'nin nedeni hakkında net bir cevap vermeyi zorlaştırmaktadır. Bu nedenle daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Şu an için etiyojisi çok faktörlü olarak kabul edilmektedir.⁶²

AMELOGENEZİS İMPERFEKTA(AI)

Amelogenesis Imperfekta (AI), süt ve daimi dişlerde minenin yapısını, miktarını ve bileşimini etkileyen kalıtsal geçiş gösteren bir gelişimsel mine defektidir. Genellikle otozomal dominant ya da otozomal resesif geçiş göstermektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda görülme sıklığının 1:700 ile 1:14000 arasında olduğu rapor edilmiştir.^{63,64}

Etiyolojisi

AI'ya neden olan ilk mutasyonlar mine matris proteinlerini (EMP) kodlayan genlerde tanımlanmıştır.⁶⁵ 25 yıldan uzun bir süre önce X kromozomu bağlantılı AMELX genindeki mutasyonların AI'ya yol açtığı keşfinden bu yana, diğer birçok genin AI'de etkili olduğu bilinmektedir.^{66,67,68} Son zamanlarda DLX3 (trichodonto-osseous sendromu), FAM20A (mine-böbrek sendromu), CNNM4 (Jalili sendromu), ROGDI (Kohlschutter-Tonz sendromu), PEX1 ve PEX6 (Heimler sendromu) ve CLDN16 (hiperkalsiüri ve nefrokalsinoz ile ailesel hipomagnezemi) gibi genlerdeki mutasyonların da çeşitli sendromik AI formlarına neden olduğu gösterilmiştir.^{67,68}

AI fenotip olarak hipoplastik, hipokalsifiye, hipomature ve hipomature-hipoplastik ile gözlenen taurodontizm olmak üzere dört ana tipe sınıflandırılmaktadır. Bu dört ana grup klinik, histolojik, radyolojik ve genetik özelliklerine göre yaklaşık 14 alt gruba ayrılmaktadır ve bu sınıflandırma tablo 3'te gösterilmiştir.^{69,70}

Tablo 3: Witkop 1989 AI sınıflaması [43, 44]

TİP I	Hipoplastik Tip
IA	Hipoplastik, çukurcuklu otozomal dominant
IB	Hipoplastik, lokalize otozomal dominant
IC	Hipoplastik, lokalize otozomal resesif
ID	Hipoplastik, düz otozomal dominant
IE	Hipoplastik, düz X'e bağlı dominant
IF	Hipoplastik, pürüzlü otozomal dominant
IG	Mine agenezisi, otozomal resesif
TİP II	Hipomature Tip
IIA	Hipomature pigment otozomal resesif
IIB	Hipomature X'e bağlı resesif
IIC	Karla kaplı görüntüsü veren otozomal dominant
TİP III	Hipokalsifiye Tip
IIIA	Otozomal Dominant
IIIB	Otozomal Resesif
TİP IV	Hipomatur-Hipoplastik ile birlikte Taurodontizm
IVA	Hipomatur-Hipoplastik ile birlikte Taurodontizm otozomal dominant
IVB	Hipomatur-Hipoplastik ile birlikte Taurodontizm otozomal resesif

Tip I: Hipoplastik Amelogenesis Imperfekta

Amelogenesis imperfekta vakalarının çoğunluğunu oluşturan Tip I AI'de mine matriksinin oluşumu yetersizdir; mine kalsifiye ancak kalınlığı çok incedir. Hipoplazi alanlarında çukurlar ve oluklara rastlanmaktadır.^{70,71} Hipoplastik AI'nın 7 tane alt tipi bulunmaktadır. Dişler sarımsı kahverengidir, pürüzlüdür ve dişler arasında kontakt kaybolmuştur. Diastemalar görülmektedir.⁷⁰

Tip II: Hipomature Tip Amelogenesis Imperfekta

İlgili genlerde gerçekleşen tüm bu mutasyonların sonucunda mine tipik olarak normal kalınlığa sahip ancak hipomineralize bir yapıdadır.⁶⁷ Mine normale oranla yumuşak, oldukça benekli ve sarımsı renkte ve dentitesinin dentine yakın olduğu belirtilmektedir. Ağız içi bulgularında, diş hassasiyeti ve açık kapanış yaygın olarak görülmektedir. Dişlerin kronları normal boyutta ve komşu dişlerle kontaklıdır.^{70,71}

Tip III: Hipokalsifiye Tip Amelogenesis Imperfekta

Bu tip AI vakalarında mine matrisinin oluşumu yeterli ve mine kalınlığı normal; ancak kalsifikasyon yetersizdir. Mineralizasyon problemi hipomature tipten daha şiddetlidir. Bu tipin en önemli özelliği minenin mineral içeriğinin dentine benzer veya daha az olmasıdır.

Mineralizasyonu eksik mine, radyografide dentin ile benzer kontrast göstermektedir. Dişler sarı-turuncu renktedir. Diş taşı oluşumu hızlıdır.⁷²

Tip IV: Hipoplastik-Hipomature Taurodontizm ile Birlikte Görülen Amelogenesis Imperfekta

Tip I ve Tip II olgularının ortak özelliklerinin birlikte görüldüğü AI tipidir. Dişlerin vestibül yüzeylerinde benek biçiminde defektler veya krem/sarı ve kahverengi renklenmeler görülmektedir. Dişler arasında diastemalar görülmektedir. Minenin kalınlığı normale yakındır ve radyografide dentinden kontrast farkı nedeniyle ayırt edilebilmektedir. Mine yüzeyinde hipomineralize alanlar ya da hipoplastik çukurcuklu alanlar görülmektedir.^{71,73}

DENTAL FLOROZİS

Dental florozis, dişlerin gelişimi esnasında sistemik olarak, sürme sonrası dönemde ise topikal olarak optimal dozun üzerinde flor alımı sonucu dişlerin mine yüzeyinde opasite ve pörözite gibi klinik bulgular ile ortaya çıkan gelişimsel bir defektir.⁷⁴ Dental florozis mine formasyonunun özellikle geç-sekresyon ve kısmen erken maturasyon aşamalarında meydana gelmektedir. Ancak nadiren de olsa erken sekresyon döneminde ortaya çıkmaktadır.⁷⁵ Dişlerde görülen florozisin şiddeti, alınan flor miktarı ve flora maruz kalma süresine göre değişmektedir.

Dişlerde çürüğe direnci arttıran ve sistemik olarak bir sorun oluşturmayan günlük flor dozu daha önce 1 ppm (1mg/lt su) olarak kabul edilmekteydi, ancak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1994' te bu dozu 0,5-1 mg/lt olarak önermiştir.⁷⁶ Ülkemizde florozis ile ilgili epidemiyolojik araştırmalar oldukça sınırlıdır.⁷⁷ Ayrıca çocuklarda diş çürüğü ve dental florozis arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar incelendiğinde, farklı ülkelerde yapılan birçok çalışma olmasına rağmen bu konuda ülkemizde sınırlı sayıda çalışma bulunduğu görülmektedir.⁷⁷⁻⁷⁹

Florozisin klinik tanısı için, diş yüzeyindeki plak kaldırılarak diş iyice kurutulmalıdır. Dental florozis için en erken klinik işaret, dişlerin insizal ucunda beyaz opasiteler ile karakterize dişlerin yüzeyleri boyunca uzanan birçok ince beyaz yatay çizgi şeklinde renk değişikliğidir. Renklenmeler çizgi ya da nokta şeklinde horizontal olarak sıralanmıştır ve lezyonlar hiçbir zaman vertikal olarak görülmez. Lezyonun lokalizasyonuna bakılarak hangi dönemde yüksek flor konsantrasyonuna maruz kaldığı tespit edilebilmektedir.⁸⁰

Tanımda Kullanılan İndeksler

Dental florozisi tanımlamak için kullanılan indeksler Dean İndeksi, Modifiye Dean İndeksi (MDI), Dean'in Toplum Florozis indeksi (CFI), Diş Yüzeyi Florozis indeksi (TSIF), Thylstrup- Fejerskov İndeksi (TFI) şeklindedir.^{81,82}

Dental florozis patogeneğinde diş oluşum aşamalarında görülen etki, ameloblastlar üzerine etki, proteolitik aktivite üzerine etki, matriks pH'ı üzerine etki ve genetik olmak üzere beş mekanizmanın etkili olduğu düşünülmektedir.⁸³

SONUÇ

Gelişimsel mine defektlerinin etiolojisinin çok faktörlü olduğu düşünülerek aile diş hekimliğinin yaygınlaşmasıyla annenin hamilelik döneminden itibaren ve doğumdan 4 yaşa kadar etkili olabilecek faktörler her hasta için kayıt altına alınabilecektir. Böylece aile diş hekimleri tarafından ağızda ilk dişin sürmesiyle birlikte rutin dental muayeneler yapılarak GMD açısından uzman çocuk diş hekimlerine doğru teşhis ve tedavi için gerekli yönlendirmelerin yapılabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bilgin EŞ, Erdem AP. Gelişimsel Mine Defektleri Ve Tedavi Yaklaşımları. J Dent Fac Atatürk Uni 2016; 26: 334-343.
2. Espelid I, Haubek D, Jälevik B. Developmental Defects of the Dental Hard Tissues and their Treatment. In: Koch G, Poulsen S, Espelid I, Haubek D. Pediatric Dentistry A Clinical Approach. 3th Ed. John Wiley, Chichester UK, 2017, 261-91.
3. Clarkson J. Review of Terminology, Classifications, and Indices of Developmental Defects of I Enamel. Adv Dent Res 1989; 3: 104-109.
4. Clarkson J, O'Mullane. A Modified DDE Index for Use in Epidemiological Studies of Enamel Defects. J Dent Res 1989; 68: 445-450.
5. Seow WK. Dental Enamel Defects in the Primary Dentition. In: Drummond BK, Kilpatrick N. Planning and Care for Children and Adolescents with Dental Enamel Defects. Springer, Heidelberg, 2015, 1-15.
6. Seow WK, Ford D, Kazoullis S, Newman B, Holcombe T. Comparison of Enamel Defects in the Primary and Permanent Dentitions of Children from a Low-fluoride District in Australia. Pediatr Dent 2011; 33: 207-212.
7. Kanagaratnam S, Schluter P, Durward C, Mahood R, Mackay T. Enamel Defects and Dental Caries in 9-year-old Children Living in Fluoridated and Nonfluoridated Areas of Auckland, New Zealand. Community Dent Oral Epidemiol 2009; 37: 250-5.
8. Avşar A, Kalayci AG. The Presence and Distribution of Dental Enamel Defects and Caries in Children With Celiac Disease. Turk J Pediatr 2008; 50: 45-50.
9. Barlak P, Koruyucu M, Bayram M, Nurkoviç A, Seymen F., Süt Dişlerinde Görülen Gelişimsel Mine Defektlerinin Değerlendirilmesi Assesment of Developmental Enamel Defects on Primary Dentition. Türkiye Klinikleri J Dental Sci 2013;19: 129-37
10. Cantekin K, Gümüş H, Torun YA, Şahin H. The Evaluation of Developmental Enamel Defects and Dental Treatment Conditions in a Group of Turkish Children With Congenital Heart Disease. Cardiology in Young 2015; 25: 312-316.
11. Chankanka O, Levy SM, Warren JJ, Chalmers JM. A literature review of aesthetic perceptions of dental fluorosis and relationships with psychosocial aspects/oral health-related quality of life. Community Dent Oral Epidemiol 2010; 38: 97-109.
12. Smith TM. Experimental determination of the periodicity of incremental features. J Anat 2006; 208: 99-113.
13. Davis KA, Mountain RV, Pickett OR, Den Besten PK, Bidlack FB, Dunn EC. Teeth as Potential New Tools to Measure Early-Life Adversity and Subsequent Mental Health Risk: An Interdisciplinary Review and Conceptual Model. Biol. Psychiatry. 2020; 87: 502-513.
14. Andra SS, Austin C, Arora M. The Tooth Exposome in Children's Health Research. Curr. Opin. Pediatr. 2016; 28: 221-27.
15. Collignon AM, Vergnes JN, Germa A, Azogui S, Breinig S, et. al. Factors and Mechanisms Involved in Acquired Developmental Defects of Enamel: A Scoping Review. Fr. Pediatr 2022; 10: 836708.
16. Reed S, Voronca D, Wingate JS, Murali M, Lawson B, Hulsey C. Prenatal vitamin D and enamel hypoplasia in human primary maxillary central incisors: a pilot study. Pediatr Dent J 2017; 27: 21-28.
17. Nørrisgaard E, Haubek , Kühnisch , Chawes L, Stokholm J, Bønnelykke K, et al. Association of High-Dose Vitamin D Supplementation During Pregnancy With the Risk of Enamel Defects in Offspring: A 6-Year Follow-up of a Randomized Clinical Trial. JAMA Pediatr 2019; 173: 924-930.
18. Lee DW, Kim YJ, Kim SO, Choi C, Kim , Lee J, et al. Factors Associated with Molar-Incisor Hypo-

- mineralization: A Population-Based Case-Control Study. *Pediatr Dent* 2020; 42: 134-140.
19. Arrow P. Risk factors in the occurrence of enamel defects of the first permanent molars among schoolchildren in Western Australia. *Community Dent Oral Epidemiol* 2009; 37: 405-415.
 20. Shteyer E, Berson T, Lachmanovitz O, Hidas A, Wilschanski M, Menachem M. Oral health status and salivary properties in relation to gluten-free diet in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57: 49-52.
 21. Tariq A, Ansari A, Ismail MO, Memon Z. Association of the use of bacterial cell wall synthesis Inhibitor drugs in early childhood with the Developmental Defects of Enamel. *Pak J Med Sci* 2014; 30: 393-397.
 22. Wagner Y. Developmental defects of enamel in primary teeth - findings of a regional German birth cohort study. *BMC Oral Health* 2016; 17: 10.
 23. Elger W, Illge C, Kiess W, Körner A, Kratzsch J, Schrock A. Relationship between deciduous molar hypomineralisation and parameters of bone metabolism in preschool children. *Int Dent J* 2020; 70: 303-307.
 24. Elzein R, Chouery E, Abdel-Sater F, Bacho R, Ayoub F. Molar-incisor hypomineralisation in Lebanon: association with prenatal, natal and postnatal factors. *Eur Arch Paediatr Dent* 2021; 22: 283-290.
 25. de Queiroz AM, Arid J, de Carvalho FK, da Silva AB, Kuchler C, Sawamura R, et al. Assessing the proposed association between DED and gluten-free diet introduction in celiac children. *Spec Care Dentist*. 2017;37: 194-198.
 26. Kuklik HH, Cruz ITSA, Celli A, Fraiz FC, Assunção LRdS. Molar incisor hypomineralization and celiac disease. *Arq Gastroenterol* 2020; 57: 167-171.
 27. Pitiphat W, Luangchaichaweng S, Pungchan-chaikul P, Angwaravong O, Chansamak N. Factors associated with molar incisor hypomineralization in Thai children. *Eur J Oral Sci* 2014; 122: 265-270.
 28. Mastora A, Vadiakas G, Agouropoulos A, Gartagani-Panagiotopoulou, Engesaeth V. Developmental defects of enamel in first permanent molars associated with use of asthma drugs in preschool aged children: A retrospective case-control study. *Eur Arch Paediatr Dent* 2017; 18: 105-111.
 29. Mejía JD, Restrepo M, González S, Álvarez LG, Santos-Pinto L, Escobar A. Molar Incisor Hypomineralization in Colombia: Prevalence, Severity and Associated Risk Factors. *J Clin Pediatr Dent* 2019; 43: 185-89.
 30. Americano GCA, Jacobsen PE, Soviero VM, Haubek D. A Systematic Review on the Association Between Molar Incisor Hypomineralization and Dental Caries. *Int J Paediatr Dent* 2017; 27: 11-21.
 31. Lygidakis NA, Wong F, Jälevik B, Vierrou AM, Alaluusua S, Espelid I. Best Clinical Practice Guidance for Clinicians Dealing With Children Presenting With Molar-Incisor-Hypomineralisation (MIH): An EAPD Policy Document. *Eur Arch Paediatr Dent* 2010; 1: 75-81.
 32. Lygidakis N, Garot E, Somani C, Taylor GD, Rouas P, Wong FSL. Best clinical practice guidance for clinicians dealing with children presenting with molar-incisor-hypomineralisation (MIH): an updated European Academy of Paediatric Dentistry policy document. *Eur Arch Paediatr Dent* 2022; 23: 3-21.
 33. Aps JKM, Lim Z, Tong HJ, Kalia B, Chou M. Diagnostic efficacy of and indications for intraoral radiographs in pediatric dentistry: a systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent* 2020; 21: 429-462.
 34. Weerheijm KL, Duggal M, Mejäre I, Papagiannoulis L, Koch G, Martens LC, et al. Judgement criteria for molar incisor hypomineralisation (MIH) in epidemiologic studies: a summary of the European meeting on MIH held in Athens, 2003. *Eur J Paediatr Dent* 2003; 4: 110-113.
 35. Jälevik B. Prevalence and Diagnosis of Molar-Incisor- Hypomineralisation (MIH): A systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent* 2010; 11: 59-64.
 36. Elfrink MEC, Ghanim A, Manton DJ, Weerheijm KL. Standardised Studies on Molar Incisor Hypomineralisation (MIH) and Hypomineralised Second Primary Molars (HSPM): A Need. *Eur Arch Paediatr Dent* 2015; 16: 247-55.
 37. Schwendicke F, Elhennawy K, Krois J. Prevalence, Incidence, and Burden of Molar Incisor Hypomineralization. In: Bekes K. *Molar Incisor Hypomineralization*. Springer, Vienna, 2020, 21-31.
 38. Zhao D, Dong B, Yu, Ren Q, Sun Y. The prevalence of molar incisor hypomineralization: evidence from 70 studies. *Int J Paediatr Dent* 2018; 28: 170-179.
 39. Sönmez H., Yıldırım G., Bezgin T. Putative factors associated with molar incisor hypomineralisation: an epidemiological study. *Eur Arch Paediatr Dent* 2013; 14:375-80.
 40. Koruyucu M, Özel S, Tuna EB. Prevalence and Etiology of Molar-Incisor Hypomineralization

- (MIH) in the City of Istanbul. *J Dent Sci* 2018; 13: 318-28.
41. Kılınç G, Çetin M, Köse B, Ellidokuz H. Prevalence, Aetiology, and Treatment of Molar Incisor Hypomineralization in Children Living in Izmir City (Turkey). *Int J Paediatr Dent* 2019; 29: 775-782.
 42. Alaluusua S. Aetiology of molar-incisor hypomineralisation: a systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent* 2010; 11: 53-58.
 43. Crombie F, Manton D, Kilpatrick N. Aetiology of Molar-Incisor Hypomineralization: A Critical Review. *Int J Paediatr Dent* 2009; 19: 73-83.
 44. Whatling R, Fearne M. Molar incisor hypomineralization: a study of aetiological factors in a group of UK children. *Int J Paediatr Dent* 2008; 18: 155-162.
 45. Sönmez H, Yıldırım G, Bezgin T. Putative factors associated with molar incisor hypomineralisation: an epidemiological study. *Eur Arch Paediatr Dent* 2013; 14 :375-380.
 46. Fatturi L, Wambier M, Chibinski C, Assunção LRdS, Brancher J, Reis , et al. A systematic review and meta-analysis of systemic exposure associated with molar incisor hypomineralization. *Community Dent Oral Epidemiol* 2019; 14: 407-415.
 47. Garot, Rouas P, Somani C, Taylor D, Wong F, Lygidakis A. An update of the aetiological factors involved in molar incisor hypomineralisation (MIH): a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Paediatr Dent* 2022; 23: 23-38.
 48. Alaluusua S, Lukinmaa P, Koskimies M, Pirinen S, Hölttä P, Kallio M, et al. Developmental dental defects associated with long breast feeding. *Eur J Oral Sci* 1996; 104: 493-497.
 49. Mishra A, Pandey RK. Molar Incisor Hypomineralization: An Epidemiological Study With Prevalence and Etiological Factors in Indian Pediatric Population. *Int J Clin Pediatr Dent* 2016; 9: 167-71.
 50. Ragusa A, Notarstefano V, Svelato A, Belloni A, Gioacchini G, Blondeel C, et al. Raman Microspectroscopy Detection and Characterisation of Microplastics in Human Breastmilk. *Polymers (Basel)*. 2022, 14 : 2700.
 51. Kühnisch J, Thiering E, Heitmüller D, Tiesler CMT, Grallert H, Heinrich-Weltzien R, et al. Genome-wide Association Study (GWAS) for Molar-Incisor Hypomineralization (MIH). *Clin Oral Investig* 2014; 18: 677-682.
 52. Hočevár L, Kovač J, Podkrajšek T, Battelino S, Pavlič. The possible influence of genetic aetiological factors on molar-incisor hypomineralisation. *Arch Oral Biol* 2020; 118: 104848.
 53. Pang L, Li X, Wang, Tao Y, Cui, Xu, et al. Interactions with the aquaporin 5 gene increase the susceptibility to molar-incisor hypomineralization. *Arch Oral Biol* 2020; 111: 104637.
 54. Bussaneli G, Restrepo M, Fragelli MB, Santos-Pinto, Jeremias , Cordeiro RdCL. Genes Regulating Immune Response and Amelogenesis Interact in Increasing the Susceptibility to Molar-Incisor Hypomineralization. *Caries Res* 2019; 53: 217-227.
 55. Ghanim, Elfrink M, Weerheijm K, Mariño R, Manton. A Practical Method for Use in Epidemiological Studies on Enamel Hypomineralisation. *Eur Arch Paediatr Dent* 2015, 16: 235-46.
 56. Elfrink MEC, Schuller AA, Weerheijm KL, Veerkamp JSJ. Hypomineralized Second Primary Molars: Prevalence Data in Dutch 5-year-olds. *Caries Res* 2008; 42: 282-85.
 57. Elfrink MEC, ten Cate JM, van Ruijven LJ, Veerkamp JSJ. Mineral Content in Teeth With Deciduous Molar Hypomineralisation (DMH). *J Dent* 2013; 41: 974-8.
 58. McCarra C, Olegário C, O'Connell A, Leith. Prevalence of hypomineralised second primary molars (HSPM): A systematic review and meta-analysis. *Int J Paediatr Dent* 2022; 32: 367-382.
 59. Garot E, Denis A, Delbos Y, Manton D, Silva M, Rouas P. Are Hypomineralised Lesions on Second Primary Molars (HSPM) a Predictive Sign of Molar Incisor Hypomineralisation (MIH)? A Systematic Review and a Meta-Analysis. *J Dent* 2018; 72: 8-13.
 60. Ghanim A, Manton D, Mariño R, Morgan M, Bailey D. Risk Factors in the Occurrence of Molar-Incisor Hypomineralization Amongst a Group of Iraqi Children. *Int J Paediatr Dent* 2013; 23: 197-206.
 61. Elfrink MEC, Moll HA, Jong JCKd, Jaddoe VWV, Hofman, Cate jMt, et al. Pre- And Postnatal Determinants of Deciduous Molar Hypo-mineralisation in 6-year-old Children. The Generation R Study. *PLoS One* 2014; 9: e91057.
 62. Su LJ, Mahabir S, Ellison GL, McGuinn LA, Reid BC. Epigenetic Contributions to the Relationship Between Cancer and Dietary Intake of Nutrients, Bioactive Food Components, and Environmental Toxicants. *Front Genet*;2012, 2: 91.

63. Batak B. Amelogenesis Imperfecta Tedavisinde Total Overdenture Uygulaması Olgu Sunumu. A.Ü. Diş Hek Fak Derg 2015; 42: 47-50.
64. Dikicier S. Amelogenesis Imperfecta Bir Hastanın Protetik Rehabilitasyonu: Olgu Sunumu. J Dent Fac Atatürk Uni 2014; 24: 38-42.
65. Smith CEL, Poulter JA, Antanaviciute A, Kirkham J, Brookes SJ, Inglehearn CF, et al. Amelogenesis Imperfecta; Genes, Proteins, and Pathways. Front Physiol 2017; 8: 435-56.
66. Dong J, Amor D, Aldred MJ, Gu T, Escamilla M, MacDougall M. DLX3 mutation associated with autosomal dominant amelogenesis imperfecta. Am J Med Genet A 2005; 133A: 138-41.
67. Parry D, Brookes SJ, Logan CV, Poulter JA, El-Sayed W, Al-Bahlani S, et al. Mutations in C4orf26, encoding a peptide with in vitro hydroxyapatite crystal nucleation and growth activity, cause amelogenesis imperfecta. Am J Hum Genet 2012; 91: 565-71.
68. Price JA, Wright JT, Walker SJ, Crawford PJ, Aldred MJ, Hart TC. Tricho-dento-osseous syndrome and amelogenesis imperfecta with taurodontism are genetically distinct conditions. Clin Genet 1999; 56: 35-40.
69. Aldred MJ, Savarirayan R, Crawford PJM. Amelogenesis imperfecta: a classification and catalogue for the 21st century. Oral Dis 2003; 9: 19-23.
70. Hu JCC, Chun YHP, Simmer JP. Enamel Formation and Amelogenesis Imperfecta. Cells Tissues Organs 2007; 186: 78-85.
71. Simmer JP, Hu JC. Dental enamel formation and its impact on clinical dentistry. J Dent Educ 2001; 65: 896-905.
72. Wright JT. Amelogenesis Imperfecta: Current Understanding of Genotype-Phenotype. In Planning and Care for Children and Adolescents with Dental Enamel Defects. Berlin Heidelberg: Springer; 2015. 59-72.
73. Ayna E, Çelenk S, Kadiroğlu ET. Restoring function and esthetics in 2 patients with amelogenesis imperfecta: Case report. Quintessence Int 2007; 38: 51-53.
74. Gözetici B, Öztürk Bozkurt F. Diş Hekimliğinde Florozis. ADO Klin Bilim Derg 2013; 7: 1399-1408.
75. Larsen MJ, Richards A, Fejerskov O. Development of dental fluorosis according to age at start of fluoride administration. Caries Res 1985; 19: 519-527.
76. Aoba T, Fejerskov O. Dental fluorosis: chemistry and biology. Crit Rev Oral Biol Med 2002; 13: 155-170.
77. Uzer Çelik E, Çelik B, Önal S, Örmeci A, Ulutaş H. Isparta İlindeki 11-12 Yaşındaki Çocukların Diş Çürüğü ve Florozis Prevalansının Değerlendirilmesi. Atatürk Univ Diş Hek Fak Derg 2010; 2010: 170-175.
78. Anuradha B, Laxmi GS, Sudhakar P, Malik V, Reddy KA, Reddy SN, et al. Prevalence Of Dental Caries Among 13 And 15-Year-Old School Children In An Endemic Fluorosis Area: A Cross-Sectional Study. J Contemp Dent Pract 2011; 12: 447-450.
79. Whelton H, Crowley E, O'Mullane D, Donaldson M, Kelleher V, Cronin M. Dental caries and enamel fluorosis among the fluoridated and non-fluoridated populations in the Republic of Ireland in 2002. Community Dent Health 2004; 21: 37-44.
80. Ardu S, Stavridakis M, Krejci I. A minimally invasive treatment of severe dental fluorosis. Quintessence Int 2007; 38: 455-458.
81. Dean HT. Fluorine in the control of dental caries. Postgrad Med 1949; 5: 361-367.
82. Funmilayo ASM, Mojirade AD. Dental Fluorosis and its Indices, what's new? J Dent Med Sci 2014; 13: 55-60.
83. DenBesten P, Li W. Chronic fluoride toxicity: dental fluorosis. Monogr Oral Sci 2011; 22: 81-96.