



# Aydın Dental Journal

Journal homepage: <http://dergipark.ulakbim.gov.tr/adj>  
DOI: 10.17932/IAU.DENTAL.2015.009/dental\_v01i3008



## Epigenetiğin Odontogenez ve Dental Hastalıkların Patogenezindeki Rolü

## The Role of Epigenetics in Odontogenesis and the Pathogenesis of Dental Diseases

Irmak Tümay<sup>1\*</sup>, Yeliz Güven<sup>2</sup>

### ÖZET

Tüm canlı organizmaların hücrelerinde bulunan ve genetik bilginin temel taşı olan deoksiribonükleik asidin (DNA) temel yapısı ve işlevi ile ilgili bilgilerin, gen düzenlemesi ve hastalık gelişimindeki tüm mekanizmaları açıklamada yeterli olmadığı görülmektedir. Çevresel faktörlerin, beslenmenin, stresin, toksinlerin ve yaşam tarzı gibi dış etkenlerin gen ifadesi üzerindeki etkilerini inceleyen epigenetik bilimi, genomik yapı ve gen ifadesinin daha iyi anlaşılmasını sağlamada önemli bir rol üstlenmektedir. Alzheimer, Parkinson, kanser, yaşlanma, infertilite gibi sağlık sorunlarının patogenezlerinde epigenetik mekanizmaların etkileri ile ilgili son dönemde birçok araştırma gerçekleştirilmiş olmasına karşın, diş hekimliği ile ilgili epigenetik araştırmaların henüz başlangıç aşamasında olduğu görülmektedir. Diş hekimliğinde epigenetik değişimler, özellikle dişlerin ve çenelerin gelişim sürecinde gen ekspresyonunda oynadıkları roller nedeniyle mine defektleri, dental anomaliler, çürük, ortodontik anomaliler, pulpa iltihabı, periodontal hastalık gelişimi gibi pek çok alanda etkisini gösterebilmektedir. Ayrıca kök hücreler ve rejeneratif diş hekimliği alanında epigenetik mekanizmaların yönlendirilmesiyle doku mühendisliğinde yeni yaklaşımlar geliştirilmektedir. Epigenetik mekanizmalar ve ağız hastalıklarının gelişimi ile ilgili henüz doğrudan bir neden-sonuç ilişkisi kurmak mümkün olmamakla birlikte, olası epigenetik değişimlerin belirlenmesi hastalık patogenezinin aydınlatılmasına katkı sunacağı gibi hastalıkların önlenmesi, kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi ve diş hekimliğinde yenilikçi yaklaşımların önünün açılması açısından da büyük bir potansiyel taşımaktadır. Bu derlemede öncelikle epigenetik bilimi ile ilgili temel kavramlar açıklandıktan sonra diş hekimliğinin farklı alanlarındaki epigenetik çalışmalar güncel literatürler eşliğinde değerlendirilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** *Diş anomalileri, Diş hekimliği, Epigenomik, Gen ekspresyonunun düzenlemesi*

### ABSTRACT

The structure and function of deoxyribonucleic acid (DNA), the fundamental carrier of genetic information in all living cells, are often insufficient to fully explain gene regulation and the mechanisms involved in disease development. Epigenetics, the science that explores how environmental factors such as nutrition, stress, toxins, and lifestyle influence gene expression, plays a significant role in enhancing the understanding of genomic structure and gene expression. Although significant progress has been made in uncovering the role of epigenetic mechanisms in the pathogenesis of various systemic conditions such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, cancer, aging, and infertility, epigenetic research in the field of dentistry is still in its early stages. Epigenetic changes in dentistry can influence a wide range of areas, including enamel defects, dental anomalies, caries, orthodontic anomalies, and the development of periodontal diseases and pulpitis, particularly due to their roles in gene expression during tooth and jaw development. Furthermore, the manipulation of epigenetic mechanisms in stem cell research and regenerative dentistry opens promising avenues for novel tissue engineering approaches. While a direct causal relationship between epigenetic alterations and oral diseases has yet to be clearly established, the identification of such changes could enhance understanding of disease pathogenesis, aid in prevention strategies, and support the development of personalized treatment modalities. This review first introduces the basic principles of epigenetics and then evaluates current epigenetic research across various subfields of dentistry based on the existing literature.

**Keywords:** *Dentistry, Epigenomics, Gene expression regulation, Tooth abnormalities*

<sup>1</sup>Dt, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Pedodonti Doktora Programı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Doç. Dr. İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

\*Sorumlu Yazar: Irmak Tümay, e-mail: [melisyazir@gmail.com](mailto:melisyazir@gmail.com), Orcid ID: 0009-0003-9665-3478, İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, Prof.Dr.Cavir Orhan Tütengil Sokak.No.4 Vezneciler-Fatih-İSTANBUL

## Giriş

Epigenetik, deoksiribonükleik asit (DNA) diziliminde yapısal değişiklikler olmaksızın gen ifadesindeki kalıtsal değişiklikleri inceleyen bir disiplin olarak tanımlanmaktadır. Diğer bir ifade ile kalıtsal olup genetik olmayan fenotipik varyasyonları incelemektedir. Epigenetik, genom ve çevre arasında bir ara yüz olarak çalışmakta ve çevreden gelen uyarılara (beslenme, stres, kimyasal maruziyet vb.) yanıt olarak gen ifadesinin nasıl değiştiğini de belirlemektedir. Ek olarak, gelişimsel esneklik yani organizmaların çevresel koşullara adaptasyonunu sağlamada da rol almaktadır. Örneğin, beslenme koşulları yetersizse bazı genlerin ifadesi kısılabilmekte ve organizma buna uyum sağlayabilmektedir.<sup>1</sup> Tüm hücreler aynı DNA'ya sahip olmakla birlikte işlevlerinin birbirinden çok farklı olması da epigenetik modifikasyonlar ile açıklanmaktadır. Örneğin, aynı genetik materyale sahip olsalar bile, bir insanın kas hücresi ile sinir hücresi çok farklı işlevlere sahiptir çünkü epigenetik mekanizmalar bu hücrelerde farklı genleri “açık” veya “kapalı” hale getirmektedir. Buna ek olarak, epigenetik düzenleme, hastalıkların gelişiminde de kritik öneme sahiptir. Özellikle kanser gibi hastalıklarda, epigenetik mekanizmaların bozulması (örneğin, tümör baskılayıcı genlerin baskılanması) önemli bir etken olarak görülmektedir.<sup>2</sup> Epigenetik araştırmalar ile genlerin işlevini etkileyen mekanizmalar incelenmekte ve çeşitli sağlık sorunlarının nedenleri ve prognozları anlaşılmaaya çalışılmaktadır. Bu alanda araştırmalar; kanser, yaşlanma, nörodejeneratif hastalıklar (Alzheimer, Parkinson gibi), infertilite ve genomik damgalama gibi konulara odaklanmaktadır. Epigenetik değişikliklerin hastalıkların patogenezlerinde etkili olduğu bildirilmektedir.<sup>3</sup>

## Gen Ekspresyonu ve Epigenetik Modifikasyonlar

Genler proteinleri kodlamakta ve proteinler hücrelerin işlevini belirlemektedir. Bu şekilde, bir hücrede ifade edilen binlerce gen ile hücrenin gerçekleştirebileceği işlemler belirlenmektedir. Gen ekspresyonu, genlerin belirli bir hücrede veya dokuda aktif hale gelmesi ve bu genlerin ürünleri olan proteinlerin sentezlenmesi sürecidir. Farklı epigenetik modifikasyon türleri genlerin nasıl açılıp kapatılacağını etkilemektedir. Epigenetik değişiklikler, mesajcı ribonükleik asidin (mRNA'nın) işlenme biçimini de etkileyerek hangi proteinlerin üretileceğini belirleyebilmektedir. Bir hücrede belirli bir proteinin düzeyi, o proteinin sentez ve yıkım süreçleri arasındaki dinamik dengenin bir sonucudur. Bu dengenin sentez tarafında, protein

üretiminin transkripsiyon (DNA'dan RNA'ya) ile başladığını ve translasyon (RNA'dan proteine) ile devam ettiğini hatırlamak önemlidir. Dolayısıyla, bu süreçlerin kontrolü, bir hücrede bulunan protein tiplerini ve miktarlarını belirlemede önemli rol oynamaktadır. Bunun yanı sıra bir hücrenin RNA transkriptlerini ve yeni üretilen proteinleri işleme şekli de protein seviyelerini büyük ölçüde etkilemektedir.<sup>4</sup>

Epigenetik, gen ekspresyonunun dinamiklerini kontrol edebilecek kadar güçlü olan ve DNA dizisinde değişiklik olmadan meydana gelen gen ekspresyonundaki genetik değişikliklerin incelenmesidir.<sup>5</sup> Epigenetik düzenlemeden sorumlu temel süreçler, DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve genellikle mikro RNA olarak adlandırılan kodlamayan RNA tarafından yapılan transkripsiyon sonrası gen düzenlemesidir.<sup>6</sup>

**1. DNA Metilasyonu:** Her DNA zinciri, dört nükleotitten oluşan bir dizilimden meydana gelmektedir: Adenin (A), Timin (T), Guanin (G) ve Sitozin (C). Bir zincirdeki belirli nükleotidler her zaman karşı zincirdeki nükleotidlerle; A, T ile, G ise S ile eşleşmektedir. Tüm genomda her bir nükleotidden yaklaşık olarak eşit miktarda bulunmaktadır. DNA metilasyonu, DNA'daki sitozinin kovalent bir modifikasyonudur. Bu, doğrusal DNA zincirinde bir sitozin kalıntısına bir metil grubunun eklenmesiyle gerçekleşmektedir.<sup>7</sup>

DNA metilasyonu, gen baskılama ile ilişkili proteinleri çekerek veya transkripsiyon faktörlerinin DNA'ya bağlanmasını engelleyerek gen ekspresyonunu düzenlemektedir.<sup>8</sup> DNA metilasyonu ile transkripsiyon inhibisyonu arasındaki ilişki iyi bir şekilde ortaya konulmuş olsa da gen baskılanmasının tam mekanizması henüz tamamen çözülmemiştir. Bazı transkripsiyon faktörlerinin, metillenmiş DNA üzerinde karşılık gelen motiflere bağlanması azalabilir, bağlanma azaldığında transkripsiyon faktörlerinin genleri aktive etme yeteneği düşer ve bu durum gen aktivasyonunu ve transkripsiyonunu etkilemektedir.<sup>8</sup> <sup>9</sup> Bu nedenle, DNA metilasyonu doğrudan genlerin transkripsiyonunu ve baskılanmasını kontrol etmektedir sonucuna varılabilir.<sup>10</sup>

DNA metilasyonundan sorumlu enzim ailesi DNA metiltransferazlardır (DNMT).<sup>11</sup> Bugüne kadar memelilerde dört DNMT tanımlanmıştır: DNMT1, DNMT2, DNMT3a, DNMT3b.<sup>12</sup> Bu enzimler, memelilerin gelişimi, genom stabilitesi ve hücrenin yaşam sürecinin belirlenmesinde hayati fizyolojik roller oynamaktadırlar. Burada DNMT3a ve

DNMT3b, CpG dinükleotidleri üzerinde metilasyon oluştururken<sup>13,14</sup>; DNMT1, replikasyon sırasında ebeveyn DNA ipliğinin metilasyon desenini yeni sentezlenen iplik üzerine kopyalayarak DNA metilasyonunu korumaktadır.<sup>15,16</sup> Sitozin ve guanin dinükleotidlerinden zengin bölgeler olan C:sitozin-P:fosfat- G:guanin (CpG) adacıkları, genlerin promotör bölgelerinde yerleşim göstermektedirler ve DNA metiltransferaz enziminin hedef bölgeleri bu adacıklardır.<sup>17,18</sup> DNMT3a ve DNMT3b, metillenmemiş CpG dinükleotidlerini hedefleyerek de novo DNA metilasyonundan sorumludur.<sup>16,19-21</sup> Aynı zamanda DNMT3a ve DNMT3b, DNMT1 ile birlikte çalışarak DNA replikasyonu sırasında metilasyon desenlerinin korunmasını sağlamaktadırlar.<sup>12</sup> DNMT2'nin *in vitro* ortamda zayıf DNA metilasyon yeteneğine sahip olduğu ve RNA metilasyonu ile ilişkili görüldüğü bildirilmiştir.<sup>22</sup>

**2. Histon Modifikasyonu:** Histonlar, DNA'nın etrafına sarıldığı proteinlerdir ve nükleozomların temel birimlerini oluşturmaktadırlar. Histon modifikasyonları, kromatin yapısını değiştirerek gen ekspresyonunu düzenleyen mekanizmalardan biridir.<sup>23</sup> Bu modifikasyonlar, histonlardaki belirli aminoasit kalıntılarını hedef alarak, DNA'nın ne kadar sıkı ya da gevşek sarılacağını etkilemektedirler.<sup>24</sup>

### **Histon Metilasyonu**

Histon metilasyonu, genellikle histon H3 ve H4'ün lizin (aminoasit) kalıntılarında metil gruplarının eklenmesiyle meydana gelen en önemli transkripsiyon sonrası modifikasyonlardan biridir.<sup>25</sup> Bu modifikasyon, hangi lizin kalıntısının metillendiğine bağlı olarak gen ekspresyonunu baskılayabilir veya aktive edebilir. H3K9'un (Histon H3'ün 9. lizin kalıntısı) metilasyonu genellikle heterokromatin (DNA'nın sıkıca paketlenmiş ve inaktif halde bulunduğu yapı) oluşumunu teşvik ederek gen baskılanmasına yol açmaktadır. Bu durum, DNA'yı transkripsiyona daha az erişilebilir hale getirmektedir. H3K4'ün metilasyonu ise gen aktivasyonu ile ilişkilidir ve genellikle aktif transkripsiyon bölgelerinde bulunmaktadır. Metilasyon genellikle kalıcı bir değişiklik olarak kabul edilir ve hücre bölünmesi süresince korunarak uzun vadeli gen düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır.<sup>26</sup>

### **Histon Asetilasyonu**

DNA metilasyonunda olduğu gibi, histon asetilasyonu da kromatin yapısı ile ilişkilidir ve dolayısıyla gen transkripsiyonu ile bağlantılıdır. Histon asetilasyonu ayrıca DNA sentezi ve hasar onarımı ile de ilişkilidir.<sup>27,28</sup> Bu modifikasyon gen ekspresyonunu

genellikle artırmaktadır. Lizin kalıntılarının, örneğin H3K9 veya H3K14'ün asetilasyonu, histonların pozitif yükünü nötralize etmekte ve DNA ile etkileşimlerini azaltmaktadır. Bu da kromatin yapısının gevşemesine yol açarak, transkripsiyon faktörleri ve diğer proteinlerin DNA'ya daha kolay erişmesini sağlamakta ve böylece transkripsiyonu teşvik etmektedir.<sup>26</sup>

**3. Kodlanmayan RNA'lar:** RNA ana yapı olarak ribonükleotidlerden oluşmaktadır. Her ribonükleotid, bir riboz şekeri ve tıpkı DNA gibi bir fosfat grubu ve bir azotlu baz içermektedir. RNA'da bulunan azotlu bazlar adenin (A), guanin (G), sitozin (C) ve urasil (U) şeklindedir; bu, RNA'nın DNA'daki timin (T) yerine urasil içermesi anlamına gelmektedir.<sup>29</sup> RNA'nın temel işlevi, DNA dizisi (gen) ile kodladığı protein arasında bilgi taşıyıcı bir ara eleman görevi görmektir.<sup>30</sup>

Memeli genomunun yalnızca %3'lük kısmı protein kodlayan mRNA'ları ifade etmekte, %97'lik kısmı ise protein kodlamayan RNA'lardan (non-coding RNA-ncRNA) oluşmaktadır.<sup>31,32</sup> Kodlamayan RNA'lar, protein kodlamamalarına karşın işlevsel olarak önemli RNA molekülleridir. Bu grupta transfer RNA'lar (tRNA'lar), ribozomal RNA'lar (rRNA'lar), mikroRNA'lar (miRNA'lar) ve kısa girişimci RNA'lar (siRNA'lar) gibi RNA tipleri bulunmaktadır.<sup>33,34</sup>

İnsan genomunun %62'sini kapsayan ncRNA'lar, hücrel savunmada, farklılaşmada, DNA replikasyonu, transkripsiyonu ve post-transkripsiyonel susturmada görev almaktadırlar. ncRNA'larda meydana gelen bozuklukların birçok hastalığa yol açtığı bildirilmiştir. Bu hastalıklara örnek olarak; immün yetmezlikler, kanserler, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar verilebilir.<sup>35</sup>

Diğer bir RNA türü olan miRNA'lar, hücre döngüsü kontrolü gibi birçok yaşam sürecinde önemli işlevleri yönlendirmekte ve gelişim boyunca hücre proliferasyonu ve farklılaşması arasında bir denge sağlamaya yardımcı olmaktadır.<sup>36,37</sup> Diş dokusu kök hücrelerinin osteojenik, odontojenik ve anjiyojenik farklılaşma gibi hücre farklılaşma süreçlerinde gen aktivasyonu ve baskılanmasının düzenleyicileri olarak önemli rol oynamaktadırlar. Bu anlamda, hücre popülasyonları arasındaki miRNA'ların farklı ifadeleri, her mezenkimal kök hücre popülasyonunun diş kök hücrelerinde belirli bir nişi işgal etmesi nedeniyle, kök hücre fenotipinin veya farklılaşma kapasitesinin sürdürülmesini belirleyebilmektedir.<sup>38</sup>

### Epigenetik ve Diş Hekimliği

DNA dizileri gibi genetik bilgiler, gen düzenlenmesi ve hastalık süreçlerinin mekanizmalarını tam olarak açıklamakta yetersiz kalabilmektedir. DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve kodlamayan RNA'ları içeren epigenetik mekanizmalar, gen ifadesini düzenleyebilir ve hastalık ilerlemesini etkileyebilir.<sup>39</sup>

Tıp ve biyoloji alanında epigenetik özelliklerle ilgili çalışmalar kapsamlı bir şekilde gerçekleştirilmekte ve epigenetiğin hastalık patogenezini üzerindeki etkileri bildirilmektedir. Ancak, diş hekimliği araştırmalarında epigenetik henüz erken aşamalarda. Buna karşın, diş hekimliğinde epigenetik ile ilgili çalışmalar önem taşımaktadır çünkü epigenetik mekanizmalar dişlerin gelişimi esnasında ve ağız hastalıklarının patolojik süreçlerinde gen ifadesinde önemli roller oynamaktadır. Örneğin, epigenetik değişiklikler diş gelişim sürecinde bazı anormalliklere yol açabilir. Bunun yanı sıra çeşitli epigenetik faktörler, tek yumurta ikizleri arasında dişsel farklılıklara neden olabilir. Pek çok çalışma, enfekte pulpa ve periodontal dokulardaki inflamatuvar reaksiyonların epigenetik değişiklikleri etkileyerek gen ifadesinde değişikliklere yol açtığını bildirmiştir. Son zamanlarda, periodontitis ile ilişkili inflamatuvar sitokinler gibi epigenetik biyobelirteçlerin değişimleri de bildirilmektedir.<sup>39</sup>

### Periodontal Hastalıklar

Periodontitis, duyarlı bir konağın bakteriyel tehdide yanıtı sonucunda dişi çevreleyen dokuların iltihaplanması ve yok edilmesi ile karakterize edilen çok faktörlü bir enfeksiyon olarak tanımlanmaktadır. Periodontal yıkım, duyarlı bir konağın bakteriyel tehdide verdiği yanıtın bir sonucu olarak kabul edilmektedir.<sup>40</sup> Konağın enfeksiyona yanıtı, patojenin doğasına ve virülansına bağlıdır ve çevresel ile genetik faktörlerden etkilenmektedir.<sup>40,41</sup> Periodontal hastalıkların aktivite gösterdikleri dönemler ve duraklama dönemleri bulunmaktadır.<sup>42</sup> Hastalığın aktif olduğu dönemde, sitokinler aracılığıyla periodontal tahribatın ortaya çıktığı gözlenmektedir.<sup>43</sup> Araştırmalar, epigenetik olayların sitokin üretimini etkileyebileceğini (sitokinlerin aşırı veya yetersiz ifade edilmesi) ve bunun iltihabi hastalıkların gelişimine katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Bu nedenle epigenetik faktörlerin, periodontal hastalığın teşhis veya tedavisinde gelecekte etkili olabileceği belirtilmiştir.<sup>44</sup>

Yu'nun 2023 yılında gerçekleştirdiği çalışmada, diş eti oluşu sıvısındaki miR-200 ailesi mikroRNA'larının, kronik periodontitis tanısında

potansiyel biyobelirteçler olarak kullanılıp kullanılamayacağı incelenmiştir. Bu çalışmada, 5 sağlıklı ve 5 kronik periodontitisli katılımcının diş eti oluşu sıvısındaki miRNA profili analiz edilmiştir. Bu analiz sonucunda kronik periodontitis hastalarının diş eti oluşu sıvısında miR-200a-5p, miR-200b-5p ve miR-200c-5p'nin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak miRNA'ların yüksek seviyelerinin kronik periodontitisin varlığı veya ilerlemesi ile ilişkilendirilebileceği ve hastalığın teşhisinde yardımcı olabileceği belirtilmiştir.<sup>45</sup>

Almiñana-Pastor ve ark.'nın yaptığı benzer bir çalışmada, 11 kişiden oluşan ileri kronik periodontitis hastası ve 12 kişilik sağlıklı katılımcının tek köklü dişlerinden alınan dişeti oluşu sıvısı (DOS) örnekleri incelenmiştir. Dizilenen tüm miRNA'lar arasında; miR-199, miR-146a, miR-30a ve miR-338, kronik periodontitisli hasta örnekleri ile ilişkilendirilebilecek biyobelirteçler olarak ortaya çıkmıştır. Kronik periodontitisli bireylerin DOS sıvısında yüksek verimlilikle miRNA'ların belirlenmesi, bu moleküllerin periodontitis üzerindeki rolünü netleştirmiş ve potansiyel uygulamaları olan biyobelirteçlerin tespitine yol açmıştır.<sup>46</sup>

### Çene-Yüz Gelişimi ve Ortodontik Anomaliler

Ortodonti literatüründe kullanılan epigenetik araştırma yaklaşımının, periodontoloji literatüründekine göre farklı olduğu görülmektedir. Günümüzdeki periodontal araştırmalar, belirli genler üzerinde moleküler düzeyde epigenetik mekanizmaların etkilerini sorgularken, ortodonti alanındaki çalışmalar daha geniş bir bakış açısıyla epigenetiği ele almaktadır. Bu çalışmalarda çevresel faktörler örneğin çene üzerine uygulanan kuvvetler genellikle kondildeki büyüme veya yeniden şekillenmeyi tetikleyen unsurlar olarak değerlendirilmektedir. Bu kullanım, çevresel faktörün genom dışında yer aldığı yorumunu ortaya çıkarmaktadır. Çene üzerinde etkili olan kuvvetler gen ekspresyonunu etkileyen epigenetik değişimlere yol açmaktadır.<sup>47</sup>

Proffit, kraniofasiyal büyüme teorileri arasındaki temel farkların, genetik kontrolün hangi düzeyde etkili olduğuna dair görüş ayrılıklarından kaynaklandığını belirtmektedir.<sup>48</sup> Örneğin, eğer kemik kraniofasiyal büyümenin temel belirleyicisi olarak kabul edilirse, genetik kontrolün doğrudan kemik üzerinde etkili olduğu düşünülür. Kıkırdak temel belirleyici olarak kabul edilirse, genetik kontrolün kıkırdak dokusu üzerinde yoğunlaştığı varsayılır. Moss'un Fonksiyonel Matris Hipotezi'nde

ise, kemik yapılarının yer aldığı yumuşak doku matrisi büyümenin ana yönlendiricisi olarak kabul edilir; bu durumda genetik kontrol iskelet sisteminin dışında, çevre dokularla ilişkilendirilir. Ortodontik literatürde bu tür dolaylı genetik etkilere “epigenetik” denir. Kemik veya kıkırdakta görülen değişimler, diğer dokulardan gelen sinyallere yani epigenetik faktörlere yanıt olarak ortaya çıkmaktadır.<sup>47</sup>

Carlson, kraniofasial gelişimi düzenleyen genler hakkındaki farkındalığın arttığını, bu genlerin kritik zamanlarda açılıp kapandığını belirtir. Carlson, “Sorun, genom içindeki içsel faktörlerin morfogenezi düzenlemesi değil; hücreler ve dokuların vücuttaki ve çevredeki uzak dış faktörlerle karmaşık etkileşiminin, gen ekspresyonunu tetikleyen ya da bir nevi anahtar rolü üstlenen faktörler olmasıdır. Bu etkileşimler, doğum sonrası büyümeyi ve klinik tedaviye yanıt etkiler” ifadesini kullanmıştır.<sup>49</sup>

Genetik faktörlerin, maksilla ve mandibulanın büyümesi ve dişsel gelişim aşamalarını kontrol ettiği bilinmektedir. Kraniofasial komplekse ait tüm kemik yapılarının morfolojisinin büyük ölçüde kalıtsal olarak belirlendiği bilinmektedir. Bununla birlikte, kafatası ve çene kemiklerinin ölçümlerine ait özelliklerin genetik geçiş oranı oldukça yüksek iken dentoalveolar yapılara ait özelliklerin genetik geçiş oranının düşük ila orta düzeyde olduğu gözlenmiştir.<sup>50</sup> Ön kafa tabanı ve mandibula gövdesi ile ilgili genetik varyasyonların üst yüz yüksekliğine göre daha fazla olduğu belirtilmiştir. Üst yüz yüksekliği, yüzün genel genetik varyasyonuna daha az katkıda bulunan ve yüz profilinde daha stabil bir unsur olarak tanımlanmaktadır. İskeletsel yapıların dikey boyutlarının (özellikle toplam ve alt ön yüz yüksekliği) yatay boyutlarına göre (yüz genişliği) daha fazla genetik kontrol altında olduğu belirtilmektedir. Mandibulanın şekli ve sagittal pozisyonunda da genetik faktörler daha belirleyici iken, mandibulanın boyutu veya kafatası tabanı ile dikey ilişkisi ise genetik faktörlerden daha az etkilenmektedir.<sup>51</sup>

Genetik faktörlerin dental fenotip ve ortodontik tedavi sonuçları üzerindeki doğrudan etkisine ek olarak, çevresel etkenlerin bu fenotipler ve tedavi sonuçları üzerindeki rolünün epigenetik bir perspektiften ele alınması gerekliliği de vurgulanmaktadır. Ortodontinin temel mekanizması olan dokuların yeniden yönlendirilmesi (tissue remodeling), ağız solunumu gibi alışkanlıklar, ortodontik diş hareketleri ve ortopedik apareyler gibi farklı büyüme yönlendiriciler ile her bir kemiğin şekli ve göreceli konumunun belirlendiği bir süreçtir. Günümüzde

tüm bunların gen ekspresyonunu nasıl etkilediğini belirlemeye yönelik çalışmalar önem kazanmaktadır. Çeneler üzerine uygulanan kuvvetler epigenetik mekanizmalar yoluyla gen aktivasyonunda değişikliklere neden olabilmektedir.<sup>50</sup> Örneğin, sınıf 3 maloklüzyonların çoğunlukla genetik faktörler ile ilişkili olduğu düşünülmekteyken, araştırmalar bunun genetik ve epigenetik olmak üzere multifaktöriyel etiyojolojiye sahip olduğunu göstermektedir. Mandibular prognatizm veya makrognatizm kaynaklı sınıf III maloklüzyon çoğunlukla genetik faktörler ile ilişkilendirilmiş iken, maksiller retrognatizm kaynaklı sınıf III maloklüzyonların etyolojisinde çevresel faktörlerin baskın olduğu düşünülmektedir.<sup>52</sup> Bu durum, büyüme sürecinde çevresel etkilerin çene gelişimini yönlendirmesiyle, yani fonksiyonel çene ortopedisi kavramıyla açıklanabilir. Bu kavrama göre, erken dönemde ortaya çıkan bir ön çapraz kapanış (alt dişlerin üst dişlerin önüne geçtiği durum), genetik olarak büyük ve/veya öne çıkık bir alt çene, dişsel kapanış bozuklukları, alışkanlıklar ya da nefes almayı kolaylaştırma çabaları nedeniyle alt çenenin öne doğru konumlanmasına neden olabilir. Bu öne konumlanma, üst çeneye etki eden kuvvetlerin üst çenenin ileri yönde büyümesini engellemesine yol açabilir ve bu da normalde var olmayacak bir maksiller retrognatizm oluşturabilir.

Diş ve çene anomalileri ile ilişkili spesifik genetik markerların bulunmasını kolaylaştıran teknolojik gelişmeler ile birlikte, genetik testlerin dentofasiyal sorunlar ile ilişkili genlerin belirlenmesini sağlayarak ortodonti bilimi ve pratiği üzerinde önemli bir etkisi olabileceği düşünülmektedir. Bunun yanı sıra, ortodontistlerin maloklüzyon bulunan hastalarda bu genetik markerları inceleyerek anormal durumların erken belirtilerini tespit etmeleri de sağlanabilecektir. Bu yaklaşımla, kişiselleştirilmiş, rasyonel ve etkili tedavi programları her bir bireye özgü olarak tasarlanabilecektir. Örneğin, sınırda maloklüzyon (cerrahi olmayan yollarla tedavi edilebilen durumlar ile ortognatik cerrahinin gerekli olduğu durumlar) bulunan hastalarda, uygun tedavi yönteminin belirlenmesi sağlanabilecektir. Erken tanı sayesinde, ortodontistler duruma zamanında müdahale ederek sorunun daha şiddetlenmesini önleyebileceği gibi ileride cerrahi müdahale gereksinimini de ortadan kaldıracaktır. Eğer dentofasiyal maloklüzyonun esasen genetik kökenli olduğu belirlenirse de erken müdahalelerden kaçınılabilir, hasta ve ailesiyle birlikte ileri dönemde ortognatik cerrahi planlaması için hazırlık yapılabilir. Tüm bu öngörülere ve genetik testlerin potansiyeline karşın, ortodontistlerin bu yöntemleri şu an teşhis ve tedavi planlamasında

aktif olarak kullanamadığı görülmektedir. Bugüne kadar, ortodonti pratiğinde herhangi bir durumun yalnızca bir genin bir mutasyonu ile tam olarak öngörülmesi veya açıklanması mümkün olmamıştır. Genetiğin, bireyde tanımlanan kraniofasial özellikleri etkileyen spesifik genetik faktörlerin ve varyasyonların keşfi yoluyla klinik uygulamalara önemli katkı sağlaması beklenmektedir.<sup>50</sup>

### **Diş Çürükleri ve Mine Defektleri**

Diş minesi, tüm mineralize dokular arasında en yüksek mineral içeriğe sahip olan benzersiz bir dokudur. Ancak diş minesinin oluşum sürecinde birçok zararlı etkenden etkilendiği bilinmektedir. Amelogenezi olumsuz bir şekilde etkileyen en yaygın çevresel faktörler arasında ateş, hipoksi, yetersiz beslenme ve mine gelişimi sırasında mine hücrelerinin toksik olan belirli maddelere maruz kalması gibi durumlar yer almaktadır. Amelogenezi etkileyen diğer faktörler arasında antibiyotikler ve sosyoekonomik durum da bulunmaktadır. Bu tür dışsal faktörler, hücrelerin mine matrisini salgıladığı sırada ve/veya mineralizasyon süreci boyunca mine oluşumunu etkileyebilmektedir.<sup>53</sup> Prenatal, perinatal ve postnatal aşamalarda meydana gelen tıbbi sorunlar, mine hipomineralizasyonuna yol açmakta ve ayrıca yaşamın ilk yılında ilaç kullanımı ve erken yaşamda florürler veya kirletici kimyasallara (dioksinler ve poliklorlu bifeniller) maruz kalma da bunda etkili olmaktadır.<sup>54</sup>

Hamilelik döneminde annenin beslenmesi, sigara ya da alkol tüketimi, obezite ya da metabolik hastalık varlığı gibi faktörlerin epigenetik regülasyonu ve dolayısıyla gen ekspresyon seviyelerini değiştirerek diş çürüğü ve mine hipomineralizasyonu gelişiminde etkili olabileceği bildirilmektedir.<sup>55</sup>

Yoshioka ve ark.'nın çalışmasında farelerin alt keser dişlerine ameloblast hücrelerindeki iki önemli DNA metilasyon türü olan 5-metil sitozin (5-mC) ve 5-hidroksimetil sitozinin (5-hmC) yerleşimi ve dağılımı incelenmiştir. Dişlerden alınan kesitlerde HE (hematoksilin-eozin) boyası kullanılarak ameloblast hücrelerinin farklılaşma evreleri görülmüş, 5-mC ve 5-hmC proteinlerine karşı spesifik antikorlar ile immüno Floresan boyama yapılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre hem 5-mC hem de 5-hmC, ameloblast hücrelerinde farklı bölgelerde ve farklı yoğunluklarda bulunmuştur. 5-mC, özellikle ameloblastların erken evrelerinde daha yüksek yoğunlukta gözlenirken, 5-hmC ise daha geç evrelerde daha yaygın olarak gözlenmiştir. Farklılaşmanın çeşitli evrelerindeki ameloblast hücrelerinde 5-mC ve 5-hmC'nin dağılımı değişiklik

göstermiştir. Örneğin, farklılaşmamış evrede 5-mC seviyesi daha yüksekken, maturasyon (olgunlaşma) evresinde 5-hmC seviyesi daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışma, fare alt kesici dişlerindeki ameloblast hücrelerinde 5-mC ve 5-hmC'nin mekansal dağılımının farklılaşma evreleriyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, DNA metilasyonunun diş gelişimi sırasında önemli bir rol oynadığını ve ameloblastların farklılaşmasında düzenleyici bir mekanizma olarak işlev gördüğünü ortaya çıkarmaktadır.<sup>56</sup> Aynı çalışmada farelerin alt kesici dişleri, birinci ve ikinci azı dişleri arasında kesilerek ikiye ayrılıp dot-blot analizi ile incelenmiştir. Farklı zaman noktalarındaki 5-mC ve 5-hmC seviyeleri karşılaştırılarak, diş gelişimi sırasında bu metilasyon türlerindeki değişimler gözlenmiştir. Elde edilen bulgulara göre, erken dönemde 5-mC seviyesi daha yüksekken, geç dönemde 5-hmC seviyesi daha yüksek bulunmuştur. Bu durum, diş gelişimi sırasında DNA metilasyon paternlerinin değiştiğini göstermektedir. Böylece çalışma, DNA metilasyonunun diş gelişimi sırasında gen ekspresyonunu düzenleyerek bunda önemli bir rol oynadığını ve diş oluşumunun farklı evrelerinde farklı metilasyon paternlerinin mevcut olduğunu kanıtlamış olmaktadır.<sup>5</sup>

Silva ve ark.'nın, 2022 yılında gerçekleştirdikleri ve göbek kordonu kanı lökositlerindeki DNA metilasyon farklılıklarının diş çürüğü ve süt ikinci azı dişi mine hipomineralizasyonu üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, 27 ikiz bebek çifti çalışmaya dahil edilmiş ve doğumdan hemen sonra göbek kordonu kanları alınarak genom çapında DNA metilasyon (genome-wide DNA methylation) analizi gerçekleştirilmiştir. 6 yıl boyunca takip edilen ikizlerin yaşam şekilleri, sağlık ve büyüme-gelişim durumları ile ilgili bilgiler doğumda, 18. ayda ve 6 yaşında olmak üzere üç kere kaydedilmiştir. 6 yaşında aynı zamanda ağız içi muayene de gerçekleştirilmiş ve diş çürüğü ve süt ikinci azı hipomineralizasyonu varlığı kaydedilmiştir. Çalışmada her bir dental bulgu ile ilişkili farklı metilasyonlu CpG'ler (Differentially methylated CpG-DMCpG) ve farklı metilasyonlu bölgeler (DMR- Differentially Methylated Region) belirlenmiştir. Bunun yanı sıra DMCpG'ler ile diş durumları arasındaki gözlemlenen ilişkilerin aynı ikiz çiftinin içinde paylaşılan ailesel faktörlerin (genetik ve genetik olmayan) etkilerinden kaynaklanıp kaynaklanmadığı da araştırılmıştır. Ek olarak aday gen analizi de yapılarak daha önce diş çürüğü ve mine hipomineralizasyonu ile ilişkilendirilmiş genlere ait CpG bölgelerindeki DNA metilasyonu ile diş durumları arasındaki ilişkiler de incelenmiştir. Sonuç olarak, hiç çürük bulunmayan olgularda

herhangi bir farklı metilasyonlu CpG bulunmaz iken, ileri çürük ve hipomineralize ikinci süt azı olguları ise sırasıyla 16 ve 19 farklı metilasyonlu CpG ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmada ayrıca ileri çürük ve hipomineralize ikinci süt azı dişleri ile ilişkili genler (*PBX1*, *ACAT2*, *LTBP3* ve *DDR1*) de tespit edilmiştir. Bu çalışma, diş çürüğü ve hipomineralize süt azı dişleri ile epigenetik farklılıklar arasında potansiyel ilişkiler olduğunu, ancak bu farklılıkların nedensel olmayabileceğini, çevresel veya genetik etkenlerin bir biyobelirteci olabileceğini öne sürmektedir. Özellikle hipomineralize süt azılarda genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin aynı dönemde gelişen dişlerde farklı etkiler gösterebileceği belirtilmiş ve bu durumun lokalize epigenetik mekanizmalarla açıklanabileceği vurgulanmıştır. İkiz çalışmaları gibi güçlü tasarımların genetik etkileri daha iyi kontrol etme avantajı sağladığı, ancak daha büyük ve detaylı çalışmaların bu bulguları doğrulamak ve hastalığın karmaşık yapısını anlamak için gerekli olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, daha spesifik doku örnekleri ve gelişmiş fenotiplerle yöntemleri kullanılarak yapılan çalışmaların, epigenetik mekanizmaların diş sağlığı üzerindeki etkilerini daha iyi ortaya koyabileceği ifade edilmiştir.<sup>55</sup>

Tynior ve ark.'nın Molar-Kesici Hipomineralizasyonu (MIH) etiolojisinde DNA metilasyonunun rolünü araştırmayı amaçladıkları çalışmalarında, MIH'lı çocuklar ve sağlıklı bireylerden alınan oral mukoza epiteli örnekleri üzerinde DNA izolasyonu sonrası global DNA metilasyon seviyeleri 5-mC DNA ELISA kiti kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışma ve kontrol grupları arasında global DNA metilasyon seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak, DNA metilasyon seviyeleri ile prenatal, perinatal ve postnatal faktörler arasındaki ilişkiler incelendiğinde, gebelik sayısı, doğum sayısı, doğum şekli, 3 yaşından küçükken geçirilen suçiçeği enfeksiyonu ve yüksek ateş gibi faktörlerin önemli olduğu belirlenmiştir. Bu çalışma, MIH etiolojisinin epigenetik altyapısını anlamaya yönelik ileride yapılacak araştırmalar için bir başlangıç olarak görülmektedir.<sup>57</sup>

Salatino ve ark.'nın 2025 yılında yayınlanan pilot çalışmasında, MIH'lı bir çocuk ve sağlıklı bir kontrolden elde edilen diş dokuları uzun okuma tabanlı nanopore sekanslama ile analiz edilmiştir. Bu ileri teknoloji, klasik yöntemlerin aksine CpG bölgelerini ve transpoze elementleri yüksek çözünürlükte değerlendirmeye olanak sağlamıştır. Analiz sonucunda genom çapında çok sayıda farklı metilasyonlu CpG ve DMR tanımlanmış, özellikle

diş gelişimi, kalsiyum iyon bağlanması, ameloblast/odontoblast farklılaşması ve Hippo sinyal yolu gibi mine oluşumu ile ilişkili biyolojik süreçlerde görev alan genlerde epigenetik değişiklikler saptanmıştır. Ayrıca HOX gen kümeleri ve SP1 gibi transkripsiyon faktörlerinin metilasyon paternlerindeki farklılıklar, MIH'nin çevresel faktörlerin yanı sıra epigenetik yeniden programlanma ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Sonuç olarak, DNA metilasyonunun MIH patogenezinde rol oynayabileceği belirtilmiştir.<sup>58</sup> Benzer şekilde Alghadeer ve ark.'nın 2023 yılında yayınladıkları çalışmada, ameloblastların farklılaşması ek hücre düzeyinde haritalanarak sekretuar ve maturasyon evrelerinde Wnt, BMP, Hippo, kalsiyum taşınımı ve SP1 gibi kritik yolların en yüksek aktiviteye ulaştıkları gösterilmiştir. MIH lezyonlarının en sık olarak bu iki evrede gelişen mine dokusunda ortaya çıktığı bilinmektedir. Dolayısıyla MIH, yalnızca çevresel faktörlerin genel etkisiyle değil, ameloblastların belirli gelişim evrelerinde epigenetik düzenlenmenin bozulmasıyla ilişkili olabilir. Nitekim MIH ile ilişkili epigenetik çalışmalarda HOX gen kümeleri, SP1 ve kalsiyum taşınım genlerinde tespit edilen metilasyon değişikliklerinin, bu atlasın tanımladığı kritik hücresel pencerelerle çakışması, hastalığın hücre tipi ve zamanlamaya özgü epigenetik bir bozukluk olabileceğini güçlü şekilde desteklemektedir. Bu nedenle tek hücreli atlaslar, MIH'nin patogenezinin anlaşılmasında epigenetik bulguları biyolojik bağlama oturtan vazgeçilmez bir referans haline gelmiştir.<sup>59</sup>

Li ve ark.'nın endokrin bozucu bir kimyasal olan Bisfenol A (BPA) maruziyetinin fare kesici dişlerinde neden olduğu dental gelişim bozukluğunun mekanizmasını araştırmak amacıyla gerçekleştirdikleri çalışmalarında, BPA maruziyetinin fare kesici dişlerinde dental gelişim bozukluklarına ve dental epitel kök/progenitor hücrelerinde aşırı proliferasyona yol açtığını gözlenmiştir. Bu etkinin ise fare kesici dişlerinin labial servikal döngüsünde baskılayıcı bir histon modifikasyonu olan H3K27me3'ün artışıyla ilişkili olduğu belirlenmiştir.<sup>60</sup>

### Odontogenez ve Dental Anomaliler

Diş morfolojisi, odontogenez esnasında gerçekleşen bir dizi olayın sonucunda meydana gelmektedir. Bu da gelişimsel bozuklukların en son oluşacak diş formunu etkileyebilme potansiyelini ortaya çıkarmaktadır. Diş fenotipleri üzerinde epigenetik faktörlerin etkisini anlamak insan popülasyonları arasındaki biyolojik etkileşimin dişlerin kullanılmasıyla daha

da geliştirilebileceğini gösterebilmektedir.<sup>61</sup>

Duncan ve ark.'nın, Valproik asit (VPA) ve Trikostatin A (TSA) adlı iki histon deasetilaz inhibitörünün (HDACi) dental pulpa kök hücrelerine etkilerini bazı biyolojik parametreler ile incelemişlerdir. HDAC inhibitörleri, gen ekspresyonu ve hücre döngüsünü düzenleyen proteinlerin aktivitesini değiştirebilir. Çalışmada hücrelerin, VPA ve TSA konsantrasyonlarına bağlı olarak çoğalma ve canlılık oranlarının azaldığı ve mineralizasyonlarının arttığı gözlemlenmiştir. Hücre canlılığı ve hücre döngüsünü önemli ölçüde etkilemeden, mineral miktarındaki ve dentinojenik gen ifadesindeki artış, bu inhibitörlerin hücreyi epigenetik olarak modüle edebileceğini ve odontoblast benzeri farklılaşmayı hızlandırabileceğini göstermektedir.<sup>62</sup>

Diğer kök hücre grubu olan süt dişi pulpasında bulunan dental kök hücreler de çoğalma kapasiteleriyle dikkat çekmektedir. Xuan ve ark.'nın çalışmalarında travma sonucu pulpa nekrozu gerçekleşen 40 hasta iki grupta incelenmiş, 30 hastaya dental pulpa kök hücresi enjekte edilmiş ve 10 hastaya ise geleneksel apeksifikasyon tedavisi uygulanmıştır. 12 ay sonra yapılan incelemelerde kök hücre enjeksiyonu yapılan grupta kan damarları ve sinirlerini içeren pulpa dokusunun yeniden oluştuğu, ayrıca köklerin uzunluğunda anlamlı bir artma ve apikal foramen genişliğinde belirgin bir azalma görülmüştür. Geleneksel apeksifikasyon tedavisi uygulanan grupta ise anlamlı düzeyde bir iyileşme gözlenmemiştir. Bu çalışma ile süt dişlerinden elde edilen kök hücrelerin travmaya uğramış daimi dişlerde pulpayı başarılı bir şekilde yeniden oluşturabileceği ve ileride diş kayıplarını önlemede yeni bir umut olabileceği düşünülmektedir.<sup>63</sup>

Li ve ark.'nın 2024 yılında gerçekleştirdikleri sistematik derlemede, bir epigenetik modülasyon şekli olan histon modifikasyonlarının ve bu süreçte rol oynayan histon modifiye edici enzimlerin odontogenez üzerine etkilerini inceleyen çalışmaları değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Sonuç olarak; histonların diş gelişimi sırasında çeşitli post-translasyonel modifikasyonlara maruz kaldığını ve bunlar arasında histon metilasyonunun en kapsamlı şekilde incelenen modifikasyonlardan biri olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmalarda histonlarda altı yaygın lizin metilasyon bölgesi tanımlanmıştır: H3 üzerinde K79, K36, K27, K9, K4 ve H4 üzerinde K20. Histon modifikasyonları tek başlarına işlev gösterebildiği gibi, birbirleriyle etkileşim içinde kombine işlevsellik de sergileyebilmektedir.<sup>64,65</sup> Örneğin, SUMO-spesifik izopeptidaz SENP3

enziminin, MLL1/MLL2 komplekslerini modüle ederek H3K4 metilasyonunu ve dental foliküler progenitör hücrelerinin osteojenik potansiyelini düzenlediği bulunmuştur. SENP3 eksik olduğunda, MLL1/MLL2 kompleksinin bileşenlerinden Menin ile Ash2L arasındaki bağlantı bozulmakta ve bu da H3K4 metilasyonunun azalmasına yol açmaktadır.<sup>64</sup> Histon metilasyonu, diş gelişimi sırasında büyük ilgi görmüş olmakla birlikte, hücresel sitotoksik mekanizmalarda kritik roller oynadığı bilinen histon fosforilasyonu, ubiquitinasyon, SUMOylasyon ve ADP ribozilasyon gibi diğer modifikasyonların odontogenez ile ilişkisi yeterince araştırılmamıştır. Bu modifikasyonlarla ilişkili enzimlerin ekspresyon şekillerinin ve rollerinin büyük ölçüde bilinmediği ve bu alanda daha fazla araştırma yapılması gerektiği vurgulanmıştır.<sup>65</sup>

Townsend ve ark. tarafından, ikiz çalışmaları kapsamında yaşları 4 ile 57 arasında değişkenlik gösteren 278 monozigot ikiz çifti, Adelaide ve Melbourne Üniversitelerinde incelenmiştir. Tüm ikizler, doğuştan gelen veya fazladan dişlerle ilişkili olabilecek önemli tıbbi rahatsızlık öyküsü olmayan Avrupa kökenli bireylerden oluşmaktadır. Çalışmada doğuştan eksik üst yan kesici dişlerin (ULI), eksik üst veya alt ikinci küçük azı dişlerinin (PM2) ve üst kesici bölgesindeki fazladan dişlerin prevalansı; kayıtlar, panoramik radyografiler ve diş modelleri dahil olmak üzere belirlenmiştir. Çalışmanın sonucu olarak genetik yapıları basit hipodonti veya mesiodenslere yatkın olan monozigot ikiz çiftleri arasında eksik veya fazladan dişlerin ifadesindeki farklılıkların yaygın olarak meydana geldiği görülmüştür. Diş oluşum bölgelerinde meydana gelen epigenetik olaylardaki küçük farklılıkların, muhtemelen hücrelerin bulunduğu konumlar veya zamansal olaylarla ilgili olabileceği ve bu monozigot ikiz çiftlerinde gözlemlenen diş özelliklerindeki belirgin uyumsuzlukları açıklayabileceği önerilmiştir. Çalışma, genetik olarak aynı olan bireylerde dahi diş sayısı gibi özellikleri etkileyen faktörlerin sadece genetik değil, aynı zamanda epigenetik olabileceğini göstermektedir.<sup>66</sup>

Wang ve ark.'nın izole anadonti ve hipodonti olgularında DNA metilasyonunun rolünü belirlemek amacıyla gerçekleştirdikleri pilot çalışmada; altı kesici dişi eksik olan 4 hipodonti olgusu ve 4 sağlıklı birey, 1 anadonti olgusu ve aynı mutasyona sahip ancak diş eksikliği olmayan erkek kardeşi dahil edilmiş ve genom çapında analiz gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak, hipodonti olgularında tüm genomda gen promotör bölgelerindeki DNA metilasyon

seviyelerinin sağlıklı bireylerden farklı olduğu bulunmuştur. *NFKB1B*, *PRKCD*, *CACNA1A*, *GRIA4*, *EDNRB*, *GRIN2B*, *HIST1H4D*, *HEY1*, *BID* gibi genler önemli metilasyon değişiklikleri göstermiştir. Bu genlerden bazıları daha önce diş gelişimi ile ilişkilendirilmemiş olmakla birlikte, kırık, kemik, diş ve sinir iletimi gibi biyolojik süreçlerle ilişkili oldukları belirtilmiş ve bu durumun hipodonti etyolojisinde metilasyon düzeyinde potansiyel bir gen etkileşim ağının varlığına işaret ettiğini vurgulanmıştır.<sup>67</sup>

### Pulpitis

Diş pulpasının iltihaplanması genellikle şiddetli ağrı ile karakterize, yaygın olarak kök kanal tedavisi ya da diş çekimi ile sonuçlanan enfeksiyona bağlı bir hastalıktır. Diş çürüğü ve dental restorasyonların etrafında gerçekleşen mikrosızıntı pulpitisin en yaygın nedenleri arasında yer almaktadır. Pulpitis tedavi edilmediği takdirde ilerleyici inflamatuvar reaksiyonlar meydana getirerek ağrıya, pulpa nekrozuna ve apseye neden olmaktadır. Pulpitis

ve diş ağrısı yaşayan hastalar için bu durum, kök kanal tedavisine yönelmek yerine pulpanın doğal rejeneratif kapasitesinden yararlanmayı hedefleyen daha konservatif dental prosedürlere doğru yönelme ihtiyacı doğurmuştur.<sup>68</sup>

Histon deasetilaz inhibitörleri (HDACİ); DNA'yı saran histon proteinlerinin asetillenip genlerin kapanmasına yol açan histon deasetilaz (HDAC) enzimini engelleyerek genleri tekrar aktif hale getirmektedir. Birçok farklı HDACİ ilacı özellikle TSA ve VPA (Valproik asit), diş pulpasının bu anlamda yenilenmesinde büyük umut vadetmektedirler. Bu ilaçlar düşük dozda kullanıldıklarında diş pulpası hücrelerinin onarım sürecini hızlandırmakta, mineralizasyonu teşvik etmekte ve ileride vital pulpa tedavilerinde pulpa kaplama ajanı olarak klinik kullanım potansiyeli taşımaktadırlar.<sup>69</sup> Diş hekimliğinde epigenetik mekanizmalar ile ilişkilendirilen başlıca klinik durumlar, ilgili moleküller ve bulgular özet olarak Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1:** Diş hekimliğinde epigenetik mekanizmalar ve ilişkili dental patolojiler<sup>45,46,55-58,62,65,68</sup>

| KLİNİK DURUM                                    | EPİGENETİK MEKANİZMA                               | İLGİLİ MOLEKÜL                                                    | BULGULAR                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kronik periodontitis                            | DNA metilasyonu artışı                             | miR-200 ailesi (miR-200a-5p, miR-200b-5p, miR-200c-5p)            | Periodontitisli bireylerde bu miRNA'ların seviyeleri sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Hastalığın varlığı ve ilerlemesiyle ilişkilidir.           |
| Kronik periodontitis                            | miRNA ekspresyon değişikliği                       | miR-199, miR-146a, miR-30a, miR-338                               | miRNA'lar kronik periodontitisli hastaların dişeti oluşu sırasında belirgin yüksek ekspresyon göstermiş ve potansiyel biyobelirteç olarak tanımlanmıştır.                |
| MIH                                             | DNA metilasyon değişiklikleri                      | HOX gen kümeleri, SP1, kalsiyum taşıma genleri                    | Nanopore sekanslama ile MIH'lı dokularda çok sayıda farklı metilasyonlu CpG tespit edilmiş; mine oluşumunda görevli yollarda bozulmalar görülmüştür.                     |
| MIH                                             | Global DNA metilasyonu                             | Global 5-mC düzeyleri                                             | Çalışma ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunmamış ancak prenatal-postnatal faktörlerle ilişkiler belirlenmiştir.                                              |
| Diş çürükleri ve süt 2. azı hipomineralizasyonu | De Novo DNA metilasyonu                            | PBX1, ACAT2, LTBP3, DDR1                                          | İleri çürüklerde 16, hipomineralizasyonlu süt azılarında 19 farklı metilasyonlu CpG saptanmış; epigenetik farklılıkların hastalıkla ilişkili olabileceği belirtilmiştir. |
| Amelogenez                                      | DNA metilasyonu dinamikleri (5-mC ve 5-hmC)        | Ameloblast farklılaşma genleri                                    | Erken farklılaşma evrelerinde 5-mC yüksek; olgunlaşma evresinde 5-hmC yüksek bulunmuştur. Mine oluşumu sırasında epigenetik düzenlemenin kritik rolü gösterilmiştir.     |
| Hipodonti/ Anadonti                             | Promotör bölgelerde DNA metilasyonu                | NFKB1B, PRKCD, CACNA1A, GRIA4, EDNRB, GRIN2B, HIST1H4D, HEY1, BID | Hipodonti olgularında genlerin promotör bölgelerinde anlamlı metilasyon farklılıkları bulunmuştur.                                                                       |
| Pulpitis ve pulpa rejenerasyonu                 | Histon asetilasyonunda artış                       | TSA, VPA ile ilişkili histon asetilasyonu                         | Düşük doz HDAC inhibitörleri odontoblast benzeri farklılaşmayı hızlandırır, mineralizasyonu artırır ve pulpa onarımını desteklemektedir.                                 |
| BPA'ya bağlı dental gelişim bozuklukları        | H3K27me3 artışı (Baskılayıcı histon modifikasyonu) | EZH2 aracılı H3K27me3                                             | BPA maruziyeti ameloblast/progenitor hücrelerde aşırı proliferasyona yol açmış; bu durum H3K27me3 artışıyla ilişkilendirilmiştir.                                        |

## **Sonuç**

Diş hekimliği alanındaki epigenetik araştırmalar mine defekleri, çürük, dental anomaliler gibi multifaktöriyel hastalıkların patogenezinin aydınlatılmasında önemli bir perspektif sunmaktadır.. Epigenetik değişimlerin çevresel faktörlerle modifiye edilebilir olması ve bazı durumlarda nesiller arası aktarılabilirliği, bu alandaki araştırmaların değerini artırmaktadır. Bu özellik, hastalık riskini etkileyen mekanizmaların dinamik yapısını ortaya koyarak bireye özgü müdahale stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanıyabilmektedir. Epigenetik ve hastalık sonuçları arasında doğrudan bir neden-sonuç ilişkisi kurmak şu an için mümkün olmamakla birlikte, epigenetik değişimlerin belirlenmesi hastalık mekanizmasının daha iyi anlaşılmasını sağlayarak hastalıkların önlenmesi ve hatta potansiyel tedavileri açısından önemli fırsatlar sunmaktadır. Bu durumun erken tanı, risk değerlendirmesi ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine de katkıda bulunabileceği belirtilmektedir. Bu nedenle, diş hekimliğinin birçok alanında gerek gelişimsel biyoloji gerek hastalık gelişimi konularında aday genlerdeki epigenetik değişimlerin belirlenmesine yönelik daha çok sayıda ve kapsamlı araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.<sup>70,71</sup>

## **Etik Kurul Onayı**

Makalemiz derleme türünde olduğu için etik kurul onayı gerekmemektedir.

## **Çıkar Çatışması**

Bu çalışma kapsamında, herhangi bir kurum, kuruluş ve kişi ile mali çıkar çatışması yoktur ve yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## **Finansal Kaynak**

Bu araştırma sürecinde, araştırma konusu ile doğrudan ilgili olan herhangi bir ilaç şirketinden, tıbbi ekipman veya malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya ticari bir kuruluştan, çalışmanın değerlendirme sürecine etki edebilecek maddi veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

## **Yazar katkısı**

Fikir: Y. G Tasarım: I. T, Y. G Denetleme: Y. G Analiz: I. T Literatür: I. T, Y. G Yazı: I. T, Y. G Eleştirel inceleme: I. T, Y. G.

**Kaynakça**

1. Cacabelos R, Tellado I, Cacabelos P. The epigenetic machinery in the life cycle and pharmacoepigenetics. In: Cacabelos R, editor. *Pharmacoepigenetics*. London: Academic Press; 2019. p. 1-100.
2. Hamilton JP. Epigenetics: principles and practice. *Dig Dis*. 2011;29(2):130-5.
3. Tıǧlı H, Özgür E, Tıǧlı H. A clinical perspective on the role of epigenetics in human diseases. *Istanbul Gelisim Univ J Health Sci*. 2020;4(10):10722. doi:10.38079/igusabder.653270
4. Lodish HF. *Molecular Cell Biology*: New York: W.H. Freeman; 2000.
5. Rodenhiser D, Mann M. Epigenetics and human disease: translating basic biology into clinical applications. *CMAJ*. 2006;174(3):341-8.
6. Ducasse M, Brown MA. Epigenetic aberrations and cancer. *Mol Cancer*. 2006;5:60.
7. Szyf M. The early life social environment and DNA methylation: DNA methylation mediating the long-term impact of social environments early in life. *Epigenetics*. 2011;6(8):971-8.
8. Moore LD, Le T, Fan G. DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(1):23-38.
9. Liu Y, Zhang X, Blumenthal RM, Cheng X. A common mode of recognition for methylated CpG. *Trends Biochem Sci*. 2013;38:177-83.
10. Gopinathan G, Diekwisch TGH. Epigenetics and early development. *J Dev Biol*. 2022;10(2):23.
11. Nafee TM, Farrell WE, Carroll WD, Fryer AA, Ismail KM. Epigenetic control of fetal gene expression. *BJOG*. 2008;115(2):158-68.
12. Weber M, Schübeler D. Genomic patterns of DNA methylation: targets and function of an epigenetic mark. *Curr Opin Cell Biol*. 2007;19(3):273-80.
13. Okano M, Bell DW, Haber DA, Li E. DNA methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b are essential for de novo methylation and mammalian development. *Cell*. 1999;99(3):247-57.
14. Chen BF, Chan WY. The de novo DNA methyltransferase DNMT3A in development and cancer. *Epigenetics*. 2014;9(5):669-77.
15. Kim JK, Samaranayake M, Pradhan S. Epigenetic mechanisms in mammals. *Cell Mol Life Sci*. 2009;66(4):596-612.
16. Newell-Price J, Clark AJ, King P. DNA methylation and silencing of gene expression. *Trends Endocrinol Metab*. 2000;11(4):142-8.
17. Yaykasli K, Hatipoglu O, Kaya E, Yaykasli E. Epigenetic mechanisms and cancer. *Duzce Med J*. 2012;14(3):58-68.
18. Varol N. Akut lösemilerde Socs-1 geninin metilasyon analizi [Yüksek Lisans Tezi]. Ankara: Ankara Üniversitesi; 2007. Turkish.
19. Wang YA, Kamarova Y, Shen KC ve ark. DNA methyltransferase-3a interacts with p53 and represses p53-mediated gene expression. *Cancer Biol Ther*. 2005;4(10):1138-43.
20. Suzuki M, Yamada T, Kihara-Negishi F ve ark. Site-specific DNA methylation by a complex of PU.1 and Dnmt3a/b. *Oncogene*. 2006;25(17):2477-88.
21. Hervouet E, Vallette FM, Cartron PF. Dnmt3/ transcription factor interactions as crucial players in targeted DNA methylation. *Epigenetics*. 2009;4(7):487-99.
22. Goll MG, Kirpekar F, Maggert KA ve ark. Methylation of tRNA<sup>Asp</sup> by the DNA methyltransferase homolog Dnmt2. *Science*. 2006;311(5760):395-8.
23. Lachner M, O'Sullivan RJ, Jenuwein T. An epigenetic road map for histone lysine methylation. *J Cell Sci*. 2003;116:2117-24.
24. Abu-Hanna J, Patel JA, Anastasakis E ve ark. Therapeutic potential of inhibiting histone 3 lysine 27 demethylases: a review of the literature. *Clin Epigenetics*. 2022;14:98.
25. Greer EL, Shi Y. Histone methylation: a dynamic mark in health, disease and inheritance. *Nat Rev Genet*. 2012;13(5):343-57.
26. Tran TQ, Lowman XH, Kong M. Molecular Pathways: Metabolic control of histone methylation and gene expression in cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23(15):4004-9.
27. Fraser P, Bickmore W. Nuclear organization of the genome and the potential for gene regulation. *Nature*. 2007;447(7143):413-7.
28. Margueron R, Reinberg D. Chromatin structure and the inheritance of epigenetic information. *Nat Rev Genet*. 2010;11(4):285-96.

29. Bustin S. Molecular biology of the cell, sixth edition. *Int J Mol Sci.* 2015;16(12):28123-5. doi:10.3390/ijms161226074
30. Mattick JS, Makunin IV. Non-coding RNA. *Hum Mol Genet.* 2006;15 Spec No 1:R17-29.
31. Birney E, Stamatoyannopoulos JA, Dutta A ve ark. Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project. *Nature.* 2007;447(7146):799-816.
32. Carninci P, Kasukawa T, Katayama S ve ark. The transcriptional landscape of the mammalian genome. *Science.* 2005;309(5740):1559-63.
33. Bayarsaihan D. Epigenetic mechanisms in inflammation. *J Dent Res.* 2011;90(1):9-17.
34. Kaikkonen MU, Lam MT, Glass CK. Non-coding RNAs as regulators of gene expression and epigenetics. *Cardiovasc Res.* 2011;90(3):430-40.
35. Akkaya Z, Dinçer P. A new era in treatment approaches: non-coding RNAs and diseases. *Marmara Med J.* 2015;26(1):5-10.
36. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell.* 2004;116(2):281-97.
37. Kloosterman WP, Plasterk RH. The diverse functions of microRNAs in animal development and disease. *Dev Cell.* 2006;11(4):441-50.
38. Gay I, Cavender A, Peto D ve ark. Differentiation of human dental stem cells reveals a role for microRNA-218. *J Periodontol Res.* 2014;49(1):110-20.
39. Seo JY, Park YJ, Yi YA ve ark. Epigenetics: general characteristics and implications for oral health. *Restor Dent Endod.* 2015;40(1):14-22.
40. Borrell LN, Papapanou PN. Analytical epidemiology of periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2005;32 Suppl 6:132-58.
41. Takashiba S, Naruishi K. Gene polymorphisms in periodontal health and disease. *Periodontol 2000.* 2006;40:94-106.
42. Burt B. Position paper: epidemiology of periodontal diseases. *J Periodontol.* 2005;76(8):1406-19.
43. Adcock IM, Tsaprouni L, Bhavsar P, Ito K. Epigenetic regulation of airway inflammation. *Curr Opin Immunol.* 2007;19(6):694-700.
44. Gomez RS, Dutra WO, Moreira PR. Epigenetics and periodontal disease: future perspectives. *Inflamm Res.* 2009;58(10):625-9.
45. Yu SL. Diagnostic potential of miR-200 family members in gingival crevicular fluid for chronic periodontitis: correlation with clinical parameters and therapeutic implications. *BMC Oral Health.* 2023;23:532.
46. Almiñana-Pastor PJ, Alpiste-Illueca FM, Micó-Martínez P, García-Giménez JL, García-López E, López-Roldán A. MicroRNAs in gingival crevicular fluid: an observational case-control study of differential expression in periodontitis. *Noncoding RNA.* 2023;9(6):67.
47. Williams SD, Hughes TE, Adler CJ, Brook AH, Townsend GC. Epigenetics: a new frontier in dentistry. *Aust Dent J.* 2014;59 Suppl 1:23-33.
48. Proffit WR, Fields HW, Sarver DM. Contemporary orthodontics. 4<sup>th</sup> ed. St. Louis: Mosby Elsevier; 2007.
49. Carlson DS. Theories of craniofacial growth in the postgenomic era. *Semin Orthod.* 2005;11(3):119-27.
50. Shirinian M, Yazbek S, Genno P. Insights in orthodontic genetic and epigenetic knowledge and its translation in clinical practice. *Semin Orthod.* 2023;29(3):260-3.
51. Šidlauskas M, Šalomskienė L, Andriuškevičiūtė I ve ark. Heritability of mandibular cephalometric variables in twins with completed craniofacial growth. *Eur J Orthod.* 2016;38(5):493-502.
52. Ghafari JG, Haddad RV, Saadeh ME. Class III malocclusion—The evidence on diagnosis and treatment. In: Artese F, Turpin D, Ngan P, editors. Evidence-based orthodontics. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011. p. 247-80.
53. Modesto A, Klein O, Tenuta LM, Gerlach RF, Vieira AR. Summary of the IADR Cariology Research, Craniofacial Biology, and Mineralized Tissue Groups Symposium, Iguaçu Falls, Brazil, June 2012: gene-environment interactions and epigenetics in oral diseases: enamel formation and its clinical impact on tooth defects, caries, and erosion. *Dent 3000.* 2013;1(1):1-5.
54. Jeremias F, Koruyucu M, Küchler EC ve ark. Genes expressed in dental enamel development are associated with molar-incisor hypomineralization. *Arch Oral Biol.* 2013;58(10):1434-42.

55. Silva MJ, Mohandas N, Craig JM ve ark. DNA methylation in childhood dental caries and hypomineralization. *J Dent*. 2022;117:103913.
56. Yoshioka H, Minamizaki T, Yoshiko Y. The dynamics of DNA methylation and hydroxymethylation during amelogenesis. *Histochem Cell Biol*. 2015;144(5):471-8.
57. Tynior W, Ilczuk-Rypuła D, Hudy D, Strzelczyk JK. Is aberrant DNA methylation a key factor in molar incisor hypomineralization? *Curr Issues Mol Biol*. 2022;44(7):2868-78.
58. Salatino S, Cuber P, Tynior W ve ark. Harnessing nanopore sequencing to investigate the epigenomic landscape in molar incisor hypomineralization—A pilot study. *Int J Mol Sci*. 2025;26:3401.
59. Alghadeer A, Hanson-Drury S, Patni AP ve ark. Single-cell census of human tooth development enables generation of human enamel. *Dev Cell*. 2023;58(20):2163-2180.e9. doi:10.1016/j.devcel.2023.07.013.
60. Li H, Cui D, Zheng L ve ark. Bisphenol A exposure disrupts enamel formation via EZH2-Mediated H3K27me3. *J Dent Res*. 2021;100(8):847-57.
61. Blankenship-Sefczek EC, Goodman AH, Hubbe M, Hunter JP, Guatelli-Steinberg D. Nutritional supplementation, tooth crown size, and trait expression in individuals from Tezonteopan, Mexico. *PLoS One*. 2024;19(6):e0305123.
62. Duncan HF, Smith AJ, Fleming GJ, Cooper PR. Histone deacetylase inhibitors induced differentiation and accelerated mineralization of pulp-derived cells. *J Endod*. 2012;38(3):339-45.
63. Xuan K, Li B, Guo H ve ark. Deciduous autologous tooth stem cells regenerate dental pulp after implantation into injured teeth. *Sci Transl Med*. 2018;10(455):eaaf3227.
64. Nayak A, Viale-Bouroncle S, Morszeck C, Müller S. The SUMO-specific isopeptidase SENP3 regulates MLL1/MLL2 methyltransferase complexes and controls osteogenic differentiation. *Mol Cell*. 2014;55(1):47-58.
65. Li Y, He P, Zheng L, Zhou X. Histone-modifying enzymes: Roles in odontogenesis and beyond. *Oral Dis*. 2024;30(6):3710-8.
66. Townsend GC, Richards L, Hughes T, Pinkerton S, Schwerdt W. Epigenetic influences may explain dental differences in monozygotic twin pairs. *Aust Dent J*. 2005;50(2):95-100.
67. Wang J, Sun K, Shen Y ve ark. DNA methylation is critical for tooth agenesis: implications for sporadic non-syndromic anodontia and hypodontia. *Sci Rep*. 2016;6:19162.
68. Pohl S, Akamp T, Smeda M ve ark. Understanding dental pulp inflammation: from signaling to structure. *Front Immunol*. 2024;15:1474466.
69. Kearney M, Cooper PR, Smith AJ, Duncan HF. Epigenetic approaches to the treatment of dental pulp inflammation and repair: Opportunities and Obstacles. *Front Genet*. 2018;9:311.
70. Lod S, Johansson T, Abrahamsson KH, Larsson L. The influence of epigenetics in relation to oral health. *Int J Dent Hyg*. 2014 Feb;12(1):48-54.
71. Seo JY, Park YJ, Yi YA ve ark. Epigenetics: general characteristics and implications for oral health. *Restor Dent Endod*. 2015 Feb;40(1):14-22.