Analiza dimenzija zubnih lukova i dento-dentalnoga nesrazmjera

Škrinjarić, Ana

Doctoral thesis / Disertacija

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:127:357384

Rights / Prava: Attribution-NonCommercial 3.0 Unported/Imenovanje-Nekomercijalno 3.0

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

University of Zagreb School of Dental Medicine Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Ana Škrinjarić

ANALIZA DIMENZIJA ZUBNIH LUKOVA I DENTO-DENTALNOGA NESRAZMJERA

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Ana Škrinjarić

ANALIZA DIMENZIJA ZUBNIH LUKOVA I DENTO-DENTALNOGA NESRAZMJERA

DOKTORSKI RAD

Mentor rada:

Izv. prof. dr. sc. Martina Šlaj

Zagreb, 2018.

UNIVERSITY OF ZAGREB
SCHOOL OF DENTAL MEDICINE

Ana Škrinjarić

THE ANALYSIS OF DENTAL ARCH SIZE AND TOOTH-SIZE DISCREPANCIES

DOCTORAL THESIS

Supervisor:
Associate Professor Martina Šlaj, PhD.

Zagreb, 2018.

Disertacija je izrađena u Zavodu za ortodonciju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Mentor: Izv. prof. dr. sc. Martina Šlaj

Zavod za ortodonciju
Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Lektorica hrvatskog jezika: Ana Verzak, prof.

Lektorica engleskog jezika: Mr. sc. Lidija Štefić, prof.

Sastav povjerenstva za obranu doktorskog rada:

1. Prof. dr. sc. Mladen Šlaj, predsjednik
2. Prof. dr. sc. Marina Lapter Varga, član
3. Izv. prof. dr. sc. Sandra Anić Milošević, član
4. Prof. dr. sc. Željko Verzak, član
5. Izv. prof. dr. sc. Stjepan Špalj, član
6. Prof. dr. sc. Senka Meštrović, zamjena.

Datum obrane rada: 7. svibnja 2018.

Disertacija sadrži: 180 stranica
56 slika
23 tablice
CD

Ovdje posebnu zahvalnost želim izraziti mentorici ovoga rada, izv. prof. dr. sc. Martini Šlaj, koja mi je pomogla u planiranju i provedbi istraživanja, te nizom savjeta oko izrade i pisanja rada.

Velik dio posla u izradi ovoga rada odnosio se na statističku obradu podataka. Za to veliku zahvalnost dugujem prof. dr. sc. Lajosu Sziroviczi koji mi je pomogao u analizi podataka i interpretaciji dobivenih rezultata.

SAŽETAK

Uvod. Brojni genetski i okolinski čimbenici mogu utjecati na rani dentalni i skeletni razvoj i dovesti do odstupanja od savršene simetrije. Mala odstupanja od simetrije manifestiraju se kao usmjerena (DA) ili fluktuirajuća asimetrija (FA). Povećana razina asimetrije zuba i zubnih lukova također doprinosi etiologiji malokluzija.

Cilj. Usporediti stupanj dentalne i dentoalveolarne asimetrije (DA i FA) kod pacijenata s malokluzijama klase I, II i III i korelirati ih s nesrazmjerima zuba ili Boltonovim omjerima.

Postupci. Uzorak se sastojao od gipsanih modela zuba 131 pacijenta Zavoda za ortodonciju, Stomatološkog fakulteta u Zagrebu (62 muškog i 69 ženskog spola; 39 s malokluzijom klase I, 57 s malokluzijom klase II i 35 s malokluzijom klase III po Angleu). Srednja dob je bila 17.8±2.9 godina. Mjerenja su provedena na 3D virtualnim modelima skeniranim pomoću ATOS II SO, GOM mbH. Dobivene koordinate mjernih točaka eksportirane su u ASCII formatu i prebačene u Microsoft Office Excel 2007 i statistički obrađene. Mjerene su veličine zubnih kruna, te dimenzije zubnih lukova. Izračunate su DA, FA i ukupna težinska asimetrija (TWA) po metodi Palmera i Strobecka, 2003. Izračunati su Pearsonovi koeficijenti korelacija između mjera asimetrije i Boltonovih omjera. Podatci su analizirani primjenom SPSS 10.0 programa.

Rezultati. DA meziodistalnih veličina zuba razlikuje se kod pojedinih malokluzija. Utvrđeno je da DA prati obrazac razvojnih polja zuba; najveću asimetriju u obje čeljusti pokazuju molari i premolari kao najdistalniji zubi. Djevojčice s klasom II pokazivale su desno usmjerenu asimetriju u gornjoj i lijevo usmjerenu asimetriju u donjoj čeljusti, odnosno obrazac križne asimetrije. Kod klase III DA je bila najveća za oba spola, a najveću asimetriju pokazivali su drugi molari i središnji incizivi. Donji zubi bili su jače asimetrični od gornjih. TWA za sve mjere zuba i zubnih lukova bila je najviša za klasu III. Ukupan Boltonov omjer pokazivao je najveću korelaciju s TWA veličina zuba u maksili ($P < 0.01$), te sa širinom donjeg zubnog luka ($P < 0.02$).

Zaključci. DA zuba i zubnih lukova pokazivala je različite veličine i usmjerenost kod različitih malokluzija. Vrijednosti TWA značajno su se razlikovale među skupinama malokluzija. Najviše su bile kod klase III. Najviše DA i FA kod klase III ukazuju da su pacijenti s tom anomalijom izloženi najvišem stresu (genetskom i/ili okolinskom) tijekom ranog razvoja.

Ključne riječi: malokluzije, nesrazmjeri zuba, Boltonovi omjeri, bilateralna asimetrija.

SUMMARY

ANALYSIS OF DENTAL ARCH SIZE AND TOOTH SIZE DISCREPANCIES

Introduction: Malocclusion results from a combination of dental and skeletal disharmonies. The relationship between the size of maxillary and mandibular teeth is important for achieving a correct occlusion. Tooth size discrepancy (TSD) may play a significant role in the etiology of malocclusion. Many genetic and environmental factors can affect early dental and skeletal development and cause deviations from perfect symmetry. Such small deviations from symmetry can manifest as directional (DA) or fluctuating asymmetry (FA), and both may represent a measure of impaired developmental stability. The increased level of tooth and dental arch asymmetries also contribute to the etiology of malocclusions. An increased genetic susceptibility to environmental stressors can lead to increased developmental instability and elevated levels of FA in various structures such as tooth size and dental arch dimensions.

Aim: To compare the degree of dental and dentoalveolar asymmetry (DA and FA) among patients with Class I, II, and III malocclusions and to correlate those asymmetries with intermaxillary tooth size discrepancies or anterior and overall Bolton ratios.

Subjects and methods: The samples comprised randomly selected plaster dental casts of 131 patients (39 Class I, mean age 14.9±2.1 (19 males and 20 females), 57 Class II, mean age 14.2±1.4 (23 males and 34 females), and 35 Class III, mean age 17.8±2.9 (20 males and 15 females)] from the Department of Orthodontics, School of Dental Medicine, University of Zagreb, Croatia. Dental models were scanned and digitized using ATOS II SO ("small objects") scanning technology (GoM mbH, Braunschweig, Germany), and 3D virtual objects were created. The measurements of the teeth and dental arch measurements were taken using ATOS viewer version 6.A.2 software. Tooth crown dimensions of 14 teeth in each dental arch were taken. The anterior and overall Bolton ratios were calculated. In each dental arch, six arch widths, five arch depths, and dental arch chords from buccal cusp tips to mesial angle of the central incisor were measured. Directional (DA), fluctuating (FA), and total weighted asymmetries (TWA) were calculated using equations suggested by Palmer and Strobeck (2003). The data were analyzed using SPSS 10.0 software. An analysis of variance (ANOVA) was used to compare differences between the groups. The Pearson's correlations were calculated to test statistically significant associations between the measures of FA and Bolton's ratios.

Results: DA of mesio-distal tooth size differs in different malocclusion in both upper and lower arches. It seems that DA follows the pattern of tooth morphogenetic fields. Molars and premolars, as more distal teeth, exhibited the greatest asymmetry in both jaws. In females with Class II malocclusion, DA was more pronounced on the right side in the upper jaw and on the left side in the lower jaw displaying the pattern of crossed asymmetry. In Class III, both males and females displayed a specific pattern of DA. The greatest asymmetry affects second molars and central incisors. Females displayed large dimensions on the right side in both jaws. Regarding the inter-arch differences, the lower teeth seem to be more asymmetrical than the upper teeth. Composite TWA measures of fluctuating asymmetry for dental and dental arch variables were the highest in Class III, and lowest in Class I malocclusion. Males displayed a higher degree of asymmetry than females. The mean values of the Bolton total ratio showed the strongest correlation with TWA of MD tooth size in maxilla ($P < 0.01$). A significant association of the Bolton's total and overall ratio and width of lower dental arch was also established ($P < 0.02$).

Conclusion: DA of tooth size and dental arch size were of different sizes and directions in different malocclusions. A specific pattern of crossed asymmetry was observed for tooth size and arch size DA in some malocclusions. The TWA values were low but they differed significantly between the groups of malocclusion. They affected the Bolton's ratio and may be associated with the etiology of malocclusions. Class III malocclusion displayed higher DA and FA values than Class I and Class II malocclusion. The highest DA and FA in Class III points to the fact that patients with this malocclusion were subjected to higher stress levels (genetic and/or environmental) during early development. Both DA and FA of tooth and dental arch size can be considered possible indicators of developmental instability caused by genetic and/or environmental stress and may contribute to a better assessment of developmental instability in patients with different malocclusions.

Key words: malocclusion, tooth size discrepancy, Bolton ratio, bilateral asymmetry.

SADRŽAJ

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1. Nasljedni i okolinski čimbenici u formiranju kompleksnih dentalnih i kraniofacijalnih obilježja 2

1.2. Simetrija i asimetrija u razvoju organizma 6

1.2.1. Simetrija u biljnom, životinjskom i humanom svijetu 6

1.2.2. Vrste asimetrije i njihovo značenje 8

1.2.2.1. Fluktuirajuća asimetrija (FA) 10

1.2.2.1.1. Esencijalna terminologija 12

1.2.2.1.2. Razvojna homeostaza i asimetrija 14

1.2.2.1.3. Stres i fluktuirajuća asimetrija 16

1.2.2.1.4. Nasljedost razvojne stabilnosti 17

1.2.2.2. Usmjerena asimetrija (DA) 19

1.2.2.3. Antisimetrija 23

1.3. Simetrija i asimetrija u čovjeka 25

1.3.1. Simetrija ljudskog tijela 25

1.3.2. Simetrija i asimetrija lica 29

1.3.3. Asimetrija mozga 32

1.4. Glavna obilježja i etiologija malokluzija 37

1.4.1. Malokluzija klase I 38

1.4.2. Malokluzija klase II 41

1.4.3. Malokluzija klase III 44

1.5. Dentalna i skeletna asimetrija kod različitih vrsta malokluzija 48

1.5.1. Dentalna asimetrija i njeno značenje 48

1.5.1.1. Razvoj zuba i uloga pojedinačnih gena 49

1.5.1.2. Dosadašnja istraživanja asimetrije zuba 52

1.5.2. Asimetrija zubnih lukova 54

1.5.3. Dentalni nesrazmjer i uloga asimetrije (Boltonovi omjeri) 58

2. SVRHA ISTRAŽIVANJA 61

3. ISPITANICI I POSTUPCI 64

3.1. Ispitanici i kriteriji odabira 65

3.2. Metode rada 65
3.2.1. Analiza dentalnih dimenzija ……..... 69
3.2.2. Boltonova analiza …….. 70
3.2.3. Analiza dimenzija zubnih lukova …….. 72
3.2.4. Analiza asimetrije zuba i zubnih lukova ……..... 74
3.3. Statistička obrada podataka..... 77
4. REZULTATI 78
4.1. Struktura ispitanika i deskriptivna statistika malokluzija 79
4.2. Analiza veličine zuba, usmjerene asimetrije i dentalnih nesrazmjera 83
4.2.1. Apsolutne veličine zuba ……..…… 83
4.2.2. Usmjerena asimetrija zuba ……. 87
4.2.3. Boltonova analiza …….. 94
4.3. Malokluzije i usmjerena asimetrija širine zubnih lukova 97
4.4. Malokluzije i usmjerena asimetrija dužine zubnih lukova 105
4.5. Malokluzije i usmjerena asimetrija položaja zuba u zubnom luku 113
4.6. Ukupna fluktuirajuća asimetrija kod malokluzija …… 121
4.7. Povezanost dentalnih nesrazmjera i asimetrije (korelacije) ……. 131
5. RASPRAVA 132
5.1. Apsolutne veličine zuba i usmjerena asimetrija dentalnih varijabli 133
5.2. Boltonovi omjeri i malokluzije 135
5.3. Usmjerena dentalna asimetrija …..... 136
5.4. Usmjerena asimetrija zubnih lukova …….. 142
5.5. Težinska fluktuirajuća asimetrija zuba i zubnih lukova 145
5.6. Povezanost između dentalnih nesrazmjera i malokluzija ……. 148
5.7. Značaj asimetrije dentalnih i skeletnih struktura ……. 149
6. ZAKLJUČCI 153
7. LITERATURA 157
8. ŽIVOTOPIS 178

1. UVOD

1.1. Nasljedni i okolinski čimbenici u formiranju kompleksnih dentalnih i kraniofacijalnih obilježja

Većina poligenih svojstava, kao što su antropometrijska, kraniometrijska i odontometrijska, u fenotipu neke osobe nastaju kao rezultat interakcije genotipa s okolišem, gdje okoliš predstavlja skup stresora koji utječu na fenotip u razvoju u većoj ili manjoj mjeri. (1, 2). Genetsku informaciju za formiranje morfoloških svojstava modificiraju različiti okolinski čimbenici koji utječu na konačan fenotip organizma u razvoju (1, 3). Stresno djelovanje faktora okoline povećava varijabilnost kvantitativnih i morfoloških obilježja populacije zbog dva povezana razloga: razine stresa kojoj je neka osoba izložena i razine genetske osjetljivosti te osobe na stres (4). Ipak, pojedine skeletne i dentalne varijable mogu pokazivati različit stupanj osjetljivosti na djelovanje stresnih čimbenika (5).

Visoka nasljednost niza parametara u kraniofacijalnom području, uključujući zube, zubne lukove i koštane strukture, dokazana je u brojnim studijama (6, 7, 8). Tako je dokazano da su pod visokom kontrolom nasljeđa varijacije u prednjoj kranijalnoj bazi, dužina tijela mandibule, donja i ukupna visina lica (6), te niz vertikalnih kraniofacijalnih mjera (7, 8). Budući da postoje dokazi da su dentalne i kraniofacijalne strukture pod genetskom kontrolom koja je značajna za kraniofacijalni razvoj u cijelosti, ta se činjenica mora uzeti u razmatranje i pri procjeni etiologije malokluzija. Također je opće prihvaćeno da brojne kraniofacijalne abnormalnosti nastaju kao rezultat interakcije gena i okolinskih čimbenika, odnosno da im je etiologija multifaktorska. Glavna zadaća biologije je razumijevanje fenotipskih varijacija koje nastaju kao rezultat kompleksnih interakcija pri prevođenju genotipa u fenotip neke jedinke (9).

Za postizanje dobre okluzije važno je da se razvoj kraniofacijalnog kompleksa i zuba odvija harmonično te da rezultira visokim stupnjem simetrije zuba i zubnih lukova (slika 1). Proffit i suradnici ističu da za razvoj dobre okluzije zubi moraju biti proporcionalne veličine (10). Značajan nesrazmjer veličina zuba gornje i donje čeljusti narušava idealnu okluziju i dovodi do malokluzije i potrebe za ortodontskim liječenjem. Analiza odnosa zubnih veličina gornje i donje čeljusti ili Boltonova analiza, temelji se na usporedbi meziodistalnih dimenzija

zuba gornje i donje čeljusti. Bolton je predložio dva omjera za procjenu zubnih dimenzija gornje i donje čeljusti (11).



Slika 1. Normalna okluzija (Klasa I)

Udio genetskih i okolinskih čimbenika u etiologiji malokluzija predmet je niza rasprava i kontroverzi u ortodontskoj literaturi. Dokazana je značajna uloga genetskih čimbenika u etiologiji brojnih dentalnih i okluzalnih varijabli. Djelovanje stresnih čimbenika, okolinskih ili genetskih, dovodi do otklona u razvojnoj homeostazi koji se različito manifestiraju na različitim morfološkim svojstvima (4). Varijable koje su više ekosenzitivne mogu pokazivati viši stupanj asimetrije. Različite dentalne i skeletne varijable neće pri tom pokazivati jednak stupanj asimetrije na djelovanje identičnih stresnih čimbenika (5).

Istraživanja su pokazala da oko 20 – 30% ispitanika ima značajan nesrazmjer prednjih zuba (prednji Boltonov omjer) i oko 5 – 14% ima značajan nesrazmjer svih zuba (ukupan Boltonov omjer) (12). Brojne studije su pokazale da postoji povećan nesrazmjer zubnih veličina kod malokluzija klase II i III (12-17). Značajne razlike u Boltonovim omjerima utvrđene su i s obzirom na spol. Muškarci pokazuju veće nesrazmjere zubnih veličina gornje i donje čeljusti (12, 16, 17).

Značajna odstupanja od harmoničnog razvoja rezultiraju povećanim stupnjem bilateralne asimetrije (fluktuirajuće i usmjerene) različitih dento-skeletnih struktura i poremećajem okluzije (1,4,18). Fluktuirajuća i usmjerena asimetrija između dviju strana bilateralnih svojstava zapažene su za sve zubne dimenzije i dimenzije zubnih lukova (1, 10, 18).

Malokluzije predstavljaju poremećaj u odnosu zuba i čeljusti koji dovodi do narušenog facijalnog izgleda, poremećaja u funkciji žvakanja, povećanog rizika od trauma zuba i smanjene kvalitete života (10, 19, 20). Smatra se da u etiologiji gotovo svih malokluzija značajnu ulogu igraju genetski i okolinski čimbenici s različitim udjelom što utječe i na ekspresiju fenotipa malokluzija. Etiološku kompleksnost ne čine samo razlike u neočekivanoj ekspresiji nego i širok raspon dentofacijalnih varijacija koje se mogu uočiti u osoba s različitim formama anomalija. Kompleksnost i nedovoljno razjašnjena etiologija malokluzija razlog su što se pristupi liječenja malokluzija temelje uglavnom na simptomima, a ne na etiologiji. Bez obzira na to, nužna su nastojanja u rasvijetljavanju te kompleksne etiologije malokluzija kako bi se bolje razumjela biološka podloga kraniofacijalnog rasta, te odnosa dentalnih i skeletnih struktura. Napredak u razumijevanju biologije tih složenih dento-skeletnih odnosa koji čine podlogu razvoja malokluzija omogućit će napredak u njihovoj prevenciji i liječenju.

Antropološka istraživanja pokazuju da populacijske skupine koje su genetski homogenije pokazuju viši postotak normalne okluzije, dok je u heterogenim populacijama incidencija čeljusnih diskrepancija i okluzijskih disharmonija značajno veća (21, 22).

Sagitalni položaj i odnos molara najasimetričnija je varijabla, a oko 40% ispitanika ima razlike veće od 0,5 mm između dviju strana čeljusti. Asimetrija u dentalnoj okluziji može biti rezultat nepreciznosti u genetskoj kontroli ili adaptacija na asimetrične vanjske utjecaje. U prenatalnom razdoblju na razvoj zubnih zametaka i lukova djeluju uglavnom genetski čimbenici i identičan okoliš pa se može pretpostaviti da će veličina asimetrije biti odraz genetskog kanaliziranja. Postnatalno navika žvakanja i navika sisanja prsta djeluju kao vrlo asimetrični vanjski utjecaji (23). Kad su okolinski utjecaji bilateralno identični, nalaz male asimetrije može ukazivati na izostanak preciznosti u razvojnom procesu (24).

Istraživanje asimetrije položaja zuba kod pacijenata sa zbijenosti zuba, što su ga proveli Sprowls i suradnici (17) po prvi put je pokazalo do tada neotkrivenu povezanost između smanjene razvojne stabilnosti (povećane fluktuirajuće asimetrije) i jačine izraženosti malokluzije prednje maksilarne zbijenosti. Fluktuirajuća asimetrija bilateralno simetričnih struktura uvijek se uzima kao indikator razvojne nestabilnosti (1). Utvrđeno je da fluktuirajuća asimetrija (FA) znači disbalans, odnosno poremećaj razvojne ravnoteže (1, 4). Kod ortodontskih pacijenata s uravnoteženim razvojem i višim stupnjem simetrije postoji veća

vjerojatnost razvoja dobre okluzije. Haris ističe da su potrebna daljnja istraživanja da bi se razjasnila prognostička vrijednost blagih razvojnih aberacija kao što je bilateralna asimetrija skeletnih, dentalnih i facijalnih struktura (4).

1.2. Simetrija i asimetrija u razvoju organizama

Simetrija je pojava zastupljena kod svih živih organizama (25, 26). Različite vrste simetrije mogu se zapaziti kod biljaka, životinja i u čovjeka. Među glavnim skupinama organizama najzastupljenije su bilateralna, radijalna, rotacijska, dihedralna i translacijska simetrija. Sve su te simetrije približne, a tek analizom velikih uzoraka istovrsnih jedinki može se doći do približne savršenosti organizama ili objekata. Odstupanja prosječne jedinke od savršene asimetrije nekog svojstva naziva se fluktuirajuća asimetrija koja služi kao mjera razvojne nestabilnosti (26-31).

1.2.1. Simetrija u biljnom, životinjskom i humanom svijetu

Simetrije su međusobno razvrstane prema nizu nepromjenjivih transformacija i njihovih međusobnih kombinacija. U te transformacije spadaju rotacija, refleksija i translacija. Rotacija označava pomak nekog objekta u cirkularnom smjeru, refleksija znači promjenu u zrcalnu sliku, a translacija pomak na novu lokaciju (26).

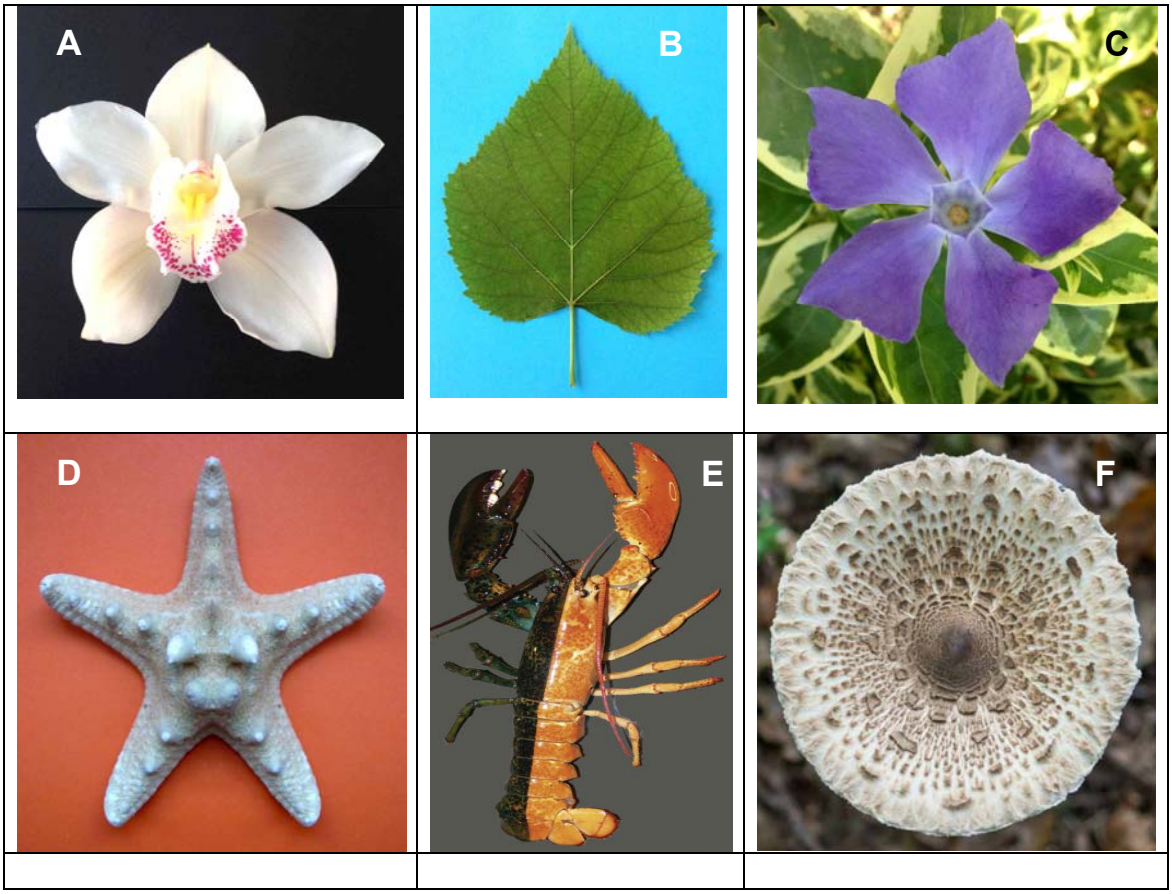
Različiti živi organizmi mogu pokazivati različite oblike asimetrije. Tako, na primjer, kralježnjaci pokazuju bilateralnu simetriju. Cvijeće pokazuje rotacijsku simetriju, neki puževi i molekule nukleinske kiseline helikalnu, morska zvijezda dihedralnu, a klobuk gljive cirkularnu simetriju.

Kugla predstavlja najsimetričniji objekt u sve tri dimenzije i ima bezbroj rotacijskih i refleksijskih osovina koje prolaze kroz njen centar. Klobuk gljive pokazuje poseban oblik radijalne simetrije nazvanu cirkularna simetrija jer imaju bezbroj rotacijskih i refleksijskih osovina, ali samo u dvije dimenzije **(**slika 2 F**).**

Kod **rotacijske simetrije** postoji mogućnost rotacije objekta oko jedne ili više osovina simetrije (npr. morska zvijezda i cvijet) (slika 2 B, C i D). Ako neki objekt uz rotacijsku pokazuje i zrcalnu simetriju, onda je to **dihedralna simetrija**. Tako, na primjer, morska zvijezda ima peterostruku dihedralnu simetriju (slika 2 D). Većina cvjetova ima trostruku, četverostruku ili peterostruku dihedralnu simetriju (slika 2 B i C).

Bilateralna ili **zrcalna simetrija** predstavlja refleksiju ili odraz preko linije simetrije. Lijeva i desna strana predstavljaju zrcalnu sliku jedna druge. To je najzastupljeniji oblik

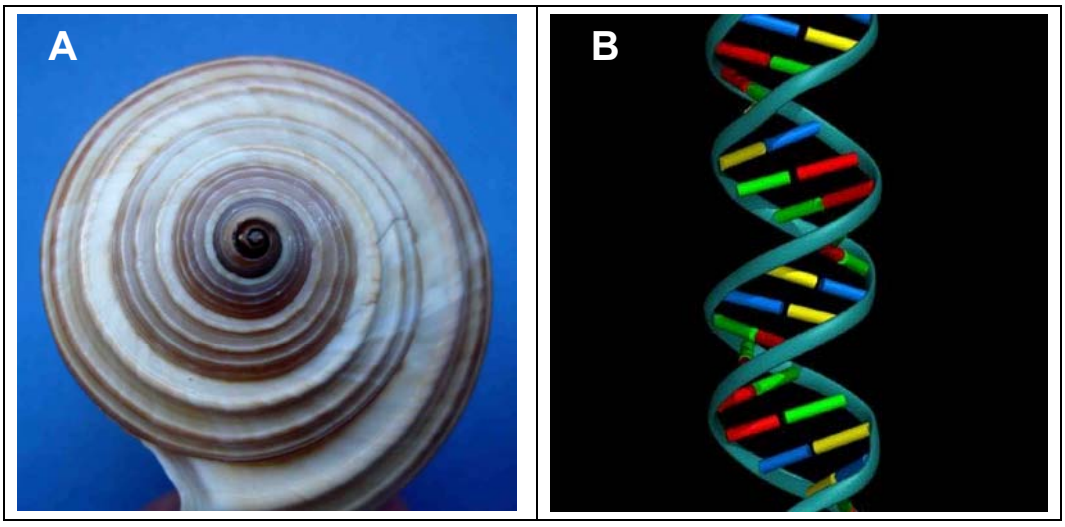
simetrije u čovjeka i u životinjskom svijetu. Bilateralnu simetriju pokazuju i listovi mnogih biljaka i neke vrste cvjetova (npr. cvijet orhideje; slika 2 A). Postoje tri oblika otklona od bilateralne simetrije: 1. usmjerena asimetrija, 2. fluktuirajuća asimetrija i 3. antisimetrija. Usmjerena asimetrija znači veći dio tijela ili organa na jednoj strani (npr. srce, mozak). Fluktuirajuća asimetrija je slučajno odstupanje od simetrije na obje strane sa srednjom vrijednosti nula. Antisimetrija znači slučajnu podjednaku distribuciju svojstva na lijevoj ili desnoj strani.



Slika 2. Primjeri asimetrije u biljnom i životinjskom svijetu: cvijet orhideje pokazuje bilateralnu ili zrcalnu simetriju (A); list pokazuje bilateralnu simetriju (B); neki cvjetovi i morska zvijezda pokazuju rotacijsku i zrcalnu simetriju (C i D); američki jastog s dvobojnim tijelom, pokazuje jasno odstupanje od bilateralne simetrije bojom tijela, te veličinom i oblikom kliješta (E) (iz: Palmer, 2016;(78); klobuk gljive pokazuje cirkularnu simetriju jer ima bezbroj rotacijskih i refleksijskih osovina, ali samo u dvije dimenzije (F)

Translacijska simetrija znači translaciju ili pomak (klizanje) nekog objekta u jednom smjeru. Postoji kod nekih vrsta filamentnih bakterija i crva.

Helikalna simetrija uključuje rotaciju zajedno s translacijom oko osovine rotacije (npr. puževi, molekula DNA; slika 3).



Slika 3. Helikalna simetrija: morski puž (A); dvostruki heliks DNA (B), (preuzeto iz (32); www.paperdroids.com/...stranded-dna.../dna-double-helix-image...)

Fraktalna simetrija je simetrija mjera ili skala koje su slične. Fraktali su u živom svijetu konačni ili slučajni fraktali. Kao primjer takvih fraktala mogu se navesti suture na kostima lubanje.

1.2.2. Vrste asimetrije i njihovo značenje

Bilateralne strukture nastaju kao produkt zajedničkog djelovanja identičnih genetskih i okolinskih čimbenika. U idealnim unutarnjim i vanjskim uvjetima zajednički genski kompleks dovest će do razvoja dva morfološki identična obilježja i rezultirati gotovo

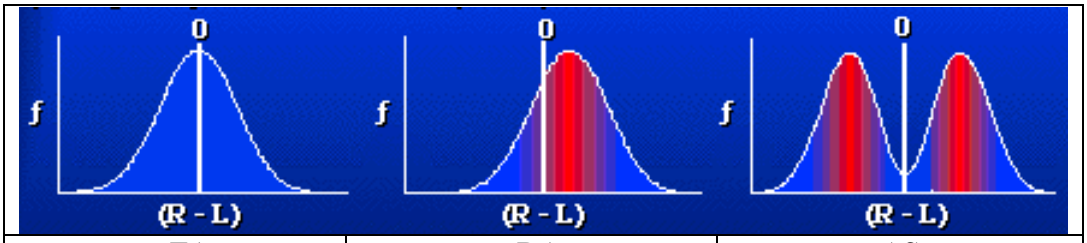
savršenom simetrijom. Mala odstupanja od bilateralne simetrije pružaju vrlo zanimljivo sredstvo za kvantificiranje razvojne preciznosti. Ako je genetska potpora za desnu i lijevu stranu ista, onda nam razlike između njih govore koliko precizno se genotip prevodi u fenotip (30).

Van Valen je 1962. opisao **tri glavna tipa asimetrije** koji su istraživani u antropološkim, biološkim, genetskim i stomatološkim studijama. Ti tipovi asimetrije su: **usmjerena asimetrija** (directional asymmetry), **antisimetrija** (antisymmetry) i **fluktuirajuća asimetrija** (fluctuating asymmetry).

Palmer (30) drži da odstupanja od bilateralne simetrije spadaju u jednu od dvije kategorije: 1) **fina ili fluktuirajuća asimetrija (FA)** ili 2) **vidljiva asimetrija (usmjerena (DA) i antisimetrija (AS)**. Prvi tip asimetrije vrlo je suptilan i teško se zapaža jer predstavlja svega oko 1% veličine nekog svojstva ili dijela tijela pa zbog toga gotovo nije vidljiva. Međutim, razvoj i evolucija ta dva tipa asimetrije bitno se razlikuju.

Vidljiva ili **jasna asimetrija** često je vidljiva golim okom bilo da se zapaža kao asimetrična struktura na simetričnoj životinji (npr. boja tijela i veličina kliješta kod nekih vrsta rakova; slika 2 E) ili se uočava običnim mjerenjem bilateralnih struktura (npr. veličina zuba). Ta asimetrija uključuje dvije kategorije koje se međusobno bitno razlikuju: prvo je usmjerena asimetrija, a drugo antisimetrija.

Druga, uvriježenija podjela bilateralne asimetrije razlikuje tri tipa: 1. fluktuirajuću asimetriju, 2. usmjerenu asimetriju i 3. antisimetriju (slika 4) (26-29, 31, 33).



Slika 4. Tri tipa bilateralne asimetrije: 1. fluktuirajuća asimetrija (FA), 2. usmjerena asimetrija (DA), 3. antisimetrija (AS) (Iz: Palmer, 2003; (**30**)

1.2.2.1. Fluktuirajuća asimetrija

Fluktuirajuća asimetrija (FA) je termin što ga je predložio njemački biolog Wilhelm Ludwig 1932. godine i opisao u svom monumentalnom djelu o biološkoj asimetriji. To je primarno obilježje pojedinaca, a ne populacija. Naziv fluktuirajuća asimetrija dolazi zbog toga jer se čini da se asimetrija javlja slučajno (27, 34). Kod FA nema favoriziranja niti jedne strane tijela već se javlja kao slučajna razlika između mjera bilateralnih svojstava, a njihova srednja vrijednost na razini populacije jednaka je vrijednosti nula. Smatra se da je primarno uzrokovana slučajnim okolinskim utjecajima koji djeluju ograničavajuće na razvojni proces. Zato fluktuirajuća asimetrija predstavlja odstupanje u razvoju jedinke uzrokovano okolinskim ili genetskim stresom (24, 27, 33, 35).

FA uključuje mjeru iste strukture na dvije strane organizma i određuje se kao varijanca vrijednosti na desnoj minus lijeva strana. Mjere asimetrije procjenjuju razvojnu preciznost ili sposobnost nekog organizma da se razvije prema genetskoj informaciji sa savršenom bilateralnom simetrijom (27). U brojnim istraživanjima utvrđene su pozitivne korelacije između nestabilnosti tijekom razvoja, u obliku genetskog ili okolinskog stresa, i sposobnosti organizma da se razvije simetrično (36). Genetski i okolinski stresori koji dovode do narušavanja razvojne stabilnosti mogu se manifestirati kao bilateralna asimetrija.

Srednja desno-lijeva razlika među mjernim varijablama pruža mogućnost procjene individualnog odstupanja od savršene simetrije. Kod FA te vrijednosti kreću se oko srednje vrijednosti koja je jednaka nuli. Fluktuirajuća asimetrija varira značajno i ponekad predvidivo kod različitih bioloških fenomena. Tako nam ona, na primjer, govori o kvaliteti okoliša, djelovanju stresa, genetskim utjecajima kao što su heterozigotnosti, inbridingu, odabiru partnera i dr. FA je veća ako jedinka živi i razvija se u okolišu loše kvalitete, smanjuje se s povećanjem heterozigotnosti, a povećava s porastom inbridinga. U odabiru partnera, preferiraju se oni koji su više simetrični.

Fina fluktuirajuća asimetrija predstavlja problem za istraživače jer je vrlo mala i teško se pouzdano mjeri. Mjerenja i analize vezane za FA moraju biti vrlo precizne i provedene s velikom pozornosti jer greške pri mjerenju mogu posve prikriti taj vrlo suptilan oblik odstupanja od simetričnog razvoja organizma.

Palmer (30) smatra da FA zapravo i ne znači prekid simetrije, već prekid u simetriji označavaju usmjerena asimetrija (DA) i antisimetrija (AS). FA se smatra mjerom razvojne nestabilnosti (27, 37). **Razvojna nestabilnost** znači nesposobnost organizma da zaštiti svoj razvoj od malih i slučajnih promjena (38). FA je malo i posve slučajno odstupanje od bilateralne simetrije, ali u istraživanjima pruža iznenađujuće prikladnu mjeru razvojne preciznosti. Što je simetrija veća, to je i precizniji razvoj obiju strana tijela (30).

FA je mjera razvojne nestabilnosti (DI), razvojnog šuma i zdravlja na populacijskoj razini (25, 39, 40, 41). Na nju utječu uglavnom okolinski i genetski stres (26, 41), ali može nastati i spontano zbog slučajnih i nelinearnih razvojnih procesa (42).

Značaj FA kao mjere razvojne nestabilnosti intenzivno je istraživan zadnjih pedesetak godina. Usprkos tome i brojnim objavljenim radovima i zaključcima o heterogenosti pojave, vrlo se malo zna o temeljnim uzrocima te heterogenosti. Van Dongen (25) ističe da se više pozornosti mora posvetiti značenju i korisnosti FA kao mjere razvojne nestabilnosti (DI). Nadalje, potrebno je istražiti genetsku komponentu i važnost kompenzacijskog rasta u brojnim stresnim situacijama. Više se pozornosti mora posvetiti i uzročnim mehanizmima DI kao i tome kako se ti procesi odražavaju na fenotip. Postoji prijeka potreba daljnjih istraživanja DI i kanaliziranja (usmjeravanja) razvoja kako bi se dobio bolji uvid u zajedničke uzroke tih pojava jer oba ta procesa igraju važnu ulogu u mikro- i makro-evolucijskim procesima (25). Analogno tome, potrebno je posvetiti više pozornosti istraživanju FA i razvojne nestabilnosti jer nam ti rezultati mogu dati uvid u razvoj normalne ili poremećene okluzije.

Brojna su istraživanja pokazala da postoji povezanost između razvojnih i okolinskih stresora na povećanje FA uključujući izlaganja ekstremnim vrućinama, hladnoći, buci, smanjenju proteina u prehrani i intrauterinom stresu (43). Također je dokazana povećana FA u humanim populacijama s inbridingom (44-46).

Premda istraživanja pokazuju da su FA i stres povezani, nisu posve jasni okolinski poremećaji koji mogu dovesti do bilateralne asimetrije zuba i skeleta (39, 46). Nejasni su procesi kako i zašto puferski kapacitet organizma u interakciji s okolinskim stresorima osigurava razvojnu stabilnost, odnosno ublažava odstupanja od predviđenog razvojnog puta.

Jedan od najčešćih oblika proučavanja utjecaja okolinskog stresa na razvoj ljudskog organizma je analiza veličine FA **dentalnih dimenzija**. U brojnim studijama ističe se da je FA dentalnih dimenzija indirektna mjera okolinskog i genetskog stresa koji djeluje na jedinku tijekom razvoja (39, 47-49). U proučavanju FA, zubi su vrlo zahvalne strukture jer pokazuju bilateralnu simetriju gdje je genetska informacija identična za obje strane čeljusti (50).

Za istraživanje FA preporučuje se koristiti što veće uzorke i vrlo precizna mjerenja jer su vrijednosti FA, kao odstupanja od nule, vrlo mala. Poželjno je u istraživanjima koristiti kombinaciju više svojstava ili tzv. složene indekse jer se time omogućuje maksimiziranje snage testova za njeno otkrivanje. Smatra se da su takvi indeksi znatno snažniji od pokazatelja temeljenih na jednom svojstvu. Od složenih indeksa asimetrije sumiraju se vrijednosti asimetrije za svaku osobu i omogućuje usporedba među različitim skupinama. Složena mjera **ukupna težinska asimetrija (**total weighted asymmetry - **TWA)** izračunavana je za svaku osobu na temelju razlika između antimeričkih varijabli. Palmer i Strobeck (33**)** ističu da takva složena mjera asimetrije može dati bolju procjenu razvojne nestabilnosti nego uobičajene univarijatne mjere asimetrije. Oni su preporučili da se takva složena mjera izračunava iz nezavisnih varijabli. Vrijednosti asimetrije su standardizirane i omogućuju sumiranje i usporedbu težinskih skorova za različita svojstva (17, 28, 29, 33, 51).

1.2.2.1.1. Esencijalna terminologija

Za razumijevanje procesa koji dovode do asimetrije i interpretaciju nalaza istraživanja nužno je ispravno korištenje terminologije uobičajene u literaturi. Često korištena terminologija vezana za odstupanja od simetričnog razvoja i pojavu asimetrije, te definicije pojedinih termina dostupni su u novijim radovima Harrisa (1), Grahama i suradnika (26), te Palmera i Strobecka (33).

a) Termini za promatrane oblike

Fluktuirajuća asimetrija (FA) je oblik varijacije razlike između desne i lijeve strane (D - L) gdje je varijacija normalno distribuirana oko nule kao aritmetičke sredine.

Antisimetrija je oblik varijacije razlike između desne i lijeve strane (D - L) gdje je varijacija distribuirana oko nule kao aritmetičke sredine, ali frekvencija distribucije odstupa od normalnosti u smjeru platikurtosisa ili bimodalnosti.

Usmjerena asimetrija (DA) je oblik varijacije između desne i lijeve strane (D - L) gdje je varijacija normalno distribuirana oko srednje vrijednosti koja se značajno razlikuje od nule.

Razvojna preciznost je opći, neutralan pojam za opisivanje kako se struktura približava svom idealnom ili ciljanom fenotipu za poseban genotip i okoliš u kojem odrasta. Mjera neovisna o veličini ili fluktuirajuća asimetrija (FA) pruža jednu od mogućih mjera razvojne preciznosti. Koeficijent varijabilnosti između niza homolognih dijelova neke jedinke ili između genetski identičnih jedinki, odraslih pod jednakim uvjetima, druga je takva mjera. Ona je također neovisna o veličini.

b) Termini za procese ili uzroke

Razvojna homeostaza ili ravnoteža znači da će genotip neke jedinke, uz utjecaj okolinskih čimbenika, nastojati stvoriti fenotip sa savršenom simetrijom. Razvojna ravnoteža uključuje ublažavanje ili otpor da se minimaliziraju ili ublaže perturbacije.

Razvojna stabilnost znači niz bioloških procesa koji spriječavaju otklon od idealne razvojne putanje. Ona znači sposobnost organizma da održi stabilan razvoj u određenim genetskim i okolinskim uvjetima, te da ispravi slučajan nered (**perturbaciju**) uzrokovan razvojnim „šumom". Povećana razvojna stabilnost dovodi do više razvojne preciznosti i smanjene FA (1, 26, 52).

Razvojni šum je slučajno odstupanje (varijacija) u nizu razvojnih čimbenika koji su konačan uzrok blagog odstupanja od simetrije (33). Povećan razvojni „šum" dovodi do snižavanja razvojne preciznosti i **povećane FA**. On može nastati na više razina: molekularnoj, staničnoj, tkivnoj ili na razini organa.

Razvojna nestabilnost (engl. „developmental instability" – **DI**) je zajednički doprinos razvojnog šuma i razvojne stabilnosti koji definiraju očekivanu ili hipotetsku varijancu desno – lijevih razlika (**D-L**). Ona se može istraživati kroz varijacije između desne i lijeve strane svojstava koja su bilateralno simetrična. Povećana razvojna nestabilnost dovodi do smanjenja razvojne preciznosti i povećanja FA. DI se može povećati zbog razvojnog šuma ili se smanjiti u razvojnoj stabilnosti.

1.2.2.1.2. Razvojna homeostaza i asimetrija

Bilateralna svojstva razvit će se posve simetrično ako se razvoj odvija u idealnoj ravnoteži djelovanja vanjskih (okolinskih) i unutarnjih (genetskih) čimbenika. Taj idealan unutarnji okoliš ovisi o **razvojnoj homeostazi** koju čine dvije glavne sastavnice: razvojna stabilnost i razvojno kanaliziranje (53). **Razvojna homeostaza** ili **razvojna ravnoteža** može se promatrati kao sposobnost nekog organizma da stvori „idealan" oblik pod određenim okolnostima. Ona se odnosi na sposobnost neke jedinke da stvori dobro razvijen i simetričan fenotip uz djelovanje razvojnih perturbacija izazvanih bolestima, toksinima, parazitima, malnutricijom i drugim štetnim čimbenicima (54). **Kanaliziranje** kao otpor promjenama u vanjskom i unutarnjem okolišu, osigurava da se određeni genetski potencijal razvije u predviđeni fenotip. Smanjen kapacitet kanaliziranja razvojnog puta ili povećanje poremećaja („razvojnog šuma") od strane unutarnjih ili vanjskih čimbenika dovest će do otklona od idealnog razvoja. Razvojni putevi mogu biti različito kanalizirani pa se međusobno razlikuju u svojoj osjetljivosti na promjene u okolišu. Smanjena stanična stabilnost povećava vjerojatnost da će doći do odstupanja od tog „idealnog" oblika. Konstrukt „idealnog" oblika gradi se na podlozi bilateralnih struktura i njihove savršene simetrije. Odstupanje od idealne forme, procijenjeno kroz stupanj bilateralne asimetrije, može poslužiti kao dogovorno sredstvo za procjenu razvoja organizma ili razvojne stabilnosti (29, 52).

Smatra se da je **asimetrija** unutar neke populacije rezultat interakcije između dva nezavisna suprostavljena procesa: razvojne stabilnosti (homeostaze) i razvojnog šuma (tj. razvojne nestabilnosti). Pod **razvojnom stabilnosti** podrazumijeva se niz bioloških procesa kojima neki organizam pruža otpor slučajnim greškama u specifičnim unutarnjim i vanjskim uvjetima i omogućuje fenotipsku ekspresiju genotipa. Kad je neka jedinka razvojno nestabilna za neko svojstvo, fenotipska ekspresija bilateralnog svojstva neće biti identična i rezultirat će povećanom FA. Zbog toga se može reći da je visoka razina FA nekog morfološkog svojstva odraz genetskog kapaciteta neke jedinke ili organizma da se odupre štetnom djelovanju okolinskih čimbenika tijekom razvoja (1, 26, 52).

Swaddle (55) smatra da je aditivna genetska komponenta razvojne stabilnosti relativno niska. On nadalje ističe da u stvaranju razvojno stabilnih, simetričnih fenotipova, mogu sudjelovati neki intrinzični čimbenici koji reguliraju morfogenezu (53).

Promjene u vanjskom (okolinskom) i unutarnjem (genetskom) okolišu koji štetno djeluje na razvojnu homeostazu predstavljaju **stres** koji povećava razinu razvojne nestabilnosti. Za razliku od toga, „**razvojni šum**“ nastaje kao rezultat bioloških procesa koji narušavaju precizan razvoj, kao što su slučajna razlika u brzini stanične diobe, slučajna razlika u brzini fizioloških procesa i utjecaj vanjskog stresa na enzimsku aktivnost. Svi ti procesi djeluju tako da narušavaju simetriju. Zbog toga se **asimetrija** može promatrati i kao indirektna mjera narušene razvojne stabilnosti i/ili visoka razina razvojnog „šuma“. Da bi neka jedinka postigla savršenu simetriju, ona se mora biti u stanju oduprijeti djelovanju „razvojnog šuma“ ili pak taj „šum“ mora biti nedostatan da izazove abnormalan morfološki odgovor (29). Učinak većeg broja stresnih čimbenika na iste jedinke u razvoju (s prenatalnim i postnatalnim djelovanjem) je sinergičan (56).

Adams i Niswander (24) su uveli **koncept smanjene razvojne homeostaze**, mjerene pomoću FA, u humanom razvoju. Analiza je provedena u uzorcima probanada s obiteljskom pojavom rascjepa usne i nepca - CL(P), sporadičnog CL(P) i kontrolne skupine bez rascjepa. Za obje varijable je karakteristično vrlo rano formiranje bez kasnijih izmjena obilježja. Oni su utvrdili da je varijanca za promatrana svojstva značajno veća u uzorku s obiteljskim rascjepima usne i nepca nego u kontrolnoj skupini. Varijanca je također bila veća za sporadične rascjepe usne i nepca nego za kontrolnu skupinu za obje skupine varijabli. To je bilo prvo istraživanje koje je pokazalo postojanje povećane asimetrije kod kongenitalnih malformacija. Adams i Niswander (24) su zaključili da smanjena usmjerenost (kanaliziranje) razvoja, koja rezultira nastankom facijalnih rascjepa, rezultira povećanom asimetrijom crteža na dlanovima i asimetrijom zubnih veličina kontralateralnih zuba.

Woolf i Gianas (57) su kasnije potvrdili i proširili te nalaze ustvrdivši da su obiteljski i sporadični rascjepi usne i nepca različiti entiteti. FA je bila mnogo viša kod obiteljskih slučajeva rascjepa i njihovih prvih rođaka, dok je kod sporadičnih slučajeva rascjepa FA bila bliža vrijednostima za kontrolnu skupinu.

1.2.2.1.3. Stres i fluktuirajuća asimetrija

Fluktuirajuća asimetrija (FA) na populacijskoj razini nije samo mjera razvojne nestabilnosti nego i snage organizma (26, 35). Na varijacije FA na populacijskoj razini djeluju okolinski (dijeta, klima, toksini i dr.) i genetski (aneuploidije, homozigotnost, inbriding, točkaste mutacije i dr.) stresni čimbenici. Svi oni u principu povećavaju FA (35).

Dosadašnja su istraživanja pokazala korisnost fluktuirajuće asimetrije kao indikatora **razine okolinskog stresa** s kojim se pojedinac suoči tijekom rasta i razvoja. Istraživanja su također pokazala da se kod djelovanja povećanog okolinskog stresa tijekom razvoja može zapaziti i porast FA (1, 5, 26, 33, 35, 47, 58,).

Općenito je prihvaćeno da je fluktuirajuća asimetrija indikator djelovanja **okolinskog** ili **genetskog stresa** (26, 29, 33, 35). Poznato je da različiti stresori često nemaju uvijek utjecaja na asimetriju, pa čak i kad dovode do smanjenja rasta i povećanja mortaliteta (59). Uz to, fluktuirajuća asimetrija može biti slab indikator stresa i reproduktivne sposobnosti jedinki. Međutim, takvi nalazi ipak ne obezvređuju fluktuirajuću asimetriju kao indikatora stresa (26).

Čini se da je fluktuirajuća asimetrija manje osjetljiv indikator stresa od specifičnih fizioloških i morfoloških modifikacija. Te su modifikacije evoluirale da minimiziraju i najmanji stres. Zbog toga se smatra da je stres dio normalnog evolucijskog tijeka nekog organizma. Ponekad okolinski uvjeti mogu biti izvorno stresni ili ekstremni i ne pogoduju organizmu, ali ako se ponavljaju mogu postati dio normalnog razvoja pa se više ne trebaju smatrati „stresom“ (26).

Fluktuirajuća asimetrija je koristan indikator stresa, ne zbog toga što je osjetljivija na stres nego fenotipske modifikacije, već stoga što otkriva prosječnu čvrstoću jedinke i stabilnost u okolnostima djelovanja stresa. U tom smislu, to je jedini indikator koji se odnosi na razvojnu homeostazu (26).

Smanjen rast često je osjetljiviji indikator stresa od fluktuirajuće asimetrije. To nije iznenađujuće jer je smanjenje rasta simultano izravan indikator stresa. Optimalna veličina nekog svojstva može biti manja pod stresnim uvjetima (npr. malnutricije), međutim teško je reći da li manja veličina ukazuje na stres ili možda na način izbjegavanja stresa (26, 35).

Suprotno od toga, prekomjerna ishrana (količina hranjivih tvari) koja prelazi adaptacijski kapacitet jedinke, može djelovati kao iznimka i ukazivati na stres. Tako će prekomjerno uzimanje hrane istodobno povećati rast, ali i asimetriju. Neka su istraživanja pokazala da i brži rast može biti povezan s većom asimetrijom. Istraživanja rasta dječaka u Brazilu su pokazala da su oni s najbržim ranim rastom pokazivali i najveću asimetriju (60).

Ako fluktuirajuća asimetrija ostaje nepromijenjena nakon djelovanja stresora koji je utjecao na rast i reprodukciju, to može značiti da razvojna homeostaza nije bila narušena. Graham (2010) ističe da se buduća istraživanja trebaju usmjeriti na razjašnjavanje kontroverzi vezanih za razvojnu nestabilnost i djelovanje stresa; genetskog i okolinskog. Upravo suvremene tehnike u genomici pružaju neograničene mogućnosti za analizu utjecaja promjena u genomu neke jedinke i njene razvojne nestabilnosti.

1.2.2.1.4. Nasljednost razvojne stabilnosti

U literaturi se također mnogo raspravlja **i o ulozi nasljeđa** u pojavi asimetrije (55, 61-63). Često se postavlja pitanje o mogućoj nasljednosti FA. Nameće se i pitanje da li je FA dio prirodne varijacije ili rezultat varijabilne osjetljivosti na okolinski stres (64- 66)? Da li postoji genetsko obilježje nekog pojedinca koje snižava njegovu osjetljivost na okolinski stres što rezultira povećanom fluktuirajućom asimetrijom (67)? Također se pretpostavlja da **evolucijska presija** stvara sposobnost za svojstvo da „kanalizira“ svoj razvoj nakon „ometajućih“ djelovanja okolinskih čimbenika (35, 61- 63). Nije jasno kako asimetrija nastaje i kako se mijenja sposobnost suprostavljanja asimetriji i povratak na normalan razvojni put.

Brojna istraživanja su se bavila pitanjem nasljedne podloge razvojne stabilnosti. Nasljednost razvojne stabilnosti obično je istraživana usporedbom individualne fluktuirajuće asimetrije u djece ili roditelja i njihova potomstva. Neka su istraživanja pokazala da je FA morfoloških svojstava nasljedna (55**,** 68- 70).

Benderlioglu i suradnici (64) su istraživali utjecaj sezonskih i okolinskih čimbenika (npr. dužine dana, temperature okoliša) na razvoj bilateralnih obilježja sibirskog hrčka. Utvrdili su da ženke sibirskog hrčka, koje su odrasle u uvjetima poput zime (kratak dan i

niske temperature), imaju nižu FA i nižu koncentraciju kortizola nakon ograničavanja stresa u usporedbi s ostalim ženkama. Njihovi rezultati pokazuju da su zimski uvjeti tijekom neonatalnog razdoblja izazvali hiposenzitivnost na stres u odraslih ženki, a to je otupilo odgovor na stres što je bio ključni čimbenik u zadržavanju idealnog obrasca rasta.

Fluktuirajuća asimetrija (FA), kao malo i neusmjereno odstupanje od savršene simetrije bilateralnih svojstava, koristi se kao procjena i kvantifikacija utjecaja razvojnih inzulta na zdravlje jedinke, njenu reproduktivnu sposobnost i ponašanja. Za osobe s niskom FA, sa simetričnim svojstvima, može se pretpostaviti da su se razvijali u relativno stabilnom okolišu i/ili su bili u stanju bolje ublažiti djelovanje razvojnog stresa (26, 27, 29, 35, 71).

U nekoliko vrsta, genetske perturbacije, kao što su homozigotnost, inbriding i štetne mutacije, povećavaju odstupanja od savršene simetrije i dovode do visoke FA u potomstva. S druge strane, slično tome, izlaganje nekim kemijskim zagađenjima, parazitima, ekstremnim temperaturama, nedostatku hrane tijekom ontogeneze povećava FA (26, 35, 41, 64).

Møller i Thornhill (67) su proveli meta-analizu nasljednosti razvojne stabilnosti i zaključili da je aditivna genetska komponenta mala, ali statistički značajna. Pri razmatranju takvog nalaza nameće se pitanje zašto je nasljednost razvojne stabilnosti mala. Møller i Thornhill (67) smatraju da njena veličina ovisi o pojedinom svojstvu, a morfološka svojstva imaju najvišu nasljednost. To se u prvom redu odnosi na FA za koju se zna da je zahvaćena genetskim i okolinskim čimbenicima domaćina (39, 53, 72).

Poznato je da simetrični i razvojno stabilni fenotipi funkcioniraju najbolje pa se nameće pitanje zašto se nasljedna varijanca razvojne stabilnosti nije potpuno iscrpila zbog selekcije? Odgovora na to je više, a među njima su i činjenica da nove mutacije u razvojno stabilnom genomu mogu dovesti do genetskih perturbacija, a to može povećati razinu fluktuirajuće asimetrije. Osim toga, heterozigoti mogu zadržati genetske varijacije u FA kad je FA najniža kod heterozigota. FA se tradicionalno koristila kao indikator sposobnosti jedinke da se nosi s genetskim i okolinskim stresom (53, 72). Općenito, mala aditivna genetska varijanca razvojne stabilnosti ukazuje na to da FA može biti pouzdan indikator razine okolinskog stresa.

Nedostatak hrane, ekstremne temperature, prevalencija infektivnih agensa varira po sezoni pa potomstvo rođeno u nepovoljnim mjesecima u kojima djeluju neki od navedenih

okolinskih stresora izloženo je većem riziku za asimetričan razvoj bilateralnih struktura. Kao najtiši sezonski indikatori navode se dužina dana i temperatura okruženja. Smatra se da je FA odraz stupnja razvojnog stresa i smanjenog kapaciteta ublažavanja učinka okolinskih i genetskih perturbacija. Jedinke koje su u stanju ublažiti djelovanje razvojnih stresora pomoću homeostatskih mehanizama, razvit će idealan fenotip (24, 27, 35, 71, 73, 74).

1.2.2.2. Usmjerena asimetrija

Usmjerena asimetrija (DA) (engl. *Directional Asymmetry* – DA) odnosi se na lijevo-desne razlike i obilježje je populacije. DA se definira kao sustavna razlika između lijeve i desne strane tijela (18, 27, 53, 61). Drugim riječima, struktura na jednoj strani u pravilu prerasta homologne strukture na kontralateralnoj strani (18).

DA je fiksna i odnosi se na jednu stranu organizma (npr. desnoruki ili lijevoruki u populaciji). Taj oblik asimetrije ukazuje na narušen simetričan razvoj do kojeg dolazi zbog pojave interne asimetrije u biološkim molekulama ili citoplazmi stanica. Neke usmjerene asimetrije u čovjeka su vrlo jasne, kao na primjer, položaj srca na lijevoj strani tijela. Međutim, neki drugi oblici usmjerene asimetrije u čovjeka mnogo su manje jasni, a kao primjer može se navesti asimetrija lica.

Karakteristično za usmjerenu asimetriju je genetska podloga i većina osoba u humanoj populaciji pokazuje istu orijentaciju asimetrije, odnosno veće mjere nekog svojstva na jednoj strani. Kad dođe do mutacija nekih gena, može se promijeniti i orijentacija usmjerene asimetrije. **Mutacije** kod usmjerene asimetrije utječu na fenotip tako da usmjerenu asimetriju učine slučajnom ili da smanje desno-lijeve razlike (75).

Prema drugim mišljenjima, DA se koristi i kao indikator habitualne fizičke aktivnosti (27). Kao primjeri mogu se navesti asimetrije kostiju ili mišića ruke kod dešnjaka, čeljusti kod preferiranja žvakanja na jednoj strani i dr. Repetitivne aktivnosti, posebice one povezane s korištenjem snage, kod kostiju dovodi do odlaganja veće količine koštanog tkiva. Lateralizacija u ljudi ili preferiranje korištenja određenog ekstremiteta i stvaranje dodatne

koštane mase odvija se na dominantnoj strani. Tako usmjerena asimetrija može biti indikator ponašanja koje uključuje radno opterećenje, način života, te razinu aktivnosti i mobilnosti (76, 77).

Suvremeni stavovi govore da usmjerena asimetrija može biti uzrokovana genetskim ili okolinskim čimbenicima, odnosno kombinacijom jednih i drugih. U nekim slučajevima ona može biti izazvana samo okolinskim faktorima. Desno-lijeve razlike u različitih biljaka i životinja evoluirale su različito pa omogućuju proučavanje udjela gena i okoliša u oblikovanju fenotipa organizama i stvaranju novih varijacija. Pri istraživanju lijevo-desnih razlika nameću se dva temeljna pitanja: 1. zašto se jedna strana razlikuje od druge po veličini i 2. zašto je asimetrija usmjerena na jednu stranu, odnosno zašto je veća jedna, a ne druga strana? Ta se pitanja mogu odnositi na razlike u veličini nekih svojstava na razini jedinke ili na razini populacije. Osim toga, nameće se i pitanje koji čimbenici dovode do razlika između lijeve i desne strane, odnosno zašto je asimetrija usmjerena u određenom smjeru (78).

Bilateralna simetrija opisuje odraz oko jedne osovine simetrije (79). Palmer i Strobeck (28) naglašavaju da se svojstva s DA ne mogu koristiti kao mjera razvojne nestabilnosti zbog nepoznate proporcije genetske varijance. Za FA ističu da predstavlja samo varijacije okolinskog podrijetla. Međutim, novija istraživanja su pokazala da DA ima malu, ali značajnu genetsku varijancu (75, 80). Istraživanja su pokazala da su sve tri vrste asimetrije međusobno dinamično povezane (31, 79). Dokazana je i mogućnost prijelaza od jedne vrste asimetrije do druge, odnosno prijelaza od usmjerene do fluktuirajuće. Zbog toga je iznenađujuće da se DA i AS zanemaruju pri istraživanju FA. Obje vrste asimetrije (DA i AS) predstavljaju fenotipske varijacije koje zavrijeđuju istraživanje (79). Van Dongen i suradnici (81) ističu da danas ne postoji suglasnost o tome da li istraživanje DA može dati važne informacije o oblicima razvojne stabilnosti.

Kao primjer usmjerene asimetrije Palmer (78) navodi dvobojnog američkog jastoga (*Homarus americanus*) koji ima jednu polovicu tijela tamne boje, a drugu svijetlije (obično svijetlo narančaste boje) i kliješta asimetrične veličine i oblika (slika 2E).

Usmjerena asimetrija (DA) se zapaža se u obliku malih razlika između metričkih svojstava dviju strana. Karakterizira je srednja vrijednost koja je različita od nule i pokazuje normalnu distribuciju. Kao primjeri DA mogu se navesti unutarnji organi i ljudski mozak. Jako izražena usmjerena asimetrija u čovjeka očituje se u smještaju različitih unutarnjih

organa kao što su srce, jetra, pluća i drugi. Značajna usmjerena asimetrija je gotovo posvuda prisutna za naizgled simetrična obilježja kao što su kraniofacijalne strukture ili ekstremiteti, a nađena je u brojnim organizmima (82- 85), te u humanoj populaciji (45, 47).

Kharlamova i suradnici (86) su istraživali usmjerenu asimetriju na kostima ekstremiteta, zdjelice i lubanje srebrne lisice. Pokazali su da DA pogađa duge kosti, ali i mandibulu, te da su veličina i smjer asimetrije različiti za pojedine skeletne jedinice. Postnatalna mjerenja kostiju lisica pokazala su da se usmjerena asimetrija povećava nakon rođenja i nastavlja se mijenjati (smanjivati ili povećavati) tijekom postnatalnog rasta.

Prenatalno izlaganje alkoholu uzrokuje specifične dismorfične promjene koje su ključne u dijagnosticiranju fetalnog alkoholnog sindroma (FAS-a) (73). Dosadašnja istraživanja su pokazala da prenatalno izlaganje alkoholu dovodi do značajnih promjena u obliku lica. Malo je posvećivano pažnje utjecaju prenatalnog izlaganja alkoholu na razvoj asimetrije lica. Ipak Kieser (58) je pokazao da majčino konzumiranje alkohola u vrijeme trudnoće korelira s fluktuirajućom asimetrijom (FA) zuba djeteta.

Kingenberg i suradnici (73) su pokazali da postoje značajne razlike u asimetriji lica između osoba s fetalnim alkoholnim sindromom (FAS) i zdravih kontrolnih ispitanika. Utvrđena je jasna razlika u asimetriji lica između osoba s prenatalnim izlaganjem alkoholu (FAS) i onih koji nisu bili izloženi alkoholu (zdrava kontrola). Prosječna DA bila je povećana u osoba izloženih alkoholu u vrijeme intrauterinog razvoja. Rezultati upućuju da razvojne posljedice izlaganja fetusa alkoholu zahvaćaju širok raspon kraniofacijalnih obilježja uz ona koja su općenito poznata i koriste se u dijagnostici FAS-a.

Utvrđena je izravna povezanost između oštećenja frontalnog režnja mozga i kraniofacijalne dismorfologije u miševa prenatalno izloženih etanolu (87). Sličnu povezanost na ljudima utvrdili su Johnson i suradnici (88). Pretpostavlja se da se niz razvojnih procesa i njihov prekid izazvan različitim poremećajima može dovesti do povezanosti između strukture i funkcije mozga, te izgleda i asimetrije lica. Kao primjer može se navesti promjena u izgledu i asimetriji lica kod shizofrenije što su utvrdili Hennessy i suradnici (89).

Za kralježnjake je karakteristično da u pravilu imaju asimetrično srce koje je pomaknuto u lijevu stranu. Istraživanja na molekularnoj razini su dala značajan prilog razjašnjavanju nastanka i prirode usmjerene asimetrije. Dokazano je da *Nodal* gen iz skupine

transformirajućeg faktora rasta (transforming growth factor–β - TGF-β) igra glavnu ulogu u molekularnoj kontroli razvoja i pojave usmjerene asimetrije.

Nodal gen, koji spada u superobitelj gena TGF-β (Transforming Growth Factor – beta), ima važnu ulogu u diferencijaciji stanica u ranoj embriogenezi. Njegovo je signaliziranje važno u ranom razvoju mezoderma i endoderma, te u kasnijoj organizaciji struktura lijevo-desne osovine. Mutacije toga gena povezane su s heterotaksijom, stanjem slučajne orijentacije visceralnih organa u odnosu na lijevo-desnu osovinu (75).

U novije vrijeme identificirana je i uloga pojedinačnih gena u pojavi usmjerene asimetrije. Istraživanja na molekulskoj razini su pokazala da za evoluciju DA u kralježnjaka važnu ulogu imaju *Pitx*2 (90) i *Pitx*1 (91). Analiza DA donjih ekstremiteta u čovjeka također je utvrdila važnu ulogu gena *Pitx*1 čime je dokazana genetska podloga nastanka DA (92).

Može se pretpostaviti da simetrična ekspresija gena na određenom mjestu i u određeno vrijeme nekog organizma pretpostavlja i drukčije molekularne mehanizme (75). Geni iz nodalne kaskade kod kralježnjaka uključuju mješavinu očuvanih (konzerviranih) i divergentnih elemenata. Četiri visoko očuvana gena koji definiraju bit nodalne kaskade kod kralježnjaka su *Nodal, Lefty1, Lefty2, Pitx2* i svi imaju asimetričnu ekspresiju u blizini medijalne linije ili u lateralnim pločama mezoderma. Nizvodno od konzerviranih *Nodal* gena smješteni su četiri gena koji se razlikuju po djelovanju. Dva se očituju na desnoj strani u miša (*Nkx3.2* i *Dante*), a dva na lijevoj strani kod zebrastih riba i afričke žabe (*Xenopus*) i simetrično kod pilića i miševa. Za razliku od njih, gen Snail/SnR pokazuje suprotan obrazac djelovanja: njegova je ekspresija kod ptica i miša na desnoj strani, a kod zebrastih riba i *Xenopusa* ekspresija mu je simetrična (75).

Geni iz nodalne kaskade kao što su *Nodal, Pitx2, Shh* pokazuju različitu ekspresiju kod različitih vrsta organizama. U jednom slučaju djeluju na lijevoj strani kod nekih svitkovaca i kralješnjaka, a u drugima djeluju simetrično. Brojni organi u kralježnjaka su asimetrični, kao na primjer srce, jetra, pluća, trbuh i mozak. Njihova se asimetričnost pripisuje djelovanju kaskade *Nodal* gena. Bihevioralna asimetrija (preferencijalna uporaba ruke) može također uključivati i morfološku asimetriju (npr. ruka u čovjeka, kosti gornjih ekstremiteta i dr.) (75).

1.2.2.3. Antisimetrija

Antisimetrija (AS) ili slučajna asimetrija znači podjednako slučajnu zastupljenost nekog svojstva u populaciji (npr. jednaka distribucija svojstva na lijevoj i desnoj strani; npr. muški rakovi s velikim kliještima samo na lijevoj ili samo na desnoj strani). Slučajna asimetrija govori da je simetrija narušena u vrlo ranoj fazi razvoja organizma djelovanjem vanjskog okoliša (30, 75). Dominantna pojava nekog svojstva na jednoj strani simetrijske ravnine znači asimetričnost jedinke. Međutim, dominantna strana za svojstvo, odnosno ona na kojoj je ono izraženo je nepredvidiva. Zbog toga se u populaciji javlja približno isti broj jedinki koje imaju svojstvo izraženo samo na desnoj ili samo na lijevoj strani. Distribucija svojstva je normalna i bimodalna, a svojstvo je na svakoj strani distribuirano oko nule (34).

Antisimetrija se može ilustrirati primjerom preferencijalne upotrebe ruke. Velika većina ljudi pokazuje dominaciju desne ili lijeve ruke (desnoruki ili lijevoruki); vrlo malo ljudi su stvarni ambideksteri. Postoji stupnjevanje u dominaciji jedne strane, tako da je populacijska distribucija bimodalna: jedan mod je za dominaciju desne, a jedan za dominaciju lijeve strane, s nešto osoba između toga (slika 4). Čini se da nema dokaza o antisimetriji u humanoj denticiji, premda neki smatraju da bi preferiranje strane žvakanja moglo predstavljati stečenu antisimetriju u uzorku abrazije zuba (1).

Kao primjer usmjerene asimetrije u animalnom svijetu Palmer (78) navodi malog američkog morska raka; tzv. “rak guslač” (engl. fiddler crab) (*Uca stylifera*). Muški rakovi *Uca stylifera* pokazuju dva izrazito asimetrična svojstva: masivna signalna kliješta i dugo nitasto ticalo koje se proteže od distalnog kraja jednog oka. Taj se rak navodio i kao primjer za antisimetriju jer oko polovice muških rakova ima velika kliješta na desnoj, a oko polovicu na lijevoj strani (slika 5).



a) Rak s velikim desnim kliještima



b) Rak s velikim lijevim kliještima

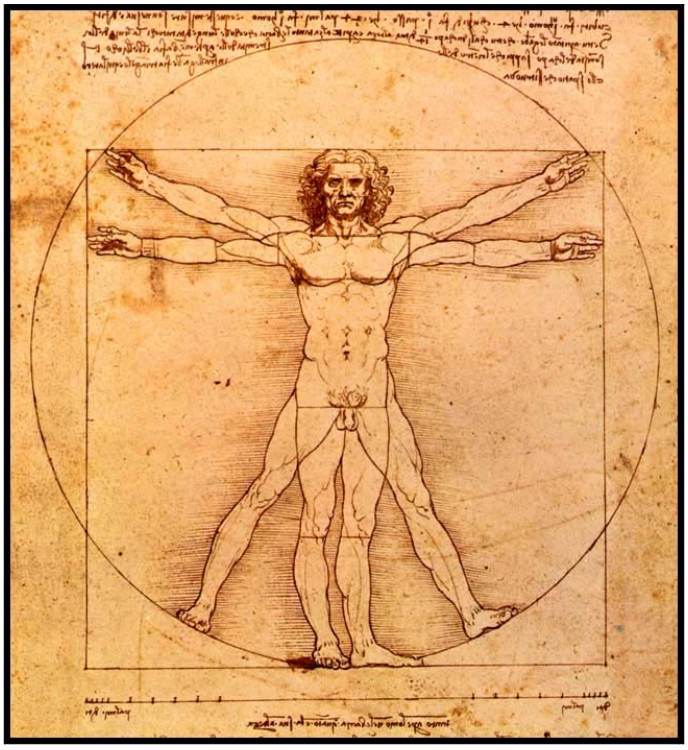
Slika 5. Mali američki morski rak (*Uca stylifera*) nazvan i "rak guslač" (engl. fiddler crab) (Palmer, 2016; (78).

1.3. Simetrija i asimetrija u čovjeka

1.3.1. Simetrija ljudskog tijela

Ljudsko tijelo pokazuje visok stupanj simetrije oko srednje sagitalne ravnine. To je vertikalna ravnina koja prolazi medijalnom linijom i dijeli tijelo na dvije približno simetrične polovice. Međutim, simetrija vanjskog izgleda ljudskog tijela nije savršena već postoje mala odstupanja od idealne simetrije. Potrebno je istaknuti još jednu specifičnost simetrije ljudskog tijela: vanjski izgled tijela pokazuje visok stupanj bilateralne simetrije, a odstupanja od nje u većini slučajeva zdravih osoba su mala i vrlo diskretna. Tako vanjski izgled tijela obično pokazuje vrlo diskretnu asimetriju, dok je ona kod unutarnjih organa izrazita. To je paradoks asimetrije čovječjeg tijela, ali i tijela kralježnjaka općenito (26, 31, 35).

Gotovo savršena simetrija ljudskog tijela i njegove proporcije u literaturi se često ilustrira crtežom Vitruvijevog čovjeka Leonarda da Vincija. Tako je Da Vincijev crtež Vitruvijevog čovjeka postao simbol za simetriju, proporcije i sklad ljudskog tijela (slika 6).



Slika 6. Simetrija ljudskog tijela (Leonardo da Vinci: Vitruvijev čovjek);
(Iz: Santi, 1978; (93).

Taj Leonardov vizualni prikaz simetrije i proporcija ljudskog tijela zaslužuje posebnu pozornost iz više razloga. Crtež je nastao prije više od 500 godina (točnije 1487. godine) po opisu proporcija ljudskog tijela rimskog arhitekta Vitruvija (94). Vitruvije je bio glavni arhitekt drevnog Rima u vrijeme vladavine cara Augusta, a znanstveno djelo pod nazivom "O arhitekturi" u 10 knjiga napisao je prije 27. godine prije Krista (94). Vitruvije u 1. poglavlju 3. knjige govori o planiranju izgradnje hrama i naglašava da "bez **simetrije** i **proporcija** niti jedan hram ne može imati ispravan plan (Vitruvije, 3.1.1.). On smatra da proporcije i simetrija svetog hrama trebaju biti u skladu s prirodom i proporcijama idealnog ljudskog tijela. Zbog toga on nastavlja i u 3. knjizi, 1. poglavlju, 2. i 3. odlomku, on opisuje ljudsko tijelo i njegove proporcije, koje smješta u kvadrat i krug (Vitruvije, 3.1.2-3.). Nakon toga, Vitruvije kaže: "Priroda je tako planirala ljudsko tijelo…" i slijedi opis proporcija ljudskog tijela (94).

Vitruvijev opis ima i metafizičko značenje. On povezuje hram kao simbol božanskog i neba s čovjekom kao simbolom ovozemaljskog. Da Vinci, prema Vitruvijevom opisu, stavlja ljudsko tijelo u kvadrat (simbol zemaljskog i ljudskog) i krug (simbol svemira i božanskog). Ljudsko tijelo u tom krugu ne predstavlja samo čovjeka, već svijet u malom – mikrokozmos. Na taj način crtež povezuje savršenstvo **simetrije** čovjeka sa zemaljskim i nebeskim, odnosno mikrokozmos s makrokozmosom. Savršenstvo ljudskog tijela predstavlja simetričan prikaz tijela, a simetrija i proporcije ga povezuju s hramom i božanskim. Na crtežu, oko čovjeka u kvadratu i krugu, nalazimo Leonardov rukopis; tekst opisa proporcija u zrcalnoj slici. Time Leonardo još jednom simbolički naglašava važnost simetrije i njene veze s božanskim. Normalan rukopis, kojeg možemo čitati s "ove strane" pripada čovjeku, a onaj "drugi", zrcalni, čita se s "druge", božanske strane. Po Leonardu, "Čovjek je model svijeta" (95).

Leonardov crtež Vitruvijevog čovjeka spaja znanost i umjetnost, čovjeka i hram, zemaljsko i nebesko, religiju i filozofiju… Leonardo o tijelu i duši kaže: "Dobar slikar ima dva glavna cilja u slikanju: čovjeka i nakanu njegove duše. Prvo je lako, a drugo teško". Glavna poruka slike Vitruvijeva čovjeka je da ljudsko tijelo predstavlja prirodan sklad u kvadratu i krugu. Ta slika sažima harmoniju ljudskog tijela mnogo snažnije i elegantnije nego bi se to riječima ikad moglo učiniti (95).

Asimetrija ljudskog tijela. Mala odstupanja od bilateralne asimetrije pružaju vrlo zanimljivo sredstvo za kvantificiranje razvojne preciznosti. Ako je genetska potpora za desnu

i lijevu stranu ista, onda nam razlike između njih govore koliko precizno se genotip prevodi u fenotip (30).

U umjetnosti se gotovo ne može naći bolji primjer za ilustraciju asimetrije ljudskog lica od kubističkih portreta Pabla Picassa (slika 7).

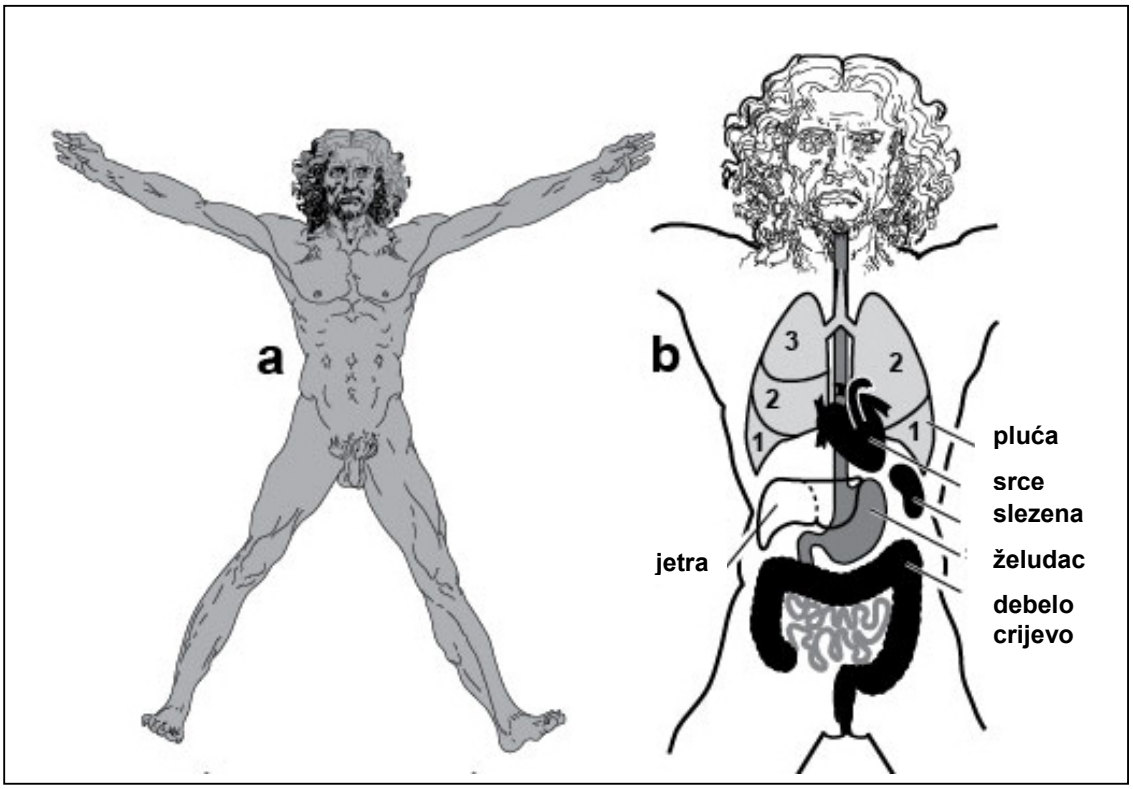


Slika 7. Picasso: Portret Dore Mar (izrazita asimetrija lica i tijela)
(Iz: www.pablo-ruiz-picasso.net/theme-doramaar.php)

Karakteristično je da ljudsko tijelo pokazuje vanjsku bilateralnu simetriju za većinu dijelova, posebice pri rođenju. S vremenom se mogu razviti oblici usmjerene asimetrije različitih dijelova tijela kao posljedica lateralizacije središnjeg živčanog sustava i remodelacije kostiju.

Zanimljivo je istaknuti da vanjski izgled tijela čovjeka pokazuje visok stupanj simetrije, dok unutarnji organi pokazuju izrazitu usmjerenu asimetriju (slika 8). Tako je srce u čovjeka gotovo uvijek smješteno na lijevoj strani, slezena i gušterača su smještene lijevo, a jetra na desnoj strani. Desno plućno krilo ima tri režnja, a lijevo samo dva. Trbuh je izbočen u lijevo, a debelo crijevo je savijeno u obliku znaka upitnika. Za takav asimetričan smještaj

unutarnjih organa glavnu ulogu ima veći broj gena u čovjeka, a među njima najznačajnije je djelovanje *Nodal, Lefty1, Lefty2 Pitx2* gena (75, 96).



Slika 8. Simetrija vanjskog izgleda tijela (a) i usmjerena asimetrija unutarnjih organa (b); (Modificirano i preuzeto iz: Held, 2009; (96).

1.3.2. Simetrija i asimetrija lica

Simetrija ljudskog tijela i lica povezana je s atraktivnosti neke osobe. Ona uz to ukazuje na fenotipsku kvalitetu osobe, te u kojoj se mjeri njen genom može oduprijeti bolestima ili utjecaju drugih štetnih učinaka na normalan razvoj lica. Nadalje, ljudi preferiraju određeni stupanj simetrije lica jer ih to čini drukčijima i prepoznatljivijima (67, 97).

Razvoj jedinke ovisi i o njenoj sposobnosti da zadrži stabilan razvoj genetski određenih morfoloških obilježja i u uvjetima djelovanja različitih okolinskih čimbenika koji djeluju tijekom razvoja organizma (98). Sposobnost neke osobe da se razvije uspješno uz djelovanje okolinskih čimbenika smatra se indikatorom genetske kvalitete. Tijekom normalnog razvoja jedinke dolazi do malih slučajnih odstupanja od simetrije ili pojave fluktuirajuće asimetrije (FA) koja odražava normalan razvoj. Odstupanja od simetrije slučajno su distribuirana s obzirom na stranu, a FA se smatra posebno prikladnim indikatorom razvojne stabilnosti (27, 30, 35).

Dvije strane ljudskog lica uvijek pokazuju manji ili veći stupanj asimetrije. Ona je jače izražena kod različitih razvojnih poremećaja i može imati kliničko značenje, odnosno zahtjevati liječenje. U drugom slučaju ta asimetrija lica vrlo je diskretna, teško se zapaža, a može se utvrditi i na licima osoba kao što su vrlo atraktivne glumice i manekenke. Postoji suglasnost da je ljudsko lice gotovo uvijek asimetrično, ali se mišljenja razlikuju o prirodi te asimetrije. Istraživanja su pokazala da postoji blaga usmjerena asimetrija (DA) lica u zdravih osoba (47, 45), dok je ona jače izražena kod stanja koja narušavaju normalan kraniofacijalni razvoj kao što je, na primjer, rascjep usne i nepca, ili kraniosinostoze.

Većina istraživanja pokazuje da je desna strana lica nešto veća od lijeve, a odstupanja u simetriji jače su izražena u srednjoj i donjoj trećini lica (99, 100, 101). Drugi istraživači navode da je obično veća lijeva strana lica (102). Utvrđeno je da lijeva polovica lica intenzivnije izražava emocije od desne (slika 9) (97, 103, 104). Poznato je da je lijeva hemisfera mozga specijalizirana za govornu funkciju, dok se za desnu zna da je zadužena za procjenu prostornih odnosa i kontrolu emocija (105).

Smatra se da simetrija može igrati važnu ulogu kao fenotipski i genetički marker u odabiru partnera kod različitih vrsta. Utvrđeno je da mjere ljudskog tijela pokazuju pozitivne

korelacije s atraktivnosti, ali su studije s himeričnim ljudskim licima (sastavljenim iz dvije samo desne ili samo lijeve polovice) pokazale da se mala asimetrija preferira. Međutim, takva istraživanja mogu dati i krivi zaključak jer su dobivena manipulacijama s ljudskim licem i stvorena su na temelju neprirodnih obilježja. Ipak, istraživanja govore da izgled lica varira te da porast simetrije oblika lica povećava i privlačnost muškaraca i žena (97).



A. Original	B. Lijeva asimetrija	C. Desna asimetrija

Slika 9. Asimetrija lica i izražavanje emocija (primjer: **Scarlett Johansson**)
(Iz: www.youbeauty.com/beauty/face-symmetry-of-celebrities/)

Legenda: Stvaran izgled lica (**A**); Nestvaran izgled lica: (B i C); **B** – lice sastavljeno iz dvije lijeve polovice; **C** – lice sastavljeno iz dvije desne polovice.

Manipulacijom slike ljudskog lica mogu se stvoriti **himerična lica** dobivena spajanjem u sredini vertikalno odsječenog i oko vertikalne osi rotiranog lica. Primjer manipulacije himeričnim licima može se vidjeti na slici 9. Dobivene polovice lica spoje se sa svojim zrcalnim odrazom tako da se međusobno spoje dvije lijeve ili dvije desne polovice. Takve su studije pokazale da simetrija ima pozitivan utjecaj na privlačnost, ali su takvim studijama unesene nestvarne i neprirodne proporcije lica (97). Drugi drže da mala asimetrija čini lice privlačnijim, dok redukcija prirodne asimetrije čini da lice djeluje bezosjećajno. Swadle i Cuthil (106) drže da je sama FA neznačajna za izgled lica u odnosu na usmjerenu asimetriju. I druga su istraživanja pokazala da je dovoljna samo povećana simetrija da bi povećala privlačnost (107-109).

Istraživanja su pokazala da se niz poremećaja u razvoju mozga može biti povezan s promjenama na licu koje se očituju u obliku asimetrije pojedinih područja. To vrijedi za strukturna i funkcijska odstupanja od normalnog razvoja mozga. Kod tih osoba na licu se mogu utvrditi specifične morfološke promjene i pojava asimetrije kako je to pokazano na primjerima osoba sa shizofrenijom i u dječaka s poremećajima iz spektra autizma (89, 110).

Asimetrija lica i genetika. Većina asimetrije lica pripisuje se genetskim čimbenicima, premda i uloga okolinskih čimbenika nije zanemariva. Osim nasljeđa, na pojavu asimetrije lica mogu utjecati okolinski čimbenici kao što su različite bolesti, toksini, ozljede i dr. (111, 112). Također se smatra da su neki oblici facijalne asimetrije više genetski uvjetovani od drugih, a udio genetskih i okolinskih čimbenika u etiologiji asimetrije pojedinih parametara lica nije poznat (112). Genetski čimbenici mogu utjecati na stupanj i smjer asimetrije lica. (45, 47, 65, 75).

Promjene izgleda lica treba promatrati zajedno s promjenama ostalih morfoloških struktura orofacijalne regije kao što su zubi i facijalni skelet jer su istraživanja pokazala da isti geni djeluju na razvoj zuba, skeleta čeljusti i izgleda lica (113).

Hammond i suradnici (110) su utvrdili desnu usmjerenu asimetriju lica u dječaka s autizmom. Razlike u obliku lica najjače su bile izražene u orbitalnom, zigomatičnom i nazalnom području, te u području čela. U istih osoba nađene su i promjene prefrontalnog režnja desne hemisfere mozga. Autori smatraju da utvrđena desna dominantna asimetrija frontalnog režnja mozga u dječaka s autizmom objašnjava njihovu facijalnu asimetriju, odnosno da asimetričan rast mozga izravno utječe na razvoj lica i pojavu njegove asimetrije. Moguće je da isti genetski čimbenici djeluju na razvoj lica i mozga.

Utvrđeno je da se lice i mozak razvijaju koordinirano te da odstupanja od simetrije ili abnormalnosti u facijalnoj morfologiji mogu ukazivati na postojanje odstupanja u razvoju mozga, odnosno da facijalni fenotip ima podlogu u neurološkom razvoju (110, 114). Smatra se da osobe sa simetričnim licima imaju bolje fiziološko, psihološko i emocionalno zdravlje, a FA lica može ukazivati na psihološku, emocionalnu ili fiziološku bol (115).

Između razvoja lica i ostalih kraniofacijalnih struktura postoji genetska i funkcijska povezanost. Tako je utvrđena povezanost između razvoja zuba, skeleta lica te strukture i funkcije mozga, s izgledom i asimetrijom lica (113, 89, 110, 113). Zbog toga McCollum i Sharpe (113) ukazuju na potrebu paralelnog promatranja promjena u području kraniofacijalnog područja, uključujući oblikovanje denticije, čeljusti i facijalnih promjena. Pri tom se mora imati na umu da lateralizacija i asimetričan rast mozga također značajno utječe i na orofacijalne strukture.

1.3.3. Asimetrija mozga

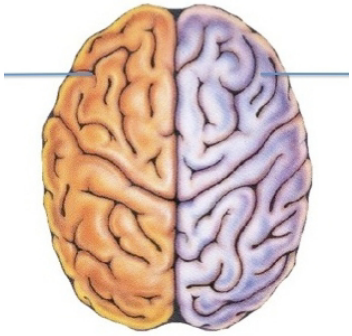
Asimetrija mozga zapažena je u životinja i čovjeka na strukturnoj, funkcionalnoj i biheviorističkoj razini. Smatra se da na lateralizaciju mozga i njegovih funkcija mogu djelovati različiti čimbenici među kojima se obično navode evolucijski razlozi, djelovanje genetskih i razvojnih čimbenika, iskustvo jedinke i različita patološka stanja (116).

Mapiranje mozga je pomoglo da se identificiraju i vizualiziraju obrasci asimetrije koji vrijede za čitavu populaciju (116, 117). Vrlo fini otkloni od simetrije događaju se tijekom rasta i razvoja i kod nekih bolesti. Anatomija mozga i funkcije organizirani su asimetrično uz specijalizaciju hemisfera za ključne aspekte govora i motoričke funkcije (slika 10). Obrazac asimetrije mozga varira ovisno o preferencijalnom korištenju ruke, spolu, dobi, različitim genetskim i hormonskim utjecajima. Koncepti simetrije i asimetrije tijesno su povezani s dvije hemisfere humanog mozga.

Ponekad neke strukture mogu pokazivati zrcalnu simetriju u obliku i strukturi, ali njihove funkcije mogu biti jasno asimetrične. Slično vrijedi i za dvije hemisfere mozga koje se pri pogledu odozgora čine simetričnim. Otkloni u simetriji mozga postoje kod posve zdravih osoba, ali i kod različitih bolesti. Smatra se da su među čimbenicima koji mogu utjecati na asimetriju mozga specifičan genetski polimorfizam, hormonske promjene i razvojne razlike (116).

Liu i suradnici (118) su pokazali da asimetriju različitih sustava mozga kontroliraju brojni mehanizmi. Nalazi ukazuju na brojne genetske i ekološke mehanizme kontrole lateralizacije mozga. Temeljno obilježje organizacije mozga predstavlja postojanje strukturne

i funkcijske asimetrije između desne i lijeve hemisfere. Istraživanja pokazuju postojanje značajne lateralizacije među ljudima u stupnju asimetrije mozga s lijevom lateralizacijom govora u većine zdravih odraslih dešnjaka, dok oko 2-8% pokazuje suprotnu, desnu dominaciju (119). Lijevoruke osobe pokazuju pomak u većem postotku s dominacijom suprotne strane.

LIJEVI MOZAK		DESNI MOZAK

FUNKCIJE LIJEVOG MOZGA	FUNKCIJE DESNOG MOZGA
koristi logiku	koristi osjećaje
orijentiran na detalje	orijentiran na „veliku sliku“
pravilo činjenica	pravilo imaginacije
riječi i jezik	simboli i slike
sadašnjost i prošlost	sadašnjost i budućnost
matematika i znanost	filozofija i religija
sveobuhvatno razumijevanje	shvaćanje smisla (mišljenje)
razumijevanje	vjerovanje
priznavanje	procjenjuje
percepcija reda/ obrazaca	prostorna percepcija
poznaje ime stvari	poznaje funkciju stvari
orijentiran na stvarnost	okrenut mašti
stvara strategije	pokazuje mogućnosti
praktičan	nagao - nepromišljen
siguran	preuzima rizik

Slika 10. Lateralizacija različitih funkcija ljudskog mozga (funkcije mozga na temelju opisa u R. Sperry, 1973; Toga i Thompson, 2003)

Ljudi su jedini sisavci kod kojih postoji preferencijalna uporaba ruke i više od 90% populacije pokazuje desnorukost koja je kontrolirana lijevom hemisferom mozga. Lijeva hemisfera mozga normalno je dominantna za govor i logično prosuđivanje, dok je desna specijalizirana za prostorno prepoznavanje. Istraživanje je pokazalo da su specifične regije mozga povezane sa žvakanjem u čovjeka te da se oblik aktivnosti mozga može dinamički mijenjati tijekom procesa žvakanja (120).

Razdioba funkcija između desne i lijeve hemisfere povezana je s asimetrijom anatomskih struktura mozga (121). Lijeva hemisfera je dominantna za govor u više od 95% desnoruke populacije i u svega 70% lijevoruke populacije (122). Dominacija lijeve hemisfere za govor u preferencijalnu uporabu ruke (desnorukost) zapažena je u svim svjetskim populacijama (121). Lijeva hemisfera nadležna je i za neke druge funkcije kao što su matematika i logično zaključivanje, dok je desna odgovorna za prepoznavanje oblika, prostorno prepoznavanje, emocionalne procese, glazbu i umjetničke funkcije.

Istraživanja su pokazala da se preferencijalno korištenje ruke nalazi pod genetskom kontrolom, ali geni koji to određuju još nisu identificirani. Teorija jednoga gena koju je postavila Annet (123) odgovara statističkim podatcima. Istraživanja su pokazala da je desna ruka u humanog embrija već u 7. tjednu razvoja jače razvijena. Ultrazvučnim pregledima fetusa s 15 tjedana zapaženo je preferencijalno sisanje desnog palca, što ukazuje na postojanje preferencijalne uporabe ruke i prije rođenja (121).

Dokazano je postojanje molekularne regulacije asimetrije visceralnih organa kao što su srce, jetra i pluća. U tome važnu ulogu imaju tri signalna puta (SHH, FGF8 i NODAL) koji su ključni za desno-lijevu asimetriju i položaj organa (121). Istraživanja Suna i suradnika (121, 124) su pokazala da u desno-lijevoj asimetriji mozga sudjeluje najmanje 27 gena koji imaju diferencijalnu ekspresiju u hemisferama mozga humanih embrija od 12 tjedana. Među njima je i transkripcijski faktor *Lim domain only 4* (*LMO4*) koji pokazuje konzistentnu ekspresiju u mozgu humanih fetusa od 12 i 14 tjedana. Nekoliko psihijatrijskih poremećaja u čovjeka također pokazuje poremećaje u normalnoj asimetriji mozga. Na primjer, smanjena i obrnuta asimetrija mozga zapažena je u osoba sa shizofrenijom, autizmom i disleksijom što pokazuje indirektnu povezanost uzroka tih poremećaja i asimetričnog razvoja mozga (125).

Asimetrija mozga čini se u neku ruku paradoksalnom jer su u nizu aspekata mozak i tijelo većine organizama, uključujući i ljudski, u principu bilateralno simetrični (122). Palmer

(75) smatra da je bilateralna simetrija zadano stanje. Središnja ravnina organizma u razvoju definirana je s dvije osovine: antero-posteriornom i dorzo-ventralnom, a ne postoji desno-lijeva osovina (122). Smatra se da bilateralna simetrija ovisi o ekspresiji homolognih *Hox* gena (126). Usprkos snažnoj podlozi za bilateralnu simetriju, tijelo i mozak čovjeka pokazuju izražene desno-lijeve asimetrije. Jedan od oblika asimetrije je tzv. fluktuirajuća asimetrija (FA) koja predstavlja slučajna i blaga odstupanja od simetrije. Za razliku od toga, asimetrija mozga i ponašanja u većine jedinki u populaciji pokazuje isti smjer asimetrije.

Smatra se da je asimetrija mozga lijep primjer sustavno narušene bilateralne simetrije u svrhu što bolje adaptacije jedinke. Korištenje ruke odraz je cerebralne asimetrije. Po mišljenju Annett (123) i McManusa (127) preferencijalno korištenje ruke određeno je genetski, odnosno za to je odgovorna mutacija samo jednoga gena.

Corballis (122) smatra da je asimetrija suviše neizbježna da bi se pripisivala samo okolinskim utjecajima, ali njena genetska podloga i dalje ostaje nejasna. Model jednog gena dobro objašnjava fenotipske podatke, ali njegova moguća lokacija nije poznata. Genetski modeli i dokazi upućuju na to da geni rijetko određuju smjer asimetrije, već utječu na to da li će asimetrija biti izražena ili ne. Zbog toga Corballis (122) smatra da bi u neurološkom, bihevioralnom i evolucijskom smislu bilo korisnije uspoređivati stupanj asimetrije nego njenu lateralizaciju **(**122).

Vrlo zanimljivi rezultati asimetrije lica zapaženi su kod ispitanika s različitim psihijatrijskim poremećajima. Tako je zapažena atipična lateralizacija kod psihijatrijskih poremećaja koji uključuju autizam (110) i shizofreniju (128). Kod tih osoba nađena je značajna usmjerena asimetrija na licu. Smatra se da do facijalnih promjena u tih ispitanika dolazi zbog abnormalnog razvoja mozga. Utvrđeno je da postoji veća asimetrija funkcije mozga kod autistične djece, te da se signal prenosio brže u desnoj nego u lijevoj hemisferi mozga.

Nalaz izražene strukturne asimetrije pri rođenju ukazuje da je lateralizacija djelomično kontrolirana genetskim čimbenicima (129). Većina teorija o lateralizaciji mozga ističe ulogu jednog čimbenika kojeg se smatra odgovornim i za preferencijalno korištenje ruke. Smatra se da je anatomska asimetrija mozga snažno određena genetskim čimbenicima (118). Istraživanje Liu i suradnika (118) ukazuje da je asimetrija mozga rezultat djelovanja brojnih odvojenih čimbenika koji daju doprinos lateralizaciji mozga djelovanjem na rani razvoj kroz

poticanje kortikalne specijalizacije. Teorija jednog gena koju je predložila Annet (123) ne može objasniti brojne utjecaje na asimetriju mozga, premda može objasniti lateralizaciju preferencijalnog korištenja ruke (118).

1.4. Glavna obilježja i etiologija malokluzija

Malokluzije predstavljaju vrlo heterogenu skupinu poremećaja u međučeljusnim odnostima koji zahvaćaju populacije širom svijeta i rezultiraju narušenom estetikom, funkcijom i smanjenom kvalitetom života. Najzastupljeniji oblik malokluzije u mješovitoj i trajnoj denticiji je zbijenost zuba, odnosno malokluzija klase I. Fenotip tih pacijenata obilježavaju nepravilnosti položaja zuba i nedostatak prostora za nicanje zuba (131). U veličini pojedinih zuba nisu zapažene značajne razlike između pacijenata sa zbijenosti zuba i onih bez zbijenosti. Međutim, analizom zbroja meziodistalnih veličina zuba u donjoj i gornjoj čeljusti između anomalije zbijenosti i ispitanika bez zbijenosti utvđene su razlike. U maksilarnom zubnom luku meziodistalna suma zuba bez zbijenosti bila je manja nego kod zbijenosti, ali ni ta razlika nije bila statistički značajna. Premda postoji tendencija pojave većih zubnih dimenzija zuba kod zbijenosti, čini se da veličina zuba nije glavni uzrok anomalije zbijenosti. Opće je poznato da do anomalije zbijenosti ili protruzije zuba dolazi zbog pojave diskrepancije između veličine zuba i veličine potporne kosti. Do te anomalije dolazi kad su zubi preveliki, a koštana baza suviše mala ili nekom od kombinacija tih dvaju čimbenika (131).

Epidemiološki podatci pokazuju da svega oko 30% američke djece ima normalnu okluziju što ukazuje na ogromnu raširenost malokluzija (10). Istraživanje zastupljenosti pojedinih vrsta malokluzija na otoku Hvaru, na uzorku od 224 djece, je pokazalo nešto višu zastupljenost nego u općoj populaciji Hrvatske. Malokluzija klase I nađena je u 47,3% djece, klasa II u 45,1%, a klasa III u 5,4%. Zbijenost zuba nađena je u 57,1%, a normalni odnosi zuba u 34,9%, a razmaci među zubima u 8% (132).

Malokluzije mogu nastati zbog diskrepancije u obliku i veličini različitih komponenti kraniofacijalnog kompleksa (primarno maksile i mandibule), zbog dentalnih problema (npr. zbijenosti, anomalija u veličini, ranog gubitka zuba i dr.) ili kao kombinacija tih problema. Kod malokluzije klase I postoji normalan odnos molara dviju čeljusti, ali je linija okluzije narušena zbog nepravilnog položaja zuba (malpozicije, rotacije ili dr.). U tu kategoriju spada oko 50 - 55% mlade populacije u Americi, a malokluzija klase II zastupljena je u oko 15% populacije. U Danskoj se njena prevalencija kreće oko 25% (10). Može biti skeletne prirode zbog prekomjernog rasta maksile, nedovoljnog rasta mandibule ili kombinacije jednog i

drugog ili pak dentoalveolarne naravi. Pri tom i niz vanjskih čimbenika, uključujući i neke neprikladne navike igraju određenu ulogu. Svega 1% svih malokluzija otpada na mandibularni prognatizam ili malokluziju klase III. Osjetno viša prevalencija postoji u nekim populacijama dalekog Istoka (Kina, Japan) i kreće se između 3 i 5%. Od svih anomalija klase III, oko 75% je uzrokovano skeletnim disbalansom između maksile i mandibule. Nedostatan rast maksile zastupljen je u oko 19 – 37%, prekomjeran rast mandibule u 19 – 40%, a kombinacija navedenog u 1,5 – 34,5% (131, 133).

Proffit i suradnici (10) ističu da je za razvoj dobre okluzije važno da su veličine zuba proporcionalne. Veličine prirodnih zuba dobro se slažu u većine osoba, ali oko 5% populacije ima određene disproporcije u veličini pojedinih zuba što se označava pojmom diskrepancije zubnih veličina. Najčešći razlog tome su veličine gornjih lateralnih sjekutića, ali može se raditi o varijacijama u veličini premolara ili drugih zuba (10).

1.4.1. Malokluzija klase I

Premda je **klasa I** najzastupljenija od svih vrsta malokluzija, pa čak i od normalne okluzije, o njenoj etiologiji nema suglasnosti u ortodontskoj literaturi. Razumijevanje etiologije malokluzije klase I od ključne je važnosti za odabir najprikladnijeg postupka liječenja kao i postupaka nakon provedenog liječenja. Postoje brojni čimbenici koji u kombinaciji dovode do malpozicije zuba, a svaki od njih objašnjava relativno mali dio ukupne varijacije među osobama. Buschang smatra da malokluziju klase I treba promatrati kao proces i slabu prilagodbu dentoalveolarnog kompleksa (134).

Kod malokluzije klase I postoji normalan odnos molara, ali zubi nisu pravilno poredani u okluzijskoj ravnini zbog malpozicije, rotacije, razmaka, pregriza, otvorenog zagriza ili stražnjeg križnog zagriza. Pri tom je posebno izražen krivi položaj prednjih zuba i to posebice u mandibuli. Taj tip malokluzije toliko je zastupljen da više predstavlja pravilo nego iznimku. Dok odnos molara ostaje stabilan, odnos mandibularnih inciziva bitno se mijenja tijekom vremena, a posebice u tinejdžerskoj dobi i ranoj odrasloj dobi (134). Istraživanja su pokazala da je pojačan krivi položaj povezan sa smanjenjem dužine zubnog luka (111, 135).

Zubi ostaju u ravnoteži između lingvalnih, labijalnih i vestibularnih mišića, a promjene u okluziji do kojih dolazi tijekom vremena trebaju se pripisati djelovanju navedenih

mišića, navika i ortodontskog liječenja (136). Promjene u položaju zuba do kojih dolazi između razdoblja ekvilibrija nazivaju se dentoalveolarne kompenzacije. To su često pozitivne adaptacijske promjene kojima se održavaju normalni odnosi između zubnih lukova pri različitim skeletnim odnosima. Smatra se da su tri čimbenika odgovorna za dentoalveolarnu adaptaciju: 1. normalno nicanje zuba, 2. djelovanje mekih tkiva na zube, 3. utjecaj susjednih zuba (137).

U prijelaznom razdoblju između mliječne i rane mješovite denticije dolazi do povećanja maksilarne interkanine širine za oko 3 mm uglavnom iz razloga što su mliječni incizivi uži za oko 4 mm. S vremenom dolazi do smanjenja dužine maksilarnog luka za oko 2 mm čime se kompenzira prostor nastao gubitkom mliječnih molara. U mandibularnom zubnom luku također dolazi do kompenzacije prostora nastalog gubitkom mliječnih molara koji se smanjuje za 2-3 mm. Na taj način normalne promjene u oba zubna luka predstavljaju kompenzacije (134).

Premda nisu najznačajniji čimbenik, **veličina zuba** također je povezana s pojavom zbijenosti zuba. Meziodistalne dimenzije inciziva povezane su s malokluzijom klase I i zbijenosti zuba (138). Agenter i suradnici (139) su pokazali da su dimenzije zubnih kruna uvijek veće u osoba s malokluzijom od istih dimenzija u osoba s normalnom okluzijom.

U brojnim studijama navodi se povezanost **veličine zubnog luka** sa zbijenosti zuba što ukazuje na to da osobe s manjim zubnim lukovima pokazuju veći stupanj zbijenosti zuba. **Prerani gubitak** i pomaci zuba povezani s time također doprinose pojavi zbijenosti. Rani gubitak „leeway space“ prije nicanja trajnih premolara značajno povećava rizik od pojave zbijenosti zuba. Prerani gubitak ili karijesna destrukcija mliječnih molara dovodi do gubitka 4-5 mm prostora na svakoj strani.

Dok rast u jednu ruku pomaže pri ortodontskom liječenju, on može biti i rizik za razvoj zbijenosti zuba. To se primarno odnosi na **vertikalni rast mandibule** koji je izravno povezan s nicanjem zuba. Povećanje visine lica i nicanje donjih inciziva značajno su povezani s razvojem malpozicije zuba. Povećani vertikalni rast i jača erupcija inciziva povezani su s povećanom mandibularnom zbijenosti zuba nakon liječenja (140).

Odnos između rasta, nicanja i zbijenosti je važan jer mnogi pacijenti, posebice muški, mogu očekivati klinički značajan vertikalni rast i u svojim 20-tim. Do dobi od 15,5 god muškarci dosežu oko 90% visine ramusa koju će dosegnuti u dobi od 22,4 godine (134, 141).

Važno je naglasiti da osobe u dvadesetima još uvijek imaju klinički značajan potencijal vertikalnog rasta u prednjoj i stražnoj visini lica (134).

U suvremenim ortodontskim istraživanjima uloga nasljeđa i okolinskih čimbenika u pojavi malokluzije zubne zbijenosti i dalje je nerazjašnjena, a navodi u literaturi vrlo kontroverzni. Normando i suradnici (142) su istraživali ulogu genetskih čimbenika u etiologiji zubne zbijenosti u populaciji dvaju sela u području Amazone. Utvrdili su postojanje značajne uloge nasljeđa u etiologiji zubne zbijenosti i pojave malokluzije.

Značajan doprinos razjašnjavanju etiologije malokluzije klase I ili zbijenosti zuba mogu dati nove spoznaje o ulozi pojedinačnih gena u odontogenezi i razvoju okolnih struktura. Dokazano je da zubi i nekoliko drugih organa imaju zajednički razvojni put u ranoj fazi života (143). U nekoliko genetskih istraživanja malokluzije klase II i klase I otkrivena je povezanost *NOGGIN* gena i mandibularne hipoplazije (144) te između gena *HOXB, EDA, XEDAR* i *BMP2* i dentalnih nepravilnosti ili jake zbijenosti zuba (145, 146). Ting i suradnici (146) su analizirali polimorfizam pojedinačnih nukleotida (SNPs) odgovoran za zbijenost zuba kod skeletne klase I. Utvrdili su da postoji povezanost gena *EDA* i *XEDAR* kod zubne zbijenosti u kineskoj populaciji Hong Konga.

Razvoj zuba je visoko genetski kontroliran proces koji je povezan s rastom i razvojem drugih organa i u interakciji je s razvojem čitavog kraniofacijalnog kompleksa. Postoje brojni razvojni poremećaji zuba, a najzastupljeniji među njima je ageneza zuba ili hipodoncija. Pillas i suradnici (145) proveli su vrlo ekstenzivnu studiju povezanosti s čitavim genomom („genome-wide association“) vremena nicanja mliječnih zuba i broja zuba na 4.564 osobe. Utvrdili su povezanost nekoliko gena s razvojem zuba i drugih organa: *KCNJ2, EDA, HOXB2, RAD51L1, IGF2BP1, HMGA2, MSRB3*. Pokazali su da su geni u četiri identificirana lokusa povezani s pojavom karcinoma. Varijanta u klasteru *HOXB* gena povezana je **s poremećajem okluzije** koji zahtjeva liječenje (145). Procjenjuje se da je nasljednost vremena nicanja mliječnih zuba preko 70% (147).

Geni koje su identificirali Pillas i suradnici (145) imaju ulogu u organogenezi, rastu i razvoju, ali i u pojavi karcinoma. Mutacije tri od navedenih gena uzrokuju poremećaje organogeneze i razvoja; *KCNJ2* (zuba, čeljusti, nepca, uha, prstiju na rukama i nogama), ***EDA*** (zubi, kosa, žlijezde znojnice i lojnice) i *IGF2BP1* (crijeva) (145, 148). Tako

je dokazano da postoji zajednička veza između poremećaja u razvoju zuba i kancerogeneze (149).

1.4.2. Malokluzija klase II

Malokluzija klase II dolazi u oko jedne trećine populacije SAD-a; oko 15% ima pregriz preko 4 mm, a oko 38% ima pregriz od 3 – 4 mm. Većina istraživanja prirode malokluzije klase II ističe da odnos molara u klasi II dolazi kod različitih skeletnih i dentalnih odnosa. U analizi klase II koriste se mjere koje se mogu svrstati u četiri skupine temeljene na različitim antero-posteriornim kriterijima: 1. maksilarni skeletni položaj, 2. maksilarni dento-alveolarni položaj, 3. molarni dento-alveolarni položaj i 4. mandibularni skeletni položaj (150).

Po Angleovoj klasifikaciji kod malokluzije klase II mandibularni zubni luk se nalazi u distalnom položaju u odnosu na maksilarni pa se anomalija naziva i distookluzija. Meziobukalna kvržica prvog maksilarnog molara okludira s meziobukalnim žljebom prvog mandibularnog molara, za više od pola širine kvržice prema naprijed. Kod dentoalveolarne klase II postoji normalan skeletni odnos maksile i mandibule, ali je poremećaj u alveolarnoj kosti i denticiji.

U etiologiji malokluzije klase II/1 mogu sudjelovati skeletne genetske komponente, djelovanje mekih tkiva i neke oralne navike. U skeletnom smislu može se raditi o prognatizmu maksile, retrognatizmu mandibule ili njihovoj kombinaciji. Od mekih tkiva ulogu u pojavi te vrste malokluzije imaju inkompetentna gornja usna, položaj donje usne iza gornjih sjekutića i guranje jezika. Od neprikladnih oralnih navika najznačajnije su sisanje prsta i disanje na usta (10, 22).

Za razumijevanje etiologije malokluzija važno je poći od činjenice da u formiranju kraniofacijalnih struktura uz brojne djeluju i različiti vanjski čimbenici. Ipak, niz istraživanja je pokazalo da različiti geni imaju primarnu ulogu u normalnom formiranju kraniofacijalnog kompleksa, ali i niza anomalija koje nastaju tijekom rasta i razvoja (10, 22). U razvoju kraniofacijalnih struktura koje nastaju u složenom procesu interakcije tkiva i migracija stanica

neuralnog grebena sudjeluju brojni homeobox geni koji određuju razvoj maksile, mandibule i ostalih kostiju kraniofacijalnog skeleta. Prekid ili narušavanje migracije stanica neuralnog grebena može dovesti do dentoalveolarnih abnormalnosti i različitih kraniofacijalnih anomalija (10, 22). Poremećaji u embrionalnom razvoju mogu rezultirati poremećajima u razvoju denticije i nastanku različitih orofacijalnih anomalija.

Genetski i okolinski čimbenici igraju ulogu u nastanku malokluzije klase II. Istraživanja su pokazala visok udio nasljeđa u razvoju malokluzije klase II i poligeni način nasljeđivanja, odnosno ulogu većeg broja gena u razvoju anomalije. Pri tom također znatnu ulogu imaju i okolinski čimbenici i loše navike kao što su pritisci mišića, sisanje prsta, disanje na usta, guranje jezika ili uvlačenje donje usne pod maksilarne sjekutiće (22). Mnogo značajnija genetska komponenta utvrđena je za malokluziju klase II/2 (22). U tih pacijenata utvrđeno je i postojanje osjetno deblje gornje i donje usne u odnosu na pacijente s klasom II/1 (151).

Studije na blizancima smatraju se najprikladnijim za utvrđivanje udjela genetskih i okolinskih čimbenika u formiranju nekog svojstva. Nasljednost označava postotak u kojoj mjeri nasljedni ili genetski čimbenici određuju neko morfološko svojstvo. Monozigotni blizanci dijele gotovo identičan genetski set pa se sve razlike među njima mogu pripisati djelovanju okolinskih čimbenika. Dizigotni blizanci imaju oko 50% identičnog genetskog materijala pa se razlike u nekim obilježjima u njih mogu pripisati okolinskim i genetskim čimbenicima. Studije na blizancima kao i obiteljske studije omogućuju procjenu uloge nasljeđa u formiranju kraniofacijalnog kompleksa (22).

Udio genetskih i okolinskih čimbenika u razvoju malokluzije klase II i dalje je nerazjašnjen (152). Međutim, smatra se da etiologija klase II/2 ima snažnu genetsku komponentu (22, 153). Istraživanja na blizancima pokazala su da kod klase II/2 postoji visok stupanj podudarnosti za obilježja anomalije kod monozigotnih blizanaca, dok su dizigotni diskordantni za ta obilježja u 90% slučajeva (22).

Obiteljske studije su pokazale visok stupanj segregacije malokluzije klase II/2 unutar pojedinih obitelji. Smatra se da ona može nastati kao rezultat djelovanja dominantnih gena s nepotpunom penetrantnosti, odnosno da sve osobe koje nose gen za anomaliju to obilježje neće i manifestirati. Ipak, prevladavaju mišljenja da se anomalija klase II nasljeđuje po

poligenom modelu, odnosno da uz veći broj gena značajnu ulogu u njenom nastanku imaju i okolinski čimbenici (22)

Obiteljska studija pacijenata s malokuzijom klase II i III pokazala je visoke korelacije roditelj – dijete, s najvišim iznosom od 0,502 što govori u prilog poligenom modelu nasljeđivanja (22, 154). Složena kraniofacijalna obilježja, uključujući i kraniofacijalne anomalije, mogu se pripisati multifaktorskom modelu nasljeđivanja, odnosno zajedničkom djelovanju genetskih i okolinskih čimbenika (22).

Genetska sklonost bolestima ili malokluzijama primarno se može pripisati polimorfizmu pojedinačnih nukleotida (engl. „single nucleotide polymorphisms“ - SNPS) odnosno vrsti mutacija kod kojih dolazi do izmjene jedne nukleotidne baze i greške u strukturi DNA. Istraživanja genomskih asocijacija kroz korelacije SNPS-a s različitim kraniofacijalnim svojstvima rasvijetljeni su neki utjecaji mutacija pojedinačnih gena na kompleksna kraniofacijalna obilježja (144, 145, 146). Procjenjuje se da u formiranju kompleksnih kraniofacijalnih svojstava dolazi do plejotropnog djelovanja gena u oko 17% i oko SNPs u oko 5% slučajeva. Kad neki gen dovodi do brojnih fenotipa, kaže se da ima plejotropno djelovanje. Zbog takvog djelovanja mutiranog gena mogu nastati multiple morfološke abnormalnosti što u velikoj mjeri otežava razjašnjenje etiologije pojedinih vrsta malokluzija (22).

U etiologiji malokluzije klase II potvrđena je i uloga gena koštanih morfogentskih proteina **(**BMPs), koji induciraju formiranje hrskavice i kosti, a ujedno igraju ulogu i u razvoju mandibule. Signal BMPs je strogo reguliran, a proteini kao što su *Chordin (Chd)* i Noggin (Nog), su antagonisti potrebni za normalan rast i razvoj mandibule. Istraživanje na mutiranim miševima kojima su nedostajali jedan ili oba alela *Chordin* i *Noggin* gena pokazivali su hipoplaziju mandibule, mikrognatiju ili agnatiju. Malformacije mandibule česte su u miševa s nedostatkom obje kopije *Noggin* gena (156). Genetskom analizom jedne obitelji s malokluzijom klase II Gutierrez i suradnici (144) su u svih zahvaćenih članova obitelji utvrdili homozigotnost za rijedak alel u SNP rs1348322 na *Nog* genu (144).

Brojni pacijenti s malokluzijom klase II pokazuju deficijenciju mandibularnog rasta. Nasljednost nije važna samo kod skeletnih parametara već i kod većine dentalnih obilježja. Tako je, na primjer, utvrđeno da nasljednost erupcije mliječnih zuba iznosi preko 70% (145). Veličina i oblik zuba genetski su povezani što je dokazano studijama na blizancima, ali i

brojnim studijama pojedinačnih gena. Tako su identificirani brojni pojedinačni geni odgovorni za dentalna fenotipska obilježja i razvoj poremećaja okluzije (113). Umjerena do jaka zbijenost zuba čest su dentalni nalaz koji je značajno povezan s 5 SNPs-a, te s EDA i XEDAR genima (146). Utvrđivanje udjela pojedinačnih gena u formiranju dentalnih i skeletnih obilježja od iznimne je važnosti za razjašnjavanje etiologije malokluzija, povezanosti s pojavom drugih abnormalnosti i bolesti, kao i za izradu plana i liječenja ortodontskih anomalija.

Zadaća ortodontskog liječenja je izmjena fenotipske ekspresije malokluzije u pojedinca. Ako je većina patoloških obilježja povezanih s malokluzijom pretežito genetske etiologije, to će biti osjetno teže i dugotrajnije liječenje kao i pokušaj da se postigne modifikacija rasta primjenom ortodontske terapije. Zbog toga će rasvjetljavanje uloge genetskih čimbenika u etiologiji pojedinih fenotipa malokluzija pomoći će u boljem planiranju njihova liječenja (22). Tome će u velikoj mjeri pomoći napredak i suvremeni postupci u analiziranju i sekvencioniranju čitavog genoma osoba kroz otkrivanje polimorfizma pojedinačnih nukleotida i sagledavanje uloge interakcije gena i okoline u etiopatogenezi malokluzija (156, 157).

1.4.3. Malokluzija klase III

Kod normalnih skeletnih odnosa lica gornja čeljust se nalazi u položaju nešto ispred donje čeljusti, što se definira kao klasa I međučeljusnih odnosa. Takav odnos čeljusti rezultira normalnim zagrizom, te skladnim i estetskim izgledom lica.

Mandibularni prognatizam je dentofacijalna skeletna anomalija (šifra u Online Mendelian Inheritance in Man: OMIM:176700) koju karakterizira pretjerani rast donje čeljusti sa ili bez smanjenog rasta gornje čeljusti. Takav rast dovodi do jače prominencije donje čeljusti u odnosu na gornju i negativnog pregriza prednjih zuba. Neskladan i neestetski profil kod mandibularnog prognatizma smanjuje pacijentovo samopouzdanje u društvenom životu i može dovesti i do ozbiljnijih psiholoških poteškoća. Donji i gornji zubi ne mogu doći u međusobni kontakt što dovodi do smanjenja žvačne efikasnosti. Postojanje diskrepancije

između dvije čeljusti može uzrokovati i smetnje u govoru. Anomalija se s rastom skeleta postupno povećava, a posebno se ubrzava tijekom puberteta (10).

Zastupljenost anomalije značajno varira među različitim populacijama; u bijelaca prevalencija se kreće od 0,48% do 4,3%, a u azijskim populacijama, posebice kod Kineza i Japanaca, između 2,1 – 23% (158, 159, 160).

Mandibularni prognatizam je poremećaj u skeletnom rastu čeljusti u čijoj etiologiji genetski čimbenici imaju glavnu ulogu. Poznato je da se anomalija mandibularnog prognatizma može zapaziti u određenim obiteljima. Najpoznatiji primjeri, koji se često navode u literaturi, su kraljevske obitelji Habsburg i španjolska kraljevska obitelj. U njima je svojstvo prenošeno kroz generacije po autosomno dominantnom principu s nepotpunom penetrantnosti. Ipak, molekularna genetska podloga toga poremećaja u skeletnom rastu nije posve razjašnjena (10, 131).

Malokluzija klase III je **heterogen dentofacijalni fenotip** koji skeletno karakterizira prekomjeran rast mandibule (mandibularni prognatizam), nedostatan rast maksile (maksilarna deficijencija) ili kombinacija jednog i drugog. Anomalija se javlja kao izolirano svojstvo ili kao dio nekog sindroma. Premda se taj se fenotip može prepoznati i u ranoj dobi, on s godinama i rastom organizma postaje izraženiji.

Etiologija klase III pripisuje se genetskim i okolinskim čimbenicima (22, 161). Brojna su istraživanja pokazala značajnu genetsku komponentu u etiologiji malokluzije klase III. Zapaženo je da je malokluzija klase III vezana za određene obitelji, premda način prenošenja kroz generacije nije posve razjašnjen. Danas se općenito smatra da se klasa III prenosi kao multifaktorsko svojstvo u većine zahvaćenih osoba, premda su zapaženi i sporadični slučajevi anomalije.

Nikopensius i suradnici (162) smatraju da malokluzija klase III nastaje kao rezultat poligenih svojstava nastalih interakcijom osjetljivosti („susceptibility“) gena i okolinskih čimbenika rizika. Usprkos multifaktorskoj determiniranosti većine slučajeva, istraživanja povezanosti s pojedinim genima pokazala su da malokluzija klase III može biti svojstvo koje se nasljeđuje po mendelskom principu. Istraživanje Nikopensiusa i suradnika (162) pokazuje da se pojava malokluzije klase III može pripisati i mutaciji *DUSP6* gena, s vjerojatnim autosomno dominantnim načinom nasljeđivanja s nepotpunom penetrantnosti.

DUSP6 gen proteže se 4.46 kb na genomskoj DNA, na dugom kraku kromosoma 12 (12q22-q23). DUSP („dual-specificity protein phosphatases“) negativno regulira članove iz obitelji kinaze mitogen-aktivirajućeg proteina („mitogen-activated protein - MAP) koji je povezan s celularnom proliferacijom i diferencijacijom. **DUSP6** predstavlja citoplazmatsku ekstracelularnu signal-regulirajuću kinazu („extracellular signal-regulated kinase“ - **ERK**), specifičnu fosfatazu, za koju se smatra da ima ključnu ulogu u razvoju i organogenezi. Malokluzija klase III može nastati zbog maksilarnog retrognatizma i/ili prekomjernog mandibularnog rasta, a oba *FGFR2* i *FGFR3* („fibroblast growth factor receptor“) mogu biti povezani s maksilarnim retrognatizmom i/ili hipoplazijom zbog uključenosti *FGFR2* i *FGFR3* u biologiju kranijalnih sutura i kraniosinostoza (162).

Etiologija klase III i uloga pojedinih gena u njenom razvoju vrlo je kompleksna. To pokazuju i najnovija istraživanja uloge pojedinačnih gena koji, između ostalog, reguliraju i kraniofacijalni rast i razvoj. Najnovija istraživanja kraniofacijalnog rasta su pokazala da više gena koji kodiraju za specifičan faktor rasta ili druge signalne molekule, uključujući „Indian hedgehog homolog“ (**IHH**), inzulinu sličan faktor rasta 1 („insulinlike growth factor-1 - **IGF1**), i vaskularni endotelni faktor rasta („vascular endothelial growth factor - **VEGF**), i varijacije u razini njihove ekspresije, imaju važnu ulogu u etiologiji malokluzije klase III (163). Premda različiti faktori rasta imaju sposobnost indukcije DUSP6 gena ***dusp6***, smatra se da bi mogao postojati specifičan, preferencijalni odnos između FGF i DUSP6 na razini transkripcije (164).

Identifikacija genetske osjetljivosti prvi je korak prema razumijevanju molekularne patogeneze malokluzije klase III. Promjene u kraniofacijalnoj morfologiji koje dovode do fenotipa klase III osjetno su složenije od relativne veličine maksile i mandibule.

Nikopensius i suradnici (162**)** su utvrdili da malokluzija klase III ima obiteljsku distribuciju i može se objasniti postojanjem dominantnog major gena s autosomnim mendelskim prenošenjem uz utjecaj ostalih modificirajućih gena i okolinskih čimbenika. Gen DUSP6 je biološki relevantan za kraniofacijalni razvoj i može biti odgovoran za mandibularni prognatizam i maksilarnu deficijenciju, a jedna i druga komponenta rasta znatno utječu na nastanak i razvoj malokluzije klase III. Neki od ranije identificiranih gena koji sudjeluju u razvoju fenotipa mandibularnog prognatizma su *IGF, TGFB3, HOXC, COL2A1* i *LTBP2* (163, 165). Pored toga, Guan i suradnici (166) su utvrdili da je mutacija jednog nukleotida u

ADAMTS1 genu povezana s pojavom mandibularnog prognatizma, odnosno malokluzije klase III. Abnormalni rast mandibule se ne zapaža u ranom djetinjstvu već se postupno javlja s općim skeletnim rastom u adolescenciji, a znatno se ubrzava u pubertetu (167).

1.5. Dentalna i skeletna asimetrija kod različitih vrsta malokluzija

1.5.1. Dentalna asimetrija i njeno značenje

Zubi se često koriste u analizama odstupanja od simetrije, odnosno za procjenu stupnja asimetrije. Razlog tome je što se smatra da razvoj zuba spada među najstabilnije evolucijske procese u humanoj ontogenezi i da se nalazi pod strogom genetskom kontrolom (113, 168). Zbog toga samo jaki genetski i okolinski stresori mogu dovesti do otklona od ciljnog fenotipa. To je i razlog što su zubi izvrstan medij za proučavanje razvojne stabilnosti i djelovanja različitih oblika stresa.

U analizama dentalne asimetrije uglavnom se koriste dvije kategorije: **usmjerena asimetrija (DA)** i **fluktuirajuća asimetrija (FA**). Određen stupanj usmjerene asimetrije (prosječno ± 0.06 mm) čest je u humanoj denticiji. Taj fenomen ne varira samo između zuba nego i u smjeru odstupanja. Na primjer, prvi pretkutnjaci mogu biti veći na lijevoj nego na desnoj strani, dok očnjaci mogu biti veći na desnoj nego na lijevoj strani (1, 2). Postojanje usmjerene dentalne asimetrije (DA) utvrđeno je i kod nekih pretpovijesnih populacija. Prvi gornji desni molar bio je veći od lijevoga, dok su gornji središnji i lateralni sjekutići i donji očnjaci bili veći na lijevoj nego desnoj strani. Donji prvi molar bio je veći na lijevoj nego desnoj strani (169). Harris (170) je mišljenja da stupanj DA može biti povezan s razinom razvojnog stresa u populaciji i može rezultirati zbog razlika u vremenu razvoja među antimerama. Sharma i sur. (171) spekuliraju da okolinski i genetski stres može dovesti do unilateralnog ubrzanja mitotičke aktivnosti stanica caklinskog organa i pojave usmjerene asimetrije.

Fluktuirajuća asimetrija (FA) je oblik **dentalne asimetrije** koja je čest predmet proučavanja u čovjeka. Istraživanja su pokazala da FA varira u veličini između pretpovijesnih i povijesnih humanih populacija (62, 172) između zubnih lukova, i unutar razvojnih polja zuba (62).

Postojanje **usmjerene dentalne asimetrije** (**DA**) mliječnih i trajnih zuba također je utvrđeno kod različitih humanih populacija. U brojnim istraživanjima to se obilježje previđa

ili se pripisuje pogrešci mjerenja. Fenomen DA varira u pogledu veličine i smjera, ovisno o vrsti zuba. Stupanj DA zuba može biti ovisan o okolinskom i genetskom stresu (170, 171). Tako se, na primjer, ističe da DA može biti i indikator razvojne nestabilnosti, odnosno indikator djelovanja genetskog i/ili okolinskog stresa (170, 45). Ipak i dalje ostaje otvorenim pitanje etiologije i značenja DA pa stoga i potreba njenog daljnjeg istraživanja (170, 45).

Za razliku od DA, fluktuirajuća asimetrija znači male i slučajne razlike između antimernih parova. Analiza molekularnih i histoloških zbivanja tijekom razvoja humane denticije predstavlja podlogu za razumijevanje asimetrije krune zuba.

1.5.1.1. Razvoj zuba i uloga pojedinačnih gena

Nalazi asimetrije zuba često se tumače teorijom morfogenetskih polja Butlera i Dahlberga pa se promatraju razlike u veličini asimetrije u određenom „razvojnom polju“ zuba; sjekutića, očnjaka, pretkutnjaka i kutnjaka (173, 174). Osborn (175) je nastojao objasniti varijacije u morfologiji i veličini pojedinih skupina zuba pomoću **teorije klonova**. Po toj teoriji svi se zubi razvijaju iz tri različite populacije (klona) mezenhimnih stanica. Ti su klonovi povezani sa specifičnim skupinama zuba; 1. prednji klon obuhvaća sjekutiće; 2) klon očnjaka odnosi se na mliječne i trajne očnjake i 3) posteriorni (distalni) klon obuhvaća pretkutnjake i kutnjake. Po toj teoriji najviši stupanj asimetrije na okolinski stres pokazuju najmezijalniji (prvi pretkutnjaci) i najdistalniji zubi (zadnji kutnjaci). Najdistalniji dijelovi zubnih polja posebno su osjetljivi na okolinski stres. Zahvaćenost stabilnijih zuba jačom asimetrijom (donji očnjaci i gornji prvi kutnjaci) ukazuju na jaki okolinski stres koji je djelovao na te zube tijekom razvoja. Jače izražena asimetrija više distalnih zuba u morfogenetskom polju konzistentna je s teorijom razvojnih polja i klonova (173, 175).

Sve do nedavno nije bilo poznato na koji način nastaju različiti oblici zuba. Predložene su različite teorije kojima se nastojalo razjasniti kako dolazi do razvoja četiri razreda različitih zuba. Tako je **Dahlberg** prilagodio **Butlerovu** teoriju polja humanoj denticiji po kojoj zubi smješteni distalnije imaju manju koncentraciju kemijskih morfogena od mezijalnih zuba što dovodi do gubitka precizne kontrole razvoja (113, 168). Po **teoriji polja** distalni zubi pokazuju veće varijacije u veličini, obliku i morfologiji kvržica što su potvrdila brojna kasnija istraživanja (49, 62).

Istraživanje koje su proveli Morita i sur (176) je pokazalo da su lokacija i veličina zubnih kvržica koje se kasnije formiraju znatno varijabilnije od onih koje nastaju ranije. Vremenski čimbenici tijekom odontogeneze, kao što su redoslijed pojave kvržica i trajanje od početka mineralizacije do završetka formiranja zubne krune, vjerojatno su odgovorni za varijabilitet u obliku i veličini zubnih kruna. Veća varijabilnost kruna zuba koji se formiraju kroz duže vrijeme nastaje kao posljedica duže izloženosti većem utjecaju kumulativnih perturbacija. Uz veće promjene u veličini zuba mogu nastati i promjene u okolnim tkivima, uključujući i čeljusnu kost (176). Istraživanja su pokazala da oblik zuba određuje interakcija signalnih molekula i homeobox čimbenika koji se nalaze u mezenhimskom i epitelnom tkivu mandibule i maksile u razvoju (113, 168).

Opće je poznat utjecaj veličine zuba na harmoničan razvoj okluzije kao i na odstupanja od takvog razvoja. Međutim, bez sagledavanja utjecaja pojedinačnih gena na razvoj zuba i skeleta čeljusti, odnosno bez razumijevanja važnosti njihove interakcije, nije moguće razumjeti kompleksne procese rasta i razvoja u pojavi malokluzija. Na to upućuje i važna spoznaja da često jedni te isti geni istodobno djeluju na razvoj i oblik pojedinih zuba kao i na razvoj koštanih struktura čeljusti u cijelosti ili u nekom njenom segmentu. Zbog toga ćemo ovdje sažeto razmotriti najvažnije genetske odrednice razvoja zuba i čeljusti.

Postoje opravdani razlozi zašto razvoj i odstupanja od harmoničnog razvoja zuba i skeleta obiju čeljusti valja promatrati zajedno. Utvrđeno je da brojni specifični geni, koji kontroliraju razvoj zuba, sudjeluju i u skeletnoj morfogenezi čeljusti. To je razlog što prekid u razvoju zuba također zahvaća i skeletni razvoj čeljusti (113).

Mutacije pojedinih gena istodobno pogađaju razvoj zuba i skeleta čeljusti. U nekim slučajevima genske mutacije zahvaćaju samo čeljusni skelet, ali ne i razvoj zuba. Tako, na primjer, mutacija *Pitx1* homeobox gena dovodi do vrlo skraćene mandibule kod miša, ali svi zubi imaju normalan oblik (113). Geni *Lef1* i *Pax9* koji se očituju u ranom razvoju zuba sisavaca imaju mali utjecaj na razvoj čeljusti. Kod mutacije *Pax9* dolazi do zastoja u razvoju svih zuba u stadiju pupoljka, ali se čeljusti razvijaju gotovo normalno osim mandibularnog koronoidnog nastavka i alveolarnih nastavaka obiju čeljusti koji su hipoplastični. Mutacije

Lef1 gena dovode do fenotipa s prekidom razvoja zuba u stadiju pupoljka. To pokazuje da isti geni potrebni za rani razvoj zuba nisu uključeni u razvoj čeljusti.

Utvrđeno je da različiti genetski mehanizmi kontroliraju morfogenezu gornje i donje čeljusti. Tako su, na primjer, geni *Dlx5* i *Dlx6***,** nužni za normalnu skeletnu morfogenezu donje čeljusti, odgovorni i za morfogenezu zuba u toj čeljusti. Morfogeneza zuba u čeljusti uključuje brojne gene koji kontroliraju skeletnu morfogenezu (113).

Homeobox geni *Lhx6* i *Lhx7* i *Gsc* (*Goosecoid*) spadaju u kategoriju esencijalnih odontogenih gena. Oni su također važni i za razvoj čeljusne kosti, ali pri tom djeluju indirektno kroz aktivaciju ekspresije Gsc gena. Razvoj maksilarnih molara zahtjeva ne samo prisutnost *Barx1*, *Dlx1* i *Dlx2* gena, nego i odsutnost *Msx1* i *Alx* gena koji reguliraju razvoj inciziva. Mutacije u oba gena *Dlx1* i *Dlx2* dovode do izostanka razvoja maksilarnih molara i defekata u proksimalnom dijelu skeleta čeljusti, ali svi drugi zubi su normalni. *Msx1* mutacije uzrokuju defekte u tkivima distalnog dijela čeljusti. Poznato je da geni odgovorni za morfogenezu molara reguliraju i razvoj proksimalnog dijela čeljusti, a geni odgovorni za morfogenezu sjekutića, reguliraju i razvoj distalnog dijela čeljusti. To pokazuje da su za morfogenezu čeljusti i razvoj zuba odgovorni identični geni (113). Zbog toga se može očekivati da će asimetrija distalnog dijela čeljusti pokazivati slična obilježja s onima zuba prednjeg segmenta, dok će asimetrija proksimalnog dijela zubnih lukova pokazivati slična obilježja asimetrije molara.

Nakatomi i suradnici (177) su pokazali da je cilijarni protein *Evc* važan za signalizirajuće djelovanje *Shh* (*Sonic hedgehog*) gena i razvoj prvih molara. Kod nedostatka *Evc*-a u miša dolazi do gubitka signaliziranja Shh-a i prekida u buko-lingvalnoj osovini razvoja prvog molara. To rezultira mikrodoncijom molara i prekidom u njegovoj segmentaciji i simetriji.

Za razvoj ostalih zuba, očnjaka i premolara, čini se da je odgovorno preklapanje područja djelovanja homeobox gena. Tako, na primjer, mezenhimske stanice u kojima dolazi do ekspresije gena *Msx1*, *Dlx1* i *Dlx2* mogu odgovarati području razvoja očnjaka i premolara. Smatra se da stanice koje tvore maksilarni nastavak imaju različito podrijetlo od stanica koje tvore mandibularni nastavak.

Zbog toga selektivne promjene denticije mogu biti genetski povezane s drugim promjenama lica i lubanje. Na primjer, veličine distalnih zuba značajno variraju u sisavaca. To ukazuje na važnost paralelnog promatranja promjena u denticiji i u oblikovanju čeljusti, a što se u brojnim studijama previđa i ne uzima u obzir. To ujedno govori da razvoj okluzije ne ovisi samo o veličini zuba, već je za to važna uloga gena koji reguliraju veličinu zuba, ali i razvoj kraniofacijalnog skeleta u cjelini (113).

1.5.1.2. Dosadašnja istraživanja asimetrije zuba

Prema Garnu i suradnicima (178), "Klinički, simetrija znači ravnotežu, a značajna asimetrija znači disbalans ili neravnotežu." Kod ortodontskih pacijenata, netko tko je uravnotežen (više simetričan) ima veći izgled za dobru okluziju. Po istraživanju Sprowlsa i suradnika (17) pacijenti koji pokazuju tendenciju povećanja fluktuirajuće asimetrije pokazuju i sklonost većoj kompresiji maksilarnih prednjih zuba. Budući da asimetrija može biti značajan čimbenik koji doprinosi pojavi malokluzije, istraživanje Garna i suradnika (178) te Sprowlsa i suradnika (17) imaju nekoliko kliničkih implikacija. Zubi u jednom morfološkom razredu pokazuju tendenciju iste usmjerene asimetrije, tj. ako je prvi maksilarni premolar veći na desnoj strani i drugi maksilarni premolar pokazivat će tendenciju veće desne dimenzije. Za molare se ne očekuje da će biti veći na istoj strani, odnosno desno. Nadalje asimetrija pokazuje tendenciju većih vrijednosti za distalnije zube u svakom morfološkom razredu (111).

Zapažene su značajne varijacije u stupnju asimetrije ovisno o spolu, čeljusti, vrsti dimenzija i zuba. Žene pokazuju proporcionalno više asimetrije od muškaraca **(**172). To je upravo suprotno od teze Garna i suradnika (179) po kojoj parni X kromosom osigurava veću razvojnu stabilnost. Maksilarni zubi su pokazivali viši stupanj asimetričnosti od mandibularnih. Meziodistalni promjeri zuba su više asimetrični, manje kanalizirani od bukolingvalnih, a u maksili su više asimetrični od zuba u mandibuli. Obrazac asimetrije tijesno se podudara s morfogenetskim položajem unutar svakog razvojnog polja zuba. To ukazuje da bilateralnost pruža još jednu mjeru za otkrivanje temeljnih genetskih i ontogenetskih obrazaca u denticiji **(**172).

Genetske studije. Brojna **genetska istraživanja dentalne asimetrije** proučavala su razvojnu nestabilnost i rezultirajuću asimetriju u smislu smanjene genetske kontrole razvojnih

procesa. Istraživanja kod osoba s povećanim rizikom za bolest zbog kongenitalnih abnormalnosti također pokazuju povećanu razinu FA različitih struktura. Kromosomske aberacije i poligeno uvjetovane anomalije poput Downovog sindroma, obiteljskih rascjepa usne i nepca i shizofrenije, pokazuju povećanu razinu FA u usporedbi sa zdravim osobama (54). To pokazuje da postoji povezanost između genetskog poremećaja razvojne homeostaze i fluktuirajuće asimetrije u čovjeka.

Povećana homozigotnost, mjerena brojem lokusa, može također biti povezana sa smanjenom fenotipskom varijabilnosti i **povećanom razinom asimetrije** (54). Za razliku od toga, istraživanja inbridinga (engl. „inbreeding“) dala su suprotan rezultat. Livshits i Kobyliansky (54) su istraživali aditivne i neaditivne roditeljske genetske utjecaje i zaključili da niti jedan značajnije ne doprinosi FA pojedinačnih svojstava. Autori ističu da FA pojedinačnih svojstava dobiva većinu svoje varijabilnosti od okolinskih utjecaja, te da prosječnu FA mogu potencijalno kontrolirati neki genetski mehanizmi. Tako neke genetske komponente mogu neku osobu učiniti osjetljivom na nastanak asimetrije različitih struktura, vanjski čimbenici utječu na stupanj na koji će se manifestirati svaka strukturna asimetrija (54).

Djelovanje stresa i asimetrija zuba i zubnih lukova. Za razumijevanje nastanka asimetrije potrebno je analizirati i razne oblike **stresa** kao uzročnog čimbenika u njenom nastanku. Riječ „stres“ znači reakciju simpatičkog živčanog sustava i adrenalne medule laboratorijskih životinja na različite uvjete kao što su nedostatak kisika, hladnoća, povišena temperatura, gladovanje, gubitak krvi i dr. Dokazano je da navedeni **stresori** dovode do asimetrogenog djelovanja na zube i ekstremitete eksperimentalnih životinja (180). Populacijske studije su pokazale da su primarni čimbenici koji dovode do razvojnog šuma vanjski; u obliku okolinskih stresora (33, 35). Različiti stresori dovode do povećane razine FA zuba i zubnih lukova. Zbog toga je u brojnim studijama utvrđena vrijednost FA kao indirektne mjere utjecaja okolinskih stresora na populaciju.

Bailit i suradnici (181) bili su prvi koji su testirali očekivanu pozitivnu korelaciju između asimetrije i stresa u humanoj populaciji. Oni su uspoređivali promjere kruna zuba djece iz različitih populacija. Zapažen je obrazac FA kod distalnih zuba trajne denticije koja je veća nego kod prednjih zuba (182). Zubi koji pokazuju veću varijabilnost u veličinama kruna imaju tendenciju pokazivanja veće FA (62). To se može djelomično objasniti dužinom

vremena kroz koje zubi prolaze tijekom odontogeneze (170, 176). Zubi koji se duže razvijaju i zadržavaju se u mekom tkivu više su osjetljivi na okolinske poremećaje. Premda i mliječni zubi pokazuju određenu asimetriju, prednji zubi pokazuju najviši stupanj varijabilnosti (176).

Spolni dimorfizam i dentalna asimetrija. Garn i suradnici (178, 179) su izradili klasični model spolnog dimorfizma za dentalnu asimetriju koji sugerira da parni X kromosomi osiguravaju veću dimenzijsku kontrolu tijekom ontogeneze. Zbog toga su žene više otporne na odstupanja od normale. Niz istraživanja ne slaže se s tim predviđanjima i ističu da ne postoje dokazi o spolnom dimorfizmu i veličini asimetrije. Osim toga, većina istraživača zastupa mišljenje da heterozigotnost doprinosi većoj stabilnosti na djelovanje stresa i osigurava viši stupanj simetrije (58, 62, 121, 181). Na taj način, dentalna asimetrija u muškaraca i žena, posebice FA, može se povećati zbog povećanja razvojnog šuma, smanjene razvojne stabilnosti ili kombinacije jednog i drugog. Kad ekstremni okolinski uvjeti (npr. slaba prehrana, loši klimatski uvjeti, djelovanje toksina, bolesti i dr.) prelaze kapacitete otpora organizma narušavanju razvojne homeostaze, nastaje asimetrija različitog stupnja. Zbog toga analiza asimetrije može potencijalno rasvijetliti i socijalno-okolinske uvjete u kojima neka zajednica obitava.

1.5.2. Asimetrija zubnih lukova

Veličinu i oblik zubnih lukova uglavnom određuje položaj zuba, ali zubni lukovi imaju svoju veličinu i kod djelomičnog urođenog nedostatka zuba ili postnatalnog gubitka. Čini se da postoji međusobna uloga zuba i potporne kosti u određivanju veličine i oblika zubnih lukova.

Asimetrija zubnog luka je uobičajen nalaz u zdrave djece, kod različitih kongenitalnih malformacija, sisanja prsta, ekstrakcija zuba, aproksimalnog karijesa i drugih vanjskih čimbenika koji mogu povećati asimetriju (111). Zapaženo je da tijekom mješovite denticije okolinski čimbenici mogu znatnije utjecati na izraženost asimetrije jer su rast i razvoj ubrzani nakon relativno stabilnog razdoblja mliječne denticije (183, 184).

Zubni lukovi pokazuju postojanje značajne usmjerene asimetrije. Transverzalne asimetrije nadmašuju sagitalne asimetrije u pogledu veličine i prevalencije. Velik broj djece u mješovitoj denticiji pokazuje asimetrije unutar zubnog luka koje su jače i zastupljenije u transverzalnoj ravnini nego u anteroposteriornoj. Statistički značajna transverzalna asimetrija utvrđena je u području mandibularnih očnjaka (183). Istraživanje dimenzija zubnog luka u djece s normalnom okluzijom, u dobi od 9 do 12 godina je pokazalo da se dužina zubnog luka u prednjem segmentu značajno mijenja. Zapaženo je njeno značajno povećanje u dobi od 10-12 godina. Muški ispitanici imali su značajno veću dužinu maksilarnog luka od ženskih. U širini zubnog luka nisu zapažene značajne razlike tijekom razdoblja od 9 do 12 godina (185).

DeKock (186) je istraživao dužinu i širinu zubnog luka u ispitanika u dobi od 12. godine do odrasle dobi (17. i 23. godine). Utvrđeno je smanjivanje dužine zubnog luka koje je bilo veće između 12. i 15. godine nego kasnije. Do 26. godine utvrđeno je smanjenje dužine zubnog luka za oko 10% od početne veličine. Širina zubnih lukova nije se značajno mijenjala tijekom razdoblja od 12. do 26. godine. U muškaraca je utvrđeno malo značajno povećanje širine zubnog luka u dobi od 12. do 15. godine.

Cassidy i suradnici (18) su istraživali oblik i veličinu mandibularnog i maksilarnog zubnog luka u 155 braće i sestara. Utvrdili su da zubni luk pokazuje značajne varijacije u svom obliku te da je veličina zubnog luka značajno veća u muškaraca nego u žena. Dimenzije su pokazivale vrijednosti 3-5% veće kod muškaraca. Također je utvrđeno da veličina zubnog luka ima umjerenu genetsku komponentu (oko 50%) premda ta procjena može sadržavati i zajedničke okolinske utjecaje. Većina mjera zubnih lukova upućivala je na značajnu asimetriju, uz prevladavanje veće lijeve strane zubnog luka. Procjenjene vrijednosti nasljednosti su bile manje od prosječnih, sa središnjom vrijednosti 39%. To ukazuje da je varijabilnost oblika zubnog luka stečena djelovanjem vanjskih čimbenika. Oblik zubnog luka, procijenjen kao omjer dužine i širine, također je imao umjerenu nasljednu komponentu, što ukazuje na relativno nezavisne faktore rasta dužine i širine zubnog luka. Najviša procjena nasljednosti dobivena je za transverzalne širine luka (kao skupina), a iznosila je oko 60%. U svemu se može reći da su veličina i oblik zubnih lukova više pod utjecajem okolinskih nego nasljednih čimbenika. Ti nalazi ukazuju na potrebu veće pozornosti boljem razumijevanju vanjskih čimbenika koji mogu utjecati na oblik i veličinu zubnog luka tijekom razvoja.

Cassidy i suradnici (18) su utvrdili da zubni lukovi pokazaju sustavnu asimetriju s općenito većom lijevom od desne strane. Utvrđena je samo slaba nasljedna komponenta za usmjerenu asimetriju i gotovo nikakva za fluktuirajuću asimetriju. Gotovo sve mjere lijeve strane zubnih lukova bile su blago, ali sustavno veće od desnih (sve lijeve minus desne srednje vrijednosti bile su pozitivne).

Harris i Smith (187) su proveli opsežnu obiteljsku studiju nekih parametara okluzije te širine i dužine zubnog luka. Rezultati su pokazali da se varijacije u položaju zuba u smislu zbijenosti, rotacija i okluzalnih odnosa gotovo u cijelosti mogu pripisati negenetskim uzrocima. Također su utvrdili da su okluzijski odnosi slični među braćom i sestrama, ali ne zbog genetskih razloga već smatraju da je to posljedica zajedničkog obiteljskog okoliša. Smatraju da postoje dva glavna čimbenika odgovorna za sličnosti unutar obitelji. To su zajednički geni koje dijele i zajednički okolinski uvjeti. Genetske varijacije imale su glavni utjecaj na svojstva kao što su širina i dužina zubnog luka, a okolinski čimbenici na prijeklop, pregriz, odnos molara, zbijenost i rotacije zuba.

Uysal i suradnici (188) su proveli istraživanje dentoalveolarne asimetrije širine zubnih lukova unutar i između čeljusti između 150 ispitanika s normalnom okluzijom, 146 s malokluzijom klase II/1. Mjerenje širine maksilarnih i mandibularnih zubnih lukova provedeno je na gipsanim modelima. Nisu utvrdili značajne razlike u asimetriji varijabli unutar i između zubnih lukova niti za jednu od tri ispitivane skupine. Sve su varijable bile veće na desnoj strani ispitanika s normalnom okluzijom. Kod malokluzije klase II/1 veličine zuba i širine zubnih lukova bile su veće na lijevoj strani. Međutim, niti jedna razlika za te mjere nije bila statistički značajna. Utvrdili su značajnu razliku u ukupnoj širini maksilarnog i mandibularnog zubnog luka među ispitivanim skupinama.

Analizom zubnih lukova kod pacijenata s malokluzijom klase II/1, klase II/2 i klase III Scanavini i suradnici (189) su utvrdili postojanje veće asimetrije zubnih lukova u mandibuli nego u maksili u sve tri skupine pacijenata. Dokazano je da na asimetriju zubnih lukova utječu nasljeđe i okolinski čimbenici (111).

Harris i Bodford (4) su analizirali usmjerenu asimetriju položaja zuba u zubnom luku (spojnice pojedinih zuba s kontaktnom točkom središnjih sjekutića) u 211 pacijenata s malokluzijom klase I, II i III. Nisu zapazili značajnije razlike između pojedinih klasa malokluzije pa su podatke analizirali zajedno. Utvrdili su veće vrijednosti dimenzija zubnih

lukova na lijevoj strani u obje čeljusti. Nisu našli značajne razlike po spolu. Najveće razlike u asimetriji utvrđene su za ispitanike s malokluzijom klase II, posebice u prednjem segmentu. Zapazili su da je asimetrija veća kod jače klase II, te da postoji značajna povezanost između odnosa bukalnog segmenta kod klase II i usmjerene asimetrije. Mišljenja su da bi veće dimenzije na lijevoj strani zubnog luka nego na desnoj mogle biti uvjetovanje hemisfernim razlikama i lateralizacijom središnjeg živčanog sustava. Sanders i suradnici (190) su utvrdili asimetričnost mandibule koja je bila kraća i postavljena posteriorno kod anomalije jednostrane klase II. Ujedno su utvrdili i smanjenje dužine maksilarnog zubnog luka.

Schaefer i suradnici (45) su istraživali asimetriju zubnih lukova na relativno izoliranom uzorku otoka Hvara i uspoređivali je s nalazima za otvorenu opću populaciju Zagreba. Oni su utvrdili da se značajna usmjerena asimetrija može pojavljivati zajedno s fluktuirajućom asimetrijom u uvjetima izloženosti visokom stresu. Zbog toga su predložili da bi i sama DA mogla biti potencijalni indikator razvojne nestabilnosti. Schaefer i suradnici su uspoređivali FA zubnih lukova relativno izolirane skupine ispitanika s otoka Hvara, gdje je inbreeding (ženidba među srodnicima) relativno čest (45). Komparativnu skupinu činila su djeca grada Zagreba kao predstavnici otvorene i heterozigotne populacije. U uzorku ispitanika Hvara utvrđena je visoko značajna usmjerena asimetrija u usporedbi s uzorkom Zagreba koji nije pokazivao značajnu DA. Od ukupnih varijacija čeljusti u uzorku Zagreba, suma kvadrata za DA iznosila je 5% u gornjem zubnom luku i oko 2% u donjem zubnom luku, ali se desne i lijeve strane nisu značajno razlikovale. Uzorak otoka Hvara pokazivao je složeniju sliku. Utvrđena je značajna DA za oba zubna luka, ali u suprotnim smjerovima. Otklon od simetrije u maksili bio je prema desnoj, a u mandibuli prema lijevoj strani. DA je u gornjoj čeljusti objašnjavala oko 5% ukupne varijance, a u donjoj čeljusti 12%. U otvorenoj populaciji Zagreba značajna DA nađena je samo u donjoj čeljusti, ali ne i u gornjoj. U zatvorenom uzorku s inbreedingom otoka Hvara utvrđena je značajna DA u oba zubna luka. Uzorak s visokim inbreedingom pokazivao je osjetno višu FA u odnosu na više heterozigotan uzorak grada Zagreba. Schaefer i suradnici (45) su zaključili da i DA može biti indikator stresa te da je gornja čeljust otpornija na djelovanje stresa od donje (45).

1.5.3. Dentalni nesrazmjer i uloga asimetrije (Boltonovi omjeri)

Uzroci malokluzija u djece nisu posve jasni. Smatra se da tome pridonose veličine zuba kao mogući čimbenik, odnosno nesrazmjer između veličine kruna zuba i veličine zubnog luka. Povećane dimenzije zuba mogu se opisati u općem smislu kao **apsolutne veličine** ili u relativnom smislu kao proporcije između pojedinih vrsta zuba. Postoje različiti aspekti odnosa veličine zuba i malokluzije. Veličina zuba sama po sebi ne predstavlja čimbenik rizika za nastanak malokluzije već to može biti relativna veličina zuba. Neki istraživači smatraju da je samo meziodistalni promjer krune zuba klinički relevantan za nastanak malokluzija. Zubi disproporcijskih meziodistalnih dimenzija neće imati dobar međusobni odnos (okluziju) i dovest će do diskrepancije veličine zuba i zubnog luka. Bolton se 1958. prvi dublje pozabavio tim problemom (11). On je ukazao na to da kod dobre okluzije postoje zubi s dobrim proporcijama.

Bolton je predložio dva omjera zuba: **ukupan omjer** koji obuhvaća 12 zuba od prvih molara do prvih molara („veliki Bolton“) i **prednji omjer** koji obuhvaća šest zuba od očnjaka do očnjaka („mali Bolton“). Kod ukupnog omjera Bolton je zbrojio meziodistalne širine 12 mandibularnih zuba i podijelio ih sa sumom 12 maksilarnih zuba. Za prednji omjer („mali Bolton“) zbrojio je veličine samo šest prednjih zuba. Njegove srednje vrijednosti omjera bile su 91,3% (sd = 0,26) za ukupan omjer i 77,2% (sd = 0,22) za prednji omjer (11).

Crosby i Alexander (191) su analizirali Boltonov omjer u 109 pacijenata s malokluzijom klase I i klase II koji su bili ortodontski liječeni. Nisu utvrdili diskrepancije u veličini zuba niti u jednoj skupini pacijenata s malokluzijom. Zbog toga oni predlažu da se Boltonova analiza veličine zuba provodi prije liječenja.

Sperry i suradnici (192) su primjenili Boltonovu analizu u testiranju frekvencije i veličine viška zubne strukture kod mandibularnog prognatizma. Proveli su istraživanje kod 78 ispitanika s malokluzijom klase III po Angleu s različitim stupnjevima izraženosti. Dvije kontrolne skupine obuhvaćale su 26 pacijenata s klasom I po Angleu i 26 s malokluzijom klase II po Angleu. Oni su izračunali ukupan i prednji Boltonov omjer na gipsanim modelima. Pacijenti s klasom III po Angleu imali su višu frekvenciju i veći iznos viška veličine zuba u mandibuli u ukupnom Boltonu, ali ne i po samo prednjem omjeru u usporedbi

s ostalim vrstama malokluzije. Zaključili su da analiza veličine zuba treba biti uključena u dijagnostički postupak kod mandibularnog prognatizma.

Basaran i suradnici (193) ispitivali su povezanost diskrepancije veličine zuba kod skupina ispitanika s različitim vrstama malokluzija kod turskih adolescenata (dob 13 do 19 godina). Ukupni i prednji Boltonovi omjeri izračunati su iz mjera dobivenih na gipsanim modelima. Nije utvrđen spolni dimorfizam za ukupne i prednje Boltonove omjere među različitim malokluzijskim skupinama. Nisu utvrđene niti značajne razlike među podskupinama klase II pa su u konačnoj analizi promatrani ispitanici s klasom I, klasom II i klasom III malokluzije. Oni kao i Akyalçin i suradnici (194) nisu našli značajne razlike u omjerima među skupinama. Zaključili su da diskrepancije zubnih veličina nisu ovisne o vrstama malokluzija po Angleu.

U dječaka s klasom III malokluzije utvrđeni su značajno veći zubi nego u djevojčica s tom malokluzijom (195). Nađene su značajne razlike u veličini zuba desne i lijeve strane čeljusti i postojanje asimetrije. Međutim, nisu zapažene značajne razlike u prednjem i ukupnom Boltonovom omjeru između skupina s različitim malokluzijama. Ispitanici s klasom II/1 pokazivali su najuži maksilarni zubni luk s najmanjom širinom luka, dok je mandibularna interkanina širina bila značajno veća kod malokluzije klase III u usporedbi s klasom II. Dužina maksilarnog zubnog luka bila je značajno veća kod klase II/1 nego kod klase II/2. Mandibularni zubni luk kod klase III bio je značajno duži nego kod klase II (195).

Analiza Boltonovih omjera kod 240 ortodontskih pacijenata s različitim malokluzijama (klasa I, klasa II i klasa III) također nije pokazala postojanje značajnih razlika u Boltonovim omjerima između pojedinih skupina s malokluzijom (196). Ni analiza apsolutnih zubnih veličina što su je proveli Laino i suradnici (197) nije dala drukčije rezultate. Oni su analizirali meziodistalne veličine zuba i provedenom diskriminacijskom analizom nisu zapazili značajne povezanosti između veličine zuba i pojedinih tipova malokluzija.

Istraživanje zubnih diskrepancija u japanskoj populaciji pacijenata s malokluzijama klase I, II i III nije pokazalo postojanje spolnih razlika u Boltonovim omjerima među skupinama. Nisu utvrđene značajne razlike za prednji i ukupan omjer ni među različitim skupinama malokluzija (198). Takve su nalaze u svojim istraživanjima dobili i neki drugi istraživači (188, 194, 195).

Al-Gunaid i suradnici (199) su proveli analizu Boltonovih omjera na uzorku od 176 pacijenata s malokluzijom klase I, klase II i klase III prije ortodontskog liječenja. Rezultati su pokazali da ne postoje značajne razlike za Boltonove omjere između skupina pacijenata s pojedinim klasama malokluzije.

Prasanna i suradnici (200) su proveli Boltonovu analizu na 180 pacijenata, dobi od 12 do 20 godina, s malokluzijom klase I, klase II/1 i klase III prije ortodontskog liječenja i nisu utvrdili značajne razlike niti za jednu vrstu malokluzije osim prednjeg omjera kod klase III. Prednji Boltonov omjer za klasu III bio je značajno veći od omjera pacijenata s klasom I i klasom II. Za ukupan Boltonov omjer nisu nađene značajne razlike između pojedinih klasa malokluzije.

2. SVRHA ISTRAŽIVANJA

2. SVRHA ISTRAŽIVANJA

Fenotip neke osobe nastaje kao rezultat interakcije genotipa s okolišem. To se odnosi i na većinu kraniometrijskih i odontometrijskih varijabli koje su uglavnom multifaktorski determinirana svojstva. Genetsku informaciju za konačno formiranje morfoloških svojstava modificiraju različiti okolinski čimbenici ili stresori koji utječu na konačan fenotip organizma u razvoju. Okolinski stres povećava varijabilnost kvantitativnih i morfoloških obilježja zbog dva razloga: razine stresa kojoj je neka osoba izložena i razine genetske osjetljivosti određenih varijabli na stres. Vrijednosti Boltonovih omjera ekstenzivno su proučavane kod različitih vrsta malokluzija i u različitim populacijskim skupinama, ali nije istraživana njihova povezanost sa stupnjem asimetrije dentalnih dimenzija i veličina zubnih lukova.

Učinak većeg broja stresnih čimbenika na jedinke u razvoju koji djeluju prenatalno ili postnatalno je sinergičan. Ipak, pojedine skeletne i dentalne varijable mogu pokazivati različit stupanj osjetljivosti na djelovanje stresnih čimbenika. Zbog toga će ovo istraživanje obuhvaćati veći broj dentalnih i dentoalveolarnih varijabli kako bi se dobio što bolji uvid u eventualne razlike u njihovoj osjetljivosti na djelovanje stresnih čimbenika kod različitih tipova malokluzija.

Ciljevi ovoga istraživanja biti će:

- Utvrditi prirodu i veličinu bilateralne dentoalveolarne asimetrije kod pacijenata s malokluzijama klase I, II i III,
- Istražiti postoje li značajne razlike u stupnju fluktuirajuće asimetrije veličina zuba i dimenzija zubnih lukova kod različitih tipova malokluzija
- Identificirati varijable s najvišim stupnjem usmjerene asimetrije, odnosno varijable koje pokazuju najveća odstupanja od simetrije tijekom razvoja
- Utvrditi da li su smjer i veličina usmjerene asimetrije (DA) različiti u pojedinim skeletnim jedinicama, te da li je ona različita za maksilu i mandibulu kod različitih klasa malokluzije;
- Utvrditi da li postoji tzv. križna usmjerena asimetrija za gornju i donju čeljust kod različitih klasa malokluzije;

- Utvrditi da li vrijednosti Boltonovih dentalnih nesrazmjera pokazuju povezanost s fluktuirajućom asimetrijom dimenzija zuba i zubnih lukova kod različitih tipova malokluzija.

Ovo istraživanje polazi od slijedećih hipoteza:

- Postoji značajna povezanost nesrazmjera zubnih veličina (Boltonovih omjera) i stupnja izraženosti fluktuirajuće asimetrije zuba i veličine zubnih lukova.
- Povećana ukupna FA ukazuje na veću razvojnu nestabilnost i značajno se razlikuje kod pojedinih vrsta malokluzija.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Ispitanici i kriteriji odabira

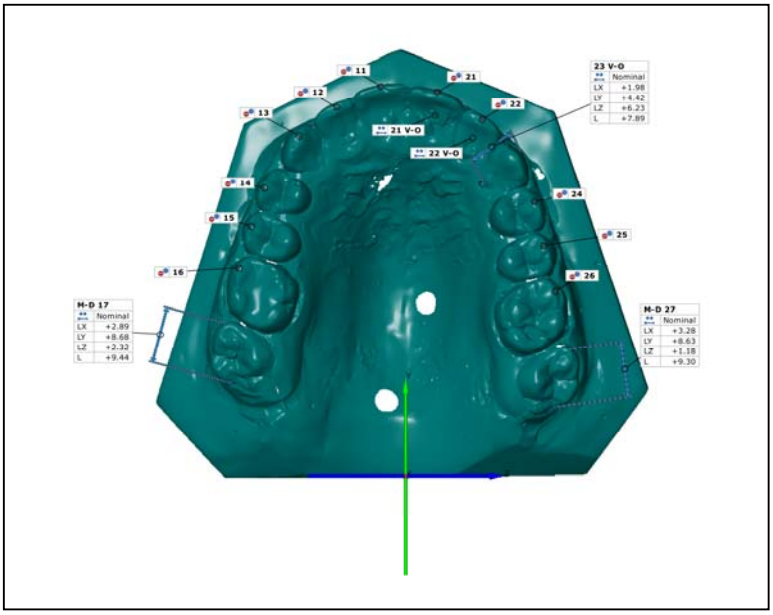
Istraživanje dimenzija zuba i zubnih lukova provedeno je na gipsanim modelima obiju čeljusti 131 pacijenta Zavoda za ortodonciju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, koji se uzimaju za planiranje i praćenje ortodontskog liječenja. Analiza je provedena na modelima 131 pacijenta (39 s malokluzijom klase I, 57 s malokluzijom klase II i 35 s malokluzijom klase III po Angleu). Modeli su odabrani po slijedećim kriterijima:

1. da su anomalije klase I, II i III dentoalveolarnog tipa,
2. da postoji potpuna trajna denticija sa zubima normalnog oblika i veličine
3. da su zubi bez ispuna u području kontaktnih točaka, kvržica i incizalnih bridova.

3.2. Metode rada

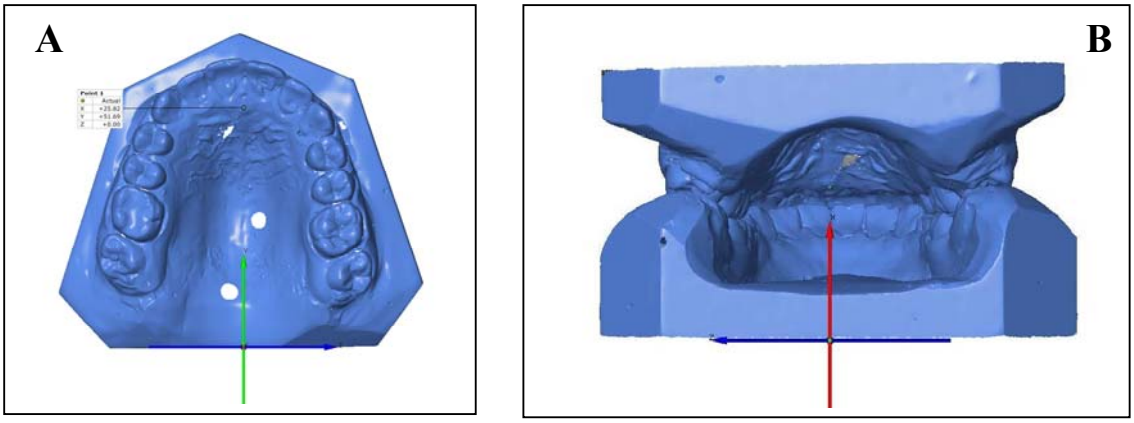
Mjerenja zubnih veličina i zubnih lukova provedeno je na 3D virtualnim dentalnim modelima skeniranim pomoću ATOS II SO (‘‘Small Objects’’) tehnologije za skeniranje (GOM mbH, Braunschweig, Germany) po metodi što ju je opisala Šlaj (201, 202). Pomoću softvera ATOS Viewer, verzija 6.0.2, označene su točke na modelima između kojih je provedeno mjerenje. Poziciju svake mjerne točke sustav je automatski definirao u 3D koordinatnom sustavu (x,y,z) (slika 11). Mjerne točke na 3D modelima digitalizirane su kao Kartezijeve koordinate, a linearne i angularne mjere izračunate su primjenom za tu svrhu pripremljenog programa. Dobivene koordinate eksportirane su u ASCII formatu i prebačene u Microsoft Office Excel 2007 i statistički obrađene. Sve dobivene varijable su razvrstane u dvije velike skupine: 1. mjere zubnih veličina i 2. mjere zubnih lukova.

Za mjerenje zubnih lukova (širina i dužina zubnog luka) u obje čeljusti označene su sredine zubnih lukova gornje i donje čeljusti. Središnja nepčana linija u gornjoj čeljusti definirana je kao spojnica točaka koje označavaju prednje rafe s foramen incizivusom, a pozadi stražnje rafe na razini drugih molara (slika 12 A).



Slika 11. 3D virtualni model gornje čeljusti s označenim koordinatama mjernih točaka za izračunavanje dentalnih dimenzija i dimenzija zubnog luka

Virtualni modeli su orijentirani u koordinatnom sustavu kojeg je sjecište na bazi donje stijenke donjeg modela, a x os je paralelna sa središnjom palatinalnom rafom i prolazi između središnjih donjih sjekutića. Središnja linija mandibularnog zubnog luka dobivena je kao projekcija središnje linije maksilarnog luka na mandibularni model koristeći prednju i stražnju referentnu točku. Modeli su stavljeni u okluziju a središnja palatinalna os s maksilarnog luka prenesena je na mandibularni luk kako bi se odredila središnja mandibularna linija (slika 12 B).



Slika 12. 3D virtualni model gornje čeljusti s označenom središnjom nepčanom linijom (A) i modeli obje čeljusti s oznakama za prijenos sredine zubnog luka na donju čeljust (B)

Opisi mjernih točaka i varijabli korištenih u ovom istraživanju prikazani su u tablici 1.

Tablica 1. Popis varijabli (riječnik podataka)

Šifra	Varijable	Kategorije	
		Kod	**Naziv**
Demografske varijable			
Spol	Spol ispitanika	1	Muški
		2	Ženski
Dob	Dob (godine)		
Klasa	Dentoalveolarna klasa	1	Klasa I
		2	Klasa II
		3	Klasa III
Pozicije mjernih točaka u referentnom sustavu			
x_{ij}	x koordinata (mm) *j*-tog zuba u *i*-tom kvadrantu; $i = 1, 2, 3, 4$; $j = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$		
y_{ij}	y koordinata (mm) *j*-tog zuba u *i*-tom kvadrantu; $i = 1, 2, 3, 4$; $j = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$		
x_{ij}	z koordinata (mm) *j*-tog zuba u *i*-tom kvadrantu; $i = 1, 2, 3, 4$; $j = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$		
Udaljenosti			
D_{ij-kj}	Udaljenost (mm) *j*-tog zuba u *i*-tog i *j*-tog kvadranta; $j = 1, 2, 3, 4, 5, 6,$ za $i = 1$ i $k = 2$ (gornji zubni luk), te $i = 3$ i $k = 4$ (donji zubni luk)		
Veličine zubnih kruna			
MD	Meziodistalni promjer krune zuba (mm):) *j*-tog zuba u *i*-tom kvadrantu; $i = 1, 2, 3, 4$; $j = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$		
VO	Vestibulo-oralni promjer krune zuba (mm):) *j*-tog zuba u *i*-tom kvadrantu; $i = 1, 2, 3, 4$; $j = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$		
Boltonovi omjeri			
BOL1	Prednji Boltonov omjer (zubi od 3 – 3); donji i gornji zubni luk		
BOL2	Ukupan Boltonov omjer (zubi 6 – 6); donji i gornji zubni luk		
Širine gornjeg zubnog luka (lijevo – L; desno – D)			
WU1	Širina zubnog luka u području lateralnih sjekutića		
WU2	Širina zubnog luka u području očnjaka		
WU3	Širina zubnog luka u području prvih pretkutnjaka		
WU4	Širina zubnog luka u području drugih pretkutnjaka		

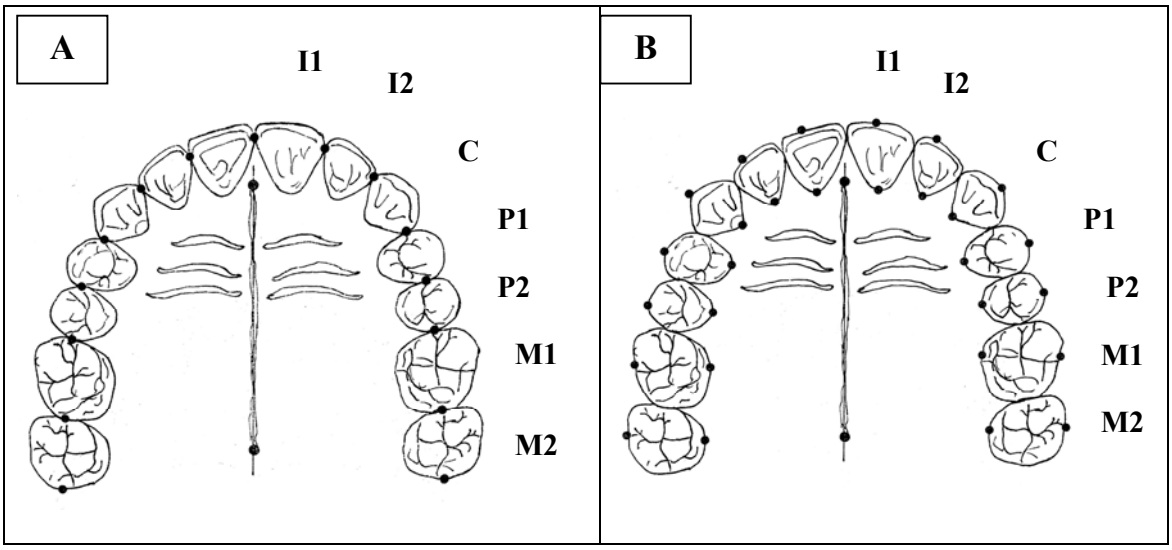
WU5	Širina zubnog luka u području prvih kutnjaka		
WU6	Širina zubnog luka u području drugih kutnjaka		
Širine donjeg zubnog luka (lijevo – L; desno – D)			
WL1	Širina zubnog luka u području lateralnih sjekutića		
WL2	Širina zubnog luka u području očnjaka		
WL3	Širina zubnog luka u području prvih pretkutnjaka		
WL4	Širina zubnog luka u području drugih pretkutnjaka		
WL5	Širina zubnog luka u području prvih kutnjaka		
WL6	Širina zubnog luka u području prvih kutnjaka		
Dužine donjeg zubnog luka (lijevo – L; desno – D)			
DU1	Dužina zubnog luka od središnjih sjekutića do očnjaka		
DU2	Dužina zubnog luka od očnjaka do drugog pretkutnjaka		
DU3	Dužina zubnog luka od prvog do drugog kutnjaka		
DU4	Dužina zubnog luka od očnjaka do drugog kutnjaka		
DU5	Dužina zubnog luka od središnjih sjekutića do drugog kutnjaka		
Dužine gornjeg zubnog luka (lijevo – L; desno – D)			
DL1	Dužina zubnog luka od središnjih sjekutića do očnjaka		
DL2	Dužina zubnog luka od očnjaka do drugog pretkutnjaka		
DL3	Dužina zubnog luka od prvog do drugog kutnjaka		
DL4	Dužina zubnog luka od očnjaka do drugog kutnjaka		
DL5	Dužina zubnog luka od središnjih sjekutića do drugog kutnjaka		
Položaj zuba u gornjem zubnom luku (spojnice od kontaktne točke središnjih sjekutića do zuba 2-7); lijevo –L; desno - D			
ChU1	Spojnica kontaktne točke središnjih sjekutića s distalnim kutom lateralnog sjekutića		
ChU2	Spojnica kontaktne točke središnjih sjekutića s vrhom kvržice očnjaka		
ChU3	Spojnica kontaktne točke središnjih sjekutića s vrhom bukalne kvržice prvog pretkutnjaka		
ChU4	Spojnica kontaktne točke središnjih sjekutića s vrhom bukalne kvržice drugog pretkutnjaka		
ChU5	Spojnica kontaktne točke središnjih sjekutića s vrhom meziobukalne kvržice prvog kutnjaka		
ChU6	Spojnica kontaktne točke središnjih sjekutića s vrhom meziobukalne kvržice drugog kutnjaka		

Položaj zuba u donjem zubnom luku (spojnice od kontaktne točke središnjih sjekutića do zuba 2-7); lijevo –L; desno - D			
ChL1	Spojnica kontaktne točke središnjih sjekutića s distalnim kutom lateralnog sjekutića		
ChL2	Spojnica kontaktne točke središnjih sjekutića s vrhom kvržice očnjaka		
ChL3	Spojnica kontaktne točke središnjih sjekutića s vrhom bukalne kvržice prvog pretkutnjaka		
ChL4	Spojnica kontaktne točke središnjih sjekutića s vrhom bukalne kvržice drugog pretkutnjaka		
ChL5	Spojnica kontaktne točke središnjih sjekutića s vrhom meziobukalne kvržice prvog kutnjaka		
ChL6	Spojnica kontaktne točke središnjih sjekutića s vrhom meziobukalne kvržice drugog kutnjaka		
Asimetrija zuba i zubnih lukova			
DA	Usmjerena asimetrija		
FA	Fluktuirajuća asimetrija		
TWMDU	Ukupna težinska asimetrija meziodistalnih promjera svih gornjih zuba		
TWMDU	Ukupna težinska asimetrija meziodistalnih promjera svih donjih zuba		
TWWU	Ukupna težinska asimetrija širine gornjih zubnih lukova		
TWWL	Ukupna težinska asimetrija širine donjih zubnih lukova		
TWDU	Ukupna težinska asimetrija dužine gornjih zubnih lukova		
TWDL	Ukupna težinska asimetrija dužine donjih zubnih lukova		
TWCHU	Ukupna težinska asimetrija položaja zuba u gornjem zubnom luku		
TWCHL	Ukupna težinska asimetrija položaja zuba u donjem zubnom luku		

3.2.1. Analiza dentalnih dimenzija

Meziodistalni (MD) i vestibulo-oralni (VO) promjeri kruna 14 zuba u svakom zubnom luku mjereni su na virtualnim 3D modelima s preciznošću od 0,01 mm (Slika 11). Na zubima

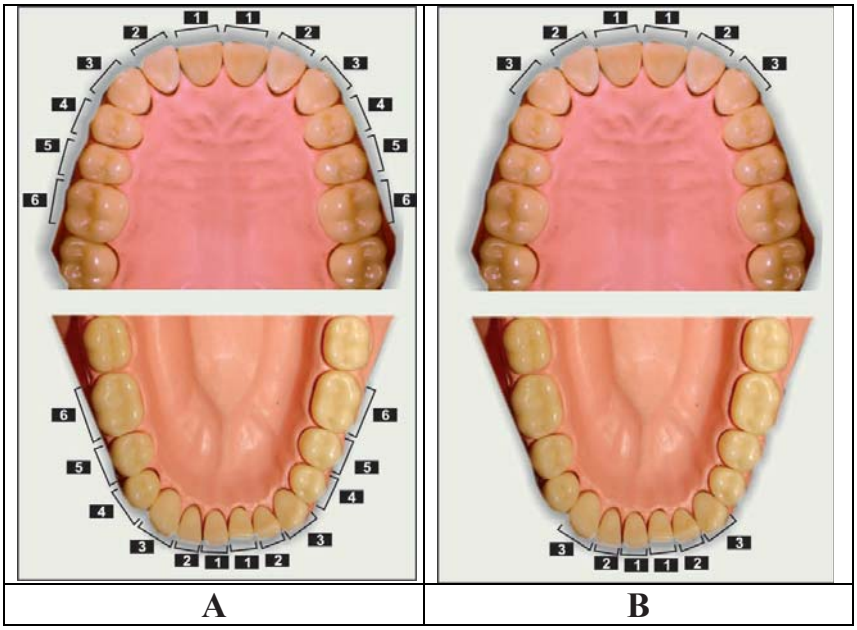
je mjereno ukupno 28 varijabli. Meziodistalni promjeri krune zuba mjereni su kao najveće dužine krune zuba između kontaktnih točaka na aproksimalnim plohama zubnih kruna (203) (slika 11 i 13 A), vestibulo-oralni promjeri krune zuba mjereni su kao najveće širine u području gingive, okomito na dužinu zubne krune (slika 13 B). Sva mjerenja provela je ista osoba.



Slika 13. Metoda mjerenja zubnih veličina: A) mezio-distalnih (MD) i b) vestibulo-oralnih (V-O) promjera krune zuba (prema Casidy i sur., 1998)

3.2.2. Boltonova analiza

Analiza odnosa veličina zuba gornje i donje čeljusti provedena je po Boltonovoj metodi koja se temelji se na usporedbi meziodistalnih dimenzija zuba gornje i donje čeljusti izraženih u obliku omjera (10, 11, 204). Bolton je predložio dva omjera zuba: ukupan omjer koji obuhvaća 12 zuba od prvih molara do prvih molara („veliki Bolton“) i prednji omjer koji obuhvaća šest zuba od očnjaka do očnjaka („mali Bolton“).



A B

Slika 14. Mjerenja M-D promjera zuba za izračunavanje ukupnog (A) i prednjeg Boltonovog omjera (B) (Slike iz: Singh, 2007., p.88; (204).

Kod ukupnog omjera Bolton je zbrojio meziodistalne širine 12 mandibularnih zuba i podijelio ih sa sumom 12 maksilarnih zuba. Za prednji omjer („mali Bolton“) zbrojio je veličine samo šest prednjih zuba.

Ukupan Boltonov omjer izračunava se po formuli:

$$\frac{\sum D12}{\sum G12} \times 100 = 91.3$$

gdje D12 označava zbroj meziodistalnih promjera 12 zuba u donjoj čeljusti, a G12 zbroj meziodistalnih dimenzija 12 gornjih zuba.

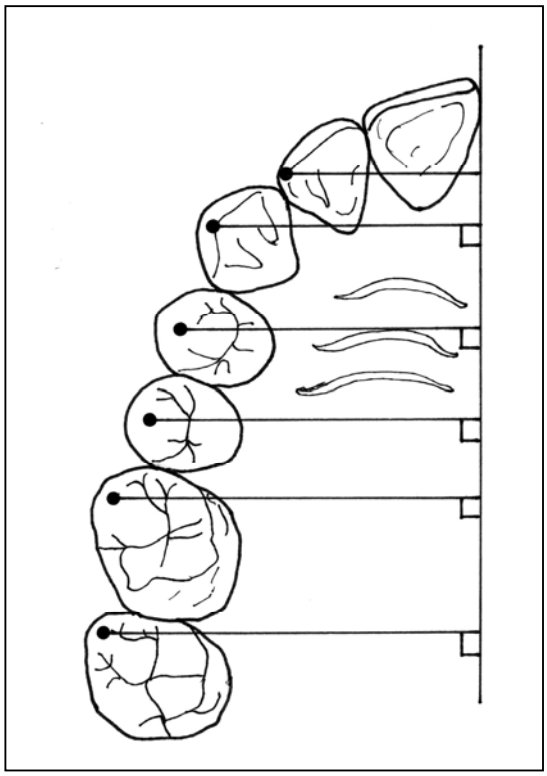
Analogno ukupnom, izračunava se i prednji Boltonov omjer za 6 prednjih zuba po formuli:

$$\frac{\sum D6}{\sum G6} \times 100 = 77.2$$

Izračunati su Boltonovi omjeri (prednji i ukupni) za ispitanike s različitim malokluzijama korelirani su sa stupnjem izraženosti fluktuirajuće asimetrije za sve bilateralne varijable zuba i zubnih lukova.

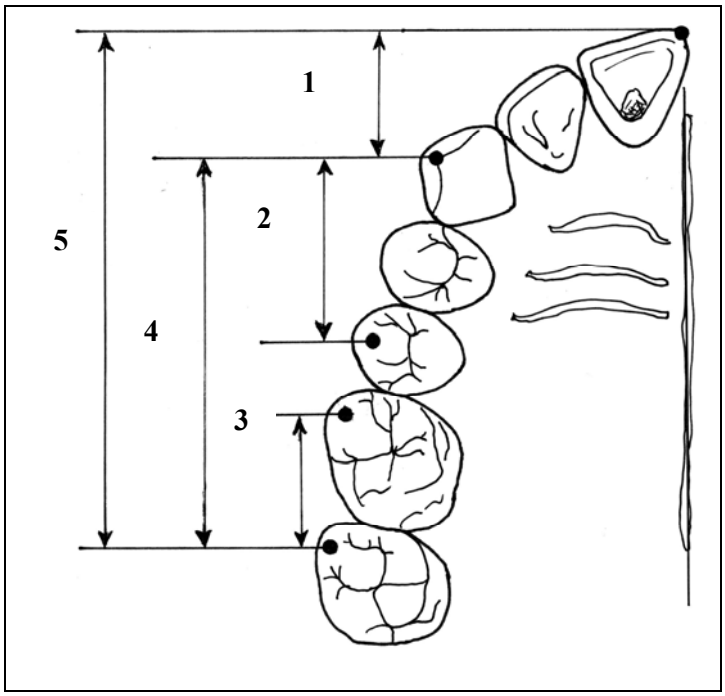
3.2.3. Analiza dimenzija zubnih lukova

Mjerenja širine i dužine zubnih lukova provedena su u skladu s postupcima što su ih opisali Cassidy i suradnici 1998. (18), te Taner i suradnici 2004. (205). Mjerena je širina i dužina zubnog luka i udaljenost od mezijalnog kuta središnjeg inciziva do svakog zuba u zubnom luku desno i lijevo. **Širine zubnih lukova** izračunate su kao udaljenosti od mjernih točaka na svakom zubu (incizivu, očnjaku, premolarima i molarima (6 varijabli na svakoj strani zubnog luka), okomito na palatinalnu rafu u oba zubna luka (slika 15).



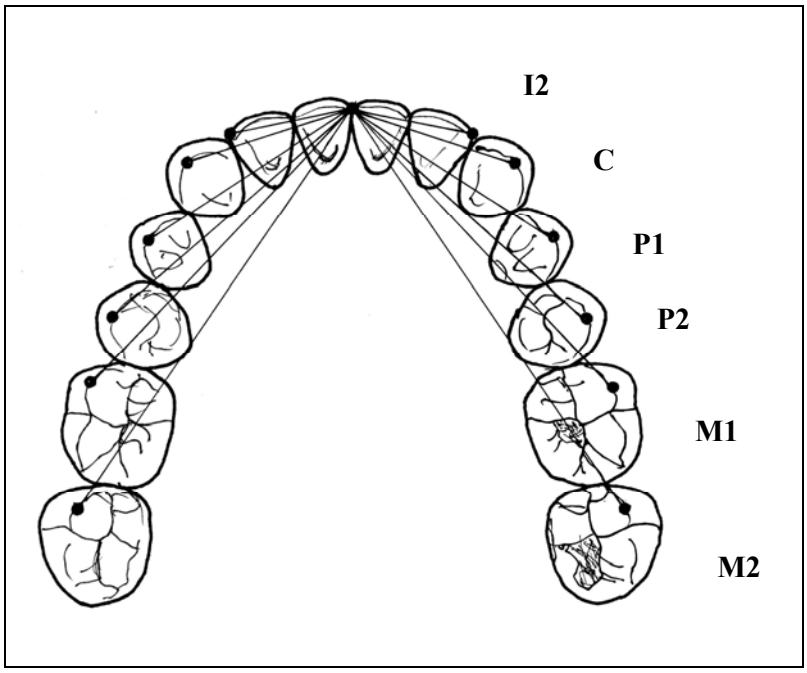
Slika 15. Mjerenje širina zubnog luka (prema Cassidy i sur., 1998; (18).

Ukupna **dužina zubnog luka** mjerena je paralelno sa sredinom zubnog luka (palatinalna rafa) kao okomice od kontakta između središnjih inciziva do spojnice s vrškom meziobukalnih kvržica drugih molara (slika 16). Mjereno je ukupno pet dužina da se kvantificiraju različiti mezijalni i distalni segmenti: 1. okomica paralelna sa sredinom nepca, od kontaktne točke inciziva do vrška kvržice očnjaka, 2. okomica od vrha kvržice očnjaka do vrha bukalne kvržice drugog premolara, 3. okomica od vrha meziobukalne kvržice prvog molara do vrha meziobukalne kvržice drugog molara, 4. okomica od vrha kvržice očnjaka do vrha meziobukalne kvržice drugog molara (slika 16). Mjereno po 5 udaljenosti na svakoj strani u jednom zubnom luku (ukupno 10 mjera).



Slika 16. Mjerenje dužine zubnog luka (prema Cassidy i sur., 1998: (18).

U oba zubna luka mjerene su dužine spojnica od interincizalne točke središnjih sjekutića do vrha bukalnih kvržica homolognih zuba kao odrednice položaja zuba u zubnom luku (slika 17) (18).



Slika 17. Mjerenje položaja zuba u zubnog luka; spojnice od interincizalne kontaktne točke do bukalnih kvržica zuba (prema Cassidy i sur., 1998; (18).

Mjere dužine i širine donjeg zubnog luka dobijene su kao udaljenosti pojedinih mjernih točaka do sredine mandibularnog luka koja je dobivena kad su modeli stavljeni u okluziju a središnja palatinalna osovina s maksilarnog luka prenesena je na mandibularni luk (slika 12 B).

3.2.4. Analiza asimetrije zuba i zubnih lukova

U ovom istraživanju analizirane su dvije vrste bilateralne asimetrije: usmjerena asimetrija (DA) i fluktuirajuća asimetrija (FA). Osim toga, analizirana je i ukupna težinska asimetrija (engl. total weighted asymmetry - TWA). Usmjerena i fluktuirajuća asimetrija veličine zuba i zubnih lukova, te ukupna težinska asimetrija (TWA) izračunavane su po metodi što su je opisali Palmer (29), Palmer i Strobeck (33, 39), Harris (1, 4) i Sprowls i suradnici (17).

FA se javlja kod homolognih dimenzija kad je distribucija lijevo-desnih razlika uzorka centrirana na nulu (29, 33, 39). Usmjerena asimetrija (DA) postoji kad je srednja vrijednost distribucije svojstva odmaknuta od nule. DA se utvrdi kad se srednja vrijednost uzorka značajno razlikuje od nule na temelju t-testa za jedan uzorak (33, 39). Usmjerena asimetrija (DA) se izračuna tako da se zbroj lijevo – desnih razlika (L − R) podijeli s brojem ispitanika. Desne mjere se oduzimaju od lijevih za sve ispitanike. Dobivene negativne vrijednosti za DA znače da je desna antimera veća od lijeve, odnosno da postoji desno usmjerena asimetrija.

Izračunavanje različitih mjera asimetrije po metodi Palmera i Strobecka (33) uključivalo je tri tipa asimetrije.

1. Tradicionalna mjera **bilateralne asimetrije** izražena je kao apsolutna vrijednost razlike između varijabli lijeve i desne strane:

$$\mathbf{A = |L - R|.}$$

2. **Usmjerena asimetrija (DA)** izračunata je kao srednja vrijednost lijevo – desne razlike uzorka podijeljena s brojem ispitanika:

$$DA = \frac{\sum (L - R)}{n}$$

3. **Fluktuirajuća asimetrija (FA)** rezultira zbog nemogućnosti organizma da homologne bilateralne strukture rastu identično. FA postoji virtualno u svim dento-skeletnim dimenzijama u svih osoba. Kod FA ne postoji preferencija strane. Njena distribucija mora biti normalna, a srednja vrijednost razlika među stranama ne odstupa značajno od nule ($d = \sum (L - R)$) (33).

Veličina fluktuirajuće asimetrije (FA) izrazi se kao apsolutna vrijednost razlika varijable među stranama kod svakog ispitanika. DA remeti mjerenje FA pa se prosječna DA uzorka oduzima od svakog slučaja da se prosječna lijevo – desna razlika (L – R) centrira na nulu (33, 206).

FA je izračunata po formuli:

$$FA = \frac{\sum |(L - R) - \bar{x}_{DA}|}{n}$$

U toj jednadžbi efekt DA je uklonjen od lijevo-desne razlike svakog ispitanika. Apsolutna vrijednost je dobivena jer je ona iznos varijabiliteta od slučajne lijevo-desne razlike. Po toj formuli FA je proporcija veličine koja se odnosi na lijevo – desnu asimetriju i može se opisati kao postotak veličine varijable. Denominator „pomiče" asimetriju na srednju vrijednost varijable tako da je moguća usporedba među mjerama (172).

4. **Ukupna težinska asimetrija**. Na kraju je izračunata i **složena mjera fluktuirajuće asimetrije** kao ukupna težinska asimetrija (engl. total weighted asymmetry - TWA) za svaku osobu. TWA u svake osobe za sve zube ili sve varijable zubnog luka izračunata je po formuli:

$$\mathbf{TWDA = \sum^{(1\text{-}7)} |L - R| / (L + R/2).}$$

Sprowls i suradnici (17) koriste složenu mjeru nazvanu **ukupna težinska dentalna asimetrija (TWDA -** total weighted dental asymmetry**)** koja je izračunavana za svaku osobu na temelju razlika između antimeričkih zubnih dužina i širina. Po tome je TWDA jednaka sumi apsolutnih težinskih asimetrija svih zubnih dimenzija u svake osobe. Palmer i Strobeck **(**33) ističu da takva složena mjera asimetrije može dati bolju procjenu razvojne nestabilnosti nego uobičajene univarijatne mjere asimetrije. Zbog toga su preporučili da se složena mjera asimetrije izračunava iz nezavisnih varijabli.

3.3. Statistička obrada podataka

Statistička obrada podataka uključivala je opis (deskripciju) uzorka po svim relevantnim obilježjima, odnosno varijablama. Pored izvornih podataka izvedeno je niz varijabli za mogući opis oblika zubnih lukova. Sve varijable prihvatljivo su normalne razdiobe te ih je bilo moguće analizirati parametrijskim metodama. Za testiranje hipoteza korištene su općepoznate metode (χ^2 - test, t - test, analiza varijance - ANOVA i Pearsonovi koeficijenti korelacija).

Pretpostavljena jednakost ispitivanih skupina različitih klasa malokluzija, kao i skupina o dobi, provjerena je t testom, univarijatnom i multivarijatnom analizom varijance. Nakon izračunavanja vrijednosti TWA za svaku osobu, izračunati su Pearsonovi korelacijski koeficijenti za testiranje međusobne povezanosti TWA dimenzija zuba i zubnih lukova s Boltonovim omjerima.

Dvosmjerna analiza varijance korištena je za testiranje razlika u veličini asimetrije između tri klase po Anglu i među spolovima. Statistika je procjenjivana kao dvosmjerni test na razini značajnosti od 0,05 (207, 208). Usmjerena asimetrija (DA) je testirana t testom za jedan uzorak usporedbom aritmetičke sredine desno-lijevih razlika s nulom (33). Dobiveni rezultati predstavljeni su tabelarno i grafikonima.

Obrada podataka izvedena je uz pomoć programskog paketa za statističke analize STATISTICA 64, version 10 for Windows*.

* StatSoft, Inc. (2011). STATISTICA (data analysis software system), version 10. www.statsoft.com.

4. REZULTATI

4.1. Struktura ispitanika i deskriptivna statistika malokluzija

Uzorak je činio ukupno 131 pacijent Zavoda za ortodonciju (62 muškog i 69 ženskog spola) kojima su za potrebe ortodontskog liječenja uzimani otisci i izrađeni gipsani modeli (tablica 2). Razdioba ispitanika po spolu bila je podjednaka (47,3% muških i 52,7% ženskih. Rezultati χ^2 –testa pokazuju da ne postoje značajne razlike po spolu među skupinama ispitanika s pojedinim klasama malokluzija. Najveći broj ispitanika bio je s anomalijom klase II (57 ispitanika, odnosno 43,5%). S klasom I malokluzije bilo je 39 ispitanika (29,8%), a s klasom III 35 ispitanika ili 26,7% (slika 18). Potrebno je istaknuti da se radi o selekcioniranom uzorku, a ne za populaciju reprezentativnom u pogledu zastupljenosti pojedinih malokluzija.

Distribucija ispitanika oba spola bila je podjednaka po pojedinim klasama malokluzija (tablica 3). Grafički prikaz distribucije ispitanika po spolu s različitim malokluzijama pokazuje podjednaku zastupljenost muških i ženskih s klasom I. S klasom II bilo je više ispitanica (49,3%) nego ispitanika (37,1%). U skupini s klasom III bilo je više muških ispitanika (32,3%) nego ženskih (21,7%) (slika 19). Testiranje χ^2 testom nije pokazalo postojanje značajnih razlika između muških i ženskih ispitanika po pojedinim klasama malokluzija (tablica 3).

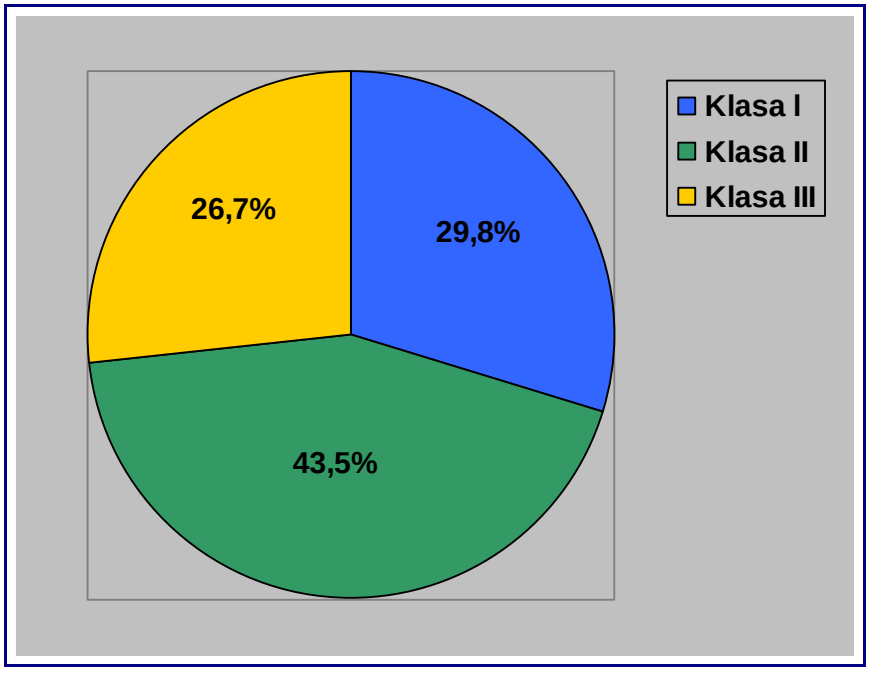
Iz kontingencijske tablice razdiobe ispitanika i ispitanica po dobi i spolu vidljivo je da se njihova prosječna dob kretala u rasponu od 13,32 do 19,55 godina (tablica 4). Analiza dobi ispitanika po pojedinim vrstama malokluzija pokazala je postojanje statistički značajnih razlika. Dok je prosječna dob ispitanika s klasom I bila 14,92 godine, s klasom II 14,00 godina, za ispitanike s klasom III ona je bila 18,37 godina. Analiza varijance je pokazala da se ispitanici po dobi značajno razlikuju ($F = 5,82$; $P = 0,000$).

Podjednaka dob ispitanika s obzirom na spol u skupini s malokluzijom klase I i klase II zapaža se i na grafičkom prikazu (slika 20). Prosječna dob u skupini s klasom III bila je osjetno viša nego za klasu I i klasu II. Za ženski spol ona je bila 16,8 godina, a za muški 19,55 godina.

Tablica 2. Kontingencijska tablica razdiobe ispitanika i ispitanica prema tipu malokluzije i spolu

Klasa malokluzije	**SPOL**				UKUPNO (N = 131)	
	Muški (N = 62)		Ženski (N = 69)			
	n	%	n	%	n	%
Klasa I	19	30,6	20	29,0	39	29,8
Klasa II	23	37,1	34	49,3	57	43,5
Klasa III	20	32,3	15	21,7	35	26,7
Ukupno	62	100,0	69	100,0	131	100,0
χ^2 - test	$\chi^2 = 2,496$		df = 2		P = 0,287	

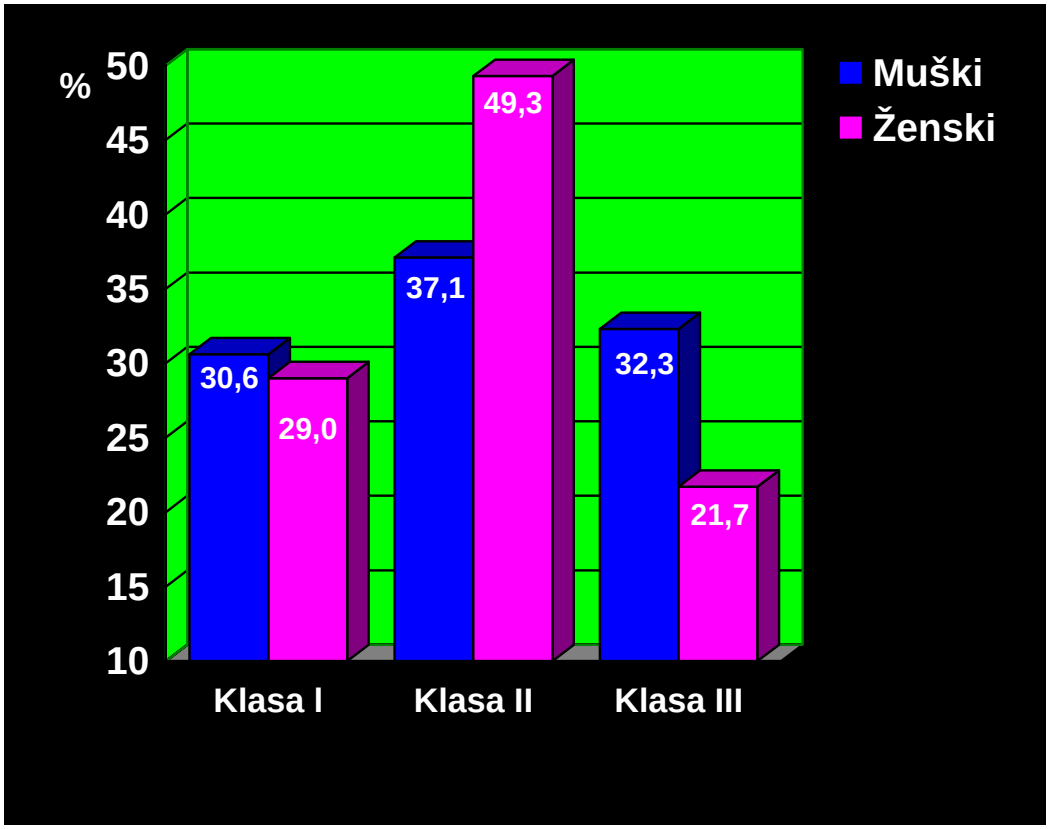
Legenda: n – broj ispitanika



Slika 18. Zastupljenost pojedinih klasa malokluzije u uzorku ispitanika

Tablica 3. Struktura uzorka ispitanika s malokluzijama po spolu

Klasa malokluzije	SPOL				Ukupno (N = 131)		χ^2	df	P
	Muški (N = 62)		Ženski (N = 69)						
	N	%	N	%	N	%			
1) **Klasa I**	19	48,7	20	51,3	39	29,8	0,043	1	P=0,836
2) **Klasa II**	23	40,4	34	59,6	57	43,5	1,971	1	P=1,971
3) **Klasa III**	20	57,1	15	42,9	35	26,7	1,846	1	P=0,174
Ukupno	62	47,3	69	52,7	131	100,0			

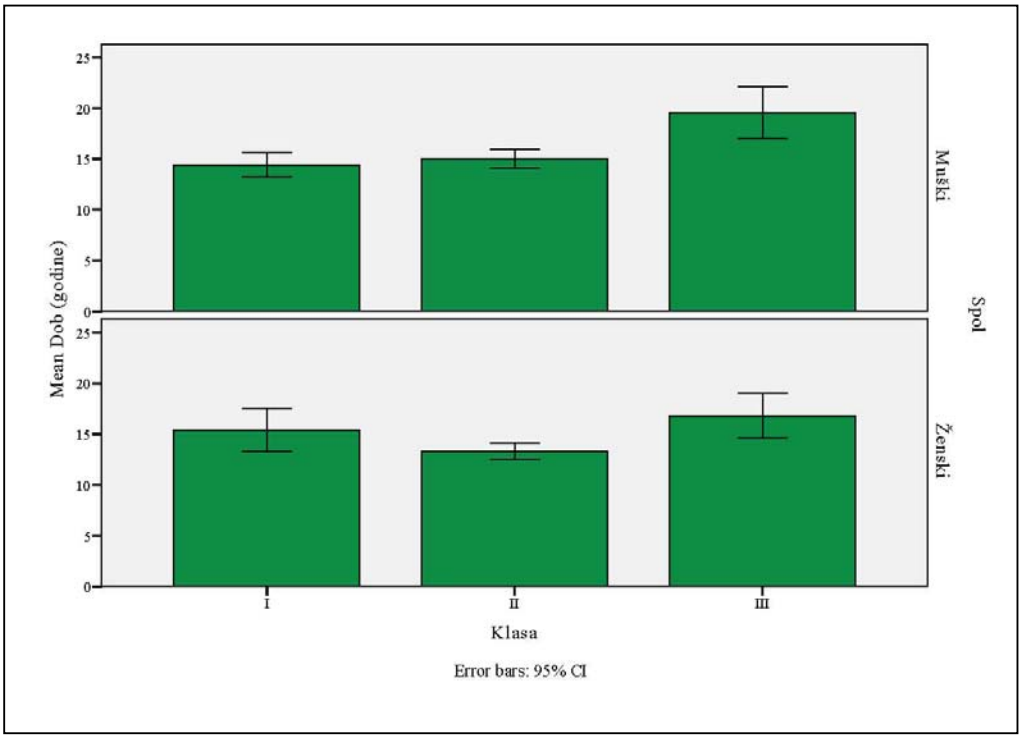


Slika 19. Razdioba pojedinih klasa malokluzija po spolu ispitanika

Tablica 4. Razlike u srednjim vrijednostima dobi ispitanika po pojedinim klasama malokluzija (odvojeno po spolu)

Klasa malokluzije	SPOL						Ukupno (N = 131)		
	Muški (N = 62)			Ženski (N = 69)					
	N	M	s. d.	N	M	s. d.	N	M	s. d.
1) Klasa I	19	14,42	2,43	20	15,40	4,55	39	14,92	3,66
2) Klasa II	23	15,00	2,13	34	13,32	2,29	57	14,00	2,36
2) Klasa III	20	19,55	5,41	15	16,80	3,95	35	18,37	4,97
Ukupno	62	16,29	4,21	69	14,68	3,69	131	15,44	4,01
F - test	F = 5,820			df = 5			P = 0,000 ***		

Legenda: N – broj ispitanika; M – srednja vrijednost; s.d. – standardna devijacija
P < 0,000 ***



Slika 20. Srednja vrijednost dobi ispitanika po klasama

4.2. Analiza veličine zuba, usmjerene asimetrije i dentalnih nesrazmjera

4.2.1. Apsolutne veličine zuba

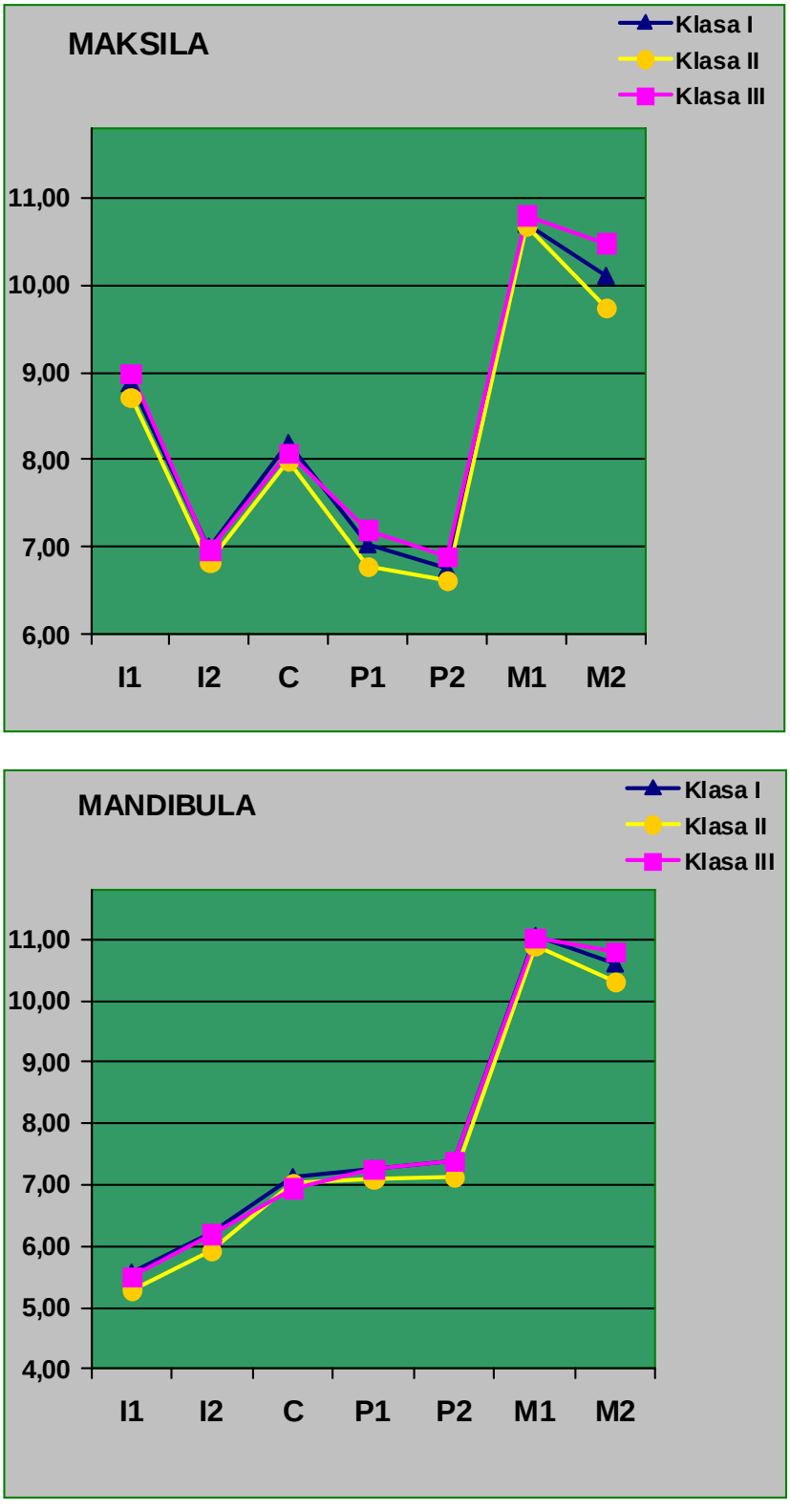
Na tablici 5 prikazane su apsolutne vrijednosti meziodistalnih promjera kruna zuba muških ispitanika u obje čeljusti na lijevoj i desnoj strani, te iznosi usmjerene asimetrije (DA) za svaki zub. Jedina značajna DA za MD zubne veličine u dječaka nađena je za donje središnje incizive kod klase III malokluzije (DA = - 0,15; < 0,05).

Razlike u veličini zuba muških ispitanika po pojedinim klasama su vrlo male (slika 21). Nešto više vrijednosti veličine zuba mogu se zapaziti za klasu III i to u području premolara i drugih molara. Najniže vrijednosti MD veličina zapažaju se kod klase II.

Tablica 5. Mezio-distalne (MD) veličine zuba po klasama malokluzija i usmjerena asimetrija kod muških ispitanika

Zub / Čeljust	Strana	Klasa I				Klasa II				Klasa III			
		N	M	s. d.	DA	N	M	s. d.	DA	N	M	s. d.	DA
MAKS.													
I1	**D**	19	8,84	0,42	**0,05**	23	8,74	0,57	**-,04**	20	8,95	0,71	**0,08**
	L	19	8,89	0,45		23	8,70	0,66		20	9,03	0,71	
I2	**D**	19	6,99	0,47	**-,01**	23	6,87	0,56	**-,09**	20	6,95	0,53	**0,04**
	L	19	6,98	0,49		23	6,78	0,63		20	6,99	0,77	
C	**D**	16	8,22	0,38	**-,08**	23	7,99	0,37	**0,00**	20	8,11	0,34	**-,08**
	L	19	8,14	0,31		23	7,99	0,36		20	8,03	0,40	
P1	**D**	19	7,09	0,62	**-,12**	23	6,74	0,52	**0,07**	18	7,23	0,39	**-,07**
	L	19	6,97	0,38		23	6,81	0,50		18	7,16	0,53	
P2	**D**	19	6,77	0,46	**-,05**	23	6,66	0,38	**-,09**	18	6,91	0,49	**-,02**
	L	19	6,72	0,44		22	6,57	0,42		18	6,89	0,39	
M1	**D**	19	10,71	0,64	**-,03**	23	10,64	0,53	**0,08**	19	10,86	0,86	**-,12**
	L	19	10,68	0,46		23	10,72	0,58		19	10,74	0,71	
M2	**D**	18	10,20	0,52	**-,24**	17	9,89	0,76	**-,30**	14	10,29	0,58	**0,37**
	L	18	9,96	0,62		17	9,59	0,63		14	10,66	0,65	
MAND.													
I1	**D**	19	5,55	0,24	**0,02**	23	5,29	0,42	**0,00**	20	5,57	0,32	**-,15***
	L	19	5,57	0,24		23	5,29	0,44		20	5,42	0,31	
I2	**D**	19	6,18	0,35	**0,07**	23	5,92	0,45	**-,01**	20	6,23	0,39	**-,06**
	L	19	6,25	0,42		23	5,91	0,43		20	6,17	0,44	
C	**D**	19	7,19	0,29	**-,10**	23	7,01	0,43	**0,02**	20	6,94	0,45	**0,02**
	L	19	7,09	0,44		23	7,03	0,55		20	6,96	0,49	
P1	**D**	19	7,25	0,42	**-,02**	23	7,01	0,63	**0,10**	19	7,26	0,47	**-,03**
	L	19	7,23	0,35		23	7,12	0,57		19	7,23	0,51	
P2	**D**	19	7,37	0,48	**0,01**	23	7,08	0,46	**0,09**	20	7,32	0,58	**0,13**
	L	19	7,38	0,49		23	7,17	0,51		20	7,44	0,57	
M1	**D**	19	11,09	0,57	**-,11**	23	10,93	0,58	**-,10**	20	11,04	0,66	**-,02**
	L	19	10,98	0,44		23	10,83	0,66		20	11,02	0,77	
M2	**D**	19	10,46	0,60	**0,23**	23	10,31	0,71	**-,17**	17	10,80	0,98	**-,01**
	L	19	10,69	0,64		20	10,14	0,71		17	10,79	0,75	

Legenda: N – broj ispitanika; M – srednja vrijednost; s.d. – standardna devijacija; D – desna strana; L – lijeva strana; DA – usmjerena asimetrija; *P < 0,05



Slika 21. Srednje vrijednosti MD veličine zuba po klasama (muški)

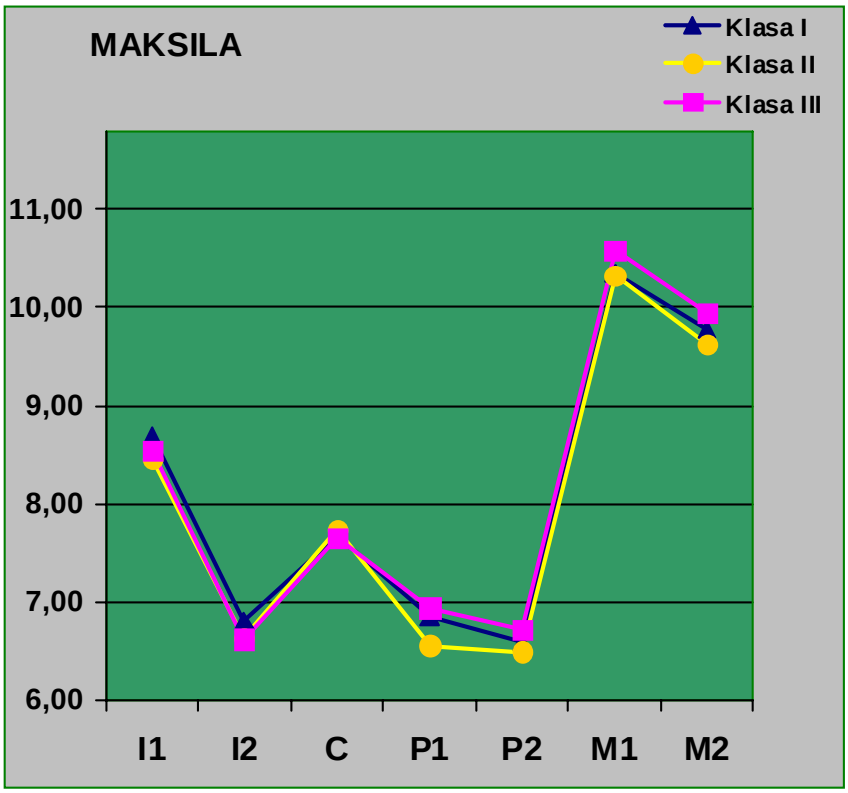
Mezio-distalne veličine zuba i iznos usmjerene asimetrije (DA) u skupini ženskih ispitanika prikazani su na tablici 6. Značajna vrijednost DA u djevojčica nađena je za očnjake u maksili kod klase I (značajno veći na desnoj strani; DA = - 0,16; P < 0,01) i za središnji sjekutić u mandibuli kod klase III (iznos značajno veći na desnoj strani; DA = -0,13; P < 0,05).

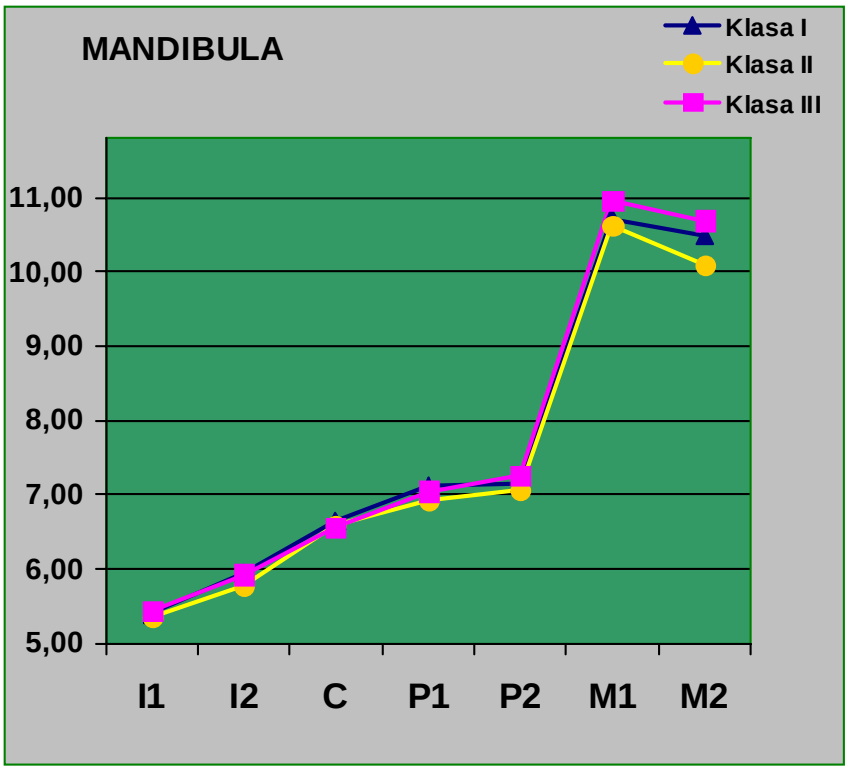
Grafički prikaz veličine zuba u obje čeljusti kod ženskih ispitanika također pokazuje postojanje malih razlika između pojedinih klasa malokluzija (slika 22). Veličina zuba bila je nešto veća za premolare i druge molare kod klase III, a najmanja kod klase II. Mezio-distalne veličine zuba u dječaka (tablica 5) bile su nešto više nego u djevojčica za sve klase malokluzija (tablica 6), ali te razlike nisu bile statistički značajne.

Tablica 6. MD veličine zuba po klasama malokluzija i usmjerena asimetrija kod ženskih ispitanika

Zub / Čeljust	Strana	Klasa I				Klasa II				Klasa III			
		N	M	s. d.	DA	N	M	s. d.	DA	N	M	s. d.	DA
MAKS.													
I1	**D**	20	8,66	0,39	**0,07**	34	8,44	0,42	**0,03**	15	8,50	0,59	**0,08**
	L	20	8,73	0,41		34	8,47	0,41		15	8,58	0,67	
I2	**D**	20	6,81	0,53	**-,03**	33	6,66	0,56	**-,05**	15	6,67	0,34	**-,10**
	L	20	6,78	0,78		33	6,61	0,53		15	6,57	0,51	
C	**D**	20	7,75	0,38	**-.16 *****	34	7,74	0,42	**-,03**	15	7,69	0,51	**-,09**
	L	20	7,59	0,39		34	7,71	0,37		15	7,60	0,59	
P1	**D**	20	6,80	0,40	**0,07**	34	6,58	0,36	**-,04**	14	6,94	0,42	**-,01**
	L	20	6,87	0,38		34	6,54	0,37		14	6,93	0,44	
P2	**D**	19	6,55	0,47	**0,08**	34	6,54	0,41	**-,10**	15	6,72	0,65	**-,02**
	L	19	6,63	0,55		34	6,44	0,36		15	6,70	0,56	
M1	**D**	20	10,38	0,40	**-,05**	34	10,30	0,48	**0,05**	15	10,56	0,89	**0,05**
	L	20	10,33	0,49		34	10,35	0,42		15	10,61	0,87	
M2	**D**	18	9,79	0,69	**-,03**	29	9,72	0,56	**-,19**	9	10,05	1,15	**-,22**
	L	18	9,76	0,67		29	9,53	0,62		9	9,83	0,41	
MAND.													
I1	**D**	20	5,35	0,24	**0,09**	34	5,34	0,31	**0,02**	15	5,50	0,28	**-,13***
	L	20	5,44	0,27		34	5,36	0,30		15	5,37	0,31	
I2	**D**	20	5,90	0,35	**0,07**	34	5,74	0,24	**0,06**	15	5,93	0,41	**-,01**
	L	20	5,97	0,48		34	5,80	0,29		15	5,92	0,44	
C	**D**	20	6,65	0,36	**-,01**	34	6,56	0,31	**0,04**	15	6,61	0,59	**-,09**
	L	20	6,64	0,26		34	6,60	0,31		15	6,52	0,51	
P1	**D**	20	7,04	0,45	**0,14**	34	6,90	0,42	**0,04**	14	7,04	0,41	**0,01**
	L	20	7,18	0,54		34	6,94	0,35		14	7,05	0,50	
P2	**D**	20	7,13	0,39	**0,03**	34	7,04	0,41	**0,04**	14	7,23	0,60	**0,04**
	L	20	7,16	0,39		34	7,08	0,41		14	7,27	0,56	
M1	**D**	20	10,74	0,48	**-,05**	34	10,57	0,56	**0,07**	15	10,97	0,57	**-,03**
	L	20	10,69	0,45		34	10,64	0,43		15	10,94	0,66	
M2	**D**	19	10,50	0,76	**-,03**	26	10,03	0,52	**0,12**	13	10,69	0,75	**-,01**
	L	19	10,47	0,47		26	10,15	0,68		13	10,68	0,93	

Legenda: N – broj ispitanika; M – srednja vrijednost; s.d. – standardna devijacija; D –desno; L – lijevo; DA – usmjerena asimetrija; *P < 0,05; ***P < 0,01





Slika 22. Srednje vrijednosti MD veličina zuba po klasama (ženski)

4.2.2. Usmjerena asimetrija zuba

Usmjerena asimetrija (DA) zuba izračunavana je za sve klase malokluzija, odvojeno za muške (tablica 5) i ženske ispitanike (tablica 6). Smjer i veličina DA zuba prikazana je grafički odvojeno po klasama malokluzije, spolu i čeljustima (slike 23 – 28).

U dječaka s malokluzijom klase I najveća usmjerena asimetrija za MD dimenzije zuba u maksili i mandibuli nađena je za druge molare, odnosno za zube na kraju morfogenetskog polja koji se najkasnije razvijaju (slika 23). Kod maksilarnih zuba asimetrija je bila desno usmjerena (s većim dimenzijama na desnoj strani). Po veličini asimetrije slijedili su premolari.

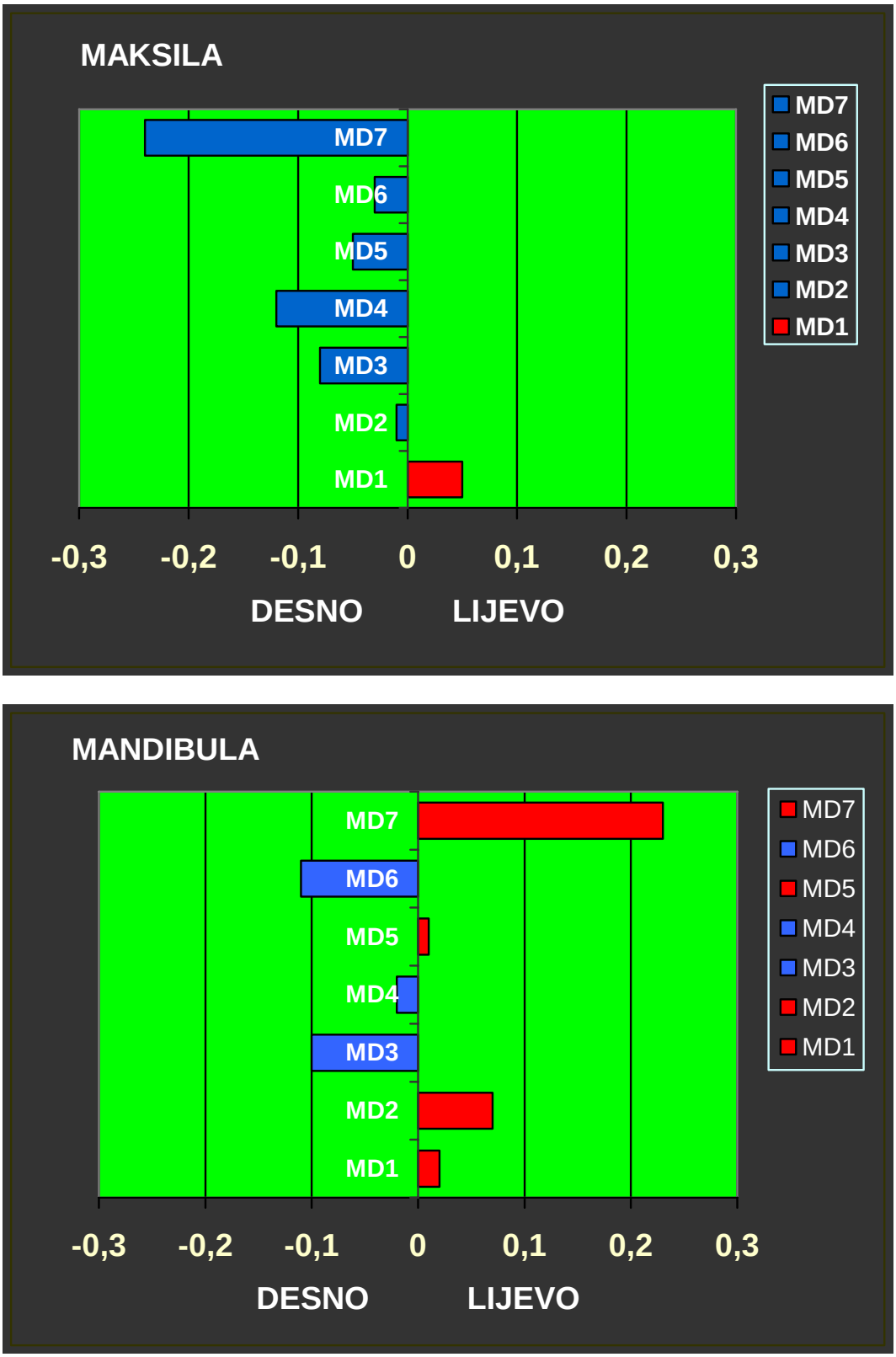
Usmjerena asimetrija MD veličina zuba u djevojčica kod malokluzije klase I bila je slabije izražena i nepravilno distribuirana, bez preferencije jedne strane (slika 24). Jedina značajna DA bila je za očnjak u maksili.

Kod klase II u dječaka najviši stupanj DA također su pokazivali drugi molari, a zatim premolari (slika 25). I ovdje se može reći da je DA najveća kod zuba na kraju morfogenetskog polja. U maksili su zubi uglavnom pokazivali veće dimenzije desno, a u mandibuli molari na desnoj, a premolari na lijevoj strani čeljusti.

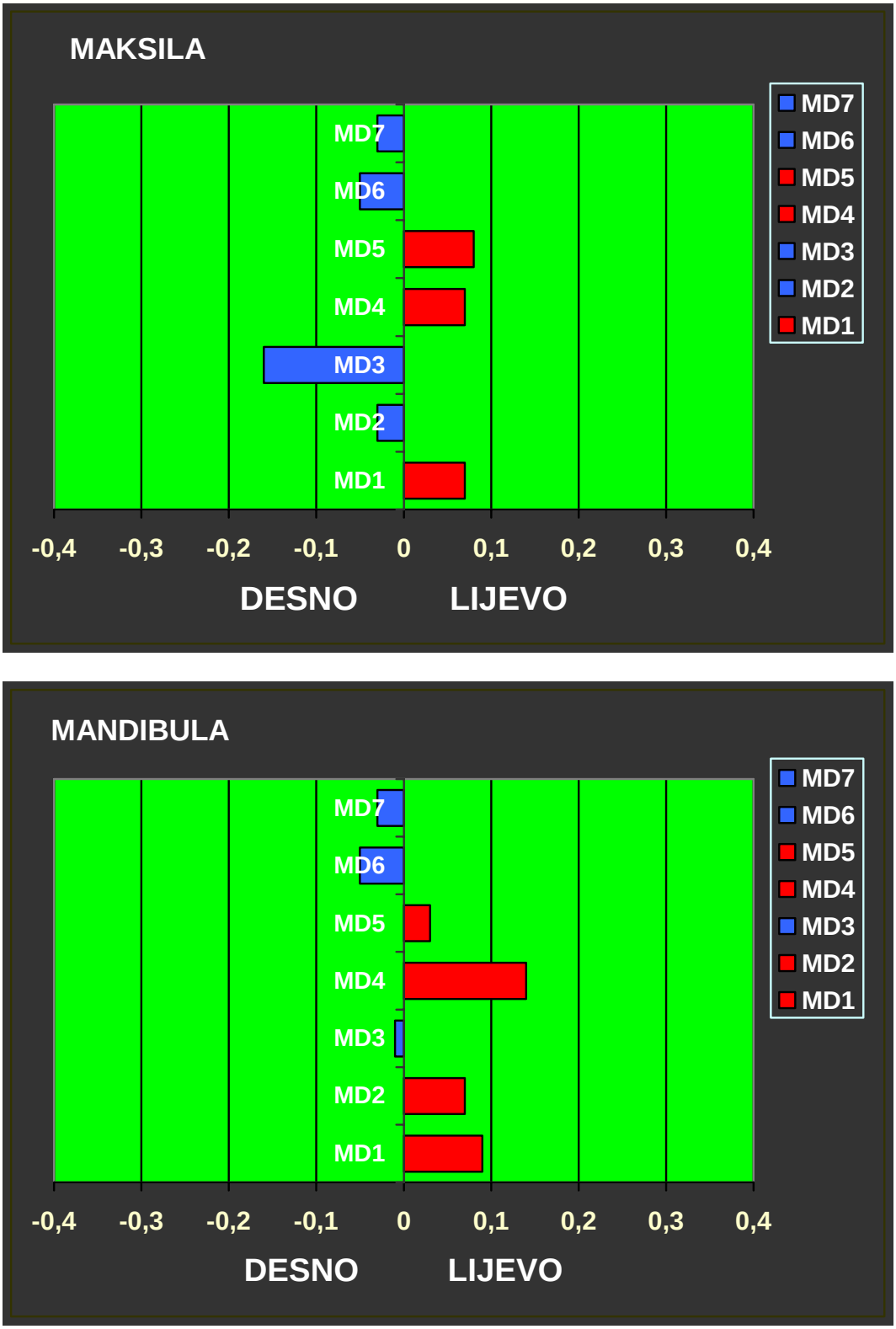
U djevojčica s klasom II DA zuba bila je veća na desnoj strani u maksili i na lijevoj strani u mandibuli (slika 26). Ovdje se može uočiti fenomen tzv. „križne asimetrije“ s većim dimenzijama zuba na desnoj strani u maksili i većim vrijednostima DA na lijevoj strani u mandibuli.

Kod klase III u dječaka DA za MD dimenzije zuba u maksili bila je jače izražena u području molara, a u mandibuli u području inciziva (slika 27). I kod ove malokluzije najveća DA zahvaća druge molare u maksili i usmjerena je lijevo. Najveću DA u mandibuli pokazuje središnji inciziv, a DA je usmjerena desno.

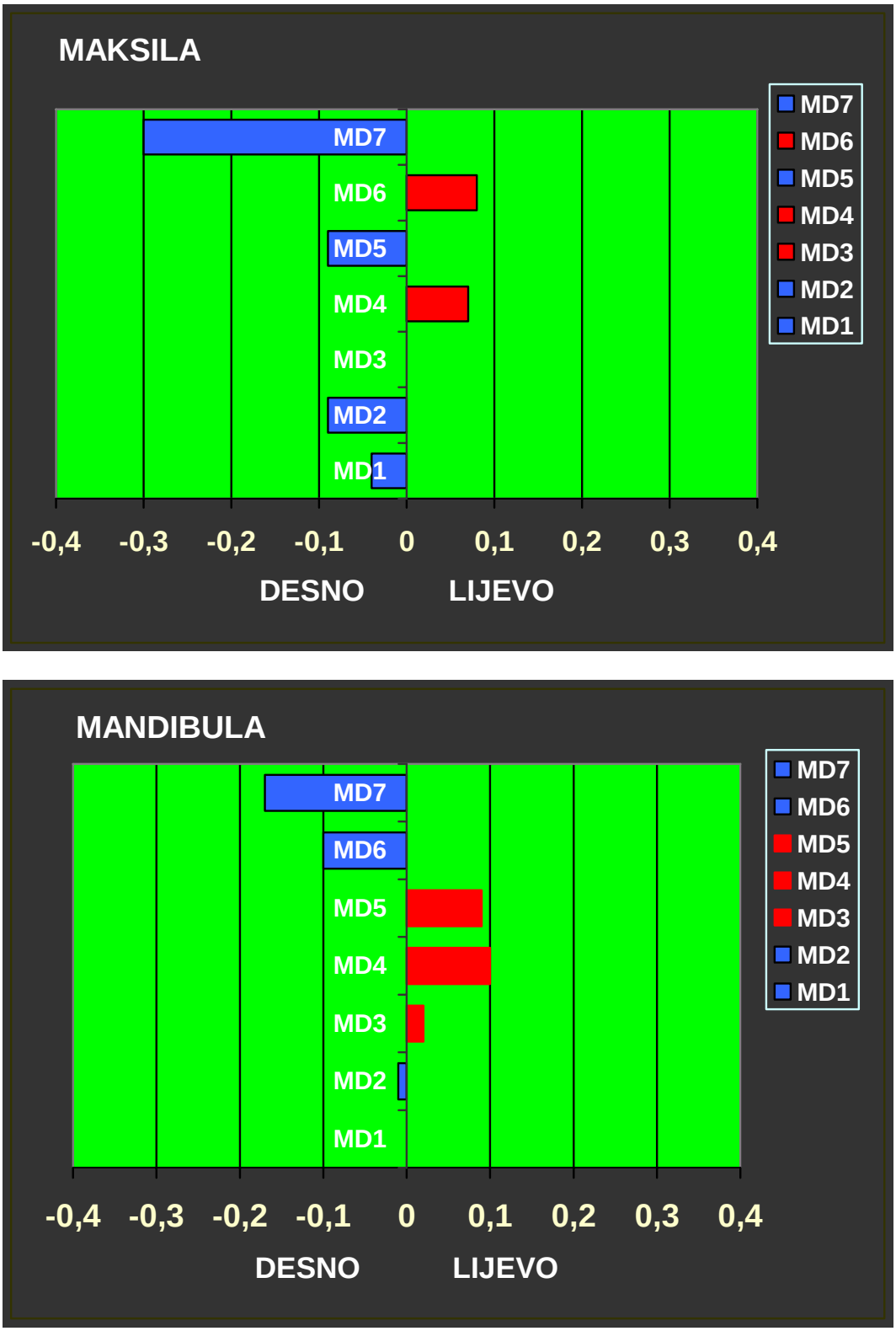
Djevojčice s klasom III pokazuju vrlo sličan obrazac DA (slika 28). Najveću DA u maksili pokazuje drugi molar s većom dimenzijom desno, a u mandibuli središnji inciziv s većom dimenzijom desno. Taj zub ujedno pokazuje statistički značajnu DA (tablica 6). Zanimljiva je povećana DA molara u maksili i inciziva u mandibuli.



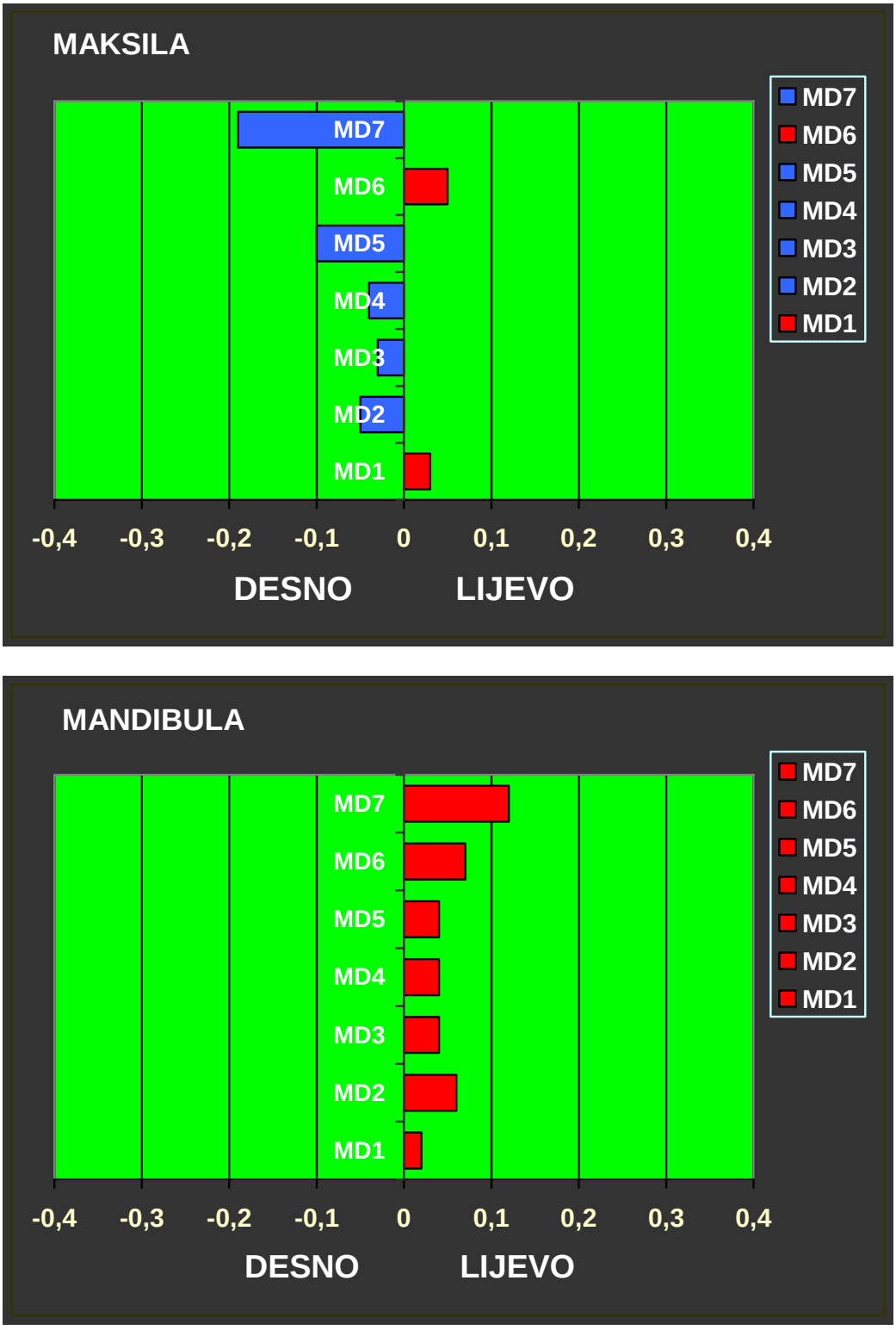
Slika 23. Usmjerena asimetrija za MD dimenzije zuba kod **klase I** (dječaci)



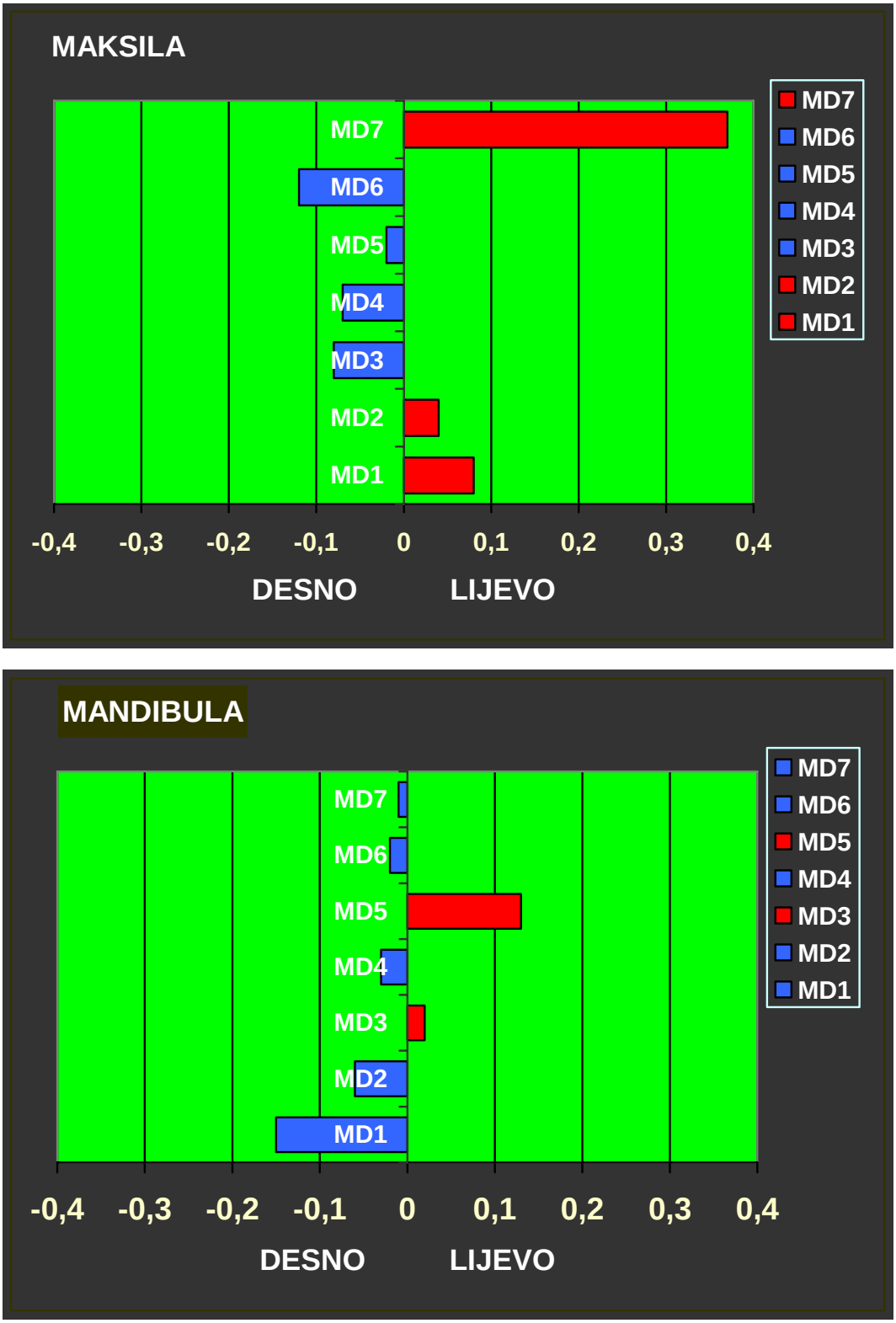
Slika 24. Usmjerena asimetrija za MD dimenzije zuba kod **klase I** (djevojčice)



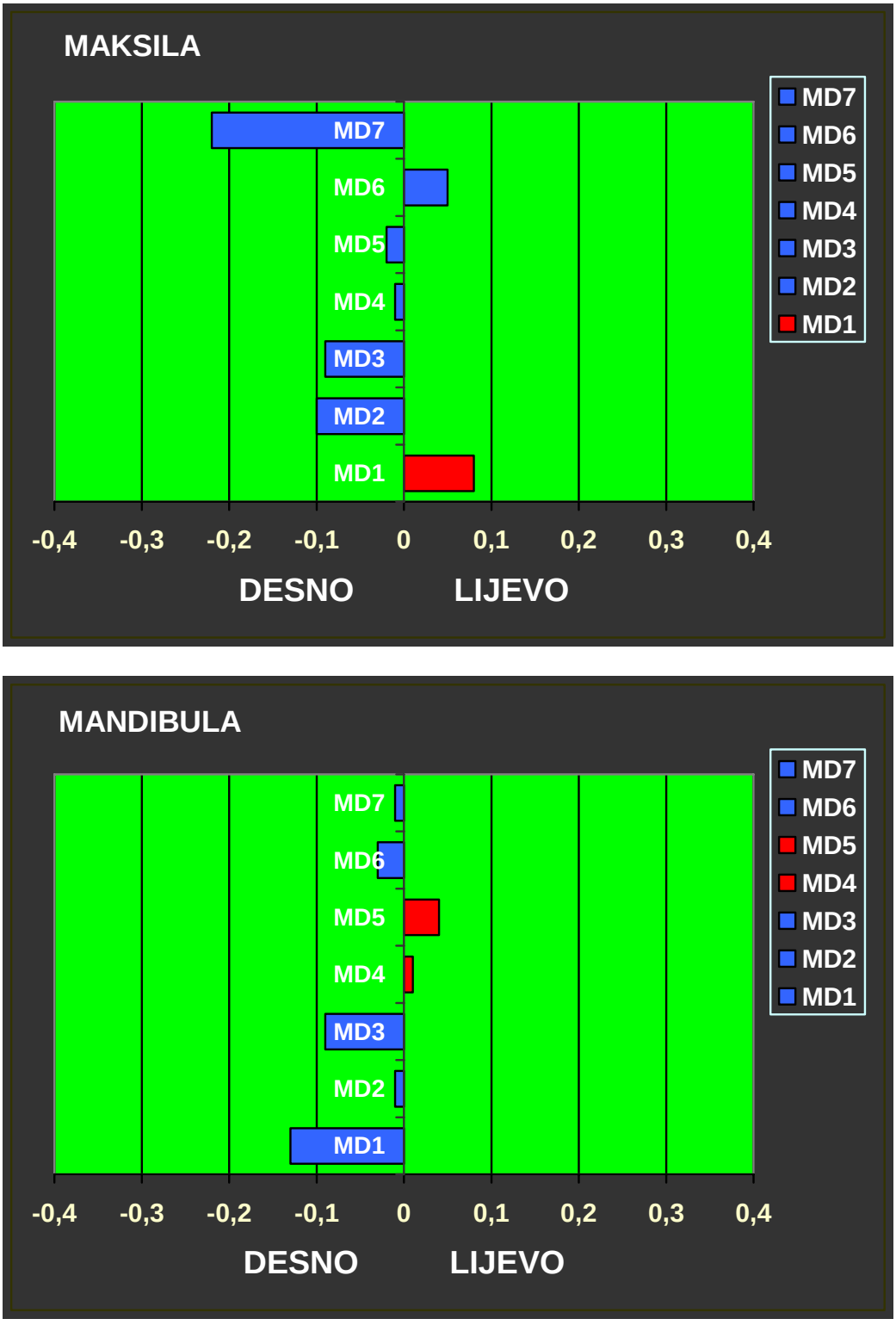
Slika 25. Usmjerena asimetrija za MD dimenzije zuba kod **klase II** (dječaci)



Slika 26. Usmjerena asimetrija za MD dimenzije zuba kod **klase II** (djevojčice)



Slika 27. Usmjerena asimetrija za MD dimenzije zuba kod **klase III** (dječaci)



Slika 28. Usmjerena asimetrija za MD dimenzije zuba u djevojčica (**Klasa III**)

4.2.3. Boltonova analiza

Analiza dentalnog nesrazmjera između zuba gornje i donje čeljusti prikazana je u tablicama 7 i 8, te na slikama 29 i 30. Za prednji omjer zbroj meziodistalnih dimenzija prednjih šest zuba (od očnjaka do očnjaka) u mandibuli podijeljen je sa zbrojem meziodistalnih veličina šest prednjih maksilarnih zuba. Po Boltonovim podatcima prednji omjer iznosi 77,2% ± 0,22. Svi prednji Boltonovi omjeri u ovom istraživanju za sve klase malokluzija kretali su se u granicama Boltonovog standarda i standardne devijacije (tablica 7). Nešto veća vrijednost prednjeg omjera dobivena je za muške ispitanike s klasom I (78,75%) što govori o tendenciji prema većim meziodistalnim promjerima zuba u prednjem segmentu mandibule. Ženski ispitanici s klasom III imali su povećan prednji omjer (78,62%) što govori o tendenciji većih meziodistalnih dimenzija mandibularnih zuba u interkaninom segmentu. Međutim, sve su te razlike ostale u okviru standardnih devijacija i nisu bile statistički značajne.

Kod muških ispitanika s klasom I prednji Boltonov omjer bio je veći nego u ženskih ispitanika, dok su ženski ispitanici pokazivali veće vrijednosti prednjeg omjera za klasu III. Prednji omjeri kod klase II nisu pokazivali znatnije razlike u pogledu spola (slika 29). Međutim, razlike u Boltonovim omjerima između klasa malokluzija nisu bile statistički značajne (tablica 7).

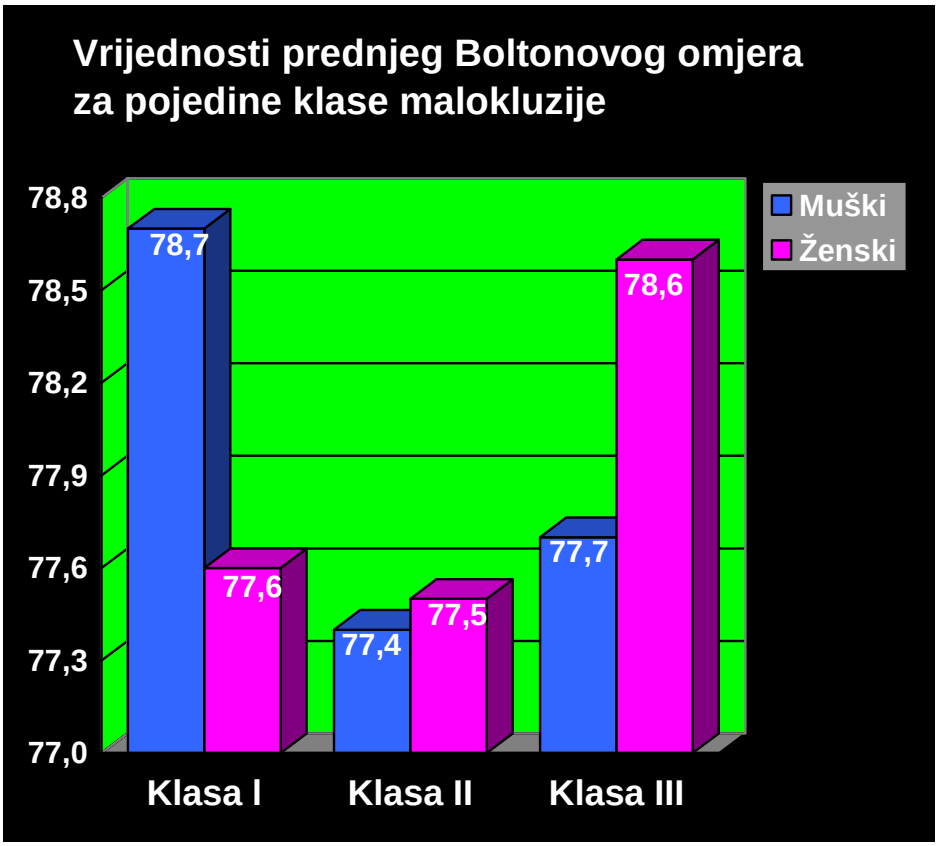
Ukupan Boltonov omjer izražen je kao omjer meziodistalnih dimenzija 12 zuba u mandibuli i meziodistalnih dimenzija 12 zuba u maksili. Njegova vrijednost iznosi 91,3% ± 0,26. Sve dobivene vrijednosti u ovom istraživanju kretale su se u okviru Boltonovog iznosa i standardne devijacije (tablica 8). Nisu utvrđene statistički značajne razlike u srednjim vrijednostima ukupnog Boltonovog omjera između pacijenata s pojedinim klasama malokluzija.

Ukupan Boltonov omjer za muške ispitanike s klasom I bio je veći nego za ispitanice s istom klasom. Također je omjer pokazivao višu vrijednost za ženske (92,23%) nego muške ispitanike (90,92%) s malokluzijom klase III, što govori o tendenciji povećanja MD dimenzija zuba u mandibuli kod ispitanica. Vrijednosti omjera za klasu II bile su nešto više u ženskih nego u muških ispitanika (slika 30). Međutim, omjeri se nisu značajno razlikovali po spolu niti po klasama malokluzije (tablica 8).

Tablica 7. Razlike u srednjim vrijednostima prednjeg Boltonovog omjera po klasama (odvojeno po spolu)

Klasa malokluzije	Muški			Ženski			Ukupno		
	N	M	s. d.	N	M	s. d.	N	M	s. d.
1) Klasa I	19	78,75	2,86	20	77,65	2,49	39	78,19	2,70
2) Klasa II	23	77,39	2,51	33	77,51	1,93	56	77,46	2,17
2) Klasa III	20	77,67	2,90	15	78,62	3,22	35	78,08	3,03
Ukupno	62	77,90	2,77	68	77,80	2,43	130	77,85	2,59
F - test	F = 1,491			df1 = 5; df2 = 124			P = 0,197 N.S.		

Legenda: N – broj ispitanika; M – srednja vrijednost; s.d. – standardna devijacija

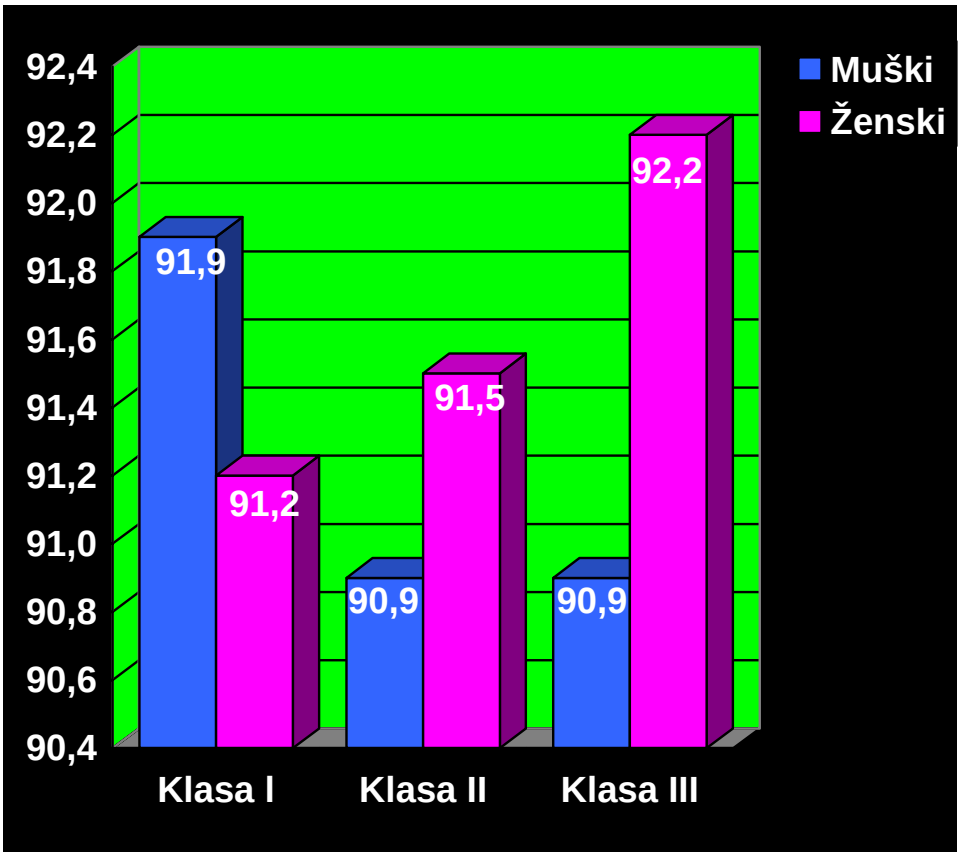


Slika 29. Vrijednosti prednjeg Boltonovog omjera u ispitanika po klasama

Tablica 8. Razlike u srednjim vrijednostima ukupnog Boltonovog omjera po klasama (odvojeno po spolu)

Klasa malokluzije	Muški			Ženski			Ukupno		
	N	M	s. d.	N	M	s. d.	N	M	s. d.
1) Klasa I	19	91,89	1,99	19	91,24	1,61	38	91,57	1,81
2) Klasa II	22	90,94	1,71	33	91,50	2,23	55	91,27	2,04
2) Klasa III	15	90,92	3,12	12	92,23	2,50	27	91,50	2,88
Ukupno	56	91,25	2,26	64	91,56	2,11	120	91,42	2,18
F - test		**F = 1,194**			df1 = 5; df2 = 114			**P = 0,317 N.S.**	

Legenda: N – broj ispitanika; M – srednja vrijednost; s.d. – standardna devijacija



Slika 30. Vrijednosti ukupnog Boltonovog omjera u ispitanika po klasama

4.3. Malokluzije i usmjerena asimetrija širine zubnih lukova

Vrijednosti **širina zubnog luka** na desnoj i lijevoj strani u dječaka, u obje čeljusti, prikazane su na tablici 9. Prikazani su i iznosi usmjerene asimetrije (DA) koja nije bila značajna. Razlike u širinama zubnog luka u ispitanika po pojedinim klasama bile su vrlo male.

Tablica 9. Mjere širine zubnog luka po klasama malokluzija i usmjerena asimetrija (DA) u dječaka

Mjera Čeljust	Stra-na	Klasa I				Klasa II				Klasa III			
		N	M	s. d.	DA	N	M	s. d.	DA	N	M	s. d.	DA
MAKS.													
WU2	**D**	19	11,22	1,68	**-,11**	22	11,45	1,46	**-,48**	20	11,21	1,39	**-,04**
	L	19	11,11	1,29		22	10,97	1,45		20	11,17	1,52	
WU3	**D**	19	17,43	1,40	**-,69**	23	17,10	1,65	**-,42**	20	16,62	1,72	**0,29**
	L	19	16,74	1,40		23	16,68	1,57		20	16,91	1,69	
WU4	**D**	19	20,56	1,75	**-,24**	23	20,19	2,12	**-,07**	18	19,66	2,17	**0,66**
	L	19	20,32	1,25		23	20,12	2,04		18	20,32	2,10	
WU5	**D**	19	23,42	2,00	**-,86**	23	22,68	2,06	**0,11**	18	22,29	2,58	**0,29**
	L	19	22,56	2,91		23	22,79	1,78		18	22,58	2,33	
WU6	**D**	19	26,04	1,80	**-,55**	23	25,55	1,83	**-,32**	18	25,04	2,50	**1,18**
	L	19	25,49	1,72		22	25,23	1,84		18	26,22	1,61	
WU7	**D**	18	29,51	1,63	**-,87**	18	28,86	2,37	**0,01**	19	30,56	1,91	**-,09**
	L	18	28,64	1,95		18	28,87	1,20		19	30,47	1,37	
MAND.													
WL2	**D**	19	8,60	1,48	**-1,04**	23	8,18	1,71	**-,08**	20	7,62	1,75	**0,73**
	L	19	7,56	1,20		23	8,10	1,13		20	8,35	1,98	
WL3	**D**	19	13,48	1,47	**-,83**	23	13,15	1,81	**-,21**	20	13,02	1,62	**0,65**
	L	19	12,65	1,30		23	12,94	1,32		20	13,67	2,01	
WL4	**D**	19	17,00	1,44	**-,38**	23	16,98	2,13	**-,46**	19	17,02	1,51	**0,49**
	L	19	16,62	1,37		23	16,52	1,80		19	17,51	1,60	
WL5	**D**	19	19,94	1,98	**-,74**	23	19,63	2,50	**0,54**	20	20,26	1, 87	**0,47**
	L	19	19,20	2,11		23	20,17	1,67		20	20,73	2,01	
WL6	**D**	19	22,82	2,16	**-,79**	22	22,89	2,27	**-,20**	20	23,32	1,72	**0,74**
	L	19	22,03	1,71		22	22,69	1,55		20	24,06	2,09	
WL7	**D**	19	25,37	1,88	**-,53**	21	25,41	2,78	**0,28**	18	26,09	2,54	**1,03**
	L	19	24,84	1,80		21	25,69	1,60		18	27,12	1,52	

Legenda: WU – širina zubnog luka gornje čeljusti; WL – širina zubnog luka donje čeljusti; N – broj ispitanika; M – srednja vrijednost; s.d. – standardna devijacija, DA – usmjerena asimetrija; D – desno; L - lijevo

Mjere širine zubnih lukova i usmjerene asimetrije u djevojčica prikazane su na tablici 10. Kod malokluzije klase I utvrđena je značajna DA u mandibuli za širinu na razini drugih pretkutnjaka (WL5) i prvih kutnjaka (WL6). Najveći broj značajnih DA kod klase II nađen je u donjoj čeljusti i to za sve širine zubnog luka. U gornjoj čeljusti značajna DA nađena je za širinu na razini prvih kutnjaka (WU6) i drugih kutnjaka (WU7). Za klasu III nije nađena značajna DA niti u jednoj čeljusti (tablica 10).

Tablica 10. Mjere širine zubnog luka po klasama malokluzija i usmjerena asimetrija (DA) u djevojčica

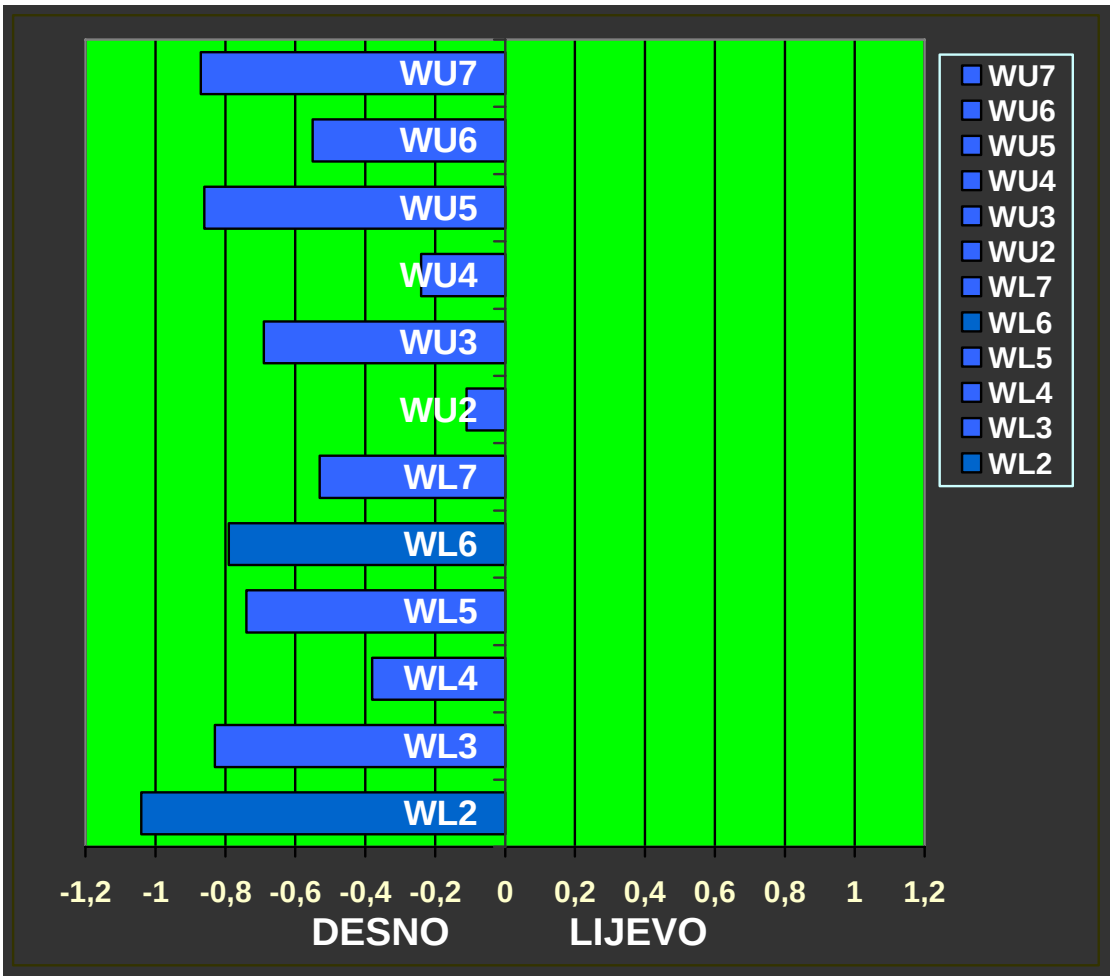
Mjera Čeljust	Stra-na	Klasa I				Klasa II				Klasa III			
		N	M	s. d.	DA	N	M	s. d.	DA	N	M	s. d.	DA
MAKS.													
WU2	**D**	20	11,39	1,21	**-,45**	34	10,75	1,35	**0,18**	15	11,34	1,26	**-,54**
	L	20	10,94	1,23		34	10,93	0,99		15	10,80	1,61	
WU3	**D**	20	17,05	1,33	**-,18**	34	16,42	1,23	**-0,18**	15	16,98	1,37	**-0,52**
	L	20	16,87	1,22		34	16,24	1,05		15	16,46	1,86	
WU4	**D**	20	20,48	1,31	**-,18**	34	19,44	1,45	**-0,42**	14	20,23	1,82	**0,20**
	L	19	20,30	1,15		34	19,02	1,26		14	20,43	1,39	
WU5	**D**	19	23,15	0,94	**-,76**	34	21,96	1,62	**-0,44**	15	22,23	2,15	**0,46**
	L	19	22,39	2,58		34	21,52	1,43		15	22,69	1,71	
WU6	**D**	20	25,66	1,48	**-,11**	34	24,47	1,55	**-0,54***	15	25,10	2,33	**0,45**
	L	20	25,55	1,81		34	23,93	1,53		15	25,55	1,69	
WU7	**D**	19	28,40	1,66	**-,09**	30	27,80	1,54	**-,93*****	14	27,98	2,09	**1,04**
	L	19	28,31	1,71		30	26,87	1,45		14	29,02	2,14	
MAND.													
WL2	**D**	19	8,46	1,38	**-,90**	34	8,56	1,15	**-,93*****	15	8,09	2,18	**0,05**
	L	19	7,56	1,57		34	7,63	1,09		15	8,14	1,87	
WL3	**D**	20	13,14	1,77	**-,89**	34	13,25	1,22	**-,92*****	15	12,67	1,44	**0,27**
	L	20	12,25	1,54		34	12,33	1,02		15	12,94	1,72	
WL4	**D**	20	17,11	1,24	**-,57**	34	16,90	1,56	**-1,01*****	14	16,64	1,77	**0,21**
	L	20	16,54	1,52		34	15,89	1,36		14	16,85	1,49	
WL5	**D**	20	20,05	1,28	**-1,21***	34	19,81	2,05	**-,98***	13	19,90	2,17	**0,46**
	L	20	18,84	2,24		34	18,83	1,56		13	20,36	1,48	
WL6	**D**	20	22,83	1,46	**-1,01*****	34	22,42	1,93	**-1,22*****	15	22,23	1,82	**0,78**
	L	20	21,82	1,76		34	21,20	1,58		15	23,01	1,55	
WL7	**D**	20	25,02	1,77	**-0,54**	34	25,19	2,19	**-1,50*****	14	24,84	1,67	**0,51**
	L	20	24,48	1,72		34	23,69	1,68		14	25,35	2,41	

Legenda: WU – širina zubnog luka gornje čeljusti; WL – širina zubnog luka donje čeljusti; N – broj ispitanika; M – srednja vrijednost; s.d. – standardna devijacija, DA – usmjerena asimetrija; D – desno; L - lijevo

*P < 0,05

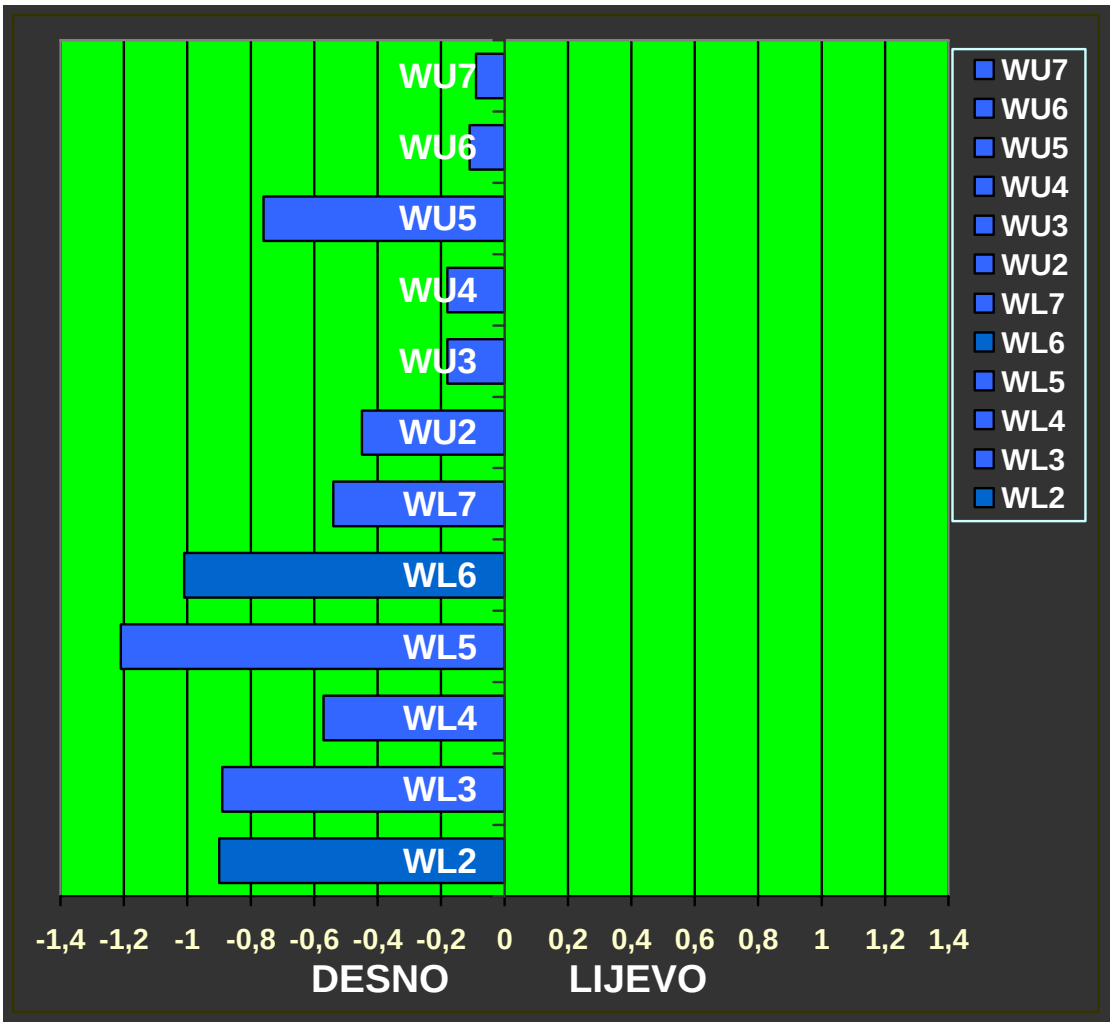
***P < 0,01

Usmjerena asimetrija za sve širine zubnog luka **u dječaka** s malokluzijom klase I prikazana je na slici 31. Sve širine zubnog luka u obje čeljusti bile su veće na desnoj strani, s najvišim iznosima za širine zubnog luka na razini drugih kutnjaka u maksili (WU7) i na razini drugih sjekutića u mandibuli (WL2). Veličina DA bila je nešto viša u mandibuli nego u maksili (slika 31).



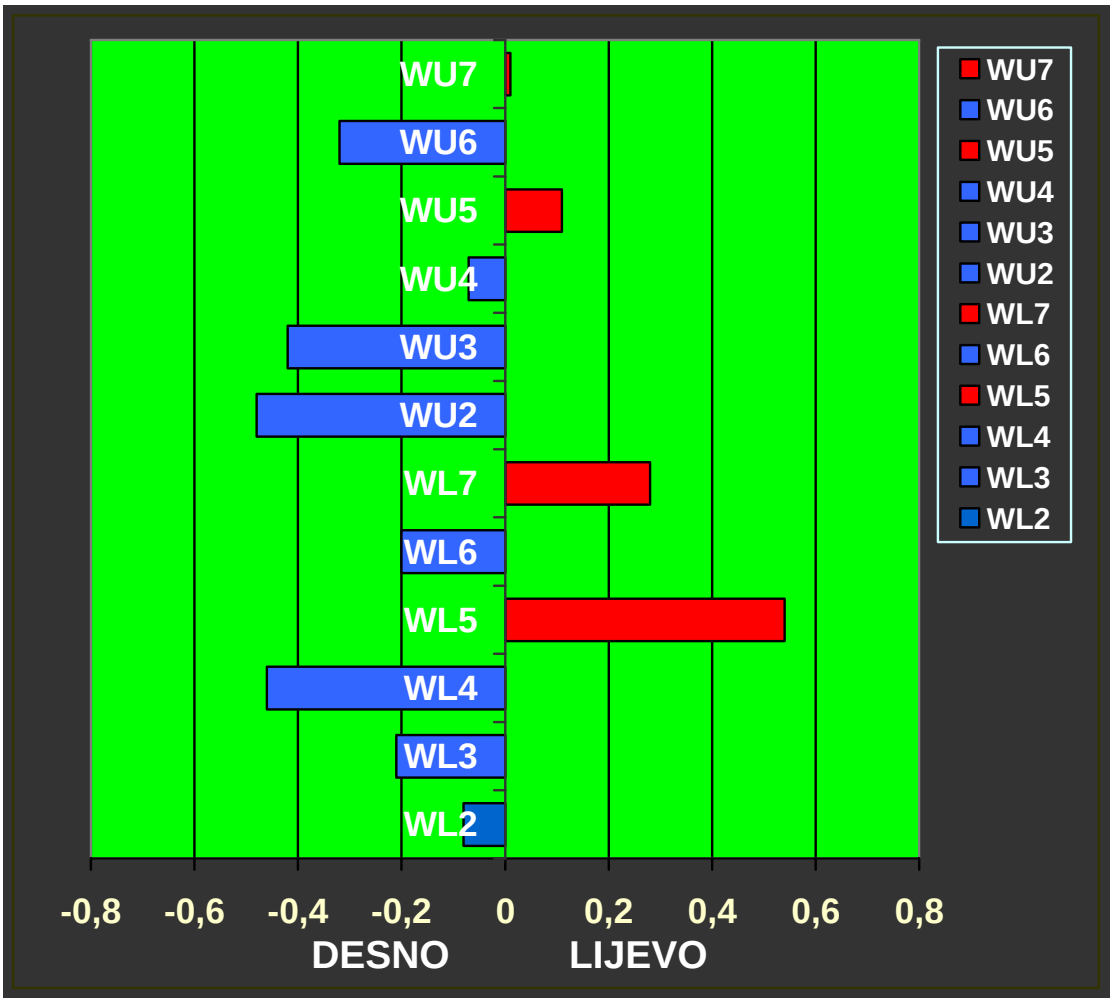
Slika 31. Usmjerena asimetrija za širine zubnog luka kod **klase I** (dječaci)
Legenda: WU – usmjerena asimetrija širine zubnog luka gornje čeljusti; WL – usmjerena asimetrija širine zubnog luka donje čeljusti (WU2 – WU7 i WL2 – WL7 – širine mjerene na razini zuba 2 – 7)

Usmjerena asimetrija (DA) širine zubnih lukova **u djevojčica** bila je desno usmjerena za sve mjere u obje čeljusti kao i u dječaka (slika 32). Sve mjere bile su sustavno veće na desnoj nego na lijevoj strani, a značajnu DA pokazivale su širine donjeg zubnog luka na razini drugih pretkutnjaka (WL5) i prvih kutnjaka (WL6). DA je bila značajno veća u mandibuli nego u maksili.



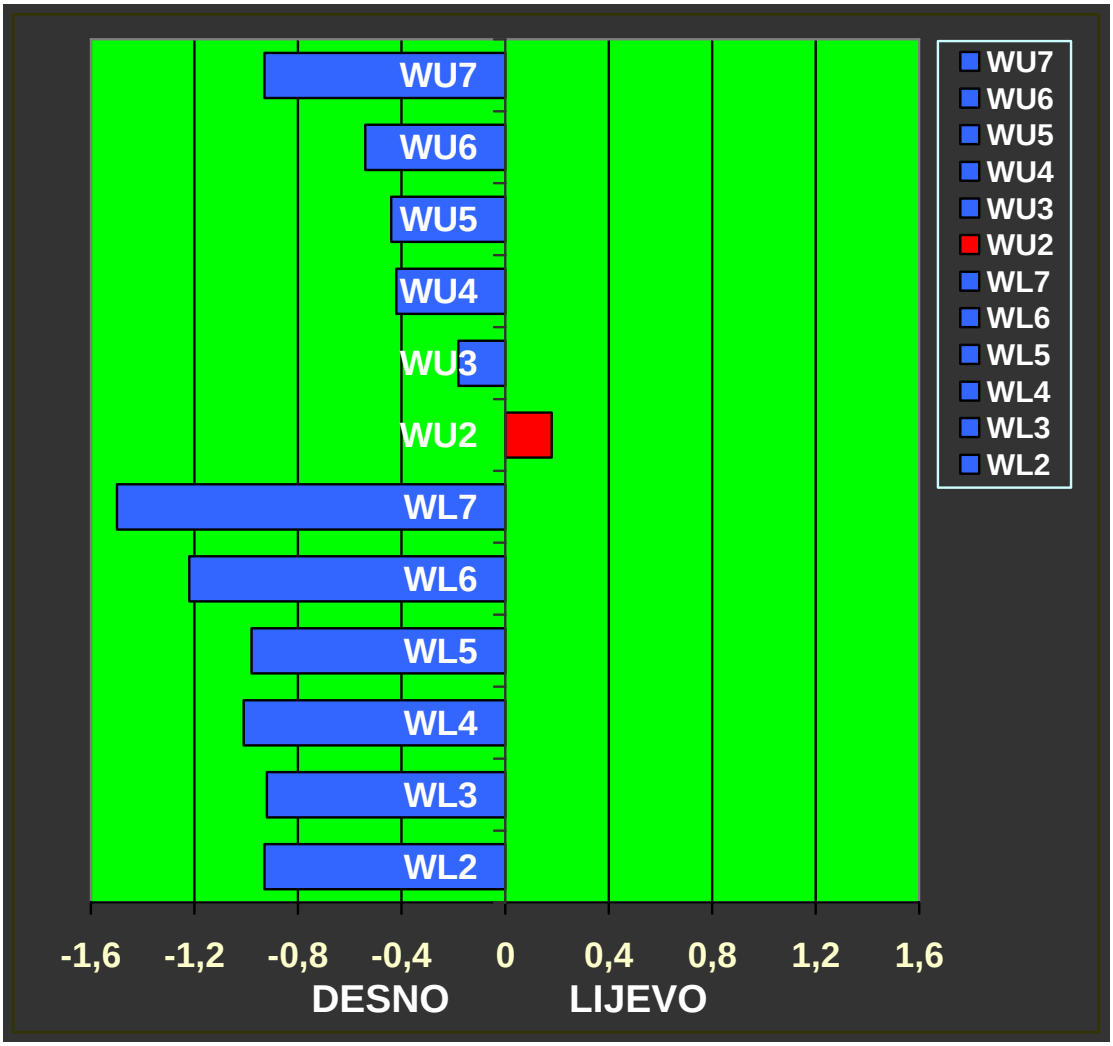
Slika 32. Usmjerena asimetrija za širine zubnog luka kod **klase I** (djevojčice)

DA širine zubnog luka u dječaka kod **klase II** bila je nešto izraženija u mandibuli i to najviše za pretkutnjake (WL4 i WL5) (slika 33). Većina mjera pokazivalo je veću DA na desnoj strani, posebice u maksili. U mandibuli je DA za širinu na razini prvog premolara (WL4) bila usmjerena desno, a na razini drugog premolara (WL5) lijevo.



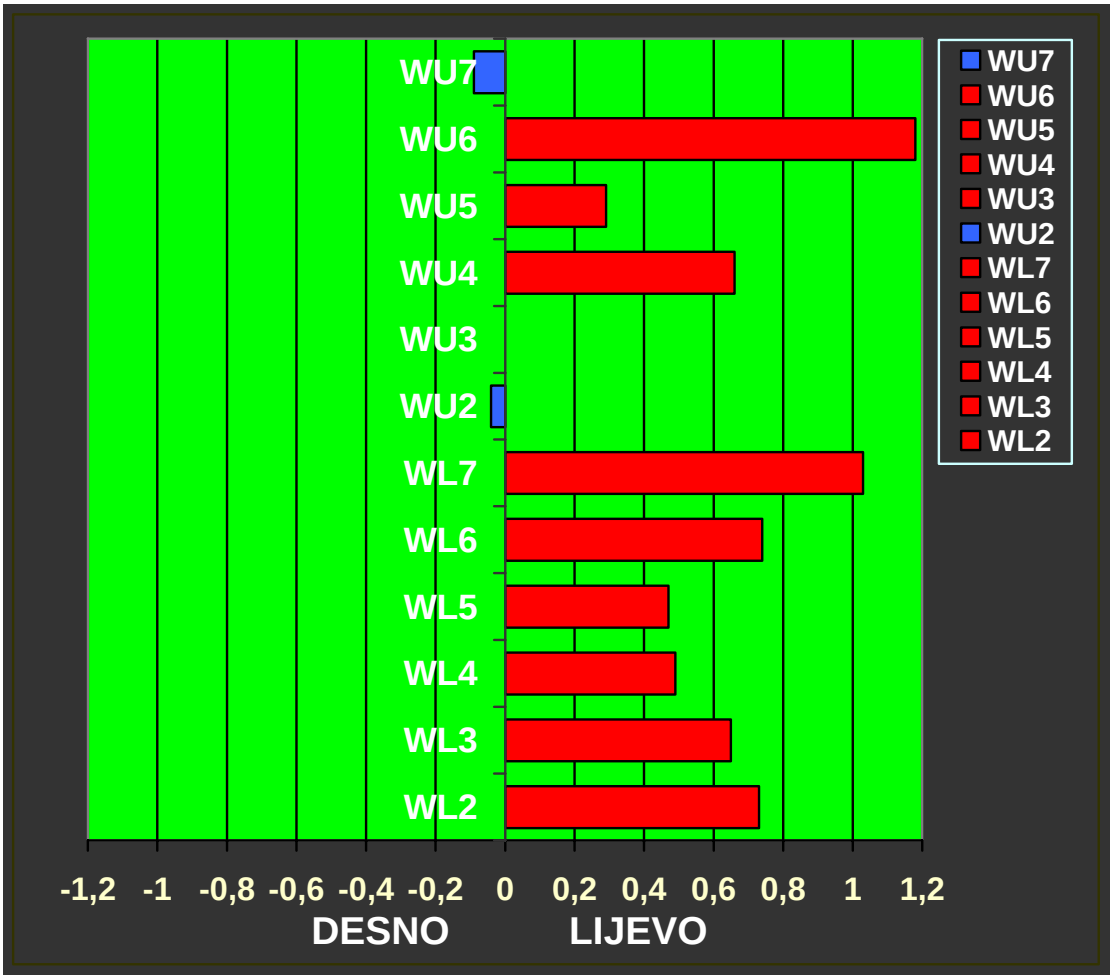
Slika 33. Usmjerena asimetrija za širine zubnog luka kod **klase II.** (dječaci)

DA kod djevojčica s malokluzijom **klase II** bila je desno usmjerena gotovo za sve širine zubnog luka i osjetno jače izražena u mandibuli nego u maksili (slika 34). Najviši stupanj usmjerene asimetrije zapažen je za mjere na razini najdistalnijih zuba u obje čeljusti (WU7 i WL7).



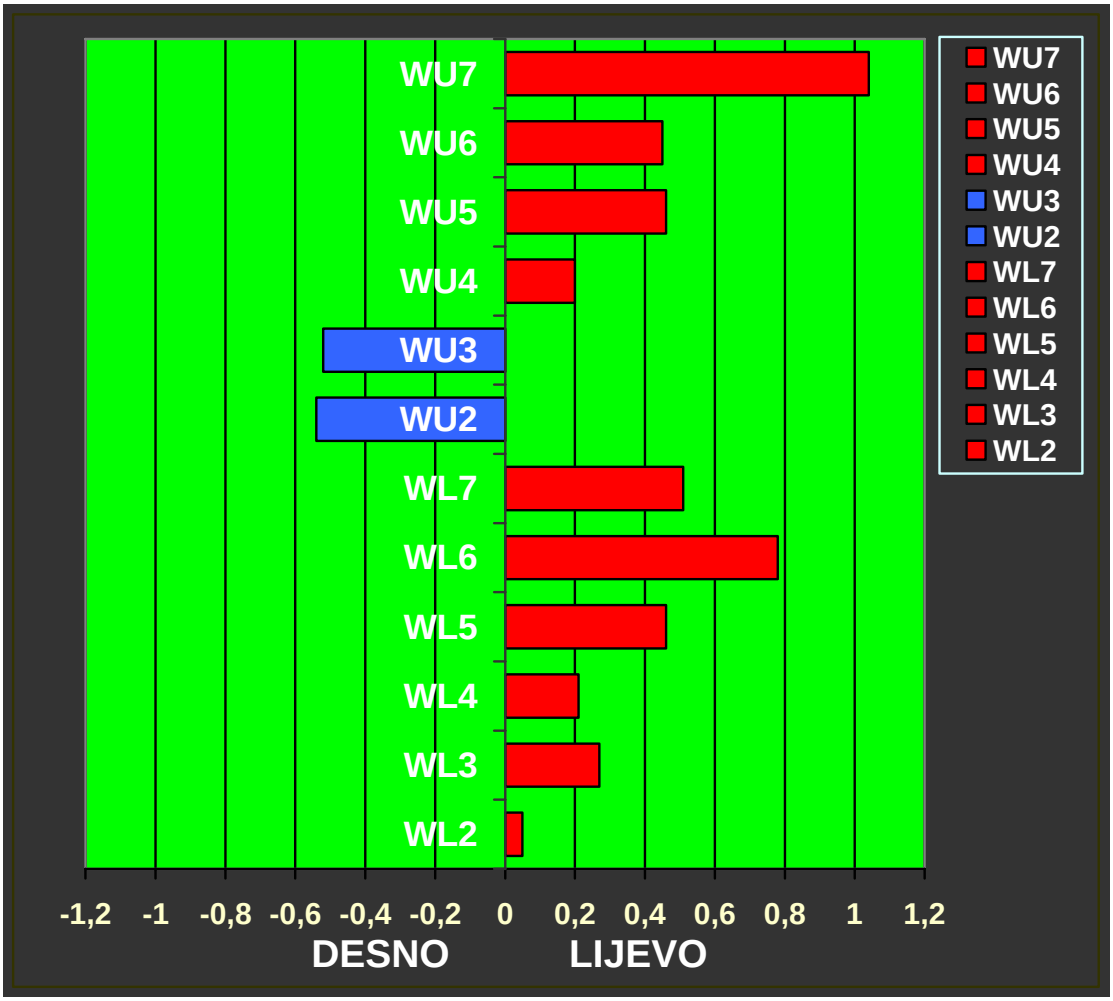
Slika 34. Usmjerena asimetrija za širine zubnog luka kod **klase II** (djevojčice)

Usmjerena asimetrija širine zubnih lukova u dječaka s malokluzijom **klase III** pokazivala je lijevu usmjerenost, s većim vrijednostima mjera na lijevoj strani (slika 35). Najveće vrijednosti DA zapažene su za širine na razini molara (WU6 i WL7), a asimetrija je bila jače izražena u mandibuli nego u maksili.



Slika 35. Usmjerena asimetrija za širine zubnog luka kod **klase III** (dječaci)

DA širine zubnih lukova u djevojčica s klasom III bila je također, uglavnom, lijevo usmjerena (slika 36). Sve su mjere bile veće na lijevoj strani izuzev širine na razini lateralnih sjekutića (WU2) i očnjaka (WU3) u maksili. I ovdje najveću usmjerenu simetriju pokazuju širine zubnih lukova na razini molara u obje čeljusti (WU7 i WL6).



Slika 36. Usmjerena asimetrija za širine zubnog luka kod **klase III.** (djevojčice)

4.4. Malokluzije i usmjerena asimetrija dužine zubnih lukova

Mjere dužine zubnog luka i usmjerene asimetrije (DA) za oba zubna luka **u dječaka** prikazane su odvojeno za sve klase malokluzija (tablica 11). Kod klase I nije nađena značajna DA, a kod klase II samo u gornjoj čeljusti na razini molara (DU3) (tablica 11).

Tablica 11. Mjere dužine zubnog luka po klasama malokluzija i usmjerena asimetrija kod dječaka

Mjera	Strana	Klasa I				Klasa II				Klasa III			
Čeljust		N	M	s. d.	DA	N	M	s. d.	DA	N	M	s. d.	DA
MAKS.													
DU1	**D**	19	8,34	2,09	**0,73**	23	7,92	3,05	**-,23**	20	8,12	1,99	**-,64**
	L	19	9,07	1,63		23	7,69	3,09		20	7,48	1,88	
DU2	**D**	19	14,36	1,19	**0,13**	23	14,48	1,48	**0,13**	18	13,77	2,15	**-,17**
	L	19	14,49	1,29		23	14,61	1,16		18	13,60	1,70	
DU3	**D**	18	10,34	0,85	**0,20**	18	10,36	0,77	**0,46***	15	9,78	1,12	**0,35**
	L	18	10,54	0,84		18	10,82	0,88		15	10,13	0,99	
DU4	**D**	18	31,01	1,89	**-,16**	18	30,79	1,94	**0,20**	16	28,20	3,93	**0,57**
	L	18	30,85	2,22		18	30,97	1,84		16	28,77	3,76	
DU5	**D**	18	39,23	2,45	**0,56**	18	38,43	4,24	**-,14**	16	35,94	3,35	**-,29**
	L	18	39,79	2,86		18	38,29	4,15		16	35,65	4,13	
MAND.													
DL1	**D**	19	4,41	2,01	**0,35**	22	6,26	1,58	**-,58**	20	4,70	1,84	**-,50**
	L	19	4,76	1,98		22	5,68	1,70		20	4,20	1,44	
DL2	**D**	19	13,32	1,18	**-,20**	23	12,91	1,82	**-,26**	20	12,13	2,03	**0,15**
	L	19	13,12	1,38		23	12,65	1,97		20	12,28	2,45	
DL3	**D**	19	10,91	0,87	**-,10**	20	11,05	0,76	**-,34**	18	11,29	1,08	**-,34**
	L	19	10,81	0,87		20	10,71	0,87		18	10,95	1,10	
DL4	**D**	19	30,87	1,89	**-,50**	21	29,68	2,99	**0,17**	18	29,53	2,09	**-,32**
	L	19	30,37	1,65		21	29,85	2,43		18	29,21	2,66	
DL5	**D**	19	35,28	2,28	**-,14**	20	35,82	3,70	**-,25**	18	34,13	2,80	**-,68**
	L	19	35,14	2,42		20	35,57	3,37		18	33,45	2,30	

Legenda: DU – dužina zubnog luka gornje čeljusti; DL – dužina zubnog luka donje čeljusti; N – broj ispitanika; M – srednja vrijednost; s.d. – standardna devijacija, DA – usmjerena asimetrija; D – desno; L - lijevo
*P < 0,05

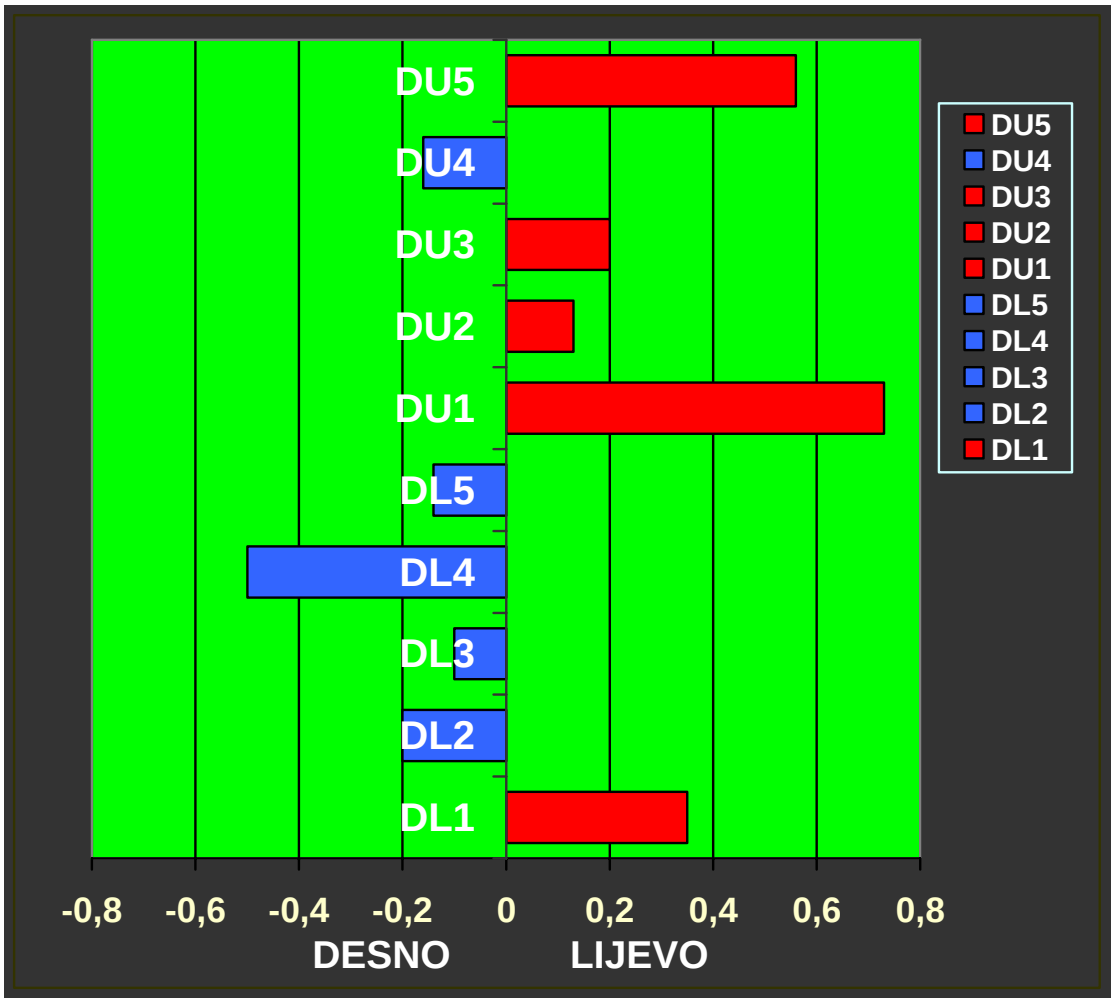
Mjere dužine zubnog luka i usmjerene asimetrije (**DA)** za oba zubna luka u **djevojčica** prikazane su odvojeno za sve klase malokluzija (tablica 12). DA nije bila značajna niti za jednu mjeru dužine zubnog luka u obje čeljusti.

Tablica 12. Mjere dužine zubnog luka po klasama malokluzija i usmjerena asimetrija u djevojčica

Mjera Čeljust	Strana	Klasa I				Klasa II				Klasa III			
		N	M	s. d.	DA	N	M	s. d.	DA	N	M	s. d.	DA
MAKS.													
DU1	**D**	20	8,28	1,47	**-,25**	34	7,27	2,85	**0,51**	15	7,89	1,43	**0,03**
	L	20	8,03	1,54		34	7,78	2,61		15	7,92	1,63	
DU2	**D**	19	13,60	1,46	**0,39**	34	14,06	0,80	**-,08**	15	13,55	1,27	**-,46**
	L	19	13,99	0,94		34	13,98	0,89		15	13,09	2,07	
DU3	**D**	19	10,27	0,90	**0,03**	30	10,38	0,93	**0,00**	14	10,46	1,40	**-,09**
	L	19	10,30	0,81		30	10,38	0,88		14	10,37	1,56	
DU4	**D**	19	29,85	2,10	**0,02**	30	30,26	1,18	**0,03**	14	30,06	2,69	**-,62**
	L	19	29,87	1,64		30	30,29	1,26		14	29,44	4,02	
DU5	**D**	19	38,05	2,52	**-,21**	30	37,57	3,46	**0,39**	14	37,90	3,46	**-,68**
	L	19	37,84	1,99		30	37,96	3,55		14	37,22	4,91	
MAND.													
DL1	**D**	20	4,68	1,47	**0,14**	34	5,12	1,81	**0,05**	15	4,57	2,09	**-,13**
	L	20	4,82	1,47		34	5,17	1,27		15	4,44	1,44	
DL2	**D**	20	12,64	1,04	**-,34**	34	12,30	1,20	**0,05**	13	11,48	2,30	**-,38**
	L	20	12,30	1,44		34	12,35	0,99		13	11,10	2,70	
DL3	**D**	20	10,74	0,76	**0,02**	28	10,40	0,88	**-,16**	14	11,01	1,24	**-,32**
	L	20	10,76	0,69		28	10,56	1,06		14	10,69	0,78	
DL4	**D**	20	29,59	1,78	**-,22**	28	28,92	1,65	**0,28**	14	28,50	3,38	**-,95**
	L	20	29,37	1,36		28	29,20	2,01		14	27,55	2,88	
DL5	**D**	20	34,27	2,45	**-,08**	28	33,83	2,28	**0,52**	14	33,02	3,16	**-1,13**
	L	20	34,19	2,05		28	34,35	2,47		14	31,89	2,96	

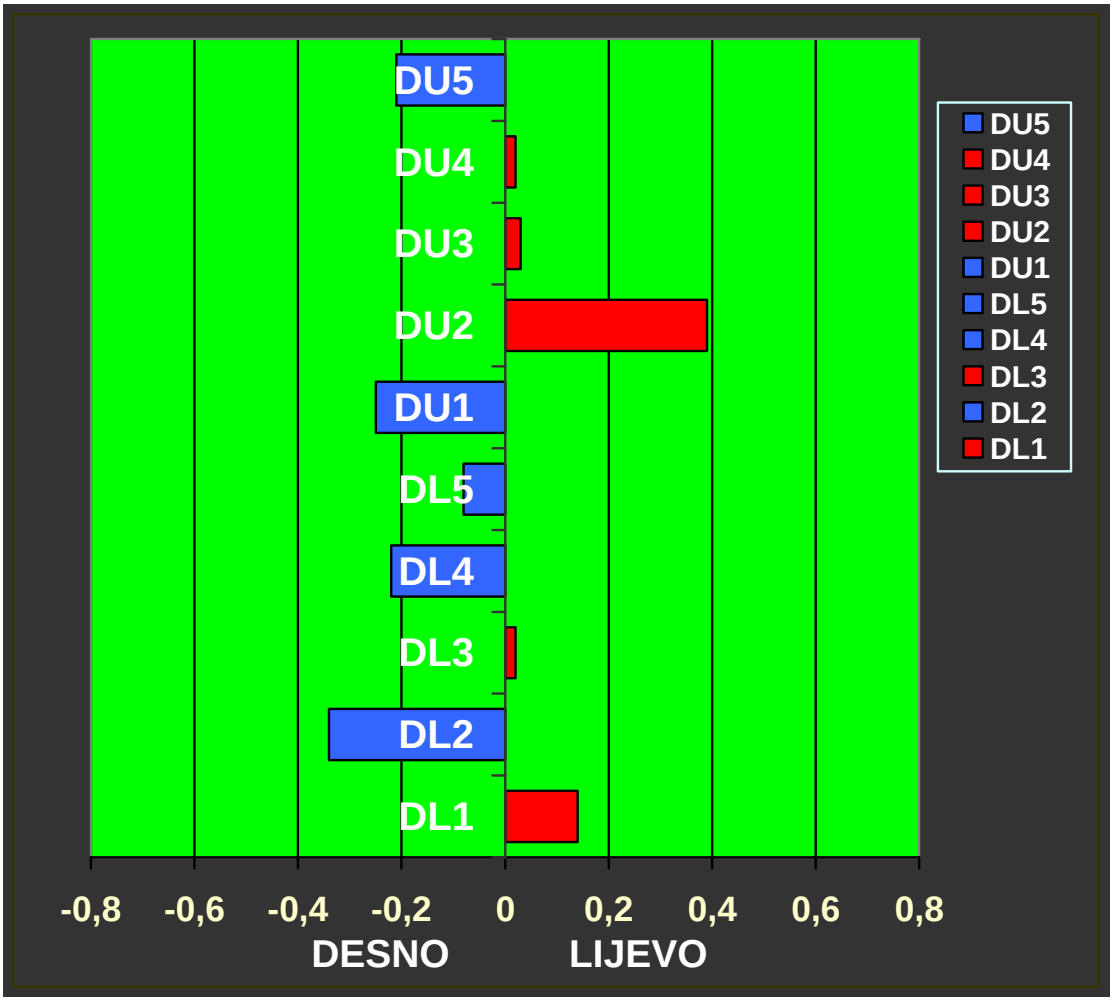
Legenda: DU – dužina zubnog luka gornje čeljusti; DL – dužina zubnog luka donje čeljusti; N – broj ispitanika; M – srednja vrijednost; s.d. – standardna devijacija, DA – usmjerena asimetrija

Usmjerena asimetrija za dužine zubnih lukova u dječaka s **klasom I** pokazivala je veće vrijednosti na lijevoj strani u maksili i na desnoj strani u mandibuli (slika 37). U maksili je najviša DA utvrđena za prednji segment lijevo (DU1) i ukupnu dužinu zubnog luka lijevo (DU5). U mandibuli je naveću DA pokazivala dužina distalnog segmenta desno (DL4). Uglavnom lijevo usmjerena DA u maksili i desno usmjerena DA u mandibuli (osim za jednu varijablu) ukazuju na postojanje tzv. „križne asimetrije“ (slika 37).



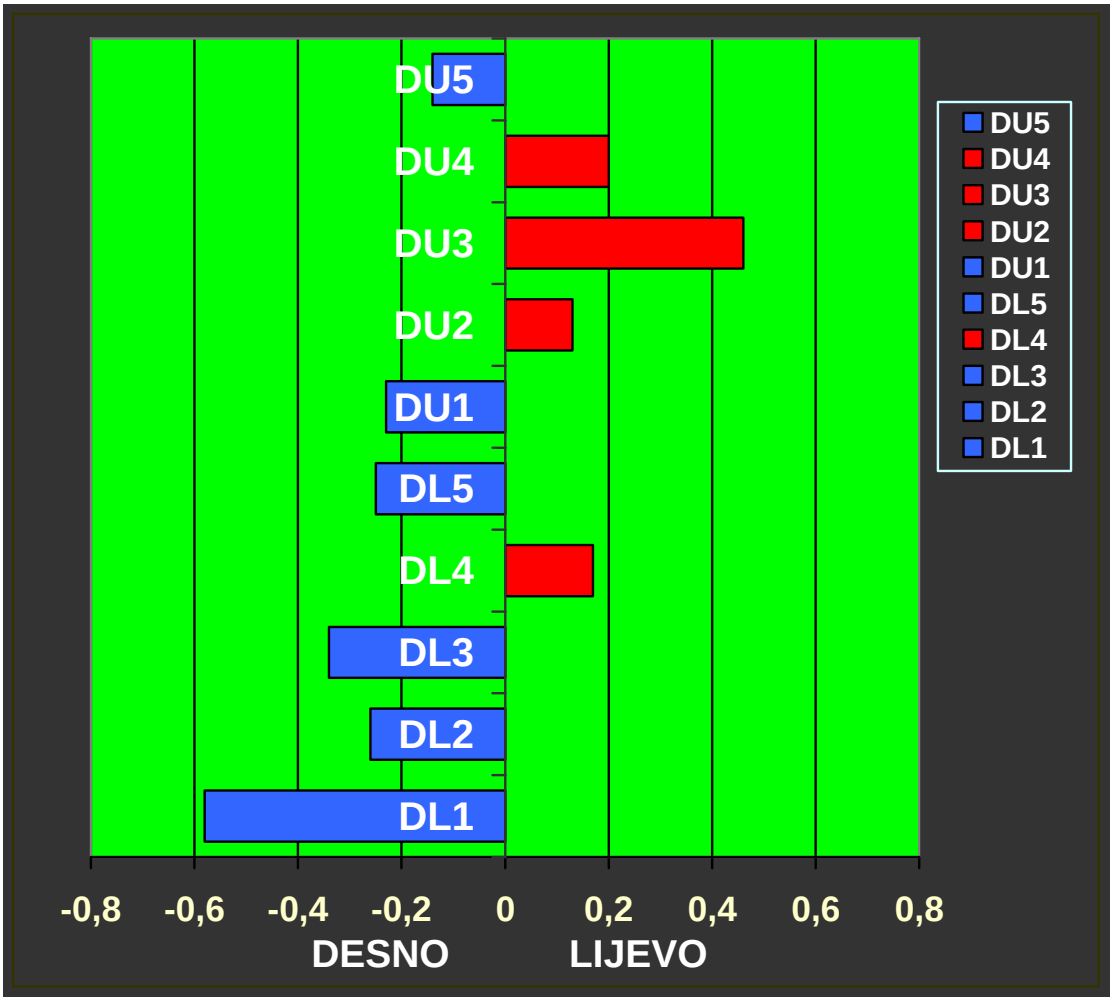
Slika 37. Usmjerena asimetrija za dužine zubnog luka kod **klase I** (dječaci)

DA za dužine zubnih lukova u djevojčica s malokluzijom **klase I** pokazivala je relativno niske vrijednosti (slika 38). Najjače izražena DA bila je u segmentu premolara u obje čeljusti, s time da je u maksili bila lijevo usmjerena (DU2), a u mandibuli desno (DL2). Većina mjera u maksili imala je lijevo usmjerenu asimetriju, a u mandibuli uglavno desno.



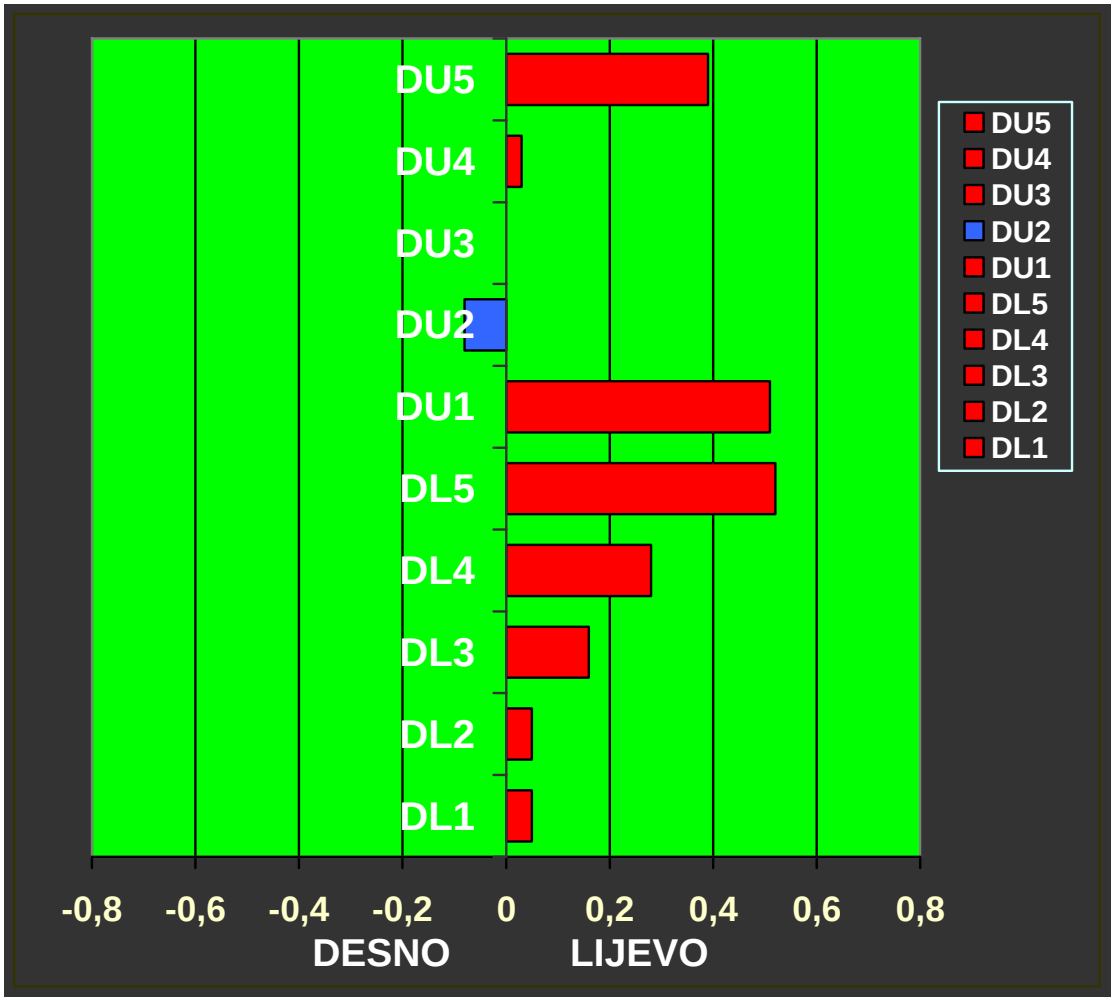
Slika 38. Usmjerena asimetrija za dužine zubnog luka kod **klase I** (djevojčice)

DA za dužine zubnih lukova u dječaka s **klasom II** pokazivala je veće vrijednosti na lijevoj strani u maksili i na desnoj strani u mandibuli (slika 39). Asimetrija je u maksili bila veća za dužine distalnog segmenta (DU2, DU3 i DU4). U mandibuli je asimetrija bila desno usmjerena za dužine prednjeg (DL1) i distalnog segmenta (DL2 i DL3). Većina varijabli pokazuje tzv. „križnu asimetriju“ koja je u maksili usmjerena lijevo, a u mandibuli desno.



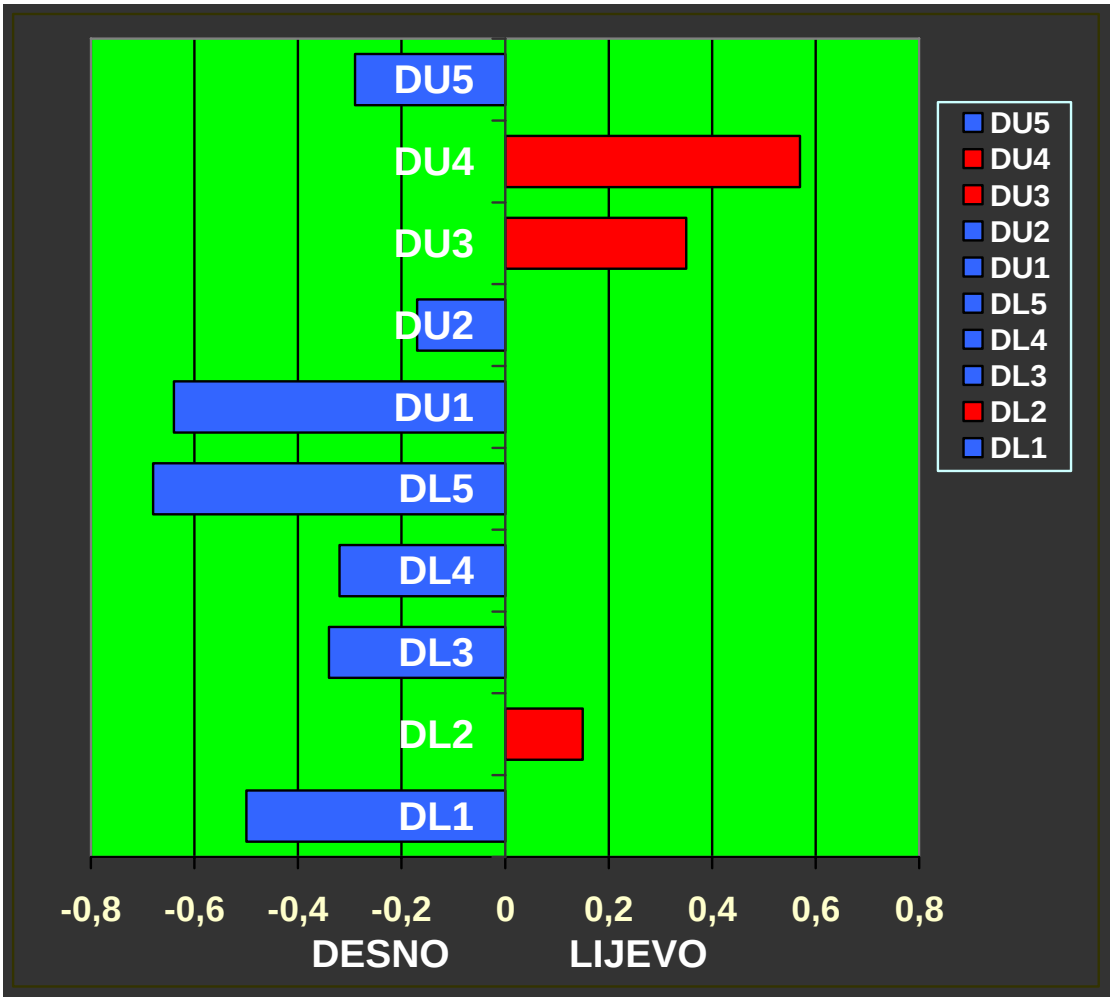
Slika 39. Usmjerena asimetrija za dužine zubnog luka kod **klase II** (dječaci)

Dužine zubnih lukova u djevojčica s malokluzijom **klase II** pokazivale su uglavnom lijevo usmjerenu DA (slika 40). DA u maksili bila je najjače izražena u prednjem segmentu (sjekutići i očnjaci)(DU1), te za ukupnu dužinu zubnog luka (DU5). U mandibuli su najveće vrijednosti DA utvrđene za ukupnu dužinu zubnog luka (DL5), te za distalni segment luka (DL4 i DL3).



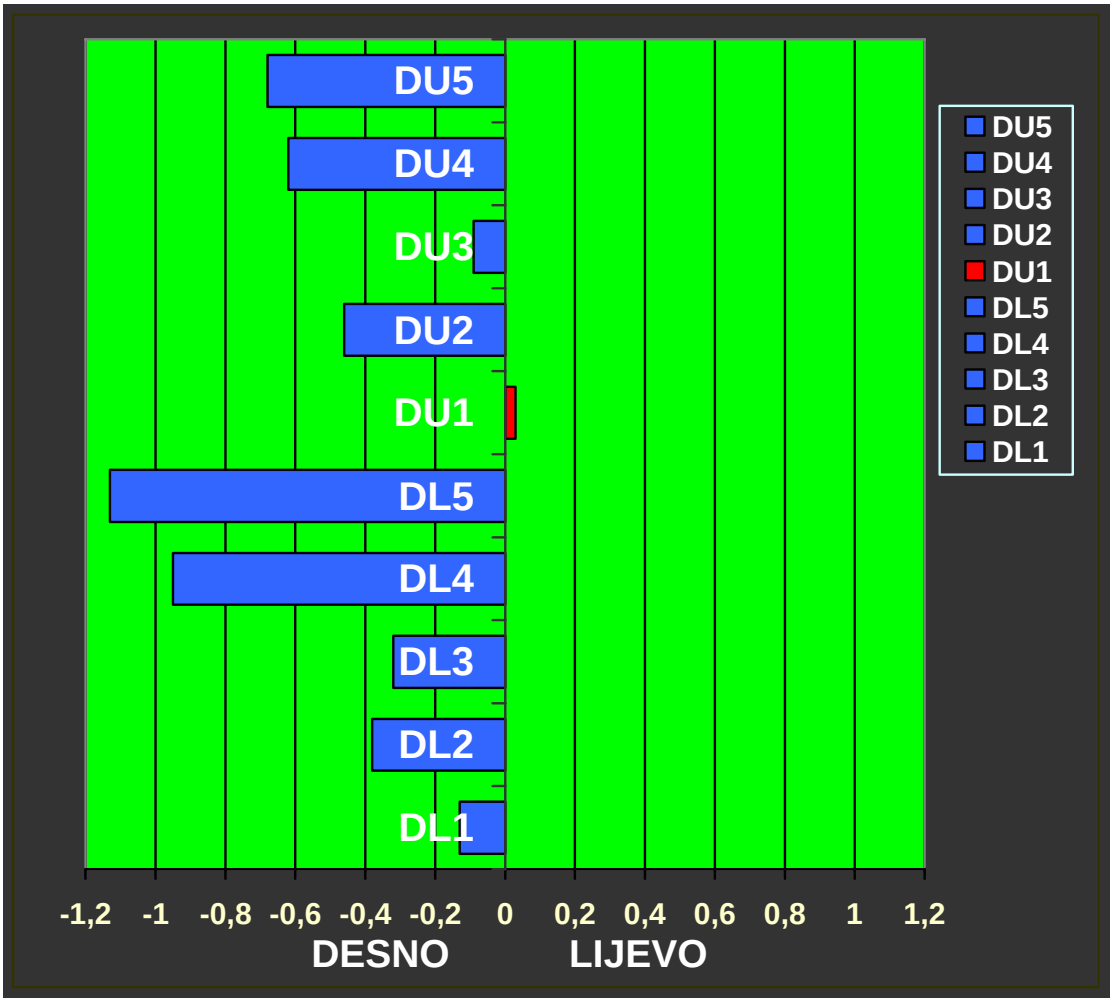
Slika 40. Usmjerena asimetrija za dužine zubnog luka kod **klase II** (djevojčice)

DA za dužine zubnog luka kod **klase III** u dječaka bila je uglavnom desno usmjerena u obje čeljusti (slika 41). Najjača usmjerena asimetrija utvrđena je za prednji segment u gornjoj (DU1) i donjoj čeljusti (DL1). Osim prednjeg segmenta, DA je jače izražena i u distalnim segmentima obiju čeljusti (DU4 i DL5).



Slika 41. Usmjerena asimetrija za dužine zubnog luka kod **klase III** (dječaci)

Dužine zubnog luka **u djevojčica** s **klasom III** pokazivale su desno usmjerenu asimetriju (slika 42). Gotovo sve varijable dužine zubnog luka bile su veće na desnoj strani u obje čeljusti, a najveće vrijednosti DA bile su za ukupnu dužinu zubnog luka u mandibuli (DL5) i maksili (DU5).



Slika 42. Usmjerena asimetrija za dužine zubnog luka kod **klase III** (djevojčice)

4.5. Malokluzije i usmjerena asimetrija položaja zuba u zubnom luku

Mjere položaja zuba u zubnom luku (spojnice zuba s interincizalnom kontaktnom točkom) i usmjerena asimetrija (DA) za oba zubna luka **u dječaka** prikazani su u tablici 13. DA je bila značajna samo kod klase III u mandibuli i to za položaj očnjaka (CHL3) i drugog pretkutnjaka (CHL5).

Tablica 13. Asimetrija položaja zuba u zubnom luku po klasama malokluzija i usmjerena asimetrija u dječaka

Mjera Čeljust	Strana	Klasa I				Klasa II				Klasa III			
		N	M	s. d.	DA	N	M	s. d.	DA	N	M	s. d.	DA
MAKS.													
CHU2	**D**	19	12,02	1,61	**0,35**	22	11,89	1,43	**0,17**	20	11,97	0,98	**-,77**
	L	19	12,37	1,20		22	12,06	1,41		20	12,00	1,30	
CHU3	**D**	19	19,33	1,68	**0,25**	23	18,82	1,82	**0,19**	20	18,67	1,73	**-,02**
	L	19	19,58	1,69		23	19,01	1,92		20	18,69	1,60	
CHU4	**D**	19	26,14	2,12	**0,94**	23	25,61	2,93	**0,40**	18	25,18	2,01	**0,15**
	L	19	27,08	1,52		23	26,01	2,44		18	25,33	2,46	
CHU5	**D**	19	32,65	2,10	**0,52**	23	31,79	3,01	**0,61**	18	31,51	2,20	**-,27**
	L	19	33,17	2,05		23	32,40	2,49		18	31,24	2,54	
CHU6	**D**	19	38,97	1,87	**0,30**	23	38,13	2,97	**0,09**	19	37,50	2,62	**0,00**
	L	19	39,27	2,38		23	38,22	2,79		19	37,50	2,91	
CHU7	**D**	18	49,24	1,69	**0,26**	23	48,16	3,44	**0,35**	16	47,38	2,74	**-,18**
	L	18	49,50	2,13		23	48,51	3,42		16	47,20	3,44	
MAND.													
CHL2	**D**	19	8,61	0,90	**-,24**	22	8,66	0,76	**-,10**	20	8,40	0,73	**-,17**
	L	19	8,37	0,63		22	8,56	0,74		20	8,23	0,86	
CHL3	**D**	19	13,92	1,67	**0,19**	22	14,77	1,34	**-,27**	20	14,48	0,98	**-,55***
	L	19	14,11	1,23		22	14,50	1,31		20	13,93	0,91	
CHL4	**D**	19	19,96	1,72	**0,50**	22	21,48	1,97	**-,53**	19	20,59	1,24	**-,59**
	L	19	20,46	1,72		22	20,95	2,38		19	20,00	1,47	
CHL5	**D**	19	26,47	1,93	**0,30**	22	27,73	2,36	**0,03**	20	26,95	1,63	**-,68*****
	L	19	26,77	1,98		22	27,76	2,03		20	26,27	1,84	
CHL6	**D**	19	33,22	2,11	**0,08**	21	34,35	2,45	**-,01**	20	33,38	1,88	**-,60**
	L	19	33,30	1,83		21	34,34	2,43		20	32,78	1,97	
CHL7	**D**	19	43,31	1,82	**0,11**	20	44,11	3,21	**0,10**	18	43,50	2,49	**-,62**
	L	19	43,42	2,07		20	44,21	2,97		18	42,88	2,38	

Legenda: CHU – spojnica od kontaktne točke središnjih sjekutića do pojedinih zuba u gornjoj čeljusti; CHU – spojnica od kontaktne točke središnjih sjekutića do pojedinih zuba u donjoj čeljusti; N – broj ispitanika; M – srednja vrijednost; s.d. – standardna devijacija, DA – usmjerena asimetrija; D – desno; L - lijevo

*P < 0,05

***P < 0,01

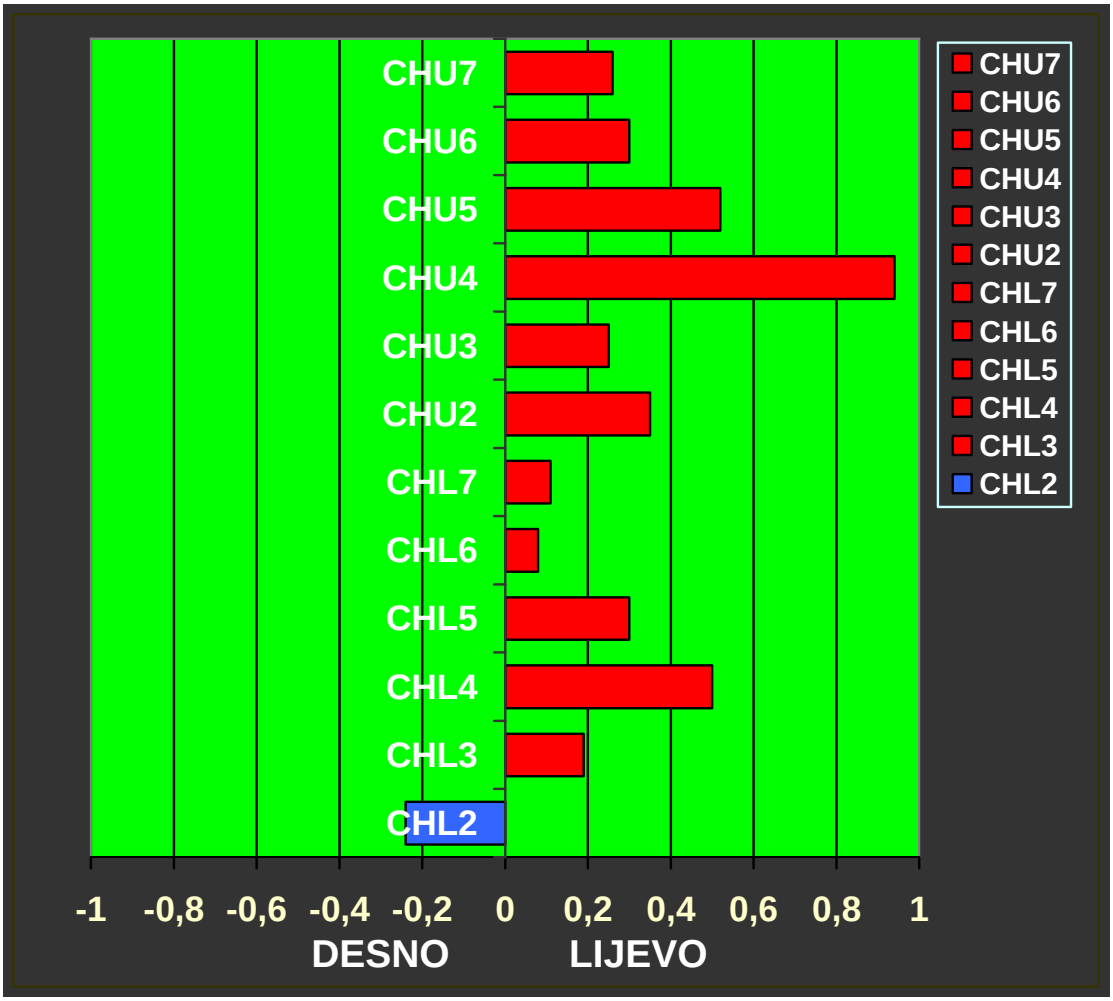
Mjere položaja zuba u zubnom luku i usmjerena asimetrija (DA) **u djevojčica** za oba zubna luka i sve klase malokluzija prikazane su u tablici 14. DA nije bila značajna niti za jednu mjeru kod bilo koje malokluzije.

Tablica 14. Asimetrija položaja zuba u zubnom luku po klasama malokluzija i usmjerena asimetrija u djevojčica

Mjera Čeljust	Strana	Klasa I				Klasa II				Klasa III			
		N	M	s. d.	DA	N	M	s. d.	DA	N	M	s. d.	
MAKS.													
CHU2	**D**	20	11,89	0,79	**-,08**	34	11,61	0,71	**-,14**	15	11,72	1,06	**0,25**
	L	20	11,81	0,73		34	11,47	0,85		15	11,97	0,87	
CHU3	**D**	20	18,83	1,24	**0,16**	34	18,42	1,21	**-,24**	15	18,71	1,46	**0,05**
	L	20	18,99	1,14		34	18,18	1,31		15	18,76	1,24	
CHU4	**D**	20	25,45	1,57	**0,41**	34	24,76	1,55	**-,23**	15	25,11	1,95	**0,69**
	L	20	25,86	1,34		34	24,53	1,79		15	25,80	1,64	
CHU5	**D**	19	31,78	1,63	**-,05**	34	30,92	1,72	**-,19**	15	30,96	2,29	**0,42**
	L	19	31,73	1,79		34	30,73	1,99		15	31,38	2,64	
CHU6	**D**	20	37,83	2,00	**0,08**	34	36,90	2,14	**-,12**	15	37,30	3,18	**0,35**
	L	20	37,91	1,85		34	36,78	2,43		15	37,65	2,94	
CHU7	**D**	19	47,60	2,21	**-,05**	30	46,99	2,59	**-,21**	14	47,31	3,21	**0,34**
	L	19	47,55	1,60		30	46,78	2,79		14	47,65	3,77	
MAND.													
CHL2	**D**	19	8,29	0,38	**0,07**	34	8,45	0,62	**-,14**	15	8,46	0,62	**-,26**
	L	19	8,36	0,71		34	8,31	0,55		15	8,20	0,72	
CHL3	**D**	20	13,71	1,35	**-,04**	34	13,99	1,01	**-,09**	15	13,93	1,02	**-,13**
	L	20	13,67	1,28		34	13,90	0,90		15	13,80	1,12	
CHL4	**D**	20	19,90	1,24	**0,08**	34	20,02	1,63	**-,14**	15	19,69	1,40	**-,23**
	L	20	19,98	1,32		34	19,88	1,39		15	19,46	1,47	
CHL5	**D**	20	26,39	1,23	**-,48**	34	26,30	1,81	**-,05**	15	25,79	1,91	**-,24**
	L	20	25,91	1,53		34	26,25	1,45		15	25,55	1,93	
CHL6	**D**	20	32,73	1,69	**-,35**	34	32,46	1,95	**-,02**	15	31,85	2,80	**-,09**
	L	20	32,38	1,77		34	32,44	1,62		15	31,76	1,90	
CHL7	**D**	20	42,45	1,81	**-,15**	28	42,03	2,21	**0,20**	14	41,63	2,76	**-,65**
	L	20	42,30	1,93		28	42,23	1,82		14	40,98	1,13	

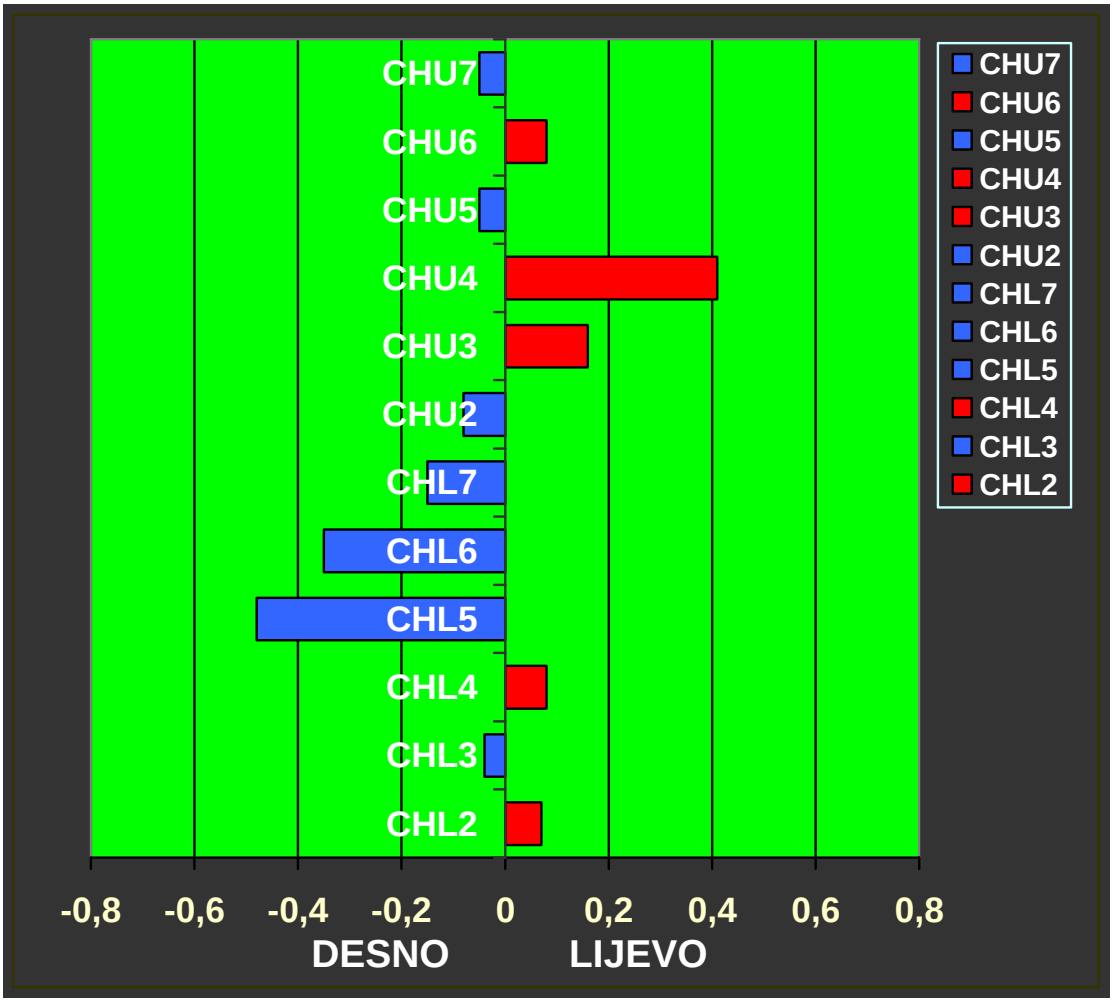
Legenda: CHU – spojnica od kontaktne točke središnjih sjekutića do pojedinih zuba u gornjoj čeljusti; CHU – spojnica od kontaktne točke središnjih sjekutića do pojedinih zuba u donjoj čeljusti; N – broj ispitanika; M – srednja vrijednost; s.d. – standardna devijacija, DA – usmjerena asimetrija; D – desno; L - lijevo

Usmjerena asimetrija (DA) za mjere položaja zuba u zubnom luku u dječaka s malokluzijom klase I pokazivala je sustavno veće vrijednosti na lijevoj strani u gornjoj i donjoj čeljusti (slika 43). Najveća DA u maksili utvrđena je za prvi (CHU4) i drugi (CHU5) pretkutnjak. Najvišu DA u mandibuli također su pokazivale mjere za položaj prvog i drugog pretkutnjaka (CHL4 i CHL5).



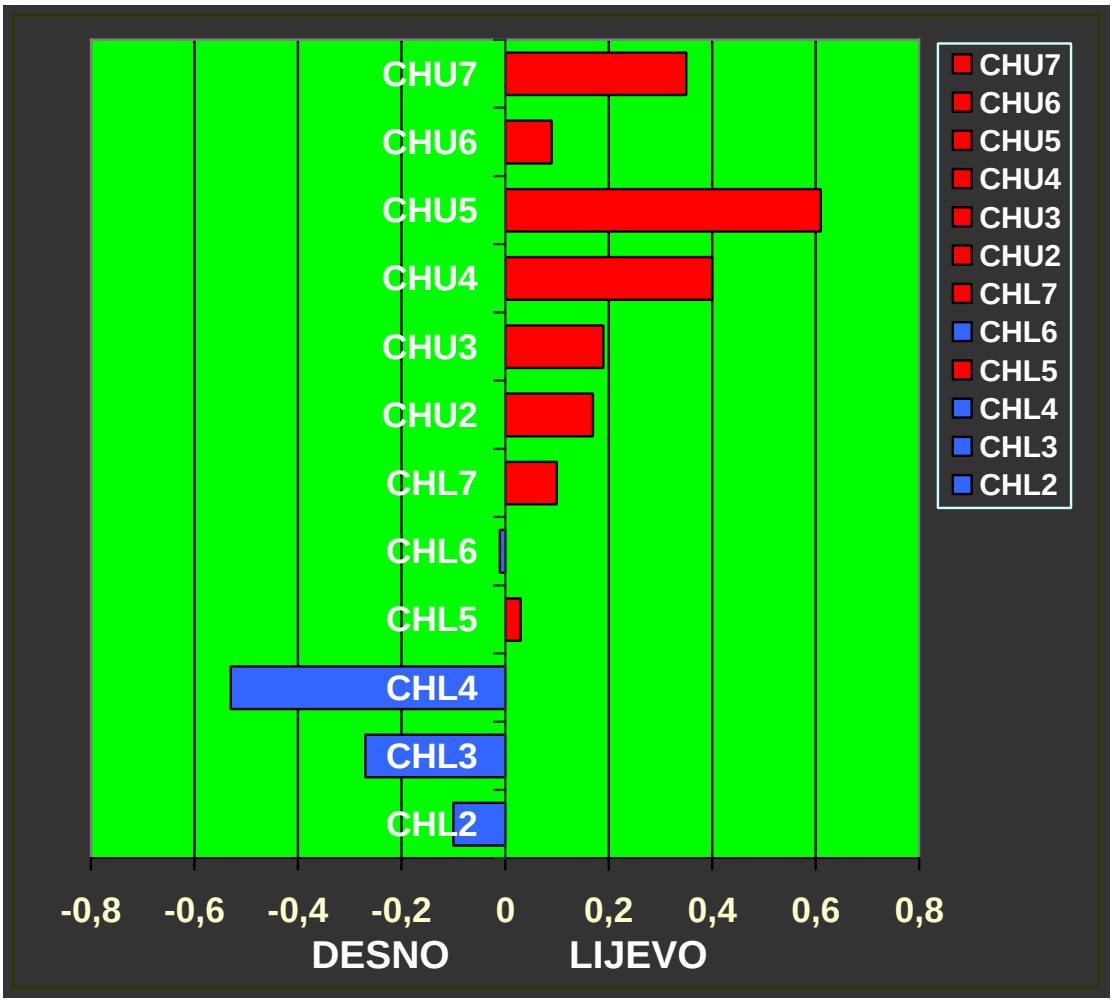
Slika 43. Usmjerena asimetrija položaja zuba u zubnom luku kod **klase I** (dječaci)

DA za mjere položaja zuba kod djevojčica s malokluzijom klase I u obje čeljusti bila je slabije izražena nego u dječaka (slika 44). U maksili su vrijednosti DA bile uglavnom lijevo usmjerena, a u mandibuli desno. Najviša DA u maksili utvrđena je za položaj prvog pretkutnjaka (CHU4), a u mandibuli za položaj drugog pretkutnjaka (CHL5).



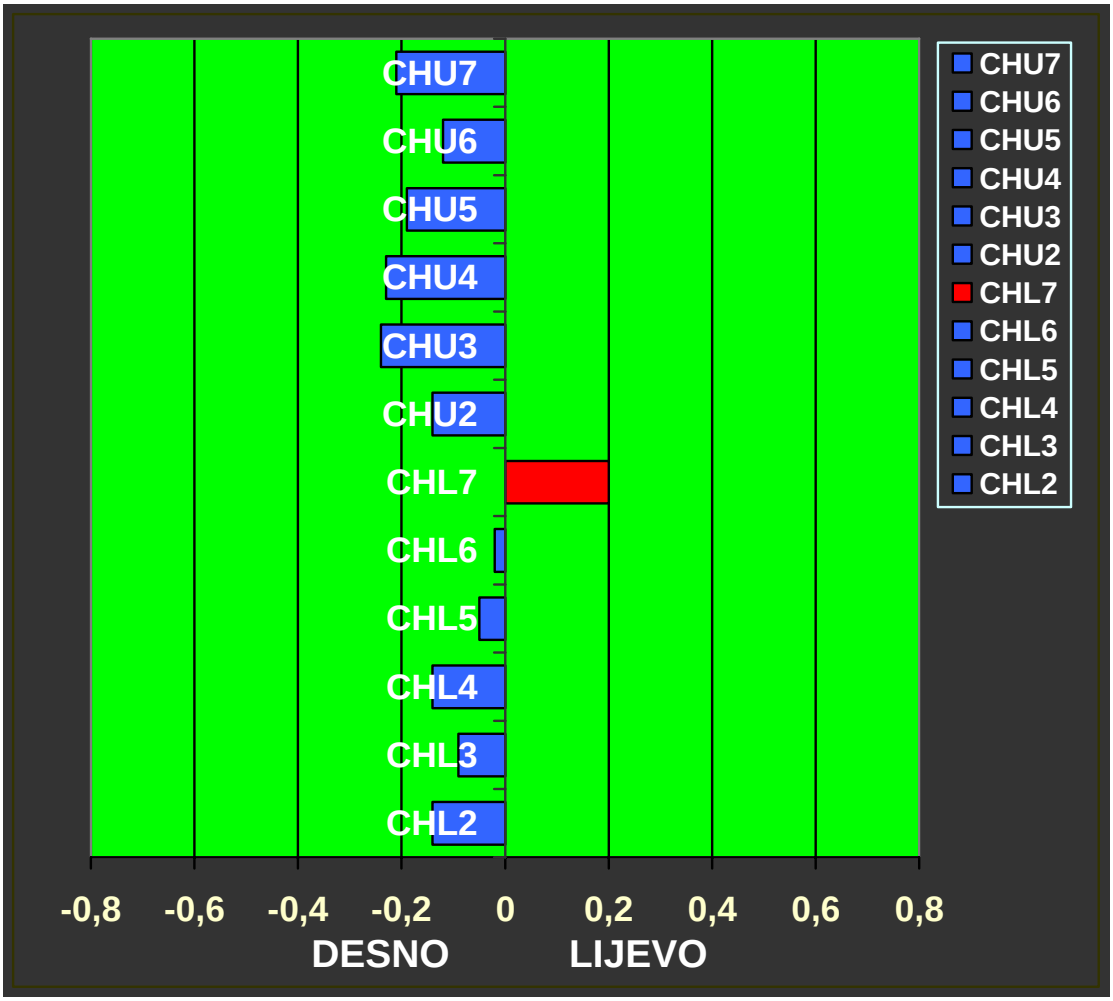
Slika 44. Usmjerena asimetrija položaja zuba u zubnom luku kod **klase I** (djevojčice)

Usmjerena asimetrija za mjere položaja zuba u dječaka s malokluzijom **klase II** pokazivala je veće vrijednosti na lijevoj strani u gornjoj čeljusti i na desnoj strani u donjoj čeljusti (slika 45). Grafički prikaz većih vrijednosti varijabli lijevo u gornjoj i desno u donjoj čeljusti pokazuje primjer „križne asimetrije“. Najveću vrijednost DA u maksili pokazuju mjere položaja prvog (CHU4) i drugog (CHU5) pretkutnjaka. Najveća DA u mandibuli zapažena je za položaj prvog pretkutnjaka (CHL4).



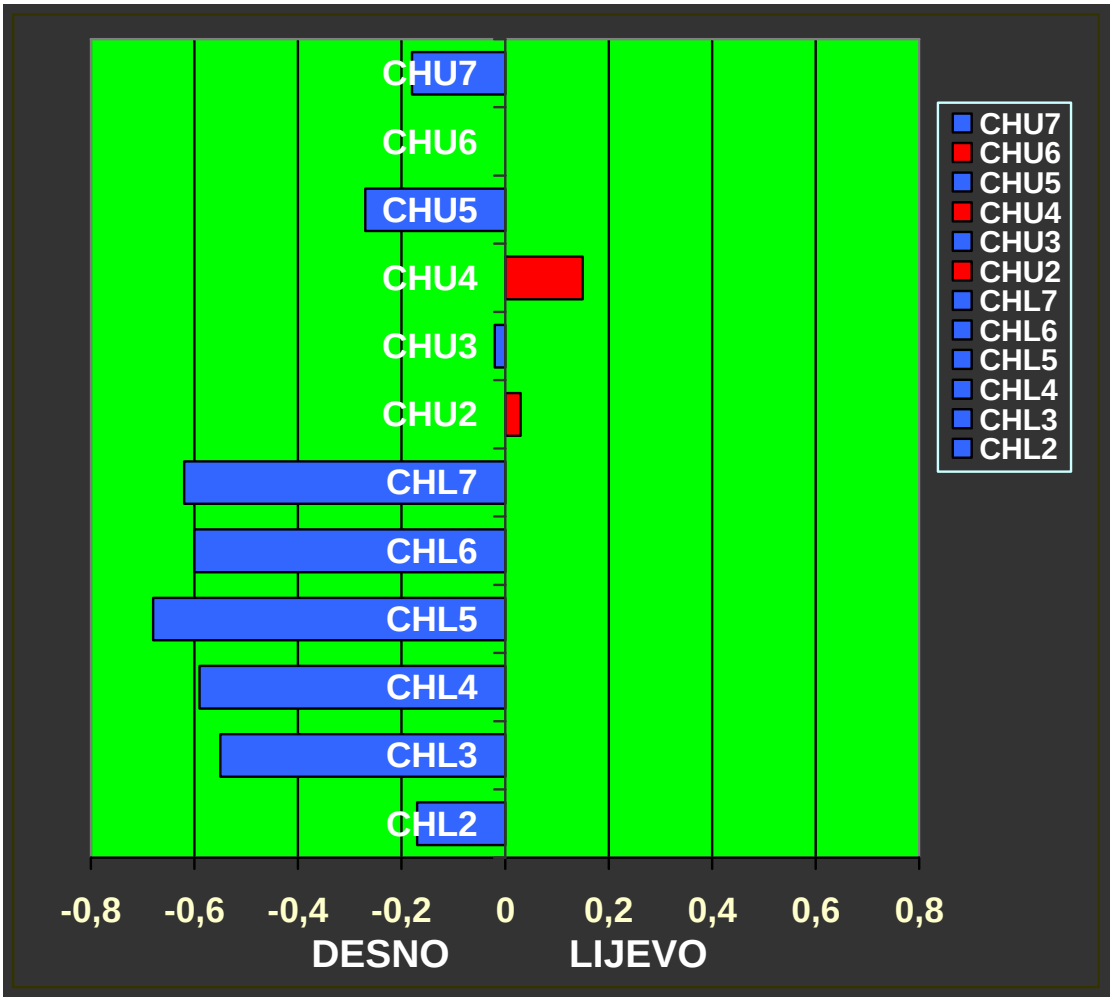
Slika 45. Usmjerena asimetrija položaja zuba u zubnom luku kod **klase II** (dječaci)

DA za mjere položaja zuba u djevojčica s malokluzijom **klase II** pokazivala je sustavno veće vrijednosti na desnoj strani u gornjoj i donjoj čeljusti, s iznimkom mjere za drugi donji kutnjak koja je bila lijevo usmjerena (slika 46). Izraženost DA bila je vrlo blaga, s nešto većim iznosima u području premolara gornje čeljusti.



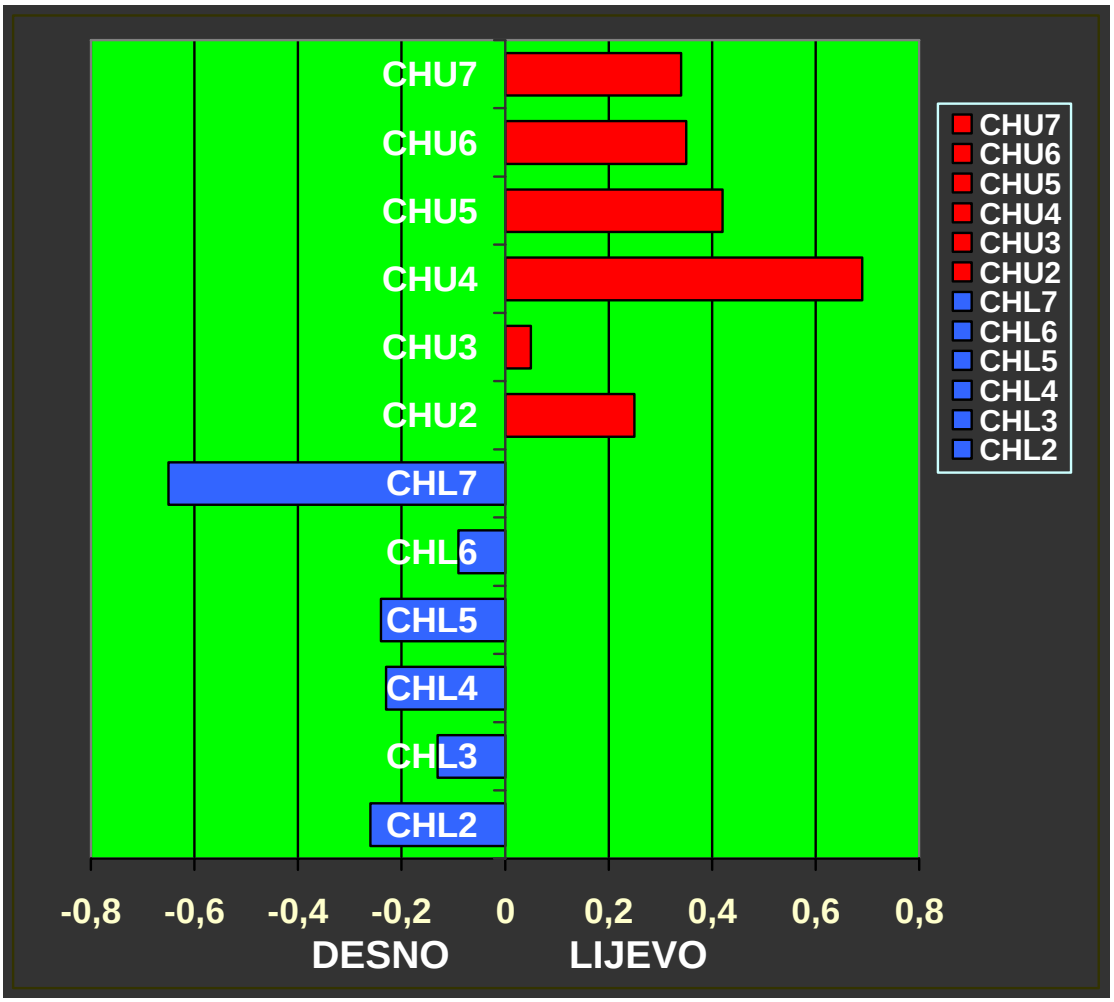
Slika 46. Usmjerena asimetrija položaja zuba u zubnom luku kod **klase II** (djevojčice)

Dječaci s malokluzijom **klase III** pokazivali su uglavnom desno usmjerenu asimetriju položaja zuba u obje čeljusti (slika 47). DA je bila znatno jače izražena u mandibuli nego u maksili, posebice za mjere položaja pretkutnjaka. U gornjoj čeljusti najveću vrijednost DA pokazuje mjere položaja drugog pretkutnjaka (CHU5). DA je bila značajna u mandibuli i to za položaj očnjaka (CHL3) i drugog pretkutnjaka (CHL5).



Slika 47. Usmjerena asimetrija položaja zuba u zubnom luku kod **klase III** (dječaci)

Asimetrija položaja zuba u djevojčica s malokluzijom **klase III** za sve varijable u maksili bila je lijevo usmjerena, dok su u mandibuli sve varijable pokazivale desno usmjerenu asimetriju (slika 48). Grafički prikaz DA u ovom slučaju predstavlja lijep primjer „križne asimetrije“ s dominacijom lijeve strane u maksili i desne strane u mandibuli. Najveće vrijednosti DA zapažaju se za mjere položaja pretkutnjaka u gornjoj čeljusti (CHU4 i CHU5), te pretkutnjaka (CHL5) i drugog kutnjaka (CHL7) u donjoj čeljusti.



Slika 48. Usmjerena asimetrija položaja zuba u zubnom luku kod **klase III** (djevojčice)

4.6. Ukupna fluktuirajuća asimetrija kod malokluzija

Ukupna fluktuirajuća asimetrija (FA) MD veličina zuba u maksili (TWMDU) bila je značajno viša u ispitanika s malokluzijom klase III nego u ispitanika s malokluzijom klase I i klase II (tablica 15). Značajno više vrijednosti FA za klasu III nego za klasu I i II nađene su u ispitanika oba spola ($P < 0,001$). Najviša FA MD dimenzija zuba nađena je za muške i ženske ispitanike s malokluzijom klase III (slika 49).

FA u donjoj čeljusti za MD dimenzije svih zuba (TWMDL) bila je osjetno viša za muške nego za ženske ispitanike (tablica 16). Kod klase II FA je bila značajno veća u muških nego u ženskih ispitanika ($t = 4,13$; $P = 0,0002$). FA u dječaka s malokluzijom klase II bila je značajno viša nego kod klase I ($t = 2,72$; $P = 0,009$). U djevojčica je FA bila niska za sve tri klase malokluzija, a u dječaka osjetno viša kod klase II i klase III malokluzije (slika 50).

Ukupna FA za širine gornjeg zubnog luka (TWWU) bila je također najviša kod malokluzije klase III (tablica 17). Vrijednosti asimetrije kod svih klasa malokluzija bile su nešto više u dječaka, a kod klase II ta je razlika bila značajna ($t = 4,89$; $P < 0,0001$). FA za klasu III bila je značajno viša nego za klasu I i klasu II. Za oba spola FA je kod klase III bila najviša, a kod klase II najniža (slika 51).

Ukupna FA širine mandibularnog zubnog luka (TWWL) bila je također najviša kod malokluzije klase III (tablica 18). Djevojčice s malokluzijom klase I pokazivale su značajno višu FA od dječaka ($t = 3,11$; $P < 0,003$). FA u dječaka i djevojčica s klasom III bila je značajno viša nego kod malokluzija klase I i klase II. Najviša FA nađena je za klasu III, a najniža za klasu II malokluzije (slika 52).

Dužina gornjeg zubnog luka pokazivala je najvišu ukupnu FA (TWDU) kod ispitanika s malokluzijom klase III (tablica 19). Značajno viša FA u dječaka u odnosu na djevojčice nađena je kod klase II ($t = 4,826$; $P < 0,0001$). Djevojčice s klasom III imale su značajno višu FA od onih s klasom II malokluzije ($t = 2,60$; $P < 0,013$). Viša FA u dječaka za dužine gornjeg zubnog luka zapažena je za sve klase malokluzija u odnosu na djevojčice (slika 53).

Ukupna FA za dužinu donjeg zubnog lula (TWDL) bila je relativno niska osim u djevojčica s klasom III koja je bila znatno viša nego u dječaka ($t = 5,99$; $P < 0,0001$). Dječaci su pokazivali znatno višu FA kod malokluzije klase I ($t = 3,79$; $P < 0,0005$). Djevojčice s malokluzijom klase III imale su značajno višu ukupnu FA od djevojčica s malokluzijom klase I i klase II. Asimetrija dužine donjeg zubnog luka bila je najizraženija u djevojčica s klasom III (slika 54).

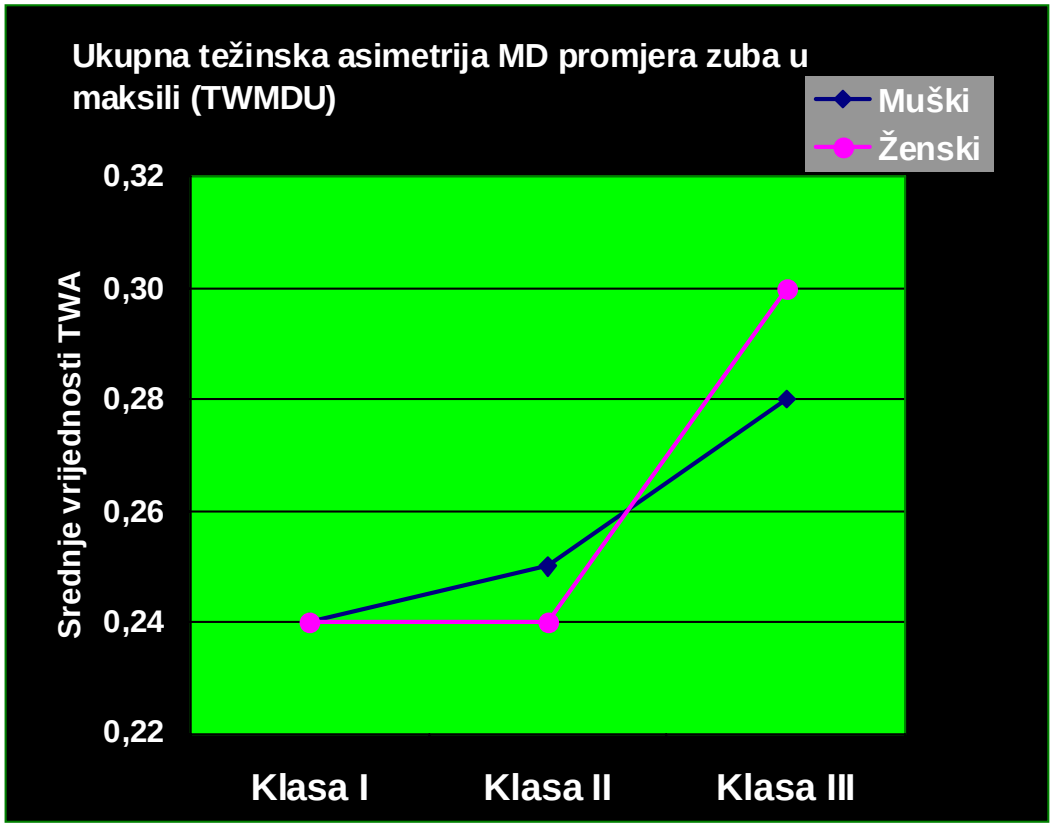
Asimetrija položaja zuba (spojnice od interincizalne kontaktne točke do pojedinih zuba) u gornjem zubnom luku (TWCHU) bila je osjetno viša u dječaka nego u djevojčica za sve klase malokluzija (tablica 21). Nešto više vrijednosti FA zapažene su u dječaka i djevojčica s klasom I i klasom III, dok su najmanje bile za malokluziju klase II (slika 55).

Ukupna FA položaja zuba u donjoj čeljusti (TWCHL) bila je viša u djevojčica nego u dječaka za malokluziju klase II i klase III, dok je za klasu I bila viša u dječaka ($t = 3,56$; $P < 0,001$) (Tablica 22). Asimetrija je u dječaka i djevojčica bila značajno viša kod malokluzije klase III nego kod klase II (Slika 56).

Tablica 15. Razlike u ukupnoj fluktuirajućoj asimetriji dužine zubnih kruna (MD promjera) gore između ispitanika s pojedinim klasama malokluzija (**TWMDU**)

Klasa malokluzije	**Muški**			**Ženski**			**t test**	
	N	**M**	**s. d.**	**N**	**M**	**s. d.**	**t**	**sign.**
1) Klasa I	18	0,238	0,022	18	0,238	0,022	0	P=1 N.S.
2) Klasa II	16	0,246	0,024	28	0,242	0,018	0,627	P=0,531 N.S.
2) Klasa III	10	0,283	0,030	8	0,295	0,033	0,843	P=0,412 N.S.
Klasa I : III t test	**t = 4,553 P = 0,0001 *****			**t= 5,219 P < 0,0001 *****				
Klasa II : III t test	**t= 3,279 P = 0,0034 *****			**t = 6,023 P < 0,0001 *****				

Legenda: N – broj ispitanika; M – srednja vrijednost FA; s.d. – standardna devijacija

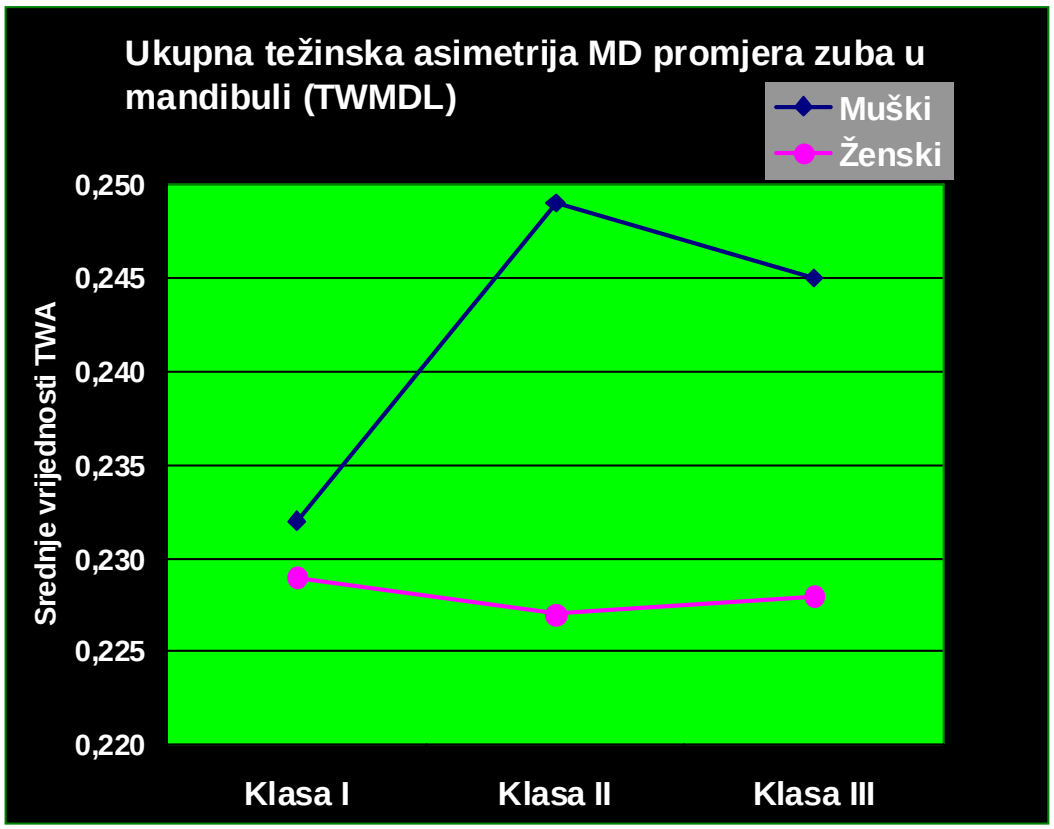


Slika 49. Ukupna težinska asimetrija MD promjera zuba u maksili (TWMDU)

Tablica 16. Razlike u ukupnoj fluktuirajućoj asimetriji dužine zubnih kruna (MD promjera) dolje između ispitanika s pojedinim klasama malokluzija (**TWMDL**)

Klasa malokluzije	**Muški**			**Ženski**			**t test**	
	N	**M**	**s. d.**	**N**	**M**	**s. d.**	**t**	**sign.**
1) Klasa I	19	0,232	0,020	19	0,230	0,020	0,308	P=0,759 N.S.
2) Klasa II	20	0,249	0,019	26	0,227	0,017	4,134	P=0,0002***
2) Klasa III	16	0,245	0,022	11	0,229	0,026	1,725	P=0,097 N.S.
Klasa I : II t test	**t = 2,722 P = 0,009 *****			**t= 0,543 P = 0,590 N.S.**				
Klasa I : III t test	**t= 1,830 P = 0,076 N.S.**			**t = 0,118 P = 0,906 N.S.**				

Legenda: N – broj ispitanika; M – srednja vrijednost FA; s.d. – standardna devijacija

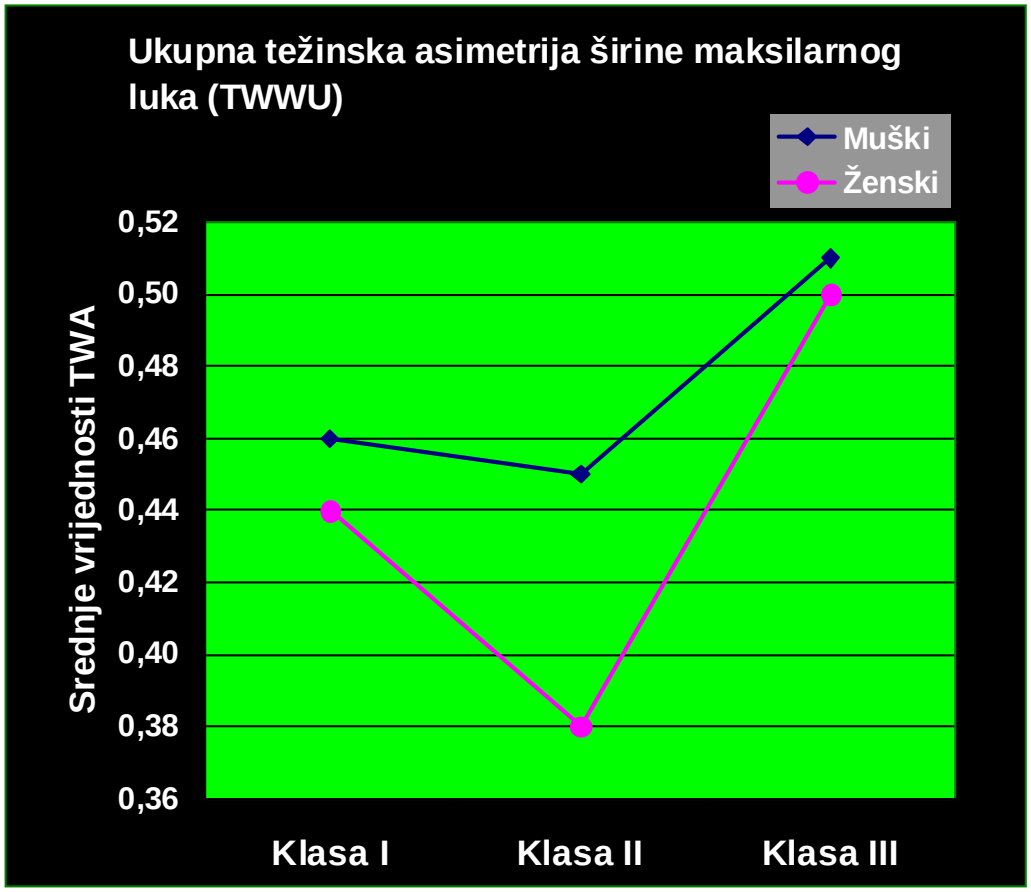


Slika 50. Ukupna težinska asimetrija MD promjera zuba u mandibuli (TWMDL)

Tablica 17. Razlike u ukupnoj fluktuirajućoj asimetriji širine gornjeg zubnog luka između ispitanika s pojedinim klasama malokluzija (**TWWU**)

Klasa malokluzije	**Muški**			**Ženski**			**t test**	
	N	**M**	**s. d.**	**N**	**M**	**s. d.**	**t**	**sign.**
1) Klasa I	18	0,464	0,053	18	0,446	0,053	1,019	N.S.
2) Klasa II	17	0,452	0,055	30	0,383	0,041	4,892	P<0,0001***
2) Klasa III	12	0,514	0,065	13	0,503	0,063	0,429	N.S.
Klasa I : III t test	**t = 2.313 P = 0.028 ***			**t= 2,731 P = 0,011 ****				
Klasa II : IIIt test	**t= 2,774 P = 0,009 *****			**t = 7,454 P < 0,0001 *****				

Legenda: N – broj ispitanika; M – srednja vrijednost FA; s.d. – standardna devijacija

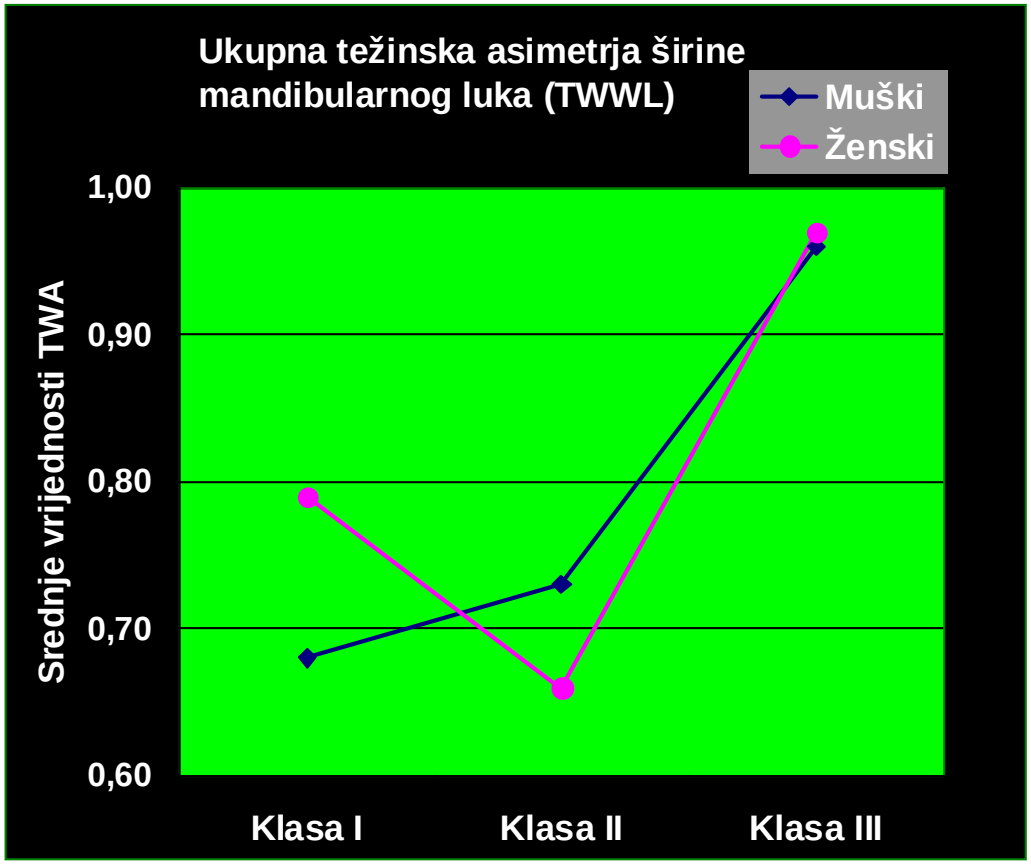


Slika 51. Ukupna težinska asimetrija širine maksilarnog luka (TWWU)

Tablica 18. Razlike u ukupnoj fluktuirajućoj asimetriji širine donjeg zubnog luka između ispitanika s pojedinim klasama malokluzija (**TWWL**)

Klasa malokluzije	**Muški**			**Ženski**			**t test**	
	N	**M**	**s. d.**	**N**	**M**	**s. d.**	**t**	**sign.**
1) Klasa I	18	0,678	0,107	18	0,789	0,107	3,112	P<0,003 ***
2) Klasa II	17	0,729	0,104	30	0,655	0,088	2,593	P<0,01**
2) Klasa III	12	0,964	0,113	13	0,974	0,140	0,195	N.S.
Klasa I : III t test	**t = 7,015 P < 0,0001 *****			**t= 4,175 P = 0,0002 *****				
Klasa II : III t test	**t= 5,784 P < 0,0001 *****			**t = 9,072 P < 0,0001*****				

Legenda: N – broj ispitanika; M – srednja vrijednost FA; s.d. – standardna devijacija

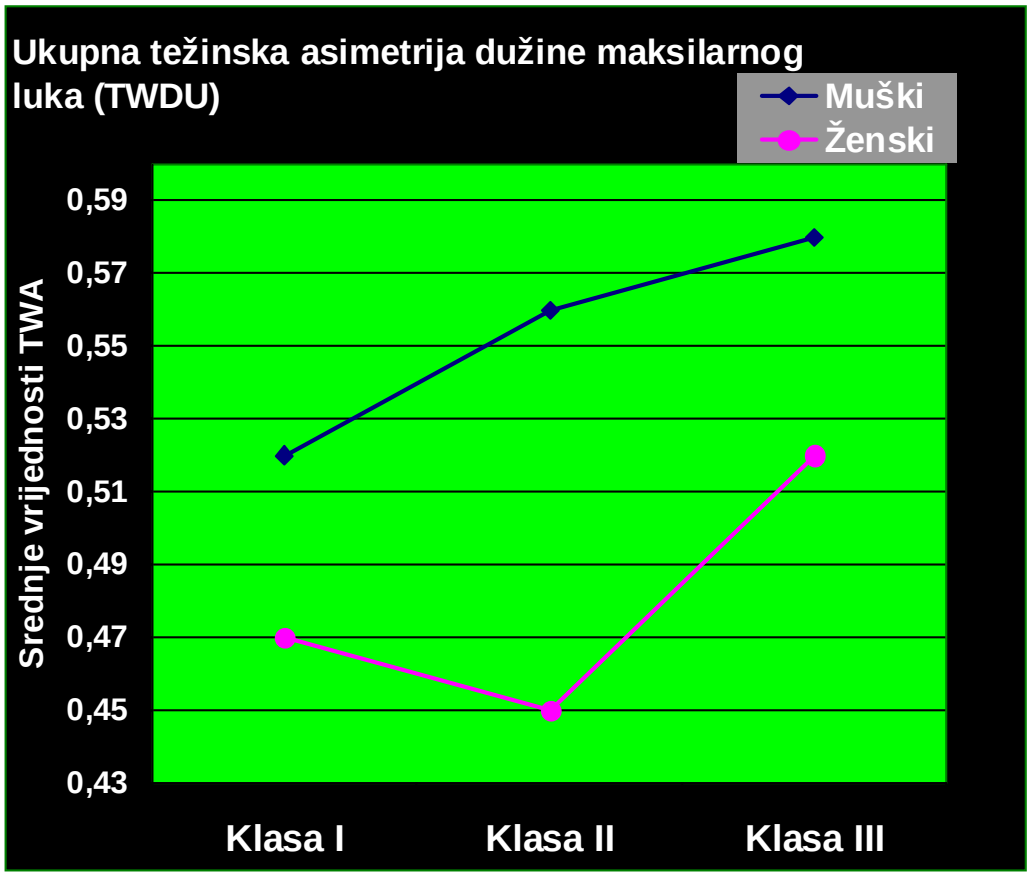


Slika 52. Ukupna težinska asimetrija širine mandibularnog luka (TWWL)

Tablica 19. Razlike u ukupnoj fluktuirajućoj asimetriji dužine gornjeg zubnog luka između ispitanika s pojedinim klasama malokluzija (**TWDU**)

Klasa malokluzije	**Muški**			**Ženski**			**t test**	
	N	**M**	**s. d.**	**N**	**M**	**s. d.**	**t**	**sign.**
1) Klasa I	18	0,516	0,080	18	0,470	0,080	1,725	P=0,094 N.S.
2) Klasa II	17	0,555	0,080	30	0,454	0,062	4,826	P<0,0001 ***
2) Klasa III	12	0,578	0,094	13	0,516	0,091	1,675	P = 0,107 N.S.
Klasa I : III t test	**t = 1,939 P = 0,0626 N.S.**			**t= 1,492 P = 0,147 N.S.**				
Klasa II : III t test	**t= 0,709 P = 0,484 N.S.**			**t = 2,604 P = 0,0128 ****				

Legenda: N – broj ispitanika; M – srednja vrijednost FA; s.d. – standardna devijacija

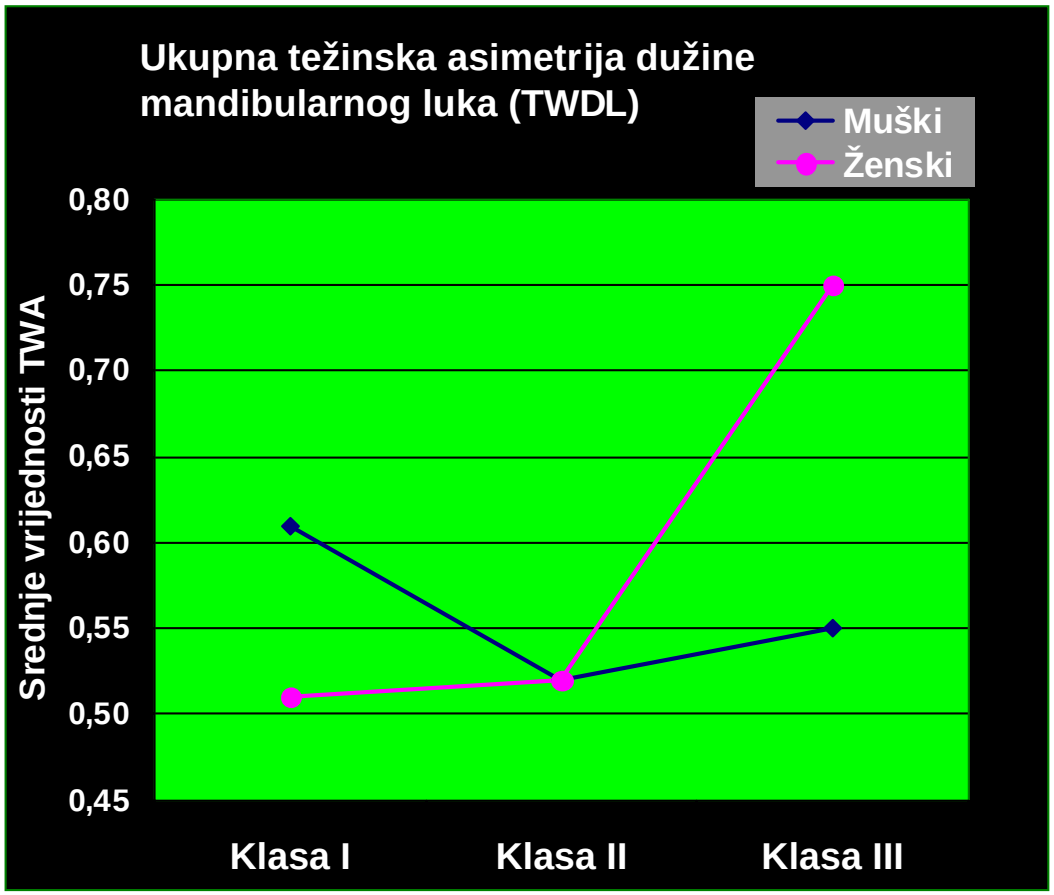


Slika 53. Ukupna težinska asimetrija dužine maksilarnog luka (TWDU)

Tablica 20. Razlike u ukupnoj fluktuirajućoj asimetriji dužine donjeg zubnog luka između ispitanika s pojedinim klasama malokluzija (**TWDL**)

Klasa malokluzije	**Muški**			**Ženski**			**t test**	
	N	**M**	**s. d.**	**N**	**M**	**s. d.**	**t**	**sign.**
1) Klasa I	19	0,609	0,085	20	0,507	0,083	3,791	P=0,0005 ***
2) Klasa II	19	0,521	0,085	28	0,516	0,070	0,220	P=0,827 N.S.
2) Klasa III	18	0,547	0,087	12	0,746	0,107	5,599	P<0,0001 ***
Klasa I : III t test	**t = 2,192 P = 0,0351 ***			**t= 7,074 P < 0,0001 ***				
Klasa II : III t test	**t= 0,919 P = 0,364 N.S.**			**t = 8,086 P < 0,0001 ***				

Legenda: N – broj ispitanika; M – srednja vrijednost FA; s.d. – standardna devijacija

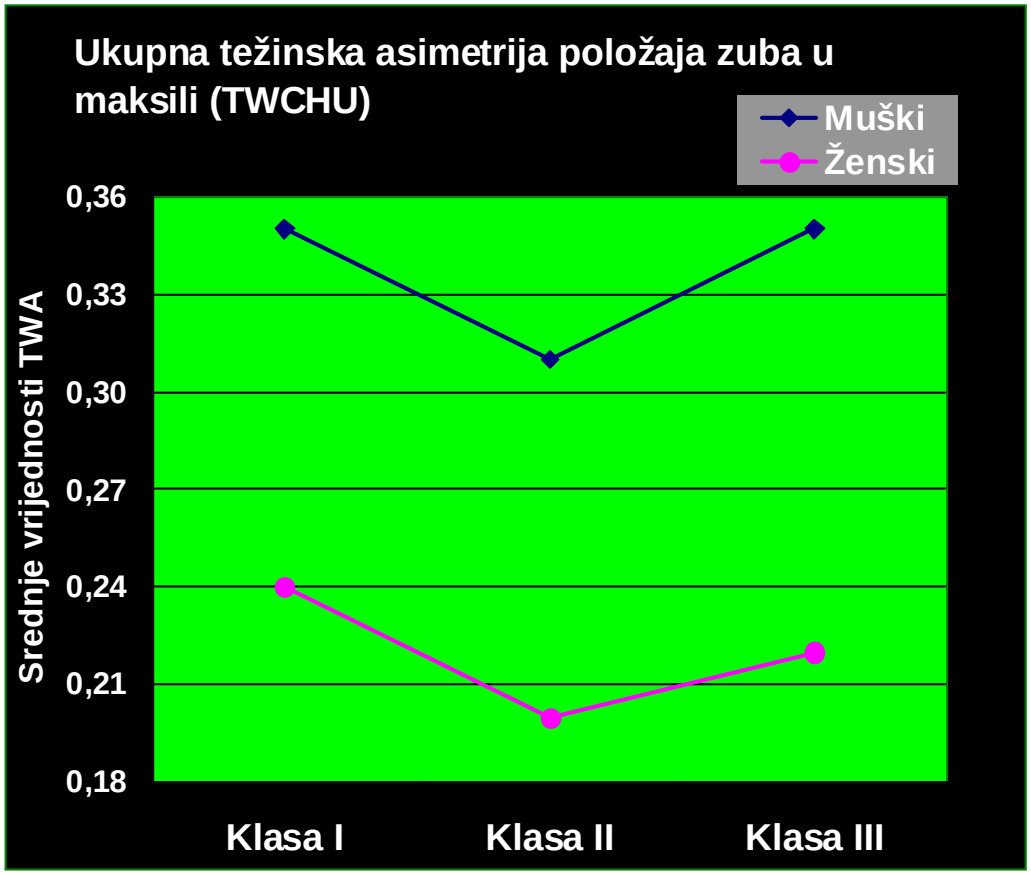


Slika 54. Ukupna težinska asimetrija dužine mandibularnog luka (TWDL)

Tablica 21. Razlike u ukupnoj fluktuirajućoj asimetriji položaja zuba u gornjem zubnom luku između ispitanika s pojedinim klasama malokluzija (**TWCHU**)

Klasa malokluzije	**Muški**			**Ženski**			**t test**	
	N	**M**	**s. d.**	**N**	**M**	**s. d.**	**t**	**sign.**
1) Klasa I	18	0,347	0,043	18	0,244	0,043	7,186	P<0,0001 ***
2) Klasa II	17	0,308	0,044	30	0,202	0,033	9,365	P<0,0001 ***
2) Klasa III	12	0,349	0,052	13	0,222	0,050	6,225	P<0,0001 ***
Klasa I : II t test	**t = 2,652 P = 0,0122 ****			**t= 3,806 P = 0,0004 *****				
Klasa II : III t test	**t= 2,293 P = 0,029 ***			**t = 1,554 P = 0,128 N.S.**				

Legenda: N – broj ispitanika; M – srednja vrijednost FA; s.d. – standardna devijacija

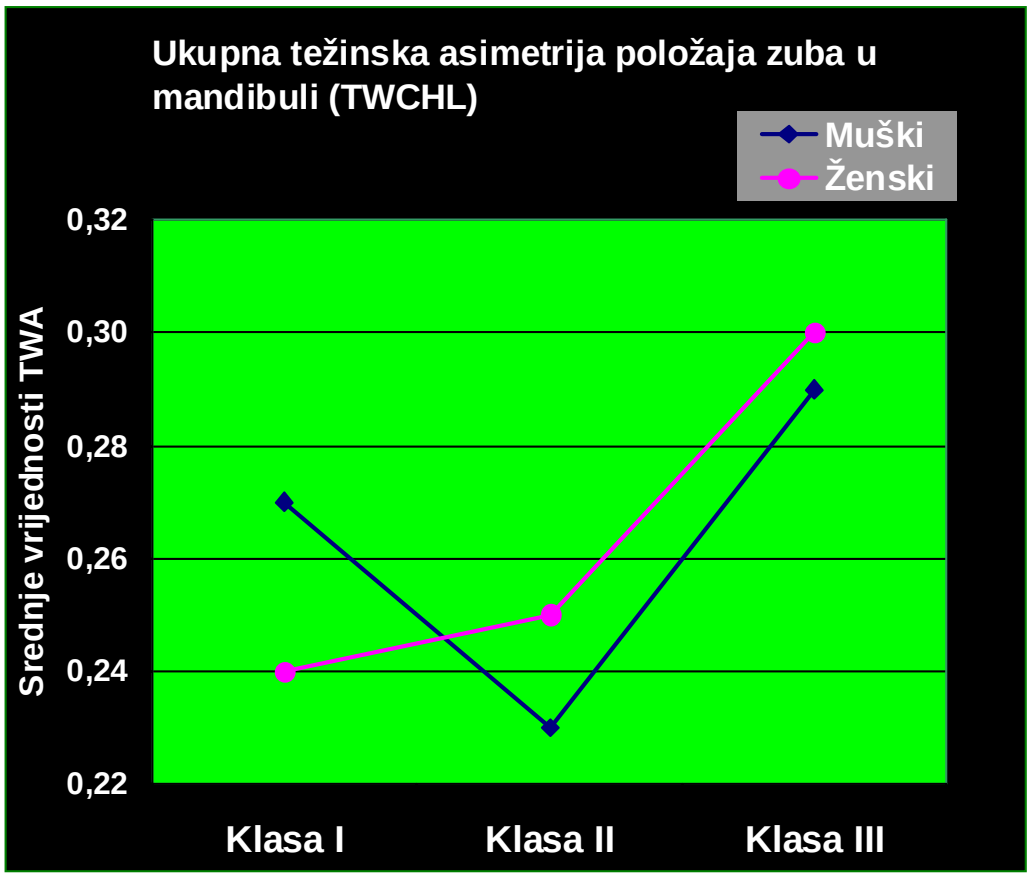


Slika 55. Ukupna težinska asimetrija položaja zuba u maksili (TWCHU)

Tablica 22. Razlike u ukupnoj fluktuirajućoj asimetriji položaja zuba u donjem zubnom luku između ispitanika s pojedinim klasama malokluzija (**TWCHL**)

Klasa malokluzije	Muški			Ženski			t test	
	N	M	s. d.	N	M	s. d.	t	sign.
1) Klasa I	19	0,272	0,032	19	0,235	0,032	3,564	P < 0,0011**
2) Klasa II	19	0,233	0,032	28	0,252	0,026	2,239	P = 0,0302*
2) Klasa III	17	0,294	0,034	11	0,300	0,042	0,416	P = 0,681 N.S.
Klasa I : III t test	**t = 2,000 P = 0,054 N.S.**			**t = 4,780 P = 0,0001 *****				
Klasa II : III t test	**t = 5,544 P < 0,0001 *****			**t = 4,331 P = 0,0001 *****				

Legenda: N – broj ispitanika; M – srednja vrijednost FA; s.d. – standardna devijacija



Slika 56. Ukupna težinska asimetrija položaja zuba u mandibuli (TWCHL)

4.7. Povezanost dentalnih nesrazmjera i asimetrije (korelacije)

Povezanost dentalnih nesrazmjera (Boltonovih omjera) s ukupnom težinskom asimetrijom pojedinih varijabli prikazana je pomoću Pearsonovih koeficijenata korelacija (tablica 23). Prednji Boltonov omjer (BOL1) pokazuje malu, ali značajnu povezanost s ukupnom težinskom asimetrijom širine donjeg zubnog luka (TWWL) ($P < 0,02$). Ukupan Boltonov omjer (BOL2) pokazuje jaku povezanost s ukupnom težinskom asimetrijom meziodistalnih veličina zuba u gornjoj čeljusti (TWMDU) ($P < 0,01$). Osim toga, taj omjer pokazuje i značajnu povezanost s ukupnom težinskom asimetrijom širine donjeg zubnog luka (TWWL) ($P < 0,02$). Dobiveni rezultati Pearsonovih korelacija pokazuju da ukupna težinska asimetrija meziodistalnih promjera zuba utječe na ukupan Boltonov omjer dentalnih nesrazmjera te da može biti povezana i s etiologijom malokluzija.

Tablica 23. Pearsonovi koeficijenti korelacija (sve klase zajedno)

	BOL1	**BOL2**	**TWMDU**	**TWMDL**	**TWVOU**	**TWVOL**
BOL1	1.000	.646**	-.123	-.050	.045	-.147
BOL2	.646**	1.000	-.265**	-.078	-.022	.032
TWMDU	-.123	-.265**	1.000	.093	.156	.216*
TWMDL	-.050	-.078	.093	1.000	.017	-.044
TWVOU	.045	-0.22	.156	.017	1.000	.063
TWVOL	-.147	.032	.216*	-.044	.063	1.000
TWWU	.101	.053	-.057	.004	.112	.121
TWWL	-.123*	-.228*	.082	.130	.011	-.005
TWDU	.013	-.006	.099	.176	.284**	.167
TWDL	-.045	-.023	-.122	.008	.022	.177
TWCHU	.156	.093	.174	-.033	.187	.147
TWCHL	.113	.109	.065	-.068	.032	.108

*** P < 0.02; ** P < 0.01**

Legenda: **BOL1** – Bolton prednji („mali Bolton“); **BOL2** – ukupni Bolton („veliki Bolton“); **TWMDU** – ukupna težinska asimetrija MD dimenzija gornjih zuba; **TWMDL** - ukupna težinska asimetrija MD dimenzija donjih zuba; **TWVOU** - ukupna težinska asimetrija VO dimenzija gornjih zuba; **TWVOL** - ukupna težinska asimetrija VO dimenzija donjih zuba; **TWWU** - ukupna težinska asimetrija širina gornjeg zubnog luka; **TWWL** - ukupna težinska asimetrija širina donjeg zubnog luka; **TWDU** – ukupna težinska asimetrija dužina gornjeg zubnog luka; **TWDL** – ukupna težinska asimetrija dužina donjeg zubnog luka; **TWCHU** - ukupna težinska asimetrija položaja zuba u gornjem zubnom luku; **TWCHL** - ukupna težinska asimetrija položaja zuba u donjem zubnom luku.

5. RASPRAVA

5.1. Apsolutne veličine zuba i usmjerena asimetrija dentalnih varijabli

Analiza zubnih veličina kod različitih klasa malokluzija u ovom radu je pokazala da su razlike u veličini zuba u dječaka između pojedinih klasa malokluzija vrlo male. Nešto veće su bile dimenzije zuba kod klase III u području premolara i drugih molara. Najniže vrijednosti MD zubnih veličina nađene su kod malokluzije klase II, ali nisu bile statistički značajne. Veličine zuba u djevojčica u obje čeljusti pokazivale su male razlike između pojedinih klasa malokluzija. Veličina premolara i drugih molara kod klase III bila je nešto veća, a najmanje veličine zuba zapažene su kod klase II. Premda su dječaci pokazivali nešto veće meziodistalne veličine zuba od djevojčica za sve klase malokluzija, te razlike nisu bile statistički značajne. Dobiveni rezultati pokazuju da se apsolutne veličine zuba kod pojedinih klasa malokluzija međusobno značajno ne razlikuju niti postoje značajne razlike po spolu.

Usporedba dobivenih rezultata s prijašnjim istraživanjima pokazuje suglasnost s dijelom studija u kojima nisu nađene značajne razlike u apsolutnim veličinama zuba pacijenata sa zbijenosti i bez zbijenosti zuba (197, 209, 210). Druga su istraživanja pokazala postojanje većih zubnih dimenzija kod malokluzija i smatraju MD promjer zuba kao rizik za malokluziju (195, 211).

Ni analiza apsolutnih zubnih veličina što su je proveli Laino i suradnici (197) nije dala drukčije rezultate. Oni su analizirali meziodistalne veličine zuba i provedenom diskriminacijskom analizom nisu zapazili značajne povezanosti između veličine zuba i pojedinih tipova malokluzija.

Apsolutne veličine zuba mogu biti problem za razvoj normalne okluzije ako je potporna čeljusna kost nedostatna za smještaj zuba zbog njihovih MD veličina. Kod veličina zuba Garn i suradnici (212) su zapazili postojanje značajnog spolnog dimorfizma s nešto većim krunama zuba u muškaraca nego u žena.

Al-Khateeb i Abu Alhaija (195) su našli da dječaci imaju veće zube od djevojčica, a osobe s klasom III imaju značajno veće zube nego kod ostalih vrsta malokluzija. Oni su također utvrdili značajne razlike u veličini zuba desne i lijeve strane čeljusti i potvrdili postojanje asimetrije.

Većina malokluzija predstavlja kombinaciju skeletne i dentalne disharmonije, ali najčešći problem predstavlja nedovoljno potporne kosti (veličina zubnog luka) za smještaj i idealan položaj zuba, što dovodi do diskrepancije između veličine zuba i veličine zubnog luka (10). Općenito se smatra da veličine zuba, odnosno nesrazmjeri između veličine kruna zuba i veličine zubnog luka, mogu biti potencijalni etiološki čimbenik malokluzija. Dentalne dimenzije je moguće promatrati kao apsolutne veličine ili kao relativne veličine, izražene u obliku omjera između pojedinih vrsta zuba. Veličine zuba same po sebi ne predstavljaju rizik za pojavu malokluzije već su to uglavnom relativne veličine zuba u odnosu na veličine zuba u suprotnoj čeljusti ili u odnosu na raspoloživu čeljusnu kost. Disproporcije u meziodistalnim dimenzijama zuba neće imati skladan međusobni odnos što će dovesti do diskrepancije njihove veličine i veličine zubnog luka. Blaga odstupanja od skladnog bilateralnog razvoja zuba znače asimetriju koja može doprinositi disbalansu međučeljusnih odnosa.

Skladan razvoj zuba i čeljusti nužni su za razvoj dobre okluzije. Zbog toga se u pristupu analizi poremećaja okluzije i odstupanja od harmoničnih odnosa među čeljustima trebaju uzimati u obzir obje komponente: veličine zuba i skeletnih struktura obiju čeljusti (113). Dodatni razlozi za to leže u činjenici da brojni geni odgovorni za dentalnu morfogenezu sudjeluju u formiranju čeljusne kosti. Određena odstupanja u veličini i formi pojedinih zuba često su povezane s promjenama na čeljustima i ostalim kostima kraniofacijalne regije Zbog toga određene promjene denticije mogu biti genetski povezane s drugim promjenama lica i lubanje. To je ujedno i razlog što prekid u razvoju zuba može zahvatiti i skeletni razvoj čeljusti (113).

Često se ističe da je razvoj zuba visoko genetski kontroliran te da spada među najstabilnije evolucijske procese u humanoj ontogenezi (113, 168). U uvjetima normalnog i neometanog razvoja taj će proces teći skladno uz razvoj fenotipa koji je precizno određen genotipom osobe. Odstupanja od skladnog i simetričnog razvoja dovodi do određenog stupnja asimetrije. Smatra se da samo jaki genetski i okolinski stres može dovesti do otklona od ciljnog fenotipa. Zbog toga su zubi vrlo zahvalan medij za proučavanje razvojne stabilnosti i djelovanja različitih oblika stresa tijekom ontogeneze.

Kompleksne procese kraniofacijalnog razvoja i nastanka različitih vrsta malokluzija nije moguće razumjeti bez sagledavanja uloge pojedinačnih gena i njihove interakcije u razvoju zuba i kraniofacijalnog skeleta. Na to upućuje i spoznaja da isti geni mogu

kontrolirati razvoj pojedinih zuba i razvoj koštanih struktura čeljusti djelomično ili u cijelosti. Utvrđeno je da različiti genetski mehanizmi kontroliraju razvoj gornje i donje čeljusti pa je moguće očekivati i drukčiji odgovor na djelovanje različitih oblika stresa tijekom razvoja. McCollum i Sharpe (113**)** su pokazali da za morfogenezu zuba i čeljusti mogu biti odgovorni identični geni. Geni *Dlx5* i *Dlx6* koji su nužni za normalnu morfogenezu donje čeljusti, sudjeluju i za morfogenezu zuba u toj čeljusti. Geni odgovorni za razvoj molara reguliraju i razvoj proksimalnog dijela čeljusti, a geni odgovorni za razvoj distalnog dijela čeljusti određuju morfogenezu sjekutića. Za razvoj očnjaka i pretkutnjaka odgovorno je preklapanje djelovanja homeobox gena. U tom segmentu ekspresija gena *Msx1*, *Dlx1* i *Dlx2* odgovorna je za formiranje očnjaka i premolara (113). Te su spoznaje važne za razumijevanje i interpretaciju nalaza asimetrije pojedinih zuba kod različitih oblika malokluzija. Tako je, na primjer logično očekivati da će povećana asimetrija u distalnom dijelu čeljusti u većoj mjeri pogoditi i zube u tom segmentu, dok je kod povećane asimetrije proksimalnog dijela čeljusti moguće očekivati jače izraženu asimetriju inciziva.

To ukazuje na važnost paralelnog promatranja promjena u denticiji i veličinama zubnih lukova, a što se u brojnim studijama ne uzima u obzir. Spoznaje o ulozi gena u odontogenezi i razvoju čeljusti pokazuju da je za razumijevanje razvoja okluzije važno sagledati i uloga gena koji reguliraju razvoj zuba i kraniofacijalnog skeleta u cjelini (113).

5.2. Boltonovi omjeri i malokluzije

Rezultati analize Boltonovih omjera u ovom istraživanju pokazuju da ne postoje statistički značajne razlike u srednjim vrijednostima omjera između pojedinih klasa malokluzija. Zapažene su veće vrijednosti prednjeg i ukupnog Boltonovog omjera u dječaka za malokluziju klase I i u djevojčica za klasu III, ali razlike nisu bile statistički značajne.

Smatra se da je za razvoj dobre okluzije važno da su veličine zuba proporcionalne (10). U velikoj većini slučajeva veličine prirodnih zuba dobro se slažu, ali oko 5% populacije postoje određene disproporcije što se označava pojmom diskrepancije zubnih veličina. Proffit i suradnici (10) smatraju da su najčešći razlog tome veličine gornjih lateralnih sjekutića, premda se može se raditi o varijacijama u veličini i drugih zuba.

Dosadašnja su istraživanja nesrazmjera zubnih veličina (Boltonovih omjera) kod različitih vrsta malokluzija dala su kontroverzne rezultate. Dok po jednima postoje značajne razlike u Boltonovim omjerima kod različitih malokluzija (12, 13, 200, 213, 214**)**, drugi su mišljenja da takve razlike ne postoje (193 - 196, 199, 215, 216).

Uysal i suradnici (188) su proveli istraživanje s ciljem da utvrde stupanj intra i interalveolarne asimetrije između ispitanika s normalnom okluzijom i malokluzijom klase II/1. Zaključili su da su neke mjere pokazale statistički značajne razlike, a razlike između aritmetičkih sredina su bile male pa su smatrali da nisu od kliničkog značaja.

Kod malokluzija klase III mogu se zapaziti nešto veći prosječni Boltonovi omjeri (12). Veličine zuba se nalaze pod visokom genetskom kontrolom pa se pretpostavlja da bi i nasljeđe moglo imati velik utjecaj i na diskrepanciju zubnih veličina. Dokazano je da Boltonovi omjeri (prednji i ukupni) također pokazuju visoku nasljednost (215). Baydaş i suradnici (215) ističu da je asimetrija uz razlike u veličini zuba važan čimbenk koji utječe na Boltonove omjere. Aritmetičke sredine Boltonovih prednjih i ukupnih omjera komparirane su za tri skupine malokluzija pomoću t testa. Zapaženo je da i jaka diskrepancija zubnih veličina zahvaća okluziju vrlo malo.

5.3. Usmjerena dentalna asimetrija (DA)

Ovo je istraživanje pokazalo da se smjer i veličina usmjerene asimetrije (DA) mezio-distalnih (MD) promjera zuba razlikuje za gornju i donju čeljust i za pojedine klase malokluzija. Razlike u veličini i smjeru DA postoje i s obzirom na spol. Utvrđeno je da najveću DA u obje čeljusti pokazuju drugi molari kao zubi na kraju morfogenetskog polja. Uz njih je DA jače izražena i kod premolara.

Premda u većini slučajeva nije utvrđena značajna DA, ona se ipak znatno razlikovala po smjeru i veličini kod pojedinih klasa malokluzija, a u nekim slučajevima i pokazivala specifičan obrazac. Jedina značajna DA za MD veličine zuba u dječaka nađena je za donje središnje incizive kod klase III malokluzije (DA = - 0,15; < 0,05). Značajna vrijednost DA u djevojčica nađena je za očnjake u maksili kod klase I (značajno veći na desnoj strani; DA = -

0,16; P < 0,01) i za središnji sjekutić u mandibuli kod klase III (iznos značajno veći na desnoj strani; DA = -0,13; P < 0,05).

Kod klase II u dječaka najviši stupanj DA također su pokazivali drugi molari, a zatim premolari, odnosno zubi na kraju morfogenetskog polja. U djevojčica s klasom II DA je pokazivala fenomen tzv. „križne asimetrije“ s većim dimenzijama zuba na desnoj strani u maksili i većim vrijednostima DA na lijevoj strani u mandibuli.

DA za MD veličine zuba u dječaka i djevojčica s malokluzijom klase III pokazivala je specifičan obrazac; najveća asimetrija zahvaćala je druge molare i središnje sjekutiće u obje čeljusti. U dječaka s ovom malokluzijom najveća DA zahvaća druge molare u maksili i usmjerena je lijevo. Najveću DA u mandibuli pokazuje središnji inciziv. Djevojčice s klasom III pokazuju vrlo sličan obrazac DA; najveću DA u maksili pokazuje drugi molar s većom dimenzijom desno, a u mandibuli središnji inciziv s većom dimenzijom desno. Zanimljiva je povećana DA molara u maksili i inciziva u mandibuli.

Najnovije spoznaje o ulozi pojedinačnih gena u razvoju malokuzije klase III, koji istodobno dovode do prognatizma mandibule i retrognatizma maksile mogu pomoći u interpretaciji dobivenih nalaza povećane asimetrije. Među takve spadaju *DUSP6* gen **(**162) i *ADAMTS1* gen (166). To isto vrijedi i za spoznaje o djelovanju pojedinih gena odgovornih istodobno za razvoj distalnog dijela čeljusti i inciziva i onih koji djeluju na razvoj molara i proksimalnih dijelova čeljusti (113).

Varijacije u asimetriji zuba u literaturi se tumače na različite načine. U razumijevanju tih varijacija i interpretaciji zapaženih nalaza asimetrija zuba od pomoći mogu biti teorije o razvoju zuba i čimbenicima koji određuju njihovu veličinu i oblik. Najpoznatije među njima su: 1. teorija razvojnih polja zuba Butlera (173) i Dahlberga (174), 2. Osbornova teorija klonova (175) i 3. Sharpeova teorija odontogenog homeobox koda (217). Sharpe (217) je postavio teoriju odontogenog homeobox koda da bi objasnio nastanak različitih skupina zuba u čeljusti i njihove varijacije (113, 217). Po teoriji razvojnih ili morfogenetskih polja razlike u zubnim dimenzijama kao i razlike u veličini asimetrije ovise o položaju zuba u „razvojnom polju“. Po toj teoriji najdistalniji zubi u polju posebno su osjetljivi na okolinski stres, a iznimku čine donji središnji sjekutići koji su osjetljiviji od lateralnih. Distalni zubi pokazuju veće varijacije u veličini i obliku što su potvrdila brojna kasnija istraživanja (49, 62).

Osborn (175) objašnjava varijacije u morfologiji i veličini pojedinih skupina zuba pomoću teorije klonova. Po toj teoriji zubi se razvijaju iz tri različite populacije ili klona mezenhimnih stanica koji su povezani s određenim skupinama zuba. Prvi klon obuhvaća sjekutiće, drugi očnjake, a treći ili distalni klon obuhvaća pretkutnjake i kutnjake. Najviši stupanj asimetrije na okolinski stres pokazuju najmezijalniji (npr. prvi pretkutnjaci) i najdistalniji zubi (zadnji kutnjaci). Jače izražena asimetrija stabilnijih zuba (npr. donji očnjaci i prvi gornji kutnjaci) ukazuje na djelovanje jakog okolinskog stresa tijekom razvoja. Jače izražena asimetrija više distalnih zuba u morfogenetskom polju u skladu je s teorijom razvojnih polja, ali i s teorijom klonova i teorijom odontogenog koda (173-175, 218). Novija istraživanja pokazala su na koji način pojedinačni geni sudjeluju u morfogenezi pojedinih skupina zuba i o preklapanju djelovanja nekih gena u određenim segmentima čeljusti (113, 168). Townsend i suradnici (218) smatraju da su sve te tri teorije komplementarne i da se mogu primijeniti kao jedinstven model u tumačenju različitih varijacija među zubima, uključujući i asimetriju njihovih veličina i oblika.

Za interpretaciju nalaza usmjerene asimetrije zuba i ostalih kraniofacijalnih struktura važno je razumijevanje prirode i značenja usmjerene asimetrije općenito. Karakteristično za usmjerenu asimetriju je njena genetska podloga i činjenica da većina osoba u humanoj populaciji pokazuje istu orijentaciju asimetrije, odnosno veće mjere nekog svojstva na jednoj strani. Kad dođe do mutacija nekih gena, može se promijeniti i orijentacija usmjerene asimetrije. Mutacije kod usmjerene asimetrije utječu na fenotip tako da usmjerenu asimetriju učine slučajnom, ili da smanje ili povećaju desno-lijeve razlike (75).

Fenomen DA varira u pogledu veličine i smjera, ovisno o vrsti zuba. Stupanj DA zuba može biti ovisan o okolinskom i genetskom stresu (2, 170, 171). Tako se, na primjer, ističe da DA može biti i indikator razvojne nestabilnosti, odnosno indikator djelovanja genetskog i/ili okolinskog stresa (45, 171). Ipak i dalje ostaje otvorenim pitanje etiologije i značenja DA pa stoga i potreba njenog daljnjeg istraživanja (45, 171).

O utjecaju spola na izraženost DA postoje kontroverzni stavovi. Garn i suradnici (178, 179) su uveli koncept spolnog dimorfizma za zubne veličine po kojem parni X kromosomi u žena osiguravaju veću dimenzijsku stabilnost zuba. Druga istraživanja ne podupiru tu teoriju i ističu da ne postoje dokazi o spolnom dimorfizmu i veličini asimetrije. Oni su mišljenja da

veća heterozigotnost doprinosi većoj stabilnosti i manjim varijacijama dentalnih dimenzija (58, 62, 112, 181).

Zapažene su značajne varijacije u stupnju asimetrije ovisno o spolu, čeljusti i vrsti zuba. Žene pokazuju proporcionalno više asimetrije od muškaraca (172). To je upravo suprotno od teze Garna i suradnika (178, 179) po kojoj parni X kromosom osigurava veću razvojnu stabilnost. Maksilarni zubi su pokazivali viši stupanj asimetričnosti od mandibularnih. Meziodistalni promjeri zuba su manje kanalizirani od bukolingvalnih u maksili, ali su više asimetrični u mandibuli. Obrazac asimetrije tijesno se podudara s morfogenetskim položajem unutar svakog razvojnog polja zuba. To ukazuje da bilateralnost pruža još jednu mjeru za otkrivanje temeljnih genetskih i ontogenetskih obrazaca u denticiji (172).

Istraživanje asimetrije dentalnih dimenzija pokazalo je postojanje usmjerene asimetrije i kod nekih pretpovijesnih populacija. Sciulli (169) je na skeletnom uzorku iz područja Ohio Valley utvrdio veće dimenzije prvih gornjih molara na desnoj strani, dok su gornji središnji i lateralni sjekutići, te donji očnjaci bili veći na lijevoj strani. Harris (170) smatra da se stupanj usmjerene asimetrije može pripisati razini razvojnog stresa u nekoj populaciji, te razlici u vremenu razvoja antimernih zuba. Po nekim mišljenjima okolinski i genetski stres može dovesti do unilateralnog ubrzanja razvoja određenih struktura pa tako i do pojave asimetrije (171).

Prevladava stav da je DA primarno rezultat genetskog djelovanja. Međutim, novija istraživanja su pokazala da i DA može biti uzrokovana djelovanjem genetskih i okolinskih čimbenika (35, 45, 75, 219, 220). Zbog toga se s pravom ukazuje na mogućnost da se i DA promatra kao indikator razvojne nestabilnosti (4, 45, 79, 170, 171). Zanimljiva su opažanja da su DA i FA dinamički povezane, te da postoji mogućnost prelaska jednog oblika asimetrije u drugi. Zato se može smatrati da oba oblika asimetrije predstavljaju fenotipske varijacije (79, 81). Graham i Ozener (35) ističu da DA zaslužuje daleko veću pozornost u istraživanjima i da je treba uzimati u razmatranje jednako kao i FA.

U ovom istraživanju FA i DA pokazuju najveće vrijednosti kod istih svojstava ili malokluzija pa se može pretpostaviti da obje vrste asimetrije ukazuju na otklone od razvojne stabilnosti i djelovanje stresa tijekom razvoja, a koji može biti genetske i/ili okolinske naravi. To pokazuju nalazi asimetrije MD veličina zuba i dimenzije zubnih lukova kod malokluzije klase III.

Utvrđeno je da bilateralna asimetrija znači disbalans, odnosno poremećaj razvojne ravnoteže (1, 18, 26, 35). U osoba s uravnoteženim razvojem i višim stupnjem simetrije postoji veća vjerojatnost razvoja dobre okluzije. Dokazano je da pacijenti s povećanom FA pokazuju i teži oblik malokluzije (zbijenosti prednjih maksilarnih zuba) (17, 179, 221). Budući da asimetrija može biti važan čimbenik u nastanku malokluzije, njeno utvrđivanje ima i važne kliničke implikacije.

Istraživanja su ukazala i na moguć prijelaz jedne vrste asimetrije u drugu, odnosno prijelaz od usmjerene do fluktuirajuće (31, 79). Zbog toga je iznenađujuće da se DA zanemaruje pri istraživanju FA. Neki smatraju da su DA i FA samo fenotipske varijacije s jedinstvenom temeljnom podlogom (79). Danas se sve više smatra da DA može dati važne informacije o razvojnoj stabilnosti nekog organizma ili dijela tijela (35, 79, 170).

Genetsku komponentu u determiniranosti pojave asimetrije potvrđuju novija otkrića pojedinačnih gena odgovornih za pojavu asimetrije. Tako je utvrđeno da za evolucijske promjene u kralježnjaka važnu ulogu igraju geni *Pitx2* i *Pitx1* (90, 91). Uloga gena *Pitx1* dokazana je i u pojavi usmjerene asimetrije ekstremiteta u čovjeka (92).

Nađena je povezanost gena *IRF6* i *MSX1* s antero-posteriornim varijacijama lica koja je u skladu s fenotipskom ekspresijom u miševa kojima je nedostajao gen *Irf6,* a pokazivali su kratku i zaobljenu njušku. Kod nedostatka gena Msx1 miševi su imali smanjenu ukupnu dužinu mandibule (219, 222). Miller i suradnici (219**)** su utvrdili povezanost lijevo-desnog oblikovanja, odnosno usmjerene asimetrije (DA) s genima *LEFTY1*, *LEFTY2* i *SNAI1*. To je važna spoznaja za daljnja istraživanja u kojima će se analizirati DA i njena uloga u pojavi malokluzija i procjeni razvoja organizma.

Međutim, ovdje je potrebno ukazati na rezultate istraživanja utjecaja pojedinačnih genskih mutacija na koštani rast obiju čeljusti i razvoj fenotipa mandibularnog prognatizma kao što su *IGF, TGFB3, HOXC, COL2A1, LTBP2, ADAMTS1* (163, 165, 166). Abnormalni rast mandibule se ne zapaža u ranom djetinjstvu već se postupno javlja s općim skeletnim rastom u adolescenciji, a znatno se ubrzava u pubertetu (167).

Ta su istraživanja pokazala da postojanje određene mutacije gena ne znači da će koštane promjene biti vidljive u ranoj razvojnoj dobi, a pogotovo ne tijekom fetalnog razvoja. Također je utvrđeno da mutacije nekih od navedenih gena djeluju i na rast drugih kostiju, moguće i kostiju ekstremiteta. Zbog toga je logično pretpostaviti da postojanje genetske podloge za određenu usmjerenu asimetriju kostiju ekstremiteta ne mora nužno biti vidljiva u fetalno doba, već se može manifestirati tijekom razvoja u kasnijoj dobi.

Istraživanje usmjerene asimetrije kod polarnih lisica na kostima ekstremiteta, zdjelice i lubanje srebrne lisice je pokazalo da DA pogađa duge kosti i mandibulu, ali su veličina i smjer asimetrije različiti za pojedine skeletne jedinice. To je istraživanje pokazalo da se usmjerena asimetrija može smanjivati ili povećavati tijekom postnatalnog rasta (86).

Varijabilitet u obliku i veličini zubnih kruna pokušava se objasniti razlikama u vremenu razvoja pojedinih dentalnih struktura tijekom odontogeneze. Tako se smatra da bi na to mogli utjecati vrijeme mineralizacije zubnih kvržica i redoslijed mineralizacije zubnih kruna. Po tom tumačenju, zubi koji se duže formiraju, duže su izloženi mogućim štetnim djelovanjima okolinskih čimbenika pa mogu pokazivati i veće otklone u veličinama zubne krune. Te promjene mogu pratiti i promjene u okolnim tkivima uključujući i potpornu kost oko zuba (176).

Specifičan obrazac usmjerene asimetrije, nazvan "križna asimetrija" (engl. "crossed asymmetry") zapažena je analizom dugih kostiju ekstremiteta. Utvrđeno je da kod dugih kostiju ekstremiteta dolazi do pojave kombinirane asimetrije koja je kod gornjih ekstremiteta usmjerena desno, a kod donjih ekstremiteta lijevo. Razlog desno usmjerenoj asimetriji gornjih ekstremiteta je dominantnost dešnjaka u populaciji. Za razliku od gornjih, kosti donjih ekstremiteta pokazuju nešto manju bilateralnu asimetriju koja je više usmjerena na lijevu stranu (76, 83). U humanoj populaciji prevladava preferencijalno korištenje desne ruke pa njeno funkcijsko korištenje rezultira dužim i debljim kostima na desnoj strani. Nasuprot tome, usmjerena asimetrija donjih ekstremiteta pokazuje suprotan smjer što se tumači kao kompenzacijska ravnoteža intenzivnijoj uporabi desne ruke (83, 223). Fenomen križne asimetrije zapažen je na individualnoj i populacijskoj razini (83).

5.4. Usmjerena asimetrija zubnih lukova

Analiza usmjerene asimetrije dimenzija zubnih lukova pokazala je postojanje različite usmjerenosti i veličine DA kod različitih klasa malokluzija. Varijable su analizirane odvojeno kod muških i ženskih ispitanika kako bi se mogle utvrditi i eventualne razlike po spolu. DA je kod pojedinih klasa malokluzija pokazala i specifične obrasce u pogledu usmjerenosti i veličine u obje čeljusti.

Usmjerena asimetrija širine zubnih lukova kod malokluzije klase I u dječaka i djevojčica u obje čeljusti pokazivala je sustavno veće vrijednosti na desnoj strani. Najviši iznosi DA u dječaka bili su za širine zubnog luka na razini drugih kutnjaka u maksili i na razini drugih sjekutića u mandibuli. Kod djevojčica je utvrđena značajna DA u mandibuli za širinu na razini drugih pretkutnjaka i prvih kutnjaka. DA je bila značajno veća u mandibuli nego u maksili. Kod malokluzije klase II u djevojčica DA je bila značajna u donjoj čeljusti za sve širine zubnog luka i bila je pretežno desno usmjerena. U gornjoj čeljusti značajna DA nađena je za širinu na razini prvih i drugih kutnjaka. Za klasu III nije nađena značajna DA niti u jednoj čeljusti. Najviši stupanj usmjerene asimetrije zapažen je za mjere na razini najdistalnijih zuba u obje čeljusti.

Kod malokluzije klase III u dječaka i djevojčica sve su širine zubnih lukova pokazivale lijevu usmjerenost, a najveće vrijednosti DA zapažene su za širine na razini molara. Asimetrija je bila jače izražena u mandibuli nego u maksili.

Usmjerena asimetrija za dužine zubnih lukova u dječaka s klasom I pokazivala je veće vrijednosti na lijevoj strani u maksili i na desnoj strani u mandibuli. Najviša vrijednost DA utvrđena je za ukupnu dužinu zubnog luka lijevo, a u mandibuli za distalni segment desno. U djevojčica s malokluzijom klase I DA je bila najizraženija u segmentu premolara u obje čeljusti, s time da je u maksili bila lijevo usmjerena, a u mandibuli desno.

DA za dužine zubnih lukova u dječaka s klasom II pokazivala je veće vrijednosti na lijevoj strani u maksili i na desnoj strani u mandibuli. Najjače izražena asimetrija bila je u predjelu distalnog segmenta. Većina varijabli pokazuje tzv. „križnu asimetriju“ koja je u maksili usmjerena lijevo, a u mandibuli desno. Takav oblik asimetrije zapazili su i Shaefer i suradnici (45) na uzorku otočne populacije Hvara. Djevojčice s malokluzijom klase II pokazivale su uglavnom lijevo usmjerenu DA dužine zubnih lukova. U maksili je asimetrija

bila najjače izražena u prednjem segmentu (sjekutići i očnjaci), te za ukupnu dužinu zubnog luka, a u mandibuli za ukupnu dužinu zubnog luka i za distalni segment.

DA za dužine zubnog luka kod klase III u dječaka i djevojčica bila je uglavnom desno usmjerena u obje čeljusti, a najviša asimetrija utvrđena je za prednji i distalni segment u obje čeljusti. Takav se nalaz usmjerene asimetrije može dovesti u vezu s razvojnim karakteristikama zuba i čeljusne kosti kod malokluzije klase III. Utvrđeno je da su maksilarna i mandibularna kost različitog podrijetla, te da geni odgovorni za formiranje inciziva određuju i razvoj distalnog segmenta čeljusti, a geni odgovorni za morfogenezu molara, djeluju i na razvoj proksimalnih dijelova čeljusti (113). Djevojčice s klasom III pokazivale su desno usmjerenu asimetriju dužine zubnih lukova. Gotovo sve varijable dužine zubnog luka bile su veće na desnoj strani u obje čeljusti.

DA položaja zuba u zubnom luku kod klase I pokazivala je najveće vrijednosti za položaj premolara. Kod malokluzije klase II u dječaka s klasom II zapažen je obrazac „križne asimetrije“ koja je u maksili usmjerena lijevo, a u mandibuli desno. Asimetrija je bila najjače izražena za područje premolara. Kod klase III dječaci pokazuju desnu usmjerenost i veće vrijednosti u mandibuli. U djevojčica s klasom III postoji „križna asimetrija“ s većim vrijednostima dimenzija na lijevoj strani u maksili i na desnoj strani u mandibuli.

Dosadašnja su istraživanja pokazala postojanje asimetrija zubnog luka i kod djece bez ortodontskih anomalija. Djeca s različitim ortodontskim anomalijama, te oni s različitim kongenitalnim malformacijama (npr. rascjep usne i nepca) pokazivala su znatno viši stupanj asimetrije (111, 183, 184).

Harris (1) je ukazao na povezanost DA lica i kraniofacijalnih struktura s cerebralnom lateralizacijom. DA zubnih lukova također se nastoji objasniti kompenzacijskom prilagodbom na dominaciju desne cerebralne hemisfere (4). Brojna istraživanja su pokazala postojanje značajne povezanosti cerebralne funkcije i DA kraniofacijalnih struktura (89, 110, 224). Na isti način mogla bi se pretpostaviti uloga cerebralne lateralizacije u pojavi „križne asimetrije“ za više mjera zubnih lukova u dječaka i djevojčica. Značajna usmjerena asimetrija je gotovo posvuda prisutna za naizgled simetrična obilježja kao što su kraniofacijalne strukture ili ekstremiteti, a nađena je u brojnim živim organizmima (284, 85, 225), te u humanoj populaciji (45, 47).

Istraživanja su pokazala postojanje blage usmjerene asimetrije (DA) lica u zdravih osoba (45, 47), dok je ona kod stanja koja narušavaju normalan kraniofacijalni razvoj (na primjer, rascjep usne i nepca, kraniosinostoze) bila jače izražena (1, 24, 30). Stupanj usmjerene asimetrije vezan je za ontogenetsku stabilnost jedinke. Veličina asimetrije može biti odraz razvojnog stresa na populacijskoj razini, dok specifičan smjer asimetrije može biti određen genetskim djelovanjem (170) .

Promjene DA lica zapažene su i u osoba s abnormalnim razvojem mozga kao što su shizofrenija (89) i bolesti iz spektra autizma (110). Ti primjeri ukazuju da se pri razmatranju i interpretaciji nalaza DA trebaju istodobno promatrati različite strukture i njihovu moguću interakciju tijekom razvoja. Također je moguće da do povećanja DA ili promjene njene usmjerenosti dolazi i zbog mutacija zajedničkih gena koji djeluju na formiranje različitih kraniofacijalnih struktura, uključujući zube i koštane strukture obiju čeljusti.

Utvrđeno je da prenatalno izlaganje alkoholu uzrokuje specifične dismorfične promjene lica koje su ključne u dijagnosticiranju fetalnog alkoholnog sindroma (FAS-a) (226). Kieser (58) je pokazao da majčino konzumiranje alkohola u vrijeme trudnoće korelira s povećanom fluktuirajućom asimetrijom (FA) zuba djeteta. Istraživanja DA na kostima ekstremiteta ukazala su na genetsku podlogu toga tipa asimetrije (86, 227). Veličina i smjer asimetrije mogu biti različiti za pojedine skeletne jedinice. Postnatalno praćenje promjena na kostima pokazalo je da se usmjerena asimetrija povećava nakon rođenja i nastavlja se mijenjati tijekom postnatalnog rasta (86).

U studiji na blizancima Cassidy i suradnici (18) su utvrdili da su mjere lijeve strane zubnog luka sustavno veće nego na desnoj strani. Uysal i suradnici (188**)** su proveli istraživanje dentoalveolarne asimetrije širine zubnih lukova unutar i između čeljusti 150 ispitanika s normalnom okluzijom, 106 s malokluzijom klase II. Nisu utvrdili značajne razlike u asimetriji varijabli unutar i između zubnih lukova niti za jednu od dvije ispitivane skupine. Sve su varijable bile veće na desnoj strani ispitanika s normalnom okluzijom. Kod malokluzije klase II/1 veličine zuba i širine zubnih lukova bile su veće na lijevoj strani. Međutim, niti jedna razlika za te mjere nije bila statistički značajna. Utvrdili su značajnu razliku u ukupnoj širini maksilarnog i mandibularnog zubnog luka među ispitivanim skupinama. Lombardo i suradnici (228) nisu našli statistički značajne razlike u širini zubnih lukova između različitih klasa malokluzija. Utvrđene su samo blage razlike mandibularne

interkanine širine koja je manja kod klase I nego kod klase II/1 i maksilarne interpremolarne širine koja je manja kod klase II/1 nego kod klase I.

Schaefer i suradnici (45) su mišljenja da na pojavu fluktuirajuće i usmjerene asimetrije istodobno djeluje okolinski i genetski stres. Oni su zapazili da se pri djelovanju visokog stresa (okolinskog ili genetskog) javlja značajno povećana usmjerena i fluktuirajuća asimetrija. Zbog toga smatraju da se i usmjerena asimetrija može smatrati potencijalnim indikatorom razvojne nestabilnosti. Oni su zapazili da u uzorku otočne populacije s inbreedingom postoje zubni lukovi s identičnim obrascima asimetrije; dominacijom desne strane u jednoj čeljusti uz istodobnu dominaciju lijeve strane u drugoj čeljusti. Po njima se usmjerena asimetrija u donjoj čeljusti javlja kao rezultat okolinskog stresa, a u obje čeljusti nastaje kao rezultat genetskog stresa zbog inbreedinga. Rezultati Schaefer i suradnika (45) pokazuju da se s povećanim djelovanjem stresa dolazi i do povećanja usmjerene asimetrije. Taj nalaz ukazuje da i usmjerena asimetrija može biti indikator djelovanja određenog stresa tijekom razvoja (31). Istraživanje Schaefer i suradnika (45) pokazuje značajno veću usmjerenu asimetriju u donjoj nego u gornjoj čeljusti. Smatra se da je gornja čeljust otpornija na djelovanje okolinskog i genetskog stresa nego donja. Osim toga, brojna istraživanja su pokazala da genetski čimbenici značajno utječu na smjer i stupanj asimetrije lica (45, 47, 65, 75). Zbog svega toga Schaefer i suradnici (45) naglašavaju da usmjerena asimetrija također može biti indikator razvojne nestabilnost te da stoga zaslužuje veću pozornost i daljnja istraživanja.

5.5. Težinska fluktuirajuća asimetrija zuba i zubnih lukova

Smatra se da su rezultati za FA mnogo snažniji kad se koristi složeni indeks fluktuirajuće asimetrije (engl. "total weighted asymmetry" - TWA). Kombiniranjem više neovisnih svojstava može se dobiti daleko snažniji indikator razvojne nestabilnosti od onoga koji se temelji samo na jednom svojstvu ili varijabli (4, 17, 33, 35, 51, 221). Takav složeni indeks asimetrije svake osobe je prikladan za komparaciju složenih asimetrija u različitim skupinama. Zbog toga je u ovom istraživanju fluktuirajuća asimetrija pojedinih varijabli mezio-distalnih i buko-lingvalnih promjera zuba promatrana zajedno u obliku složenog indeksa FA ili težinske fluktuirajuće asimetrije (WA). Također su i brojne varijable zubnih lukova analizirane kao složena mjera asimetrije, odnosno kao ukupna težinska asimetrija (TWA).

Rezultati u ovom istraživanju pokazali su da je ukupna fluktuirajuća asimetrija (FA) za MD veličine zuba (TWMDU) u maksili bila značajno viša kod malokluzije klase III u oba spola nego kod klase I ($P < 0,001$). Također su i ostali parametri ukupne FA za različite mjere zubnih lukova pokazali najveće vrijednosti FA kod malokluzije klase III. Ukupna FA za širine zubnog luka bila je značajno viša kod klase III nego kod klase I i II u dječaka i djevojčica ($P < 0,01$). Asimetrija je bila osjetno više izražena u mandibuli nego u maksili kod svih klasa malokluzije.

Ukupna FA za dužine zubnih lukova također je bila najviša kod malokluzije klase III u oba spola, a asimetrija je bila značajno viša u djevojčica u oba zubna luka za klasu III nego za klasu II ($P < 0,001$). Za malokluziju klase III nađena je i najviša ukupna FA za položaj zuba u zubnom luku ($P < 0,001$). Dokazano je da su pojedine vrste malokluzija genetski vrlo heterogene. Osim toga, i unutar jedne vrste malokluzije može se raditi o mutacijama većeg broja različitih gena koji dovode do specifičnog obrasca FA ili DA. Fenotipska obilježja koja promatramo i mjerimo daju nam prosječnu vrijednost za uzorak kao reprezentant populacije, a heterogenost genetskog stresa (mutacije različitih gena kod različitih pacijenata) dat će određeni obrazac DA koja se može osjetno razlikovati u pogledu usmjerenosti i veličine od uzorka do uzorka.

Fluktuirajuća asimetrija je izvrstan indikator razvojne nestabilnosti jer djelovanje stresa (genetskog i/ili okolinskog) dovodi do povećanja FA (26, 29, 33, 35). Na izraženost FA kao mjere varijacija na populacijskoj razini utječu okolinski čimbenici (npr. prehrana, klima, toksini), kao i genetski čimbenici (npr. aneuploidije, heterozigotnost, inbriding, točkaste mutacije) (26, 41).

Smatra se da povećana homozigotnost, mjerena brojem lokusa, može biti razlogom povećanja stupnja asimetrije. Međutim, istraživanje Livshitsa i Kobylianskog (54) pokazuje da inbreeding i aditivne roditeljske genetske komponente ne utječu značajnije na FA pojedinačnih svojstava. Oni ističu da određena genetska konstitucija može neku osobu učiniti osjetljivijom na djelovanje okolinskih čimbenika i za nastanak povećane asimetrije različitih struktura (54).

Istraživanje Bailita i suradnika (181) prvo je ukazalo na postojanje značajne povezanosti djelovanja stresa i povećane asimetrije u čovjeka. Usporedba promjena veličina dentalnih dimenzija kod djece iz različitih populacija je pokazala da postoji osjetno veća FA

veličine distalnih zuba trajne denticije od FA prednjih zuba (182). Isti zubi koji su pokazivali veću varijabilnost veličine kruna pokazivali su i viši stupanj FA. Takav se nalaz ponekad objašnjava vremenom razvoja i nicanja pojedinih zuba s time da zubi koji kasnije niču pokazuju viši stupanj osjetljivosti na djelovanje okolinskih čimbenika, odnosno jače izraženu FA (170, 176).

Prilikom razmatranja rezultata asimetrije zuba i zubnih lukova valja poći od činjenice da različita morfološka svojstva pokazuju različit stupanj ekosenzitivnosti pa je za očekivati da će pokazivati i različito izraženu asimetriju, odnosno varijabilnu osjetljivost na okolinski stres (67, 74). Nameće se i pitanje da li postoji genetska uvjetovanost koja snižava osjetljivost određenih svojstava pojedinca na okolinski stres i dovodi do povećane fluktuirajuće asimetrije ili postoji različit stupanj ekosenzitivnosti pojedinih svojstava na stres. Kao mogućnost nameće se i različita genetska konstitucija kod pojedinih malokluzija koja dovodi do snižene osjetljivosti određenih svojstava na okolinski stres i povećanja fluktuirajuće asimetrije.

Disrupcija ili prekid genetske ravnoteže inbreedingom ili selekcijom svojstava snižava potencijal zaštite razvojnog procesa i može povećati razvojnu nestabilnost što rezultira povećanom asimetrijom. Do povećanja fluktuirajuće asimetrije može doći zbog utjecaja različitih genetskih razloga kao što su homozigotnost za štetne recesivne alele, utjecaj pojedinih mutiranih dominantnih gena, aneuploidija i kromosomske aberacije u kombinaciji s djelovanjem štetnih okolinskih čimbenika (malnutricija, ekstremne temperature, toksini, bolesti i dr.) (35). Kad uzmemo u obzir relativno velik broj gena čije mutacije (genetski stres) dovode do malokluzije klase III i povećanja asimetrije, moguće je razumijeti nalaz povećane asimetrije zuba i zubnih lukova u odnosu na ostale klase malokluzija.

Istraživanja su pokazala da se djelovanje različitih okolinskih stresova može povezati s višom fluktuirajućom asimetrijom. Tako je, na primjer, dokazano da dentalna asimetrija kod vrste štakora na Srednjem Istoku (Spalacida: Mammalia; *Spalax ehrenbergi*) u Izraelu nije povezana sa sušom, već s porastom visine, minimalne temperature u siječnju i količinom čvrstog tla (225).

FA dentalnih dimenzija smatra se posebno zahvalnim svojstvom za proučavanje utjecaja okolinskog stresa na razvoj ljudskog organizma. U brojnim studijama ističe se da je FA dentalnih dimenzija indirektna mjera okolinskog i genetskog stresa koji djeluje na jedinku tijekom razvoja (39, 47 - 49). U proučavanju FA zubi su vrlo zahvalne strukture jer pokazuju bilateralnu simetriju gdje je genetska informacija identična za obje strane čeljusti (50).

Nadalje, poznato je da je razvoj zuba pod strogom genetskom kontrolom pa je izvjesno da će bilateralna odstupanja u veličini biti prije rezultat djelovanja okolinskog nego genetskog stresa (229).

U analizi djelovanja stresa na razvoj zubnih lukova i orofacijalnih struktura potrebno je paralelno analizirati asimetriju zubnih veličina i zubnih lukova jer je dokazano da identični geni djeluju na razvoj zuba i koštanih struktura čeljusti u određenim segmentima (113). Istraživanja na eksperimentalnim životinjama su također pokazala da različiti stresni čimbenici genetskog ili okolinskog podrijetla dovode do povećane asimetrije zuba i dugih kostiju ekstremiteta (180). U populacijskim studijama je dokazano da do razvojnog šuma primarno dovode vanjski čimbenici koji djeluju u obliku okolinskih stresora (33, 35). Stresori različitog podrijetla dovode do povećane razine FA zuba i zubnih lukova. Zbog toga je uz FA kao indirektnu mjeru utjecaja okolinskih stresora na razvoj, opravdano uzimati u razmatranje i DA.

5.6. Povezanost između dentalnih nesrazmjera i malokluzija

Procjena povezanosti dentalnih nesrazmjera (Boltonovih omjera) i ukupne težinske asimetrije veličine zuba i zubnih lukova provedena je pomoću Pearsonovih koeficijenata korelacija. Utvrđena je značajna povezanost dentalnih nesrazmjera (Boltonovih omjera) i ukupne težinske asimetrije zubnih veličina u maksili i širine donjeg zubnog luka. Ukupan Boltonov omjer (BOL2) pokazao je jaku povezanost s ukupnom težinskom asimetrijom mezio-distalnih veličina zuba u gornjoj čeljusti (TWMDU) ($P < 0,01$) i značajnu povezanost s ukupnom težinskom asimetrijom širine donjeg zubnog luka (TWWL) ($P < 0,02$). Prednji Boltonov omjer (BOL1) pokazao je malu, ali značajnu povezanost s ukupnom težinskom asimetrijom širine donjeg zubnog luka (TWWL). Dobiveni rezultati Pearsonovih korelacija pokazuju da ukupna težinska asimetrija meziodistalnih promjera zuba utječe na ukupan Boltonov omjer dentalnih nesrazmjera te da može biti povezana i s etiologijom malokluzija.

Sprowls i suradnici (17) ističu da pozitivna korelacija TWDA s položajnom asimetrijom zuba podupire hipotezu da povećana razvojna nestabilnost može također biti povezana s povećanom asimetrijom oblika zubnog luka i dentalnom zbijenosti.

Gotovo identična vrsta istraživanja, što su ga proveli Kaur i suradnici (221), pokazalo je da ukupna težinska dentalna asimetrija (TWDA) pokazuje visoko značajnu korelaciju s položajnom asimetrijom zuba (udaljenosti od medijalne linije). Slučajevi s povećanom TWDA pokazivali su i povećanu zbijenost zuba, asimetriju zubnog luka i transverzalna odstupanja zbog razvojne nestabilnosti koja je rezultirala povećanom FA. Premda FA MD i VO zubnih veličina nije bila statistički značajna, ona ipak ima potencijal utjecaja na razvoj asimetrije zubnih lukova i položaja zuba, te u konačnici i na razvoj malokluzije. Veće vrijednosti TWDA povećavaju vjerojatnost razvoja malokluzije. Zbog toga bi kod ortodontske dijagnostike i planiranja liječenja bilo relevantno uzeti u obzir i veličinu FA koja je indikator razvojne nestabilnosti (221).

5.7. Značaj asimetrije dentalnih i skeletnih struktura

Usmjerena asimetrija (DA) i fluktuirajuća asimetrija (FA) ključna su obilježja u proučavanju kraniofacijalnih anomalija (219). Premda se smatralo da je FA u velikoj mjeri rezultat djelovanja okolinskih čimbenika, a DA genetskih, novija istraživanja su pokazala da obje imaju značajnu genetsku podlogu (35, 75, 220). FA je smatrana dobrom mjerom razvojne nestabilnosti koja je definirana kao nesposobnost jedinke da razvije optimalan i precizan fenotip niza svojstava u različitim okolinskim uvjetima. Moguće je da varijacije u genima koji imaju važnu ulogu u razvoju zuba i kraniofacijalnih struktura djelomično utječu i na blage lijevo-desne razlike osoba s različitim vrstama malokluzija ili do toga dovode kroz interakciju gena i okoline i povećanje osjetljivosti organizma na okolinske čimbenike koji interferiraju s normalnim razvojem kraniofacijalnih struktura.

Antero-posteriorni položaj srednjeg lica i facijalna asimetrija povezani su s genom *LEFTY1*. Taj gen je najviše proučavan u smislu lijevo-desnog oblikovanja tijela pa nalaz njegove značajne povezanosti s facijalnom asimetrijom, uključujući FA i DA ima važno značenje za razumijevanje razvoja malokluzija (219).

Weaver i suradnici (230) su proveli prvu opsežnu analizu korelacije fenotipa i genotipa kod različitih malokluzija korištenjem 3D dentoalveolarnih fenotipskih varijacija oblika, fluktuirajuće asimetrije i dimenzija s 82 gena/lokusa. Testirali su njihovu međusobnu povezanost pomoću multivarijatne linearne regresije.

Rezultati su pokazali da je nekoliko gena uključenih u skeletni kraniofacijalni fenotip pacijenata s malokluzijama povezano i s dentoalveolarnim fenotipskim varijacijama. Utvrđeno je da genetske odrednice lijevo-desnog oblikovanja u ranoj embriogenezi pokazuju visoku povezanost s asimetričnim fenotipskim varijacijama, a posebice BMP3 i STAB2. Taj nalaz snažno podupire tezu o genetskom mehanizmu u etiologiji humanih malokluzija.

Istraživanje etiologije malokluzija najviše je bilo fokusirano na klasu III kao najteži oblik poremećaja okluzije. Zbog toga je u genetskim studijama te vrste malokluzija otkriven niz pojedinačnih gena čije mutacije dovode do poremećaja međučeljusnih odnosa i fenotipa klase III. Mutacije tih gena dovode do hipoplazije maksile, prekomjernog rasta mandibule ili kombinacije jednog i drugog. Premda se s etiologijom ove malokluzije povezuje veći broj gena, najpoznatije su mutacije 4 slijedeća gena koji imaju snažan utjecaj na ekspresiju fenotipa klase III: 1) DUSP6 (162); 2) ARHGAP21 (231); 3) TGF23 (232); 4) ADAMTS1 (166). Mutacije svih navedenih gena imaju snažan utjecaj na razvoj fenotipa hipoplazije maksile i mandibularnog prognatizma (230).

Utvrđena je povezanost BMP3 gena s pojavom mandibularnog prognatizma, te BMP3, SNAI3 i SATB2 s razvojem simetričnih i asimetričnih fenotipa. Ti geni sudjeluju u razvoju bilateralnih struktura i imaju ključnu ulogu u lijevo-desnom oblikovanju kraniofacijalnih struktura tijekom razvoja (230).

Weaver i suradnici (230) su dokazali visoku povezanost gena TBX1 AJUBA, SNAI3, SATB2 i TP63 s asimetričnim varijacijama i lijevo-desnim devijacijama od medijalne linije, odnosno s usmjerenom asimetrijom. Fluktuirajuća asimetrija pokazala je značajnu povezanost s BMP3, LATS1, SATB2 i BMP3 (230).

Istraživanja su pokazala da DA kao i FA može koincidirati s visoko stresnim događanjima, ali značenje povećane DA kao i njenog smjera nisu dovoljno rasvijetljeni (39, 45, 82). Schaefer i suradnici (45) su zaključili da i DA može biti indikator stresa te da je gornja čeljust otpornija na djelovanje stresa od donje. Oni smatraju da se povećana razina FA i DA mogu pripisati povećanom stresu uzrokovanom visokim inbreedingom. Schaefer i suradnici (45) su mišljenja da DA može bolje predstavljati stres na populacijskoj razini, a FA bolje odražava djelovanje stresa na individualnoj razini.

Prema Garnu i suradnicima (179), klinički, simetrija znači ravnotežu, a značajna asimetrija znači disbalans (neravnotežu). Kod ortodontskih pacijenata, netko tko je uravnotežen (više simetričan) ima veći izgled za dobru okluziju.

Na temelju istraživanja Sprowlsa i suradnika (17) može se zaključiti da pacijenti koji pokazuju tendenciju povećane fluktuirajuće asimetrije pokazuju i sklonost većoj zbijenosti maksilarnih prednjih zuba. Budući da asimetrija može biti značajan čimbenik koji doprinosi pojavi malokluzije, ovo istraživanje ima i važnu kliničku implikaciju.

Premda je utvrđivanje stupnja fluktuirajuće ili usmjerene asimetrije izvan uobičajene ortodontske prakse, Sprowls i suradnici (17) ističu da je prepoznavanje dentalne asimetrije jednako važno kao i utvrđivanje prednjeg ili ukupnog Boltonovog omjera. Mjerenje i usporedba veličina zubnog luka i odnosa s odgovarajućim zubima na suprotnoj strani zubnog luka treba se uzeti u obzir za mezio-distalnu prilagodbu kao što je interproksimalna redukcija, posebice u slučajevima s izraženom dentalnom zbijenosti. Visoka korelacija između ukupne težinske asimetrije zuba (TWDA) i povećane asimetrije položaja zuba utvrđena je i u istraživanju što su ga ptoveli Kaur i suradnici (221). Oni su također utvrdili da ispitanici s povećanom TWDA pokazuju teži oblik anomalije u smislu povećanu zbijenost zuba i jače izražene asimetrije zubnog luka.

Sposobnost organizma da razvije odgovarajuću simetriju tijela ovisi o interakciji gena i okolinskih čimbenika. Razvojna stabilnost manifestirana u različitom stupnju znači sposobnost organizma da stvori očekivan i stabilan fenotip uz određene genetske i okolinske utjecaje. Međutim, tijekom procesa razvoja organizma različite smetnje obuhvaćene pojmom „razvojni šum“ u obliku metaboličkih poremećaja, termičkog stresa, malnutricije, toksina i dr. dovode do razvojne nestabilnosti. Ti čimbenici mogu dovesti do različitih vrsta asimetrije kako ih je opisao Van Valen (27).

Zaključno se može reći da rezultati istraživanja FA i DA pokazuju da povećana asimetrija zuba i zubnih lukova ukazuje na povećanu razvojnu nestabilnost koja je povezana s jače izraženom anomalijom okluzije. Smatra se da pozitivna korelacija TWDA s položajnom asimetrijom zuba ukazuje na povećanu razvojnu nestabilnost koja također može biti povezana s povećanom asimetrijom oblika zubnog luka i izraženosti malokluzije (17, 45, 179, 221). Dokazana je značajna povezanost između asimetrije zubnih veličina i transverzalnog položaja zuba u zubnom luku (17, 221).

Istraživanja su pokazala da obje vrste asimetrije, usmjerena i fluktuirajuća, mogu koincidirati s visoko stresnim događanjima, te da obje imaju značajnu genetsku i okolinsku komponentu. Značenje povećane DA, njenog smjera i posebnog obrasca križne asimetrije, nisu dovoljno rasvijetljeni. Usmjerena asimetrija zuba i zubnih lukova pokazuje različit smjer i veličinu kod različitih vrsta malokluzija. Na temelju postojećih spoznaja može se zaključiti da obje vrste asimetrije (DA i FA) zuba i zubnih lukova mogu imati korisnu primjenu u procjeni stupnja razvojne nestabilnosti kod pacijenata s različitim ortodontskim anomalijama. Potrebna su dodatna istraživanja da se utvrdi kliničko značenje nalaza asimetrije, te da li povećana FA i DA zuba i zubnih lukova mogu imati određenu prediktivnu vrijednost u tom smislu.

6. ZAKLJUČCI

Na temelju dobivenih rezultata u ovom istraživanju mogu se donijeti slijedeći zaključci:

1. Apsolutne veličine zuba kod pojedinih klasa malokluzija ne pokazuju značajne razlike. Postoje nešto veće vrijednosti MD veličina premolara i molara kod ispitanika s malokluzijom klase III.

2. Smjer i veličina usmjerene asimetrije (DA) MD veličina zuba razlikuje se za pojedine klase malokluzija. Najveću DA u obje čeljusti pokazuju drugi molari kao zubi na kraju morfogenetskog polja. Uz molare DA je jače izražena i kod premolara.

3. Kod malokluzije klase II DA je najizraženija za druge molare u maksili. U djevojčica postoji fenomen „križne asimetrije“ s desno usmjerenom asimetrijom za gornje i lijevo usmjerenom asimetrijom za donje zube.

4. DA za MD veličine zuba kod malokluzije klase III u dječaka i djevojčica pokazuje specifičan obrazac; najveća asimetrija zahvaća druge molare i središnje sjekutiće u obje čeljusti. U dječaka je DA za drugi molar u maksili bila lijevo usmjerena, a za središnji inciziv desno. Djevojčice su pokazivale desnu usmjerenost asimetrije za oba ta zuba.

5. Srednje vrijednosti dentalnih nesrazmjera zuba gornje i donje čeljusti (Boltonovi omjeri) ne pokazuju značajne razlike među pojedinim klasama malokluzija. Ukupan Boltonov omjer kod klase I bio je viši u dječaka, a kod klase III u djevojčica. Te razlike nisu bile statistički značajne.

6. Usmjerena asimetrija širine zubnih lukova kod malokluzije klase I pokazuje desnu usmjerenost u dječaka i djevojčica i jače je izražena u mandibuli. DA širine zubnih lukova kod klase II jače je izražena u donjoj čeljusti, pretežno desno usmjerena s najvećim vrijednostima za druge molare i premolare. Kod djevojčica su sve širine u mandibuli i širine u području molara u maksili pokazivale značajnu DA s većim vrijednostima desno i to osjetno jače izraženim u mandibuli ($P < 0,01$). Širine zubnih lukova kod klase III pokazivale su najveću DA u području molara i premolara, a asimetrija je bila lijevo usmjerena kod oba spola.

7. DA za dužine zubnih lukova kod klase I pokazuje lijevu usmjerenost u maksili i desnu usmjerenost u mandibuli (tzv. „križnu asimetriju“), što je nešto jače izraženo u dječaka. Najveća asimetrija postoji za prednji segment zubnog luka i ukupnu dužinu. Kod

malokluzije klase II DA dužine zubnih lukova bila je lijevo usmjerena u maksili i desno u mandibuli u dječaka, a u djevojčica lijevo usmjerena u obje čeljusti. Kod klase III DA dužine zubnih lukova bila je najjače izražena za ukupnu dužinu zubnog luka, te za prednji segment luka.

8. Nalaz DA kod malokluzije klase III za MD veličine zuba i dužine zubnih lukova pokazuje podudarnost u stupnju izraženosti u prednjem i distalnom segmentu mandibule. To ukazuje na moguće djelovanje zajedničkog etiološkog čimbenika koji kontrolira razvoj prednjeg segmenta mandibule i inciziva, kao i onoga za kontrolu razvoja molara i proksimalnog segmenta mandibule.

9. DA položaja zuba u zubnom luku kod klase I u dječaka bila je lijevo usmjerena u obje čaljusti, a u djevojčica u maksili. Najveće vrijednosti DA pokazivao je položaj premolara. Kod malokluzije klase II u dječaka zapaža se obrazac „križne asimetrije“ koja je lijevo usmjerena u maksili i desno u mandibuli. Asimetrija je bila najjače izražena za područje premolara. DA za položaj zuba kod klase III u dječaka pokazuje desnu usmjerenost i veće vrijednosti u mandibuli. U djevojčica s klasom III postoji „križna asimetrija“ s većim vrijednostima dimenzija na lijevoj strani u maksili i na desnoj strani u mandibuli.

10. Ukupna fluktuirajuća asimetrija (FA) za MD veličine zuba (TWMDU) u maksili bila je značajno viša kod malokluzije klase III u oba spola nego kod klase I ($P < 0,001$).

11. Ukupna FA za širine zubnog luka bila je značajno viša kod klase III nego kod klase I i II u dječaka i djevojčica ($P < 0,01$). Asimetrija je bila osjetno jače izražena u mandibuli nego u maksili kod svih klasa malokluzije.

12. Ukupna FA za dužine zubnih lukova također je bila najviša kod malokluzije klase III u oba spola. Asimetrija je bila značajno viša u djevojčica u oba zubna luka za klasu III nego za klasu II ($P < 0,001$).

13. Ukupna FA za položaj zuba u zubnom luku bila je najviša za klasu III i značajno viša nego kod malokluzije klase II za oba spola ($P < 0,001$).

14. Utvrđena je značajna povezanost dentalnih nesrazmjera (Boltonovih omjera) i ukupne težinske asimetrije zubnih veličina u maksili i širine donjeg zubnog luka. Ukupan Boltonov omjer pokazuje jaku povezanost s ukupnom težinskom asimetrijom MD veličina

zuba u maksili ($P < 0,01$) i značajnu povezanost s ukupnom težinskom asimetrijom širine donjeg zubnog luka ($P < 0,02$). Rezultat pokazuje da ukupna težinska asimetrija MD veličina zuba utječe na ukupan Boltonov omjer i može biti povezana s etiologijom malokluzija.

15. Usmjerena asimetrija zuba i zubnih lukova pokazuje različit smjer i veličinu kod različitih vrsta malokluzija i treba biti promatrana kao indikator razvojne nestabilnosti uzrokovane genetskim i okolinskim stresom. Obje vrste asimetrije (usmjerena i fluktuirajuća) zuba i zubnih lukova mogu imati korisnu primjenu u procjeni stupnja razvojne nestabilnost kod pacijenata s različitim ortodontskim anomalijama.

7. LITERATURA

LITERATURA

1. Harris EF. Dental development and anomalies in craniosynostoses and facial clefting. In: Understanding craniofacial anomalies: The Etiopathogenesis of Craniosynostoses and Facial Clefting. (Eds.: Mooney MP, Siegel MI). Bristol: Wiley-Liss, Inc., 2002.
2. Sharma K, Corruccini R. Genetic basis of dental occlusal variations in Northwest Indian twins. Europ J Orthod 1986; 8:91-97.
3. Selye H. Stress in Health and Disease. Boston: Butterworths, 1976.
4. Harris EF, Bodford K. Bilateral asymmetry in the tooth relationships of orthodontic patients. Angle Orthod. 2007;77:779-786.
5. Mooney MP, Siegel MI, Gest TR. Prenatal stress and increased fluctuating asymmetry in the parietal bones of neonatal rats. Am J Phys Anthropol. 1985;68:131-134.
6. Horowitz SL, Osborne RH, DeGeorge FV. A Cephalometric Study Of Craniofacial Variation In Adult Twins. Angle Orthod. 1960;30:1-5.
7. Hunter WS. A study of the inheritance of craniofacial characteristics as seen in lateral cephalograms of 72 like-sexed twins. Rep Congr Eur Orthod Soc. 1965;41:59–70.
8. Harris JE. Genetic factors in the growth of the head. Inheritance of the craniofacial complex and malocclusion. Dent Clin North Am. 1975;19:151- 160.
9. Willmore KE, Young NM, Richtsmeier JT. Phenotypic variability: its components, measurement and underlying developmental processes. Evol Biol. 2007;34:99-120.
10. Proffit WR, Fields HW, Jr., Sarver DM. Contemporary Orthodontics. Fourth Edition. St. Louis: Mosby Elsevier, 2007;199-201.
11. Bolton WA. Disharmony in tooth size and its relation to the analysis and treatment of malocclusion. Am J Orthod. 1958;28:113-30.
12. Othman SA, Harradine NWT. Tooth-size Discrepancy and Bolton's Ratios: a literature review. J Orthod. 2006;33:45-51.

13. Araujo E, Souki M. Bolton anterior tooth size discrepancies among different malocclusion groups. Angle Orthod. 2003;73:307-313.

14. Strujic M, Anic-Milosevic S, Mestrovic S, Slaj M. Tooth size discrepancy in orthodontic patients among different malocclusion groups. Eur J Orthod. 2009;31:584-9.

15. Wedrichowska-Szulc B, Janiszewska-Olszowska J, Stepień P. Overall and anterior Bolton ratio in Class I, II, and III orthodontic patients. Eur J Orthod. 2010;32:313-18.

16. O'Mahony G, Declan T. Millett DT, Barry MK, McIntyre GT, Cronine MS. Tooth size discrepancies in Irish orthodontic patients among different malocclusion groups. Angle Orthod. 2011;81:132–5.

17. Sprowls MW, Ward RE, Jamison PL, Hartsfield JL, Jr. Dental Arch Asymmetry, Fluctuating Dental Asymmetry, and Dental Crowding: A Comparison of Tooth Position and Tooth Size Between Antimeres. Semin Orthod. 2008;14:157-165.

18. Cassidy KM, Harris EF, Tolley EA, Keim RG. Genetic influence on dental arch form in orthodontic patients. Angle Orthod. 1998;68:445-54.

19. Proff P. Malocclusion, mastication and the gastrointestinal system: a review. J Orofac Orthop. 2010;71:96–107.

20. Moreno Uribe LM, Miller SF. Genetics of the dentofacial variation in human malocclusion Orthod Craniofac Res. 2015;18:91–9.

21. Niswander JD. Genetics of common dental disorders. Dent Clin North Am. 1975;19:197-206.

22. Mossey PA. The heritability of malocclusion: Part 2. the influence of genetics in malocclusion. Br J Orthod. 1999;26:195-203.

23. Smith RJ, Bailit HL. Prevalence and etiology of asymmetry in occlusion.Angle Orthod. 1979;49:199-203.

24. AdamsMS, Niswander JD. Developmental „noise" and a congenital malformation. Genet Res. 1967;10:313-17.

25. Van Dongen S. Fluctuating asymmetry and developmental instability in evolutionary

biology: past, present and future. J Evol Biol. 2006;19:1727-43.

26. Graham JH, Raz S, Hel-Or H, Nevo E. Fluctuating Asymmetry: Methods, Theory, and Applications. Symmetry. 2010;2:466-540.

27. Van Valen L. A study of fluctuating asymmetry. Evolution. 1962;16:125–42.

28. Palmer AR, Strobeck C. Fluctuating asymmetry as a measure of developmental stability: Implications of non-normal distributions and power of statistical tests. Acta Zool Fenn. 1992;191:57-72.

29. Palmer AR. Fluctuating asymmetry analyses: a primer. In: Markow TA, ed. Developmental instabilip: its origins and mluhnary implications. Dordrecht: Kluwer, 1994;335-64.

30. Palmer AR. Eclectic Reflections on Biological Asymmetry. (How many ways may symmetry be broken?), 2003.
www.biology.ualberta.ca/palmer.hp/asym/asymmetry.htm

31. Graham JH, Freeman DC, Emlen JM. Antisymmetry, directional asymmetry, and dynamic morphogenesis. Genetica. 1993;89:121-37.

32. Patterson M. DNA double helix image 1 – Paper Droids.
www.paperdroids.com/...stranded-dna.../dna-double-helix-image...

33. Palmer AR, Strobeck C. Fluctuating asymmetry analyses revisited. In: Polak M, ed. Developmental Instability: Causes and Consequences. Oxford: Oxford University Press, Inc., 2003:279–319.

34. Kowner R. Psychological perspective on human developmental stability and fluctuating asymmetry: sources, applications and implications. Br J Psychol. 2001; 92:447–69.

35. Graham JH, Özener B. Fluctuating Asymmetry of Human Populations: A Review. Symmetry. 2016;154:1-36.

36. Debat V, David P. Mapping phenotypes: canalization, plasticity, and evelopmental stability. Trends Ecol Evol. 2001;16:555-61.

37. Zakharov, V. M. Fluctuating asymmetry as an index of developmental homeostasis.

Genetica (Pol.). 1981;13:241-56.

38. Lens L, Van Dongen S, Kark S, Matthysen E. Fluctuating asymmetry as an indicator of fitness: can we bridge the gap between studies? Biol Rev Camb Philos Soc. 2002;77:27–38.

39. Palmer AR, Strobeck C. Fluctuating asymmetry: Measurement, analysis, patterns. Annu Rev Ecol Syst. 1986;17:391–421.

40. Zakharov VM. Population phenogenetics: Analysis of developmental stability in natural populations. Acta Zool Fenn. 1992;191:7–30.

41. Parsons PA. Fluctuating asymmetry: A biological monitor of environmental and genomic stress. Heredity. 1992;68:361–64.

42. Graham JH, Emlen JM, Freeman DC. Nonlinear dynamics and developmental instability. In Developmental Instability: Causes and Consequences; Polak, M., Ed.; Oxford University Press: New York, NY, USA, 2003; pp. 35–49.

43. Sciulli PW. Developmental abnormalities of the permanent dentition in prehistoric Ohio Valley Amerindians. Am J Phys Anthropol. 1978;48:193-8.

44. Niswander JD, Chung CS. The effects of inbreeding on tooth size in Japanese children. Am J Hum Gen. 1965;17:390-8.

45. Schaefer K, Lauc T, Mitteroecker P, Gunz P, Bookstein FL. Dental arch asymmetry in an isolated Adriatic Community. Am J Phys Anthropol. 2006;192:132-42.

46. Lens L, Van Dongen S. Fluctuating and directional asymmetry in natural bird populations exposed to different levels of habitat disturbance, as revealed by mixture analysis. Ecol Lett. 2000;3:516-22.

47. DeLeon VB. Fluctuating asymmetry and stress in a medieval Nubian population. Am J Phys Anthropol. 2007; 132:520-34.

48. Guatelli-Steinberg D, Sciulli PW, Edgar HHJ. Dental fluctuating asymmetry in the Gullah: tests f hypotheses regarding developmental stability in deciduous vs. permanent and male vs. female teeth. Am J Phys Anthropol. 2006;129:427-34.

49. Townsend GC, Brown T. Molar size sequence in Australian Aboriginals. Am J Phys

Anthropol. 1983;60:69-74.

50. Potter RH, Nance WE. A twin study of dental dimension: discordance, asymmetry, and mirror imagery. Am J Phys Anthropol. 1976;44:391-6.

51. Leung B, Forbes MR, Houle D. Fluctuating asymmetry as a bioindicator of stress: comparing efficacy of analyses involving multiple traits. Am Nat. 2000;155:101-15.

52. Palmer AR. From symmetry to asymmetry: Phylogenetic patterns of asymmetry variation in animals and their evolutionary significance. Proc Natl Acad Sci USA. 1996; 93:14279–86.

53. Møller AP, Swaddle JP. Asymmetry, Developmental Stability and Evolution. 1st ed. New York: Oxford University Press, 1997.

54. Livshits G, and Kobyliansky E. Fluctuating asymmetry as a possible measure of developmental homeostasis in humans: a review. Hum Biol. 1991;63:441-66.

55. Swaddle JP. Commentary: on the heritability of developmental stability. J Evol Biol. 1997;10:57-61.

56. Sciulli PW. Size and morphology of the permanent dentition in prehistoric Ohio Valley Amerindians. Am J Phys Anthropol. 1979;50:615-28.

57. Woolf CM, Gianas AD. Congenital cleft lip and fluctuating dermatoglyphic asymmetry. Am J Hum Genet. 1976;28:400-3.

58. Kieser JA. Fluctuating odontometric asymmetry and maternal alcohol consumption. Ann Hum Biol. 1992;19:513–20.

59. Bjorksten T, David P, Pomiankowski A, Fowler K. Fluctuating asymmetry of sexual and nonsexual traits in stalk-eyed flies: a poor indicator of developmental stress and genetic quality. J Evol Biol. 2000;13:89-97.

60. Wells JC, Hallal PC, Manning JT, Victora CG. A trade-off between early growth rate and fluctuating asymmetry in Brazilian boys. Ann Hum Biol. 2006;33:112-24.

61. Møller AP. Condition-dependent asymmetry is fluctuating. J Evol Biol. 1999;12:450-9.

62. Kieser JA, Groeneveld HT, and Preston CB. Fluctuating dental asymmetry as a measure of odontic canalization in man. Am J Phys Anthropol. 1986;71:437-44.

63. Van Dogen S, and Lens L. The evolutionary potential of developmental instability. J Evol Biol. 2000;13:326-35.

64. Benderlioglu Z, Nelson RJ. Season of birth and fluctuating asymmetry. Am J Hum Biol. 2004;16:298-310.

65. Little AC, Jones BC, Penton-Voak IS, Burt DM, Perrett DI. Partnership status and the temporal context of relationships influence human female preferences for sexual dimorphism in male face shape. Proc R Soc Lond B. 2002;269:1095–1100.

66. Pominankowski A. Genetic variation in fluctuating asymmetry. J Evol Biol. 1997;10:51-5.

67. Møller AP, Thornhill R. A meta-analysis of the heritability of developmental stability. J Evol Biol. 1997;10:1-16.

68. Hagen DW. Inheritance of numbers of lateral plates and gillrakers in Gasrerosteus aculeatus. Heredity. 1973;30:303-12.

69. Thornhill R, Sauer KP. Genetic sire effects on the fighting ability of sons and daughters and mating success of sons in the scorpionfly (Punorpa vulgaris). Anim Behav. 1992;43:255-64.

70. Møller AP. Sexual selection in the barn swallow (Hirundo rustica). IV. Patterns of fluctuating asymmetry and selection against asymmetry. Evolution. 1994;48:658-70.

71. Livshits G, Yakovenkp K, Kletselman L, Karasik D, and Kobyliansky E. Fluctuating asymmetry and morphometric variation of hand bones. Am J Phys Anthropol. 1998;107:125-36

72. Parsons PA. Fluctuating asymmetry: an epigenetic measure of stress. Biol Rev. 1990;65:131–45.

73. Klingenberg CP, Wetherill L, Rogers J, Moore E, Ward R, Autti-Rämö I, Fagerlund Å, Jacobson SW, Robinson LK, Hoyme HE, Mattson SN, Li TK , Riley EP, Foroud T. Prenatal alcohol exposure alters the patterns of facial asymmetry. Alcohol. 2010;44:649-657.

74. Benderlioglu Z, Dow E, Pyter LM. Neonatal exposure to short days and low temperatures blunts stress response and yields low fluctuating asymmetry in Siberian

hamsters. Physiol Behav. 2007;90:459-65.

75. Palmer AR. Symmetry breaking and the evolution of development. Science. 2004; 306:828-833.

76. Plochocki JH. Directional bilateral asymmetry in human sacral morphology. Int J Osteoarchaeol. 2002;12:349-55.

77. Blackburn A, Knüsel CJ. Hand dominance and bilateral asymmetry of the epicondylar breadth of the humerus. Curr Anthropol. 2006;47:377-82.

78. Palmer AR. What determines direction of asymmetry: genes, environment or chance? Phil Trans R Soc B. 2016;371:1-16.

79. Graham JH, Emlen JM, Freeman DC, Leamy LJ, Kieser JA. Directional asymmetry and the measurement of developmental instability. Biol J Linn Soc. 1998;64:1–16.

80. Leamy LJ, Routman EJ, Cheverud JM. Quantitative trait loci for fluctuating asymmetry of discrete skeletal characters in mice. Heredity. 1998;80:509–18.

81. Van Dongen S, Lens L, Molenberghs G. Mixture analysis of asymmetry: Modelling directional asymmetry, antisymmetry and heterogeneity in fluctuating asymmetry. Ecol Lett. 1999;2:387–96.

82. Kujanová M, Bigoni L, J. Velemínská J, Velemínskí P. Limb bones asymmetry and stress in medieval and recent populations of Central Europe. Int J Osteoarchaeol. 2008;18:476–491.

83. Auerbach BM, Ruff CB. Limb bone bilateral asymmetry: variability and commonality among modern humans. J Hum Evol. 2006;50:203–18.

84. Klingenberg CP. Morphometrics and the role of the phenotype in studies of the evolution of developmental mechanisms. Gene. 2002;287:3–10.

85. Klingenberg CP, Barluenga M, Meyer A. Shape analysis of symmetric structures: quantifying variation among individuals and asymmetry. Evolution. 2002;56:1909–20.

86. Kharlamova AV, Trut LN, Chase K, Kukekova AV, Lark KG. Directional Asymmetry in the Limbs, Skull and Pelvis of the Silver Fox (*V. vulpes*). J Morphol.

2010;271:1501–8.

87. Sulik KK, Johnston MC. Sequence of developmental alterations following acute ethanol exposure in mice: craniofacial features of the fetal alcohol syndrome. Am J Anat. 1983;166:257–69.

88. Johnson VP, Swayze VW II, Sato Y, Andreasen NC. Fetal alcohol syndrome: craniofacial and central nervous system manifestations. Am J Med Genet. 1996;61:329–39.

89. Hennessy RJ, Laneb A, Kinsella A, Larkin C, O'Callaghan E, Waddington JL. 3D morphometrics of craniofacial dysmorphology reveals sex-specific asymmetries in schizophrenia. Schizophr Res. 2004;67:261–8.

90. Boorman CJ, Shimeld SM. The evolution of left–right asymmetry in chordates. BioEssays. 2002;24:1004–11.

91. Shapiro MD, Bell MA, Kingsley DM. Parallel genetic origins of pelvic reduction in vertebrates. Proc Natl Acad Sci USA. 2006;103:13753–8.

92. Gurnett CA, Alaee F, Kruse LM, Desruisseau DM, Hecht JT, Wise CA, Bowcock AM, Dobbs MB. Asymmetric lower-limb malformations in individuals with homeobox PITX1 gene mutation. Am J Hum Genet. 2008;83:616–22.

93. Santi B. Leonardo. London: Constable, 1978, p. 41.

94. Vitruvius. On Architecture. Loeb Classical Library, Cambridge, London: Harvard University Press, Vol. I, Book III, c. 1, 2-3.

95. Lester T. Da Vinci's Ghost. New York: First Press, 2012.

96. Held LI, Jr. Quirks of Human Anatomy. An Evo-Devo Look at the Human Body. Cambridge University Press; Cambridge, New York, 2009.

97. Perrett DI, Burt DM, Penton-Voak IS, Lee KJ, Rowland DA, Edwards R. Symmetry and human facial attractiveness. Evol Hum Behav. 1999;20:295–307.

98. Møller AP. Developmental stability and fitness: a review. Am Nat. 1997;149:916–32.

99. Simmons LW, Rhodes G, Peters M, Koehler N. Are human preferences for facial

symmetry focused on signals of developmental instability? Behav Ecol. 2004;15:864–71.

100. Song WC, Koh KS, Kim SH, Hu KS, Kim HJ, Park JC, Choi BY. Horizontal angular asymmetry of the face in Korean young adults with reference to the eye and mouth. J Oral Maxillofac Surg. 2007;65:2164–8.

101. Liukkonen M, Sillanmäki L, Petolmäki T. Mandibular asymmetry in healthy children. Acta Odontol Scand. 2005;63:168–72.

102. Vig PS, Hewitt AB. Asymmetry in the human facial skeleton. Angle Orthod. 1975;45:125–9.

103. Skinner M, Mullen B. Facial asymmetry in emotional expression: a meta-analysis of research. Br J Soc Psychol. 1991;30:113–24.

104. Borod JC, Koff E, White B. Facial asymmetry in posed and spontaneous expressions of emotion. Brain Cognit. 1983;2:165–75.

105. Hugdahl K. Symmetry and asymmetry in the human brain. Europ Rev. 2005;13:119-33.

106. Swadle JP, Cuthill IC. Asymmetry and human facial attractiveness: symmetry may not always be beautifu. Proc Biol Sci. 1995;261:111-16.

107. Little AC, Jones BC. Evidence against perceptual bias views for symmetry preferences in human faces. Proc R Soc Lond. 2003;B 270:1759–63.

108. Little A C, Jones BC. Attraction independent of detection suggests special mechanisms for symmetry preferences in human face perception. Proc R Soc. 2006;B 273:3093–9.

109. Little AC, Jones BC, DeBruine LM. Facial attractiveness: evolutionary based research. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2011;366(1571):1638–59.

110. Hammond P, Forster-Gibson C, Chudley AE, Allanson JE, Hutton TJ, Farrell SA, McKenzie J, Holden JJ, Lewis ME. Face-brain asymmetry in autism spectrum disorders. Mol Psyciatry. 2008;13:614-23.

111. Bishara SE, Burkey PS, Kharouf JG. Dental and facial asymmetries: A

review. Angle Orthod. 1994;64:89–98.

112. Livshits G, Kobyliansky E. Study of Genetic Variance in Fluctuating Asymmetry of Anthropometrical Traits. Ann Hum Biol. 1989;16:121-9.

113. McCollum M, Sharpe PT. Evolution and development of teeth. J Anat. 2001;199:153-9.

114. DeMyer WE, Zeman W, Palmer CG. The face predicts the brain: diagnostic significance of median facial anomalies for holoprosencephaly (arhinencephaly). Pediatrics. 1964;34:256-63.

115. Shackelford TK, Larsen RJ. Facial asymmetry as an indicator of psychological, emotional, and physiological distress. J Pers Soc Psychol. 1997;72:456–66.

116. Toga AW, Thompson PM. Mapping brain asymmetry. Nature Reviews Neuroscience. 2003;4:37-48.

117. Sperry RW. Lateral specialization of cerebral function in the surgically separated hemispheres. Chapter six. In: McGuigan FJ, Schoonover RA (Eds.): The psychophysiology of thinking. Studies of covert processes. New York: Academic Press, 1973:209-29.

118. Liu H, Stufflebeam SM, Sepulcre J, Trey Hedden T, Buckner RL. Evidence from intrinsic activity that asymmetry of the human brain is controlled by multiple factors. PNAS. 2009;106:20499-503.

119. Knecht S, Deppe M, Dräger B, Bobe L, Lohmann H, Ringelstein E-B, Henningsen H. Language lateralization in healthy right-handers. Brain. 2000;123:74-81.

120. Quintero A, Ichesco E, Myers C, Schutt R, Gerstner GE. Brain Activity and Human Unilateral Chewing: An fMRI Study. J Dent Res. 2013;92:136-42.

121. Sun T, Walsh CA. Molecular approaches to brain asymmetry and handedness. Nature Rev. 2006;7:655-62.

122. Corballis MC. The evolution and genetics of cerebral asymmetry. Phil Trans R Soc B. 2009;364:867-79.

123. Annett M. A model of the inheritance of handedness and cerebral dominance.

Nature. 1964;204:59–60.

124. Sun T, Patoine C, Abu-Khalil A, Visvader J, Sum E, Cherry TJ, Orkin SH, Geschwind DH, Walsh CA. Early asymmetry of gene transcription in embryonic human left and right cerebral cortex. Science. 2005;308:1794-8.

125. Hugdahl K, Heiervang E, Nordby H, Smievoll AI, Steinmetz H, Stevenson J, Lund A. Central auditory processing, MRI morphometry and brain laterality: applications to dyslexia. Scand Audiol Suppl. 1998;49:26–34.

126. Finnerty JR, Pang K, Burton P, Paulson D, Martindale MQ. Origins of bilateral symmetry: *Hox* and *Dpp* expression in a sea anenome. Science. 2004;304:1335-7.

127. McManus C. Handedness, cerebral lateralization, and the evolution of handedness. In: The descent ofmind. Corballis MC, Lea SEG Eds. Oxford, UK:Oxford University Press, 1999; 194-217.

128. Sommer IEC, Ramsey NF, Kahn RS. Language lateralization in schizophrenia, an fMRI study. Schizophr Res. 2001;52:57–67.

129. Gilmore JH, Zhai G, Wilber K, Smith JK, Lin W, Gerig G. 3 Tesla magnetic resonance imaging of the brain in newborns. Psychiatry Res. 2004;132:81–5.

130. Pound N, Lawson DW, Toma AM, Richmond S, Zhurov AI, Penton-Voak IS. Facial fluctuating asymmetry is not associated with childhood ill-health in a large British cohort study. Proc R Soc B. 2014;281:e20141639.

131. McNamara JA, Jr, Brudon WL. Orthodontics and dentofacial orthopedics. An Arbor: Needelman Press, Inc 2001;31-8.

132. Lauc T. Orofacial analysis of the Adriatic islands: an epidemiological study of malocclusions on Hvar Island. Eur J Orthod. 2003;25:273-8.

133. Guyer EC, Ellis EE, III, McNamara JA, Jr., and Rolf G. Behrents RG. Components of Class III Malocclusion in Juveniles and Adolescents. Angle Orthod 1986; 56:7-30.

134. Buschang PH. Class I malocclusions—The development and etiology of mandibular malalignments. Semin Orthod. 2014;20:3–15.

135. Bishara SE, Jakobsen JR, Treder JE, Stasi MJ.Changes in the maxillary and

mandibular tooth size–arch length relationship from early adolescence to early adulthood. A longitudinalstudy. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1989;95:46–59.

136. Weinstein S, Haack DC, Morris LY, Snyder BB, Attaway HE. On an equilibrium theory of tooth position. Angle Orthod. 1963;33:1–26.

137. Solow B. The dento alveolar compensatory mechanism: background and clinical implications. Br J Orthod. 1980;7:145–61.

138. Fastlicht J. Crowding of mandibular incisors. Am J Orthod 1970;58:156–63.

139. Agenter MK, Harris EF, Blair RN. Influence of tooth crown size on malocclusion. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2009;136:795–804.

140. Goldberg AI, Behrents RG, Oliver DR, Buschang PH. Facial divergence and mandibular crowding in treated subjects. Angle Orthod. 2013;83:381–8.

141. Buschang PH, Baume RM, Nass GG. A craniofacial growth maturity gradient for males and females between 4 and 16 years of age. Am J Phys Anthrop. 1983;6:373–82.

142. Normando D, Almeida MAO, Quintão CCA. Dental crowding. The role of genetics and tooth wear. Angle Orthod. 2013;83:10-15.

143. Thesleff I, Vaahtokari A, Partanen AM. Common molecular mechanisms regulating the development of teeth and other organs. Int J Dev Biol. 1995;39:35–50.

144. Gutierrez SJ, Gómez M, Rey JA, Ochoa M, Gutiérrez SM, Prieto JC. Polymorphisms of the noggin gene and mandibular micrognathia: a first approximation. Acta Odontol Latinoam. 2010;23:13–19.

145. Pillas D, Hoggart CJ, Evans DM, O'Reilly PF, Sipilä K, Lähdesmäki R, Millwood IY, Kaakinen M, Netuveli G, Blane D, Charoen P, Sovio U, Pouta A, Freimer N, Hartikainen A-L, Laitinen J, Vaara S, Glaser B, Crawford P, Timpson NJ, Ring SM, Deng G, Zhang W, McCarthy MI, Deloukas P, Peltonen L, Elliott P, Coin LJM, Smith GD, Jarvelin M-R. (2010) Genome-wide association study reveals multiple loci associated with primary tooth development during infancy. PLoS Genet 2010;6(2): e1000856. doi:10.1371/journal.pgen.1000856

146. Ting TY, Wong RW, Rabie AB. Analysis of genetic polymorphisms in skeletal Class

I crowding. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2011;140:e9-15.

147. Hughes TE, Bockmann MR, Seow K, Gotjamanos T, Gully N, Richards LC, Townsend GC. Strong genetic control of emergence of human primary incisors. J Dent Res. 2007; 86:1160–5.

148. Mikkola ML, Thesleff I. Ectodysplasin signalling in development. Cytokine Growth Factor Rev. 2003;14:211–24.

149. Lammi L, Arte S, Somer M, Jarvinen H, Lahermo P, Thesleff I, Pirinen S, Nieminen P. Mutations in AXIN2 cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer. Am J Hum Genet. 2004;74:1043–50.

150. McNamara JA, Jr. Components of class II malocclusion in children 8-10 years of age. Angle Orthod. 1981;51:177-202.

151. McIntyre GT, Millett DT. Lip shape and position in class II division 2 malocclusion. Angle Orthod. 2006;76:739-44.

152. Ruf S, Pancherz H. Class II division 2 malocclusion: Genetics or environment? A case report of monozygotic twins. Angle Orthod. 1999; 69:321-4.

153. Peck S, Peck L, Kataja M. Skeletal asymmetry in esthetically pleasing faces. Angle Orthod. 1991;61:43–8.

154. Nakasima A, Ichinose M, Nakata S, Takahama Y. Hereditary factors in the craniofacial morphology of angle's class II and class III malocclusions. Am J Orthod. 1982;82:150-6.

155. Stottmann RW, Berrong M, Matta K, Choi M, Klingensmith J. The BMP antagonist noggin promotes cranial and spinal neurulation by distinct mechanisms. Dev Biol. 2006;295:647-63.

156. Cantor RM, Lange K, Sinsheimer JS. Prioritizing GWAS results: A review of statistical methods and recommendations for their application. Am J Hum Genet. 2010;86:6-22.

157. Thomas D. Gene-environment-wide association studies: Emerging approaches. Nature Rev Genet. 2010;11:259-72.

158. Danaie SM, Asadi Z, Salehi P. Distribution of malocclusion types in 7-9-year-old Iranian children. East Mediterr Health J. 2006;12:236–40.

159. Perillo L, Masucci C, Ferro F, Apicella D, Baccetti T. Prevalence of orthodontic treatment need in southern Italian schoolchildren. Eur J Orthod. 2010;32:49–53.

160. Singh GD. Morphologic determinants in the etiology of class III malocclusions: a review. Clin Anat. 1999;12:382-405.

161. Jena AK, Duggal R, Mathur VP, Parkash H. Class-III malocclusion: genetics or environment? A twins study. J Indian Soc Pedod Prev Dent. 2005;23:27-30.

162. Nikopensius T, Saag M, Jagomägi T, Annilo T, Kals M, Kivistik PA, Milani L, Metspalu A. A Missense Mutation in DUSP6 is Associated with Class III Malocclusion. J Dent Res. 2013;92:893-8.

163. Xue F, Wong RW, Rabie AB. Genes, genetics, and Class III malocclusion. Orthod Craniofac Res. 2010;13:69-74.

164. Bermudez O, Pagès G, Gimond C. The dual-specificity MAP kinase phosphatases: critical roles in development and cancer. Am J Physiol Cell Physiol. 2010;299:C189-202.

165. Li Q, Li X, Zhang F, Chen F. The identification of a novel locus for mandibular prognathism in the Han Chinese population. J Dent Res. 2011;90:53–7.

166. Guan X, Song Y, Ott J, Zhang Y, Li C, Xin T, Li Z, Gan Y, Li J, Zhou S, Zhou Y. The *ADAMTS1* Gene Is Associated with Familial Mandibular Prognathism. J Dent Res. 2015;94:1196–1201.

167. Noble J, Karaiskos N, Wiltshire WA. Diagnosis and clinical management of patients with skeletal class III dysplasia. Gen Dent. 2007;55:543–7.

168. Thesleff I. Genetic Basis of Tooth Development and Dental Defects. Acta Odontol Scand. 2000;58:191-4.

169. Sciulli PW. Dental asymmetry in a late archaic and late prehistoric skeletal sample of the Ohio Valley area. Dent Anthropol. 2003;16:33-44.

170. Harris EF. Laterality in human odontometrics: analysis of a contemporary American

White series. In Culture, Ecology and Dental Anthropology, J Lukacs (ed.) Kamla Raj, Delhi, 1992:157-70.

171. Sharma K, Corruccini RS, Potter RHY. Genetic and Environmental Influences on Bilateral Dental Asymmetry in Northwest Indian Twins. Int JAnthropol. 1986;4:349-60.

172. Harris EF, Nweeia MT. Dental asymmetry as a measure of environmental stress in the Ticuna Indians of Colombia. Am J Phys Anthropol. 1980;53:133-42.

173. Butler PM. Studies of the mammalian dentition. Differentiation of the post-canine dentition. Proc Zool Soc Lond B. 1939;109:1–36.

174. Dahlberg AA. The changing dentition of man. J Am Dent Assoc. 1945;32:676–90.

175. Osborn JW. Morphogenetic gradients: fields versus clones. In: Butler PM, Joysey KA, editors. Development, function and evolution of teeth. London: Academic Press; 1978. p. 171–201.

176. Morita W, Yano W, Nagaoka T, Abe M, Nakatsukasa M. Size and shape variability in human molars during odontogenesis. J Dent Res. 2014;93:275-80.

177. Nakatomi M, Hovorakova M, Gritli-Linde A, Blair HJ, MacArthur K, Peterka M, Lesot H, Peterkova R, Ruiz-Perez VL, Goodship JA, Peters H. *Evc* regulates a symmetrical response to Shh signaling in molar development. J Dent Res. 2013;92:222-8.

178. Garn SM, Lewis AB, Kerewsky RS. Genetic, nutritional and maturational correlates of dental development. J Dent Res. 1965;44:228-42.

179. Garn SM, Lewis AB, Kerewsky RS. The meaning of bilateral asymmetry in the permanent dentition. Angle Orthod. 1966;36:55-62.

180. Sciulli PW, Doyle WJ, Kelley C, Siegel P, Siegel MI. The interaction of stressors in the induction of increased levels of fluctuating asymmetry in the laboratory rat. Am J Phys Anthropol. 1979;50:279-84.

181. Bailit HL, Workman PL, Niswander JD, MacLean CJ. Dental asymmetry as an indicator of genetic and environmental conditions in human populations. Hum Biol. 1970;42:626-38.

182. Garn SM, Smith BH, Moyers RE. Structures (Patterned) dimensional and developmental dental asymmetry. Proceedings for the Finnish Dental Society. 1981; 77:33-6.

183. Maurice TJ, Kula K. Dental arch asymmetry in the mixed dentition. Angle Orthod. 1998;68:37–44.

184. Šlaj M, Ježina AM, Lauc T, Rajić-Meštrović S, Mikšić M. Longitudinal dental arch changes in the mixed dentition. Angle Orthod. 2003;73:509–14.

185. Louly F, Nouer PRA, Janson G, Pinzan A. Dental arch dimensions in the mix dentition: a study of Brazilian children from 9 to 12 years of age. J Appl Oral Sci. 2011;19:169-74.

186. DeKock WH. Dental arch depth and width studied longitudinally from 12 years of age to adulthood. Am J Orthod Dentofac Orthoped. 1972;62:56-66.

187. Harris EF, Smith RJ. A study of occlusion and arch width in families. Am J Orthod. 1980;78:155-63.

188. Uysal T, Kurt G, Ramoglu SI. Dental and alveolar arch asymmetries in normal occlusion and Class II Division 1 and Class II subdivision malocclusions. World J Orthod. 2009;10:7-15.

189. Scanavini PE, Paranhos LR, Torres FC, Vasconcelos MHF, Jóias RP, Scanavini MA. Evaluation of the dental arch asymmetry in natural normal occlusion and Class II malocclusion individuals. Denta Press J Orthod. 2012;17:125-37.

190. Sanders DA, Rigali PH, Neace WP, Uribe F, Nanda R. Skeletal and dental asymmetries in Class II subdivision malocclusions using cone-beam computed tomography. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2010;138:542.e-542.e20.

191. Crosby DR, Alexander CG. The occurrence of tooth size discrepancies among different malocclusion groups. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1989;95:457-61.

192. Sperry TP, Worms FW, Isaacson RJ, Speidel TM. Tooth-size discrepancy in mandibular prognathism. Am J Orthod. 1977;72:183-90.

193. Basaran G, Selek M, Hamamcı O, Akkuş Z. Intermaxillary Bolton Tooth Size Discrepancies Among Different Malocclusion Groups. Angle Orthod. 2006;76:26-

30.

194. Akyalcin S, Dogan S, Dincer B, Ertan Erdinc AM, Oncag G. Bolton tooth size discrepancies in skeletal class I individuals presenting with different dental Angle classifications. Angle Orthod. 2006;76:637–43.

195. Al-Khateeb SN, Abu Alhaija ES. Tooth size discrepancies and arch parameters among different malocclusions in a Jordanian sample. Angle Orthod. 2006;76:459–65.

196. Alkofide E, Hashim H. Intermaxillary tooth size discrepancies among different malocclusion classes: a comparative study. J Clin Pediatr Dent. 2002;26:383-7.

197. Laino A, Quaremba G, Paduano S, Stanzione S. Prevalence of tooth-size discrepancy among different malocclusion groups. Prog Orthod. 2003;4:37-44.

198. Endo T, Abeb R, Kurokib H, Oka K, Shimooka S. Tooth Size Discrepancies among Different Malocclusions in a Japanese Orthodontic Population. Angle Orthod. 2008;78:994-9.

199. Al-Gunaid T, Yamaki M, Saito I. Mesiodistal tooth width and tooth size discrepancies of Yemeni Arabians: A pilot study. J Orthod Sci. 2012;1:40-5.

200. Prasanna AL, Venkatramana V, Aryasri AS, Katta AK, Santhanakrishnan K, Maheshwari U. Evaluation and Comparison of Intermaxillary Tooth Size Discrepancy among Class I, Class II Division 1, and Class III Subjects Using Bolton's Analysis: An *in vitro* Study. J Int Oral Health. 2015;7:58–64.

201. Šlaj M. 3D analiza oblika zubnih lukova. Disertacija. Zagreb, Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet, 2008.

202. Šlaj M, Špalj S, Pavlin D, Ileš D, Šlaj M. Dental arch forms in dentoalveolar Class I, II and III. Angle Orthod. 2010;80:919–24.

203. Moorrees CF, Reed RB. Correlations among crown diameters of human teeth. Arch Oral Biol. 1964;115:685–97.

204. Singh G. Textbook of orthodontics. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd 2007, p. 88.

205. Taner TU, Ciğer S, El H, Germeç D, Esd A. Evaluation of dental arch width and form changes after orthodontic treatment and retention with a new computerized method. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2004;126:464-76.

206. Stige LC, David B, Alibert P. On hidden heterogeneity in directional asymmetry—can systematic bias be avoided? J Evol Biol. 2006;19:492–9.

207. Winer BJ, Brown DR, Michels KM. Statistical Principles in Experimental Design. 3rd ed. New York, NY: McGraw-Hill Book Company; 1991.

208. SAS Institute Inc. 2010. Base SAS® 9.2 Procedures Guide: Statistical Procedures, Third Edition. Cary, NC: SAS Institute Inc., 2010.

209. Howe RP, McNamara JA Jr, O'Connor KA. An examination of dental crowding and its relationship to tooth size and arch dimension. Am J Orthod. 1983;83:363-73.

210. Shah AA, Elcock C, Brook AH. Incisor crown shape and crowding. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2003;123:562-7.

211. Peck S, Peck H. Crown dimensions and mandibular incisor alignment. Angle Orthod 1972;42:148-53.

212. Garn SM, Lewis AB, Kerewsky RS. Genetic control of sexual dimorphism in tooth size. J Dent Res. 1967;46:963-72.

213. Ta TA, Ling JKY, Hägg U. Tooth-size discrepancies among different occlusion groups of southern Chinese children. AmJ Orthod Dentofacial Orthop. 2001;120:556–8.

214. Fattahi HR, Pakshir HR, Hedayati Z. Comparison of tooth size discrepancies among different malocclusion groups. Eur J Orthod. 2006;28:491–5.

215. Baydaş B, Oktay H, Metin Dağsuyu I. The effect of heritability on Bolton tooth-size discrepancy. Eur J Orthod. 2005;27:98-102.

216. Paredes V, Gandia JL, Cibrian R. Do Bolton's ratios apply to a Spanish population? Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2006;129:428-30.

217. Sharpe PT. Homeobox genes and orofacial development. Connect Tissue Res. 1995;32:17–25.

218. Townsend G, Harris EF, Lesot H, Clauss F, Brook A. Morphogenetic fields within the human dentition: A new, clinically relevant synthesis of an old concept. Arch Oral Biol. 2009;54:s34-s44.

219. Miller SF, Weinberg SM, Nidey NL, Defay DK, Marazita ML, Wehby GL, Moreno Uribe LM. Exploratory genotype–phenotype correlations of facial form and asymmetry in unaffected relatives of children with non-syndromic cleft lip and/or palate. J Anat. 2014;224:688–709.

220. Leamy LJ, Pomp D, Eisen EJ, Cheverud JM. Quantitative trait loci for directional but not fluctuating asymmetry of mandible characters in mice. Genet Res. 2000;76:27–40.

221. Kaur N, Kumar RR, Miglani A. Fluctuating asymmetry – A thought provoking diagnostic parameter. SAARC Orthodontic Conference, New Delhi, 2009.

222. Ingraham CR, Kinoshita A, Kondo S, Yang B, Sajan S, Trout KJ, Malik MI, Dunnwald M, Goudy SL, lovett M, Murray JC, Schutte BC. Abnormal skin, limb and craniofacial morphogenesis in mice deficient for interferon regulatory factor 6 (Irf6) Nat Genet. 2006;38:1335–40.

223. Breno M, Bots J, Van Dongen S. Heritabilities of directional asymmetry in the fore- and hindlimbs of rabbit fetuses. PLoS ONE. 2013;8:e76358.

224. Wittling RA, Schweiger E, Rizhova L, Vershinina EA, Starup LB. A simple method for measuring brain asymmetry in children: Application to autism. Behav Res Methods. 2009;41:812-19.

225. Auffray J-C, Renaud S, Alibert P, Nevo E. Developmental stability and adaptive radiation in *Spalax ehrenbergi* superspecies in the Near East. J Evol Biol. 1999;12:207-21.

226. Mutsvangwa T, Douglas T S. Morphometric analysis of facial landmark data to characterize the facial phenotype associated with fetal alcohol syndrome. J Anat. 2007;210: 209–20.

227. Van Dongen S, Wijnaendts LCD, Broek ten CMA, Galis F. Human fetuses and limb asymmetry: No evidence for directional asymmetry and support for fluctuating asymmetry as a measure of developmental instability. Anim Biol. 2010;60:169–82.

228. Lombardo L, Setti S, Molinari C, Siciliani G. Intra-arch widths: A meta-analysis. Int Orthod. 2013;11:177-92.

229. Albert AM, Green DL. Bilateral asymmetry in skeletal growth and maturation as an indicator of environmental stress. Am J Phys Anthropol. 1999;110:341-9.

230. Weaver CA, Miller SF, da Fontoura CSG, Wehby GL, Amendt BA, Holton NE, Allareddy V, Southard TE, Moreno Uribe LM. Candidate gene analyses of 3-dimensional dentoalveolar phenotypes in subjects with malocclusion. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2017;151:539–58.

231. Perillo L, Monsurro A, Bonci E, Torella A, Mutarelli M, Nigro V. Genetic association of ARHGAP21 gene variant with mandibular prognathism. J Dent Res. 2015;94:569–76.

232. Chen F, Li Q, Gu M, Li X, Yu J, Zhang YB. Identification of a mutation in FGF23 involved in mandibular prognathism. Sci Rep. 2015;5:11250.

8. ŽIVOTOPIS

ŽIVOTOPIS

Ana Škrinjarić rođena je 10. studenog 1981. u Zagrebu. Osnovnu školu „Petar Zrinski“ završila je 1996. u Zagrebu. Srednješkolsko obrazovanje završila je u VIII. gimnaziji 2000. u Zagrebu.

Na Stomatološki fakultet u Zagrebu upisala se 2001. i apsolvirala studij stomatologije 2006. godine. Diplomirala je na Stomatološkom fakultetu u Zagrebu 28. veljače 2007. godine s prosječnom ocjenom 4,8 i stekla stručni naziv doktora dentalne medicine. Pripravnički staž obavila je u 2007. i 2008. godini u Stomatološkoj poliklinici Zagreb. Stručni ispit položila je 2008. godine.

Specijalizaciju iz ortodoncije započela je 09. 10. 2008. i završila je 2011. godine u Zavodu za ortodonciju Stomatološke klinike KBC-a Zagreb. Na poslijediplomski doktorski studij upisala se 2008. godine i položila sve propisane kolegije.

Član je Hrvatskog ortodontskog društva, Società Italiana di Ortodonzia (S.I.D.O.) i European Orthodontic Society (EOS).

Od stranih jezika govori engleski i talijanski. Znanje engleskog usavršavala je u Centru za strane jezike u Zagrebu i u koledžu za strane jezike u Wimbledonu, Engleska.

Radi kao specijalist ortodoncije u Stomatološkoj poliklinici Zagreb

Popis objavljenih radova i prezentacija na skupovima

A. Radovi objavljeni u časopisima u Current Contents:

1. Bakarcic D, Ivancic Jokic N, Majstorovic M, **Skrinjaric A**, Zarevski P. Structural analysis of dental fear in children with and without dental trauma experience. Coll Antropol. 2007; 31:675- 681.
2. Legović M, Legović I, Brumini G, Vančura I, Ćabov T, Ovsenik M, Meštrović S, Šlaj M, **Škrinjarić A**. Correlation between the pattern of facial growth and the position of the mandibular third molar. J Oral Maxillofac Surg. 2008; 66:1218-1224.

3. Legović A, Mady Maričić B, **Škrinjarić A**, Žuvić Butorac M, Meštrović S, Lapter Varga M. Importance of interincisal indeks for predicting mesiodistal crown diameters of canines and premolars. Coll Antropol. 2012;36:1287-91.

B. Radovi u ostalim časopisima:

3. Škrinjarić I, Goršeta K, **Škrinjarić A**, Negovetić Vranić D, Glavina D, Majstorović M. Replantacija zuba - suvremena sredstva i postupci za prevenciju patoloških posljedica. Medix 2008; 14:262-267.

C. Radovi prezentirani na kongresima:

4. Legović A, Legović M, Clarich G, **Škrinjarić A**, Sasso A. Stabilita e modifica delle malocclusioni dalla dentizione decidua a quella permanente. Kongres ortodonata Italije, Firenza, 2006.

5. Legović M, Ceranić I, Legović A, Modrčin D, **Škrinjarić A**, Sasso A, Vančura I. Prevalenza delle malocclusioni nella dentizione mista e neccessita di trattamento nella populazione Croata. Kongres ortodonata Mediterana. Poster. Venezia, 2008.

6. Majstorović M, **Škrinjarić A**, Škrinjarić T, Goršeta K, Negovetić Vranić D. Validiti of facial image scale in assessing dental anxiety in children. 9th Congress of the European Academy of Paediatric dentistry, May 29 – June 1, Abstract P94, Dubrovnik, 2008.

7. Legović A, **Škrinjarić A**, Modrčin D, Legović M, Vančura I. Mesio-distal crown diameters prediction of canines and premolars. 9th Congress of the European Academy of Paediatric dentistry, May 29 – June 1, Abstract PND38, Dubrovnik, 2008.

8. **Skrinjaric A**, Slaj M, Strujic M, Slaj M. Dental and dental arch asymmetry in orthodontic patients. 89th Congress of the European Orthodontic Society, June 26 – 29, 2013., Reykjavik, Iceland, Abstract, 2013.