TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

ACTN3 rs1815739 POLİMORFİZMİ İLE DEEPBİTE VAKALARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

BÜŞRA ORUÇ

UZMANLIK TEZİ

ORTODONTİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi ELVAN ÖNEM ÖZBİLEN

EŞ DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi BESTE TACAL ASLAN

İSTANBUL-2023

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

ACTN3 rs1815739 POLİMORFİZMİ İLE DEEPBİTE VAKALARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

BÜŞRA ORUÇ

UZMANLIK TEZİ

ORTODONTİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi ELVAN ÖNEM ÖZBİLEN

EŞ DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi BESTE TACAL ASLAN

İSTANBUL-2023

TEZ ONAYI

Kurum	: Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Programın seviyesi	: Diş Hekimliğinde Uzmanlık
Anabilim Dalı	: Ortodonti Anabilim Dalı
Tez Sahibi	: BÜŞRA ORUÇ
Tez Başlığı	: *ACTN3* rs1815739 Polimorfizmi ile Deepbite Vakaları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi
Sınav Yeri	: İstanbul
Sınav Tarihi	:

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)	Kurumu	**İmza**

Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)

Yukarıdaki jüri kararı Fakülte Yönetim Kurulu'nun ...../...../..... tarih ve ..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Doç. Dr. Murat TOZLU

Ortodonti Anabilim Dalı Başkanı

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmemiş bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesinealdığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

BÜŞRA ORUÇ

İmza

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin oluşması sürecinde desteğini her daim hissettiğim, takıldığım her noktada içtenlikle yardımcı olarak motivasyonumu ve inancımı sağlayan değerli danışman hocam Dr. Öğretim Üyesi Elvan ÖNEM ÖZBİLEN'e,

Bilgi ve tecrübelerini paylaşıp beni yönlendiren, yoluma ışık tutan eş danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Beste TACAL ASLAN'a,

Beni her daim önemseyen ve vizyonumu genişleten, klinik pratiğinde tecrübelerinden faydalanma şansını bulduğum, öğrencileri olmaktan meslek hayatım boyunca gurur duyacağım kıymetli hocalarım Prof. Dr. Sibel BİREN'e, Prof. Dr. Fulya ÖZDEMİR'e, Prof. Dr. Z. Ahu ACAR'a, Doç. Dr. Murat TOZLU'ya, Doç. Dr. H. Nuray YILMAZ'a, Doç.Dr. Yasemin Bahar ACAR'a Dr. Öğretim Üyesi Ece BAŞAL'a, Dr. Öğr. Üyesi Gülden KARABİBER'e

Uzmanlık eğitimim boyunca neşemi hüznümü paylaşıp her anımda yanımda olan ne zaman ihtiyacım olsa benim için orada bir yerde olduğundan hep emin olduğum, canım arkadaşım Arş. Gör. Dt. Elif Aslıhan YAYLACI'ya,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım dönem arkadaşlarım Bengül ÇİNTAY MUTLU'ya Selin KAYHAN BİNDAL'a Sergen EKENEL'e, Gamze YILDIRIM'a, Solmaz KARAKULLUKÇU'ya, Begüm TURAN'a, Burak GÜLEÇ'e, Emre TÜZÜNTÜRK'e,

Genetik konusunda takıldığım her noktayı anlatan, genotipleme ve istatistiklerde bana yardımcı olup vakit ayıran sevgili Özlem Özge YILMAZ ve Tolga POLAT'a,

Bana her zaman vakit ayıran, daha iyiye teşvik ederek destek olan, sevgisini hep hissettiğim Uzman Dr. Fatih KAYA'ya,

Fikirleri ile hep yol gösteren, hayatımın her anında destek olup benimle gurur duyan kız kardeşlerim, ilk oyun arkadaşlarım Asiye ÖZYURT ve Esra ATAK'a,

İyi bir şekilde yetişebilmem için büyük emekler veren, beni şefkatle sarıp sevgi ile büyüten kıymetli annem Gülşen ORUÇ ve babam Mustafa ORUÇ'a tüm kalbimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ii
KISALTMA ve SİMGELER iv
ŞEKİL LİSTESİ v
RESİM LİSTESİ vi
TABLO LİSTESİ vii
GRAFİKLER LİSTESİ viii
EKLER LİSTESİ ix
1. ÖZET 1
2. SUMMARY 2
3. GİRİŞ VE AMAÇ 3
4. GENEL BİLGİLER 6
4.1 Oklüzyon 6
4.2 Deepbite 8
4.2.1 Deepbite tanımı 8
4.2.2 Deepbite tarihçesi 8
4.2.3 Deepbite'ın özellikleri 9
4.2.4 Deepbite etiyolojisi 9
4.2.5 Deepbite'ın popülasyonda görülme sıklığı 12
4.3 Deepbite'ın Sınıflandırılması 13
4.3.1 Deepbite'ın tedavi zamanlaması 14
4.3.2 Deepbite'ın tedavisinde kullanılan yöntemler 16
4.4 Deepbite ve Nöromusküler Sistem Arasındaki İlişki 17
4.5 Ortodonti ve Genetik 19
4.5.1 Genetik 21
4.5.2 Polimorfizm 22
4.5.3 Tek nükleotid polimorfizmleri 23
4.6 İskelet Kas Yapısı 24
4.6.1 İskelet kas hücresinin yapısı 24

4.6.2 Kas fibril tipleri 25
4.7 Alfa-aktinin ve fonksiyonel rolü 25
4.8 ACTN3 Geni 26
4.8.1 *ACTN3* rs1815739 polimorfizmi ve maloklüzyon 28
4.9 Genetik Polimorfizmlerin Tanımlanmasında Kullanılan Yöntemler 30
4.9.1 Polimeraz zincir reaksiyonu 30
4.9.2 Restriksiyon enzimleri 31
4.9.3 Kesim parça uzunluğu polimorfizmleri 32
4.9.4 DNA dizi analizleri 32
4.9.5 DNA İzolasyon Yöntemleri 33
5. BİREYLER ve YÖNTEM 35
5.1 Gereç 35
5.2 Birey Seçim Kriterleri 35
5.3 Örneklem Sayısının Belirlenmesi 36
5.4 DNA Toplama Prosedürü 41
5.4.1 Bukkal süründü örneği toplama protokolü 41
5.4.2 DNA izolasyonu ve genotipleme 42
5.5 İstatistiksel Analizler 43
6. BULGULAR 44
7. TARTIŞMA 48
7.1 Amacın Tartışılması 48
7.2 Bireyler ve Yöntemin Tartışılması 50
7.3 Sonuçların Tartışılması 51
8. SONUÇLAR 56
9. KAYNAKLAR 57
10. ÖZGEÇMİŞ 71

KISALTMA ve SİMGELER

ATP ..... Adenozin trifosfat

ACTN…..... Alfa-aktinin

Dk…..... Dakika

° ..... Derece

DNA ..... Deoksiribo-nükleik asit

EMG…..... Elektromiyografi

µL ..... Mikrolitre

mm ..... Milimetre

N…..... Kişi sayısı

PZR ..... Polimeraz zincir reaksiyonu

°C ..... Santigrad derece

SPSS..... Statistical Packages of Social Sciences

TNP ..... Tek nükleotid polimorfizmi

% ..... Yüzde

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Normal oklüzyonda *overjet*, *overbite* mandibular ve maksiller azı dişi kapanış ilişkileri.

Şekil 2: Normal oklüzyonun temsili bir açılımı.

Şekil 3: İdeal *overbite.*

Şekil 4: *Deepbite* tedavisindeki mekanik seçenekleri.

Şekil 5: Sefalometrik analizde *overbite* mesafesinin ölçümü.

Şekil 6: Sefalometrik analizde *overbite* miktarının ölçümü

RESİM LİSTESİ

Resim 1: Sürüntü çubukları.

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Çalışma grubundaki bireylerin yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı.

Tablo 2: Kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı.

Tablo 3: Çalışma grubundaki bireylerin vertikal yön analizleri değerlerinin ortalaması.

Tablo 4: Çalışma grubundaki bireylerin sagital yön analizleri değerlerinin ortalaması.

Tablo 5: Kontrol grubundaki bireylerin vertikal yön analizleri değerlerinin ortalaması.

Tablo 6: Kontrol grubundaki bireylerin sagital yön analiz değerlerinin ortalaması.

Tablo 7: *ACTN3* rs1815739 polimorfizminin çalışma ve kontrol grubundaki genotipik ve allelik dağılımı.

Tablo 8: Kontrol grubundaki bireylerin ortalama *overbite* değerini gösteren tablo.

Tablo 9: Çalışma grubundaki bireylerin genotip çeşidine göre ortalama *deepbite* değerinin karşılaştırılması.

Tablo 10: Çalışma grubundaki bireylerin ortalama *deepbite* değerinin genotip çeşidine göre ikili olarak karşılaştırılması.

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1: Çalışma grubundaki bireylerin genotip dağılımını gösteren grafik.

Grafik 2: Çalışma grubundaki bireylerin genotip çeşidine göre *deepbite* miktarı ortalamalarını gösteren grafik.

Grafik 3: Çalışma grubundaki bireylerin genotip gruplarının *deepbite* ortalamaları dağılımını gösteren grafik.

EKLER LİSTESİ

Ek 1: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onayı.

1. ÖZET

***ACTN3* rs1815739 Polimorfizmi ile Deepbite Vakaları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi**

Öğrencinin Adı: Büşra ORUÇ

Danışman: Elvan ÖNEM ÖZBİLEN

Eş Danışman: Beste TACAL ASLAN

Amaç: Bu prospektif çalışmanın amacı, *ACTN3* rs1815739 polimofizmindeki genotiplerin *deepbite* ve normal *overbite*'a sahip bireylerdeki dağılımını incelemek amacı ile yapılmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya 30 *deepbite*'a sahip birey ve 30 normal kapanışa sahip kontrol bireyleri dahil edilmiştir. Katılımcıların ağız içi mukozasından bukkal sürüntü yöntemi vasıtası ile epitel örnekleri temin edilmiştir. Elde edilen epitel örneklerinden DNA izolasyonu yapılmıştır. *ACTN3* rs1815739 polimorfizmlerinin genotiplemesi gerçek zamanlı PCR (RT-PCR) metodu ile belirlenmiştir.

Bulgular: *ACTN3* rs1815739 analizinde 30 *deepbite*'a sahip bireyin 7'sinde (%23,3) RR, 17'sinde RX ve 6'sında XX genotipi olduğu belirlenmiştir. 30 bireyden oluşan kontrol grubunda 7 kişide RR, 14 kişide RX ve 9 kişide XX genotipi saptanmıştır. Çalışma ve kontrol grubu genotip ve allellik frekansı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırası ile p=0,64 ve p=0,58). Ayrıca çalışma grubundaki (n=30), RR, RX, XX genotipler ortalama *deepbite* miktarı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,001). RR ve RX ortalama *deepbite* miktarı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,027). RR ve XX ortalama *deepbite* miktarı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,001). RX ve XX ortalama *deepbite* miktarı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,083).

Sonuç: *ACTN3* rs1815739 polimofizmi ile *deepbite* şiddeti arasında pozitif bir korelasyon vardır. Kaslar üzerinde etkili olan genler, dikey yöndeki maloklüzyonların ortaya çıkması ve maloklüzyon şiddeti üzerinde etkili bir faktör olabilir.

Anahtar kelimeler: ACTN3, polimorfizm, deepbite, derin kapanış

1. SUMMARY

Examining the Relationship Between ACTN3 rs1815739 Polymorphism and Deepbite Cases

Student's Name: Büşra ORUÇ

Supervisor: Elvan ÖNEM ÖZBİLEN

Co-Supervisor: Beste TACAL ASLAN

Aim: The aim of this prospective study was to examine distribution of genotypes in ACTN3 rs1815739 polymorphism in individuals with deepbite and normal overbite.

Material and Methods: 30 individuals with deepbites and 30 control individuals with normal bites were included in study. Epithelial samples were obtained from oral mucosa of participants by buccal swab method. DNA isolation was made from epithelial samples obtained. Genotyping of ACTN3 rs1815739 polymorphisms was determined by real-time PCR (RT-PCR) method.

Results: In ACTN3 rs1815739 analysis, it was determined that 7 of 30 individuals with deepbite had RR, 17 RX and 6 XX genotypes. In control group consisting of 30 individuals, 7 RR, 14 RX and 9 XX genotypes were determined. When study and control groups were compared in terms of genotype and allelic frequency, no statistically significant difference was found (p=0.64 and p=0.58, respectively). In addition, a statistically significant difference was found when RR, RX, XX genotypes in study group (n=30) were compared in terms of mean amount of deepbite (p=0.001). A statistically significant difference was found when RR and RX were compared in terms of mean deepbite amount (p=0.027). A statistically significant difference was found when RR and XX were compared in terms of mean deepbite amount (p=0.001). When RX and XX were compared in terms of average deepbite amount, no statistically significant difference was found (p=0.083).

Conclusion: There is a positive correlation between *ACTN3* rs1815739 polymorphism and severity of deepbite. Genes acting on muscles may be an effective factor on occurrence of vertical malocclusions and severity of malocclusion.

Key words: ACTN3 polymorphism, Deepbite

2. GİRİŞ VE AMAÇ

Maloklüzyonların ortaya çıkışı, konjenital etkenler, çevresel etkenler, hastalıklar, beslenme yetersizliği, anormal basınç alışkanlıkları (kötü alışkanlıklar, konuşma defektleri, solunum bozuklukları, tonsil ve adenoidler) ve postür gibi multifaktöriyel etkenlerle olmaktadır. Multifaktöriyel etkenlerden bir diğeri ise genetiktir (Erverdi, 2017).

Çiğneme kasların kasılma aktivitesinin, kraniyofasiyal morfolojiyi etkilediği bilinmektedir (Sciote ve ark., 2013). Kas fonksiyonu ve kas fonksiyonuna bağlı olarak gelişen dental ark formu, sadece davranışsal ve çevresel bileşenlerin değil genetik bileşenlerin de etkisi altındadır (Morel-Verdebout ve ark., 2007).

Ağız çevresi kasları arasındaki uyumlu çalışma; diş dizilimi ve oklüzyonu etkilemektedir (Sciote ve ark., 2013). Maloklüzyon, bireyin yüz şeklini ve gülümseme estetiğini etkileyerek kişide özgüven eksikliğine ve depresyona sebep olabilir.

Kaslar arasındaki denge bozulursa diş dizilimi de bu durumdan olumsuz etkilenmektedir. Yüz ve çiğneme kaslarının normalden daha kuvvetli veya daha fazla aktif olduğu durumlarda o bölgedeki kasların fazla kasılmasına bağlı brakifasiyal yüz tipi gözlemlenir, brakifasiyal yüz tipi olan bireylerde ise sıklıkta derin kapanış (*deepbite*) izlenir (Proffit, 2007).

Deepbite bozukluğu; toplumda sık görülen, tedavisi uzun süren ve maliyeti yüksek olan bir bozukluktur (Proffit, 2007).

İdeal oklüzyon ilişkisinde maksiller kesici dişlerin, mandibular kesici dişleri en fazla 1,5-2 milimetre (mm) olacak şekilde örtmesi beklenir ancak, *deepbite* anomalilerinde bu örtme düzeyinin 2 mm'den fazla olduğu görülmektedir (Upadhyay ve Nanda, 2010). Daha şiddetli *deepbite* vakalarında ise maksiller kesici dişler, mandibular kesici dişleri tamamen örtebilmektedir. *Deepbite* anomalisinin en önemli komplikasyonlarından biri çene eklem bozukluğudur (Sonnesen ve Svensson, 2008).

Bazı vakalarda mandibular kesici dişler, palatinal mukozaya değerek, bazen de maksiller kesici dişler mandibular kesicilerin önündeki diş etine değerek tahrişeneden olmaktadır. *Deepbite* durumunda maksiller dişler aşırı uzar ve gülümseme sırasında maksiller diş etinin de fazlaca gözükmesine de neden olabilir (Ghafari ve ark., 2013).

Alfa-aktininler (ACTN), iskelet kaslarının kasılma özelliklerini etkileyen miyofibril çapa proteinleridir. Alfa-aktinin-3 proteini (ACTN3), sarkomerlerin Z çizgilerinde yer alır ve hem kontraksiyonunda aktin fibrillerinin bağlanmasında, hem de hücre içi sinyal iletiminde etkin görev almaktadır. Kas liflerinin üretiminde ACTN3 proteini görev almaktadır. Alfa-aktinin-2 proteini (ACTN2) yavaş tip I ve hızlı tip II fibrillerde ifade edilirken ACTN3 proteini sadece hızlı fibrillerde ifade edilir. 577X durdurma kodonu için *ACTN3* geninin homozigotluğu (yani, 577RR'nin 577XX'e değiştirilmesi, 577X polimorfizmi), Avrupalıların yaklaşık %18'inde Alfa-aktinin- 3'ün yokluğu ile sonuçlanır (Zebrick ve ark., 2014).

ACTN3 577XX, iskeletsel Class II maloklüzyonu olan bireylerde aşırı eksprese edilir ve kemik büyümesi sırasında biyolojik bir etkisi olduğu düşünülmektedir. *ACTN3* geninin fazla aktivasyonunun kasların normalden daha kuvvetli olmasına yol açabildiği ve bu durum sonucunda brakifasiyal yüz tipi ve *deepbite* oluşabildiği düşünülmektedir. *ACTN3* 577XX, *deepbite* maloklüzyonu olan kişilerde yeterince görülmemektedir. Bu bilgiler ışığında kas farklılıklarının dikey yüz boyutlarındaki değişikliklere katkıda bulunabileceği sonucuna varılmıştır (Zebrick ve ark., 2014).

Ayrıca temporal ve masseter kaslarının yüz genişliğiyle doğrudan ilişkili olduğu, çene kaslarının yüz büyümesini etkilediği ve bireyin yüz boyutlarını belirlediği bilinmektedir (Rowlerson ve ark., 2005).

ACTN3 geni literatürde sıklıkla spor genetiği ile ilgili çalışmalarda incelenmiştir. X alleli üzerindeki fonksiyonel vurgunun kaldırılması göz önüne alındığında, RR genotipine sahip sporcuların yüksek kas kuvveti ve güç ile ilişkilendirildiği R allelinin elit güç sporları performansı ile ilişkisine daha fazla dikkat çekilmiştir (MacArthur ve North, 2004).

Mevcut çalışmada *ACTN3* gen polimorfizminin ortodontik açıdan bireyler üzerindeki etkisini incelenmesi ve *deepbite* sahibi olan, brakisefalik yüz görünümlü bireylerde *ACTN3* gen polimorfizmi görülme oranını çalışarak, *ACTN3* gen polimorfizminin araştırılması amaçlanmıştır. Literatürde *ACTN3* gen polimorfizmi ile maloklüzyonlar arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar oldukça sınırlıdır. Yapılmış olan buçalışmanın literatürdeki bu eksikliği tamamlayıcı nitelikte olması planlanmaktadır.

4. GENEL BİLGİLER

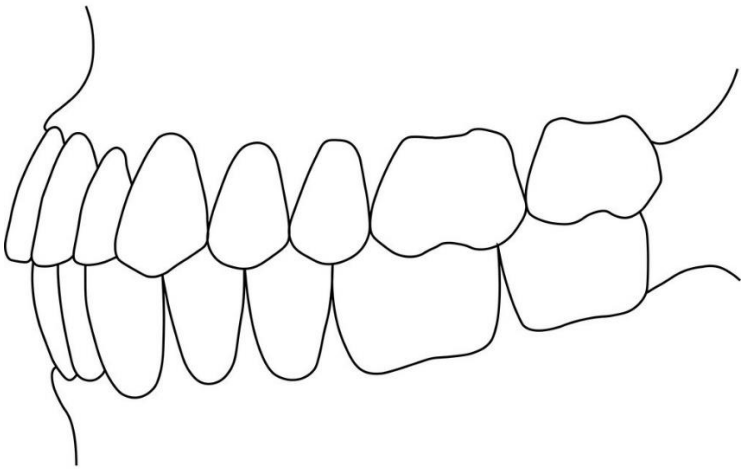
4.1 Oklüzyon

Oklüzyon teriminin ortodonti dünyasındaki anlamı ve gelişimi yıllar içinde şu şekilde olmuştur.

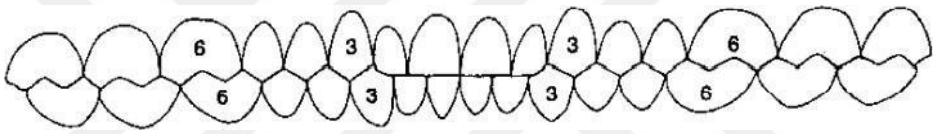
Hayali Devir: 1900'lerden önceki devirlerdir. Bu devirde oklüzyon kavramı sadece dişlerin birbiriyle olan kontakt noktaları dikkate alınarak incelenmiştir. Oklüzyon kavramı bu dönemde statiktir ve çene iskeleti ve çevre dokuların şekillenmelerinde kalıtımın çok büyük rolü olduğu savunulmuştur (Delabarre, 1806). Carabelli ise dişlerdeki düzensizlikleri anterior bölgedeki dişlerin kapanış ilişkilerine göre sınıflandırmıştır ve *openbite* terimini ortaya atmıştır (Parker, 1971).

Hipotetikal Devir: 1900-1930 arasındaki devredir. Bu döneme Angle'ın araştırmaları ışık tutmuştur. Bu devirde de oklüzyon statik anlam taşımıştır. Angle, ideal oklüzyonu "Old Glory" dediği kafatasındaki oklüzyon olarak tarif etmiş ve böyle oklüzyona sahip kişilerin "Apollo Belvedere" adı verilen heykelin profiline sahip olacağını savunmuştur. Angle maksiller 1.büyük azı dişini sabit kabul edip, maloklüzyonları buna göre sınıflandırmıştır. Bu sınıflandırma günümüzde de hala geçerliliğini sürdürmektedir (Angle, 1897).

Angle'a göre ideal oklüzyon; mandibular dental ark, maksiller dental arka göre daha küçüktür. Bu nedenle kapanışta maksiller dişlerin labial ve bukkal yüzeyleri mandibular dişleri bir miktar örter. Oklüzyonun anahtarı büyük azı dişlerinin birbiri ile olan ilişkisine göre tanımlanır. İdeal oklüzyonda, maksiller birinci büyük azı dişin mesio-bukkal tüberkülü, alt birinci büyük azı dişin mesial ve distal bukkal tüberküllerinin arasındaki oluğa otururken, maksiller posterior dişler, mandibular posterior dişleri az miktarda örter. Maksiller dental arkta bulunan santral, lateral ve kanin dişler ise antagonistlerini 1/3 kron boyu oranında örter. Maksiller santral diş, mandibular santral dişe göre daha geniş olduğu için distale taşar ve mandibular lateral dişin yarısını örter (Şekil 1 ve şekil 2) (Proffit, 2007).



Şekil 1: Normal oklüzyonda *overjet*, *overbite* mandibular ve maksiller azı dişi kapanış ilişkileri



Şekil 2: Normal oklüzyonun temsili bir açılımı

Broadbent röntgeni teşhis ve planlamada kullanılmak üzere ortodontiye kazandıran ilk kişidir. Broadbent'in çalışmaları dentofasiyal bölgenin haricinde kafa kaidesi noktalarından yararlanarak maloklüzyonları teşhis etmemize ışık tutmuştur. Ayrıca Ramus ve Simfiz vs. gibi anatomik noktalar kullanılarak canlı bireylerde incelenmesi mümkün olmayan bölgelerin üzerinde ölçüm yapabilmeyi mümkün kılmıştır (Broadbent, 1931).

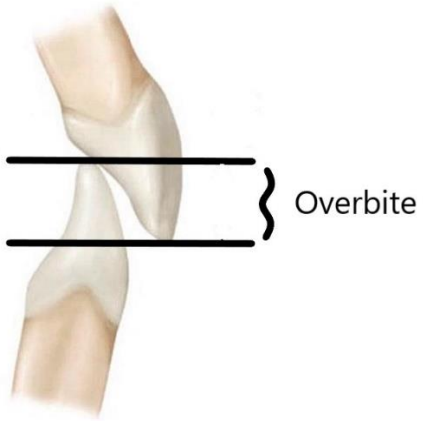
Sefalometrinin ortodontiye girmesiyle çeşitli anomalileri oluşturan etiyolojik faktörleri, bunların oluşturduğu değişiklikleri incelemek ve bunun sonucunda da daha iyi öngörülebilir tedavi planları yapabilmek mümkün olmuştur.

4.2 .Deepbite

4.2.1 Deepbite tanımı

Overbite terimi maksiller dişlerin, mandibular dişleri örtme durumu için kullanılmaktadır. İdeal *overbite* ise temporomandibuler eklemin fizyolojik hareketlerine olanak sağlayan, herhangi bir fonksiyonel bozukluğun olmadığı durumlarda maksiller kesici dişlerin mandibular kesici dişleri %25-40 oranında (yaklaşık 3 mm) örtmesi olarak tanımlanmaktadır (Şekil 3). Bu ölçümün %40'ı aştığı durumlarda *deepbite* kavramından söz edilmektedir (Upadhyay ve Nanda,2010).

Bir bireyin *deepbite* sahibi olduğunu söyleyebilmek için gerekli olan *overbite* miktarı, araştırmacılar arasında görüş farklılıkları göstermektedir. Neff'e göre *deepbite* tanısında bulunmak için maksiller keserlerin mandibular keserleri %20 oranında örtmesi gerekir (Neff, 1949). Bolton'a göre bu oran %31'dir (Simons ve Joondeph,1973).



Şekil 3: İdeal *overbite*

4.2.2 Deepbite tarihçesi

Angle'a göre bireyin mandibulası geride konumlanmışsa ve bu duruma retrokline maksiller kesici dişler ile *deepbite* eşlik ediyorsa, bu birey Sınıf II divizyon 2 maloklüzyona sahiptir (Angle, 1899). Mayrhofer isimli bilim insanı Avrupa'da

deepbite'ın eşlik ettiği maloklüzyonu, maksiller çenenin, mandibulayı kutu kapağı gibi sarması anlamı gelen "*deckbiss*" terimi ile ifade etmiştir (Mayrhofer, 1922).

Moyers ise *deepbite*'a "*closed bite*" adını vermiştir (Moyers, 1988).

Günümüzde ise *deepbite* terimi derin kapanış ile aynı anlama gelen, maksiller kesici dişlerin, mandibular kesici dişleri normalden fazla miktarda örtmesi olarak kullanılmaktadır. "Artmış *overbite*", genellikle iskeletsel hipodiverjan yüz yapısına eşlik etmekte ve "*short face* (kısa yüz)" sendromu olarak isimlendirilmektedir (Proffit, 2007).

4.2.3 Deepbite'ın özellikleri

Deepbite sahibi bireylerde *Spee eğrisi* genellikle çok fazladır. Artmış *Spee eğrisi*, mandibular ve maksiller oklüzal düzlemler arasında birbirine paralel seyretmekte, hatta kanin ile premolar dişler arasında basamak şeklinde izlenebilmektedir (Nanda, 2005). Korkhaus ise dental *deepbite* vakalar ile ilgili yaptığı çalışmada, *deepbite* olgularının neredeyse yarısında Angle Sınıf I molar ilişki bulunmasının yanı sıra maksiller kesici dişlerin retrokline ve çapraşık olduğu ve bu duruma alt kesici dişlerin de eşlik ettiğini ifade etmiştir (Korkhaus, 1931). Dental *deepbite* hem Angle Class Sınıf II molar ilişkide hem de tek ya da çift taraflı Angle Sınıf I molar ilişkide ortaya çıkabilmektedir (Angle, 1899).

4.2.4 Deepbite etiyolojisi

Schudy, *deepbite* maloklüzyonun ortaya çıkmasına sebep olan altı anatomik sahadan bahsetmiştir. Bunlar; mandibuler kondiller, maksilla gövdesi, maksiller posterior alveolar proses, mandibuler posterior alveolar proses, maksiller anterior alveolar proses ve mandibular anterior alveolar prosesidir. Schudy'e göre kondiler büyüme ile diğer bölgeler arasındaki büyüme oranında bir orantısızlık oluşursa bu durumun sonucunda derin kapanışın olumlu veya olumsuz yönde etkilenebileceği bildirilmiştir. İnterinsizal açının yüksek olduğu *deepbite* durumlarında maksiller kesici dişlerin kök uçlarının labiale, mandibular kesici dişlerin kuronlarının ise linguale eğimlendiğini ifade etmiştir. Araştırmacı bu karşılıklı ilişkinin kesici dişler arasındaki açıyı arttırarak *deepbite*'ı fazlaca şiddetlendirdiğini savunmaktadır (Schudy, 1968).

Jarabak, mandibulanın rotasyon modeli tahmininde saddle, artikuler ve gonial açıların toplamının 396°' den az olduğu durumlarda mandibulanın saat yönünün tersine rotasyon yaptığını söylemektedir. *Deepbite*'a sahip kısa yüz sendromlu bireylerde SGo/NaMe oranının (posterior yüz yüksekliğinin anterior yüz yüksekliğine oranının %65-80 aralığında olduğu bilinmektedir ve bu orana Jarabak oranı adı verilmektedir (Jarabak ve Fizzell, 1972).

Viazis, büyüme ve gelişim döneminde mandibulanın hangi yönde rotasyon hareketi yaparak büyüyeceğini ön görebilmek için on tane ölçümden bahsetmiştir. Eğer; posterior kafa kaidesinin ramus yüksekliğine oranı %75'ten yüksek, arka yüz yüksekliğinin ön yüz yüksekliğine oranı %65'ten yüksek ve posterior maksillanın anterior maksillaya yükseklik oranı %90'dan düşük, alt yüz yüksekliğinin total yüz yüksekliğine oranı %60'tan az, aynı zamanda simfiz genişliği artmış, simfiz açısı azalmış, gonial açısı azalmış ise mandibulada ileriye doğru büyüme ve saat yönü tersine rotasyon görülebilir (Viazis, 1992).

Isaacson'a göre mandibulanın kraniumla eklem yapması sebebi ile eğer ön yüzün büyüdüğü miktar kadar arka yüz de büyür ise normal bir büyümegerçekleşmektedir. Ön yüz ve arka yüz arasındaki denge ön yüz yüksekliği lehine bozulursa mandibula artikülasyonu etrafında saat yönünde rotasyona uğrayacaktır. Eğer mandibular kondilin vertikal yönde büyüme miktarı, fasiyal süturların ve alveolar çıkıntıların vertikal yönde büyüme miktarından fazla olursa mandibula saat yönünün tersine rotasyon yapacaktır (Isaacson ve ark., 1971).

Buna benzer başka bir görüş de Nanda tarafından ortaya atılmıştır. Nanda, mandibulanın saat yönünün tersine rotasyonu ve yatay büyüme yönünün dikey büyüme yönünü aşması sonucu çene ucu yukarı ve ileri hareket ederek *deepbite*'a neden olduğunu düşünmüştür (Nanda, 1997).

Mandibula yatay yönde büyüme gösteriyorsa, saat yönünün tersine rotasyon yapar ve alt yüz boyutu kısa olur. Ayrıca mandibulanın horizontal büyümesi çenelerin bazal kaideleri arasındaki mesafeyi de azaltmaktadır. Dentoalveolar yapı ise bu durumu takip etmektedir ve vertikal büyümesini azaltarak *deepbite*

oluşturmaktadır. Fakat bu uyum gerçekleşmezse, *deepbite* oluşmayabilir (Beckmann ve ark., 1998).

Trouten'e göre ise iskeletsel yapılar arası uyumsuzluklar büyüme sırasında çeşitli kompanzasyon mekanizmalarıyla dengelenmezse *openbite* veya *deepbite* oluşabilmektedir. *Deepbite* oluşumunda sadece iskeletsel uyumsuzluklar değil aynı zamanda gelişimsel ve fonksiyonel faktörler de etkili olmaktadır (Trouten ve ark., 1983).

Bolton, büyük azı dişlerin tüberkül yüksekliğinin *deepbite* şiddeti üzerinde etkili olduğunu ifade ederken, kesici dişlerin uzunluğu ve mesiodistal genişliğinin *deepbite* oluşumu üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı savunmuştur (Bolton, 1958).

Dişlerin mesiodistal genişliklerinin *deepbite* oluşumunda etkili olabileceğini söyleyen Peck'e göre ise, maksiller ve mandibular kesici dişlerin kuron anatomisindeki mesiodistal genişliğin az olması, bireylerde Angle Sınıf II Divizyon 2 maloklüzyon ve *deepbite* ortaya çıkabilmektedir (Peck ve ark., 1998).

Lewis, *deepbite*'ın maksiller kesici dişlerin aşırı erüpsiyonu, mandibular kesici dişlerin aşırı erüpsiyonu ve/veya her iki durumun birlikte görülmesi sonucunda ortaya çıktığını bildirmiştir ve alt dudağın maksiller kesici dişleri örtme miktarını referans alarak derin kapanışa sebep olan durum hakkında bilgi edinilebileceğini savunmuştur. Bu araştırmacıya göre alt dudak maksiller kesici dişleri 4 mm'den daha fazla örtüyorsa *deepbite*'ın sebebi maksiller kesici dişlerin normalden fazla erüpsiyonudur. Maksiller keserler alt dudaklartarafından nerdeyse hiç örtülmüyorsa ve yine de *deepbite* mevcutsa bununsebebi mandibular kesici dişlerin normalden fazla erüpsiyonudur (Lewis, 1987).

Dermaut, özellikle Angle Sınıf II Divizyon 2 maloklüzyon vakaları başta olmak üzere, maksiller kesici dişlerin aşırı sürmesi neticesinde *deepbite*'ın ortaya çıktığı görüşündedir (Dermaut ve Vanden Bulcke, 1986).

Foster ise çeneler sentrik ilişkideyken kesici dişlerin arasında temas olmamasının, kesici dişlerin normalden fazla sürmesine yol açarak *deepbite* meydana getirebileceğini savunmaktadır (Foster, 1991).

Melsen'e göre ise periodontal problemi bulunan bireylerde kemik desteği yetersizliği ve oklüzyon durumunda karşıt dişlerle temas yetersizliğine bağlı olarak dişlerin herhangi bir migrasyona karşı koyamaması ile beraber kesici dişler pasif olarak aşırı sürerek *deepbite* meydana getirebilmektedir (Melsen ve ark., 1989).

Proffit, postürün *deepbite* veya *openbite* oluşumunda etkisi olabileceğini öne sürmüştür (Proffit, 2007).

Literatürde *deepbite*'ın büyüme ve gelişim ile değiştiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur.

Herness, Angle Sınıf I oklüzyona sahip 5 ila 11 yaş arasındaki çocuklar ile yaptığı çalışmada *deepbite*'ın yaşla birlikte artığını bulmuştur. Ayrıca bu çalışmada *deepbite*'ın her yaşta interinsizal açıyla ilişkili olduğunu saptamıştır (Herness ve ark., 1973).

Sinclair ve Little, normal oklüzyonlu bireyler üzerinde yaptıkları araştırmada karma dişlenmeden, daimi dişlenmeye geçiş sürecinde *deepbite*'ın arttığını, sonraki dönemde ise azaldığını tespit etmişlerdir (Sinclair ve Little, 1983).

4.2.5 Deepbite'ın popülasyonda görülme sıklığı

Deepbite'ın toplumda görülme sıklığı %95 oranında iken *openbite* için bu oran %5'tir. Proffit ve arkadaşlarına göre şiddetli *deepbite* (>5 mm *overbite*) çocuklarda yaklaşık %20 oranında görülür iken erişkinlerde ise %13 oranında görülmektedir. *Openbite*'ın 2 mm'yi aştığı vakalar ise toplumda %1'den daha az görülmektedir (Proffit, 2007).

Yapılan bir anket çalışmasına göre Amerika popülasyonunda ortalama *Overbite* miktarı 3 mm'dir. 5 mm'den fazla *overbite*'a sahip olan bireyler ise Amerika popülasyonunun %16'sını oluşturmaktadır (Drury ve ark., 1996). Başka bir çalışmada ise Amerika popülasyonundaki adölesanların *overbite* miktarı ortalaması

4 mm'den fazla bulunmuştur. Ayrıca 6 mm'den fazla *overbite*'a sahip olanların bu popülasyonun yaklaşık %10'unu oluşturduğu gösterilmiştir (Kelly ve Harvey, 1977). Kuzey Amerika toplumunda ise 9-35 yaş aralığında *deepbite* görülme sıklığı %1,7 olarak tespit edilmiştir. Orta şiddetteki *deepbite*'ın (≥5 mm) Kuzey Amerika toplumundaki çocuklarda görülme sıklığı %20, erişkinlerde ise %13 oranındadır, *openbite* ise bu toplumun yalnızca %1'ini oluşturur. Siyah ve latin ırkta şiddetli *deepbite* görülme sıklığı beyaz ırkta şiddetli *deepbite* görülme sıklığının ancak yarısı kadardır (Peck ve ark., 1998).

Türkiye'de ise 9-14 yaş arası çocuklarda *deepbite* görülme sıklığı %7,8'dir (Giray, 1977).

4.3 Deepbite'ın Sınıflandırılması

Literatüre bakıldığında farklı şekillerde *deepbite* sınıflamaları da mevcuttur. Nielsen, *deepbite*'ı "iskeletsel kaynaklı" ve "dentoalveolar kaynaklı" olacak şekilde iki gruba ayırmıştır (Nielsen, 1991).

Hotz, *deepbite* ile ilgili fonksiyonel ve morfolojik *deepbite* olmak üzere iki ayrı tanımlamadan bahsetmiştir. Fonksiyonel *deepbite*'ı, istirahat durumunda *deepbite* durumunun ortadan kalkması olarak açıklamıştır, bu sırada interoklüzal mesafe artmaktadır. Bu durum posterior bölgedeki dişlerin erüpsiyonun yetersizliğinden kaynaklanmaktadır ve tedavisinde posterior dişlerin ekstrüzyonu gereklidir. Eğer ki, istirahat durumunda *deepbite* durumu ortadan kalkmaz ise bu durumu morfolojik *deepbite* olarak isimlendirmiştir ve morfolojik *deepbite*'a neden olan şeyin keserlerin aşırı sürmesi olduğunu belirtmiştir. Posterior dişlerin ekstrüzyon miktarının, interoklüzal mesafeden daha fazla olduğu durumlarda çiğneme kasları istirahat durumunun üzerinde gerilmektedir. Morfolojik *deepbite* tedavisinde posterior dişler ekstrüze edilerek problem çözülmeye çalışılırsa gerilen kaslar eski haline dönmeye çalışacak ve nüks ihtimali artacaktır (Rudolf Hotz, 1961).

Graber ise *deepbite*'ı, gerçek *deepbite* ve yalancı (pseudo) *deepbite* olarak iki gruba ayırmıştır;

- Gerçek *deepbite*: Genellikle dilin lateralde konumlanması veya dil itimi nedeni ile posterior segmentin intrüzyona uğraması ile oluşmaktadır (Ogata, 1974). Bu vakalarda interoklüzal mesafe artmıştır ve yeterli dudak çizgisi ilişkisi gözlenmektedir.

- Yalancı *deepbite*: İnteroklüzal mesafe, posterior dişlerin normal şekilde sürmesi sebebi ile gerçek *deepbite*'a kıyasla azalmıştır. *Deepbite*'a, kesici dişlerin aşırı sürmesi eşlik etmektedir. Angle Sınıf II divizyon 2 maloklüzyona sahip bireylerde maksiller kesici dişlerin kesici kenarlarının fonksiyonel oklüzal düzlemin altında olduğu aynı zamanda diş eti gülümsemesi ve yetersiz dudak çizgisine sahip olan bireyler bu gruba girerler (T. M. Graber ve ark., 1997).

Rakosi ise *deepbite*'ı gelişimsel *deepbite* ve kazanılmış *deepbite* olarak iki şekilde isimlendirmiştir.

Gelişimsel deepbite'ı kendi içerisinde iki gruba ayırmıştır,

- Horizontal büyüme paternine sahip iskeletsel *deepbite*

- Kesici dişlerin aşırı erüpsiyonunun sebep olduğu dentoalveolar *deepbite*

Kazanılmış *deepbite*'ı ise kendi içerisinde üç gruba ayırmıştır:

- Yutkunma sırasında dilin lateral postürüne bağlı olarak posterior dişlerin infra pozisyonda kaldığı ve interoklüzal mesafenin artmasına bağlı olarak kazanılmış *deepbite*

- Süt azı dişleri ya da daimi azı dişlerinin erken kaybı sonucu kazanılmış *deepbite*

- Parafonksiyonel alışkanlıklara bağlı dişlerin çiğneyici yüzeylerinin aşınması sonucunda ortaya çıkan kazanılmış *deepbite* (T. M. Graber ve ark., 1997).

4.3.1 Deepbite'ın tedavi zamanlaması

Literatürde, *deepbite*'ın tedavi zamanlaması açısından farklı fikirler mevcuttur. Prepubertal dönemde molar distalizasyonun yapıldığı, *overjet* ve *overbite*'ın elimine edildiği tedaviler erken dönem tedavileridir.

Postpubertal ve erişkin dönemdeki *deepbite* vakalarında dentoalveoler kompanzasyon ile tedavi mümkün olabilmektedir. Dentoalveolar kompanzasyon yapılırken spee eğrisini düzeltmek amacıyla mandibular kesici dişler protrüze ve/veya intrüze edilmektedir. Erişkin bireylerde posterior grup dişlerin ekstrüze ederek *deepbite'*ı düzeltmek tercih edilen bir durum değildir. Büyümenin tamamlanmış olması sebebi ile gelişimsel adaptasyon olamayacağı için posterior bölge bir fulkrum haline gelecektir ve kompanze edilemeyecektir, bazı vakalarda *deepbite*'ı düzeltmek amacıyla ortognatik cerrahi de planlanabilmektedir. Bu dönem geç dönem tedavi olarak isimlendirilmektedir (T. M. Graber, 1985).

Bacetti ve arkadaşları, prepubertal ve pubertal olarak 2 gruba ayırdıkları toplam 58 bireye tedavi uygulamışlar ve prepubertal gruptaki bireylerin tedavi süresinin pubertal gruptaki bireylere oranla daha kısa olduğunu tespit etmişlerdir. Ancak pubertal gruptaki tedavi sonuçlarının, prepubertal gruba göre daha iyi olduğunu bulmuşlardır (Baccetti ve ark., 2012).

Yapılan başka bir çalışmada ise ortalama 12 yaş civarındaki 30 bireyde daimi diş çekimi olmaksızın sabit mekanikler ve fonksiyonel ortopedik apareyler ile tedavi uygulanmış ve uzun dönem retansiyon sonuçları incelendiğinde *deepbite*'ın nüks ettiğini gözlemlenmiştir (Schutz-Fransson ve ark., 2006).

Pubertal büyüme döneminde uygulanan deepbite tedavilerinin daha iyi sonuçlar verdiği ve nüks ihtimalinin daha az olduğunu savunan araştırıcılar da mevcuttur. Büyüme ve gelişimi devam eden *deepbite*'a sahip bireylerde fonksiyonel ortopedik tedavi yöntemleri, *deepbite*'ı azaltmak ve iskeletsel Sınıf II maloklüzyonun eşlik ettiği durumlarda *overjeti* azaltmak, mandibulanın saat yönünde rotasyon yapmasını sağlayarak alt yüz yüksekliğini artırmak amacı ile uygulanabilmektedir. (Simons ve Joondeph, 1973).

Arvystas ise *deepbite* tedavisine erken dönemde başlanması gerektiğini, büyüme ve gelişimi tamamlanan bireylerde tek tedavi seçeneğinin sadece kompanzasyon tedavisi olabileceğini bildirmiştir (Arvystas, 1990).

Literatürde, tedavinin büyüme ve gelişim döneminde yapılmasının çeşitli avantajları olduğu belirtilmiştir. Bu avantajları aşağıdaki gibi sıralamak mümkündür:

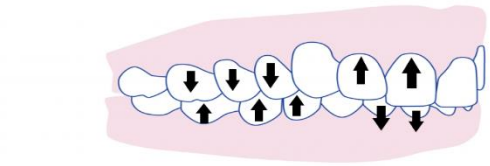
- Kondiler ve sütural vertikal büyümenin stimülasyonu sağlanır,
- Posterior dişlerin erüpsiyonu stimüle edilirken, anterior dişlerin erüpsiyonu inhibe edilir,
- Posterior dişlerin ekstrüzyonu ile mandibula saat yönünde rotasyon yapar ve vertikal iskeletsel büyüme stimüle edilir, alt yüz yüksekliği artış gösterir,
- İskeletsel Sınıf I veya Sınıf II olgularda retrüziv maksiller kesici dişlerin protrüzyonu ile mandibulanın öne gelmesi ve sagittal yön gelişimi stimüle edilir (T. M. Graber ve ark., 1997; Methenitou ve ark., 1990).

4.3.2 Deepbite'ın tedavisinde kullanılan yöntemler

Deepbite tanı, tedavi yöntemi ve tedavi sonrası retansiyon bakımından dikkatlice değerlendirilmesi gereken bir maloklüzyon türüdür. *Deepbite*'ın tedavisinde birçok tedavi yöntemi mevcuttur. Tedavi yöntemi belirlenirken bireysel faktörler, etiyolojik faktörler, büyüme ve gelişim dönemi, yumuşak doku faktörleri, bireyin tedavi beklentisi, oklüzal düzlemin yeri ve iskeletsel boyutlar analiz edilmelidir (Upadhyay ve Nanda,2010).

Deepbite'ın tedavisinde temel olarak 3 yaklaşım vardır:

1. Posterior dişlerin ekstrüzyonu
2. Anterior dişlerin protrüzyonu
3. Mandibular ve maksiller kesici dişlerin intrüzyonu (şekil 4)



Şekil 4: *Deepbite* tedavisindeki mekanik seçenekleri. *Deepbite* maloklüzyonu, kesici dişlerin intrüzyonu, posterior dişlerin ekstrüzyonu veya her ikisinin kombinasyonu ile tedavi edilebilir.

4.4 Deepbite ve Nöromusküler Sistem Arasındaki İlişki

Çenelerin gelişimi burun solunumu, dil postürü, kas kuvvetleri ve vücut postürü eşliğinde olmaktadır. *Deepbite*'a sahip bireylerde alt yüz yüksekliği kısa olup brakisefalik baş ve kare yüz tipi görülmektedir.

Isırma kuvveti, yumuşak dokular ve çiğneme kasları çenelerin morfolojisi ve yüz tipinin oluşmasında büyük öneme sahiptir. Dil ve dudakların basıncı dişlerin konumunu etkiler. Dudakların basıncının fazla olduğu bireylerin kesici dişleri geride konumlanır (Proffit, 2007).

Başka bir çalışmada ise yüksek dudak çizgisinin, kesici dişlerde fazla kuvvete neden olarak kesici dişlerin daha dik pozisyonlanmasına neden olduğunu belirtilmiştir ve bu durum Angle Sınıf II Divizyon 2 maloklüzyona sahip bireylerdeki *deepbite* ile ilişkilendirilir (Lapatki ve ark., 2004).

Kimi araştırmacılara göre mandibulanın korpus uzunluğu, ramus yüksekliği, gonial açı gibi boyut ve şekil ile ilgili özellikler ile ısırma kuvveti arasında bir ilişki vardır. Kısa yüzlü bireylerde, çiğneme kuvveti yaklaşık 150-200 pound iken, uzun yüzlü bireylerde ise bu değer 50-90 pound olarak bildirilmiştir. Kısa yüzlü bireylerde çiğneme kaslarının daha dik ve önde konumlanması sebebi ile çiğneme kaslarının çok kuvvetli olması, molar dişler üzerinde intrüzyon etkisi

oluşturmaktadır. Neticede alt yüz ve posterior dentoalveolar bölgenin dik yönde gelişmesine engel olmaktadır (Ringqvist, 1973).

Ueda, masseter, temporal ve digastrik kasların gün içindeki aktivitelerinin yüzün dikey yön morfolojisinin oluşmasında etkili olduğunu bulmuştur. *Deepbite*'a sahip bireylerde masseter, medial pterigoid ve temporal kasın vertikal lifleri daha yüksek bir gerilim göstermektedir ve bu kas lifleri mandibula üzerinde daha önde ve dikey olarak konumlanmaktadır. Aynı çalışmada maksimum ısırma sırasında alınan elektromiyografi (EMG) kayıtlarında, masseter kas aktivitesi ile mandibular düzlem ve gonial açıdaki değişiklikler arasında negatif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (Ueda ve ark., 1998).

Ahlgren ise yine maksimum ısırmada yapılan EMG ölçümleri üzerinde çalışmış ve temporal kas aktivitesi ile mandibular düzlem açısı arasında pozitif bir ilişki olduğunu saptamıştır (Ahlgren ve ark., 1985). EMG ölçümleri kullanılarak yapılan başka bir çalışmada kısa yüzlü bireylerin istirahat halindeyken çiğneme kas aktivitesinin normal bireylere göre daha fazla olduğu bulunmuştur (Wessberg ve ark., 1982).

Throckmorton, geliştirdikleri iki boyutlu bir model üzerinde kasların mekanik avantajlarını incelemişlerdir. Alt yüz yüksekliğini etkileyen çeşitli değerleri değiştirerek uzun yüz ve kısa yüz sendromunu karşılaştırmalı olarak incelemişlerdir. Kısa yüz sendromlu bireylerde masseter ve temporal kaslarda biyomekanik avantajın fazla olduğunu saptamışlardır (Throckmorton ve ark., 1980).

Arka kafa kaidesi ve molar diş bölgesinin gelişimi, aşırı gelişmiş masseter ve temporal kasın çiğneyici etkisi nedeniyle kısıtlanır ve yüzün vertikal gelişimi engellenir. İskeletsel ***deepbite,*** molar dişlerin infra pozisyonda konumlanması ve kesici dişlerin dikleşmesiyle meydana gelmektedir. Mandibular korpusa normale göre daha anteriordan bağlanan kaslar, çiğneme kuvvetini arttırıcı bir etki göstererek ramusun vertikal yönde büyümesine olanak sağlamaktadır. Vertikal yönde büyüyen ramus ise mandibulanın saat yönünün tersine rotasyona yapmasına neden olur ve

mandibular düzlem kafa kaidesine paralel hale gelir. Bu durum sonucunda *deepbite* meydana gelmektedir (Sassouni, 1969).

Hipertrofiye uğrayan mentalis kası mandibulanın geride konumlanmasına sebep olmaktadır. Yumuşak ve sert doku pogonionun vertikal büyümesinin sınırlı olduğu durumlarda, mandibula horizontal yönde büyüyerek Angle Sınıf II Divizyon 2 maloklüzyona bağlı oluşan *deepbite*'a neden olmaktadır (Arvystas, 1990).

Björk'e göre kondiler gelişim yönü ile kaslar arasındaki denge, mandibulanın rotasyon yönünün belirlemesinde çok etkilidir. Kas basıncının artması sebebi ile dentoalveolar büyüme baskılanabilir ve mandibular kesici dişlerin konumları değişebilir, bu esnada simfizin ise yeniden şekillenip *deepbite*'a özgü bir pozisyon alabilir. Anormal mandibular büyümeyi saptayabilmek için değerlendirilmesi gereken 7 önemli sefalometrik nokta kondil başı eğimi, mandibular kanal kurvatürü, mandibula alt kenarı eğimi, simfiz morfolojisi ve eğimi, alt ön yüz yüksekliği, intermolar ve interinsizal açı olarak sıralanır. Örneğin; anterior rotasyon modelinde simfiz kısa ve geniş, çene ucu belirgin, antegonial çentik normal, kondil başı posteriora eğimli, alt ön yüz yüksekliği azalmış, mandibular kanal kurvatürü eğimli, interinsizal ve intermolar açı ise artmıştır. Rotasyon modelinin belirlenmesinde önemli bir diğer faktör de gonial açıdır. Gonial açı, iskeletsel derin kapanışı gösteren en önemli parametrelerden biridir. Saat yönünün tersindeki rotasyon modelinde gonial açı azalmaktadır (Bjork ve Skieller, 1983).

4.5 Ortodonti ve Genetik

Dişler ve çene boyutları arasındaki orantısızlığın genetik olarak aktarılması maloklüzyona sebep olabilmektedir. Örneğin, dişlerin büyüklüğü ile çeneler arasındaki orantısızlığın kalıtımı dental arkta çapraşıklık veya boşluk sorunlarına neden olabilir. Mandibula veya maksillanın konum, şekil ve boyutundaki orantısızlıklarının da genetik olarak aktarılması ile de maloklüzyon oluşumu mümkün olabilmektedir. Ayrıca kıkırdak, kolajen, kas lifleri, bağ dokusu bileşenleri ve büyüme faktörlerini etkileyen kalıtsal faktörler kemik morfolojisini sekonder olarak etkilemektedir (Hartsfield Jr ve Bixler, 2010).

Dental ve fasiyal özelliklerin ne oranda kalıtım yolu ile aktarıldığını araştıran çalışmalar yapılmıştır. Orta ve alt yüz boyutları, dental ark boyutları, polidiastema, Bolton uyumsuzlukları %60 oranında kalıtım yolu ile aktarılırken, *overbite* özellikleri %53, *overjet* özellikleri %28 oranında kalıtım yolu ile aktarılabilmektedir. Bu durumda *overjet* ve *overbite* özelliklerinin çevreselfaktörlerden nispeten biraz daha fazla etkilendiği belirtilmiştir (Naini ve Moss, 2004; Townsend ve ark., 2009).

Genetik, maloklüzyon etiyolojisindeki önemli unsurlardan biridir. Korkhaus, ailelerle yaptığı araştırmasında, maloklüzyonların ortaya çıkmasında genetik bir geçişin olabileceğini bildirmiştir (Korkhaus, 1931).

Graber. Mossey ve Hotz da maloklüzyonlar üzerinde genetiğin etkisini gösteren çalışmalar ortaya koymuşlardır. Bu araştırmacılara göre özellikle Sınıf II Divizyon 2 maloklüzyonun ortaya çıkmasında genetik faktörler baskın rol oynamaktadır (T. M. Graber, 1972; R. Hotz, 1974; Mossey, 1999).

Arvystas, iskeletsel gelişim ve kas yapısını etkileyen genlerin öneminden bahsetmiştir. Bu genler büyüme gelişimi şekli ve yönüne etki ederek kraniyofasiyal morfolojiyi belirlemekte ve maloklüzyonların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (Arvystas, 1979).

Tek yumurta ikizleri üzerinde inceleme yapan araştırmacılara göre *deepbite*, aile bireyleri arasında geçiş göstermektedir (Kloeppel, 1953; Litt ve Nielsen, 1984).

Başka bir çalışmada, iskeletsel Sınıf II ve Sınıf III maloklüzyonların ortaya çıkmasında ebeveynler ve çocukları arasında yüksek bir korelasyon bulunmuştur. Bu nedenle, maloklüzyon gelişiminde kalıtımın güçlü bir parametre olabileceğini düşünülmüştür (Nakasima ve ark., 1982). Kardeşler ile yapılan bir çalışmada ise Sınıf III maloklüzyona sahip 51 probandın aileleri incelenmiş, kardeşlerin %13'ünde yine Sınıf III maloklüzyona rastlanmıştır (Litton ve ark., 1970).

Sınıf II Divizyon 2 maloklüzyona sahip tek yumurta ikizleri ile yapılan başka bir çalışmada ise ikizlerin maloklüzyon özelliklerinin birbiri ile çok yüksek uyum gösterdiği gözlenmiştir (Peck ve ark., 1998)

Birçok ortodontist, yüz büyümesini kontrol ederek ve yönlendirerek planladığı tedaviler ile düzeltebileceği bozuklukların sınırlarını genetiğin belirlediğini düşünmektedir (Manfredi ve ark., 1997).

Genetik köken dediğimiz olgu, bir maloklüzyon varlığında her bireyde farklı fenotipte ortaya çıkarak, karmaşık bir kalıtım ve etiyoloji modeli sergilemektedir (Shroff, 2016). Basitçe ifade etmek gerekirse maloklüzyonların karmaşık ve çok faktörlü bir kalıtım modeli vardır. Fenotipin gelişiminde birden fazla gen yer alır. Genlerin yanı sıra maloklüzyon oluşumu çevresel faktörlerin de etkisi altındadır (Vieira, 2019).

İnsan genom projesi sayesinde elde edilen veriler dentofasiyal gelişim ile kalıtım arasındaki ilişkinin haritalanmasını bir miktar mümkün kılmaktadır ancak, hala birçok genetik çalışmaya ihtiyaç vardır (Cakan ve ark., 2012).

4.5.1 Genetik

Biyoloji, yaşamı moleküler düzeyde inceler ve canlıların nasıl var olduğunu anlamamıza katkı sağlar (Brooker, 2017).

Genetik, canlılardaki genleri, genler arası çeşitliliği ve kalıtımı inceleyen biyolojinin bir dalıdır (Griffiths ve ark., 2000).

Augustinian rahip Johann Gregor Mendel'in temel genetik yasaları modern genetik bilimin yapı taşı olmuştur (Weiling, 1991). İlerleyen yıllarda tıbbi genetik bilimi, hücresel ve moleküler biyolojideki gelişmeler sayesinde nadir rastlanan kalıtsal bozuklukları inceleyen küçük bir klinik alt uzmanlıktan çıkarak, hem yaygın hem de nadir görülen bozuklukların tanı ve yönetiminde önemli bir kavram olarak tanınmış bir tıbbi uzmanlık dalına dönüşmüştür (Robert Nussbaum ve ark., 2015).

Kromozom, hücre çekirdeğinde bulunan organize yapıdaki deoksiribo-nükleik asit (DNA) paketidir. Her organizma farklı sayıda kromozoma sahiptir (Corella ve Ordovas, 2017). İnsan somatik hücrelerinin çekirdeğinde bulunan genom, 24 farklı tipten oluşan ve 23 çift halinde düzenlenmiş 46 kromozom içerir (Robert Nussbaum ve ark., 2015).

DNA, genetik bilgileri içeren kimyasal bir moleküldür, çift sarmal oluşturmak üzere birbirine sarılmış iki zincirden meydana gelir (Corella ve Ordovas, 2017). Genetik bilgiler, DNA zincirlerini oluşturan nükleotidlerin doğrusal dizileri içinde kodlanır (Waters, 1994).

DNA sarmalları merdiven benzeri bir yapıya benzetilmektedir ve merdivenin kenarlarını oluşturan zincirler, deoksiriboz ve fosfat moleküllerini içerir, merdivenin basamakları baz adı verilen azotlu halka bileşiğinden oluşur. Bazlar adenin (A), timin (T), guanin (G) ve sitozin (C) olmak üzere dört çeşittir (Attia ve ark., 2009). Belirli bir moleküler ürünün ifade edildiği DNA dizisine gen adı verilmektedir (Paul E. Griffiths ve Neumann-Held, 1999). İnsan genomu, yaklaşık
20.000 ile 25.000 arası gen içermektedir (Feero ve ark., 2010). Genler kromozomlar boyunca doğrusal olarak yerleşmişlerdir ve kromozomlar üzerinde bulunan her gen için özel bir fiziksel konum (lokus) mevcuttur (Robert Nussbaum ve ark., 2015). Lokusta bulunan bir genin alternatif formlarına allel adı verilir (Waters, 1994). Doğal popülasyonlarda veya mutasyonun bir sonucu olarak birden fazla allel görülebilir ancak, normal şartlarda her gamette (üreme hücresi) her genin sadece bir alleli bulunabilir ve her organizma her genin en fazla iki farklı allelini taşıyabilir (Daniel L Hartl ve Jones, 2009). Bir ebeveynden bireysel olarak alınan farklı genlerdeki alleller dizisi haplotip terimi ile ifade edilir (Fishelson ve Geiger, 2002).

4.5.2 Polimorfizm

Basit bir ifade ile genomda (bir organizmanın kalıtım materyalinde bulunan genetik şifrelerin tamamı) hastalık yapıcı varyasyonlara mutasyon adı verilir. Polimorfizm, bir popülasyonda farklı allellerden kaynaklanan ve genetik olarak belirlenmiş iki ya da daha çok farklı fenotipin görülmesidir. Polimorfizmleri, mutasyonlardan ayıran fark; popülasyonda daha sık varyant alleller olarak görülmeleridir. Polimorfizm kavramının hastalıklarla ilişkisi incelendiğinde; hastalıkla ilişkili olduğu bildirilen allellerin, bazı sağlıklı kimselerde bulunabildiği gibi, bazı hastalıklı bireylerde ise bulunmadığı tespit edilmiştir. Öte yandan yaygın hastalıklar, genom üzerinde yaygın olarak görülen DNA değişiklikleri(polimorfizm) ile beraber görülür. Bu tür kalıtımı en iyi açıklayan hipotez "Yaygın

Hastalık-Yaygın DNA Değişiklikleri'' hipotezidir. DNA polimorfizmleri tek başlarına hastalık oluşturmak için yeterli değildir, ancak hastalık oluşma riskini arttırarak, kümülatif etki ile hastalığın oluşmasına sebep olabilirler. Bununla birlikte her farklılığın hastalık oluşmasına etki oranı değişkenlik göstermektedir. Mutasyonlar ise nadir görülmelerine rağmen tek başlarına hastalık nedenidirler. Genomda birkaç bazdan, çok sayıda baz dizilerine kadar değişen, tekrarlar şeklinde polimorfizmler oluşabildiği gibi, çok sayıda tek nükleotid değişikliklerine de rastlanabilir. İnsan genomunda 10 milyonun üzerinde tek nükleotid değişikliği olduğu tespit edilmiştir. İki birey arasında ortalama üç milyon tek nükleotid farklılığı bulunmaktadır. İnsan genomunda en sık rastlanan polimorfizm çeşidi, tek nükleotid polimorfizmidir (TNP) (Robert Nussbaum ve ark., 2015).

4.5.3 Tek nükleotid polimorfizmleri

Tek nükleotid polimorfizmleri bir popülasyondaki normal bireyler arasında genomik DNA'nın farklılığına sebep olan tek baz çifti değişiklikleridir. TNP; kısaca DNA dizisinde tek bir nükleotidin farklı olmasıdır. Örneğin DNA üzerinde belirli bir noktada bulunan T-A baz çifti popülasyondaki diğer bireylerin bazılarında G–C baz çifti olarak bulunuyorsa bu bölgede bir TNP varlığından söz edilir. TNP'lerin varlığı benzer şartlar altında bazı bireylerin daha sağlıklı olmasını sağlarken, bazı bireylerin hastalığa daha yatkın olmasına sebep olur. TNP'ler aynı hastalığın bireyler arasında farklı seyretmesini, bazı bireylerin tedaviye olumlu yanıt verirken, bazı bireylerin olumlu yanıt vermemesi durumunu açıklar. Dış görünüşümüz birbirimizden nasıl farklıysa, vücudumuzun verdiği cevaplar da o derece farklılık göstermektedir. Bir baz değişimini TNP olarak tanımlayabilmek için popülasyonun en az %1'inin DNA dizisinde gözlenmesi gerekmektedir. İki bireyin DNA dizisi karşılaştırıldığında, DNA dizilerinin %99,9 oranında aynı olduğu görülür; farkı sağlayan %0,1 oranındaki değişimin çok büyük bir kısmı tek nükleotid değişimlerinden kaynaklanmaktadır. TNP oluşma sıklığı ise her 1000 ile 2000 nükleotidde bir olarak tespit edilmiştir. TNP; genomda görülen polimorfizmler arasında en yaygın ve basit olandır. Günümüzde ortalama 10 milyon kadar TNP'nin varlığı bilinmektedir (Esra Battaloğlu ve Başak, 2010)(Abdullah Ekmekci ve ark., 2008) (Dündar, 2016). Tek nükleotid polimorfizmi

örneklerinden biri de *ACTN3* 577X (rs1815739) polimorfizmidir (MacArthur ve North, 2004).

4.6 İskelet Kas Yapısı

İskelet kası bir tür bağ dokusu zarıyla bir araya gelmiş binlerce kas lifinden oluşmaktadır. Her bir kas lifini endomisyum adı verilen bağ dokusu çevrelemektedir. Endomisyuma bitişik halde bulunan, kas hücresi membranına sarkolemma denir. Yaklaşık 100-150 adet lifin bir araya gelmesi ile oluşan yapıya fasikül (kas lif demeti) adı verilmektedir. Her bir fasikülü çevreleyen membrana perimisyum denir. Tüm kası dışarıdan çevreleyen bağ dokusuna epimisyum denmektedir (Foss ve Keteyian, 1998).

Her kas lifi miyofibril, aktin ve miyozin filamentlerden oluşur. Her miyofibrilde yan yana uzanmış olan miyozin ve aktin filamentleri bulunur. Bunlar kas kasılmasından sorumlu olan büyük polimerize proteinlerdir. Miyozin ve aktin filamentler kısmen iç içe girmiş şekilde bulunur ve bu nedenle miyofibriller birbirini izleyen koyu ve açık bantlar şeklinde görülürler. Açık bantlar sadece aktinfilamentlerden oluşur ve I bandı adını alırlar. Koyu bantlar miyozin filamentler ve miyozin filamentlerin aralarına giren aktin filamentlerinin uçlarını içerirler. Koyu bantlara A bandı denir. Ayrıca miyozin filamentlerinin yan taraflarında bulunan çıkıntılar çapraz köprülerdir. Çapraz köprüler, aktin filamentleri ile etkileşime girerek kasılmaya neden olurlar. Aktin filamentler, Z çizgisi denilen yapıya tutunmaktadır ve Z çizgisinden iki tarafa doğru uzanarak miyozin filamentlerinin arasına girerler. Z çizgisi, miyofibriller arasında çapraz uzanır ve bir miyofibrili diğerine bağlar. Dolayısıyla tek miyofibrilde olduğu gibi bütün kas lifi boyunca da açık ve koyu bantlar görülür. Bu bantlar iskelet ve kalp kasına çizgili görünüm verirler. İki Z çizgisi arasında kalan miyofibril bölümüne ise sarkomer denir (Hall, 2021).

4.6.1 İskelet kas hücresinin yapısı

Kas hücresi sitoplazmasına sarkoplazma adı verilir, hücre çekirdeği ve mitokondri gibi organeller visköz sıvı içinde asılıdırlar. Sarkoplazma aynı zamanda myoglobin, yağ, glikojen, fosfokreatin, ATP ve yüzlerce miyofibril adı verilen

dokunmuş ipliğe benzer protein lifleri içerir. Kasılmayı sağlayan en küçük birime sarkomer denir ve miyofibrillerin içinde çok sayıda sarkomer bulunur (Foss ve Keteyian, 1998).

4.6.2 Kas fibril tipleri

İskelet kas liflerinin tümü farklı metabolik ve fonksiyonel kapasiteye sahiptir. Bazıları hem aerobik hem anaerobik şartlarda çalışabilirken, bazıları aerobik, bazıları da anaerobik olarak çalışmaktadır. İskelet kaslarını oluşturan aerobik özelliği yüksek lifler Tip I (yavaş kasılan), anaerobik özelliği yüksek olanlar Tip II (hızlı kasılan) lifler olarak iki ana gruba ayrılır (Günay, 1998). Hızlı kasılan kas lifleri yüksek düzeyde miyozin ATPaz aktivitesi içerir. Bu nedenle hızlı ve yüksek kasılma gücü gerektiren kasılmalar için çok hızlı şekilde enerji üretebilirler. Genellikle anaerobik enerji metabolizmasına ihtiyaç duyulan kısa süreli-sürat tipindeki aktivitelerde görev alırlar. Hızlı kasılan Tip II lifler; tip IIa (hızlı oksidatif, glikolitik), tip IIb (hızlı glikolitik) , tip IIc (sınıflandırılmamış, belirsiz) olarak alt gruplara ayrılır (Sönmez, 2002). Tip II kas fibrilleri kasların güçlü şekilde kontrakte olmasını sağlamaktadır. Kasların kontrakte olma hızı ve kapasitesi genetik faktörlerle bağlantılıdır. Tip II kas fibrillerindeki güçlü kasılmayı sağlayan genlerden en önemlisi Alfa-aktinin-3 (*ACTN3*) genidir (Vincent ve ark., 2007).

4.7 Alfa-aktinin ve fonksiyonel rolü

Alfa-aktinin (*ACTN*) gen ailesi *ACTN1*, *ACTN2*, *ACTN3*, *ACTN4* olmak üzere 4 üyeden oluşmaktadır. Bu genler tarafından üretilen çapraz bağlayıcı proteinler sarkomerin yapısında bulunur ve sarkomerde bulunan Z çizgisinin yapısını oluşturan önemli bir bileşendir. Alfa-aktinin gen ailesi ürünleri; hücre içi sinyal iletiminde görev almanın yanında protein-protein etkileşimlerini ve enerji üretimi için gerekli olan metabolik proteinleri sağlar. Ayrıca alfa-aktinin gen ailesi ürünleri, filament kapama proteini olan Cap Z ve titin-telfonin/TCAP proteinlerinin Z proteinine bağlanmasında da rol oynamaktadır (Linnemann ve ark., 2010) (Hoffmann ve ark., 2014).

Alfa-aktininler, kas yapısının oluşturulması, korunması, kas kasılması ve sarkomerin plazma membranına tutunması konusunda çok büyük öneme sahiptir. Kas liflerinin Z çizgisinde aktin ipliklerine bağlı olarak bulunur ve komşu sarkomerlere bağlanır (Salmikangas ve ark., 1999). Alfa-aktinin Z çizgisinin yapısal bileşenlerinden biridir ve aktin filamentinin Z diskine daha sıkı bir şekilde tutunmasını sağlayarak çizgili kasların daha hızlı ve güçlü kasılmalarına imkan verir (Vincent ve ark., 2007).

Ayrıca alfa-aktininler hücre iskeleti ve sinyal moleküllerinin oluşumu, hücre içi sinyal iletimi ve transmembran reseptörlerinde görev alan yapısal düzenleyici bir proteindir (MacArthur ve North, 2004).

Alfa-aktininlerin etkileşimde olduğu diğer proteinler ise integrin, zyxin, aktin, vinculin ve filament kapama proteini olan Cap Z proteinidir (Papa ve ark., 1999).

4.8 ACTN3 Geni

ACTN2 ve ACTN3 proteinleri iskelet kaslarında miyofibriller dizisini korumaya yardımcı olan Z çizgisinin yapısını oluşturan bileşenlerden biridir (Eynon ve ark., 2014; Roth ve ark., 2008). Alfa-aktininler çapraz yapı ve aktin oluşturan ince filamentlerle beraber kasın kontraktil özelliğini sağlayarak, sarkomerik Z çizgisinin protein yapısını oluştururlar (MacArthur ve North, 2004; Mills ve ark., 2001). Alfa-aktinin, mekanik özelliklere ek olarak metabolik yollar ve sinyal iletiminde de rol oynayan bir proteindir (MacArthur ve North, 2004).

Alfa-aktinin-2 ve alfa-aktinin-3 proteinleri birbirine çok benzemektedir (Mills ve ark., 2001). Alfa-aktinin-2 tüm iskelet kas fibrillerinde bulunmaktadır (Pimenta ve ark., 2013; Vincent ve ark., 2007). Alfa–aktinin-3 proteini ise *ACTN3* geni tarafından kodlanır ve aktin bağlayıcı bir proteindir (Kim ve ark., 2014; Wang ve ark., 2013). Alfa-aktinin-3, Alfa-aktinin-2'den farklı olarak sadece hızlı güç üretiminden sorumlu, glikolitik tip II kas fibrillerinde bulunur (Ivarsson ve Westerblad, 2015).

ACTN3 geni, 11 numaralı kromozomun uzun kolunda bulunur ve Alfa-aktinin-3 proteinini kodlar (North, Yang ve ark. ,1999). Kas dokusu içerisinde aktin, aktinin, distrofin gibi kas kasılmasında önemli rolleri olan bazı yapı taşları *ACTN3* geni

tarafından kodlanır. *ACTN3* geni, "HIZ" geni olarak bilinmektedir ve hızlı güç elde edilmesinden sorumludur. Bu gen bölgesinde oluşabilecek polimorfizmler kas yapısının özelliğini etkilemektedir (Gunel ve ark., 2014).

Yapılan araştırmalarda *ACTN3* geni ekspresyonunun, yüksek hızda kasılmalar ve yüksek güç üretimi üzerinde etkili bir faktör olduğu tespit edilmiştir (Yang ve ark., 2009).

Her birey biri anneden ve biri babadan olmak üzere iki adet *ACTN3* gen kopyasını ebeveynlerinden almaktadır. Bu sebeple, ortaya çıkabilecek üç kombinasyon veya genotip olasılığı: ACTN3 proteininin her iki kopyasının da işlevsel olduğu RR genotipi, ACTN3 proteininin sadece bir kopyasının işlevsel olduğu RX genotipi, ve ACTN3 proteinin her iki kopyasının da işlevsel olmadığı XX genotipi şeklinde ortaya çıkabilir (Vincent ve ark., 2007).

ACTN3 577X, başka bir deyişle *ACTN3* rs1815739 polimorfizmi; 16. ekzon 1747. pozisyondaki sitozin bazının timin bazı ile değişimi sonucu 577. pozisyondaki arginin aminoasidinin (R) yerine stop kodonunun (X) gelmesi ile oluşur (Amorim ve ark., 2015).

ACTN3 rs1815739 polimorfizmi üzerinde yapılan araştırmalar sonucunda ACTN3 proteini üretimi eksikliğinin herhangi bir kas hastalığına sebep olmamasına rağmen, bireylerdeki kas fonksiyonunu etkilediği bulunmuştur. *ACTN3* rs1815739 polimorfizminde genellikle XX genotipi tespit edilen bireylerde, RR genotipi tespit edilen bireylere kıyasla daha düşük kas gücü ve fonksiyonu saptanmıştır (Lee ve ark., 2016).

Polonyalı atletler üzerinde yapılan bir çalışmada *ACTN3* rs181579 polimorfizminde RR genotipine sahip atletlerde, aktin bağlayıcı proteinin daha çok üretildiği kas liflerinin yüksek miktarda glikolitik fibril içerdiği ve bunun bir sonucu olarak hızlı ve güçlü kasılmalar sağladığı tespit edilmiştir (Orysiak ve ark., 2014).

4.8.1 *ACTN3* rs1815739 polimorfizmi ve maloklüzyon

ACTN3 rs1815739 (577X) polimorfizmi; sitozin bazının timin bazı ile değişimi sonucu arginin aminoasidinin (R) yerine stop kodonunun (X) gelmesi ile oluşur. *ACTN3* 577XX genotipe sahip olan bireylerde hızlı kasılan kas liflerinin oranı daha düşüktür (MacArthur ve North, 2004) (Vincent ve ark., 2007).

X allelinin homozigot olduğu bireylerde (*ACTN3* 577XX genotipi) alfa-aktinin-3 eksikliği görülür. (Quinlan ve ark., 2010) Yapılan araştırmalara göre dünya nüfusunun yaklaşık %20'sinde, Avrupa toplumunun %18'inde, Asya toplumunun %25'inde, Afrika toplumunun %1'inde *ACTN3* 577XX genotipinin bulunduğu tahmin edilmektedir (Eynon ve ark., 2014; Roth ve ark., 2008; Yang ve ark., 2003).

Kraniyofasiyal büyümede etkili olan faktörleri açıklayan fonksiyonel matris teorisine göre, iskeletsel gelişim üzerinde kas fonksiyonları, hava yolu gereksinimi gibi faktörler etkilidir. Bu teoride kranyumdaki büyüme, kraniyal fonksiyonel matrikslerdeki büyümeye sekonder olarak ortaya çıkar. Büyüme, fonksiyonel ihtiyaçların sonucu olarak meydana gelmektedir. Büyümekte olan yumuşak dokulara, kemik ve kıkırdaklar cevap vermektedir. Orofasiyal bölgedeki kasların fonksiyonlarının normal olması (solunum, çiğneme ve yutkunma fonksiyonları) çene kemiklerinin doğru büyümesine ve gelişmesine katkı sağlamaktadır (Moss, 1997).

Masseter kasında yer alan kas lifi varyasyonları, kas liflerini etkileyen gen ekspresyonları, epigenetik değişimler bireylerde *openbite* veya *deepbite*, mandibulada ise prognati veya retrognati oluşumunu etkilemektedir (Huh ve ark., 2013; Sciote ve ark., 2013).

Genetik faktörler, kas lifi tipi oranlarının yaklaşık %45'ini belirler. *ACTN3* genindeki varyasyonlar kalsinörin proteini ile beraber, kas lifi tipi oranı ve dağılımını etkileyen genetik faktörlerden biridir (Vincent ve ark., 2007).

ACTN3 geni ile ilgili sporcular üzerinde yapılan çalışmalar da mevcuttur. Kısamesafe koşucuları ile yapılan bir çalışmada *ACTN3* geninde R alleline rastlanma oranı kontrol gruplarına göre çok daha yüksek bulunmuştur. *ACTN3* geninin, hız ve

güç fenotipleri ile yakından ilişkili olduğu sporcularla yapılan pek çok çalışma ile gösterilmiştir (Yang ve ark., 2003).

Mandibuler asimetriye sahip bireylerde masseter kas lifi tipi bileşenleri araştırılmış, mandibulanın deviye olduğu tarafta hızlı kasılan tip II kas liflerinin daha yoğun olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada mandibuler asimetri gözlenmeyen bireylerde her iki tarafta bulunan masseter kasındaki hızlı kasılan tip II kas liflerinin dağılımı veoranı simetrik bulunmuştur (Raoul ve ark., 2011).

Yapılan bir araştırmaya göre *ACTN3* rs1815739 polimorfizminde XX genotipi, *deepbite*'a sahip bireylerde daha az görülmektedir. *ACTN3* genotiplerine göre kas yapısında farklılıklar oluşmakta ve bu durum vertikal yönde yüz tipinin belirlenmesinde rol oynamaktadır (Zebrick ve ark., 2014). Başka bir çalışmada ise dolikofasiyal yüz tipine sahip olan bireylerde XX genotipi saptanırken, brakifasiyal yüz tipine sahip bireylerde RR genotipine rastlanmıştır (Cunha ve ark., 2019).

Masseter kası içeriğindeki kas liflerinin tipi *openbite* veya *deepbite* oluşumu konusunda belirleyici olmaktadır. Örneğin yapılan bir çalışmada yüz morfolojilerine göre yüksek yüz açılı *openbite* ve düşük yüz açılı *deepbite*'a sahip bireyler iki gruba ayrılmış ve masseter kası kompozisyonu açısından incelenmiştir. *Openbite*'a sahip bireylerde tip I kas lifleri yoğunlukta iken *deepbite*'a sahip bireylerde tip II kas liflerinin yoğunlukta olduğu bulunmuştur (Rowlerson ve ark., 2005).

Openbite, deepbite, normal *overbite* olarak 3 gruba ayrılan Class III maloklüzyonlu bireyler üzerinde kas lifleri dağılımı incelenmiş bir başka çalışmada ise, *deepbite*'a sahip bireylerde tip I kas liflerinin bulunduğu bölgeler ile tip I/tip II kas liflerinin birlikte bulunduğu bölgelerdeki kas lifi yoğunluğu diğer gruplara göre daha fazla bulunmuştur (Hartsfield ve ark., 2017).

Kas lifi tipleri ve yoğunluğu, vertikal yönde ortaya çıkan maloklüzyonlar üzerinde belirgin etkiye sahipken, sagital yönde ortaya çıkan maloklüzyonlar üzerinde daha az etkilidir. Ancak yine de yapılan bir çalışmaya göre *ACTN3* 577XX tespit edilen bireylerde iskeletsel Sınıf II maloklüzyona daha sık rastlanmıştır. *Deepbite*'a sahip

bireylerde ise *ACTN3* 577XX genotipi daha az görülmüştür (Rowlerson ve ark., 2005; Zebrick ve ark., 2014).

4.9 Genetik Polimorfizmlerin Tanımlanmasında Kullanılan Yöntemler

Genetik polimorfizmlerin belirlenmesinde kullanılan yöntemleri aşağıdaki gibi sıralamak mümkündür.

- Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR)
- Real-time polimeraz zincir reaksiyonu
- DNA dizi analizi
- Southern-blot
- Dot-blot
- Reverse hybridizasyon tekniği
- Restriksiyon parça uzunluklu polimorfizm
- Yükseltgenmiş parça uzunluklu polimorfizm
- Tek zincir konformasyonel polimorfizm
- Rastgele yükseltgenmiş polimorfik DNA
- Allel spesifik oligonükleotid
- Fragman analizi ve mikroarray gibi laboratuvar yöntemleri (Powell ve ark., 1996).

4.9.1 Polimeraz zincir reaksiyonu

Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), in vitro koşullarda bir dizi reaksiyon sonucunda özgün bir DNA dizisinin çoğaltılmasını temel alır (William S. Klug ve ark., 2008).

PZR yöntemi 1990 yılında Mullis tarafından geliştirilmiştir. Primer olarak adlandırılan kısa DNA dizileri tarafından tanımlanan hedef nükleik asit zincirlerinin polimeraz enzimleri kullanılarak çoğaltılmasını sağlayan bir yöntemdir. PZR

yöntemi sayesinde, kısa bir süre içerisinde küçük bir DNA molekülü milyonlarca çoğaltılabilmektedir. Ancak PZR yöntemi için pahalı laboratuvar ekipmanlarına ve eğitimli elemana ihtiyaç duyulmaktadır (William S. Klug ve ark., 2008).

PZR, hassas ve uygulaması kolay bir tekniktir ve temelde üç aşamadan meydana gelmektedir:

1. Denatürasyon: Çift zincirli DNA yaklaşık 5 dakika boyunca 92-95 ºC ısıya maruz bırakılıp iplikçikler ayrılarak tek zincirli hale getirilir.

2. Bağlanma: Sıcaklığın 50-70 ºC'ye düşürülmesiyle özgün primerler açılan DNA zincirlerine bağlanır.

3. Primer Uzaması: Isıya dayanıklı DNA polimeraz enzimi ile primerlerin uzaması sağlanır ve DNA'nın çift zincirli kopyası oluşturulmuş olur (William S. Klug ve ark., 2008).

PZR çalışma şartları;

- Enzim konsantrasyonu,

- Magnezyum konsantrasyonu,

- DNA zincirinin açılması için gerekli zaman ve sıcaklık,

- Primer uzunluğu, konsantrasyonu ve yapısı gibi faktörlerden etkilenmektedir (Innis ve ark., 2012).

4.9.2 Restriksiyon enzimleri

Restriksiyon enzimi, çift zincirli DNA moleküllerindeki belli nükleotit dizilerini tanıyan ve her iki zinciri birlikte kesen bir enzim türüdür (Roberts ve Murray, 1976).

Restriksiyon enzimleri bakteriler tarafından üretilmektedir. Bugüne kadar 200'den fazla restriksiyon enzimi tanımlanmıştır ve bu enzimlerden 100'e yakını yaygınolarak kullanılmaktadır. Restriksiyon enzimleri, DNA moleküllerini özgün nükleotit dizilerinden tanıdıktan sonra DNA'ya bağlanır. Bu tanıma dizisi içinden çift ipliği

keser. Restriksiyon enzimleri, DNA'yı her daim doğru şekilde keserek fragmanlara ayırır ve restriksiyon parçalarını oluşturur. Oluşan parçaların büyüklüğü, enzimin DNA'yı hangi sıklıkta kestiğine göre hesaplanır ancak DNA'daki tanıma dizilerinin sayısı ve yerleşimi rastgele olmadığından restriksiyon parçalarının gerçek büyüklüğü farklılık göstermektedir. Bu farklılık aynı zamanda bir popülasyonda bulunan bireylerin genetik materyalleri arasındaki çeşitliliğin bir göstergesidir (William S. Klug ve ark., 2008).

Restriksiyon Endonükleazlar'ın Kullanım Alanları

- DNA'nın modifikasyon statülerinin analizi
- Probların hazırlanması
- Mutant organizmaların meydana getirilmesi
- DNA molekülünün yeniden düzenlenmesi
- Popülasyon polimorfizminin analizi
- DNA haritasının çıkartılması (Brooker, 2017).

4.9.3 Kesim parça uzunluğu polimorfizmleri

Tek nükleotid polimorfizmleri oluştuğu zaman, yeni bir restriksiyon bölgesi şekillenebilir ya da var olan bir restriksiyon bölgesi kaybolabilir. Restriksiyon bölge polimorfizmlerinin belirlenmesi PZR kökenli bir yöntemle gerçekleştirilmektedir (Daniel L Hartl ve Jones, 2009). Polimorfizm gösteren bir bölge restriksiyon enzimlerinden biri için hedef kesim bölgesi içeriyorsa, kesim parça uzunluğu polimorfizmleri yöntemi ile polimorfizm belirlenebilir (Devrim ve Kaya, 2004).

4.9.4 DNA dizi analizleri

DNA dizi analizleri ya da sekanslama DNA primer yapılarının belirlenmesinde ve nükleotid baz diziliminin tespitinde kullanılan yöntemdir. Analiz bir nükleik asit dizisinin diğerine hibridizasyonuna dayanır (Zülal, 2001).

DNA dizi analizinde kullanılan yöntemler: Maxam ve Gilbert'in kimyasal kırılma yöntemi ve Sanger-Coulson'un zincir sonlanma yöntemidir (Maxam ve Gilbert, 1977; Sanger ve ark., 1977). Sanger–Coulson'un yöntemi enzimatik DNA sentezini temel almaktadır ve günümüzde en sık kullanılan DNA dizi analizi yöntemidir. Bu yöntemde dizisi saptanacak olan DNA ipliği yeni sentezlenecek iplik için kalıp olarak kullanılır (William S. Klug ve ark., 2008).

4.9.5 DNA İzolasyon Yöntemleri

Genetik bozuklukların araştırılması amacıyla yapılan çalışmalarda bireylerden büyük miktarlarda uygun kalitede DNA'nın toplanması gerekmektedir. Yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biri periferik kan hücrelerinden genomik DNA elde edilmesidir, ancak bu yöntemin invaziv olması sebebi ile bireylerden numune elde etme süreci zor olabilir (Hansen ve ark., 2007).

DNA örnekleri toplamanın başka bir yolu ise bukkal sürüntü yöntemidir. Bukkal sürüntü yöntemi ile DNA elde etmek; basit, invaziv olmayan ve güvenilir bir yöntemdir. Bukkal sürüntü yönteminin bir diğer avantajı elde edilen sürüntü örneklerinin 12 ay boyunca -20°C'de saklanabilmesidir (Xu ve ark., 2012).

Bukkal sürüntü ile DNA örneği toplama işlemi, pamuklu çubukla kolaylıkla yapılabilir. Sürüntü örneği almadan önce ağız çalkalama prosedürü uygulamak daha iyi DNA örneği toplamaya yardımcı olmaktadır. Bu yöntem ile DNA örneği toplamak daha az maliyetli ve birey için daha konforlu bir seçenektir. Elde edilen DNA örnekleri uzun süre saklanabilir. PZR analizleri için birkaç nanogram DNA örneğinin bile yeterli olması sayesinde bukkal sürüntü yöntemi ile yeterli DNA elde edilebilmektedir (Van Wieren-de Wijer ve ark., 2009).

Sitoloji fırçaları, ağız yıkama solüsyonları ve DNA örneklerinin diğer bir toplama şekli olan özel kartlar (kan, tükürük vs. gibi örneğin emdirildiği ve içinde DNA'yı koruyan kimyasallar da barındırabilen özel kağıtlar) ile DNA örneği temin etme yöntemlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, en güvenli ve uygun kalitede DNA örneği elde etme aracının sitoloji fırçaları olduğu sonucuna varılmıştır. Oragene™ DNA toplama kiti kullanılarak (DNA Genotek, Kanada) yapılan başka bir çalışmada

ise ağız yıkama solüsyonu ile elde edilen DNA miktarının, nicelik ve nitelik açısından sürüntü ve sitoloji fırçalarına üstün olduğu bulunmuştur (Mulot ve ark., 2005; Rogers ve ark., 2007).

Hansen ve arkadaşlarının Danimarkalı bir grup hemşire ile yaptığı bir çalışmada, hemşirelerden toplanan tükürük, kan ve bukkal hücre örneğinden elde edilen genomik DNA'nın kalitesi ve saflık düzeyi, genotipleme ve PZR amplifikasyonu yöntemi ile karşılaştırılmıştır. Tükürük örnekleri ve bukkal hücre örneklerinin DNA örneği toplama konusunda kan örneklerine kıyasla daha başarılı olduğu bulunmuştur.Bununla birlikte epidemiyolojik çalışmalarda yüksek kaliteli DNA elde etmek için tükürük örnekleri veya bukkal hücre örneklerinin, kan örneklerine kıyasla daha iyi bir alternatif olduğu sonucuna varılmıştır (Hansen ve ark., 2007).

5. BİREYLER ve YÖNTEM

5.1 Gereç

Çalışmaya, Marmara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı'nda tedavi gören, çalışma grubu için *deepbite* sahibi 30 birey ve kontrol grubu için normal *overbite* sahibi 30 birey olmak üzere toplam 60 birey (yaş ortalamaları 17,3 ± 1,6) dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan bireylerin yaş ortalamaları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışmamız, Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Çalışmalar Etik Kurulu tarafından 05.11.2021 tarihli toplantıda 1235 kayıt numarası ile onaylanmıştır. Araştırmaya katılacak gönüllülere çalışmanın amacı ve prosedürü hakkında detaylı bilgi içeren onam formları okutularak imzalatılmıştır. Çalışmamız Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TDH-2022-10483 kodlu proje ile desteklenmiştir.

5.2 Birey Seçim Kriterleri

Çalışma grubu için dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri aşağıdaki gibi belirlenmiştir.

Dahil edilme kriterleri;

- Herhangi bir genetik hastalığın bulunmaması
- Tedavi başlangıcında 4 mm ve üzeri *deepbite*'a sahip olması,
- Daimi dişlenmeye sahip olması,
- Daha önceden ortodontik tedavi görmemiş olması,
- Tedavi başlangıcında alınan kayıtların eksiksiz olması olarak belirlenmiştir.

Hariç tutulma kriterleri;

- Daha önce ortodontik tedavi görmüş olmak,
- Birden fazla eksik veya gömülü diş varlığı,
- Tedavi sırasında oluşan derin kapanış,
- Teşhis edilmiş herhangi bir genetik hastalık,
- Kas ve iskelet sistemini etkileyen bir hastalığa sahip olmak

- Kontrol altında olmayan sistemik hastalığa sahip olmak,
- Tedavi başlangıcında alınan kayıtların yetersiz olması olarak belirlenmiştir.

Kontrol grubu için dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri aşağıdaki gibi belirlenmiştir.

Dahil edilme kriterleri;

- Herhangi bir genetik hastalığın bulunmaması
- Tedavi başlangıcında 1-4 mm arası *overbite*'a sahip olması,
- Daimi dişlenmeye sahip olması,
- Daha önceden ortodontik tedavi görmemiş olması,
- Tedavi başlangıcında alınan kayıtların eksiksiz olması olarak belirlenmiştir.

Hariç tutulma kriterleri;

- Daha önce ortodontik tedavi görmüş olmak,
- Birden fazla eksik veya gömülü diş varlığı,
- Teşhis edilmiş herhangi bir genetik hastalık,
- Kas ve iskelet sistemini etkileyen bir hastalığa sahip olmak
- Kontrol altında olmayan sistemik hastalığa sahip olmak,
- Tedavi başlangıcında alınan kayıtların yetersiz olması olarak belirlenmiştir.

5.3 Örneklem Sayısının Belirlenmesi

Çalışmamızın örneklem hesabı G*Power versiyon 3.1.9.2 (Heinrich-Heine- University Düsseldorf, Almanya) ile daha önce yayınlanmış bir çalışmanın sonuçlarına dayanarak yapılmıştır (Zebrick ve ark., 2014). *ACTN3* rs1815739 geninin kontrol ve *deepbite* grupları arasındaki genotip dağılımını kullanarak, çift yönlü Fisher kesin olasılık testi, %80 güç ve %5 Tip I hata payı için uygun örneklem sayısı her bir grup için n=28 olmak üzere toplam 56 olarak belirlenmiştir. Yüzde beş grup dışı kalma etkisi olabileceğinden her bir grupta otuzar örneklem olmasına karar verilmiştir. *Deepbite* ve kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Çalışma grubundaki bireylerin yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı

	SAYI	YAŞ ORTALAMASI
KADIN	20	17,04 ± 1,16
ERKEK	10	17,75 ± 2,0
TOPLAM	30	17,28 ± 2,25

Veriler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir.

Tablo 2: Kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı

	SAYI	YAŞ ORTALAMASI
KADIN	16	17,37 ± 1,75
ERKEK	14	17,49 ± 1,86
TOPLAM	30	17,43 ± 1,77

Veriler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir.

Deepbite ve normal kapanışa sahip bireyler çalışmaya dahil edilirken ortodonti öncesi alınan sefalometrik radyografiler referans alınarak grupların kendi içinde homojen özelliklere sahip olduğu teyit edilmiştir. Tüm sefalometrik radyografiler için NemoStudio NX-Pro 10.4.2 (Software Nemotec, Madrid, İspanya) programı kullanılmış ve tek bir araştırmacı tarafından çizilmiştir. Çalışmaya katılan bireylerin *deepbite* miktarı belirlenirken klinik muayeneye ek olarak, sefalometrik analizde oklüzal düzleme göre maksiller kesici dişlerin ile mandibular kesici dişleri örtme

miktarı milimetre (mm) cinsinden ölçülmüştür (Şekil 5 ve 6). Çalışma grubundaki bireylerin ortalama sefalometrik analiz değerleri Tablo 3 ve 4'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Çalışma grubundaki bireylerin vertikal yön analizleri değerlerinin ortalaması

Σ	389,4° ± 4,3
GoMe – SN	35º ± 0,84
ANS Me/Nme	%52,3 ± 1,5
Jarabak	%68,4 ± 1,2
FMA	22,9º ± 0,81
Max Height	56,1º ± 0,9

Veriler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir.

Tablo 4: Çalışma grubundaki bireylerin sagital yön analizleri değerlerinin ortalaması

SNA	82,2º ± 1,11
SNB	76,8º ± 0,89
Wit`s	3,2 ± 0,4 mm
N per A	1,6 ± 0,45 mm
Max Depth	92º ± 1,85

Veriler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir.

Kontrol grubundaki bireylerin ise ortalama sefalometrik ölçümleri Tablo 5 ve 6'daki gibidir.

Tablo 5: Kontrol grubundaki bireylerin vertikal yön analizleri değerlerinin ortalaması

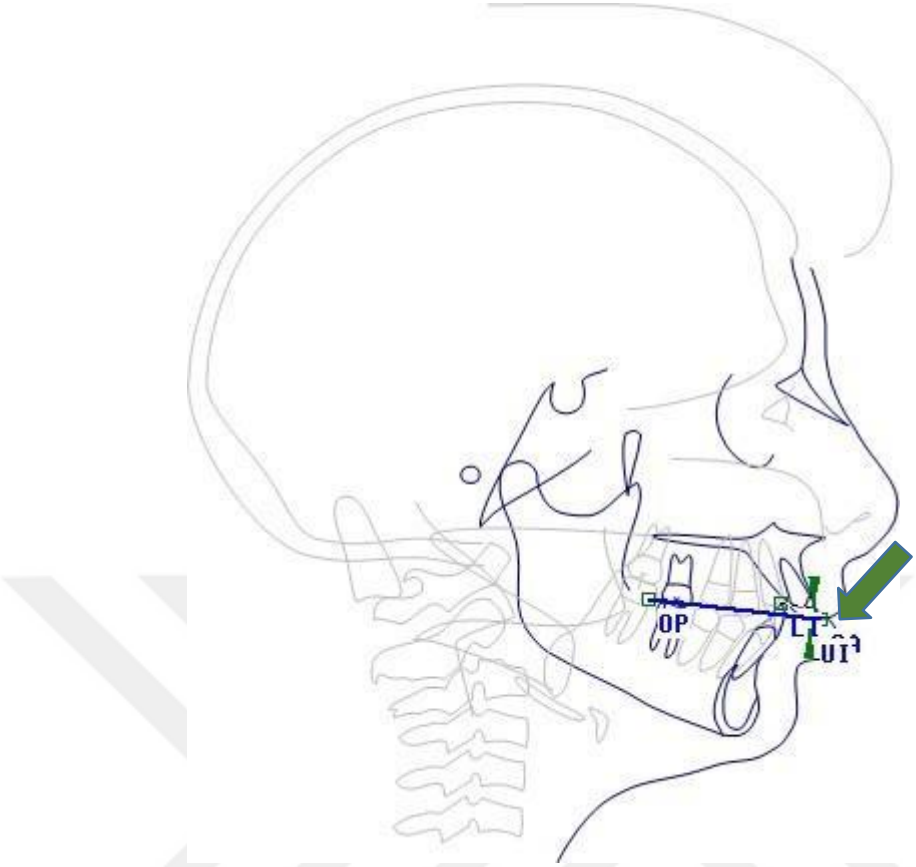
Σ	396,2° ± 2
GoMe – SN	37° ± 1,3
ANS Me/Nme	%55,5 ± 1,1
Jarabak	%55 ± 1,7
FMA	25,5° ± 1,6
Max Height	53° ± 1,6

Veriler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir.

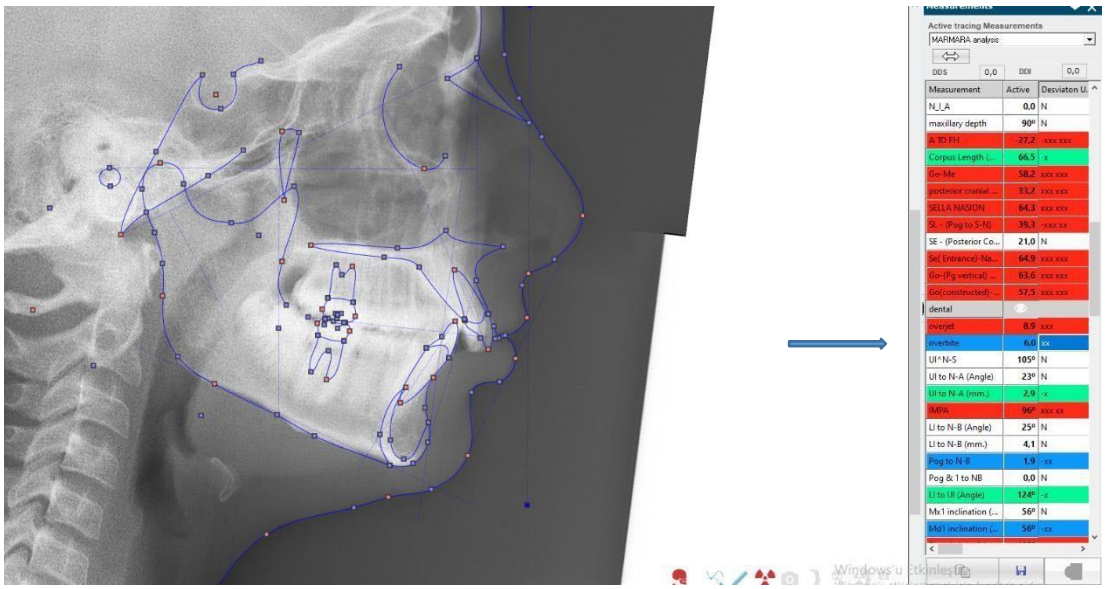
Tablo 6: Kontrol grubundaki bireylerin sagital yön analiz değerlerinin ortalaması

SNA	82° ± 1,16
SNB	80° ± 1,5
Wit`s	-0,8 ± 1 mm
N per A	0,97 ± 0,4 mm
Max Depth	90° ± 1,9

Veriler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir.



Şekil 5: Sefalometrik analizde *overbite* mesafesinin ölçümü yeşil ok ile gösterilmektedir.



Şekil 6: Sefalometrik analizde *overbite* miktarının ölçümü (mavi ok)

5.4 DNA Toplama Prosedürü

Gönüllülerden, DNA örneği toplama amacı ile bukkal sürüntü yöntemi kullanılmıştır. Çalışmamızda, bukkal sürüntü yöntemi düşük maliyetli olması, az miktarda numune hacmi gerektirmesi, PZR analizleri için gerekli olan DNA örneğinin kolaylıkla elde edilmesi, hasta için konforlu olması ve uzun süre arşivlenebilme gibi avantajlara sahip olduğu için tercih edilmiştir (van Wieren-de Wijer ve ark., 2009).

Çalışmaya katılan gönüllülerden aydınlatılmış onam formları alındıktan sonra, gönüllülerin bukkal mukoza hücrelerinden DNA örnekleri izole edilmiştir. Gönüllülerden numune vermeden en az 30 dakika önce yiyecek ve içecek tüketmemeleri istenmiştir. Bukkal sürüntüler, araştırma ekibinin bir üyesi tarafından yanağın içi, ardından maksiller ve mandibular bukkal sulkus (diş eti ve iç yanak arasındaki üst ve alt oluklar) içi en az 15 saniye süre ile sıkıca ovuşturularak toplanmıştır.

5.4.1 Bukkal sürüntü örneği toplama protokolü

1) Tüpün üzerine katılımcı adının, numune alım tarihinin, hangi gruba dahil olduğunun yazılması,

2) Katılımcının ağzını suyla çalkalatılması,

3) Sürüntü çubuklarının plastik milinden tutularak plastik tüpten çıkarılması,

4) Katılımcının rahat ettiği baş pozisyonunun verilmesi ardından her yanağın içinin, keratinize diş etlerinin 15 saniye boyunca sürüntü çubuğu ile kuvvetlice ovulması. (Pamuklu çubuğu ovuştururken, plastik mili kısmı sürekli çevrilir ve sürüntü çubuğunun tüm ucunu hücrelerle kaplanmasını sağlanır),

5) Sürüntü çubuğunun plastik tüpüne dikkatlice geri yerleştirilmesi.



Resim 1: Sürüntü çubukları

5.4.2 DNA izolasyonu ve genotipleme

Çalışmamıza gönüllü olarak katılan bireylerden ağız içi epitel hücreleri DNA toplama çubukları yardımıyla toplanmış, sonrasında PureLink DNA izolasyon kiti (Invitrogen, Van Allen Way Carlsbad, CA, USA) kullanılarak DNA izolasyon işlemi tamamlanmıştır. Kısaca, 200 mikrolitre (µL) elde edilen DNA izolasyonu üzerine, 20 µL proteinaz K, 10 µL RNAaz eklenerek vortekslenmiştir. Oda sıcaklığında 2 dakika (dk.) beklettikten sonra 200 µL bağlanma tamponu eklenerek karıştırılmış ve homojen hale getirilmiştir. 10 dk. 55 °C su banyosunda inkübe edildikten sonra 200 µL etanol ilave edilmiştir. Karışım 5 saniye vortekslendikten sonra filtreli tüpe alınarak 13000/dk. devirde 2 dk. santrifüj edilmiştir. Süpernatant kısmı atılarak pelletkısmı üzerine 500µL yıkama tamponu eklenmiştir. 13000/dk. devirde 2 dk. tekrar santrifüj edildikten sonra yine süpernatant kısmı alınarak üzerine 500 µL ikinciyıkama tamponu ilave edilmiş ve 2 dk. maksimum hızda santrifüj edilmiştir. 125 µL elüsyon tamponu eklenerek inkübe edilmiş, maksimum hızda 1 dk. santrifüj edildikten sonra saf DNA elde edilmiştir. Her örnekten ortalama toplam 20 ng DNA izole edilmiş ve izole edilen DNA'lar OD260/280 spektrofotometrik oranına göre

değerlendirilmiştir. İlgili gen bölgelerinin analiz işlemleri tamamlanana kadar, elde edilen DNA örnekleri -20 °C'de saklanmıştır.

ACTN3 rs1815739 polimorfizminin genotiplenmesi, *StepOnePlus* (Thermo Fisher Scientific, Inc.) cihazında *Real-Time PZR* ve üreticilerin protokollerine göre (kat. no. 4362691, Thermo Fisher Scientific, Inc.) *Taqman TNP Genotipleme Testleri* genotipleme kitleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Toplam 10 µl reaksiyon hacmi için, 5 µl *Genotyping Master Mix* (Applied Biosystems, Foster City, CA), 3,5 µl nükleaz içermeyen H_2O (Thermofisher, ABD), 0,5 µl genotipleme testi (Applied Biosystems) ve 1 µl DNA kullanılmıştır.

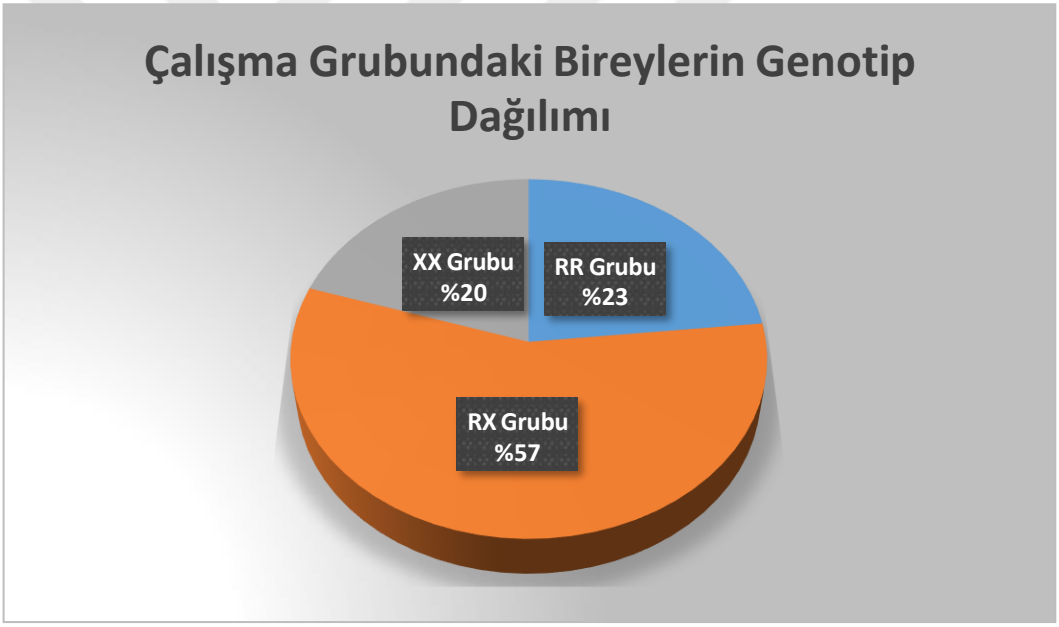
5.5 İstatistiksel Analizler

Çalışma grubundaki bireyler ile kontrol grubundaki bireyler arasında genotip ve allel frekans dağılımı istatistiksel olarak incelenmiştir. Elde edilen sonuçların istatistiksel analizi SPSS 25.0 (Statistical Packages of Social Sciences, IBM Corp., NY, ABD) programı kullanılarak $\chi 2$ (ki-kare) testi ile gerçekleştirilmiştir. $p<0,05$ değeri istatiksel açıdan anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Açıklayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değer şeklinde gösterilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk's testi ile değerlendirilmiş, gruplar arası varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirilmiştir. İkiden fazla grubun normal dağılıma uyan değişkenlerinin karşılaştırmasında ANOVA kullanılmış olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişken için post-hoc testi olarak, ikili karşılaştırmalar Tukey testi ile değerlendirilmiştir. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

- *ACTN3* rs1815739 analizinde 30 *deepbite*'a sahip bireyin 7'sinde (%23,3) RR, 17'sinde (%56,7) RX ve 6'sında (%20,0) XX genotipi olduğu belirlenmiştir. Allel dağılımları incelendiğinde, 31 (%51,7) R alleli ve 29 (%48,3) X alleli olduğu görülmüştür (Grafik 1).
- 30 kişiden oluşan kontrol grubunda *ACTN3* rs1815739 analizi sonuçlarına göre 7 kişide (%23,3) RR, 14 kişide (%46,7) RX ve 9 kişide (%30,0) XX genotipi saptanmıştır (Grafik 1). Allel dağılımları incelendiğinde, R alleli 28 (%46,7) ve X alleli 32 (%53,3) olarak sayılmıştır.



Grafik 1: Çalışma grubundaki bireylerin genotip dağılımını gösteren grafik

- Çalışma ve kontrol grubu genotip ve allellik frekansı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırası ile p=0,64 ve p=0,58). Çalışma ve kontrol grubunun genotip ve allelik dağılımları Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7: *ACTN3* rs1815739 polimorfizminin çalışma grubu ve kontrol grubundaki genotipik ve allelik dağılımı

	Genotip			p Değeri	Allelik Frekans		p Değeri
	RR	**RX**	**XX**		**R**	**X**	
Hasta (30)	7	17	6		31	29	
Yüzde	%23,3	%56,7	%20,0	***0,6407***	%51,7	%48,3	
Kontrol (30)	7	14	9		28	32	
Yüzde	%23,3	%46,7	%30,0		%46,7	%53,3	

Kontrol grubundaki (n=30) bireylerin ortalama *overbite* miktarı 2,35 ± 0,6 mm olarak ölçülmüştür (Tablo 8).

Tablo 8: Kontrol grubundaki bireylerin ortalama *overbite* değerini gösteren tablo

	KİŞİ SAYISI	**ORTALAMA (MM)**
KONTROL GRUBU	30	2,35 ± 0,6

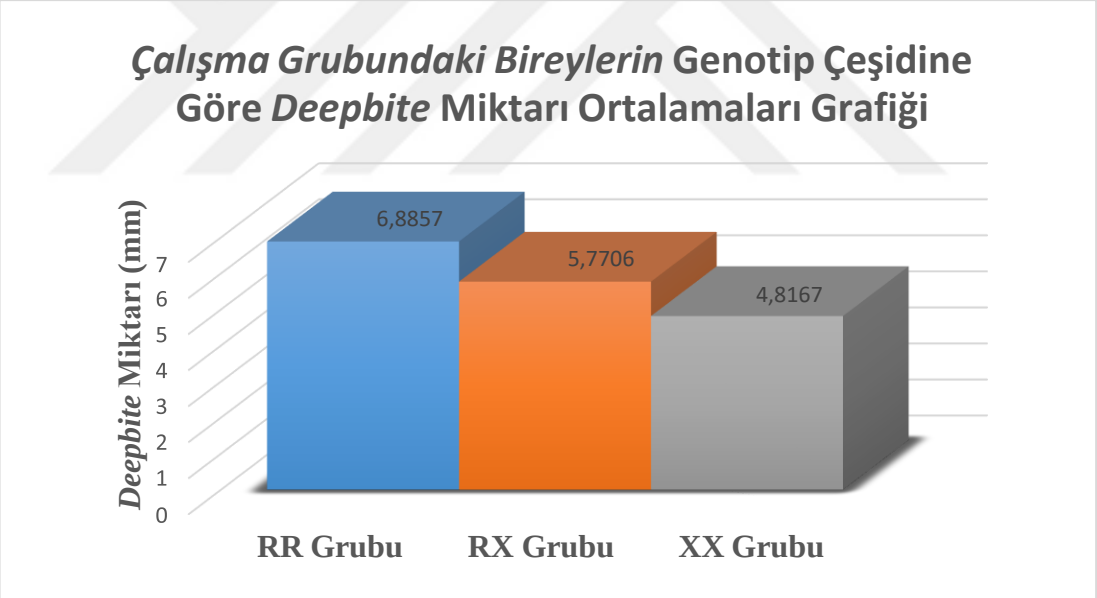
Çalışma grubundaki (n=30), RR, RX, XX genotipine sahip bireylerin ortalama *deepbite* miktarları 5,84 ± 1,11 mm olarak saptanmıştır. RR genotipine (n=7) sahip bireylerin ortalama *deepbite* değeri 6,88 ± 0,710 mm, RX genotipine (n=17) sahip bireylerin ortalama *deepbite* değeri 5,77 ± 1,016 mm, XX genotipine (n=6) sahip bireylerin ortalama *deepbite* değeri 4,81 ± 0,664 mm olarak hesaplanmıştır (Grafik 2). Genotip grupları ortalama *deepbite* miktarı açısından karşılaştırıldığında

istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,001). RR, RX, XX genotip grupları arasındaki istatistiki karşılaştırma tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9: Çalışma grubundaki bireylerin genotip çeşidine göre ortalama *deepbite* değerinin karşılaştırılması

GENOTİP	KİŞİ SAYISI	ORTALAMA (MM)	P DEĞERİ
RR	7	6,8857 ± 0,71	***0,001***
RX	17	5,7706 ± 1,01	
XX	6	4,8167 ± 0,66	
TOPLAM	30	5,8400 ± 1,11	

ANOVA, *p<0,05



Grafik 2: Çalışma grubundaki bireylerin genotip çeşidine göre *deepbite* miktarı ortalamalarını gösteren grafik

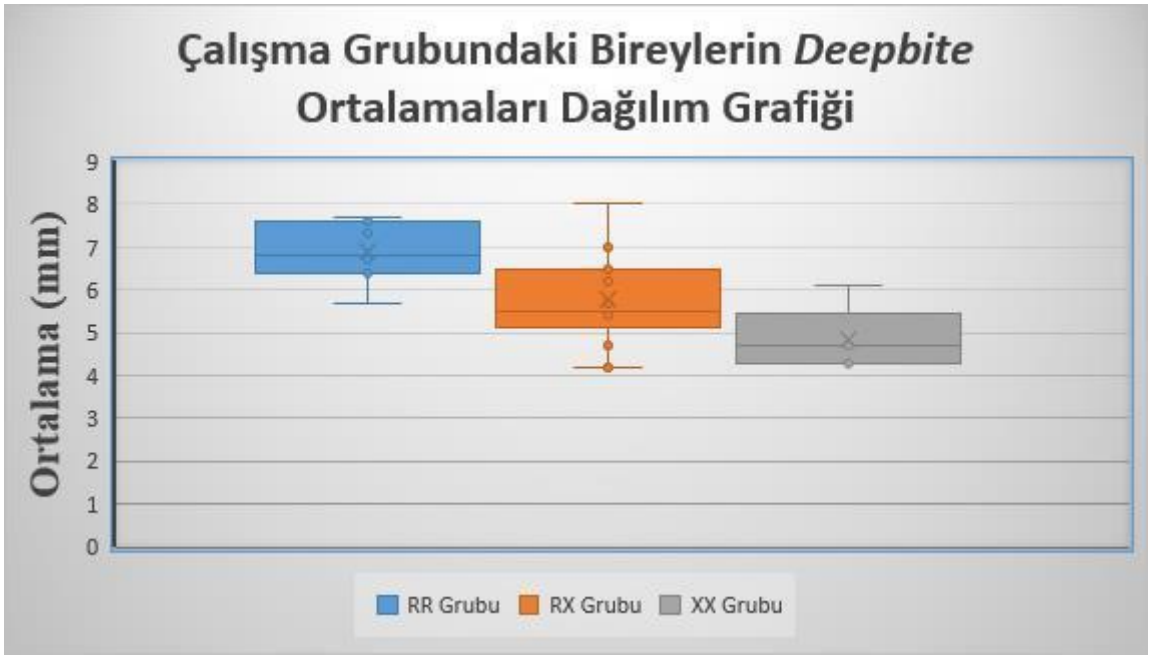
Çalışma grubunun genotipleri arasındaki anlamlı farklılığın hangi genotipler arasında olduğunu belirlemek için ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. Hem RR ile RX genotipine sahip bireylerin ortalama *deepbite* değerlerinin ikili olarak karşılaştırılması sonucunda, hem de RR ile XX genotipine sahip bireylerin ortalama *deepbite* değerlerinin ikili olarak karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak

anlamlı bir fark bulunmuştur (sırasıyla p=0,027 ve p=0,001). Ancak, RX ve XX genotipine sahip bireyler ortalama *deepbite* değerleri açısından kendi arasında karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p=0,083) (Tablo 10). Çalışma grubundaki bireylerin deepbite ortalamaları dağılımı Grafik 3'te gösterilmiştir (Grafik 3).

Tablo 10: Çalışma grubundaki bireylerin ortalama *deepbite* değerinin genotip çeşidine göre ikili olarak karşılaştırılması

Çalışma grubunun ortalama *deepbite* değerinin genotip çeşidine göre ikili olarak karşılaştırılması	**p değeri[a]**
RR-RX	0,027
RR-XX	0,001
RX-XX	0,083

Tukey testi, *p<0,05



Grafik 3: Çalışma grubundaki bireylerin genotip gruplarının *deepbite* ortalamaları dağılımını gösteren grafik

7. TARTIŞMA

7.1 Amacın Tartışılması

Gelişim dönemindeki çocuklarda görülen iskeletsel, dental ve yumuşak doku ile ilgili sapmalar maloklüzyon oluşmasına sebep olmaktadır. Maloklüzyona sebep olacak durumu erken dönemde teşhis edebilmek koruyucu ve önleyici tedavileri ideal şekilde planlamayı sağlar. Bu durum etkili tedavi sonuçları elde ederek iyi bir halk sağlığı planlamasına yardımcı olur (Rapeepattana ve ark., 2019).

Ortodontide kas kuvvetlerinin yüz morfolojisi ve maloklüzyon tipi üzerinde etkili olduğu uzun yıllardır bilinmektedir (T. M. Graber, 1985). Yapılan birçok araştırma kasların yüz kemikleri üzerinde etkili olduğuna işaret etmiştir (Johnson ve ark., 2008).

Kas aktiviteleri, kemikler üzerinde mekanik etkiye dönüşür ve iskelet yapısı üzerinde modifikasyonlar oluşturur. Bu sebeple kas kompozisyonu ve kas aktivitelerini etkileyen genetik varyasyonlar iskelet dokudaki yapılanmayı değiştirebilir (Klingenberg ve ark., 2004).

Genotip-fenotip korelasyon çalışmaları önleyici yaklaşımlara ve daha iyi klinik sonuçlara katkı sağlar. Ortodonti biliminde sert ve yumuşak dokuların bir denge içinde olması istenmektedir. Bu denge kraniyofasial bölgede simetrik büyüme ve uygun oklüzyonu oluşturmak üzere dişlerin dental ark üzerinde düzgün şekilde sıralanmasını sağlar. Mandibular düzlem açısının, maksiller genişliğin, alt ön yüz yüksekliği ve maksillanın ön-arka pozisyonunun tespit edilmesi hasta için uygun bir tedavi planının belirlenmesinde ayrılmaz parçalardır. Bu yapıların şekillenmesinde rol oynayan genetik belirleyiciler hakkında edinilen herhangi bir bilgi kraniyofasiyal büyüme ve gelişimin anlaşılmasına büyük katkı sağlayacaktır (Moreno Uribe ve Miller, 2015).

Maloklüzyon gelişiminde kasların büyük çapta etkili olduğu bilinse de son yıllarda yapılan çalışmalar yüz bölgesindeki kasları etkileyen genetik varyantlar ile maloklüzyon arasındaki ilişkiyi anlamaya yöneliktir. Maloklüzyon gelişimi ile

ACTN3 gen polimorfizmi arasında da bir ilişki bulunduğu tespit edilmiştir (Zebrick ve ark., 2014).

Bu çalışmanın amacı, *deepbite* oluşumu ile kas sistemini etkileyen *ACTN3* gen polimorfizmi arasında bir bağlantı olup olmadığını incelemektir. *ACTN3* geni ile *deepbite* arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak niceleştirilmesi ile bu maloklüzyona genetik yatkınlığı olan bireylerin tedavi öncesi tespit edilebilirliği mümkün olacaktır. Bu sayede *deepbite* oluşumuna genetik yatkınlığı olan bireylere özgü, seçilen tedavi yöntemlerinin yanı sıra tedavi sonrası uygulanacak olan pekiştirme tedavilerinin yöntemi ve süresi de ideal planlanabilir. Böylece tedavi başarısı artarken, tedavi sonrası nüks oranları, tekrarlayan tedavi ihtiyaçları ve maliyetleri azaltılabilir. Ayrıca bu sayede anomalilerin gen ilişkilerinin daha da detaylandırılarak çalışılması sonucunda genetik panel için gen bölgelerinin sayısının arttırılması söz konusu olabilecektir.

Yaygın saçma mutasyonlardan biri olan *ACTN3* 577XX genotipi çoğunlukla genel popülasyonu elit sporcularla karşılaştırmak için çalışılmıştır (Alfred ve ark., 2011). Elit atletlerde alfa-aktinin-3 proteininin varlığı sprint (kısa mesafe koşusu) ve ağırlık kaldırma gibi spor kategorileri için avantajlı bulunmuştur. Alfa-aktinin-3 protein eksikliğinin insan dayanıklılık aktivitelerini (maraton koşuları vb.) geliştirdiği gösterilmektedir (Ahmetov ve ark., 2011).

Ancak fare modelleri üzerinde yapılan bir çalışmada, alfa-aktinin-3 ile glikojen fosforilazın birlikte bulunduğu ve egzersiz sırasında karbonhidratların oksidasyonunun arttığı açıkça gösterilmiştir. Nakavt olan farelerde tip II kas liflerindeki azalmış serbest glikoz ve tip I kas liflerine benzer şekilde glikolitik mekanizmadan oksidatif mekanizmaya doğru kayma izlenmiştir (Berman ve North, 2010). İnsan kasları üzerinde yapılan araştırmalara göre de *ACTN3* genotiplerinin kraniyal kasları etkileme olasılığı göz ardı edilemez.

Çalışmadaki amacımız; *deepbite* oluşumuna genetik yatkınlığı olan bireylerin tedavi öncesi tespit edilebilmesidir. Bu sayede *deepbite* oluşumuna genetik yatkınlığı olan bireylere özgü, seçilen tedavi yöntemlerinin yanı sıra tedavi sonrası uygulanacak olan pekiştirme tedavilerinin yöntemi ve süresi de ideal olarak planlanabilir. Böylece

tedavi başarısı artarken, tedavi sonrası nüks oranları, tekrarlayan tedavi ihtiyaçları ve maliyetleri azaltılabilir.

7.2 Bireyler ve Yöntemin Tartışılması

Bu çalışmada gerçekleştirilen genetik analiz, hastanın tükürük örneğinden elde edilen DNA kullanılarak yapılmıştır. Tükürük, birçok genetik çalışma için mükemmel bir DNA kaynağıdır. Araştırmalar, tükürük DNA'sının miktar ve saflık açısından kandan elde edilen DNA'ya eşdeğer olduğunu göstermiştir (Rylander-Rudqvist ve ark.,2006; Turner ve ark., 1994). Uygun işleme yöntemleri kullanıldığında tükürük DNA'sının stabilite ve arşivlenebilirlik açısından başarılı olduğu tespit edilmiştir (Quinque ve ark., 2006). Tükürük, ağızda bulunan tükürük bezlerinin salgısı, burun ve bronş salgılarını içerebilir. Aynı zamanda tükürük içinde bir miktar gözyaşı, ağızdaki mikro yaralanmalardan kaynaklanan kan, diş eti oluğundan gelen serum eksüdaları, yiyecekler ve hücresel kalıntılar da bulunmaktadır. Tükürükteki DNA, ağız içine dökülen mukoza epiteli ve beyaz kan hücrelerinden kaynaklanır. DNA içeren hücreler toplanır ve DNA daha sonra çeşitli yöntemlerle çıkarılır. Tükürük toplama basit bir işlemdir.

Kuru ve ıslak prosedür olmak üzere 2 tip non-invaziv tükürükten DNA örneği toplama yöntemi bulunmaktadır. Kuru prosedür donörün ağzına sitoloji fırçası, sürüntü çubukları veya dokunun diş eti ve yanak yüzeylerinden kazındığı bir alet yerleştirilmesi ile uygulanır. Bu yöntemde diş yüzeyi ve diğer yüzeylerdeki bakteriler ile kontamine olan bukkal hücrelerin toplanma olasılığı yüksektir. Islak prosedür, antiseptik gargaranın bir dakika boyunca ağızda çalkalanmasının ardından, bir toplama kabına tükürmeyi içerir. Bu prosedür için genellikle yüksek oranda alkol içeriğine sahip ağız gargaraları kullanılır. Tükürük içine salınan yüksek miktardaki bakteri içeriğini dişlerden ve diğer ağız yüzeylerinden uzaklaştırmak için tasarlanan yüksek alkol içerikli ağız gargaraları, donör için acı tadı ve ağzı yakması açısından rahatsız edici olabilir. Hem kuru hem de ıslak yöntemler numunede bakteri üremesini engellemez ve DNA'yı aktif olarak stabilize etmez. Bu yöntemler ayrıca bir nesnenin ağız içine girmesini içerdiğinden, damar yolu açmaya kıyasla daha az invaziv olmakla birlikte, "*invaziv olmayan*" tanımını tamamen karşılamaz. Bütün bunlar göz önüne alındığında, DNA örneği elde etmek amacıyla çalışmamızda tükürük

numunesi toplama işlemi yapılmıştır. Prosedür invaziv değildir, uygulaması basit ve kolaydır, elde edilen DNA çok uzun bir süre stabil kalabilmektedir.

Hastalığa neden olan genleri bulmak için kullanılan birkaç farklı yöntem vardır. Bağlantı analizi, ilişkilendirme çalışmaları, kardeş çifti analizi bu yöntemlere örnek olarak verilebilir. Ancak bu yöntemlerin hepsi geniş hasta grubu örneklerinde güvenilirdir ve genellikle spesifik patolojik mutasyonu değil, sadece ilgili geni tanımlayabilir. Yaptığımız çalışma gibi küçük ölçekli çalışmalarda, olası sorumlu gen bilindiğinde spesifik mutasyonlar hakkında bilgi almak için genomik dizilimi analiz etme yöntemi en iyi yöntemdir. Bir duruma sebep olan mutasyonla ilgili genomik veri eksikliği varsa, hangi mutasyon sonucu hangi farklı fenotipik özelliğin ortaya çıktığını anlayabilmek imkansız olacaktır.

7.3 Sonuçların Tartışılması

Kas kuvveti etkisi ile yüz morfolojisinin ortodontik açıdan etkilendiği uzun yıllardır bilinmektedir. Kasların yüz morfolojisini nasıl etkilediği birkaç mekanizma ile açıklanmıştır. Örneğin; kaslar, kemik apozisyon bölgelerine mekanik kuvvet uygulayarak iskelet yapısında morfolojik değişikliklere yol açabilir. Bu sebeple kas dokusunu etkileyen genetik varyasyonlar iskelet morfolojisini ve maloklüzyon gelişimini etkileyebilir (Thomas M Graber, 1963).

Çalışmamızda *ACTN3* gen polimorfizminin *deepbite* üzerindeki etkisi incelenmek istenmiştir, çünkü birbirini tekrar eden çalışmalar genetik epidemiyolojik araştırmaların hayati bir parçasıdır. Literatürde *ACTN3* rs1815739 polimorfizmi ile *deepbite* ilişkisini inceleyen çalışmalar oldukça sınırlıdır.

Mevcut çalışma ile *deepbite* ve *ACTN3* rs1815739 polimorfizmi arasındaki bağlantı incelenmiştir. Kontrol grubu ile çalışma grubu arasında genotip ve allel frekansı dağılımı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışma grubundaki bireyler genotip dağılımına göre RR, RX, XX şeklinde gruplanıp, *deepbite* miktarları ölçülmüştür. Oluşturulan 3 grubun ortalama *deepbite* miktarları arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Ortalama *deepbite* miktarlarının gruplar arası farklılık göstermesi sebebi ile istatistiksel olarak ikili karşılaştırmalar yapılmıştır.

İkili karşılaştırmaların sonucunda RR grubunun ortalama *deepbite* değeri, hem RX grubu hem XX grubunun ortalama *deepbite* değerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazladır. RX ile XX gruplarının ortalama *deepbite* değerleri istatistiki açıdan birbiri ile karşılaştırıldığında ise aralarında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu verilerin ışığında, *deepbite* ortaya çıktığı takdirde, *ACTN3* rs1815739 RR genotipine sahip olan bireylerde *deepbite* miktarının daha şiddetli olabileceği düşünülebilir.

ACTN3 rs1815739 polimorfizminin maloklüzyon fenotipleri ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada, 49 ortodonti hastası vertikal ve sagital yön anomalisine göre gruplara ayrılmış ve bukkal sürüntü örneği alınmıştır. Genotipleme ve maloklüzyon tipleri arasındaki bağlantı incelendiğinde, RR genotipinin prognatik maxilla, artmış maksiller keser açısı ve düşük yüz açısı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Izaddin Alalim ve ark., 2022). Mevcut çalışmada, RR genotipine sahip bireylerde *deepbite*'ındaha şiddetli olabileceği gösterildiği ve genellikle *deepbite*'a sahip bireyler düşük yüz yüksekliğine sahip bireyler oldukları için, iki çalışmanın sonuçları birbirini destekler niteliktedir.

ACTN3 geni ile ilgili yapılmış olan bir başka çalışmada, 61'i bruksizm öyküsüne sahip olan ve 90'ı bruksizm öyküsüne sahip olmayan 7-12 yaş aralığındaki toplam 151 çocuktan tükürük örneği alınmış ve *ACTN3* rs1815739, rs678397, rs1671064 polimorfizmleri ile bruksizm ilişkisi incelenmiştir. Araştırma sonucunda *ACTN3* rs1815739 polimorfizmindeki XX genotipine sahip olan çocuklarda bruksizmin daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. *ACTN3* rs1815739 polimorfizminde XX genotipine sahip olan bireylerde, tip II kas liflerinin sayısı aynı kalmak kaydı ile tip II kas liflerinin çapında kısalma bulunmuş ve bu durumun bruksizm için bir risk faktörü olabileceğini düşünülmüştür (Calvano Küchler, 2020). Bruksizm dişlerin aşınmasına sebep olarak *deepbite*'ın ortaya çıkmasındaki artırıcı bir risk faktörlerinden biridir. Bizim çalışmamızda ise bireylerin %20,0'sinin XX genotipinde olduğu tespit edilmiştir. Çalışma sonuçlarının farklılık göstermesi, bruksizm ile ilgili bazı bulguların (ağrı vs.) sübjektif olması ve çocuklardan doğru anamnez almanın zor olmasından kaynaklı olabilir. Çalışmamızda *ACTN3* rs1815739'u kullanılmasının sebebi bu polimorfizm ile ilgili literatürde daha çok biyoenformatik bilgiye rastlanmasıdır.

Bruksizm, *ACTN3* geni ve masseter kas kompozisyonu ilişkisini inceleyen başka bir çalışmada ise, 54 ortognatik cerrahi hastasından masseter kas biyopsisi ve tükürük örneği alınmıştır. Bruksizm hastalarında, bruksizmi olmayan hastalara kıyasla *ACTN3* rs1815739 (R577X), rs1671064 (Q523R) ve rs678397 (intronic variant) polimofizmleri anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Diğer çalışmalarda olduğu gibi bu çalışmada da bruksizmi olduğunu bildiren bireylerin masseter kasındatip II kas liflerinin yoğunluğu fazla bulunmuştur (Nicot ve ark., 2021). *ACTN3* rs1815739 polimofizmindeki XX genotipine sahip hastalarda tip II kas liflerinin daha yoğun olması, *ACTN3* geni ile ilgili farklı polimorfizmlerin kas kompozisyonunu multifaktöriyel olarak etkileyebileceğini düşündürtmüştür.

ACTN3 rs1815739 polimofizminin kas lif tipi üzerinde etkili olduğunu gösteren başka bir çalışmada ise 90 sağlıklı bireyden alınan kan örnekleri ile vastus lateralis kasından alınan biyopsiler karşılaştırılmış ve *ACTN3* rs1815739 polimorfizminde RRgenotipine sahip bireylerde tip II kas liflerinin sayısı diğer genotiplere kıyasla daha yüksek bulunmuştur (Vincent ve ark., 2007).

Masseter kas lifi kompozisyonunun, farklı yüz morfolojilerine etkisini inceleyen bir diğer çalışmada 44 ortognatik cerrahi hastasından, cerrahi esnasında masseter kas biyopsisi alınmıştır. Biyopsilerin incelenmesi sonucunda, bireyler dikey yöndeki kapanış bozukluğuna göre gruplandığında *openbite*'a sahip bireylerde tip I kas lifleri daha yoğunken, *deepbite*'a sahip bireylerde tip II kas lifleri daha yoğun gözlenmiştir (Rowlerson ve ark., 2005). *Deepbite* veya *openbite*'ın ortaya çıkışı multifaktöriyel olsa da *ACTN3* geni kas lifleri kompozisyonunu etkilediğinden bu çalışmalardaki sonuçlar bizim çalışma sonuçlarımıza paralel veriler içermektedir.

ACTN3 rs1815739 polimorfizminin iskeletsel Sınıf II maloklüzyon ve *deepbite* ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada 60 ortognatik cerrahi hastası; 18'i Sınıf II *openbite*, 7'si Class III *openbite*, 13'ü Sınıf II *deepbite*, 6 Sınıf III *deepbite*; 12 Sınıf II normal kapanış ve 4 Sınıf III normal kapanış olmak üzere 6 gruba ayrılmıştır. Aynı çalışmada kontrol grubu olarak 31 kişiden oluşan Sınıf I kapanışlı maloklüzyonu bulunmayan bireyler kullanılmıştır. Çalışmaya katılan tüm bireylerden tükürük örneği alınmıştır. Ortognatik cerrahi hastalarından ise cerrahi sırasında masseter kas biyopsisi alınmıştır. Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında allel frekans dağılımı

bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Araştırmayı derinleştirmek amacıyla çalışma grubu içindeki 6 alt grup ile kontrol grubu kendi içinde ayrıca karşılaştırılmıştır. Sınıf II maloklüzyona sahip bireyler kontrol grubu ile karşılaştırıldığı zaman, Sınıf II maloklüzyonlu bireylerde *ACTN3* rs1815739 polimofizmindeki XX genotipi kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. İskeletsel Sınıf II maloklüzyona sahip bireylerde XX genotipinin daha sık görülmesi mandibulanın daha az gelişmesine sebep olabilir. Sınıf III maloklüzyonlu bireyler ile kontrol grubu arasında ise *ACTN3* polimorfizmi bakımından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. *Deepbite*'a sahip bireylerde ise *ACTN3* rs1815793 polimorfizmindeki XX genotipine kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha az rastlanılmıştır. Masseter kas biyopsileri incelendiğinde ise *ACTN3* polimorfizmindeki XX genotipine sahip bireylerd tip II kas liflerinin boyu daha kısa ve tip I kas liflerinin yoğunluğu daha fazla bulunmuştur. *ACTN3* rs1815739 polimofizmindeki RR genotipine sahip bireylerde ise tip II kas lifi sayısı aynı olmasına rağmen tip II kas liflerinin çalışmaya katılan diğer bireylere kıyasla daha yoğun olduğu görülmüştür. Bu durumun sonuç olarak *deepbite*'a yatkınlık oluşturabileceği bildirilmiştir ve bu bulgu çalışmamızı destekler niteliktedir (Berman ve North, 2010; Zebrick ve ark., 2014).

Sagital ve vertikal kraniyofasiyal iskeletsel paternlerin *ACTN3* ve *MYO1H* genleri ile ilişkisini inceleyen bir çalışmaya, ortodontik tedavi ve ortognatik cerrahi ile tedavi edilmiş olan 646 katılımcı dahil edilmiş ve katılımcıların bukkal mukozasından epitelyal doku örneği alınmıştır. Katılımcılar, tedavi öncesi lateral sefalometrik röntgenlerinden hesaplanan sagital ve vertikal yön ölçümlerine göregruplandırılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre Sınıf II iskeletsel maloklüzyonu olan bireylerde, Sınıf I iskeletsel maloklüzyonu olan bireylere kıyasla *ACTN3* rs1815739 polimorfizmindeki XX genotipine daha sık rastlanmıştır. Dolikofasiyal yüz tipine sahip ortognatik cerrahi ile tedavi olmuş bireylerde ise yine *ACTN3* rs1815739 polimofizmindeki XX genotipine rastlanma sıklığının daha fazla olduğu ve alfa- aktinin-3 eksikliğinden dolayı kas fonksiyonlarının etkilendiği bildirilmiştir. RR genotipine sahip bireylerde ise alfa-aktinin-3 ekspresyonu ve dolayısıyla brakifasiyal yüz tipinin ortaya çıkma olasılığı daha fazladır (Cunha ve ark., 2019).

Çalışmamızda da *deepbite'a* sahip olan bireylerin tümü braksifasiyal yüz tipine sahiptir ve RR genotipine sahip olan bireylerde *deepbite* miktarı daha fazladır.

ACTN3 rs1815739 polimorfizminde XX genotipi taşıyan nakavt fareler üzerinde yapılan bir deney çalışmasına göre, nakavt farelerde alfa-aktinin-3 eksikliği gözlenmiş ve bu farkı telafi edebilmek amacı ile alfa-aktinin-2 ekspresyonunun arttığı bulunmuştur. Bu telafi mekanizmasına rağmen nakavt farelerde, vahşi tip farelere kıyasla kavrama gücünün düştüğü ancak dayanıklılık koşusundaki performanslarına bakıldığında ise yorulma dirençlerinin arttığı bildirilmiştir ve *ACTN3* genindeki rs1815739 polimorfizminin kas fonksiyonunu ve performansını etkilediği sonucuna varılmıştır. (Lee ve ark., 2016)

Biz de yaptığımız çalışmada, *ACTN3* rs1815739 polimorfizmlerinin *deepbite* şiddetini etkiyebileceği sonucuna vardık ve XX genotipine sahip bireylerdeki ortalama *deepbite* miktarının daha düşük olduğunu tespit ettik.

ACTN3 geni, sıklıkla spor genetiği üzerine yapılan çalışmalarda kullanılmıştır. Genetik açısından ırksal özelliklerin önemli bir ölçüt olduğu dikkate alınarak literatür taraması yapıldığında, Türk sporcularda *ACTN3* geni rs1815739 polimorfizminin genotipik ve allelik dağılımını değerlendiren toplam 131 sporcu ve 89 sedanter bireyin dahil edildiği bir çalışmada, *ACTN3* geni rs1815739 RR genotipinin sprinterler ve mesafe atletlerinde daha yaygın olduğunu bulunmuştur (Dogan ve ark., 2022). Spor genetiği üzerine yapılmış olan başka çalışmalarda ise RR genotipine sahip olan sporcuların XX genotipine sahip olanlara kıyasla daha fazla kas boyutu ve gücüne sahip olduğu gösterilmiştir (Broos ve ark., 2015; Kikuchi ve Nakazato, 2015). Bizim çalışmamızda da RR genotipine sahip olan bireylerde daha şiddetli *deepbite* tespit edilmesi, spor genetiği üzerine yapılmış bu çalışmaları destekler nitelikte olabilir.

Kaslar üzerinde etkili olan genler, dikey yöndeki maloklüzyonların ortaya çıkması ve maloklüzyon şiddeti üzerinde etkili bir faktör olabilir. Yaptığımız çalışmada varılan sonuçlar literatürdeki benzer çalışma sonuçları ile paralellik göstermektedir.

Ülkemizde ırksal, çevresel ve genetik faktörlerin maloklüzyonlar ile ilişkisini inceleyen çalışmalara daha fazla ihtiyaç vardır.

8. SONUÇLAR

- Kontrol grubu ile çalışma grubu arasında genotip dağılımı ve allel frekans dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

- Çalışma grubundaki ACTN3 rs 1815739 polimorfizmi RR, RX, XX genotipine sahip bireylerin ortalama *deepbite* miktarı istatistiksel olarak karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

- Çalışma grubundaki ACTN3 rs 1815739 polimorfizmi RR ve RX genotipine sahip bireyler kendi aralarında ortalama *deepbite* miktarı açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir sonuç bulunmuştur.

- Çalışma grubundaki ACTN3 rs 1815739 polimorfizmi RR ve XX genotipine sahip bireyler kendi aralarında ortalama *deepbite* miktarı açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir sonuç bulunmuştur.

- Çalışma grubundaki ACTN3 rs 1815739 polimorfizmi RX ve XX genotipine sahip bireyler kendi aralarında ortalama *deepbite* miktarı açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir sonuç bulunmamıştır.

9. KAYNAKLAR

Abdullah Ekmekci, Ece Konac, Onen, HI. Gen polimorfizmi ve kansere yatkınlık. Marmara Medical Journal.2008;21;282-95.

Ahlgren, J, Sonesson, B, Blitz, M. An electromyographic analysis of the temporalis function of normal occlusion. Am J Orthod.1985;87:230-9.

Ahmetov, II, Druzhevskaya, AM, Lyubaeva, EV, Popov, DV, Vinogradova, OL, Williams, AG. The dependence of preferred competitive racing distance on muscle fibre type composition and ACTN3 genotype in speed skaters. Exp Physiol.2011;96:1302-10.

Alfred, T, Ben-Shlomo, Y, Cooper, R, Hardy, R, Cooper, C, Deary, IJ, ACTN3 genotype, athletic status, and life course physical capability: meta-analysis of the published literature and findings from nine studies. Hum Mutat.2011;32:1008- 18.

Amorim, CE, Acuna-Alonzo, V, Salzano, FM, Bortolini, MC, Hunemeier, T. Differing evolutionary histories of the ACTN3*R577X polymorphism among the major human geographic groups. PLoS One.2015;10:e0115449.

Angle, EH. The Angle system of regulation and retention of the teeth and treatment of fractures of the maxillae. 5th ed. Philadelphia: S. S. White; 1897.

Angle, EH. Classification of malocclusion. Dental Cosmos.1899;41:248-64.

Arvystas, MG. Treatment of severe mandibular retrusion in class II, division 2 malocclusion. Am J Orthod.1979;76:149-64.

Arvystas, MG. Nonextraction treatment of severe Class II, Division 2 malocclusions. Part 1. Am J Orthod Dentofacial Orthop.1990;97:510-21.

Attia, J, Ioannidis, JP, Thakkinstian, A, McEvoy, M, Scott, RJ, Minelli, C, How to use an article about genetic association: A: Background concepts. 2009;301:74-81.

Baccetti, T, Franchi, L, Giuntini, V, Masucci, C, Vangelisti, A, Defraia, E. Early vs late orthodontic treatment of deepbite: a prospective clinical trial in growing subjects. Am J Orthod Dentofacial Orthop.2012;142:75-82.

Battaloğlu, E, Başak AN, Kompleks Hastalık Genetiği: Güncel Kavramlar ve Nörolojik Hastalıkların Tanısında Kullanılan Genomik Yöntemler. Klinik Gelişim Dergisi, 23, 128-33 2010.

Beckmann, SH, Kuitert, RB, Prahl-Andersen, B, Segner, D, The, RP, Tuinzing, DB. Alveolar and skeletal dimensions associated with overbite. Am J Orthod Dentofacial Orthop.1998;113:443-52.

Berman, Y, North, KN. A gene for speed: the emerging role of alpha-actinin-3 in muscle metabolism. Physiology (Bethesda).2010;25:250-9.

Bjork, A, Skieller, V. Normal and abnormal growth of the mandible. A synthesis of longitudinal cephalometric implant studies over a period of 25 years. Eur J Orthod.1983;5:1-46.

Bolton, WA. Disharmony In Tooth Size And Its Relation To The Analysis And Treatment Of Malocclusion. Angle Orthod.1958;28:113-30.

Broadbent, BH. A new X-ray technic and its application to orthodontia. Angle Orthod.1931;1:45-66.

Brooker, RJ. Genetics: Analysis and Principles. 6th ed. Massachusetts: McGraw- Hill; 2017.

Broos, S, Van Leemputte, M, Deldicque, L, Thomis, MA. History-dependent force, angular velocity and muscular endurance in ACTN3 genotypes. Eur J Appl Physiol.2015;115:1637-43.

Cakan, DG, Ulkur, F, Taner, TU. The genetic basis of facial skeletal characteristics and its relation with orthodontics. Eur J Dent.2012;6:340-5.

Corella, D, Ordovas, JM. Basic Concepts in Molecular Biology Related to Genetics and Epigenetics. Rev Esp Cardiol (Engl Ed).2017;70:744-53.

Cunha, A, Nelson-Filho, P, Maranon-Vasquez, GA, Ramos, AGC, Dantas, B, Sebastiani, AM, Genetic variants in ACTN3 and MYO1H are associated withsagittal and vertical craniofacial skeletal patterns. Arch Oral Biol.2019;97:85-90.

Delabarre, CF. Dissertation sur l'histoire des dents, etc.; 1806

Dermaut, LR, Vanden Bulcke, MM. Evaluation of intrusive mechanics of the type "segmented arch" on a macerated human skull using the laser reflection technique and holographic interferometry. Am J Orthod.1986;89:251-63.

Devrim, AK, Kaya, N. Genetik polimorfizm ve mikrosatelitler. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi.2004;10:215-20.

Dogan, M, Tacal Aslan, B, Ulucan, K. Comparison of potential biomarker, ACTN3 rs1815739 polymorphism, for athletic performance of Turkish athletes. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).2022;68:54-9.

Drury, TF, Winn, DM, Snowden, CB, Kingman, A, Kleinman, DV, Lewis, B. An overview of the oral health component of the 1988-1991 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III-Phase 1). J Dent Res.1996;75 Spec No:620-30.

Dündar, M. Tıbbi genetik ve klinik uygulamalar: MGRUP Matbaacılık Kayseri;2016

Erverdi, N. Çağdaş ortodonti. 1. basım İstanbul Quintessence Yayıncılık; 2017.

Eynon, N, Banting, LK, Ruiz, JR, Cieszczyk, P, Dyatlov, DA, Maciejewska-Karlowska, A, ACTN3 R577X polymorphism and team-sport performance: a study involving three European cohorts. J Sci Med Sport.2014;17:102-6.

Feero, WG, Guttmacher, AE, Collins, FS. Genomic medicine-an updated primer. N Engl J Med.2010;362:2001-11.

Fishelson, M, Geiger, D. Exact genetic linkage computations for general pedigrees. Bioinformatics.2002;18 Suppl 1:S189-98.

Foss, ML, Keteyian, SJ. Fox's Physiological Basis for Exercise and Sport. 6th ed. Boston: McGraw-Hill; 1998.

Foster, TD. A Textbook of Orthodontics. 3rd ed. Texas: Wiley-Blackwell; 1991.

Ghafari, JG, Macari, AT, Haddad, RV. Deep bite: Treatment options and challenges. Seminars in Orthodontics.2013;19:253-66.

Giray, B. Sosyo-ekonomik faktörlerin Angle sınıflamasına göre anomalilerle ilişkileri. Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Doktora Tezi, 1977, Ankara.

Graber, TM. The "three M's": Muscles, malformation, and malocclusion. American Journal of Orthodontics.1963;49:418-50.

Graber, TM. Orthodontic therapy an exercise in decision making. Trans Eur Orthod Soc.1972;215-30.

Graber, TM. Orthodontics in the mid-1980s. Quintessence Int.1985;16:73-80.

Graber, TM, Rakosi, T, Petrovic, AG. Dentofacial Orthopedics with Functional Applications. 2nd ed. Maryland Heights: Elsevier; 1997.

Griffiths, AJFM, Jeffrey, H, Suzuki, DT. An Introduction to Genetic Analysis. 7th ed. New York: WH Freeman; 2000.

Gunel, T, Gumusoglu, E, Hosseini, MK, Yilmazyildirim, E, Dolekcap, I, Aydinli, K. Effect of angiotensin I-converting enzyme and alpha-actinin-3 gene polymorphisms on sport performance. Mol Med Rep.2014;9:1422-6.

Günay, M. Egzersiz Fizyolojisi. 1. basım. Ankara: Bağırgan; 1998.

Guyton AC, Hall JE. Textbook of Physiology Çeviren Çavuşoğlu H. Tıbbi Fizyoloji. 9. basım, Nobel Tıp Ltd. Şti., İstanbul İstanbul; 1996.

Hansen, TV, Simonsen, MK, Nielsen, FC, Hundrup, YA. Collection of blood, saliva, and buccal cell samples in a pilot study on the Danish nurse cohort: comparison of the response rate and quality of genomic DNA. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.2007;16:2072-6.

Hartl, DL, Jones, EW. Genetics: analysis of genes and genomes. 7th Ed. Boston: Jones & Bartlett Learning; 2009.

Hartsfield, JK, Jr., Jacob, GJ, Morford, LA. Heredity, Genetics and Orthodontics - How Much Has This Research Really Helped? Semin Orthod.2017;23:336-47.

Hartsfield Jr, JK, Bixler, D. Clinical genetics for the dental practitioner. McDonald and Avery Dentistry for the Child and Adolescent-E-Book.2010;64.

Herness, LE, Rule, JT, Williams, BH. A longitudinal cephalometric study of incisor overbite from ages five to eleven. Angle Orthod.1973;43:279-88.

Hoffmann, C, Moreau, F, Moes, M, Luthold, C, Dieterle, M, Goretti, E, Human muscle LIM protein dimerizes along the actin cytoskeleton and cross-links actin filaments. Mol Cell Biol.2014;34:3053-65.

Hotz, R. Orthodontia in Everyday Practice. 1st Ed. Philadelphia: Lippincott; 1961.

Hotz, R. The responsibility and liability of the dentist in orthodontics. SSO Schweiz Monatsschr Zahnheilkd.1974;84:497-516.

Huh, A, Horton, MJ, Cuenco, KT, Raoul, G, Rowlerson, AM, Ferri, J, Epigenetic influence of KAT6B and HDAC4 in the development of skeletal malocclusion. Am J Orthod Dentofacial Orthop.2013;144:568-76.

Innis, MA, Gelfand, DH, Sninsky, JJ, White, TJ. PCR protocols: a guide to methods and applications. San Diego: Academic press; 2012.

Isaacson, JR, Speidel, TM, Worms, FW. Extreme variation in vertical facial growth and associated variation in skeletal and dental relations. Angle Orthod.1971;41:219-29.

Ivarsson, N, Westerblad, H. alpha-Actinin-3: why gene loss is an evolutionary gain. PLoS Genet.2015;11:e1004908.

Izaddin Alalim, HN, Eken, BF, Ulucan, K, Ozdemir, F. The Association of ACTN3 Rs1815739 Polymorphism with Various Malocclusion Phenotype. Turk J Orthod.2022;35:127-32.

Jarabak, JR, Fizzell, JA. Technique and Treatment with Light-wire Edgewise Appliances. 2nd ed. St Louis: Elsevier; 1972.

Johnson, L, Genco, RJ, Damsky, C, Haden, NK, Hart, S, Hart, TC, Genetics and its implications for clinical dental practice and education: report of panel 3 of the Macy study. J Dent Educ.2008;72:86-94.

Kelly, JE, Harvey, CR. An assessment of the occlusion of the teeth of youths 12-17 years. Vital Health Stat 11.1977;1-65.

Kikuchi, N, Nakazato, K. Effective utilization of genetic information for athletes and coaches: focus on ACTN3 R577X polymorphism. J Exerc Nutrition Biochem.2015;19:157-64.

Kim, H, Song, KH, Kim, CH. The ACTN3 R577X variant in sprint and strength performance. J Exerc Nutrition Biochem.2014;18:347-53.

Klingenberg, CP, Leamy, LJ, Cheverud, JM. Integration and modularity of quantitative trait locus effects on geometric shape in the mouse mandible. Genetics.2004;166:1909-21.

Kloeppel, W. Close-bite occlusion in twins. Fortschr Kieferorthop.1953;14:130-5.

Korkhaus, G. Investigations into the inheritance of orthodontic malformations. International Journal of Orthodontia, Oral Surgery and Radiography.1931;17:251-61.

Lapatki, BG, Klatt, A, Schulte-Monting, J, Stein, S, Jonas, IE. A retrospective cephalometric study for the quantitative assessment of relapse factors in cover-bite treatment. J Orofac Orthop.2004;65:475-88.

Lee, FX, Houweling, PJ, North, KN, Quinlan, KG. How does alpha-actinin-3 deficiency alter muscle function? Mechanistic insights into ACTN3, the 'gene for speed'. Biochim Biophys Acta.2016;1863:686-93.

Lewis, P. Correction of deep anterior overbite. A report of three cases. Am J Orthod Dentofacial Orthop.1987;91:342-5.

Linnemann, A, van der Ven, PF, Vakeel, P, Albinus, B, Simonis, D, Bendas, G, The sarcomeric Z-disc component myopodin is a multiadapter protein that interacts with filamin and alpha-actinin. Eur J Cell Biol.2010;89:681-92.

Litt, RA, Nielsen, IL. Interceptive treatment of Class II, Division 2. Eur J Orthod.1984;6:213-30.

Litton, SF, Ackermann, LV, Isaacson, RJ, Shapiro, BL. A genetic study of Class 3 malocclusion. Am J Orthod.1970;58:565-77.

MacArthur, DG, North, KN. A gene for speed? The evolution and function of alpha-actinin-3. Bioessays.2004;26:786-95.

Manfredi, C, Martina, R, Grossi, GB, Giuliani, M. Heritability of 39 orthodontic cephalometric parameters on MZ, DZ twins and MN-paired singletons. Am J Orthod Dentofacial Orthop.1997;111:44-51.

Maxam, AM, Gilbert, W. A new method for sequencing DNA. Proc Natl Acad Sci U S A.1977;74:560-4.

Mayrhofer, B. Lehrbuch Zahnkrankheiten 1st ed. Jena: G. Fischer; 1922.

Melsen, B, Agerbaek, N, Markenstam, G. Intrusion of incisors in adult patients with marginal bone loss. Am J Orthod Dentofacial Orthop.1989;96:232-41.

Methenitou, S, Shein, B, Ramanathan, G, Bergersen, EO. Prevention of overbite and overjet development in the 3 to 8 year old by controlled nighttime guidance of incisal eruption: a study of 43 individuals. J Pedod.1990;14:219-30.

Mills, M, Yang, N, Weinberger, R, Vander Woude, DL, Beggs, AH, Easteal, S, Differential expression of the actin-binding proteins, alpha-actinin-2 and -3, in different species: implications for the evolution of functional redundancy. Hum Mol Genet.2001;10:1335-46.

Morel-Verdebout, C, Botteron, S, Kiliaridis, S. Dentofacial characteristics of growing patients with Duchenne muscular dystrophy: a morphological study. Eur J Orthod.2007;29:500-7.

Moreno Uribe, LM, Miller, SF. Genetics of the dentofacial variation in human malocclusion. Orthod Craniofac Res.2015;18 Suppl 1:91-9.

Moss, ML. The functional matrix hypothesis revisited. 4. The epigenetic antithesis and the resolving synthesis. Am J Orthod Dentofacial Orthop.1997;112:410-7.

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

Moyers, RE. Handbook of orthodontics. 4th ed. Chicago: Year Book Medical publishers;1988.

Mulot, C, Stucker, I, Clavel, J, Beaune, P, Loriot, MA. Collection of human genomic DNA from buccal cells for genetics studies: comparison between cytobrush, mouthwash, and treated card. J Biomed Biotechnol.2005;2005:291-6.

Naini, FB, Moss, JP. Three-dimensional assessment of the relative contribution of genetics and environment to various facial parameters with the twin method. Am J Orthod Dentofacial Orthop.2004;126:655-65.

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.

Nanda, R. Biomechanics in Clinical Orthodontics. 1st ed. Philadelphia: Saunders; 1997.

Nanda, R. Biomechanics and Esthetic Strategies in Clinical Orthodontics 1st ed. St Louis: Elsevier Saunders; 2005.

Nicot, R, Raoul, G, Vieira, AR, Ferri, J, Sciote, JJ. ACTN3 genotype influences masseter muscle characteristics and self-reported bruxism. J Oral Dis. 2021;232-44.

Nielsen, IL. Vertical malocclusions: etiology, development, diagnosis and some aspects of treatment. Angle Orthod.1991;61:247-60.

Ogata, Y. Nonextraction Class II, Division 2 treatment. American Journal of Orthodontics.1974;65.

Orysiak, J, Busko, K, Michalski, R, Mazur-Rozycka, J, Gajewski, J, Malczewska-Lenczowska, J, Relationship between ACTN3 R577X polymorphism and maximal power output in elite Polish athletes. Medicina (Kaunas).2014;50:303-8.

Papa, I, Astier, C, Kwiatek, O, Raynaud, F, Bonnal, C, Lebart, MC, Alpha actinin-CapZ, an anchoring complex for thin filaments in Z-line. J Muscle Res Cell Motil.1999;20:187-97.

Parker, JH. The Interception of the Open Bite in the Early Growth Period J Angle Orthod.1971;41.

Paul E. Griffiths, Neumann-Held, EM. The many faces of the gene. BioScience.1999;49:656-62.

Peck, S, Peck, L, Kataja, M. Class II Division 2 malocclusion: a heritable pattern of small teeth in well-developed jaws. Angle Orthod.1998;68:9-20.

Pimenta, EM, Coelho, DB, Veneroso, CE, Barros Coelho, EJ, Cruz, IR, Morandi, RF, Effect of ACTN3 gene on strength and endurance in soccer players. J Strength Cond Res.2013;27:3286-92.

Powell, W, Morgante, M, Doyle, JJ, McNicol, JW, Tingey, SV, Rafalski, AJ, Genepool variation in genus Glycine subgenus Soja revealed by polymorphic nuclear and chloroplast microsatellites. J Genetics.1996;144:793-803.

Proffit, WR. Contemporary Orthodontics. 4th ed. St Louis: Elsevier; 2007.

Quinlan, KG, Seto, JT, Turner, N, Vandebrouck, A, Floetenmeyer, M, Macarthur, DG, Alpha-actinin-3 deficiency results in reduced glycogen phosphorylase activity and altered calcium handling in skeletal muscle. Hum Mol Genet.2010;19:1335-46.

Quinque, D, Kittler, R, Kayser, M, Stoneking, M, Nasidze, I. Evaluation of saliva as a source of human DNA for population and association studies. J Anal Biochem.2006;353:272-7.

Raoul, G, Rowlerson, A, Sciote, J, Codaccioni, E, Stevens, L, Maurage, CA, Masseter myosin heavy chain composition varies with mandibular asymmetry. J Craniofac Surg.2011;22:1093-8.

Rapeepattana, S, Thearmontree, A, Suntornlohanakul, S. Etiology of Malocclusion and Dominant Orthodontic Problems in Mixed Dentition: A Cross-sectional Study in a Group of Thai Children Aged 8-9 Years. J Int Soc Prev Community Dent.2019;9:383-9.

Ringqvist, M. Isometric bite force and its relation to dimensions of the facial skeleton. Acta Odontol Scand.1973;31:35-42.

Robert Nussbaum, Roderick McInnes, Willard, H. Thompson & Thompson Genetics in Medicine. 8th ed. St Louis; Elsevier; 2015.

Roberts, RJ, Murray, K. Restriction Endonuclease. CRC Critical Reviews in Biochemistry.1976;4:123-64.

Rogers, NL, Cole, SA, Lan, HC, Crossa, A, Demerath, EW. New saliva DNA collection method compared to buccal cell collection techniques for epidemiological studies. Am J Hum Biol.2007;19:319-26.

Roth, SM, Walsh, S, Liu, D, Metter, EJ, Ferrucci, L, Hurley, BF. The ACTN3 R577X nonsense allele is under-represented in elite-level strength athletes. Eur J Hum Genet.2008;16:391-4.

Rowlerson, A, Raoul, G, Daniel, Y, Close, J, Maurage, CA, Ferri, J, Fiber- type differences in masseter muscle associated with different facial morphologies. Am J Orthod Dentofacial Orthop.2005;127:37-46.

Rylander-Rudqvist, T, Hakansson, N, Tybring, G, Wolk, A. Quality and quantity of saliva DNA obtained from the self-administrated oragene method--a pilot study on the cohort of Swedish men. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.2006;15:1742-5.

Salmikangas, P, Mykkanen, OM, Gronholm, M, Heiska, L, Kere, J, Carpen, O. Myotilin, a novel sarcomeric protein with two Ig-like domains, is encoded by a candidate gene for limb-girdle muscular dystrophy. Hum Mol Genet.1999;8:1329-36.

Sanger, F, Nicklen, S, Coulson, AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. Proc Natl Acad Sci U S A.1977;74:5463-7.

Sassouni, V. A classification of skeletal facial types. Am J Orthod.1969;55:109-23.

Schudy, F. The control of vertical overbite in clinical orthodontics. Angle Orthod.1968;38:19-39.

Schutz-Fransson, U, Bjerklin, K, Lindsten, R. Long-term follow-up of orthodontically treated deep bite patients. Eur J Orthod.2006;28:503-12.

Sciote, JJ, Raoul, G, Ferri, J, Close, J, Horton, MJ, Rowlerson, A. Masseter function and skeletal malocclusion. Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale.2013;114:79- 85.

Shroff, B. Biology of Orthodontic Tooth Movement: Current Concepts and Applications in Orthodontic Practice. 1st ed. New York: Springer; 2016.

Simons, ME, Joondeph, DR. Change in overbite: a ten-year postretention study. Am J Orthod.1973;64:349-67.

Sinclair, PM, Little, RM. Maturation of untreated normal occlusions. Am J Orthod.1983;83:114-23.

Sonnesen, L, Svensson, P. Temporomandibular disorders and psychological status in adult patients with a deep bite. The European Journal of Orthodontics.2008;30:621-9.

Sönmez, GT. Egzersiz ve spor fizyolojisi 1.basım Bolu: Birlik matbaacılık yayıncılık; 2002.

Throckmorton, GS, Finn, RA, Bell, WH. Biomechanics of differences in lower facial height. Am J Orthod.1980;77:410-20.

Townsend, G, Hughes, T, Luciano, M, Bockmann, M, Brook, A. Genetic and environmental influences on human dental variation: a critical evaluation of studies involving twins. Arch Oral Biol.2009;54 Suppl 1:S45-51.

Trouten, JC, Enlow, DH, Rabine, M, Phelps, AE, Swedlow, D. Morphologic factors in open bite and deep bite. Angle Orthod.1983;53:192-211.

Turner, CH, Forwood, MR, Otter, MW. Mechanotransduction in bone: do bone cells act as sensors of fluid flow? FASEB J.1994;8:875-8.

Ueda, HM, Ishizuka, Y, Miyamoto, K, Morimoto, N, Tanne, K. Relationship between masticatory muscle activity and vertical craniofacial morphology. Angle Orthod.1998;68:233-8.

Upadhyay, M, Nanda, R. Current Therapy in Orthodontics. 1st ed. St. Louis: Elsevier; 2010, p:186-98.

Ülgen, M. Ortodonti Anomaliler Sefalometri etiyoloji Büyüme ve Gelişim Tanı. 3.basım İstanbul: Yeditepe Üniversitesi Yayınları;2000.

Van Wieren-de Wijer, DB, Maitland-van der Zee, AH, de Boer, A, Belitser, SV, Kroon, AA, de Leeuw, PW, Determinants of DNA yield and purity collected with buccal cell samples. Eur J Epidemiol.2009;24:677-82.

Viazis, AD. Cephalometric evaluation of skeletal open- and deep-bite tendencies. J Clin Orthod.1992;26:338-43.

Vieira, AR. Orthodontics and Genetics. Dental Press J Orthod.2019;24:92-7.

Vincent, B, De Bock, K, Ramaekers, M, Van den Eede, E, Van Leemputte, M, Hespel, P, ACTN3 (R577X) genotype is associated with fiber type distribution. Physiol Genomics.2007;32:58-63.

Wang, G, Mikami, E, Chiu, LL, A, DEP, Deason, M, Fuku, N, Association analysis of ACE and ACTN3 in elite Caucasian and East Asian swimmers. Med Sci Sports Exerc.2013;45:892-900.

Waters, CK. Genes Made Molecular. Philosophy of Science.1994;61:163-85.

Weiling, F. Historical study: Johann Gregor Mendel 1822-1884. Am J Med Genet.1991;40:1-25; discussion 6.

Wessberg, GA, Washburn, MC, LaBanc, JP, Epker, BN. Autorotation of the mandible: effect of surgical superior repositioning of the maxilla on mandibular resting posture. Am J Orthod.1982;81:465-72.

William S. Klug, Michael R. Cummings, Spencer, CA. Concepts of Genetics. 8th ed. London: Pearson Education; 2008.

Xu, YL, Zhou, HY, Xu, J, Liu, NP. [Use of buccal swab as a source of genomic DNA for genetic screening in patients with age-related macular degeneration]. Zhonghua Yan Ke Za Zhi.2012;48:114-8.

Yang, N, Garton, F, North, K. alpha-actinin-3 and performance. J Med Sport Sci.2009;54:88-101.

Yang, N, MacArthur, DG, Gulbin, JP, Hahn, AG, Beggs, AH, Easteal, S, ACTN3

genotype is associated with human elite athletic performance. Am J Hum Genet.2003;73:627-31.

Zebrick, B, Teeramongkolgul, T, Nicot, R, Horton, MJ, Raoul, G, Ferri, J, ACTN3 R577X genotypes associate with Class II and deepbite malocclusions. Am J Orthod Dentofacial Orthop.2014;146:603-11.

Zülal, A. İnsan Genomu, kalıtım şifresinin peşinde 136 yıl. Tübitak Yayınları.2001;3:5-11.

10. ÖZGEÇMİŞ

1. GENEL

ADI SOYADI	BÜŞRA ORUÇ

2. EĞİTİM

ÜNİVERSİTE	MEZUNİYET TARİHİ
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ	2016

3. AKADEMİK VE MESLEKİ DENEYİM

GÖREV	BÖLÜM	KURUM	SÜRE
ARAŞTIRMA GÖREVLİSİ	ORTODONTİ	MARMARA ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ	2018 - HALEN

4. ÜYESİ OLDUĞU MESLEK KURULUŞLARI

KURUM/KURULUŞ
TÜRK ORTODONTİ DERNEĞİ
TÜRK ALİGNER DERNEĞİ
EUROPEAN ORTHODONTIC SOCIETY

EK 1: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onayı

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	**PROTOKOL KODU**	**09.2021.1235**
	PROJE ADI	ACTN3 rs1815739 polimorfizmi ile deepbite vakaları arasındaki ilişkinin incelenmesi
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Dr. Öğr. Üyesi Elvan ÖNEM ÖZBİLEN

KARAR BİLGİLERİ	**Tarih: 05. 11. 2021** **Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.**

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	☐ Var ☒ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	☐ Var ☒ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr Atila KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☒ Yok	☐ EVET ☐ HAYIR	
Prof. Dr. Şefik GÖRKEY	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☒ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☒ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. M. Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☒ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof . Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	☐ Var ☒ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	☐ Var ☒ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☒ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. Elif KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☒ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	☐ Var ☒ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç.. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☒ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç. Dr: Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	☐ Var ☒ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç. Dr. Pınar MEGA TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☒ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Gözde Aynur MİRZA	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	☐ Var ☒ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	