TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MATRİKS METALLOPEPTİDAZ 1 GENİ rs1799750 POLİMORFİZMİ İLE AÇIK KAPANIŞ VAKALARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

ÖZLEM ÖZGE YILMAZ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
DR. ÖĞRETİM ÜYESİ BESTE TACAL ASLAN
ORAL BİYOLOJİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

EŞ-DANIŞMAN
DR. ELVAN ÖNEM ÖZBİLEN

İSTANBUL- 2024

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MATRİKS METALLOPEPTİDAZ 1 GENİ rs1799750 POLİMORFİZMİ İLE AÇIK KAPANIŞ VAKALARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

ÖZLEM ÖZGE YILMAZ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
DR. ÖĞRETİM ÜYESİ BESTE TACAL ASLAN
ORAL BİYOLOJİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

EŞ-DANIŞMAN
DR. ELVAN ÖNEM ÖZBİLEN

İSTANBUL- 2024

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 listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Özlem Özge Yılmaz

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda ve yüksek lisans sürecimde bana tecrübesi ve bilgi birikimiyle en büyük desteği sağlayan, öğrencileri olmaktan meslek hayatım boyunca gurur duyacağım kıymetli danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Beste TACAL ASLAN'a ve akademik hayata atılmamda en büyük etken, bilgi birikimi ve bilime sonsuz sevgisiyle bana örnek olan Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Korkut ULUCAN hocalarıma en içten duygularımla teşekkür ediyorum. Özgüvenli, azimli ve çalışkan bir bilim insanı olmam için beni her zaman desteklediler.

Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Sayın Tanju KADİR'e bilgi ve birikimlerini bizlere aktardığı ve bize her zaman yol gösterdiği için sonsuz teşekkür ederim.

Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Temel Tıp Bilimleri bölümündeki saygıdeğer Doç. Dr. Esin AK, ve Doç. Dr. Nihal ŞEHKAR OKTAY'a hocalarıma teşekkür ederim.

Lisans ve yüksek lisans süreçlerinde hep beraber çalıştığımız, akademik hayatta birlikte daha fazla çalışmalar yapacağımız kıymetli ekip arkadaşım Tolga POLAT'a sonsuz teşekkür ederim.

Başta Dr. Elvan ÖNEM ÖZBİLEN olmak üzere Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti bölümündeki Elif Aslıhan YAYLACI ve Büşra ORUÇ'a tez sürecimdeki desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Her zaman beni destekleyen, bana inanan ve özellikle çalışma sürecim boyunca bana anlayış gösteren sevgili Oktay HIZARCI'ya sonsuz teşekkür ederim.

İrem ALTUNTAŞ, Zerrin ANAÇ, Ceyda ŞİŞMAN ve Gizem Nur TOPRAK başta olmak üzere bilgi, tecrübe ve destekleriyle hep yanımda olan ve hep yanımda olmalarını istediğim tüm arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

Beni akademik hayatımın en başından beri destekleyen canım aileme, bana hep inandıkları ve bu fırsatı verdikleri için çok teşekkür ederim. Sevgilerini ve desteklerini her zaman hissettiğim ve beni hiç yalnız bırakmayan babam Hüseyin YILMAZ, annem Alime YILMAZ ve biyolog olmamı destekleyen abim UMUT YILMAZ'a teşekkür ederim.

Bu tez, Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından 10934 numaralı proje ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR LİSTESİ ..... **vi**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **vii**
TABLO LİSTESİ ..... **viii**
1. ÖZET **1**
2. SUMMARY **3**
3. GİRİŞ ve AMAÇ **5**
4. GENEL BİLGİLER **7**
4.1.Açık Kapanış Maloklüzyonu **7**
4.1.1. Tanımı **7**
4.1.2. Etiyolojisi **7**
4.1.3. Sınıflandırılması **8**
4.1.3.1.Dental Açık Kapanış **8**
4.1.3.2.İskeletsel Açık Kapanış **8**
4.1.4. Açık Kapanış Maloklüzyonunda Tedavi Seçenekleri **8**
4.2.Matriks Metallopeptidazlar (MMP'ler) **9**
4.2.1. MMP'lerin Tarihçesi **9**
4.2.2. MMP'lerin Yapısı **9**
4.2.3. MMP'lerin Sınıflandırılması **10**
4.2.3.1.Kollajenazlar **12**
4.2.3.2.Jelatinazlar **13**
4.2.3.3.Stromelisinler **14**
4.2.3.4.Matrilizinler **14**
4.2.3.5.Membran Tipi MMP'ler **14**
4.2.3.6.Diğerleri **14**
4.2.4. MMP-1 Geni **15**
4.2.5. MMP-1 rs1799750 Polimorfizmi **15**
4.3.Genetik ve Maloklüzyon İlişkisi **16**
4.4.*MMP-1* Geni ve Maloklüzyon **17**
5. GEREÇ ve YÖNTEM **18**
5.1.Power Analiz Verileri **18**
5.2.Bireylerin Seçimi **18**

5.3.Çalışma Grubu 18
5.4.DNA Toplama Prosedürü 20
5.5.DNA İzolasyonu 20
5.6.Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Real-Time PCR) 21
5.7.İstatistiksel Analizler 23
6. BULGULAR 24
6.1.Gruplar Arası *MMP-1* rs1799750 Polimorfizminin Genotip Dağılımı ve Allelik Dağılımının Karşılaştırılması 24
6.2.Hasta Grubu için Genotip ve Açık Kapanış Değerlendirmesinin Sınıflandırılması 26
6.3.Hasta Grubu için Allelik Dağılım ve Açık Kapanış Değerlendirmesinin Sınıflandırılması 28
7. TARTIŞMA ve SONUÇ 30
8. KAYNAKLAR 34
9. ÖZGEÇMİŞ 41
10. BİLİMSEL FAALİYETLER 42
11. EKLER 44

KISALTMALAR LİSTESİ

MMP	:	Matriks Metallopeptidaz
Zn^{++}	:	Çinko
Ca^{++}	:	Kalsiyum
Hpx	:	Hemopeksin
ECM	:	Ekstrasellüler Matriks
H	:	Hidrojen
ECM	:	İndüklenebilir nitrik oksit sentetaz
GPI	:	Glikosilfosfatidilinositol
G	:	Guanin
OD	:	Odds Oranı
GA	:	Güven Aralığı
mm	:	Milimetre
DNA	:	Deoksiribo nükleik asit
PBS	:	Fosfat Tamponu
µl	:	Mikrolitre
rpm	:	Dakikadaki devir sayısı
PCR	:	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SNP	:	Tek Nükleotid Değişimİ
SPSS	:	Sosyal Bilimlerin için İstatistik Paketi

TABLO LİSTESİ

Sayfa Numarası

Tablo 1. Matriks Metallopeptidazlar…….……..11

Tablo 2. Hasta ve sağlıklı grubu cinsiyet dağılımı ve yaş ortalamaları…….……..19

Tablo 3. Overbite miktarlarına göre çalışma grubu …….……...……..20

Tablo 4. *MMP-1* rs1799750 polimorfizminin genotiplemesinde kullanılan TaqMan probunun sekansları…….…….……...…….……21

Tablo 5. MMP-1 rs1799750 polimorfizminin hasta ve sağlıklı grupları arasındaki genotip dağılımı ve allelik dağılımı.…….....24

Tablo 6. Hasta Grubu için Genotip ve Açık Kapanış Değerlendirmesinin Sınıflandırılması……..…26

Tablo 7. Hasta Grubu için Allelik Dağılım ve Açık Kapanış Değerlendirmesinin Sınıflandırılması……..28

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa Numarası

Şekil 1. Açık Kapanışa Sahip Bireyin Ağız İçi Fotoğrafları ……...7

Şekil 2. Matriks Metallopeptidaz Yapısı…..……..…...……...10

Şekil 3. Kolajen Yapısı ……13

Şekil 4. Kolajen ve Jelatin Yapısı ……..14

Şekil 5. *MMP-1* rs1799750 Real-Time PZR görüntüsü ……...…….……....22

Şekil 6. Gruplara göre *MMP-1* rs1799750 polimorfizminin genotip dağılımını gösteren çubuk grafiği …….....25

Şekil 7. Gruplara göre *MMP-1* rs1799750 polimorfizminin allelik dağılımını gösteren çubuk grafiği ……25

Şekil 8. Hasta grubu için göre *MMP-1* rs1799750 polimorfizminin genotip ve *overbite* miktarının sınıflandırılmasının dağılımını gösteren çubuk grafiği ….....27

Şekil 9. Hasta grubu için göre *MMP-1* rs1799750 polimorfizminin allelik dağılımı ve *overbite* miktarının sınıflandırılmasının dağılımını gösteren çubuk grafiği…..29

1. ÖZET

Tezin başlığı: Matriks Metallopeptidaz 1 Geni rs1799750 Polimorfizmi İle Açık Kapanış Vakaları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Öğrencinin Adı Soyadı: Özlem Özge Yılmaz

Danışmanın Adı Soyadı: Dr. Öğr. Üyesi Beste Tacal Aslan

Programın Adı: Oral Biyoloji Yüksek Lisans Programı

Amaç: Bu çalışma, bağ dokularının yıkımını düzenleyen kollajenaz enzimini kodlayan *MMP-1* genindeki rs1799750 polimorfizminin açık kapanış maloklüzyonunun gelişimi üzerindeki potansiyel etkisini araştırmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda, yaşları 15 ile 35 yaş arası olan açık kapanış tanısı almış 30 hasta ve 30 sağlıklı olmak üzere toplam 60 birey yer almıştır. Yanak içi oral epitel hücreleri bukkal sürüntü yöntemiyle toplanmıştır ve DNA izolasyonu için PureLink kiti kullanılmıştır. *MMP-1* rs1799750 polimorfizminin genotiplemesi için gerçek zamanlı PZR (Real-Time PCR) yöntemi kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilmiş ve anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda, hasta ve sağlıklı gruplarında *MMP-1* genindeki rs1799750 polimorfizminin genotip dağılımı benzer bulunmuştur (sırasıyla %43,3, %23,3, %33,3 ve %36,7, %43,3, %20,0). Gruplar arasında *MMP-1* genotip dağılımı ve allel dağılım açısından da anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,2269$ ve $p=0,7125$). Ancak, hasta grubu içinde *MMP-1* rs1799750 gen polimorfizmi genotip dağılımı ve allel dağılımı açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (sırasıyla $p=0,009$ ve $p<0,001$). 0 ve -0,9 mm açık kapanışa sahip bireylerde 1G/1G genotipi ve 1G alleli daha yaygın bulunmuştur (%76,9 ve %66,7); -1 mm ve üzeri açık kapanışa sahip bireylerde ise 2G alleli daha yaygın nulunmuştur (%51,9).

Sonuç: Açık kapanış maloklüzyonu olan bireylerde *overbite* şiddeti arttıkça 2G alleli artar. *MMP-1* rs1799750 polimorfizmi, yüksek MMP-1 üretimi ile ilişkilendirilir ve bu, ekstraselüler matriks yıkımına yol açar. Bu nedenle, *MMP-1* rs1799750 polimorfizmindeki 2G alleli, açık kapanış maloklüzyonu riskini artırabilir.

Anahtar Kelimeler: Açık kapanış, genetik, maloklüzyon, *MMP-1*, polimorfizm

2. SUMMARY

Title of Thesis: Investigation of the Relationship Between Matrix Metallopeptidase 1 Gene rs1799750 Polymorphism and Open Bite Cases
Student Name, Surname: Özlem Özge Yılmaz
Supervisor Name: Asst. Prof. Beste Tacal Aslan
Program Name: Oral Biology Master's Program

Objective: This study aims to investigate the potential effect of rs1799750 polymorphism in the *MMP-1* gene, which encodes the collagenase enzyme that regulates the destruction of connective tissues, on the development of open bite malocclusion.
Materials and Methods: A total of 60 individuals, 30 patients diagnosed with open bite and 30 healthy individual as controls, aged between 15 and 35 years, were included in our study. Buccal oral epithelial cells were collected by buccal swab method and PureLink kit was used for DNA isolation. Real-Time PCR method was used for genotyping the *MMP-1* rs1799750 polymorphism. The results obtained were evaluated statistically and the significance level was accepted as $p<0.05$.
Results: In our study, the genotype distribution of *MMP-1* rs179970 polymorphism was found to be similar in the patient and healthy groups (43.3%, 23.3%, 33.3% and 36.7%, 43.3%, 20.0%, respectively). There was no significant difference between the groups in terms of *MMP-1* genotype distribution and allelic distribution ($p=0.2269$ and $p=0.7125$, respectively). However, when *MMP-1* rs1799750 gene polymorphism was compared in terms of genotype distribution and allelic distribution in the patient group, a statistically significant difference was found ($p=0.009$ and $p<0.001$, respectively). The 1G/1G genotype and the 1G allele were found to be more common in individuals with 0 and -0.9 mm open bite (76.9% and 66.7%); The 2G allele was found to be more common in individuals with an open bite of -1 mm or more (51.9%).
Conclusion: In individuals with open bite malocclusion, the 2G allele increases as the severity of overbite increases. The *MMP-1* rs1799750 polymorphism is associated with increased MMP-1 production, leading to extracellular matrix degradation. Therefore, the 2G allele in the *MMP-1* rs1799750 polymorphism may increase the risk of open bite malocclusion.

Keywords: Genetics, malocclusion, *MMP-1*, open bite, polymorphism

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Oklüzyon, dişlerin üst ve alt çenelerin kapanışı sırasında düzgün temas etmesi ve uyumlu bir ısırma oluşturması durumunu ifade eder. Maloklüzyon olarak adlandırılan oklüzyon bozuklukları, dişlerin veya çenelerin uyumsuzluğu veya yanlış pozisyonu nedeniyle ortaya çıkabilir. Bu bozukluklar çiğneme, konuşma, ağrı ve estetik sorunlara yol açabilir ve genellikle ortodontik tedavi, çene cerrahisi veya diğer dental işlemlerle düzeltilir. Açık kapanış, ön dişlerin üst ve alt çenelerin kapanışı sırasında uygun temas etmemesi sonucu ortaya çıkan bir maloklüzyon türüdür. Bu durum çeşitli nedenlerle olabilir, ancak genellikle çene yapısı uyumsuzluğu, alışkanlık hareketleri veya diğer tedavi gerektiren faktörlerle ilişkilendirilir.

Açık kapanış maloklüzyonu iki farklı yapısal kategoriye ayrılır. İlk olarak, dental açık kapanış, dişlerin kemik içinde geliştiği alandan çenedeki fonksiyonel pozisyona gelmesi sırasında oluşan bir engelle ilişkilidir. Bu tür açık kapanış sorunları genellikle diş ve diş eti seviyesinde meydana gelir ve iskeletsel yapıları etkilemez. Bu nedenle, dental açık kapanış, daha basit ortodontik tedavilerle düzeltilme olasılığına sahiptir. Diğer bir açık kapanış türü ise iskeletsel açık kapanışdır, bu durumda dentoalveoler düzeyin ötesine geçerek çene yapılarını da etkiler. Bu tür açık kapanış problemleri, alt yüz yüksekliğinin artması, dudaklar arasındaki boşluğun artması gibi belirgin iskeletsel özelliklerle karakterizedir ve daha karmaşık tedavilere ihtiyaç duyabilir.

Bireyin diş yapısı, çene boyutları ve pozisyonu gibi oklüzyonun ana bileşenleri, genetik faktörler tarafından belirlenir. Genetik faktörler, bireyler arasında farklılık gösterebilir, ancak bazı maloklüzyon türleri, özellikle Sınıf II ve Sınıf III maloklüzyonlar gibi, genetik faktörlerden etkilenir ve aile geçmişi bu tür sorunların tekrarlanmasında önemlidir. Bu nedenle, maloklüzyon tedavisi planlanırken genetik faktörlerin göz önünde bulundurulması, diş düzeltilmesi ve çene yapısının düzeltilmesi gibi tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde önemlidir. Sonuç olarak, maloklüzyon, genetik ve çevresel faktörlerin karmaşık bir etkileşimi ile ilişkilidir ve tedavi yaklaşımları bu faktörleri dikkate alarak geliştirilmelidir.

Matriks Metallopeptidaz 1 (*MMP-1*), tip I kolajen dahil birçok fibriler kolajeni spesifik olarak bozan bir ana MMP ailesi proteinidir. *MMP-1* geni tarafından kodlanır ve çeşitli normal hücre tiplerinde, yanı sıra çeşitli tümör hücrelerinde ifade edilir. Bu gen, ekstraselüler matriksin yapı ve yeniden üretiminde kritik bir rol oynar ve normal koşullarda düşük seviyelerde ifade edilirken, patolojik durumlarda ekspresyonu artabilir. Artan MMP-1 ekspresyonu, kolorektal

kanser, mesane kanseri, oral karsinom, implant yetmezliği ve koroner arter hastalığı gibi farklı kanser türleri ile olumsuz prognoz arasında bir ilişki ile ilişkilendirilmiştir.

MMP genlerinin promotör bölgelerinde bulunan fonksiyonel genetik polimorfizmler, MMP'lerin gen ekspresyon seviyelerini değiştirebilir. *MMP-1* geni için özellikle bahsedilen *MMP-1* rs1799750 polimorfizmi, -1607 konumundaki bir guanin bazının eklenmesiyle ortaya çıkar ve bu polimorfizmin 2G aleli, 1G aleline göre daha yüksek bir transkripsiyon seviyesine sahiptir. Ancak, bu genetik polimorfizm ile açık kapanış maloklüzyonu arasındaki ilişki henüz literatürde incelenmemiştir. Bu nedenle, bu çalışma, *MMP-1* geni rs1799750 polimorfizmi ile açık kapanış maloklüzyonu arasındaki potansiyel ilişkiyi araştırarak, maloklüzyonun nedenlerini ve tedavi yaklaşımlarını daha iyi anlamayı amaçlamaktadır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Açık Kapanış Maloklüzyonu

4.1.1. Tanımı

Oklüzyon, dişlerin üst ve alt çenelerin kapanışı sırasında temas etmesi ve dişlerin birbirleri ile uyumlu bir şekilde ısırmasıdır. Doğru bir oklüzyon, çiğneme işlevi, konuşma ve estetik açıdan önemlidir (Hassan ve Rahimah, 2007). Oklüzyon bozuklukları, maloklüzyon olarak tanımlanabilir. Dünya Sağlık Örgütünün 1987'de tanımladığı maloklüzyon, şekil bozukluğuna neden olan veya işlevi engelleyen, tedavi gerektiren bir anomali olarak tanımlamıştır.

Maloklüzyon, dişlerin ve çenelerin uyumsuzluğu veya dişlerin yanlış pozisyonu nedeniyle meydana gelebilir (Proffit ve ark., 2018). Bu bozukluklar çiğneme ve konuşma zorluğu, ağrı, dişlerin aşınması, çene eklemi problemleri ve estetik problemlere neden olabilir. Maloklüzyonlar ortodontik tedavi, çene cerrahisi veya diğer dental işlemlerle düzeltilir (De Oliveira ve Sheiham, 2004).

Açık kapanış, maksiller ve mandibular ön dişlerin çiğnemede görev alan yüzeyleri (insizal) arasındaki açık dikey boyut olarak Subtelny ve Sakuda tarafından 1964 yılında tanımlanmıştır. Ön açık kapanış (*Anterior open bite*), ön dişlerin üst ve alt çenelerin kapanış sırasında temas etmediği veya temas etmediği kadar az temas ettiği bir maloklüzyondur. Bu durumda, arka dişler normal bir şekilde kapanabilirken, ön dişlerin temas etmemesi nedeniyle açık bir aralık kalır (Shapiro, 2002). Arka açık kapanış (*Posterior open bite*), dişler sentrik oklüzyonda iken arka dişler arasındaki temasın sağlanamaması olarak tanımlanabilir (Huang ve ark., 2020). Çiğneme, konuşma ve estetik açıdan açık kapanış problemlere neden olabilir, birkaç farklı şekilde oluşabilir; bu durumun nedenleri arasında çene yapısındaki uyumsuzluk, parmak emme alışkanlıkları, dil alışkanlıkları, ortodontik tedavi veya cerrahi işlemler yer alabilir (Teittinen ve ark., 2012).



Şekil 1: Açık Kapanışa Sahip Bireyin Ağız İçi Fotoğrafları (Kim ve Sung, 2018)

4.1.2. Etiyolojisi

Açık kapanış çok faktörlüdür, genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıkmaktadır. Erken diş kaybı, büyümüş bademcikler, dil basıncı, ağızdan nefes alma, iç temporomandibular eklem bozukluğu, ikinci dişler vb. değişkenlerin bir kombinasyonunu ifade eder (Ursi ve Almeida, 1990). Çevresel faktörler arasında birincil olarak parmak emme alışkanlığı gösterilmektedir. Silva ve arkadaşları (1991), uzun süre parmak emme alışkanlığına sahip çocukların yaklaşık %80'ninde ön açık kapanış tespit etmişlerdir. Dilin anormal fonksiyonları ve ağız solunumu yapmanın da açık kapanışa sebep olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmektedir (Brandt ve Ricketts, 1975).

Açık kapanış yalnızca çevresel faktörlerden değil, genetik faktörlerden de etkilenmektedir. Yüz kemiği büyümesi ve gelişimi, dişler ve yumuşak dokuda rol oynayan genlerin açık kapanış ile ilişkili olabileceği ve genetik faktörlerden etkilenmesi mümkündür (Lin ve ark., 2013). Açık kapanışa sahip hastaların klinik muayenelerinde, yüz ve dudak kaslarında belirgin bir gerilim olduğundan dolayı hastaların yüz görünümlerinin incelenmesi gerektiği klinisyenler tarafından vurgulanmıştır (Atkinson, 1966).

4.1.3. Sınıflandırılması

Açık kapanış maloklüzyonun bulunduğu yapıya göre ikiye ayrılır.

4.1.3.1. Dental Açık Kapanış

Dental açık kapanış, dişlerin kemik içerisinde geliştiği bölgeden çenedeki fonksiyonel pozisyonuna gelmesi sırasında oluşan engelinden kaynaklanır. Dental açık kapanış maloklüzyonunda problem dentoalveoler düzeydedir ve iskeletsel yapılar etkilenmemiştir (Meyer-Marcotty ve ark. 2007). Basit ortodontik tedavilerle dental açık kapanış tedavi edilebilmektedir (English ve Olfert, 2005).

4.1.3.2. İskeletsel Açık Kapanış

İskeletsel açık kapanış, dentoalveolar düzeyde kalmayıp çene yapılarını da içeren maloklüzyondur. Artmış alt yüz yüksekliği, dudaklar arasındaki aralığın fazla olması, dar üst çene iskeletsel açık kapanış özellikleri arasında sıralanabilir (Chang ve Moon, 1999).

4.1.4. Açık Kapanış Maloklüzyonunda Tedavi Seçenekleri

Açık kapanış maloklüzyonu, tedavisi edilmesi zor ve tedavi sonrasında uzun dönem takip edilmesi gereken bir kapanış bozukluğudur. Doğru bir tanı ile açık kapanış vakaları tedavide en iyi sonucu vermektedir. Açık kapanış maloklüzyonu tedavisi iskeletsel veya dental olarak büyüme ve gelişim sürecinin hangi aşamasında bulunduğuna göre değişiklik gösterir. Ortodontik tedavi ve ortognatik (Alt/Üst Çene) cerrahi tedavi olarak ikiye ayrılmaktadır (Koç ve ark., 2011).

Erken dönem tedavilerde ilk aşamada, açık kapanış maloklüzyonun nedenlerini hedef alan tedavilere öncelik vermek çok önemlidir. Zararlı alışkanlıklar sonucu açık kapanış maloklüzyonları görülebilmektedir (Proffit ve ark. 2000). Zararlı alışkanlıkların neden olduğu bir durum olan açık kapanışın tedavisinde ana yaklaşım, alışkanlığın bırakılmasını tavsiye etmektir. Etkili olmadığı durumlarda, hareketli veya sabit apareylerle tedavi edilmelidir (Kaya ve Arman, 2006).

Sadece zararlı alışkanlıkların bırakılması açık kapanış tedavisi için yeterli olmamaktadır. Çiğneme kaslarının kasılma kuvveti veya farklı mekanik kuvvetlerden faydalanılarak maloklüzyonun düzeltilmesi amaçlanmaktadır (Arat ve Iseri, 1992).

Geç dönem tedavilerde, açık kapanış hem iskeletsel hem dental olarak daha şiddetli bir şekilde ortaya çıkar. Sabit mekaniklerle arka ve ön grup dişlerde diş teli tedavisi denenebilir (Baik, 2007). Bir diğer geç dönem tedavi de alt keser diş, premolar diş ve alt molar diş çekim olarak üçe ayrılan tedavi yöntemidir (Toğral ve Yüksel, 2019). Ortodontik tedavi ile çözüm bulunamayan açık kapanış vakalarında ortodontik tedavi ile birlikte ortognatik cerrahi birlikte uygulanmaktadır (Proffit ve ark., 2000)

4.2. Matriks Metallopeptidazlar (MMP'ler)

4.2.1. MMP'lerin Tarihçesi

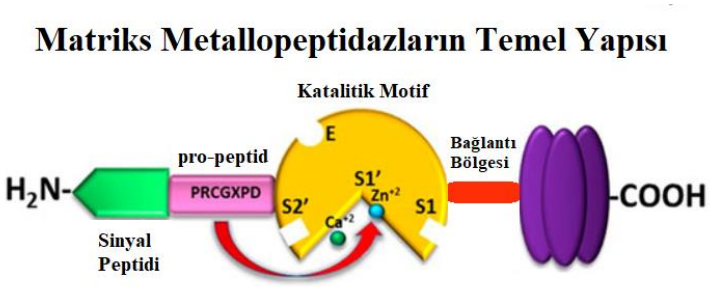
Woessner tarafından 1962 yılında memeli rahminde bir protein enziminin kolajeni parçalayabileceği gösterilmiştir (Woessner, 1962). Bu çalışmadan sonra matriks metallopeptidazları ilk tanımlayan kişiler Jerome Gross ve Charles Lapiere olmuştur (Gross ve Lapiere, 1962). Tanımlanan ilk MMP türü 1966 yılında iribaş kuyruk yüzgeci ve sırt derisinden saflaştırılan matriks metallopeptidaz 1 olmuştur (Nagai ve ark., 1966). MMP'ler hakkında ilk

derleme makalesi 1988 yılında Henning Birkedal-Hansen tarafından yazılmıştır (Birkedal-Hansen, 1988).

4.2.2. MMP'lerin Yapısı

Matriks metallopeptidazlar (MMP'ler), hücre-matriks kompozisyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynayan yaklaşık 28 enzimden oluşan ekstraselüler proteazlardır. Tüm MMP'lerde çinko (Zn++) ve kalsiyuma (Ca++) bağlanan katalitik bölge bulunmaktadır. Bu nedenle metal iyonlarına bağımlı endopeptitazlar olarak da bilinirler (Nagase ve Woessner, 1999). MMP'ler yaklaşık 80 amino asitlikten oluşan bir propeptid, 170 amino asitlik bir katalitik metaloproteinaz alanı, uzunluğu değişen bir bağlayıcı peptit ve 200 amino asitlik bir hemopeksin (Hpx) alanından oluşur (Nagase ve ark., 2006).

MMP'ler moleküler yapılarındaki çinko-sistein bağının ayrılması ile aktifleşirler. MMP'ler oldukça çeşitli hücre tipleri tarafından salınırlar; makrofajlar, nötrofiller, fibroblastlar, vasküler düz kas hücreleri, T lenfositleri, trombositler, kondrositler, epitel hücreleri, mezenşimal hücreler (Nagase ve Woessner, 1999).



Şekil 2: Matriks Metallopeptidaz Yapısı

4.2.3. MMP'lerin Sınıflandırılması

MMP'ler yapılarına, molekül ağırlıklarına ve substrat özgüllüklerine göre sınıflandırılabilir. En yaygın kullanılan sınıflandırma substrat özgüllüklerine göre yapılan sınıflandırmadır. MMP'ler kendi substratlarına sahip oldukları için isimlendirmeleri de substratlarına göre yapılmıştır (Visse ve Nagase, 2003). Buna göre kollajenazlar, jelatinazlar, stromelisinler, matrilizinler, membran tipi MMP'ler ve diğerleri olmak üzere altı farklı sınıfa ayrılmıştır (Tablo 1).

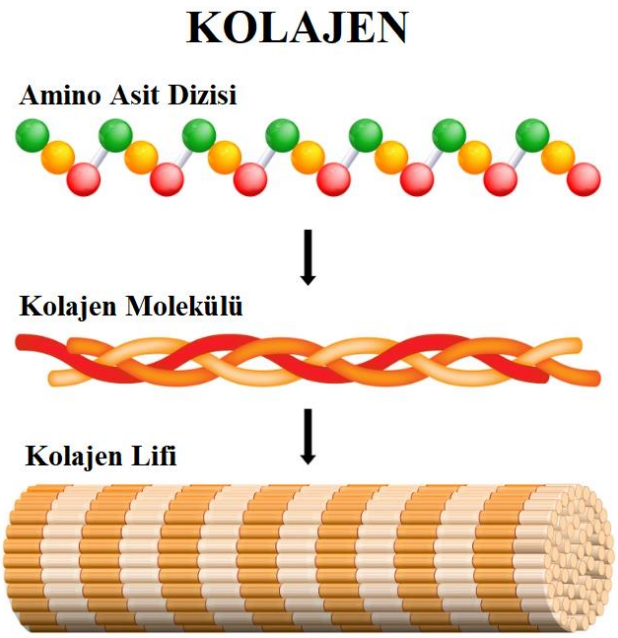
Tablo 1: Matriks Metallopeptidazlar

Enzim	***MMP***	**Kromozomal Konum (İnsan)**
Kollajenazlar		
İnterstisyel kollajenaz; Kollajenaz 1	*MMP-1*	11q22-q23
Nötrofil kollajenaz; Kollajenaz 2	*MMP-8*	11q21-q22
Kollajenaz 3	*MMP-13*	11q22.3
Kollajenaz 4 (Xenopus)	*MMP-18*	İnsanlarda bulunmaz
Jelatinazlar		
Jelatinaz A	*MMP-2*	16q13
Jelatinaz B	*MMP-9*	20q11.2-q13.1
Stromelisinler		
Stromelisin 1	*MMP-3*	11q23
Stromelisin 2	*MMP-10*	11q22.3-q23
Stromelisin 3	*MMP-11*	22q11.2
Matrilizinler		
Matrilzin 1	*MMP-7*	11q21-q22
Matrilzin 2	*MMP-26*	11p15
Membran Tipine Göre MMP'ler		
Transmembran		
MT1-MMP	*MMP-14*	14q11-q12
MT2-MMP	*MMP-15*	15q13-q21
MT3-MMP	*MMP-16*	8q21
MT5-MMP	*MMP-24*	20q11.2
GPI bağlantısı		

MT4-MMP	*MMP-17*	12q24.3
MT6-MMP	*MMP-25*	16p13.3
Diğerleri		
Metaloelastaz	*MMP-12*	11q22.2-q22.3
-	*MMP-19*	12q14
Enamelisin	*MMP-20*	1q22.3
X-MMP (Xenopus)	*MMP-21*	İnsanlarda bulunmaz
CA-MMP	*MMP-23*	1p36.3
CMMP (Gallus)	*MMP-27*	11q24
Epilisin	*MMP-28*	17q21.1

4.2.3.1. Kollajenazlar

Kolajen üç paralel polipeptit zincirinden oluşan ve memelilerde vücut proteininin %30'unu oluşturan bir moleküldür. Kolajen moleküler yapılarındaki farklılıklara göre 7 sınıfa ayrılmaktadır ve bu sınıflar içerisinde farklı dokularda belirli görevleri yerine getiren 19 farklı tip kolajen bulunmaktadır (Şekil 2), (Culav ve ark., 1999). Tip I, Tip II, Tip III ve Tip IV en yaygın bulunan kolajenlerdir. Tip I kolajen çok çeşitli dokularda bulunur ve deriye direnç sağlamaktadır. Tip II kolajen kıkırdak, nöral retinal dokular, kornea ve vitreus gövdesinde oluşur. Tip III kolajen kan damarlarında, embriyonik deride, akciğerde, kasta ve karaciğerde bulunur. Tip IV kolajen bazal membranlarda bulunur (Harper, 1980).

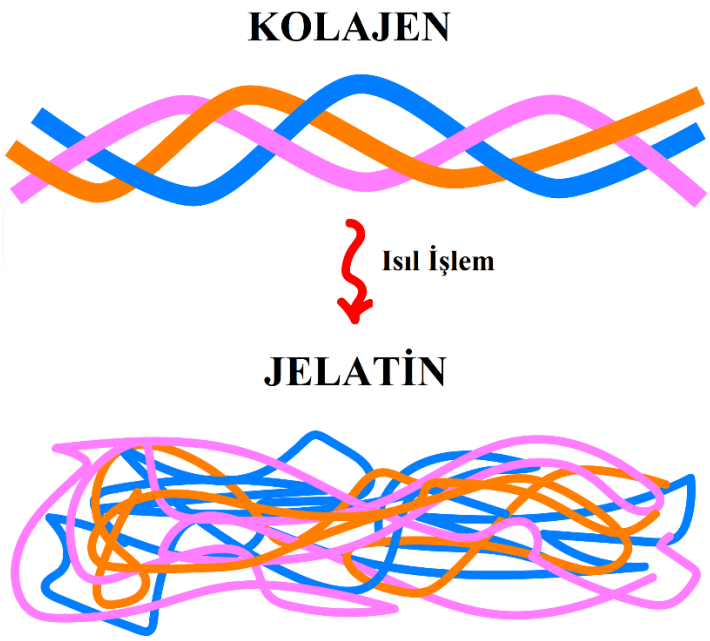


Şekil 3: Kolajen Yapısı. Kolajenin bir zinciri 1400 amino asitten oluşur. Bu şekilde 3 zincir birbiri üstüne sarılarak kolajen heliks oluşturur. Heliksler ise bir araya gelerek kolajen lifini oluşturur (fiber).

Kolajen yıkımının meydana gelebilmesi için matriks metallopeptidazlardan biri olan kollajenaz enziminin aktivasyonu gerekmektedir. Bu enzimlerin temel özelliği kolajen I, II ve III'ü parçalamasıdır. Kollajenazlar ayrıca ekstrasellüler matriks (ECM) moleküllerini ve çözür proteinleri sindirebilir. Kollajenazlar *MMP-1, MMP-8, MMP-13* ve *MMP-18*'dir (Visse ve Nagase, 2003). Ayrıca *MMP-2* ve *MMP-14* kollajenolitik aktiviteye sahiptir, ancak alan bileşimleri nedeniyle başka alt gruplara sınıflandırılırlar (Nagase ve ark., 2006).

4.2.3.2. Jelatinazlar

Jelatinler, kolajenlerin denatüre edilmiş halidir. Kolajenin alkali veya asitle ekstraksiyon işlemi sırasında uygulanan ısıl işlem doğrultusunda kolajenin moleküller arası ve molekül içi hidrojen (H) ve kovalent bağları zayıflamaktadır veya yıkıma uğramaktadır. Bu işlemlerden dolayı kolajenin üçlü sarmal yapısı bozulur ve amino asitler arasında kopmalar meydana gelir (Şekil 3). Bu yüzden jelatinler kolajenler gibi iplik formda değil, esnek çözünür yapıdadır (Gómez-Guillén ve ark., 2011).



Şekil 4: Kolajen ve Jelatin Yapısı

Jelatinazlar, katalitik alana yerleştirilmiş tip II fibronektin alanının üç tekrarına sahiptir. Bu enzimler, jelatin, kolajenler ve laminin'e bağlanan, katalitik alana yerleştirilmiş tip II fibronektin alanının üç tekrarına sahiptir (Van den Steen ve ark., 2008). Jelatinaz A (*MMP-2*) ve Jelatinaz B (*MMP-9*) olmak üzere iki tip jelatinaz vardır. Jelatinazlar, jelatinleri ve denatüre kolajenleri sindirebilirler. Ayrıca jelatinazlar aktive olmuş doku makrofajları tarafından üretilen serbest radikallerin etkisiyle ECM içinde kendiliğinden aktive olarak metalloproteinaz aktivitesinin artmasına neden olur (Beaudeux ve ark., 2004).

4.2.3.3. Stromelisinler

Kollajenazlarınkine benzer bir alan düzenlemesine sahip stromelisinler farklı olarak interstisyel kollajenleri parçalayamazlar ve kollajenazların aksine proteoglikan, fibronektin, laminin ve kartilaj proteinleri gibi birçok ECM proteini üzerine etki eden geniş bir substrat özgüllüğüne sahiptir (Goldman ve Schafer, 2012). Üç farklı tip Stromelisin vardır. Stromelisin 1 (*MMP-3*) ve Stromelisin 2 (*MMP-10*), yapı ve substrat spesifikliği bakımından benzerdir, ancak Stromelisin 3 (*MMP-11*) uzaktan ilişkilidir. *MMP-3* ve *MMP-10* geni, 11. kromozom üzerinde bulunurken, *MMP-11* geni 22. kromozom üzerinde bulunur. Bir dizi ECM molekülünü sindiren *MMP-3* ve *MMP-10*, aynı zamanda proMMP aktivasyonuna katılır. Öte yandan *MMP-11*, ECM moleküllerine karşı çok zayıf aktiviteye sahiptir (Murphy ve ark., 1993; Nagase ve ark., 2006).

4.2.3.4. Matrilizinler

Matrilizinlerin, diğer matriks metallopeptidazların aksine hemopeksin alanı yoktur. İki tipi vardır; Matrilizin 1 (*MMP-7*) ve Matrilizin 2 (*MMP-26*). Matrilizin 1 (*MMP-7*), epitel hücreleri tarafından sentezlenir ve apikal olarak salgılanır. Matrilizin 2 (*MMP-26*), birkaç ECM molekülünü sindirir ve diğer MMP'lerin çoğunun aksine büyük ölçüde hücre içinde depolanır (Marchenko ve ark., 2004).

4.2.3.5. Membran Tipi MMP'ler

Transmembran proteinler: MT1-MMP (*MMP-14*), MT2-MMP (*MMP-15*), MT3-MMP (*MMP-16*), MT5-MMP (*MMP-24*); Glikosilfosfatidilinositol (GPI) bağlantılı proteinler: MT4-MMP (*MMP-17*), MT6-MMP (*MMP-25*) olmak üzere altı farklı membran tipi vardır. Bu enzimler bir dizi ECM molekülünü sindirebilirler ve MT1-MMP (*MMP-14*), tip I, II ve III kollajenler üzerinde kollajenolitik aktiviteye sahiptir (Ohuchi ve ark., 1997).

4.2.3.6. Diğerleri

Yedi farklı matriks metallopeptidaz diğerleri gibi sınıflandırılamamıştır. Metaloelastaz (*MMP-12*), makrofajlarda eksprese edilir ve makrofaj göçü için gereklidir. Ayrıca elastinin yanı sıra bir dizi başka proteini de sindirir (Hou ve ark., 2004). *MMP-19*, bazal membranların bileşenleri de dahil olmak üzere birçok ECM molekülünü sindirir. Ayrıca, iyileşen yaralarda çoğalan keratinositler de dahil olmak üzere birçok organda yaygın olarak eksprese edilir (Stracke ve ark., 2000). Enamelisin (*MMP-20*), yeni oluşan diş minesinde bulunur (Ryu ve ark., 1999). Xenopus (*MMP-21*), jelatini sindirirebilir ama ECM bileşenleri üzerindeki etki hakkında bilgi bilinmemektedir (Marchenko ve ark., 2003). CA-MMP (*MMP-23*), hemopeksin alanı yerine benzersiz C-terminali sistein açısından zengin immünoglobulin benzeri alanlara sahiptir (Velasco ve ark.,1999). CMMP (*MMP-27*), jelatin ve kazeini sindirir. İlk olarak tavuk embriyo fibroblastlarında bulunmuştur ve memeli enziminin aktivitesi hakkında çok az bilgi mevcuttur (Yang ve Kurkinen, 1998). MMP ailesine en son eklenen Epilisin (*MMP-28*), sağlam ve hasarlı derideki bazal keratinositlerde eksprese edilen enzimin yara onarımında rol alır (Saarialho-Kere ve ark., 2002).

4.2.4. *MMP-1* Geni

Matriks Metallopeptidaz 1 (*MMP-1*), ekstraselüler matriksin ana bir parçası olan tip I kolajeni ve diğer birçok tip II, III, V, IX fibriler kolajenleri spesifik olarak bozan ana MMP ailesi

proteinazıdır (Ziober ve ark., 2000). Bu proteinaz *MMP-1* geni tarafından kodlanır. *MMP-1* geni, 8244 bazdan oluşur, 11q22.2 kromozomunda lokalizedir ve stromal fibroblastlar, makrofajlar, endotel ve epitel hücreleri gibi çok çeşitli normal hücrelerde ve çeşitli tümör hücrelerinde eksprese edilir (Brinckerhoff ve ark., 2000). *MMP-1* geni kollajen yıkımında, ECM modellemesi ve yeniden üretiminde önemli bir role sahiptir.

Yapısal olarak normal fizyolojik koşullar altında düşük seviyelerde ifade edilir; ancak patolojik durumlarda ekspresyonu belirgin şekilde artabilir. Artan MMP-1 ekspresyonu kolorektal kanser (Woo ve ark., 2007), mesane kanseri (Tasci ve ark., 2008), oral karsinom (Shimizu ve ark., 2008; Nishizawa ve ark., 2007), implant yetmezliği (Leite ve ark., 2008) ve koroner arter hastalığı (Horne ve ark., 2008) gibi çeşitli kanserlerde kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir.

4.2.5. *MMP-1* rs1799750 Polimorfizmi

MMP genlerinin promotör bölgesinde birkaç fonksiyonel genetik polimorfizm tanımlanmıştır ve bu polimorfizmler, MMP'lerin bazal ve indüklenebilir gen ekspresyon seviyelerini değiştirir. *MMP-1* rs1799750 polimorfizmi, -1607 konumunda bir guanin bazının (G) eklenmesinden türetilir. 2G aleli, normal fibroblastlarda 1G aleline göre önemli ölçüde daha yüksek bir transkripsiyon seviyesi gösterir (Rutter ve ark., 1998).

4.3. Genetik ve Maloklüzyon İlişkisi

Maloklüzyon, dişlerin düzensiz bir şekilde sıralanması veya çene yapılarının uyumsuzluğu nedeniyle oluşan bir diş problemidir. Maloklüzyonun temelinde genetik faktörler önemli bir rol oynar. Bireyin diş yapısı, çene boyutları ve pozisyonu gibi oklüzyonun ana bileşenleri genetik olarak belirler. Vieira'nın (2019) çalışmasına göre, genetik faktörler, diş ve çene boyutları arasındaki uyumsuzluğun kalıtımı ile birlikte üst ve alt çene büyüklüğü, şekli ve pozisyonunun uyumsuzluğunu da etkileyebilir.

Genetik faktörlerin maloklüzyon üzerindeki etkisi bireyler arasında farklılık gösterebilir. Örneğin, *overbite* ve *overjet* gibi bazı maloklüzyonlar daha çok çevresel faktörlerden etkilenebilirken, Sınıf II ve Sınıf III maloklüzyona sahip bireylerin çocuklarında da genetik faktörlerden dolayı benzer bozukluklara sıkça rastlanmaktadır (Nakasima ve ark., 1982).

Maloklüzyonun genetik geçişini anlamak için tarihsel örneklerden biri olan Habsburg Hanedanlığı incelenebilir. Bu hanedanlık, 1377-1700 yılları arasında hüküm sürmüştür ve

mandibular prognatizm olarak bilinen alt çene ileriye doğru taşınması sorunu ile ünlüdür. Lippi ve arkadaşlarının (2012) araştırmasına göre, Habsburg Hanedanı'na ait kayıtlar, 40 bireyin 33'ünde mandibular prognatizm görülmesiyle sonuçlanmıştır. Bu durum, Sınıf III maloklüzyonun genetik geçişine dair önemli bir örnektir.

Maloklüzyonun genetik temellerini anlamak, tedavi planı oluştururken önemlidir. Johannsdottir ve arkadaşlarının (2005) belirttiği gibi, genetik faktörlerin diş yapısını etkileyebileceği şekilleri göz önünde bulundurarak tedavi yaklaşımları geliştirilebilir. Özellikle genetik faktörlerin etkisi, dişlerin düzeltilmesi ve çene yapısının düzeltilmesi gibi tedavi seçeneklerinin planlanmasında büyük bir önem taşır.

Sonuç olarak, maloklüzyonun genetik ve çevresel faktörlerle karmaşık bir şekilde ilişkilendiği açıktır. Genetik faktörler, diş ve çene yapısı üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir. Bu nedenle, maloklüzyon tedavisi planlanırken hastanın genetik özellikleri de göz önünde bulundurulmalıdır.

4.4. *MMP-1* Geni ve Maloklüzyon

MMP-1, bağ dokularının yıkımını düzenleyen bir enzim olan kollajenazı kodlayan bir gen olarak bilinir. Açık kapanış maloklüzyonu, üst ve alt çeneler arasındaki dişlerin düzensiz bir şekilde kapandığı bir durumu ifade eder. Bu durumun gelişiminde genetik faktörlerin önemi vardır ve *MMP-1* geni, çene yapılarının ve dişlerin oluşumunda kritik bir rol oynayabilir.

Literatüre *MMP-1* geni ve açık kapanış maloklüzyonuna ait bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu yüksek lisans tezinin amacı, *MMP-1* geni rs1799750 polimorfizmi ile açık kapanış maloklüzyonu arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçlamaktadır. Bu genetik ilişki, maloklüzyonun nedenlerini ve tedavi yöntemlerini daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir.

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1.Power Analiz Verileri

Çalışmamızın örneklem sayısı kurulan hipotezin anlamlılık seviyesi ve etki büyüklüğü dikkate alınarak G-Power 3.1.9.4 programı ile hesaplanmıştır. Küchler ve ark. (2017)'nın çalışmasında *MMP-9* geni GG genotipine sahip olmanın kontrol grubuna göre açık kapanış (*open bite*) riskini azalttığına (OR= 0,18, (GA %95: 0.01-1.79) ilişkin Odds Ratio değeri baz alındığında α=0.05, 1-β=0.85 iken yani hata miktarı 0.005 ve testin gücü (power) %95 iken örneklem genişliği her iki grupta da en az 30 birey olarak hesaplanmıştır.

5.2.Bireylerin Seçimi

Çalışmamızın protokolü Helsinki Deklarasyonu 2 (2015) kılavuzuna uygun olarak hazırlanmış ve Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (Protokol kodu: 09.2022.653) tarafından onaylanmıştır (Ek 1). Çalışmamız, Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı'na tedavi için başvurmuş açık kapanışlı bireyler üzerinde yürütülmüştür.

Bu tez, Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından 10934 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Çalışmamıza klinik ve radyolojik olarak belirlenmiş kriterlere uygun yaş aralığı 15-35 arası olan açık kapanış tanısı konmuş 30 hasta ve açık kapanış tanısı konulmamış 30 kişi kontrol grubunda olacak şekilde 60 birey katılmıştır. Çalışmada yer almak isteyen 18 yaş ve üzeri bireylerin kendilerinden; 18 yaş altında olan bireylerin ise velilerinden imzalı bilgilendirilmiş gönüllü onam formları alınmıştır (Ek 3).

5.3.Çalışma Grubu

Çalışma grubunu oluştururken, sabit ortodontik tedavi amacıyla Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'na başvuran hastalar aşağıdaki kriterlere göre dahil edilmiş ya da hariç tutulmuştur.

- Dahil edilme kriterleri: 15-35 yaş aralığındaki Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti kliniğine başvurmuş ve açık kapanış tanı kriterlerini sağlayan ve genetik hastalığı bulunmayan bireyler araştırmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubu için

sağlıklı açık kapanış tanısı olmayan ve genetik hastalığı bulunmayan bireyler araştırmaya dahil edilmiştir.

- Hariç tutulma kriterleri: 15-35 yaş aralığında olmayan, daha önceden ortodonti tedavisi görmüş olan veya genetik hastalığı bulunan bireyler araştırmaya dahil edilmemiştir. Bireyler tedaviden vazgeçtiği veya şehir dışına çıktıkları takdirde araştırmadan çıkartılmıştır.

Araştırmanın çalışma grubu, bireylerin klinik muayenesi yapılarak oluşturulmuştur. Çalışma grubu için katılımcıların alt ve üst keser dişlerinden, sentrik oklüzyon durumunda baş başa kapanıştan daha fazla açıklığın bulunması baz alınmıştır. Araştırmanın sağlıklı grubu ise baş başa kapanıştan fazla, 4 mm'den az normal ısırma derinliğine sahip bireyler olarak seçilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen bireylerin cinsiyet ve yaş aralığı ortalamaları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Hasta ve sağlıklı grubu cinsiyet dağılımı ve yaş ortalamaları

			Grup		
			Hasta Grup	**Sağlıklı Grup**	**Toplam**
Cinsiyet	**Kadın**	**Kişi sayısı**	20	17	37
		Yaş ortalaması	20,5±5,1	18,8±3,7	19,7±4,5
	Erkek	**Kişi sayısı**	10	13	23
		Yaş ortalaması	18,5±3,2	19,4±5,6	18,9±4,8
Toplam		**Kişi sayısı**	30	30	60
		Yaş ortalaması	19,8±4,6	19,0±4,5	19,4±4,5

Veriler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir.

Klinik muayenede basit ve hızlı bir şekilde açık kapanış (*open bite*) teşhisi konulan bireylerin ve sağlıklı grubuna dahil edilen bireylerin *overbite* miktarlarının tespiti için, var olan tedavi öncesi başlangıç sefalometrik filmlerinden yararlanılmıştır. Sefalometrik film çizimleri sonucu *overbite* miktarları belirlenip, hasta ve sağlıklı grup olarak kaydedilmiştir. Çalışma grubundaki bireyler, kendi aralarında değerlendirilmek üzere *overbite* miktarlarına göre milimetre cinsinden 3 gruba ayrılmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Overbite miktarlarına göre hasta grubu.

	Hasta Grubu		
	1. Grup	**2. Grup**	**3. Grup**
Overbite	0 ve -0,9 mm	-1 ve -4,9 mm	-5 mm ve üzeri
Kişi Sayısı	13	11	6

mm: milimetre

5.4.DNA Toplama Prosedürü

Çalışmaya katılan her bir bireyden "Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu" için imza alındıktan sonra, yanak mukozasından sürüntü örnekleri toplanmıştır. Sürüntü örneği toplanmasında çok amaçlı toplama ve taşıma özelliği olan, hazır bir şekilde satılan toplama çubukları kullanılmıştır.

Bireylerden örnek alımından en az 30 dk önce herhangi bir şey yiyip içmemeleri istenilmiştir. Örneklem alınmasından hemen önce bireylerin ağızlarını su ile çalkalamaları istenilmiş ve numune alma işlemleri tek bir araştırmacı (Ö.Ö.Y.) tarafından gerçekleştirilmiştir. Her biri tek kullanımlık olan toplama çubuklarının üzerine katılımcıların isimleri yazıldıktan sonra, ortalama 60 saniye süresince yanak mukozası, yapışık ve serbest dişeti üzerinde nazikçe gezdirilerek epitel hücreler toplanmıştır. Toplanan örnek, kullanma talimatlarına uygun olarak başka herhangi bir yüzeyle temas etmeden dikkatlice kendi kapaklı tüplerine yerleştirilmiştir. Hastalardan ve sağlıklı kontrol grubundan alınan örnekler güvenli bir şekilde laboratuvarda saklanmış ve gönüllülerin isimleri başka araştırmacıların görmesini veya olası bir sorunu engellemek amacıyla birer kod numarasına dönüştürülmüştür. Bu kod numaraları sadece araştırma yürütücüsü tarafından bilgisayar ortamında saklanmıştır. Örnekler, DNA izolasyonu yapılana kadar 1 µL'lik PBS tamponu içerisinde ve soğuk ortamda (-4°) muhafaza edilmiştir.

5.5.DNA İzolasyonu

Yanak içi epithel hücrelerden DNA izolasyonu PureLink (Invitrogen, Van Allen Way Carlsbad, CA, USA) Kit'i protokolü önerisine göre gerçekleştirildi. Yanak içinden alınan epitelyal hücre örneklerinin DNA izolasyonu için izlenen protokol şu adımlardan oluşmaktadır: Önce, örnekler 1000 µl PBS tampon çözeltisi içine aktarıldı ve 24 saat boyunca bu çözelti içinde bekletildi. 24 saat sonrasında, pamuklar çözeltiden çıkarılarak 13000 rpm'de 2 dk santrifüj edildi. Sonrasında,

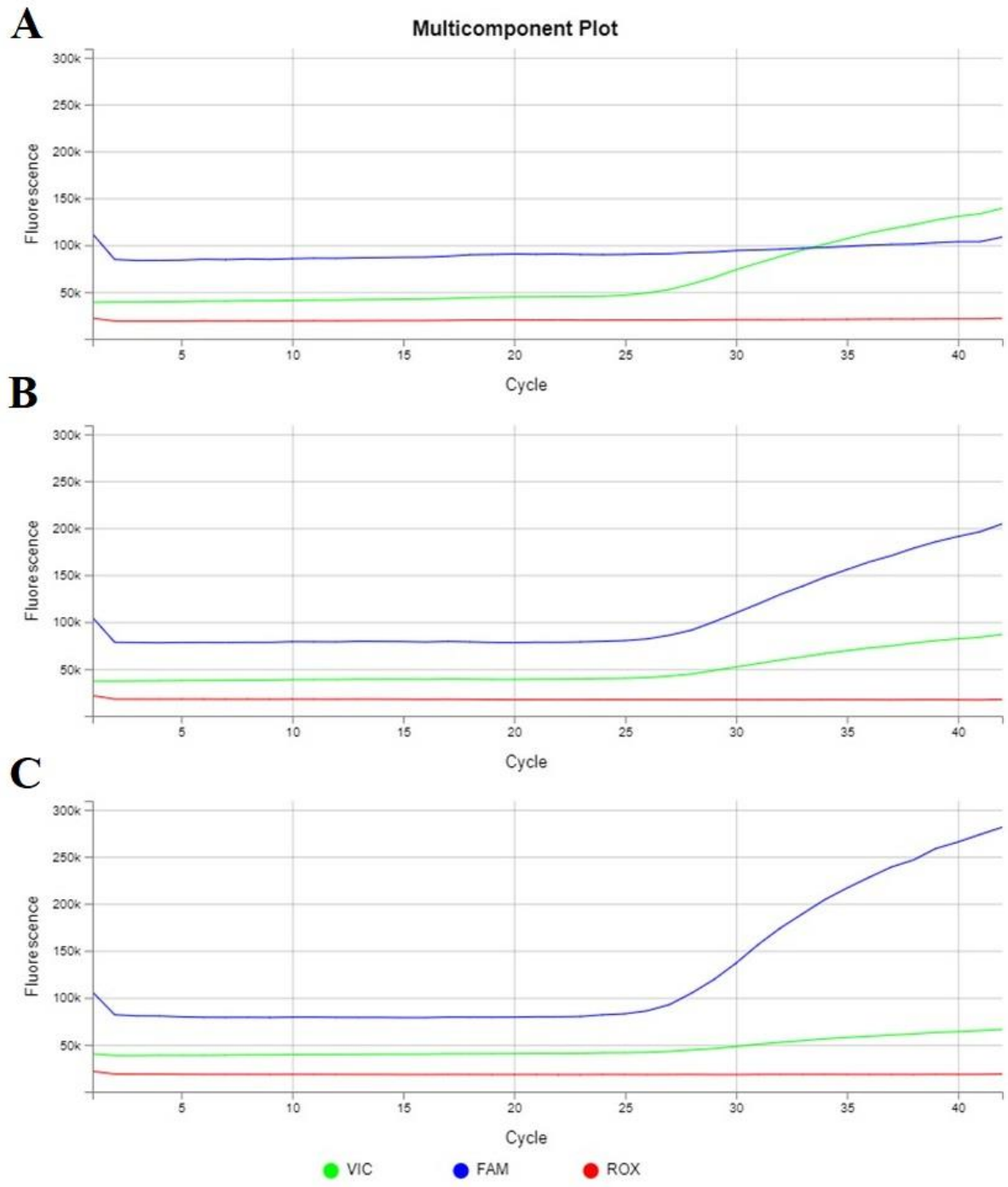
pelete zarar vermeden 250 µl süpernatant kalacak şekilde 750 µl süpernatant ortamdan uzaklaştırıldı. DNA'nın izolasyonu için gerekli olan 200 µl bağlanma tamponu eklenip vortekslenerek işlem devam etti. 20 µl Proteinaz K ve 10 µl RNAaz eklenip 56 °C'de 15 dk boyunca su banyosunda bekletildi. İnkübasyon sonrası, 200 µl etanol eklenip karıştırıldı ve sonrasında filtreli tüpe aktarıldı. Çözelti 13000 rpm'de 2 dk santrifüj edildikten sonra süzüntü atıldı ve alıcı tüpe kolon yeniden yerleştirildi. 500 µl 1. Yıkama tamponu eklenip 13000 rpm'de 2 dk santrifüj edilen çözelti süzüntüsü atıldıktan sonra alıcı tüpe kolon tekrar yerleştirildi. 500 µl 2. yıkama tamponu eklendi ve aynı işlem tekrar edildi. DNA'nın saklanacağı eppendorf tüpündeki süzüntü atılıp kolonu yerleştirildi. 125 µl elüsyon tamponu eklendi, oda sıcaklığında (26 °C'de) 1 dk inkübe edildikten sonra 13000 rpm'de 1 dk santrifüj edildi. Kolon santrifüjden sonra atılarak saf DNA eppendorf tüpüne çökertilmiş oldu. İzole edilen DNA miktarları OD260/280 spektrofotometrik oranına göre belirlendi. En son olarak, DNA örnekleri genotipleme için -20 °C'de muhafaza edilmek üzere hazır hale getirildi.

5.6.Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Real-Time PCR)

MMP-1 rs1799750 polimorfizminin genotiplemesi, StepOnePlus (Thermo Fisher Scientific, Inc, CA, ABD) cihazında gerçek zamanlı PZR (Real-Time PCR) ve üreticilerin protokollerine göre (kat. no. 4351379, Thermo Fisher Scientific, Inc.) Taqman SNP 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 (Thermo Fisher, ABD), 0,5 µl genotipleme testi (Applied Biosystems) ve 1 µl DNA kullanılmıştır. Real-Time PCR genotipleme kitinin dizi sekansı Tablo 4'de belirtilmiştir. *MMP-1* rs1799750 polimorfizmi için 1G ve 2G allelleri, sırasıyla VIC ve FAM primerleri kullanılarak tanımlandı (Şekil 4).

Tablo 4: *MMP-1* rs1799750 polimorfizminin genotiplemesinde kullanılan TaqMan probunun sekansları.

	DNA dizisi (5'→3')
VIC/FAM	TGGATTGATTTGAGATAAGTCATAT **[C/-]** CTTTCTAATTATTTAAC TACAATTT



Şekil 5: *MMP-1* rs1799750 Real-Time PZR görüntüsü. *MMP-1* rs1799750 polimorfizminin 1G1G, 1G2G ve 2G2G genotiplerinin kantitatif Real-Time PZR amplifikasyonu. FAM, 2G aleli (mavi eğri) gösterirken, VIC (yeşil eğri) 1G aleli gösterir. (A) Tek yeşil eğri 1G1G'nin homozigot genotipini, (B) yeşil ve mavi eğriler 1G2G'nin heterozigot genotipini ve (C) tek mavi eğriyi gösterir 2G2G'nin homozigot genotipini gösterir.

5.7.İstatistiksel Analizler

Elde edilen sonuçların istatiksel analizlerinde SPSS 25.0 (Statistical Packages of Social Sciences, IBM, Corp., NY, ABD) programı kullanılarak $\chi 2$ (ki-kare) analizi gerçekleştirilmiştir. $p<0,05$ değeri istatiksel açıdan anlamlı olarak kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

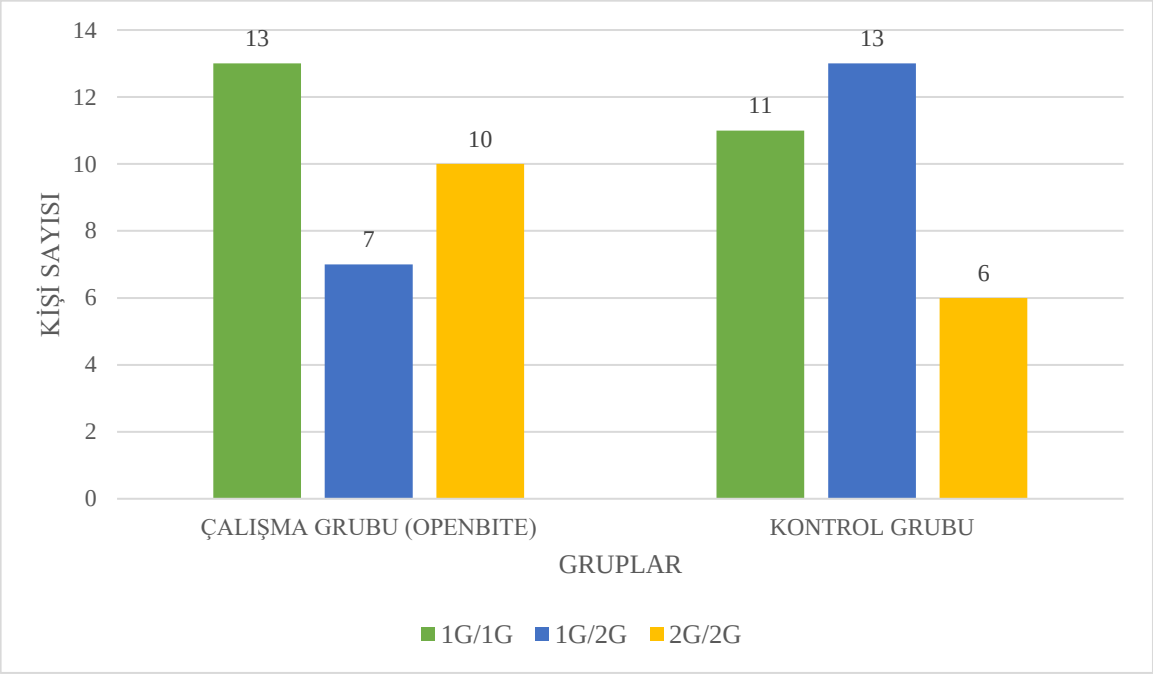
6.1. Gruplar Arası *MMP-1* rs1799750 Polimorfizminin Genotip Dağılımı ve Allelik Dağılımının Karşılaştırılması

Hasta grubu ve sağlıklı birey grubu arasında *MMP-1* rs1799750 polimorfizminin genotip dağılımı ve allelik dağılımı Tablo 5'de gösterilmiştir. Gruplar arasında *MMP-1* genotip dağılımı (p=0,2269) ve allelik dağılımı (p=0,7125) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

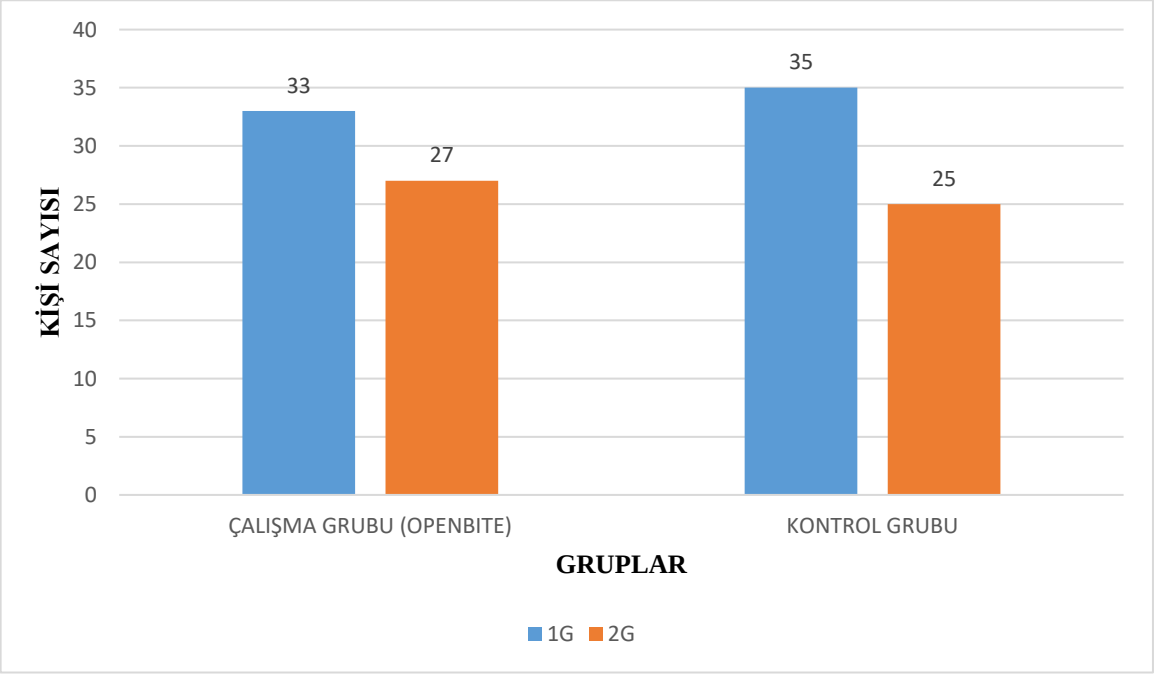
Tablo 5. *MMP-1* rs1799750 polimorfizminin hasta ve sağlıklı grupları arasındaki genotip dağılımı ve allelik dağılımı

	Genotip			**P Değeri**	**Allelik Dağılım**		**p Değeri**
	1G/1G	**1G/2G**	**2G/2G**		**1G**	**2G**	
Hasta grup (30)	13	7	10		33	27	
Yüzde	%43,3	%23,3	%33,3	0,2269	%55,0	%45,0	0,7125
Sağlıklı grup (30)	11	13	6		35	25	
Yüzde	%36,7	%43,3	%20,0		%58,3	%41,7	

- Anlam en az $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi. Sağlıklı grubu ile karşılaştırma $\chi 2$ testi kullanılarak yapıldı.



Şekil 6. Gruplara göre *MMP-1* rs1799750 polimorfizminin genotip dağılımını gösteren çubuk grafiği



Şekil 7. Gruplara göre *MMP-1* rs1799750 polimorfizminin allelik dağılımını gösteren çubuk grafiği

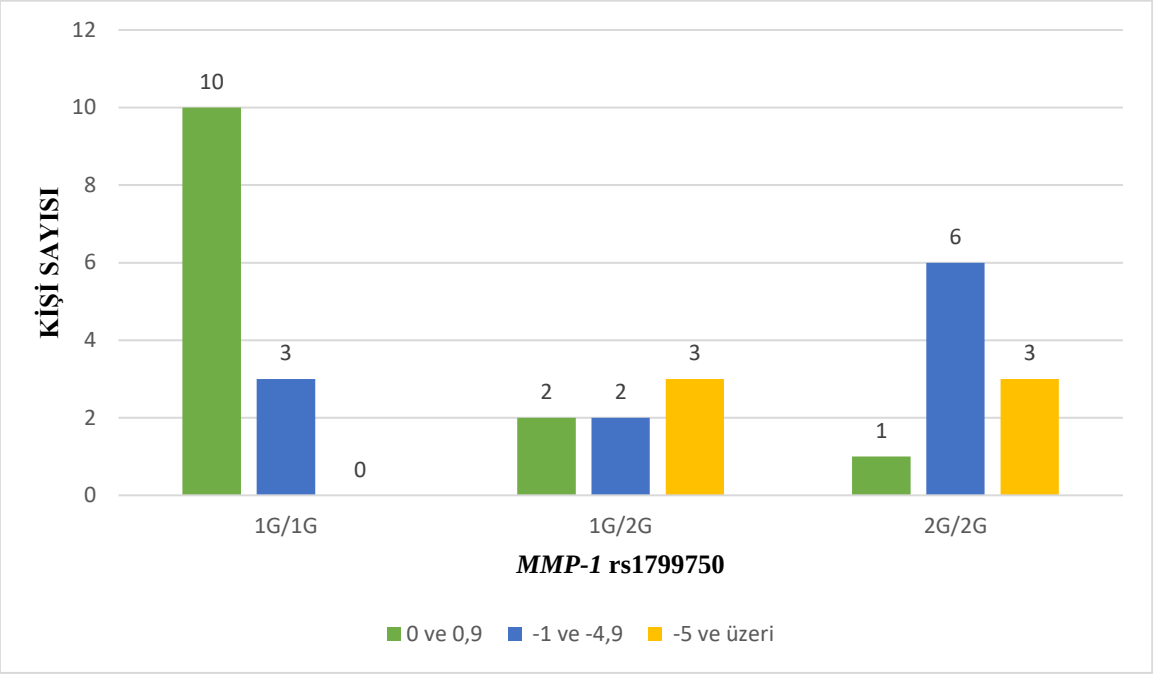
6.2. Hasta Grubu için Genotip ve Açık Kapanış Değerlendirmesinin Sınıflandırılması

Tablo 6. Hasta Grubu için Genotip ve Açık Kapanış Değerlendirmesinin Sınıflandırılması

			***Overbite* miktarı (mm)**			Toplam	p değeri
			0 ve -0,9	-1 ve -4,9	-5 ve üzeri		
MMP-1	1G/1G	Kişi sayısı	10	3	0	13	**0,009**
		MMP-1 (%)	%76,9	%23,1	%0	%100,0	
		Grup içi (%)	%76,9	%27,3	%0	%43,3	
	1G/2G	Kişi sayısı	2	2	3	7	
		MMP-1 (%)	%28,6	%28,6	%42,8	%100,0	
		Grup içi (%)	%15,4	%18,2	%50,0	%23,3	
	2G/2G	Kişi sayısı	1	6	3	10	
		MMP-1 (%)	%10,0	%60,0	%30,0	%100,0	
		Grup içi (%)	%7,7	%54,5	%50,0	%33,3	
Toplam		Kişi sayısı	13	11	6	30	
		MMP-1 (%)	%43,3	%36,7	%20,0	%100,0	
		Grup içi (%)	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0	

- Anlam en az $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi. Hasta grubu ile karşılaştırma $\chi 2$ testi kullanılarak yapıldı.

Hasta grubunda *overbite* miktarı grupları arası genotip dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,009). "0 ve -0,9" açık kapanışa sahip grupta diğer gruplara göre beklenenden daha fazla 1G/1G genotipine sahip birey (%76,9) bulunmaktadır.



Şekil 8. Hasta grubu için göre *MMP-1* rs1799750 polimorfizminin genotip ve *overbite* miktarının sınıflandırılmasının dağılımını gösteren çubuk grafiği

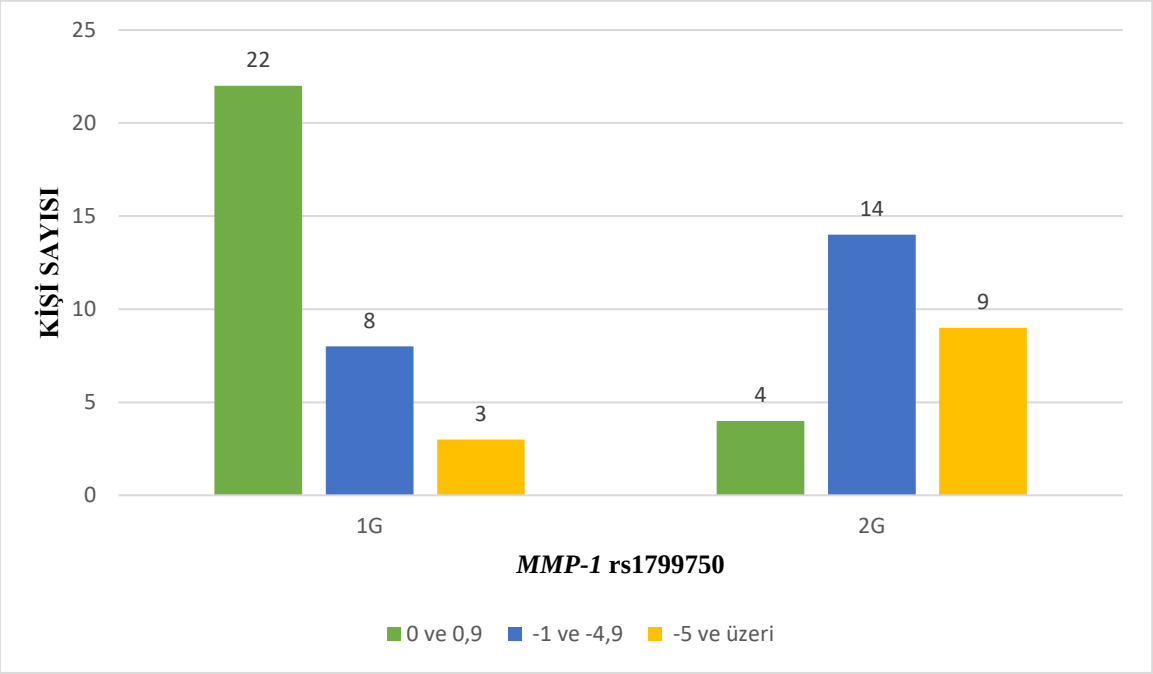
6.3. Hasta Grubu için Allelik Dağılım ve Açık Kapanış Değerlendirmesinin Sınıflandırılması

Tablo 7. Hasta Grubu için Allelik Dağılım ve Açık Kapanış Değerlendirmesinin Sınıflandırılması

			***Overbite* miktarı (mm)**			Toplam	p değeri
			0 ve -0,9	-1 ve -4,9	-5 ve üzeri		
MMP-1	1G	Allel sayısı	22	8	3	33	**<0,001**
		MMP-1 (%)	%66,7	%24,2	%9,1	%100,0	
		Grup içi (%)	%84,6	%36,4	%25,0	%55,0	
	2G	Allel sayısı	4	14	9	27	
		MMP-1 (%)	%14,8	%51,9	%33,3	%100,0	
		Grup içi (%)	%15,4	%63,6	%75,0	%45,0	
Toplam		Allel sayısı	26	22	12	60	
		MMP-1 (%)	%43,3	%36,7	%20,0	%100,0	
		Grup içi (%)	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0	

- Anlam en az $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi. Hasta grubu ile karşılaştırma $\chi 2$ testi kullanılarak yapıldı.

Hasta grubunda *overbite* miktarı grupları arası allelik dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). "0 ve -0,9" açık kapanışa sahip grupta 1G alleli (%84,6); "-1 ve -4,9" açık kapanışa sahip grupta 2G alleli (%63,6); "-5 ve üzeri" açık kapanışa sahip grupta 2G alleli (%75,0) yüzdece daha fazla bulunmaktadır. Çalışmamızın sonuçlarına göre *overbite* miktarları arttıkça 2G allelinin yüzdesi artmaktadır.



Şekil 9. Hasta grubu için göre *MMP-1* rs1799750 polimorfizminin allelik dağılım ve *overbite* miktarının sınıflandırılmasının dağılımını gösteren çubuk grafiği

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Açık kapanış maloklüzyonu üst veya alt çenede bulunan dişler arasında dikey örtüşmenin olmaması sonucu ortaya çıkmaktadır. Dişlerin üst ve alt çenelerde uyumsuz bir şekilde kapanması, konuşma zorlukları, yemek yerken güçlük çekme, dişlerde aşırı aşınma veya çürüme, çene ağrısı veya çene eklemi problemleri açık kapanış maloklüzyonunun belirtileri arasındadır (Joy., 2022). Bu tür bir maloklüzyon, çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilir ve tedavi edilmezse diş sağlığı ve genel yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir. Tedavi genellikle ortodontik tedavi veya cerrahi müdahale içerebilir (Artese ve ark., 2023). Bu nedenle, açık kapanış maloklüzyonu teşhisi konulduğunda, bir diş hekimi veya ortodontist tarafından doğru tedavi planının belirlenmesi önemlidir.

Açık kapanış maloklüzyonu farklı nedenlerle meydana gelebilir. Çevresel faktörlerden biri çocukluk döneminde parmak emme alışkanlığıdır. Bu alışkanlık çene yapısını etkileyebilir ve açık kapanış maloklüzyonuna yol açabilir. Süt dişlerinin erken kaybı veya eksik bakımı, kalıcı dişlerin düzgün bir şekilde yerleşmemesine neden olabileceğinden açık kapanış maloklüzyonuna neden olabilir (Lin ve ark., 2013).

Açık-kapanış maloklüzyonu genetik faktörlere etkisiyle de oluşabilir. Yüz kemiğinin büyümesi ve gelişmesinde, dişlerde ve yumuşak dokuda rol oynayan genlerin açık kapanış maloklüzyonu ile ilişkili olabilmesi mümkündür (Schellhas ve ark., 1993).

Matriks metallopeptidazlar (MMP'ler), hücre dışı matriks proteinlerinin çoğunun parçalanmasından sorumlu olan bir grup enzimdir ve farklı *MMP* genleri tarafından kodlanmaktadır (Page-McCaw ve ark., 2007). Günümüze kadar insanlarda 24 *MMP* geni tanımlanmıştır ve çoğu birden fazla alana etki eden proteinlerdir (Nagase ve ark., 2006). MMP'lerin doku inhibitörleri TIMP'ler tarafından düzenlenir (Peng ve ark., 2012).

Matriks metallopeptidaz 1 (*MMP-1*), 11. kromozomun uzun kolunda (11q22.3) bulunur ve ekstraselüler matriksi düzenlenmesinde rol oynayan MMP-1 proteinini kodlar (Hall ve ark., 2003). MMP-1 proteinini, ECM'nin ana bileşenleri olan Kolajen tip I, II, III, VII, VIII ve X'i parçalar. Özellikle, kollajen yıkımında ECM modellemesi ve yeniden üretiminde *MMP-1* geni önemli bir role sahiptir (Ala-aho ve Kähäri, 2005). Bu gende var olan polimorfizmler, genin yapısal olarak düşük seviyelerde ekspresyonu yerine aşırı aktive edilmesiyle ekspresyonu belirgin şekilde artırabilir (Evrosimovska ve ark., 2015).

MMP-1 geni rs1799750 polimorfizmi, 1607 pozisyonunda bir guanin bazının (G) eklenmesiyle elde edilir (Rutter ve ark., 1998). *MMP-1* rs1799750 polimorfizminde, iki farklı allel (1G ve 2G) vardır. 1G alleli, daha düşük MMP-1 üretimi ile ilişkilendirilir ve daha az ekstraselüler matriks yıkımına yol açar. Daha yüksek MMP-1 üretimi ile ilişkilendirilen 2G alleli, daha fazla ekstraselüler matriks yıkımına yol açar. Bu, doku onarımının hızlı olabileceği anlamına gelebilir, ancak aynı zamanda iltihap ve kanser metastazı gibi bazı sağlık sorunlarına da yol açabilir (Geng ve ark., 2018).

Açık kapanış maloklüzyonunun dişlerin, yumuşak dokuların, yüz kemiklerinin büyümesi ve gelişmesi üzerinde etkili olan genlerden etkilenmesi mümkündür (Leal ve ark., 2020). Yapılan çalışmalar büyüme hormonu reseptörünü kodlayan *GHR, TNF-α* geni; kemik gelişiminde rol oynayan *OPG* geni; α-aktin'i kodlayan *ACTN2, ACTN3* geni; *CYP19A1, MYO1H, MMP, TIMP* gibi genlerin açık kapanış maloklüzyonunu etkileyebileceği bildirilmiştir (Moreno Uribe ve Miller, 2015).

Açık kapanış maloklüzyonu ve *MMP-1* rs1799750 polimorfizmi ile ilgili literatürde herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Küchler ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı bir çalışmada, çocuklarda açık kapanış maloklüzyonunu oluşturan emme alışkanlıklarıyla birlikte genetik faktörlerinde etkili olduğunu bildirmiştir. Bu amaçla açık kapanış maloklüzyonuna sahip 219 çocuk ve kontrol grubu olarak normal maloklüzyonua sahip 253 çocuk ile yaptığı çalışmada *MMP-2, MMP-3, MMP-9, TIMP1* ve *TIMP2* genlerindeki polimorfizm ile açık kapanış maloklüzyonu arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Yaptıkları çalışmada sadece *MMP-9* rs17576 polimorfizminin açık kapanış maloklüzyonu ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bazal membrandaki denatüre kollajeni ve tip IV kollajeni parçalayarak hücre dışı matrisin yeniden şekillenmesinde önemli bir rol oynayan *MMP-9* rs17576 polimorfizminin açık kapanış maloklüzyonu için koruyucu bir faktör olduğunu bildirmişlerdir.

Teixeira ve arkadaşları 2022 yılında yaptıkları bir çalışmada, açık kapanışın çocuklarda ağız sağlığına bağlı yaşam kalitesi etkisini (OHRQoL) değerlendirmek amacıyla *MTR, MTRR, TGFβ1* ve *TNF-α* genlerinin potansiyel biyobelirteçler olup olmadığını değerlendirmişlerdir. Açık kapanış maloklüzyonuna sahip 81 çocuk ve kontrol grubu olarak normal maloklüzyonua sahip 92 çocuk ile yaptığı çalışmada *TNF-α* rs1799724 ve *MTRR* rs1801394 gen polimorfizmlerinin açık kapanışa sahip çocuklarda OHRQoL için bir biyobelirteç olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışma *TNF-α* rs1799724 ve *MTRR* rs1801394 gen polimorfizmlerinin açık

kapanış maloklüzyonunu direk olarak etkilemediğini, depresyonla ile ilişkilendirilen genlerin OHRQoL için etkili olduğunu bildirmiştir.

Kas kuvvetlerinin de çene-yüz morfolojisini etkilediği yapılan çalışmalarla bildirilmiştir. Kas kasıldığında oluşan kuvvetin, kasların kemiklere bağlandığı noktalara iletilerek bu bölgelerde iskelet yapılarının değişmesine neden olur (Uribe ve ark., 2015). Yüz iskeletinde ve maloklüzyon gelişiminde kasların kasılmasında sorumlu olan *ACTN2* ve *ACTN3* genleri de etkili olabilir (Cunha ve ark., 2019). *ACTN3* rs1815739 polimorfizminde XX genotipinin açık kapanışa sahip bireylerde fazlaca eksprese edildiği, deri kapanışa sahip bireylerde ise normalden daha az ekspresse edildiği bildirilmiştir (Zebrick ve ark., 2014).

Tez çalışmamıza 30 açık kapanış maloklüzyonuna sahip birey ve kontrol grubu olarak normal maloklüzyona sahip 30 sağlıklı birey, toplamda 60 birey dahil edilmiştir. *MMP-1* rs1799750 polimorfizmi sonucunda çalışma grubunda 1G/1G, 1G/2G ve 2G/2G genotip dağılımlarının sırasıyla 13 (%43,3), 7 (%23,3), ve 10 (%33,3) olduğu tespit edilmiştir. Sağlıklı grubu genotip dağılımları ise sırasıyla 11 (%36,7), 13 (%43,3), ve 6 (%20,0) olduğu tespit edilmiştir. Hasta grubundaki allel dağılımları incelendiğinde 1G aleli 33 (%55,0), 2G aleli ise 27 (%45,0) olarak sayılmıştır. Sağlıklı grubunda 1G aleli 35 (%58,3) ve 2G aleli 25 (%41,7) olarak sayılmıştır. İstatistiksel analiz sonuçlarına göre; hasta ve sağlıklı grubu arasında *MMP-1* rs1799750 gen polimorfizmi genotipi dağılımı (p=0,2269) ve allelik dağılım (p=0,7125) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Hasta grubu *overbite* miktarlarına (milimetre) göre; 0 ve -0,9 mm (13 kişi), -1 ve -4,9 mm (11 kişi), -5 mm ve üzeri (6 kişi) olarak 3 grupta değerlendirilmiştir. Hasta grubu kendi içerisinde *MMP-1* rs1799750 gen polimorfizmi genotipi dağılımı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0,009). 0 ve -0,9 mm açık kapanışa sahip bireylerin bulunduğu grupta 1G/1G genotipine sahip bireylerde yüzdece daha fazla bulunmuştur (%76,9). Ayrıca, hasta grubunda *MMP-1* rs1799750 gen polimorfizmi allelik dağılım açısından karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0,001). 0 ve -0,9 mm açık kapanışa sahip bireylerin bulunduğu grupta 1G alleli (%66,7); -1 ve -4,9 ve üzeri açık kapanışa sahip bireylerin bulundu grupta ise 2G alleli (%51,9) yüzdece fazla bulunmuştur.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, açık kapanış maloklüzyonuna sahip bireylerde *overbite* şiddeti arttıkça 2G alleli doğru orantılı bir şekilde artmaktadır. *MMP-1* rs1799750 polimorfizminde 2G alleli daha yüksek MMP-1 üretimi ile ilişkilidir ve bu da ekstraselüler matriks yıkımına sebep

olmaktadır. Bu literatür bilgisine göre artan MMP-1 üretimi açık kapanış maloklüzyonu ile ilişkilendirilebilir. Kısaca, *MMP-1* rs1799750 polimorfizminde 2G allelinin açık kapanış maloklüzyonu için bir risk faktörü olduğu söylenebilir.

Yaptığımız çalışma, *MMP-1* rs1799750 polimorfizmi ve açık kapanış maloklüzyonu arasındaki ilişkinin incelendiği ilk çalışma niteliğindedir. Örneklem sayısının artırılması ve farklı gen bölgeleriyle ilişkilendirilmesi, gelecekte yapılacak çalışmaların literatüre daha fazla değer katabileceğini göstermektedir. Çalışmamız, açık kapanış maloklüzyonuyla ilişkilendirilen yeni bir yaklaşım sunması nedeniyle, bu alandaki çalışmaların çeşitlendirilerek literatüre önemli katkılarda bulunabileceğine inanmaktayız.

8. KAYNAKLAR

Ala-aho, R., & Kähäri, V. M. (2005). Collagenases in cancer. Biochimie, 87(3-4), 273–286. https://doi.org/10.1016/j.biochi.2004.12.009

Arat, M., & Iseri, H. (1992). Orthodontic and orthopaedic approach in the treatment of skeletal open bite. *The European Journal of Orthodontics*, 14, 207-215. https://doi.org/10.1093/ejo/14.3.207

Artese, F., Fernandes, L. Q. P., de Oliveira Caetano, S. R., & Miguel, J. A. M. (2023, June). Early treatment for anterior open bite: Choosing adequate treatment approaches. *In Seminars in Orthodontics*. WB Saunders. https://doi.org/10.1053/j.sodo.2023.06.001

Atkinson, S. R. (1966). "Open-bite" malocclusion. *American journal of orthodontics*, 52(12), 877-886. https://doi.org/10.1016/0002-9416(66)90191-6

Baik, H.S. (2007). Limitations in Orthopedic and Camouflage Treatment for Class III Malocclusion. *Semin Orthod*, 13, 158-74. https://doi.org/10.1053/j.sodo.2007.05.004

Beaudeux, J. L., Giral, P., Bruckert, E., Foglietti, M. J., & Chapman, M. J. (2004). Matrix metalloproteinases, inflammation and atherosclerosis: therapeutic perspectives. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 42(2), 121–131. https://doi.org/10.1515/CCLM.2004.024

Birkedal-Hansen, H. (1988). From tadpole collagenase to a family of matrix metalloproteinases. *J Oral Pathol*, 17, 445–451. https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1988.tb01313.x

Brandt, S., Ricketts, R. M. (1975). Interview: Dr. Robert M. Ricketts on growth prediction. 3. *J Clin Orthod*, 9 (7), 420-434. PMID: 1056936

Brinckerhoff, C. E., Rutter, J. L., & Benbow, U. (2000). Interstitial collagenases as markers of tumor progression. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 6(12), 4823–4830. PMID: 11156241

Chang, Y. I., & Moon, S. C. (1999). Cephalometric evaluation of the anterior open bite treatment. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, 115(1), 29-38. https://doi.org/10.1016/S0889-5406(99)70313-6

Culav, E. M., Clark, C. H., & Merrilees, M. J. (1999). Connective tissues: matrix composition and its relevance to physical therapy. *Physical therapy*, 79(3), 308–319. PMID: 10078774

Cunha, A., Nelson-Filho, P., Marañón-Vásquez, G. A., Ramos, A. G. C., Dantas, B., Sebastiani, A. M., Silvério, F., Omori, M. A., Rodrigues, A. S., Teixeira, E. C., Levy, S. C., Araújo, M. C., Matsumoto, M. A. N., Romano, F. L., Antunes, L. A. A., Costa, D. J. D., Scariot, R., Antunes, L. S., Vieira, A. R., & Küchler, E. C. (2019). Genetic variants in ACTN3 and MYO1H are associated with sagittal and vertical craniofacial skeletal patterns. Archives of oral biology, 97, 85–90. https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.09.018

da Silva Filho, O. G., Gomes Gloncalves, R. J., & Maia, F. A. (1991). Sucking habits: clinical management in dentistry. *J Clin Pediatr Dent.*, 15(3), 137-56. PMID: 1878324.

De Oliveira, C. M., & Sheiham, A. (2004). Orthodontic treatment and its impact on oral health-related quality of life in Brazilian adolescents. *Journal of orthodontics*, 31(1), 20-27. https://doi.org/10.1179/146531204225011364

English, J. D., & Olfert, K.D. (2005). Masticatory muscle exercise as an adjunctive treatment for open bite malocclusions. *Seminars in Orthodontics*, 11, 164-169. https://doi.org/10.1053/j.sodo.2005.04.010

Evrosimovska, B., Dimova, C., Popovska, L., & Zabokova-Bilbilova, E. (2015). Matrix Matalloproteinase-8 Gene Polymorphism in Chronic Periapical Lesions. Prilozi (Makedonska akademija na naukite i umetnostite. Oddelenie za medicinski nauki), 36(2), 217–224. https://doi.org/10.1515/prilozi-2015-0070

Geng, R., Xu, Y., Hu, W., & Zhao, H. (2018). The association between MMP-1 gene rs1799750 polymorphism and knee osteoarthritis risk. Bioscience reports, 38(5), BSR20181257. https://doi.org/10.1042/BSR20181257

Goldman, L., & Schafer, A. I. (2012). *Mechanisms of inflammation and tissue repair* Cecil Medicine: Expert Consult Premium, *Elsevier Health Sciences* (24th ed. Saunders, pp. 1604-1607).

Gómez-Guillén, M. C., Giménez, B., López-Caballero, M. A., & Montero, M. P. (2011). Functional and bioactive properties of collagen and gelatin from alternative sources: A review. *Food hydrocolloids*, 25(8), 1813-1827. https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2011.02.007

Gross, J., & Lapiere, C.M. (1962). Collagenolytic activity in amphibian tissues: a tissue culture assay. *Proc Natl Acad Sci USA*, 48, 1014–1022. https://doi.org/10.1073/pnas.48.6.1014

Hall, M. C., Young, D. A., Waters, J. G., Rowan, A. D., Chantry, A., Edwards, D. R., & Clark, I. M. (2003). The comparative role of activator protein 1 and Smad factors in the regulation of Timp-1 and MMP-1 gene expression by transforming growth factor-β1. *Journal of Biological Chemistry*, 278(12), 10304-10313. https://doi.org/10.1074/jbc.M212334200

Harper, E. (1980). Collagenases. *Annual review of biochemistry*, 49, 1063–1078. https://doi.org/10.1146/annurev.bi.49.070180.005215

Hassan, R., & Rahimah, A. K. (2007). Occlusion, malocclusion and method of measurements-an overview. *Archives of orofacial sciences*, 2, 3-9.

Horne, B. D., May, H. T., Anderson, J. L., Kfoury, A. G., Bailey, B. M., McClure, B. S., Renlund, D. G., Lappé, D. L., Carlquist, J. F., Fisher, P. W., Pearson, R. R., Bair, T. L., Adams, T. D., Muhlestein, J. B., & Intermountain Heart Collaborative Study (2008). Usefulness of routine periodic fasting to lower risk of coronary artery disease in patients

undergoing coronary angiography. The American journal of cardiology, 102(7), 814–819. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.05.021

Hou, P., Troen, T., Ovejero, M. C., Kirkegaard, T., Andersen, T. L., Byrjalsen, I., Ferreras, M., Sato, T., Shapiro, S. D., Foged, N. T., & Delaissé, J. M. (2004). Matrix metalloproteinase-12 (MMP-12) in osteoclasts: new lesson on the involvement of MMPs in bone resorption. *Bone*, 34(1), 37–47. https://doi.org/10.1016/j.bone.2003.08.011

Huang, W., Shan, B., Ang, B. S., Ko, J., Bloomstein, R. D., & Cangialosi, T. J. (2020). Review of Etiology of Posterior Open Bite: Is There a Possible Genetic Cause?. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry*, 233-240. https://doi.org/10.2147/CCIDE.S231670

Johannsdottir, B., Thorarinsson, F., Thordarson, A., & Magnusson, T. E. (2005). Heritability of craniofacial characteristics between parents and offspring estimated from lateral cephalograms. American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics, 127(2), 200–261. https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2004.07.033

Joy, J. kumar A. Management of open bite malocclusion-A literature review. *J Clin Dentistry Oral Health*. 2022; 6 (5), 121. https://doi.org/10.35841/aacdoh-6.5.121

Kaya, B., & Arman, A. (2006). Açık kapanış maloklüzyonların tedavisi The treatment of openbite malocclusions. *Cumhuriyet University Faculty of Dentistry*, 9, 53-62.

Kim, D. H., & Sung, S. J. (2018). Nonsurgical correction of a Class III skeletal anterior open-bite malocclusion using multiple microscrew implants and digital profile prediction. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 154(2), 283-293. https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2017.03.031

Koç, F., Görgülü, S., & Gökçe, S. (2011). Açık kapanış anomalisi ve tedavileri. *ADO Klinik Bilimler Dergisi*, 5(3), 939-946.

Küchler, E. C., Barreiros, D., Silva, R. O. D., Abreu, J. G. B. D., Teixeira, E. C., Silva, R. A. B. D., ... & Antunes, L. S. (2017). Genetic polymorphism in MMP9 may be associated with anterior open bite in children. Brazilian Dental Journal, 28, 277-280. https://doi.org/10.1590/0103-6440201600992

Leal, F., Lemos, A. R. B., Costa, G. F., & Cardoso, I. L. (2020). Genetic and environmental factors involved in the development of oral malformations such as cleft lip/palate in non-syndromic patients and open bite malocclusion. European Journal of Medical and Health Sciences, 2(3), 1-11. https://doi.org/10.24018/ejmed.2020.2.3.262

Leite, M. F., Santos, M. C., de Souza, A. P., & Line, S. R. (2008). Osseointegrated implant failure associated with MMP-1 promotor polymorphisms (-1607 and-519). *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 23(4).

Lin, L. H., Huang, G. W., & Chen, C. S. (2013). Etiology and treatment modalities of anterior open bite maloclussion. *J Exp Clin Med*, 5, 1-4. https://doi.org/10.1016/j.jecm.2013.01.004

Lippi, D., Pierleoni, F., & Franchi, L. (2012). Retrognathic maxilla in "Habsburg jaw" Skeletofacial analysis of Joanna of Austria (1547–1578). The Angle Orthodontist, 82(3), 387-395. https://doi.org/10.2319/072111-461.1

Marchenko, G. N., Marchenko, N. D., & Strongin, A. Y. (2003). The structure and regulation of the human and mouse matrix metalloproteinase-21 gene and protein. *The Biochemical journal*, 372(Pt 2), 503–515. https://doi.org/10.1042/BJ20030174

Marchenko, N. D., Marchenko, G. N., Weinreb, R. N., Lindsey, J. D., Kyshtoobayeva, A., Crawford, H. C., & Strongin, A. Y. (2004). β-Catenin regulates the gene of MMP-26, a novel matrix metalloproteinase expressed both in carcinomas and normal epithelial cells. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 36(5), 942-956. https://doi.org/10.1016/j.biocel.2003.12.007

Meyer-Marcotty, P., Hartmann, J., & Stellzig-Eisenhauer, A. (2007). Dentoalveolar open bite treatment with spur appliances. *J Orofac Orthop*, 68, 510-521. https://doi.org/10.1007/s00056-007-0707-0

Moreno Uribe, L. M., & Miller, S. F. (2015). Genetics of the dentofacial variation in human malocclusion. Orthodontics & craniofacial research, 18, 91-99. https://doi.org/10.1111/ocr.12083.

Murphy, G., Segain, J. P., O'Shea, M., Cockett, M., Ioannou, C., Lefebvre, O., Chambon, P., & Basset, P. (1993). The 28-kDa N-terminal domain of mouse stromelysin-3 has the general properties of a weak metalloproteinase. *The Journal of biological chemistry*, 268(21), 15435–15441. PMID: 8340372

Nagai, Y., Lapiere, C. M., & Gross, J. (1966). Tadpole collagenase. Preparation and purification. *Biochemistry*, 5, 3123–3130. https://doi.org/10.1021/bi00874a007

Nagase, H., & Woessner, J. F. Jr. (1999). Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem*, 274, 21491-21494. https://doi.org/10.1074/jbc.274.31.21491

Nagase, H., Visse, R., & Murphy, G. (2006). Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovascular research*, 69(3), 562–573. https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.12.002

Nakasima, A., Ichinose, M., Nakata, S., & Takahama, Y. (1982). Hereditary factors in the craniofacial morphology of Angle's Class II and Class III malocclusions. American

journal of orthodontics, 82(2), 150–156. https://doi.org/10.1016/0002-9416(82)90493-6

Ngan, P., & Fields, H. W. (1997). Open bite: a review of etiology and management. *Pediatr Dent*, 19, 91-98. PMID: 9106869

Nishizawa, R., Nagata, M., Noman, A. A., Kitamura, N., Fujita, H., Hoshina, H., Kubota, T., Itagaki, M., Shingaki, S., Ohnishi, M., Kurita, H., Katsura, K., Saito, C., Yoshie, H., & Takagi, R. (2007). The 2G allele of promoter region of matrix metalloproteinase-1 as an essential pre-condition for the early onset of oral squamous cell carcinoma. *BMC cancer*, *7*, 187. https://doi.org/10.1186/1471-2407-7-187

Ohuchi, E., Imai, K., Fujii, Y., Sato, H., Seiki, M., & Okada, Y. (1997). Membrane type 1 matrix metalloproteinase digests interstitial collagens and other extracellular matrix macromolecules. *The Journal of biological chemistry*, 272(4), 2446–2451. https://doi.org/10.1074/jbc.272.4.2446

Page-McCaw, A., Ewald, A. J., & Werb, Z. (2007). Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. Nature reviews. *Molecular cell biology*, 8(3), 221–233. https://doi.org/10.1038/nrm2125

Peng, W. J., Yan, J. W., Wan, Y. N., Wang, B. X., Tao, J. H., Yang, G. J., Pan, H. F., & Wang, J. (2012). Matrix metalloproteinases: a review of their structure and role in systemic sclerosis. *Journal of clinical immunology*, 32(6), 1409–1414. https://doi.org/10.1007/s10875-012-9735-7

Proffit, W. R., Fields, H. W., & Sarver, D.M. (2000). Ackerman JL. Contemporary Orthodontics, *Elsevier Health Sciences* (3th ed., pp. 402-520).

Proffit, W. R., Fields, H. W., Larson, B., & Sarver, D. M. (2018). Contemporary orthodontics (e-book), *Elsevier Health Sciences* (6th ed., pp. 5–7).

Rutter, J. L., Mitchell, T. I., Butticè, G., Meyers, J., Gusella, J. F., Ozelius, L. J., & Brinckerhoff, C. E. (1998). A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 promoter creates an Ets binding site and augments transcription. Cancer research, 58(23), 5321–5325. PMID: 9850057

Ryu, O. H., Fincham, A. G., Hu, C. C., Zhang, C., Qian, Q., Bartlett, J. D., & Simmer, J. P. (1999). Characterization of recombinant pig enamelysin activity and cleavage of recombinant pig and mouse amelogenins. *Journal of dental research*, 78(3), 743–750. https://doi.org/10.1177/00220345990780030601

Saarialho-Kere, U., Kerkelä, E., Jahkola, T., Suomela, S., Keski-Oja, J., & Lohi, J. (2002). Epilysin (MMP-28) expression is associated with cell proliferation during epithelial repair. *The Journal of investigative dermatology*, 119(1), 14–21. https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2002.01790.x

Schellhas, K. P., Pollei, S. R., & Wilkes, C. H. (1993). Pediatric internal derangements of the temporomandibular joint: effect on facial development. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 104(1), 51-59. https://doi.org/10.1016/0889-5406(93)70027-L

Shapiro, P. A. (2002). Stability of open bite treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 121, 566-568. https://doi.org/10.1067/mod.2002.124175

Shimizu, Y., Kondo, S., Shirai, A., Furukawa, M., & Yoshizaki, T. (2008). A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 and interleukin-8 gene promoter predicts poor prognosis in tongue cancer. *Auris, nasus, larynx*, 35(3), 381–389. https://doi.org/10.1016/j.anl.2007.12.002

Stracke, J. O., Hutton, M., Stewart, M., Pendás, A. M., Smith, B., López-Otin, C., Murphy, G., & Knäuper, V. (2000). Biochemical characterization of the catalytic domain of human matrix metalloproteinase 19. Evidence for a role as a potent basement membrane degrading enzyme. *The Journal of biological chemistry*, 275(20), 14809–14816. https://doi.org/10.1074/jbc.275.20.14809

Subtelny, J. D., & Sakuda, M. (1964). Open Bite: diagnosis and treatment. *Am J Orthod*, 50, 337-358. https://doi.org/10.1016/0002-9416(64)90175-7

Tasci, A. I., Tugcu, V., Ozbek, E., Ozbay, B., Simsek, A., & Koksal, V. (2008). A single-nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 promoter enhances bladder cancer susceptibility. *BJU international*, 101(4), 503–507. https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.07315.x

Teittinen, M., Tuovinen, V., Tammela, L., Schatzle, M., & Peltomaki, T. (2012). Long-term stability of anterior open bite closure corrected by surgical-orthodontic treatment. *Eur J Orthod*, 34, 238-243. https://doi.org/10.1093/ejo/cjq194

Teixeira, E. C., das Neves, B. M., Castilho, T., Silva Ramos, T., Flaviana, A., Carelli, J., Kuchler, E. C., Germano, F. N., Alves Antunes, L. A., & Antunes, L. S. (2022). Evidence of Association between MTRR and TNF-α Gene Polymorphisms and Oral Health-Related Quality of Life in Children with Anterior Open Bite. The Journal of clinical pediatric dentistry, 46(3), 249–258. https://doi.org/10.17796/1053-4625-46.3.12

Toğral, A. N., & Yüksel, A. S. (2019). Sınıf III Maloklüzyonların Geç Dönem Ortodontik Tedavileri. *Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 40(1), 1-7. https://doi.org/10.5505/eudfd.2019.64325

Ursi, W. J. S., & Almeida, R. R. (1990). Mordida aberta anterior, conceitos, etiologia, características, classificação e casos clínicos. *RGO (Porto Alegre)*, 38(3), 211-8.

Van den Steen, P. E., Dubois, B., Nelissen, I., Rudd, P. M., Dwek, R. A., & Opdenakker, G. (2002). Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix

metalloproteinase-9 (MMP-9). *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*, 37(6), 375–536. https://doi.org/10.1080/10409230290771546

Velasco, G., Pendás, A. M., Fueyo, A., Knäuper, V., Murphy, G., & López-Otín, C. (1999). Cloning and characterization of human MMP-23, a new matrix metalloproteinase predominantly expressed in reproductive tissues and lacking conserved domains in other family members. *The Journal of biological chemistry*, 274(8), 4570–4576. https://doi.org/10.1074/jbc.274.8.4570

Vieira A. R. (2019). Orthodontics and Genetics. Dental press journal of orthodontics, 24(2), 92–97. https://doi.org/10.1590/2177-6709.24.2.092-097.sar

Visse, R., & Nagase, H. (2003). Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circulation research*, 92(8), 827–839. https://doi.org/10.1161/01.RES.0000070112.80711.3D

Woessner, J.F. Jr. (1962). Catabolism of collagen and non-collagen protein in the rat uterus during post-partum involution. *Biochem J*, 83, 304 –314. https://doi.org/10.1042/bj0830304

Woo, M., Park, K., Nam, J., & Kim, J. C. (2007). Clinical implications of matrix metalloproteinase-1,-3,-7,-9,-12, and plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphisms in colorectal cancer. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 22(7), 1064-1070. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04424.x

World Health Organization (1987). *Oral Health Survey: Basic method* (3rd edn. Geneva: Oral Health Unit.) USA World Health Organization.

Yang, M., & Kurkinen, M. (1998). Cloning and characterization of a novel matrix metalloproteinase (MMP), CMMP, from chicken embryo fibroblasts. CMMP, Xenopus XMMP, and human MMP19 have a conserved unique cysteine in the catalytic domain. The *Journal of biological chemistry*, 273(28), 17893–17900. https://doi.org/10.1074/jbc.273.28.17893

Zebrick, B., Teeramongkolgul, T., Nicot, R., Horton, M. J., Raoul, G., Ferri, J., Vieira, A. R., & Sciote, J. J. (2014). ACTN3 R577X genotypes associate with Class II and deepbite malocclusions. American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics, 146(5), 603–611. https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2014.07.021

Ziober, B. L., Turner, M. A., Palefsky, J. M., Banda, M. J., & Kramer, R. H. (2000). Type I collagen degradation by invasive oral squamous cell carcinoma. *Oral oncology*, 36(4), 365–372. https://doi.org/10.1016/s1368-8375(00)00019-1

11.EKLER

Ek 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formları

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

ÇALIŞMANIN ADI:

Matriks Metallopeptidaz 1 Geni rs1799750 Polimorfizmi ile Açık Kapanış Vakaları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Aşağıda bilgileri yer almakta olan bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını, bilgilerinizin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neleri içerdiğini, olası yararları ve risklerini ya da rahatsızlık verebilecek yönlerini anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. Eğer çalışmaya katılma kararı verirseniz, **Çalışmaya Katılma Onayı Formu**'nu imzalayınız. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Çalışmaya katıldığınız için size herhangi bir ödeme yapılmayacak ya da sizden herhangi bir maddi katkı/malzeme katkısı istenmeyecektir. Araştırmada kullanılacak tüm malzemeler ve yapılabilecek tüm harcamalar araştırmacı tarafından karşılanacaktır.

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI:

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni kliniğimizde tedavi görmek üzere başvuran genetik herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı bir birey olmanızdır. Bizler, Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalında bireylerin yüz ve dişlerinde meydana gelen normalden sapmaların nedenlerini ortaya çıkaracak bir bilimsel araştırma planladık. Kendiniz için olmasa bile katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir. Bu araştırmada sizlerdeki çene ve diş anomalilerine neden olabilecek genetik yatkınlıklar analiz edilecektir. Daha sonra elde edilen sonuçlar, size ait diş ve yüz özellikleri (uzun ya da kısa yüz, ön dişlerin birbirine temas etmesi veya dişler arasında açıklık bulunması) ile karşılaştırılıp genetik özelliklerinizin sizin yüz ve diş yapınıza olan etkileri araştırılacaktır.

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:

Sizden, araştırmamızda kullanacağımız DNA örneğini içeren epitel hücresi talep etmekteyiz. Bunun için uzun ve ucu pamuklu bir çubukla yanak iç yüzeyinden sürüntü alma işlemi uygulanacaktır. Bu işlem yaklaşık 1 dakika sürmekte olup, herhangi bir rahatsızlığa neden olmamaktadır. Temin edilen örnekler aynı gün laboratuvarda DNA izolasyonu için kullanılacaktır. Elde edilen DNA'lar numaralandırılarak, Marmara Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalında saklanacaktır. Genetik materyalinize, bizden başka kimse erişemeyecektir. Daha sonra DNA örneklerinizden moleküler teknikler kullanılarak genetik parametreleriniz analiz edilecektir. Bu çalışmaya dahil olmanızın size herhangi bir yararı ya da riski bulunmamaktadır.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN OLASI YARARLARI NELERDİR?

Bu çalışma ile diş, çene ve yüz yapınız altında yatan genetik faktörlerin nedenleri araştırılacaktır. Bu çalışma sizden daha ziyade gelecek nesillere fayda sağlayacaktır. Sizlerden elde edilecek veriler sayesinde gelecek nesiller için, daha büyüme gelişim sırasında, büyüme sonrasında çene ve dişlerin ne durumda olacağı bilinerek doğru tedavilere yönlendirilmeleri mümkün olacaktır. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmeyeceksiniz, ayrıca size de bir ödeme yapılmayacaktır. Kimlik bilgileriniz hiçbir şekilde açıklanmayacaktır.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Genetik bilgileriniz çalışma ekibi dışında kimse ile paylaşılmayacaktır. Genetik bilgileriniz, isim ve kimlik belirtilmeden bu çalışmada veri olarak kullanılacak, bilimsel toplantılarda da aynı şekilde bilimsel poster veya sunum şeklinde sunulabilecektir.
Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu çalışmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz taktirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekme hakkına da sahipsiniz. Eğer örneğinizin imha edilmesine karar verirseniz, bu isteğinizden önce üretilmiş her türlü veri ve yapılmış analiz ortadan kaldırılmayacak ama daha fazla analiz yapılmayacaktır.

Bu araştırma Prof. Dr. Korkut Ulucan sorumluluğunda yürütülmektedir.

Katılma koşulları nedir?
Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için 15-35 yaş aralığında Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti kliniğine başvurmuş ve kriterleri sağlamanız gerekmektedir.

Sorumluluklarım nedir?
Araştırma ile ilgili olarak Prof. Dr. Korkut Ulucan sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

Katılımcı sayısı nedir? 60

Katılımım ne kadar sürecektir? 1 gün

Çalışmaya katılma ile beklenen olası yarar nedir?
Çalışmanın amacı açık kapanış çene yapısına olan olasılığı genetik yatkınlığın gen taraması için araştırılması. Bu ilişkinin saptanması halinde, genetik yatkınlığa sahip bireyler önceden tespit edilebilecektir. Henüz açık kapanış belirtileri ortaya çıkmadan bu genotipe sahip kişilerin belirlenmesi, tedaviye olan ihtiyacın da belirlenmesini sağlayacaktır. Ayrıca bir çene yapısı bozukluğunun erken teşhisi diş hekimlerine tedaviye başlama zamanını ve tedavi yöntemini seçme olanağı sunmaktadır. Açık kapanış bozukluğu henüz oluşmadan tespit edilebilmesi, bu kapanış bozukluğunun erken dönem önleyici tedavisine başlanılmasını da olanak sağlayacaktır. Erken tespit diş hekimlerinin bu normal olmayan kapanış bozukluğunun henüz ortaya çıkmadan önlenmesi veya şiddetinin azaltılması imkanını sağlayacaktır.

Yapılacak bu araştırmada genetik yatkınlığınızın olup olmadığını belirlemeye yönelik testlerin geliştirilmesi ve bunun yanında gelişebilecek olası hastalıkların önceden tespit edilmesi ve rutin testler oluşturulabilmesi için katkınız olacaktır. Bunun dışında tıbbi bir yarar veya zarar söz konusu değildir.

Araştırma konusu ile ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde araştırmaya katılan sizler veya yasal temsilciniz zamanında bilgilendirilecektir.

Çalışmaya katılma ile beklenen olası riskler nedir?
Çalışmaya katılınması dahilinde beklenen olası bir risk bulunmamaktadır.

Araştırma sürecinde birlikte kullanılmasının sakıncalı olduğu bilinen ilaçlar/besinler nelerdir?
Sakıncalı olduğu bilinen herhangi bir ilaç bulunmamaktadır.

Araştırma süresince çıkabilecek sorunlar için kimi aramalıyım?
Uygulama süresi boyunca, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırıcıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için no.lu telefondan Prof. Dr. Korkut Ulucan'a başvurabilirsiniz. Mesai sonrası iletişim ise telefonu ile ulaşabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?
Bu araştırmada yer almanız durumunda giderleriniz karşılanmayacaktır.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR ?
Çalışmayı destekleyen kurum Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Birimi'dir.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?
Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?
Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırıcı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.
Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılmayacaktır.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?
Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜ veya VELİSİNİN İMZASI

ADI & SOYADI

ADRESİ

TEL. & FAKS

TARİH

SORUMLU ARAŞTIRMACI: Prof. Dr. Korkut Ulucan
Tarih:
İmza:

Sayın Prof. Dr. Korkut Ulucan tarafından Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Anabilim Dalı Tıbbi Biyoloji ve Genetik Bölümü laboratuvarında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi amacıyla araştırmacı tarafından araştırmadan çıkartılabileceğimi de biliyorum. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğimi biliyorum.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Prof. Dr. Korkut Ulucan'ı numaralı telefondan arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalamış bulunduğum bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Ek 3: 11. Uluslararası Bilimsel Çalışmalar Kongresi Katılım Sertifikası

