TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KOLLAJEN TİP I ALFA I ZİNCİR GENİ rs1800012 POLİMORFİZMİ İLE AÇIK KAPANIŞ VAKALARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

TOLGA POLAT
YÜKSEK LİSANS TEZİ

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

EŞ-DANIŞMAN
DR. ÖĞRETİM ÜYESİ ELVAN ÖNEM ÖZBİLEN

İSTANBUL- 2024

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KOLLAJEN TİP I ALFA I ZİNCİR GENİ rs1800012 POLİMORFİZMİ İLE AÇIK KAPANIŞ VAKALARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

TOLGA POLAT
YÜKSEK LİSANS TEZİ

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

EŞ-DANIŞMAN
DR. ÖĞRETİM ÜYESİ ELVAN ÖNEM ÖZBİLEN

İSTANBUL- 2024

Sağlık Bilimleri Enstitüsü	**YÜKSEK LİSANS TEZ ONAY FORMU**	**Doküman No:**
		İlk Yayın Tarihi:
		Revizyon Tarihi:
		Revizyon No:

Kurum : Marmara Üniversitesi

Program türü : Oral Biyoloji Yüksek Lisans Programı

Anabilim Dalı : Temel Tıp Bilimleri

Tez Sahibi : Tolga Polat

Sınav Tarihi ve Saati : 17.04.2024 11:30

Tez Başlığı : Kollajen Tip I Alfa I Zincir Geni Rs1800012 Polimorfizmi İle Açik Kapaniş Vakalari Arasindaki İlişkinin İncelenmesi

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ	**Unvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)**	**İmza**
Danışman	Dr. Öğretim Üyesi Beste Tacal ASLAN	
Üye	Prof. Dr. Tanju KADİR	
Üye	Prof. Dr. Deniz KIRAÇ	

ONAY

Bu tez, yukarıda isimleri bulunan jüri üyeleri tarafından "Marmara Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliği" nin ilgili maddeleri uyarınca kabul edilmiş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun .....tarih ve ..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Feyza ARICIOĞLU

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

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.

Tolga POLAT

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde, değerli bilgilerini benimle paylaşan, kendisine ne zaman danışsam bana kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle bana faydalı olabilmek için elinden gelenden fazlasını sunan her sorun yaşadığımda yanına çekinmeden gidebildiğim, güler yüzünü ve samimiyetini benden esirgemeyen ve gelecekteki mesleki hayatımda da bana verdiği değerli bilgilerden faydalanacağımı düşündüğüm kıymetli ve danışman hoca statüsünü hakkıyla yerine getiren Dr. Öğr. Üyesi Beste TACAL ASLAN'a ve benim akademi yolumu çizen, beni bu yolda teşvik eden bilgi birikimi ve bilime sonsuz sevgisiyle bana örnek olan Prof. Dr. Korkut ULUCAN'a teşekkürü bir borç biliyor ve şükranlarımı sunuyorum.

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.

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.

Lisans ve yüksek lisans süreçlerinde hep beraber çalıştığımız, akademik hayatta birlikte daha fazla çalışmalar yapacağımız, çalışmamda konu, kaynak ve yöntem açısından bana sürekli yardımda bulunarak yol gösteren ve gelecekteki hayatında çok daha başarılı olacağına inandığım kıymetli ekip arkadaşım Özlem Özge YILMAZ'A sonsuz teşekkür ederim.

Bu çalışmayı tamamlama yolculuğumda bana en büyük desteği sağlayan sevgili eşim Rümeysa POLAT'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Onun sevgisi, desteği ve anlayışı olmadan bu çalışmayı tamamlamak mümkün olmazdı.

Eğitimim boyunca bana maddi ve manevi olarak destek olan, benim hayallerimi gerçekleştirmem için her zaman arkamda duran beni hiç yalnız bırakmayan babam Abdulcabbar POLAT, annem Züleyha POLAT ve sevgili kardeşim, sırdaşım Beyza POLAT'a teşekkür ederim. İyi ki varlar.

Tolga POLAT
OCAK-2024
İSTANBUL

Bu tez, Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından 10935 numaralı proje ile desteklenmiştir.

İçindekiler

KISALTMALAR LİSTESİ ..... **vi**
TABLO LİSTESİ ..... **vii**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **viii**
1. ÖZET **1**
2. SUMMARY **2**
3. GİRİŞ ve AMAÇ **3**
4. GENEL BİLGİLER **5**
4.1. Açık Kapanış Maloklüzyonu 5
4.1.1. Tanımı 5
4.1.2. Etiyolojisi 7
4.1.2.1. İskeletsel 7
4.1.2.2. Yumuşak Doku 8
4.1.2.3. Alışkanlıklar 8
4.1.3. Sınıflandırılması 9
4.1.3.1. Dental Açık Kapanış Bozukluğu 9
4.1.3.2. İskeletsel Açık Kapanış Bozukluğu 9
4.1.4. Açık Kapanış Maloklüzyonunda Tedavi Seçenekleri 10
4.1.4.1. Miyofonksiyonel Terapi 10
4.1.4.2. Büyümeyi Etkileyerek İskelet Tedavisi 10
4.1.4.3. Ortognatik Cerrahi ile İskelet Tedavisi 11
4.1.4.4. İskeletsel Disgnatinin Dentoalveolar Kompansasyon Tedavisi (Kamuflaj Tedavisi) 11
4.1.4.5. Açık Kapanış Bozukluğu Dentoalveolar Tedavi Stratejisi 11
4.2. Kollajen: Hücre Dışı Matrikste Temel Rolü ve Yapısal Özellikleri 12
4.2.1. Tip 1 Kollajen 13
4.2.2. Tip 1 Kollajen ve Alt Birimi 14
4.2.3. Kodlanmayan *COL1A1* Polimorfizminin Önemi ve Potansiyeli 15
4.2.4. *COL1A1* Varyasyonları ve İskelet Sistemi Rahatsızlıkları 17
4.2.5. *COL1A1* rs1800012 Polimorfizmi 17
4.3. Genetik ve Maloklüzyon İlişkisi 19
4.4. *COL1A1* ve Maloklüzyon 20
5. GEREÇ ve YÖNTEM **21**

5.1. Power Analiz Verileri 21
5.2. Bireylerin Seçimi 21
5.3. Çalışma Grubu 21
5.4. DNA Toplama Prosedürü 22
5.5. DNA İzolasyonu 23
5.6. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Real-Time PCR) 24
5.7. İstatistiksel Analizler 26
6. BULGULAR 26
6.1. Gruplar Arası *COL1A1* rs1800012 Polimorfizminin Genotip Dağılımı ve Allelik Dağılımların Karşılaştırılması 26
6.2. Hasta Grubu için Genotip ve Açık Kapanış Değerlendirmesinin Sınıflandırılması 28
6.3. Çalışma Grubu için Allelik Dağılım ve Açık Kapanış Değerlendirmesinin Sınıflandırılması 29
7. TARTIŞMA ve SONUÇ 30
8. KAYNAKLAR 34
9. ÖZGEÇMİŞ 40
10. BİLİMSEL FAALİYETLER 41
11. EKLER 43
EK 1: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onayı 43
Ek 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formları 44
Ek 3: 11. Uluslararası Bilimsel Çalışmalar Kongresi Katılım Sertifikası 48

KISALTMALAR LİSTESİ

COL1A1	:	Kollajen Tip Ⅰ Alfa Ⅰ
H	:	Hidrojen
ECM	:	İndüklenebilir nitrik oksit sentetaz
GPI	:	Glikosilfosfatidilinositol
G	:	Guanin
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. Tip I Kollajen (COL1A1 ve COL1A2): Genetik Yapı 14

Tablo 2. Çalışma ve Sağlıklı grup cinsiyet dağılımı ve yaş ortalamaları 22

Tablo 3. Overbite miktarlarına göre Hasta Grubu 22

Tablo 4. COL1A1 rs1800012 polimorfizminin genotiplemesinde kullanılan TaqMan probunun sekansları 24

Tablo 5. COL1A1 rs1800012 polimorfizminin hasta ve sağlıklı gruplar arasındaki genotip dağılımı ve allelik dağılımı 26

Tablo 6. Hasta Grubu için Genotip ve Açık Kapanış Değerlendirmesinin Sınıflandırılması 28

Tablo 7. Hasta Grubu için Allelik Dağılım ve Açık Kapanış Değerlendirmesinin Sınıflandırılması 29

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa Numarası

Şekil 1. Kollajen Yapısı.....16

Şekil 2. *COL1A1* rs1800012 polimorfizminin GG, GT ve TT genotiplerinin kantitatif Real-Time PCR amplifikasyonu.....25

Şekil 3. Gruplara göre *COL1A1* rs1800012 polimorfizminin genotip dağılımını gösteren çubuk grafiği.....27

Şekil 4. Gruplara göre *COL1A1* rs1800012 polimorfizminin allelik dağılımını gösteren çubuk grafiği.....27

Şekil 5. Hasta Grubu için göre *COL1A1* rs1800012 polimorfizminin genotip ve overbite miktarının sınıflandırılmasının dağılımını gösteren çubuk grafiği.....28

Şekil 6. Hasta Grubu için göre *COL1A1* rs1800012 polimorfizminin allelik dağılım ve overbite miktarının sınıflandırılmasının dağılımını gösteren çubuk grafiği.....29

1. ÖZET

Tezin başlığı: Kollajen Tip 1 Alfa Zincir Geni rs1800012 Polimorfizmi İle Açık Kapanış Vakaları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Öğrencinin Adı Soyadı: Tolga Polat

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

Programın Adı: Oral Biyoloji Yüksek Lisans Programı

Amaç: Bu çalışma, bağ doku sistemine katılan tip I Kollajeni kodlayan *COL1A1* genindeki rs1800012 polimorfizmi ile açık kapanış maloklüzyonunun arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza, açık kapanış tanısı konmuş 30 kişi hasta grubunda ve açık kapanış tanısı konulmamış 30 kişi Sağlıklı grupnda olacak şekilde 60 birey katılmıştır. Bu bireylerin yaş aralığı 15 ile 35 yaşları arasında yer almıştır. Bireylerden bukkal sürüntü yöntemi ile yanak içi oral epitel hücreleri toplanmıştır ve DNA izolasyonu için PureLink kiti kullanılmıştır. *COL1A1* genindeki rs1800012 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: *COL1A1* rs1800012 polimorfizminin GG, GT ve TT genotiplerinin sayı ve yüzdelerinin dağılımı Hasta Grubunda sırasıyla 16 (%53,3), 12 (%12), 2 (%6,7); kontrol grubunda ise sırasıyla 18 (%60), 10 (%33,3), 2(%6,7) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında *COL1A1* genotip dağılımı ($p=0,8609$) ve allelik dağılım ($p=0,6733$) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hasta Grubu kendi içerisinde *COL1A1* rs1800012 gen polimorfizmi genotipi dağılımı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ayrıca, Hasta Grubunda *COL1A1* rs1800012 gen polimorfizmi allel frekans açısından karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Sonuç: Bu araştırmada, hipotezinin desteklendiğine dair istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu elde edilemedi. Bununla birlikte örneklem büyüklüğü göz önüne alındığında, bu bulgunun klinik olarak anlamlı olup olmadığı net değildir. Bu nedenle, daha büyük örneklem büyüklüklerine sahip çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Açık kapanış, genetik, maloklüzyon, *COL1A1*, polimorfizm

2. SUMMARY

Title of Thesis: Investigation of the Relationship Between Collagen Type 1 Alpha Chain Gene rs1800012 Polymorphism and Openbite Cases

Student Name, Surname: Tolga Polat

Supervisor Name: Asst. Prof. Beste Tacal Aslan

Program Name: Oral Biology Master's Program

Objective: This study aims to investigate the association between the rs1800012 polymorphism in the *COL1A1* gene, which encodes type I collagen involved in the connective tissue system, and open bite malocclusion.

Materials and Methods: In our study, 60 individuals participated, 30 of whom were diagnosed with open bite in the patient group and 30 of whom were not diagnosed with open bite in the control group. The age range of these individuals was between 15 and 35 years. Intra-cheek oral epithelial cells were collected from the individuals by buccal swab method and PureLink kit was used for DNA isolation. Real-Time PCR method was used for genotyping of rs1800012 polymorphism in *COL1A1* gene. The results were statistically evaluated and significance level was accepted as $p<0.05$.

Results: The distribution of the number and percentages of the GG, GT and TT genotypes of *COL1A1* rs1800012 polymorphism were 16 (53.3%), 12 (12%) and 2 (6.7%), respectively, in the study group; while in the control group

In the COL1A1 group, 18 (60%), 10 (33.3%) and 2 (6.7%) were found, respectively. There was no statistically significant difference between the groups in terms of *COL1A1* genotype distribution ($p=0.8609$) and allelic frequency ($p=0.6733$). When the study group was compared in terms of *COL1A1* rs1800012 gene polymorphism genotype distribution, no statistically significant difference was found. In addition, no statistically significant difference was found when *COL1A1* rs1800012 gene polymorphism allele frequency was compared in the study group.

Conclusion: In this study, no statistically significant finding was obtained to support the hypothesis. However, considering the sample size, it is not clear whether this finding is clinically relevant. Therefore, studies with larger sample sizes are needed.

Keywords: Open bite, genetics, malocclusion, COL1A1, polymorphism

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Ön açık kapanış, arka dişler oklüzyondayken üst ve alt kesici dişler arasında dikey örtüşmenin olmaması olarak tanımlanır. Açık kapanışın etiyolojisi için kalıtım, elverişsiz büyüme paternleri, parmak alışkanlıkları, genişlemiş lenfatik doku, dil fonksiyonu ve dil postürü gibi çok sayıda teori öne sürülmüştür. Açık ısırma sorunlarının en büyük nedeni başparmak ve parmak emme, tutulan viseral veya infantil yutma alışkanlığı veya her ikisinin kombinasyonuna bağlanabilir. Bebek hayata iyi gelişmiş bir dil emme mekanizması ile başlar. Yaklaşık 5 ila 6 aylıkken, kesici dişler çıkmaya başladığında, belirli proprioseptif dürtüler devreye girer ve dilin periferik kısmı yana doğru yayılmaya başlar. Kesici dişler daha tam olarak çıktıkça, dilin periferik kısımları üst ve alt diş eti yastıklarının kalan dişsiz alanları arasındaki boşluğu işgal eder ve daha olgun somatik yutkunma ortaya çıkar. Yutma eylemi sırasında dilin ucu kesici dişlerin arkasında kaldığından dudaklar kapanır ve kesici dişler anlık olarak bir araya gelir. Ortalama bir bebek, yaşamının ilk 6 ayında baskın ve münhasır bir itici viseral yutma, bir sonraki yıl boyunca geçişli bir itme ve dilin laterale yayılması ve daha sonra dilin dentisyon içinde yer aldığı baskın bir somatik yutma tipi gösterir. En yaygın şekli başparmak veya parmak emmedir, çünkü ağız dış dünya ile ilk iletişim yoludur ve orofasiyal kas sistemi nispeten iyi gelişmiştir, bu besleyici olmayan emme görünüşe göre bebeğe bir sıcaklık hissi, infantil veya visseral yutma mekanizmasıyla yakından bağlantılı bir tatmin duygusu verir. Dış dünya ile diğer iletişim yolları geliştikçe, diğer kas sistemleri olgunlaştıkça ve görsel ve işitsel uyaranlar anlamlı hale geldikçe, oral aktivitenin neden olduğu öfori daha az önem kazanır. Ortalama bir çocukta, besleyici olmayan emme alışkanlıkları yaşamın 6. parmak emme alışkanlığının devam etmesinin nedenleri arasında fizyolojik olgunlaşmanın yavaş olması, yetersiz veya yanlış emzirme yöntemleri, infantil itmeyi artıran ve geçiş aşamasında daha olgun somatik yutmanın gelişmesine izin vermeyen meme başı tasarımları sayılabilir. Kalıtsal Sınıf II, Bölüm 1 tipi maloklüzyon da çocuğun alt çenesini yeterince öne itememesi nedeniyle daha fazla besleyici olmayan emme gerektirebilir. Sebep ne olursa olsun, bebek maksiller ön segmenti deforme edecek, dişleri labial olarak zorlayacak ve dilin daha fazla hareket etmesine izin verecek kadar yoğun, sık ve uzun süreli bir parmak alışkanlığı ile başlar ve bu yönde ilerler. Geçiş evresindeki infantil visseral itme modelinden daha olgun somatik yutkunmaya geçmek yerine, dil öne doğru itmeye devam eder.

Kollajen molekülleri bir araya gelerek uzun, ince, benzer yapılı fibriller oluşturur. Buna karşın Tip IV, iki boyutlu bir retikulum oluşturur; diğer birkaç tip, fibril tipindeki Kollajenlerle

birleşerek onları birbirine bağlar. Bir zamanlar tüm kollajenlerin bağ dokusundaki fibroblastlar tarafından salgılandığı düşünülüyordu, ancak artık çok sayıda epitel hücresinin belirli kollajen türlerini ürettiğini biliyoruz. Temel yapısal birimi, üç sarmal alt birimden oluşan uzun (300 nm), ince (1,5 nm çapında) bir proteindir: iki α1(I) zinciri ve bir α2(I) zinciri. Her bir zincir, birbiri etrafında karakteristik bir sağ-elli üçlü sarmal şeklinde sarılmış tam olarak 1050 amino asit içerir. Sonunda tüm kollajenlerin benzer yapıda üç sarmallı helikal segmentler içerdiği gösterilmiştir; her bir kollajen türünün benzersiz özellikleri esas olarak üçlü sarmalı kesen ve diğer üç boyutlu yapı türlerine katlanan segmentlerden kaynaklanmaktadır. Kollajenin üçlü sarmal yapısı, üç amino asidin olağanüstü bolluğundan kaynaklanır: glisin, prolin ve hidroksiprolin. Glisin'in bir H atomu olan yan zinciri, üç sarmallı bir sarmalın kalabalık merkezine sığabilen tek zincirdir. İlginç bir şekilde, sert peptidil- prolin bağlantıları bir α sarmalındaki amino asitlerin paketlenmesine müdahale etse de kollajenin sert üç sarmallı sarmalını stabilize eder. Tip I Kollajen en bol bulunan kollajendir ve neredeyse tüm bağ dokularında eksprese edilir. İnterstisyel matriksin bir bileşeni ve kemik, deri, tendon, ligament, sklera, kornea, kan damarları ve diğer dokuların önemli bir bileşeninin ana yapısal proteinidir. Bu dokular arasında tip I Kollajen için en belirgin işlevsel role sahip organlar kemik ve deridir. Bu nedenle, çalışmamızda, *COL1A1* geni rs1800012 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

Ön açık kapanış, arka dişler oklüzyondayken üst ve alt kesici dişler arasında dikey örtüşmenin olmaması olarak tanımlanır (Subtelny ve Sakuda, 1964). Anterior açık kapanış ile karakterize maloklüzyonların başarılı bir şekilde tedavi edilmesi genellikle zordur. Açık kapanışın etiyolojisi için kalıtım, elverişsiz büyüme paternleri, parmak alışkanlıkları, genişlemiş lenfatik doku, dil fonksiyonu ve dil postürü gibi çok sayıda teori öne sürülmüştür (64). Pae ve arkadaşlarına (1997), göre etiyoloji belirsizliğini korumaktadır ancak Subtelny ve Sakuda (1964), Ngan ve Fields (1997) etiyolojinin multifaktöriyel olduğu konusunda hemfikirdir. Çiğneme kaslarının bileşimindeki farklılıklar, istirahat dil postürü, dil boyutu ve parmak emme gibi fonksiyonel aktivitelerin önemli faktörler olduğu düşünülmektedir (Cayley ve ark., 2000; Lowe and Johnston, 1979; Proffit, 1975; Turvey ve ark., 1976; Proffit ve Fields, 2000; Subtelny ve Sakuda, 1964). Açık ısırma sorunlarının en büyük nedeni başparmak ve parmak emme, tutulan viseral veya infantil yutma alışkanlığı veya her ikisinin kombinasyonuna bağlanabilir. Bebek hayata iyi gelişmiş bir dil emme mekanizması ile başlar. Bu emzirme içgüdüsü, tüm bebeklik hareketleri arasında en iyi gelişmiş olanlardan biridir. Yoluna çıkacak dişler yoktur ve dilin baskın duruşu, merkezin bastırıldığı, çevresel kısımların kaldırıldığı ve kütlenin uzatılarak piston benzeri harekete hazır hale getirildiği bir duruştur. Bu içgüdü o kadar güçlüdür ki, bebek genellikle meme ucu olmadığında bile emme eylemini gerçekleştirir. Eklem çıkıntısı çok azdır, bu nedenle çene kemiği emzirme eylemine yardımcı olmak için kolayca öne doğru hareket eder. Yaklaşık 5 ila 6 aylıkken, kesici dişler çıkmaya başladığında, belirli proprioseptif dürtüler devreye girer ve dilin periferik kısmı yana doğru yayılmaya başlar. Dil işlevindeki bu değişim kademeli bir değişimdir ve geçiş aşaması olarak adlandırılır. Kesici dişler daha tam olarak çıktıkça, dilin periferik kısımları üst ve alt diş eti yastıklarının kalan dişsiz alanları arasındaki boşluğu işgal eder ve daha olgun somatik yutkunma ortaya çıkar. Yutma eylemi sırasında dilin ucu kesici dişlerin arkasında kaldığından dudaklar kapanır ve kesici dişler anlık olarak bir araya gelir. Süt köpek dişleri ve azı dişleri sürdükçe, mandibula postüral dinlenme pozisyonunda tutulduğundan, dilin periferik kısımları dinlenme sırasında hala oklüzal yüzeylerin üzerinde kalır. Böylece dil, interoklüzal boşluğun veya açıklığın korunmasına yardımcı olur. Ortalama bir bebek, yaşamının ilk 6 ayında baskın ve münhasır bir itici viseral yutma, bir sonraki yıl boyunca geçişli bir itme ve dilin laterale yayılması ve daha sonra dilin dentisyon içinde yer

aldığı baskın bir somatik yutma tipi gösterir (49). Bununla birlikte, çocukların bebeklik döneminde besleyici olmayan emme eyleminde bulunmaları normal kabul edilmektedir (Swindler and Sassouni, 1962). En yaygın şekli başparmak veya parmak emmedir, çünkü ağız dış dünya ile ilk iletişim yoludur ve orofasiyal kas sistemi nispeten iyi gelişmiştir, bu besleyici olmayan emme görünüşe göre bebeğe bir sıcaklık hissi, infantil veya visseral yutma mekanizmasıyla yakından bağlantılı bir tatmin duygusu verir. Dış dünya ile diğer iletişim yolları geliştikçe, diğer kas sistemleri olgunlaştıkça ve görsel ve işitsel uyaranlar anlamlı hale geldikçe, oral aktivitenin neden olduğu öfori daha az önem kazanır. Ortalama bir çocukta, besleyici olmayan emme alışkanlıkları yaşamın 6. ve 18. ayları arasında kendiliğinden kaybolur. Bazı çocuklarda bu alışkanlıklar en az bir yıl kadar daha normal kalabilir. Parmak emme alışkanlığının devam etmesinin nedenleri arasında fizyolojik olgunlaşmanın yavaş olması, yetersiz veya yanlış emzirme yöntemleri, infantil itmeyi artıran ve geçiş aşamasında daha olgun somatik yutmanın gelişmesine izin vermeyen meme başı tasarımları sayılabilir. Kalıtsal Sınıf II, Bölüm 1 tipi maloklüzyon da çocuğun alt çenesini yeterince öne itememesi nedeniyle daha fazla besleyici olmayan emme gerektirebilir. Sebep ne olursa olsun, bebek maksiller ön segmenti deforme edecek, dişleri labial olarak zorlayacak ve dilin daha fazla hareket etmesine izin verecek kadar yoğun, sık ve uzun süreli bir parmak alışkanlığı ile başlar ve bu yönde ilerler. Geçiş evresindeki infantil visseral itme modelinden daha olgun somatik yutkunmaya geçmek yerine, dil öne doğru itmeye devam eder. Bu aktivitenin büyük bir kısmı telafi edici bir durum ya da adaptif ve ayarlayıcı bir mekanizma olabilir (Grabber, 1963). Sürekli dil itme hareketi ile dil ağız içinde daha aşağıya düşer ve artık çoğu zaman damağa yaklaşmaz (Straub, 1961). Dil öne doğru itildikçe doğal olarak uzar ve bukkal segmentler üzerindeki dengeleyici etkisi azalır. Aynı derecede önemli olarak, lateral periferik kısımlar postüral dinlenme pozisyonu sırasında artık arka dişlerin oklüzal yüzeylerinin üzerine gelmez. Morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler el ele gider ve her biri diğerini güçlendirir. Dil, yanak ve dudak kas fonksiyonlarındaki değişikliklerle birlikte, net etki maksiller arkta belirgin bir daralma ve arka dişlerin aşırı sürmesidir. Maksiller arkın iki taraflı daralması sıklıkla çapraz kapanış durumu yaratır. Açık kapanış bu "kısır döngü" aktivitesi ile vurgulanır. Normal aktivite geri kazanılmadıkça ve olgun bir somatik yutma alışkanlığı elde edilmedikçe, maloklüzyon kalıtsal model, bazal kemik sınırları, diş boyutu, bitişik doku, çiğneme, solunum, konuşma ve duruş işlevlerinin yanı sıra deglutisyon ve henüz açıklanmamış diğer faktörlerle doğa bir denge durumu oluşturana kadar devam edebilir ve şiddetlenebilir.

Maloklüzyon gelişimi açısından bakıldığında, parmak emme alışkanlığının maloklüzyona neden olduğunu söylemek doğru değildir. Parmak alışkanlığının diş yapısının bütünlüğüne yapılan ilk saldırı olduğunu ve dil ile dudağın adaptif ve telafi edici faaliyetlerinin bir araya gelerek çok daha önemli bir deformasyon mekanizması sağladığını söylemek tamamen doğrudur. Ancak parmağın ilk deforme edici faaliyeti olmasaydı, sonraki dudak ve dil eylemi asla gerçekleşmeyebilirdi. Bu nedenle, ark deglutisyon sırasında homeostatik kas hareketi gerektirecek kadar deforme olmadan önce parmak alışkanlığını ortadan kaldıran bir aparey yerleştirmek iyi bir interceptif ortodontik prosedür olarak kabul edilmektedir (Grabber, 1963). Atkinson ve arkadaşları (1949) uygunsuz yutma alışkanlığına ilişkin klinik gözlemin, hasta yutma eylemindeyken elin hastanın çenesi üzerinde tutulmasıyla yapıldığını belirtmektedir. Yutma sırasında çene açılırsa, bu yutmanın yanlış yapıldığının bir göstergesidir. Yutma eylemi sırasında çene açılırsa, suprahyoid kaslar mandibula gövdesini aşağı doğru çekerek çene açısının hemen önünde bükecek ve açık kapanış eğilimine neden olacaktır. Açık kapanışların hepsi tipiktir, alt çene gövdesi çene açısının hemen önünden aşağı doğru bükülür. Çocuklarda ağızdan nefes almanın düşük dil pozisyonu, dar bir üst ark, artmış alt yüz yüksekliği, aşırı sürmüş azı dişleri, anterior açık kapanış ve posterior çapraz kapanış ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bunların hepsi anormal yüz büyüme modelleriyle sonuçlanabilir (Song ve Pae, 2001). Ağızdan nefes alabilmek için dili indirmek ve başı uzatmak gerekir. Arka dişler süper sürmekte, dil yanaklardan gelen basıncı karşılayamadığı için mandibula aşağı ve arkaya doğru dönmekte, maksilla daralmakta ve posterior çapraz kapanış meydana gelebilmekte ve sonuç olarak anterior açık kapanış görülmektedir. Bu tip maloklüzyon, emme alışkanlıklarında ve dil itmeli yutkunmada görülen paternle çok benzerdir. Katz ve arkadaşları (Katz ve ark., 2004) maloklüzyon ile emme alışkanlığı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmiş, ayrıca yüz morfolojisi ile maloklüzyon arasında bir ilişki bulamamışlardır.

4.1.2. Etiyolojisi

Açık kapanışlar çok faktörlüdür ve genetik ve çevresel faktörlerin etkisi altında ortaya çıkar.

4.1.2.1. İskeletsel

Yüz büyümesinin dikey bileşeni yatay bileşeninden orantısız olarak daha büyük olduğunda, Frankfort-mandibular düzlem açısında (FMPA) bir artış meydana gelir ve bu da 'uzun yüz sendromu' olarak adlandırılır. Labial dişlerin sürmesi interoklüzal mesafedeki artışı telafi edemediği için açık Kapanış Bozukluğu ortaya çıkar. Ortaya çıkan açık kapanış genellikle

simetrik olur ve en uç durumlarda sadece arka azı dişleri oklüzyonda olur. Açık Kapanış Bozukluğu ile başvuran hastalar hem klinik hem de sefalometrik olarak teşhis edilir ve iskelet ve diş yapılarının göreceli konumlarına çok dikkat edilmelidir. İskeletsel açık kapanışı olan bir hasta aşağıdaki sefalometrik özelliklerden bazılarını veya hepsini sergileyebilir (Burford ve Noar, 2003).

- Belirgin antegonial çentiklenme;
- Resesif çene;
- Azalmış interinsizal açı;
- Azalmış intermolar açı; ve
- Alt ön yüz yüksekliğinde artış.

4.1.2.2. Yumuşak Doku

Yutkunma etkili bir ön ağız mührü gerektirir. Önemli ölçüde dudak yetersizliği olan çocuklar, bu sızdırmazlığı sağlamak için dillerini öne doğru çıkararak bunu başarabilirler. Dil ileride tutulursa kesici dişlerin üzerini örterek erüpsiyonlarını azaltır ya da aslında intrüzyona neden olarak alt arkta ters bir Spee eğrisine ya da üst arkta artmış bir eğriye yol açar. Bu durumda, açık kapanış bozukluğu düzeltmesi, oklüzyondaki bir değişikliğe rağmen mutlaka değişmeyecek olan mevcut yumuşak doku/dil alışkanlıkları nedeniyle stabil olmayabilir. Bununla birlikte, 8 yaşında dil itmesi ve açık kapanış bozukluğu olan çocukların %80'inin 12 yaşına kadar tedavi olmaksızın, sadece normal gelişimle iyileşme gösterdiği gösterilmiştir.

4.1.2.3. Alışkanlıklar

Parmak emme, ilişkili parmağın fiziksel bir bariyer görevi görmesi nedeniyle kesici dişlerin dikey gelişimini fiziksel olarak engelleyebilir. Bu alışkanlığın devam etmesi maksiller düzlemin eğilmesine neden olarak açık kapanışı daha da artırabilir. Parmak emmenin sonucu genellikle posterior çapraz kapanışla birlikte asimetrik bir açık kapanıştır. İkincisi, artan yanak basıncı ve alçalan dil pozisyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkar ve diş hareketine ve arkın daralmasına neden olur. Açık kapanış bozukluklarının bir nedeni olarak parmak emme insidansı çocuklar büyüdükçe azalır:

- 30- 1 yaş;
- 12- 9 yaş; ve
- 5- 12 yaş arası.

Günde 6 saatten fazla parmak emen çocuklarda genellikle önemli bir maloklüzyon gelişebilir. (Proffit ve Fields, 2000.). Emmenin kesilmesi açık kapanışın doğal yollarla kapanmasını

sağlayabilir, ancak bu yıllar alabilir. Büyüme tamamlandıktan sonra alışkanlıklar devam ederse, açık kapanış genellikle kalacaktır. Endojen veya birincil dil itmesi, adaptif dil itmesinden ayırt edilmesi zor olan nadir bir durumdur. Bunu kesin olarak teşhis etmenin tek yolu, başarılı bir tedaviden sonra Açık kapanış bozukluklarının yeniden ortaya çıkması ve ön ağız sızdırmazlığının sağlanmasıdır. Nüks meydana gelirse, dil itişi genellikle adaptif olmaktan ziyade endojen olarak sınıflandırılır ve bu da elbette daha ileri ortodontik tedaviler için bir kontrendikasyondur. Maloklüzyonun bu özelliğinin nedenini başarılı bir şekilde ortadan kaldırabilecek hiçbir şey yoktur. Hava yolu tıkanıklığı/ağızdan nefes alma Artmış tonsiller veya adenoidal tıkanıklık nedeniyle uzun süreli ağızdan nefes alma maloklüzyona katkıda bulunan bir faktör olabilir, ancak ana etiyolojik faktör olduğu düşünülmemektedir. Adenoidektomi veya tonsillektomi maloklüzyonu önlemek için önerilmemeli ve yalnızca belirli tıbbi nedenlerle yapılmalıdır (Chui and Wong, 2008).

4.1.3. Sınıflandırılması

Açık kapanışlar malokluzyonun yapısına göre iki tipe ayrılır. Dental açık kapanış ve iskeletsel açık kapanış.

4.1.3.1. Dental Açık Kapanış Bozukluğu

Dental açık kapanış bozukluğunda, dişlerin konumu normaldir, ancak çeneler arası mesafe fazladır. Bu durum, aşağıdaki nedenlerden kaynaklanabilir:

- **Kötü alışkanlıklar:** Parmak emme, dil itme, ağız solunumu gibi kötü alışkanlıklar dental açık kapanışın en yaygın nedenleri arasındadır.
- **Dişlerde çarpıklıklar:** Dişlerin çarpık olması da dental açık kapanşa yol açabilir.

Dental açık kapanış bozukluğunun tedavisi, sorunun nedenine göre değişiklik gösterir. Kötü alışkanlıklara bağlı olan açık kapanışlarda, bu alışkanlıkların terk edilmesi gerekir. Dişlerin çarpıklığına bağlı olan açık kapanışlarda ise ortodontik tedavi uygulanır.

4.1.3.2. İskeletsel Açık Kapanış Bozukluğu

İskeletsel açık kapanış bozukluğunda, çeneler arasındaki mesafe normalden fazladır. Bu durum, aşağıdaki nedenlerden kaynaklanabilir:

- **Yüz kemiklerinin gelişimi:** Yüz kemiklerinin normalden daha uzun veya daha kısa olması da iskeletsel açık kapanışa neden olabilir.

- **Genetik faktörler:** İskeletsel açık kapanış, genetik faktörlerden de kaynaklanabilir.

İskeletsel açık kapanış bozukluğunun tedavisi, ortodontik veya cerrahi tedavi ile yapılabilir. Ortodontik tedavide, dişlerin ve çenenin hareket ettirilmesi yoluyla boşluk kapatılmaya çalışılır. Cerrahi tedavide ise çenenin şekli değiştirilerek boşluk kapatılır.

Dental açık kapanış bozukluğu ve iskeletsel açık kapanış bozukluğu arasındaki temel fark, sorunun nedenindedir. Dental açık kapanış bozukluğunda, sorun dişlerin konumundadır, ancak çeneler arası mesafe normaldir. İskeletsel açık kapanış bozukluğunda ise sorun çeneler arasındaki mesafededir, dişlerin konumu normaldir.

Bu iki bozukluğun tedavisi de sorunun nedenine göre değişiklik gösterir. Dental açık kapanış bozukluğunda, sorunun nedenine göre ortodontik veya cerrahi tedavi uygulanabilir. İskeletsel açık kapanış bozukluğunda ise genellikle ortodontik tedavi ile cerrahi tedavi uygulanır.

4.1.4. Açık Kapanış Maloklüzyonunda Tedavi Seçenekleri

Maloklüzyonun derecesi ve şekli, disfonksiyon, hastanın yaşı ve genel sağlık durumu, diğer bireysel değişkenlerle birlikte açık kapanış tedavisini etkiler. Ortodontik tedavi genellikle açık kapanış için ilk tedavi yöntemi olarak kabul edilir ve dişleri doğru şekilde yeniden konumlandırmak ve açık alanı kapatmak için diş telleri, şeffaf hizalayıcılar veya diğer ortodontik cihazların kullanımını içerebilir. Bazı durumlarda, açık kapanıştan sorumlu temel iskelet problemini ele almak için cerrahi bir yaklaşım gerekli olabilir. Disgnati veya dentoalveolar malformasyonun türüne, yaşa ve fonksiyon, estetik ve stabilite açısından istenen tedavi hedeflerine bağlı olarak farklı tedavi stratejileri vardır:

4.1.4.1. Miyofonksiyonel Terapi

Bu tedavinin amacı fonksiyonu normalleştirmektir. En yaygın örnek, dilin ağız boşluğundaki pozisyonu nedeniyle fizyolojik olmayan solunumdur. Bu bozukluk hava yollarının daralmasına yol açar ve bu da fizyolojik olmayan bir dil pozisyonuna neden olur. Dilin bu yanlış pozisyonu büyüme ve diş sürme bozukluklarına neden olabilir. Bu tedavi stratejisi ile oklüzyon ve profilin yanı sıra fonksiyon da değişir.

4.1.4.2. Büyümeyi Etkileyerek İskelet Tedavisi

Yeterli büyümenin varlığı bu tedavi stratejisi için bir ön koşuldur. Maksilla büyümesi dikey kuvvetlerle azaltılabilir, böylece mandibular büyüme bozulmadığında mandibula otorotasyon

yapar. Bu otorotasyon, mandibulanın dikey ve sagittal boyutlardaki konumunu değiştirir. Bu da alt yüz yüksekliğinde azalmaya ve açık kapanışın kapanmasına yol açar. Bu tedavi stratejisi ile oklüzyon ve profilin yanı sıra fonksiyon da değişir.

4.1.4.3. Ortognatik Cerrahi ile İskelet Tedavisi

Bu tedavi stratejisi için ön koşul büyümenin tamamlanmış olmasıdır. İskeletsel açık kapanış, dikey emisyonun cerrahi olarak değiştirilmesiyle (üst çene impaksiyonu) düzeltilir ve böylece alt yüzün yüksekliği kısaltılır. Hassas bir şekilde planlanan maksiller impaksiyon, mandibulanın vertikal ve ventral otorotasyonu ile sonuçlanır.

Cerrahi öncesi hazırlık bazen stabil ve mükemmel bir tedavi sonucu için ön dişlerin ekstrüzyonu yoluyla dentoalveolar düzeltmeler gerektirir. Bu tedavi stratejisi ile fonksiyonun yanı sıra oklüzyon ve profil değişikliği de iyileştirilir.

4.1.4.4. İskeletsel Disgnatinin Dentoalveolar Kompansasyon Tedavisi (Kamuflaj Tedavisi)

Bu tedavinin ön koşullarından bazıları fonksiyonel bozuklukların (zor dudak ve ağız kapatma gibi) ve ciddi ağız dışı bozuklukların (estetik bozukluklar) olmamasıdır. Bu tedavide arka dişlerin intrüzyon biyomekaniği ve ön dişlerin ekstrüzyon biyomekaniği kullanılır. Bu tedavi stratejisi ile fonksiyonun yanı sıra oklüzyon ve diş estetiği de değişir.

4.1.4.5. Açık Kapanış Bozukluğu Dentoalveolar Tedavi Stratejisi

Uyum kemiklerde ve yumuşak doku yapılarında olduğu için ağız dışında herhangi bir anormallik görülemez. Bu nedenle tedavi diş bozukluklarına odaklanır. En yaygın diş bozukluğu ön dişlerin infraoklüzyonudur. Bu hastalar gülümserken ideal bir gülümsemeye kıyasla ters bir gülümseme sergilerler. Bu tedavi stratejisi ile fonksiyonun yanı sıra oklüzyon ve diş estetiği de değişir. Yukarıda bahsedilen faktörlere ek olarak, teknolojideki önemli gelişmeler maloklüzyon tedavisi alanında umut verici beklentileri beraberinde getirmiştir. 3D baskı ve bilgisayar destekli tasarım ve üretim (CAD/CAM) gibi teknolojileri içeren yenilikler, kişiselleştirilmiş ortodontik apareylerin ve cerrahi kılavuzların üretilmesini sağlayarak bu alanda devrim yaratmıştır. Bu atılım, apareyler her hastanın özel gereksinimlerini karşılayacak şekilde uyarlanabildiğinden, gelişmiş tedavi hassasiyeti ve verimliliğinin elde edilmesini kolaylaştırmaktadır. Bu son teknolojilerin kullanımı, maloklüzyona sahip bireyler için tedavi sonuçlarının optimize edilmesinde büyük bir potansiyele sahiptir.

Bununla birlikte, maloklüzyon tedavisinde mümkün olan en iyi sonuçlara ulaşmanın, nitelikli bir ortodonti uzmanının rehberliğinde kişiselleştirilmiş bir tedavi planının geliştirilmesini gerektirdiğini kabul etmek önemlidir. Hastanın yaşı ve genel sağlık durumunun yanı sıra maloklüzyonun derecesi ve şekli de dahil olmak üzere birçok önemli faktör dikkate alınmalıdır. Ortodontistler bu hususları dikkatle değerlendirerek, açık ve etkili hasta-ortodontist iletişimini teşvik edebilirler, çünkü bu, bireyin özel koşullarına uygun kapsamlı bir tedavi planının oluşturulmasını sağlayarak en iyi sonuçlara yol açar (Ng ve ark., 2008).

4.2. Kollajen: Hücre Dışı Matrikste Temel Rolü ve Yapısal Özellikleri

Hücre dışı matrikste ve bağ dokusunda, Kollajen başlıca çözünmeyen fibröz proteindir. Aslında hayvanlar aleminde en bol bulunan tek proteindir. En az 16 çeşit kollajen vardır, ancak vücuttaki kollajenin %80-90'ı I, II ve III tiplerinden oluşur. Bu kollajen molekülleri bir araya gelerek uzun, ince, benzer yapılı fibriller oluşturur.

Buna karşın Tip IV, iki boyutlu bir retikulum oluşturur; diğer birkaç tip, fibril tipindeki kollajenlerle birleşerek onları birbirine bağlar. Matrisin diğer bileşenlerine bağlanırlar. Bir zamanlar tüm kollajenlerin bağ dokusundaki fibroblastlar tarafından salgılandığı düşünülüyordu, ancak artık çok sayıda epitel hücresinin belirli kollajen türlerini ürettiğini biliyoruz. Çeşitli kollajenler ve oluşturdukları yapıların hepsi aynı amaca hizmet eder, dokuların gerilmeye dayanmasına yardımcı olur (Lodish ve ark., 2000).

Tip I Kollajen ilk olarak karakterize edilmiştir çünkü sıçan kuyruğu gibi tendon bakımından zengin dokularda bol miktarda bulunması fibrözün izole edilmesini kolaylaştırmaktadır. Temel yapısal birimi, üç sarmal alt birimden oluşan uzun (300 nm), ince (1,5 nm çapında) bir proteindir: iki α1(I) zinciri ve bir α2(I) zinciri. Her bir zincir, birbiri etrafında karakteristik bir sağ-elli üçlü sarmal şeklinde sarılmış tam olarak 1050 amino asit içerir. Sonunda tüm kollajenlerin benzer yapıda üç sarmallı helikal segmentler içerdiği gösterilmiştir; her bir kollajen türünün benzersiz özellikleri esas olarak üçlü sarmalı kesen ve diğer üç boyutlu yapı türlerine katlanan segmentlerden kaynaklanmaktadır.

Kollajenin üçlü sarmal yapısı, üç amino asidin olağanüstü bolluğundan kaynaklanır: glisin, prolin ve hidroksiprolin. Her iki amino asit de popüler Gly-Pro-X tekrar dizisini oluşturur, burada X herhangi bir amino asit olabilir. Her bir amino asidin işlevi doğrudur. Glisin'in bir H atomu olan yan zinciri, üç sarmallı bir sarmalın kalabalık merkezine sığabilen tek zincirdir.

Bitişik bir polipeptitte, bir glisin kalıntısının NH peptit bağını bir peptit karbonil (CO) grubu ile bağlayan hidrojen bağları, üç zinciri bir arada tutmaya yardımcı olur. C-N peptidil-prolin veya peptidil-hidroksiprolin arasındaki bağın sabit açısı, her bir polipeptit zincirinin, üç polipeptit zincirinin üç iplikli bir sarmal oluşturmak için birlikte bükülebileceği bir geometriye sahip bir sarmal içine katlanmasına izin verir. İlginç bir şekilde, sert peptidil- prolin bağlantıları bir α sarmalındaki amino asitlerin paketlenmesine müdahale etse de kollajenin sert üç sarmallı sarmalını stabilize eder (Shoulders ve Raines, 2009).

4.2.1. Tip 1 Kollajen

Tip I Kollajen en bol bulunan kollajendir ve neredeyse tüm bağ dokularında eksprese edilir. İnterstisyel matriksin bir bileşeni ve kemik, deri, tendon, ligament, sklera, kornea, kan damarları ve diğer dokuların önemli bir bileşeninin ana yapısal proteinidir. Bu dokular arasında tip I Kollajen için en belirgin işlevsel role sahip organlar kemik ve deridir. Tip I Kollajen, toplam kemik kollajen içeriğinin yaklaşık yüzde 95'ini ve toplam kemik protein içeriğinin yaklaşık yüzde 80'ini oluşturmakta, böylece açık ara en büyük tip I Kollajen içeriğine sahip dokuyu temsil etmektedir (Niyibizi ve Eyre, 1994).

Tip I Kollajeni kodlayan genler *COL1A1* ve *COL1A2*'dir ve bu genlerdeki mutasyonların osteogenezis imperfekta, Ehlers-Danlos sendromu veya Caffey hastalığına yol açabileceğini gösteren genetik çalışmalarla önemleri vurgulanmaktadır (Morello, 2018).

Tip I Kollajenin biyosentezi, giriş bölümünde açıklandığı gibi, propeptidlerin çıkarılmasını ve lizil-çapraz bağların oluşumunu içeren oldukça genel bir yol izler.

Genel olarak, tip I Kollajen molekülleri iki α1 zinciri ve bir α2 zincirinden oluşan heterotrimerlerden oluşur, ancak düşük düzeyde α1 homotrimer de bildirilmiştir. Tam uzunluktaki tip I Kollajen yaklaşık 300 nm uzunluğunda ve 1- 5 nm genişliğinde olup, her bir kollajen zinciri 1000'den fazla amino asitten oluşur.

Tablo 1. Tip I Kollajen (COL1A1 ve COL1A2): Genetik Yapı

Tip I Kollajen	Açıklama	Referanslar
Gen adı ve numarası	COL1A1, konum 17q21.3- q22 COL1A2, konum 7q21.3- 22.1	GenID 1277 GenID1278
İnsandaki hastalıklarla mutasyonlar	Osteogenezis imperfekta I- IV Ehlers-Danlos Caffey hastalığı	(Malfait vd., 2007)
Sağlıklı durumlarda doku dağılımı	Ubiquitous	(Niyibizi ve Eyre, 1994)
Patolojik etkilenmede doku dağılımı	Ubiquitous	(Niyibizi ve Eyre, 1994)
Özel alan adları	Diğer fibriler Kollajenler gibi üç NC alanı (1-3) + iki Col alanından oluşur. etki alanları (1-2)	(Yamauchi ve Sricholpech, 2012)
Özel neoepitoplar	N- ve C-terminal propeptidleri ve N- ve C- terminal bozunması Peptitler	(Viguet-Carrin ve diğerleri, 2006)
Protein yapısı ve işlevi	Tip I Kollajen, çoğu durumda iki α1 zinciri ve bir α2 zincirinden oluşan bir heterotrimer moleküldür, ancak bir α1 homotrimer küçük bir form olarak mevcuttur. Her zincir 1000'den fazla amino asitten oluşur, sarmal alanın her üçüncü pozisyonundaki glisin sarmal için çok önemlidir Kemik hücre dışı matrisinin mekanik yeterliliği için temel bileşen, aynı zamanda diğer birçok dokunun da önemli bir yapısal bileşenidir. Tam işlevi henüz bilinmiyor temiz	(Nistala vd., 2014)
Bağlayıcı proteinler	İntegrinler, proteoglikanlar ve çok daha fazlası	(Omuzlar ve Raines, 2009)
Bilinen merkezi işlev	Kemiğin ana organik bileşeni, kemik bütünlüğü için vazgeçilmez	(Yamauchi ve Shiiba, 2002)
Hayvan modelleri	COL1A2 eksikliği olan fareler (oim fareleri), kollajenaz-dirençli Kollajen I fare	(Yamauchi ve Sricholpech, 2012)(Viguet-Carrin vd, 2006)

4.2.2. Tip 1 Kollajen ve Alt Birimi

COL1A1'in iki alt birimi ve COL1A2'nin üçlü sarmal oluşturacak şekilde birbirine sarılmış bir alt birimi tarafından kodlanan Tip I Kollajen, omurgalılarda en bol bulunan proteindir ve kemik, diş ve tendonun ana yapısal proteinidir (Viguet-Carrin ve ark., 2006). Bu nedenle, çeşitli iskelet ve bağ dokusu bozuklukları bu genlerdeki mutasyonlarla ilişkilendirilmiştir (Dalgleish, 1997). Sadece *COL1A1*'de, çoğu sırasıyla dünya çapında ~200 milyon, ~500.000 ve 200.000 kişiyi etkileyen I-IV osteoporoz, osteogenezis imperfekta ve Ehlers-Danlos sendromunun I ve VIIA

tipleriyle ilişkili olan 600'den fazla hastalıkla ilişkili mutasyon (DAM) tanımlanmıştır (Marini ve ark., 2007; Stoll ve ark., 1989; Burrows, 1999; Reginster ve Burlet, 2006). Bu DAM'lar öncelikle protein kodlayan bölgeleri, özellikle de her üçüncü pozisyonda amino asitlerin en küçüğü olan glisin ile tekrar eden bir amino asit dizisinden oluşan ve alanın kompakt tip I Kollajen formuna sarılmasına izin vermek için tekrarı çok önemli olan üçlü sarmal alanını etkiler (Yamada ve ark., 1980; Wada ve ark., 2006). Bu nedenle, fenotipik olarak en şiddetli DAM'lar genellikle bu glisinlerin yer değiştirmeleridir (Rauch ve ark., 2010).

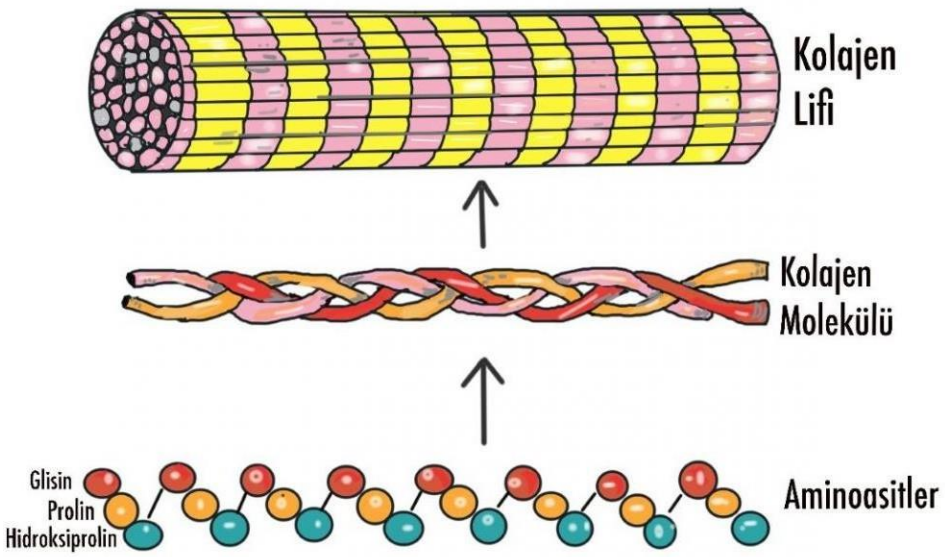
Bununla birlikte, *COL1A1* mutasyonlarıyla ilişkili fenotipik şiddet, etkilenen amino asidin konumuna ve mutasyonun Tip I Kollajen termostabilitesini nasıl etkilediğine bağlı olarak çok değişken olabilir; her ikisi de daha önce glisin kalıntılarını etkileyen yeni mutasyonların fenotipik sonucunu tahmin etmek için kullanılmıştır (Persikov ve ark., 2005; Bodian ve ark., 2008; Bodian ve ark., 2009). Ancak, bu önceki yaklaşımlar evrimsel bir yaklaşımı bütünleştirmemektedir. Örneğin, evrimsel bölge modellerini kullanan genom çapındaki çalışmalar, DAM'ların tipik olarak organizmalar arasında yüksek oranda 4 korunmuş amino asit konumlarında daha sık bulunduğunu göstermiştir (Subramanian ve Kumar, 2006). Omurgalılarda COL1a1'in uzun vadeli evrimsel geçmişini incelemek için benzer araçların uygulanması, özellikle önceki tahmin modellerinin büyük ölçüde göz ardı ettiği glisin dışı pozisyonları etkileyen yeni mutasyonların fenotipik şiddetini tahmin etmede daha fazla doğruluk sağlar (Miller, 2001).

4.2.3. Kodlanmayan *COL1A1* Polimorfizminin Önemi ve Potansiyeli

Doğal popülasyonda (yani, iskelet hastalığının klinik semptomları olmayan bireyler) COL1A1 amino asitlerinin değişkenliği, dört ABD popülasyonunun (Avrupalı, Afrikalı, Meksikalı ve Çinli Amerikalılar) her birinden 48 birey (96 kromozom) üzerinde yapılan ve her biri toplam örnekte <%2 alel frekansına sahip sadece 3 amino asit mutasyonunun bulunduğu bir çalışmaya dayanarak olağan dışıdır (Chan ve ark., 2008). Bu nedenle, COL1A1 proteinindeki değişkenliğin, bu genin popülasyonlar arasındaki kemik fenotipik çeşitliliği ile ilişkisini açıklaması olası değildir. Bunun yerine, COL1A1 ifadesini etkileyen kodlamayan bölgelerdeki genetik varyasyon, genel olarak popülasyonlar arasındaki fenotipik varyasyon için varsayıldığı gibi, kemikle ilgili fenotiplerdeki bu popülasyon farklılıklarına önemli ölçüde katkıda bulunur (Kasowski ve ark., 2010; Ge ve ark., 2009).

Örneğin, ilk *COL1A1* intronundaki Sp1 transkripsiyon faktörü bağlanma bölgesindeki bir mutasyonun gen ifadesini artırdığı ve muhtemelen tip I Kollajenin yapısal bütünlüğünü azaltan COL1A1 ve COL1A2 alt birim oranındaki ilişkili değişikliği açıkladığı gösterilmiştir (Grant ve ark., 1996; Mann ve ark., 2001; Jin, van't Hof ve ark., 2009). Bu mutasyon Batı Avrupa popülasyonları arasında >%20 seviyelerine ulaşırken, Afrikalılar arasında nadiren bulunur ve Asyalılar arasında yoktur (Beavan ve ark., 1998; Lau ve ark., 2004). Bu nedenle, bu tek kodlamayan mutasyonun popülasyondaki kemik gücü ve kırık sıklığındaki farklılığa önemli ölçüde katkıda bulunduğu bulunmuştur.

Ayrıca, bu mutasyon promotörün majör bağlanma dengesizliğinde, azalmış kemik mineral yoğunluğu (KMY) ile de ilişkili olan diğer iki mutasyonla birlikte bulunur. Son zamanlarda, bu üç polimorfizmin COL1a1 ekspresyonu üzerinde haplotipe özgü etkileri olduğu ve bunun sadece düşük KMY ile değil aynı zamanda genel kemik gücünde de azalmayla sonuçlandığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu polimorfizmlerin yanı sıra, COL1a1'deki kodlamayan varyasyon hakkında, özellikle doğal popülasyonda çok az şey bilinmektedir, çünkü bu bölgeler, amino asit mutasyonları için bireylerin taranması lehine önceki çalışmalarda büyük ölçüde göz ardı edilmiştir. Bu nedenle, COL1a1'deki potansiyel olarak işlevsel genetik farklılaşmanın kapsamını araştırmak ilginç olacaktır.



Şekil 1. Kollajen Yapısı

4.2.4. *COL1A1* Varyasyonları ve İskelet Sistemi Rahatsızlıkları

Omurgalı türlerinde *COL1A1* değişkenliğini incelemek, genel olarak bu genin eski evrimsel geçmişine ışık tutacak olsa da insanlarda iskelet hastalığının kökenini daha iyi anlamak için, evrimsel koşulların soyumuzda daha yakın zamanda nasıl değiştiğini de belirlemeliyiz. Özellikle, insan popülasyonları arasında fenotipik kemik varyasyonları olsa da bu, bu değişkenliğin türümüze özgü olduğu anlamına gelmez. Aksine, insanlarda iskelet hastalığının yaygınlaşmasına yol açan evrimsel süreçler, diğer yakın 7 akraba primat türleriyle paylaşılabilir. İnsan dışı primatlar için kemik fenotipik verileri sınırlı olsa da iki genel eğilim ortaya çıkmıştır. Birincisi, KMY kısmen altta yatan genetik varyasyon nedeniyle diğer türler arasında farklılık göstermektedir (Havill ve ark., 2003; Havill ve ark., 2005). İkinci olarak, türler arasında kemik morfolojisinde küçük farklılıklar belgelenmiştir; bunlar arasında insanlar ve yaşayan en yakın akrabamız olan şempanze arasında kemik kaybı paternleri ve yaşla biriken mikro kırıklar gibi osteoporotik benzeri semptomlardaki farklılıklar da yer almaktadır (X. Wang ve ark., 1998; Mulhern ve Ubelaker, 2003; Mulhern ve Ubelaker, 2009).

Bu veriler, soyumuzun insanlar arasında yaygın olan fenotipik kemik varyasyonundan izole olmayabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, fenotipik verilerin sınırlı olması nedeniyle, türler içindeki bu varyasyonun büyüklüğünü değerlendirmek zordur. Bunun yerine, aday genlerin popülasyon genetiği karşılaştırmaları, renkli görme ve viral enfeksiyon direnci gibi diğer fenotipler için yapıldığı gibi, türler içinde ve arasında var olabilecek olası işlevsel farklılıklar hakkında çıkarımlar yapmamızı sağlayabilir. *COL1A1* ile insanlardaki fenotipik kemik varyasyonu arasındaki bağlantı göz önüne alındığında, bu lokus böyle bir yaklaşım için mükemmel bir adaydır. Örneğin, şempanzelerde *COL1A1*'deki genetik varyasyon kalıplarının insanlarda gözlemlenenlerle karşılaştırılması, bu lokustaki evrimsel kısıtlamaların yakın zamanda bizim türümüzde değişip değişmediğini ortaya çıkaracaktır.

4.2.5. *COL1A1* rs1800012 Polimorfizmi

Kromozom 17 üzerinde 17q21.33.7 pozisyonunda bulunan *COL1A1* geni, tip I Kollajenin α1 zincirini kodlar (Myllyharju ve Kivirikko, 2004). *COL1A1* geni son zamanlarda birçok hastalıkta ilgi çeken önemli bir aday gen olarak ortaya çıkmıştır. Kollajen tip I (COL1A1) genindeki tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP'ler) çeşitli karmaşık bağ dokusu bozukluklarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. *COL1A1* geninin gen polimorfizmi ile osteoporoz arasındaki ilişki çoğunlukla rapor edilmiştir (Wu ve ark., 2017; Xie ve ark., 2015). Bazı

makalelerde *COL1A1* geni ile sporla ilişkili tendon ve bağ yaralanmaları osteogenezis imperfekta osteosarkom idiyopatik karpal tünel sendromu gibi kas-iskelet sistemindeki diğer hastalıklar arasında da bağlantı bulunmuştur. *COL1A1* genindeki çeşitli polimorfizmler arasında en sık çalışılan polimorfizm, *COL1A1* geninin birinci intronunda yer alan ve transkripsiyon faktörü Sp1 için bir bağlanma bölgesini etkileyen bir guanin (G) - timin (T) polimorfizmi olan +1245G/T polimorfizmidir (rs1800012, Sp1) (Mann ve ark., 2001b). Ardani tarafından Surabaya'daki Airlangga Üniversitesi Diş Hastanesi'nde yürütülen bir çalışmada, mandibular mikrognatizmi olan Javanese etnik grubu hastalarda *COL1A1* ve *COL11A1*'in tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) ile sınıf II iskelet maloklüzyonu arasındaki ilişki analiz edilmiştir. Sınıf II iskelet maloklüzyonu dijital sefalometrik izleme (OrthoVision - 2017, Güney Kore) kullanılarak belirlenmiştir. Anatomik işaretler (N, S, A, B, Ba, Gn, Co gibi) sefalometrik analiz yazılımı kullanılarak manuel olarak belirlenmiştir. ANB ≥ 4°; Co-Gn ≤ 125° olan sınıf II iskeletsel maloklüzyona sahip toplam 50 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. DNA, hastanın periferik kanından elde edilmiştir. DNA amplifikasyonu bir çift primer ile PCR tekniği kullanılarak tamamlanmıştır. 2. 3 kullanılarak tekrar analiz edilmiştir. Mandibular mikrognatizmi olan Javalı etnik grup hastalarda sınıf II iskelet maloklüzyonunda COL1A1 ve COL11A1`de SNP'ler olduğunu doğrulamışlardır.

Da Fontoura tarafından yapılan bir başka çalışmada, maloklüzyonlu hastalarda kraniyofasiyal aday genler ile iskelet varyasyonu arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Örneklem, Iowa Üniversitesi'nde ve Iowa'nın doğusundaki özel muayenehanelerde ortodontik tedavi görmek isteyen 15 ila 68 yaş arası 269 Kafkas ve tedavi görmemiş maloklüzyonlu bireyden oluşmuştur. Fenotiplendirme için dijital, analog ve konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (CBCT) ile elde edilen tedavi öncesi lateral sefalometrik radyografiler kullanılmıştır. İskeletsel sınıflandırma sefalometrik ve dental kriterler olan ANB, Overjet, Wits, Angle sınıflandırması ve yumuşak doku profiline göre yapılmıştır. İskeletsel Sınıf II, aşağıdakilerden 2'si varsa kabul edilmiştir; ANB>4.8, Overjet >5.0, Wits >2.4, Açı Sınıf II molar/kanin bir tarafta, Konveks profil <170. Aşağıdakilerden 2'si varsa İskeletsel Sınıf I olarak kabul edilmiştir; 0,3<ANB>4,8, 0<Overjet>5, Neg1,3<Wits<2,4, Açı Sınıf I molar/kanin, 170<Profil<178. Aşağıdakilerden 2'si varsa, İskeletsel Sınıf III; ANB <0.3, Overjet<0, Wits<-1.3, Angle Sınıf III molar/kanin bir tarafta, Konkav profil>178. Genomik DNA, Oragene kitleri kullanılarak toplanan bukkal mukozal örneklerden ekstrakte edilmiştir. Genler/ilişkiler için seçim kriterleri aşağıdakilerden en az 1 tanesine dayandırılmıştır: 1) önceki çalışmalarda maloklüzyon fenotipleriyle genetik

ilişki veya bağlantı kanıtı, 2) kraniyofasiyal komplekste bilinen ifade kalıpları ve/veya biyolojik işlevler, 3) iskelet maloklüzyonunu içeren fenotipik spektrumlara sahip kraniyofasiyal koşulların etiyolojisinde bilinen rol ve 4) kraniyofasiyal varyasyonla ilişkiyi gösteren önceki GWAS. İskelet maloklüzyonu tipi için multinomial lojistik regresyonun, *COL1A1* içindeki SNP'lerin sınıf I'e göre sınıf II veya III iskelet maloklüzyonu gelişimi ile ilişkili olduğunu gösterdiğini gözlemlemişlerdir.

COL1A1, tip I Kollajenin proalfa zincirini kodlar. İnsan orta dönem fetüslerinde *COL1A1*, Meckel kıkırdağının perikondriyumunda; mandibular kemiğin periostunda, mandibular kondiler kıkırdakta ve kranial taban kıkırdağının perikondriyumunda, periostunda ve kemik yakasında bulunur. *COL1A1*'deki mutasyonlar osteogenezis imperfekta ve Ehlers-Danlos sendromlu hastalarda bulunmuştur ve her ikisi de genellikle mikrognati, frontal bossing ve orta yüz hipoplazisi gibi yüz anomalilerini içerir (Da Fontoura ve ark., 2015).

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 vee 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. *COL1A1* ve Maloklüzyon

Günümüzde maloklüzyonun genetik kökeni ve moleküler ifadesi giderek artan bir ilgi görmektedir. Bu bağlamda *COL1A1* genindeki rs1800012 polimorfizmi maloklüzyon gelişimi ile ilişkilidir. Tip I kollajen alfa 1 zincirinin genetik varyasyonlarından biri olan bu polimorfizm, maloklüzyonun gelişiminde potansiyel bir rol oynayabilir. Bu çalışmada *COL1A1* rs1800012 polimorfizminin maloklüzyonun patogenezi üzerindeki etkisi araştırıldı. Bu polimorfizmin diş yapısı ve çene morfolojisi gelişimindeki rolüne odaklanan çalışmalar, alellerin spesifik kombinasyonlarının çene büyümesini, diş pozisyonunu ve çene uyumunu etkileyebileceğini göstermektedir. Çalışmalar bu polimorfizmin maloklüzyon alt tipleri ile ilişkili olabileceğini ve açık kapanış, interdental spazm ve çapraşıklık gibi spesifik maloklüzyon fenotipleriyle ilişkili genetik bir yatkınlık olabileceğini göstermektedir. Ancak genetik polimorfizmlerin fenotipik çeşitlilik üzerindeki etkileri geniş kapsamlıdır ve çevresel faktörlerle etkileşime girebilir. *COL1A1* rs1800012 polimorfizminin maloklüzyonun tam ilerlemesi üzerindeki nihai etkisi hala tam olarak anlaşılamamıştır. Bu nedenle bu polimorfizmin fenotipik varyasyon üzerindeki etkisinin belirlenmesi için daha ileri popülasyon ve genetik analizlere ihtiyaç vardır.

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 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: 09.2022.652) tarafından onaylanmıştır (Ek 1). Çalışmamız, Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı'na tedavi için başvurmuş açık kapanışlı bireyler dahil edilmiştir.

Çalışmamız klinik ve radyolojik olarak belirlenmiş kriterlere uygun yaş aralığı 15-35 arası olan açık kapanış tanısı konmuş 30 kişi hasta grubunda ve açık kapanış tanısı konulmamış 30 kişi Sağlıklı grupnda olacak şekilde 60 birey ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmada yer almak isteyen 18 yaş ve üzeri bireylerin kendilerinden; 18 yaş altında olan bireylerin ise velilerinden imzalı bilgilendirilmiş gönüllü onam formları alınmıştır (Ek 2).

5.3. Çalışma Grubu

Hasta 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. Sağlıklı grup 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 çıkarılmıştır.

Araştırmanın Hasta Grubu, bireylerin klinik muayenesi yapılarak oluşturulmuştur. Hasta Grubu için katılımcıların alt ve üst keser dişlerinden, sentrik oklüzyon durumunda baş başa

kapanıştan daha fazla açıklığın bulunması baz alınmıştır. Araştırmanın Sağlıklı grup 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. Çalışma ve Sağlıklı grup cinsiyet dağılımı ve yaş ortalamaları

			Grup		
			Hasta Grubu	**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 teşhisi konulan bireylerin ve Sağlıklı grupna dahil edilen bireylerin *overbite* miktarlarının tespiti için, var olan tedavi öncesi başlangıç sefalometrik filmlerinden yararlanılmıştır. Sefalometrik film çizimleri sonucu *overbite* miktarları belirlenip, Hasta Grubu ve kontrol olarak kaydedilmiştir. Hasta 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 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 Sağlıklı grupndan 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 yapılacağı zamana kadar 1 µL'lik PBS tamponu içerisinde ve soğuk ortamda (-4°) muhafaza edilmiştir.

5.5. DNA İzolasyonu

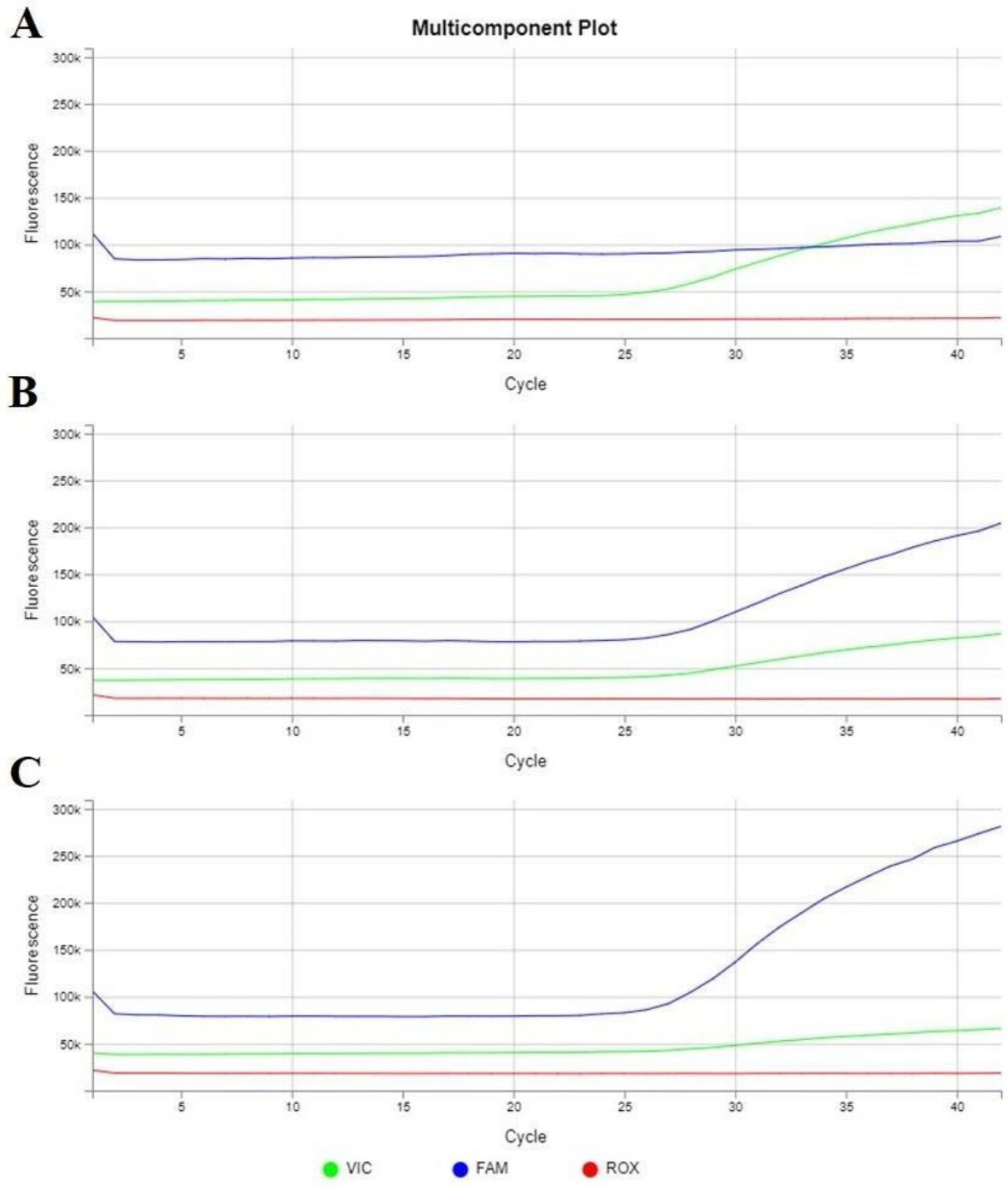
Yanak içi epithel hücrelerden DNA izolasyonu PureLink (Invitrogen, Van Allen Way Carlsbad, CA, USA) Kit'i protokolü önerisine göre gerçekleştirildi. Yanak içinden alınan epitelyal hücre örneklerinin DNA izolasyonu için izlenen protokol şu adımlardan oluşmaktadır: Önce, örnekler 1000 µl PBS tampon çözeltisi 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)

COL1A1 rs1800012 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'te belirtilmiştir. *COL1A1* rs1800012 polimorfizmi için 1G ve 2G allelleri, sırasıyla VIC ve FAM primerleri kullanılarak tanımlandı (Şekil 4).

Tablo 4. *COL1A1* rs1800012 polimorfizminin genotiplemesinde kullanılan TaqMan probunun sekansları

	DNA dizisi (5'→3')
VIC/FAM	GGGAGGTCCAGCCCTCATCCCGCCC**[A/C]**CATTCCCTGGGCAGGTGG GGTGGCG



Şekil 2. *COL1A1* rs1800012 polimorfizminin GG, GT ve TT genotiplerinin kantitatif GZ-PZR amplifikasyonu.

FAM, G aleli (mavi eğri) gösterirken, VIC (yeşil eğri) T aleli gösterir. (A) Tek yeşil eğri TT'nin homozigot genotipini, (B) yeşil ve mavi eğriler GT'nin heterozigot genotipini ve (C) tek mavi eğriyi gösterir GG'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 *COL1A1* rs1800012 Polimorfizminin Genotip Dağılımı ve Allelik Dağılımlarının Karşılaştırılması

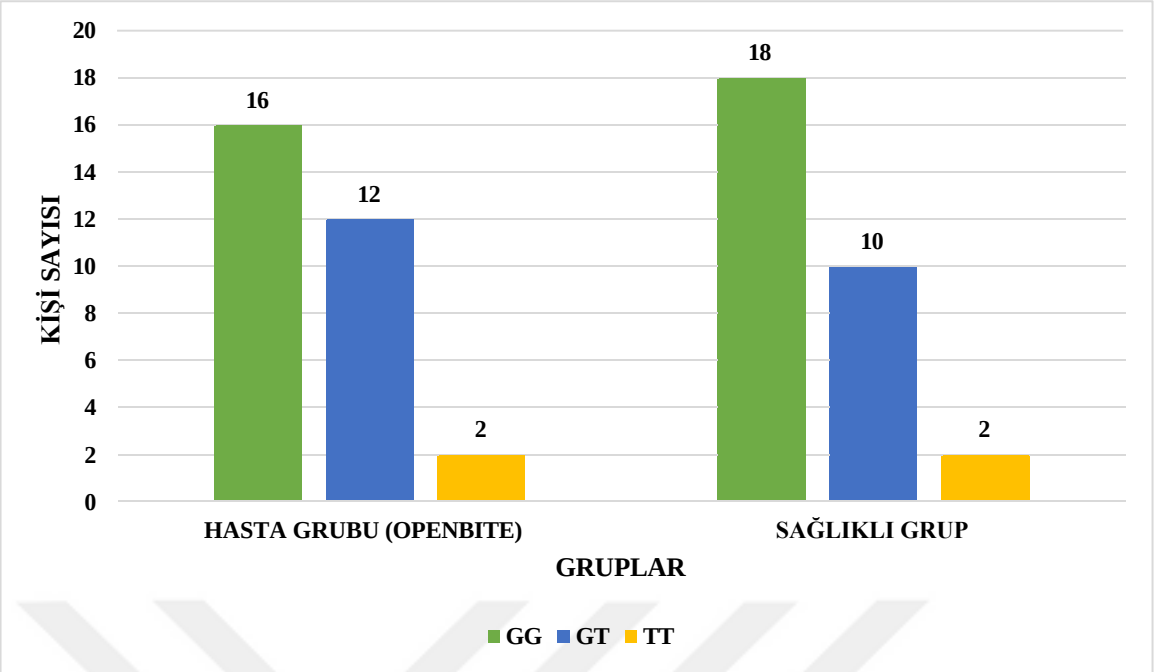
Hasta Grubu ve Sağlıklı grup arasında *COL1A1* rs1799750 polimorfizminin genotip dağılımı ve allelik dağılımları Tablo 5'te gösterilmiştir. Gruplar arasında *COL1A1* genotip dağılımı ($p=0.8609$) ve allelik dağılım ($p=0.6733$) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 5. *COL1A1* rs1800012 polimorfizminin hasta ve sağlıklı gruplar arasındaki genotip dağılımı ve allelik dağılımı

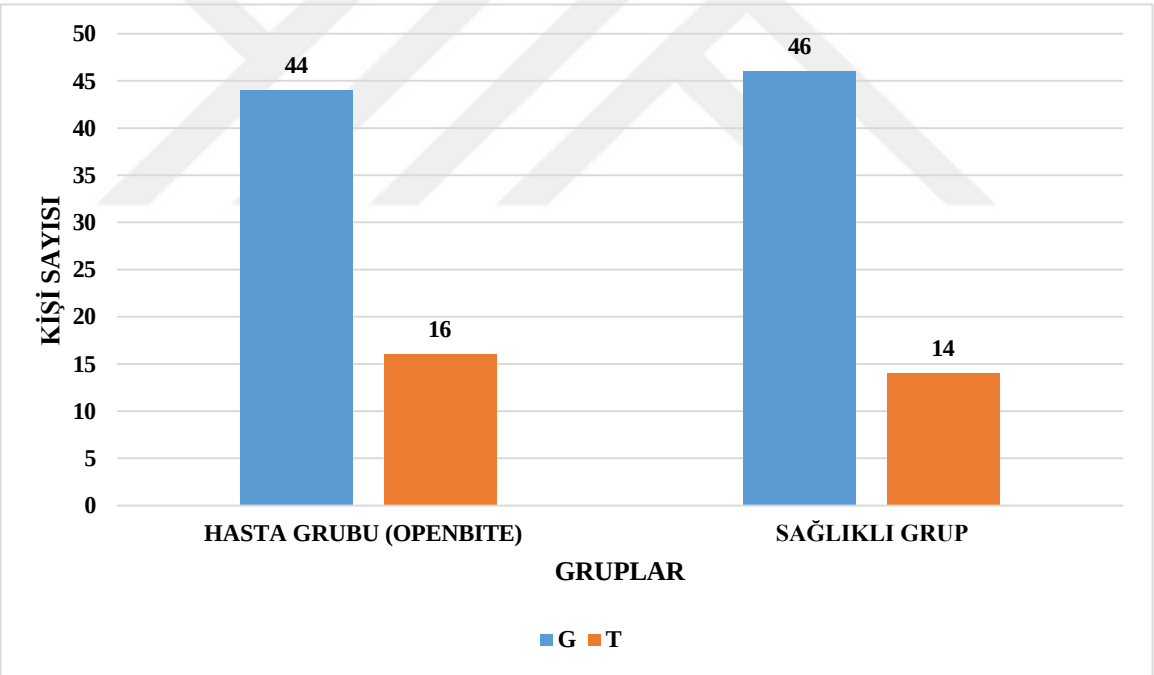
	Genotip			p Değeri	Allelik Dağılım		p Değeri
	GG	**GT**	**TT**		**G**	**T**	
Hasta Grubu (30)	16	12	2		44	16	
Yüzde	%53,3	%40,0	%6,7	0.8609	%73,3	%26,7	0.6733
Sağlıklı grup (30)	18	10	2		46	14	
Yüzde	%60,0	%33,3	%6,7		%76,7	%23,3	

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

Hasta Grubu ve sağlıklı grup arasında genotip dağılımı açısından ve allelik dağılım dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.



Şekil 3. Gruplara göre *COL1A1* rs1800012 polimorfizminin genotip dağılımını gösteren çubuk grafiği



Şekil 4. Gruplara göre COL1A1 rs1800012 polimorfizminin allelik dağılımını gösteren çubuk grafiği

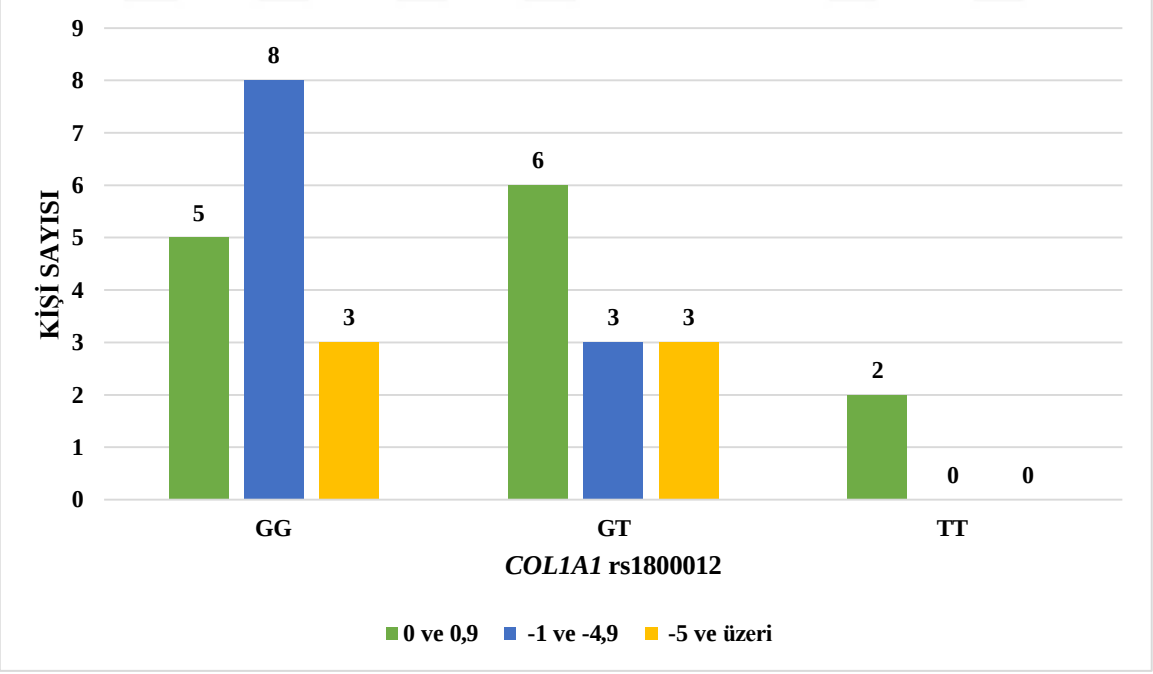
6.2. Hasta Grubu için Genotip ve Açık Kapanış Değerlendirmesinin Sınıflandırılması

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**		
COL1A1	**GG**	**Kişi sayısı**	5	8	3	16	0.3239
		***COL1A1* (%)**	%31,2	%50,0	%18,8	%100,0	
		Grup içi (%)	%38,5	%72,7	%50,0	%53,3	
	GT	**Kişi sayısı**	6	3	3	12	
		***COL1A1* (%)**	%50,0	%25,0	%25,0	%100,0	
		Grup içi (%)	%46,1	%27,3	%50,0	%40,0	
	TT	**Kişi sayısı**	2	0	0	2	
		***COL1A1* (%)**	%100,0	%0,0	%0,0	%100,0	
		Grup içi (%)	%15,4	%0,0	%0,0	%6,7	
Toplam		**Kişi sayısı**	13	11	6	30	
		***COL1A1* (%)**	%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. Sağlıklı grup ile karşılaştırma $\chi 2$ testi kullanılarak yapıldı.

Tablo 6'da Hasta Grubunda *overbite* miktarı grupları arası genotip dağılımı gösterilmiştir. Hasta Grubunda *overbite* miktarı grupları arası genotip dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.



Şekil 5. Hasta Grubu için göre *COL1A1* rs1800012 polimorfizminin genotip ve overbite miktarının sınıflandırılmasının dağılımını gösteren çubuk grafiği

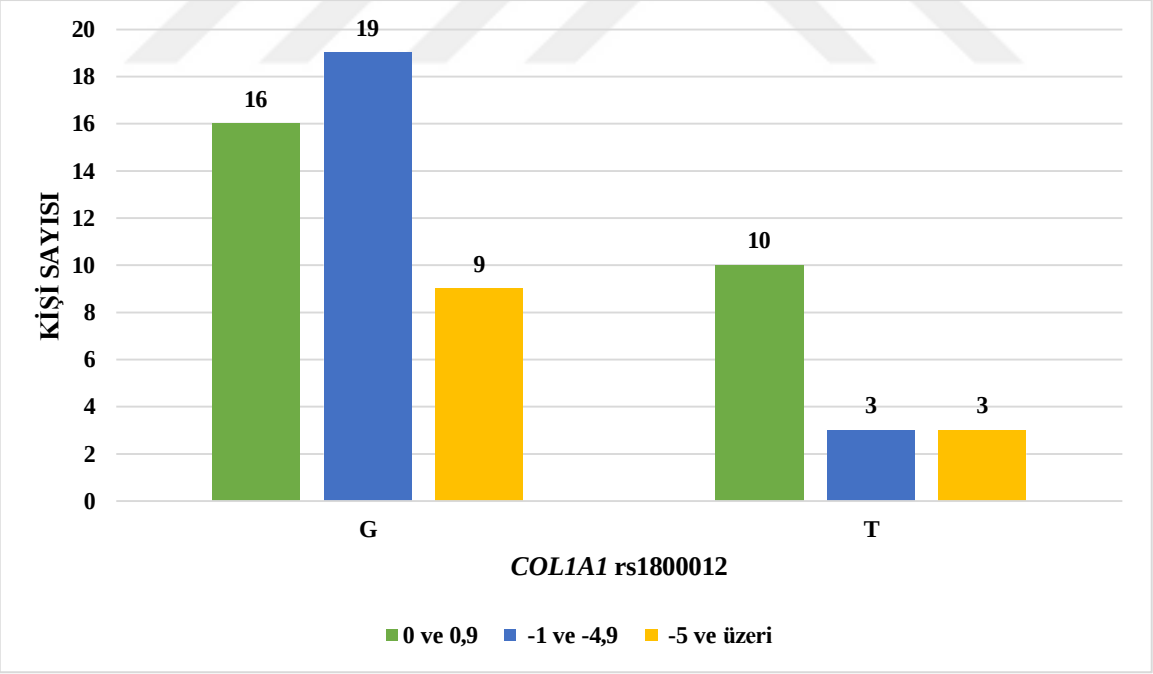
6.3. Hasta Grubu için Allelik Dağılım ve Açık Kapanış Değerlendirmesinin Sınıflandırılması

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		
COL1A1	**G**	**Allel sayısı**	16	19	9	44	0,1513
		***COL1A1* (%)**	%36,4	%43,2	%20,4	%100,0	
		Grup içi (%)	%61,5	%86,4	%75,0	%73,3	
	T	**Allel sayısı**	10	3	3	16	
		***COL1A1* (%)**	%62,4	%18,8	%18,8	%100,0	
		Grup içi (%)	%38,5	%13,6	%25,0	%26,7	
Toplam		**Allel sayısı**	26	22	12	60	
		***COL1A1* (%)**	%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. Sağlıklı grup ile karşılaştırma $\chi 2$ testi kullanılarak yapıldı.

Tablo 7'de Hasta Grubunda *overbite* miktarı grupları arası allelik dağılım dağılımı gösterilmiştir. Hasta Grubunda *overbite* miktarı grupları arası allelik dağılım dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.



Şekil 6. Hasta Grubu için göre *COL1A1* rs1800012 polimorfizminin allelik dağılım ve overbite miktarının sınıflandırılmasının dağılımını gösteren çubuk grafiği

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

COL1A1 rs1800012 polimorfizmi ile açık kapanış bozukluğu arasındaki ilişki son yıllarda çok sayıda çalışmaya konu olmuştur. Bu çalışmalar farklı sonuçlar göstermiş, bazıları polimorfizm ve açık kapanış arasında anlamlı bir ilişki olduğunu belirtirken, diğerleri böyle bir ilişki bulamamıştır. Sp1 bağlanma bölgesi polimorfizmi olarak da bilinen *COL1A1* rs1800012 polimorfizmi, diş ve kraniyofasiyal bozukluklar da dahil olmak üzere çeşitli sağlık koşulları ve özellikleriyle bağlantılı olan yaygın bir genetik varyasyondur. Smith ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada, *COL1A1* rs1800012 polimorfizmi ile açık ısırma bozukluğu arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, araştırmacılar açık ısırma bozukluğu olan bireylerden oluşan bir örneği analiz etmiş ve genetik profillerini bozukluğu olmayan bir Sağlıklı grupyla karşılaştırmıştır. Polimorfizm sıklığının açık kapanış grubunda Sağlıklı grupna kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bulmuşlar ve bu genetik varyasyonun açık kapanış bozukluğunun gelişiminde potansiyel bir rolü olduğunu öne sürmüşlerdir. Bununla birlikte, tüm çalışmaların aynı ilişkiyi bulmadığına dikkat etmek önemlidir.

Açık kapanış maloklüzyon hataları da genetik olabilir. Yüz kemiklerinin, dişlerin ve yumuşak dokuların büyümesi ve gelişmesinde rol oynayan genler, açık kapanış maloklüzyonuyla ilişkilendirilebilir (Schellhas ve ark., 1993). Moreno ve arkadaşlarının (2015) yaptıkları çalışmanın başında ve sonucunda üstünde durdukları nokta ise maloküzyonların genetik ile ilişkili olduğudur. Bu çalışmalarında *COL1A1* ve *FGFR2* genleri üzerinde farklı tek nükleotid değişimlerine bakarak maloklüzyonlar ile genlerin ilişkilerini incelemişlerdir. Çalışmanın sonucunda *COL1A1* gen bölgesi üzerindeki rs2249492 değişiminin sınıf 3 maloklüzyonlar ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. *FGFR2* bölgesinde ise rs2981582 tek nükleotid değişiminin ilişkisine bakıldığında hem sınıf 2 hem sınıf 3 maloklüzyonu ile ilişkilendirilmiştir.

COL1A1 geni, tip I Kollajenin alfa 1 zincirini kodlayan bir gendir. Tip I Kollajen insan vücudunda en çok bulunan kollajen türüdür ve kemiklerde, tendonlarda, kıkırdakta, deride ve diğer birçok dokuda bulunur. *COL1A1* genindeki mutasyonlar, osteogenezis imperfekta (OI) ve Ehlers-Danlos sendromu (EDS) gibi çeşitli bağ dokusu hastalıklarına neden olabilir. OI, kemiklerin zayıflamasına ve kırılganlaşmasına neden olan genetik bir hastalıktır. *COL1A1* genindeki mutasyonlar tip I Kollajenin yapısında ve fonksiyonunda anormalliklere neden olur. Bu anormallikler kemik gücünü azaltır ve onu kırıklara karşı daha duyarlı hale getirir. OI semptomları hafiften şiddetliye kadar değişebilir. EDS, bağ dokusunun gevşemesine ve

esnekleşmesine neden olan genetik bir hastalıktır. *COL1A1* genindeki mutasyonlar tip I Kollajenin yapısında ve fonksiyonunda anormalliklere neden olabilir. Bu anormallikler bağ dokusunun gevşemesine ve daha esnek hale gelmesine neden olur. EDS eklem hipermobilitesi, cilt gevşekliği ve kırık riskinde artış gibi çeşitli semptomlara neden olabilir.

Kollajen metabolizması ve açık kapanış vakaları arasındaki ilişkiyi tartışmak için, kollajenin yağ dokusu ve tüm vücut enerji homeostazı üzerindeki etkisini göz önünde bulundurmak önemlidir. Kollajen VI'nın yokluğu, bireysel adipositlerin engellenmemiş genişlemesiyle ilişkilendirilmiştir ve bunun açık kapanış vakalarının gelişimi üzerinde etkileri olabilir (Khan ve ark., 2009). Ayrıca, kollajen metabolizması bozuklukları belirli koşullarda prolidaz aktivitesindeki artışla ilişkilendirilmiştir (Karna ve ark., 2000). Bu durum, kollajen metabolizması ile açık kapanış vakalarının patofizyolojisi arasında potansiyel bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir.

Ayrıca, literatür açık kapanış vakalarının ayırıcı tanı ve tedavisine ilişkin bilgiler de sunmaktadır. Örneğin, derin ısırık ve açık kapanış vakalarını karşılaştıran bir çalışma, kondiler pozisyonlar ve radyografik görünümler için normatif veriler sağlamaktadır (Ari-Demirkaya ve ark., 2004). Bu karşılaştırmalı analiz, açık kapanış vakalarının spesifik özelliklerinin ve bunların Kollajen metabolizmasıyla ilişkisinin anlaşılmasına yardımcı olabilir. Ayrıca, iskeletsel anterior açık kapanış tedavisinde mikroskobik ankraj kullanımını vurgulayan araştırmalar, bu tür maloklüzyonların yönetiminin karmaşıklığına işaret etmektedir (Xun ve ark., 2007). Bu bulgular, açık kapanış vakalarının çok faktörlü doğasının ve etiyolojisinde kollajen metabolizmasının potansiyel rolünün altını çizmektedir.

Ayrıca, açık kapanışın hastaların yaşam kalitesi üzerindeki etkisi de araştırılmıştır. Anterior açık kapanışı olan yetişkin hastalarda ağız sağlığıyla ilgili yaşam kalitesini değerlendirmek için bir vaka kontrol çalışması yürütmüştür (Aguilera ve ark., 2022). Çalışma, açık kapanışın yaşam kalitesi üzerinde doğrudan bir etkisi bulamamış olsa da açık kapanış vakaları için en iyi düzeltici tedavinin belirlenmesinde kapsamlı tanısal farklılaştırmanın önemini vurgulamaktadır (Sabouni ve ark., 2022). Bu bütüncül yaklaşım, büyüme modelleri, orofasiyal kas aktivitesi ve iskelet ve diş uyumsuzlukları gibi açık kapanış maloklüzyonunun altında yatan bileşenlerin dikkate alınmasını içerebilir.

Özetle, literatür kollajen metabolizması ve açık kapanış vakaları arasındaki potansiyel etkileşime dair değerli bilgiler sunmaktadır. Kollajen VI ile ilişkili metabolik düzensizliğin ve

bunun yağ dokusu genişlemesi üzerindeki etkisinin yanı sıra açık kapanış vakaları için ayırıcı tanı ve tedavi yöntemlerinin anlaşılması, konunun kapsamlı bir şekilde tartışılmasına katkıda bulunabilir. Açık kapanış maloklüzyonun dişlerin, yumuşak dokuların, yüz kemiklerinin büyümesi ve gelişmesi üzerinde etkili olan genlerden etkilenmesi mümkündür (Leal ve ark., 2020).

Açık kapanış maloklüzyonu ve *COL1A1* rs1800012 polimorfizmiyle ilgili literatürde çok az çalışma bulunmaktadır. Jabbour ve ekibi (2018) yaptıkları araştırmada, bizim çalışmamıza benzer bir yöntem kullanarak, belirli kollajen zincirlerindeki mutasyonların, osteogenezis imperfekta (OI) hastalarında maloklüzyonların ciddiyetine katkıda bulunduğunu göstermişlerdir. Bu katkıda yaş ve cinsiyet gibi diğer faktörlerin de etkisi olabilir. Ancak, glisin mutasyonunun belirli pozisyonunun rolü net olarak belirlenememiştir. Bu bulgular, OI hastalarının erken genetik testlerinin maloklüzyonun tipini ve şiddetini tahmin edebileceğini ve bireysel risklere dayalı kişiselleştirilmiş ortodontik tedavi seçeneklerinin belirlenmesine yardımcı olabileceğini göstermektedir.

Araştırmalar kas gücünün aynı zamanda çene ve yüz bölgelerinin morfolojisini de etkilediğini göstermiştir. Kas kasılması sırasında oluşan kuvvetler kas-kemik bağlantı noktalarına iletilerek bu bölgelerin iskelet yapısı değişir (Uribe ve ark. 2015). Yüz iskelet kası kasılmasında ve maloklüzyon gelişiminde rol oynayan ACTN2 ve ACTN3 genlerinin de etkisi olabilir (Cunha ve ark., 2019). *ACTN3* rs1815739 polimorfizminin XX genotipinin açık kapanışlı bireylerde aşırı eksprese edildiği ve deri ısırıklı bireylerde normalden daha düşük eksprese edildiği rapor edilmiştir (Zebrick ve ark., 2014).

Tez çalışmamıza 30 açık kapanış maloklüzyonuna sahip birey ve Sağlıklı grup olarak normal maloklüzyona sahip 30 birey, toplamda 60 birey dahil edilmiştir. *COL1A1* rs1800012 polimorfizminin GG, GT ve TT genotiplerinin sayı ve yüzdelerinin dağılımı Hasta Grubunda sırasıyla 16 (%53,3), 12 (%12), 2 (%6,7); Sağlıklı grupnda ise sırasıyla 18 (%60), 10 (%33,3), 2(%6,7) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında *COL1A1* genotip dağılımı (p=0,8609) ve allelik dağılım (p=0,6733) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hasta Grubu kendi içerisinde *COL1A1* rs1800012 gen polimorfizmi genotipi dağılımı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ayrıca, Hasta Grubunda *COL1A1* rs1800012 gen polimorfizmi allel frekans açısından karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

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 *COL1A1* rs1800012 gen polimorfizmi genotipi dağılımı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Tez çalışmamız, küçük ölçekli hasta ve sağlıklı grupların kullanılması, bulguların evrensel geçerliliğini sınırlayabilir. Daha geniş ve çeşitli bir hasta havuzunun veya sağlıklı grubun kullanılması, sonuçların daha kesin ve anlamlı olmasını sağlayacaktır.

Ayrıca, çalışmamızın yapıldığı süreçteki dış etkenler ve değişkenler de sonuçları etkileyebilir. Bunlar arasında tedavi protokolleri, hastaların yaşam tarzı ve diğer tedaviye yanıt verme şekilleri gibi faktörler bulunmaktadır. Bu etkenlerin tamamen kontrol edilememesi, sonuçların yorumlanması ve genelleştirilmesi konusunda dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir.

Bu nedenle, daha kapsamlı, büyük ölçekli ve çeşitli gruplardan oluşan çalışmaların yapılması, bulguların güvenilirliğini artırabilir ve tedavi veya yönetim stratejilerinin daha sağlam bir temele dayanmasını sağlayabilir.

Yaptığımız çalışma, *COL1A1* rs1800012 polimorfizmi ve açık kapanış maloklüzyonu arasındaki ilişkinin incelendiği ilk çalışma niteliğindedir. SNP'lerin iskelet maloküzyonlarının erken teşhisi için kullanılabileceği, böylece daha istikrarlı sonuçlarla tedavi süresini kısaltmak için interceptif ortodontik tedavi veya ortognatik cerrahi için optimal hazırlık yapılabileceği umulmakta ve hastanın yaşam kalitesine ait planlama en doğru şekilde yapılabilecektir. 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

Atkinson, S. R. (1949). Twelfth Denver Seminar, July 31-Aug 3.

Beavan, S., Prentice, A., Dibba, B., Yan, L., Cooper, C., & Ralston, S. H. (1998). Polymorphism of the collagen type Iα1 gene and ethnic differences in hip-fracture rates. *New England Journal of Medicine*, *339*(5), 351-352.

Bodian, D. L., Chan, T. F., Poon, A., Schwarze, U., Yang, K., Byers, P. H., ... & Klein, T. E. (2009). Mutation and polymorphism spectrum in osteogenesis imperfecta type II: implications for genotype–phenotype relationships. *Human molecular genetics*, *18*(3), 463-471.

Bodian, D. L., Madhan, B., Brodsky, B., & Klein, T. E. (2008). Predicting the clinical lethality of osteogenesis imperfecta from collagen glycine mutations. *Biochemistry*, *47*(19), 5424-5432.

Burford, D., & Noar, J. H. (2003). The causes, diagnosis and treatment of anterior open bite. *Dental update*, *30*(5), 235-241.

Burrows. (1999). The molecular genetics of the Ehlers–Danlos syndrome. *Clinical and Experimental Dermatology*, *24*(2), 99-106.

Cayley, A. S., Tindall, A. P., Sampson, W. J., & Butcher, A. R. (2000). Electropalatographic and cephalometric assessment of tongue function in open bite and non-open bite subjects. *The European Journal of Orthodontics*, *22*(5), 463-474.

Chan, T. F., Poon, A., Basu, A., Addleman, N. R., Chen, J., Phong, A., ... & Kwok, P. Y. (2008). Natural variation in four human collagen genes across an ethnically diverse population. *Genomics*, 91(4), 307-314.

Ng, C. S. T., Wong, W. K. R., & Hagg, U. (2008). Orthodontic treatment of anterior open bite. *International journal of paediatric dentistry*, *18*(2), 78-83.

da Fontoura, C. G., Miller, S. F., Wehby, G. L., Amendt, B. A., Holton, N. E., Southard, T. E., ... & Moreno Uribe, L. M. (2015). Candidate gene analyses of skeletal variation in malocclusion. *Journal of dental research*, *94*(7), 913-920.

Dalgleish, R. (1997). The human type I collagen mutation database. *Nucleic acids research*, *25*(1), 181-187.

Ge, B., Pokholok, D. K., Kwan, T., Grundberg, E., Morcos, L., Verlaan, D. J., … Pastinen, T. (2009). Global patterns of cis variation in human cells revealed by highdensity allelic expression analysis. *Nature Genetics*, 41(11), 1216–1222.

Graber, T. M. (1963). The three M's: Muscles, malformation, and malocclusion. *American Journal of Orthodontics*, 49, 418-450.

Grant, S. F. A., Reid, D. M., Blake, G., Herd, R., Fogelman, I., and Ralston, S. H. (1996). Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp1 binding site in the collagen type I α 1 gene. *Nature Genetics*, 14(2), 203–205.

Havill, L. M., Mahaney, M. C., Cox, L. A., Morin, P. A., Joslyn, G., and Rogers, J. (2003). A quantitative trait locus for normal variation in forearm bone mineral density in pedigreed baboons maps to the ortholog of human chromosome 11q. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(6), 3638–3645.

Havill, L. M., Mahaney, M. C., Czerwinski, S. A., Carey, K. D., Rice, K., & Rogers, J. (2003). Bone mineral density reference standards in adult baboons (Papio hamadryas) by sex and age. *Bone*, *33*(6), 877-888.

Huang, G. J., Justus, R., Kennedy, D. B., & Kokich, V. G. (1990). Stability of anterior open bite treated with crib therapy. *Angle Orthodontist*, 1, 17-26.

Jabbour, Z., Al- Khateeb, A., Eimar, H., Retrouvey, J. M., Rizkallah, J., Glorieux, F. H., ... & Tamimi, F. (2018). Genotype and malocclusion in patients with osteogenesis imperfecta. *Orthodontics & craniofacial research*, *21*(2), 71-77.

Jin, H., van't Hof, R. J., Albagha, O. M. E., and Ralston, S. H. (2009). Promoter and intron 1 polymorphisms of COL1A1 interact to regulate transcription and susceptibility to osteoporosis. *Human Molecular Genetics*, 18(15), 2729–2738.

Kasowski, M., Grubert, F., Heffelfinger, C., Hariharan, M., Asabere, A., Waszak, S. M., … Snyder, M. (2010). Variation in transcription factor binding among humans. *Science*, 328(5975), 232–235.

Katz, C. R., Rosenblatt, A., & Gondim, P. P. C. (2004). Nonnutritive sucking habits in Brazilian children: Effects on deciduous dentition and relationship with facial morphology. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 126, 53-57.

Lau, E. M. C., Choy, D. T. K., Li, M., Woo, J., Chung, T., and Sham, A. (2004). The relationship between COLI A1 polymorphisms (Sp 1) and COLI A2 polymorphisms (Eco R1 and Puv II) with bone mineral density in Chinese men and women. *Calcified Tissue Internat*ional, 75(2), 133–137.

Lodish, H., Berk, A., Zipursky, S.L., Matsudaira, P., Baltimore, D. and Darnell, J. (2000) Photosynthetic Stages and Light-Absorbing Pigments. *Molecular Cell Biology*. 4th Edition, W. H. Freeman, New York.

Lowe, A. A., & Johnston, W. D. (1979). Tongue and jaw muscle activity in response to mandibular rotations in a sample of normal and anterior open-bite subjects. *American Journal of Orthodontics*, 76, 565-576.

Mann, V., Hobson, E. E., Li, B., Stewart, T. L., Grant, S. F. A., Robins, S. P., … Ralston, S. H. (2001). A COL1A1 Sp1 binding site polymorphism predisposes to osteoporotic

fracture by affecting bone density and quality. *Journal of Clinical Investigation*, 107(7), 899–907.

Marini, J. C., Forlino, A., Cabral, W. A., Barnes, A. M., San Antonio, J. D., Milgrom, S., … Byers, P. H. (2007). Consortium for osteogenesis imperfecta mutations in the helical domain of type I collagen: Regions rich in lethal mutations align with collagen binding sites for integrins and proteoglycans. *Human Mutation*, Vol. 28, pp. 209–221.

Miller, M. P. (2001). Understanding human disease mutations through the use of interspecific genetic variation. *Human Molecular Genetics*, 10(21), 2319–2328.

Morello, R. (2018). Osteogenesis imperfecta and therapeutics. *Matrix Biology*, Vol. 71– 72, pp. 294–312.

Mulhern, D. M., and Ubelaker, D. H. (2003). Histologic examination of bone development in juvenile chimpanzees. *American Journal of Physical Anthropology*, 122(2), 127–133.

Mulhern, D. M., and Ubelaker, D. H. (2009). Bone microstructure in juvenile chimpanzees. *American Journal of Physical Anthropology*, 140(2), 368–375.

Myllyharju, J., and Kivirikko, K. I. (2004). Collagens, modifying enzymes and their mutations in humans, flies and worms. *Trends in Genetics*, Vol. 20, pp. 33–43.

Ng, C.S.T., Wong, W.K.R. and Hagg, U. (2008), Orthodontic treatment of anterior open bite. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 18: 78-83.

Ngan, P., & Fields, H. W. (1997). Open bite: A review of etiology and management. *Pediatric Dentistry*, 19, 91-98.

Niyibizi, C., and Eyre, D. R. (1994). Structural Characteristics of Cross-Linking Sites in type V Collagen of Bone. Chain Specificities and Heterotypic Links to Type I Collagen. *European Journal of Biochemistry*, 224(3), 943–950.

Pae, E. K., Kuhlberg, A., & Nanda, R. (1997). Role of pharyngeal length in patients with a lack of overbite. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 112, 179-186.

Persikov, A. V., Ramshaw, J. A. M., and Brodsky, B. (2005). Prediction of collagen stability from amino acid sequence. *Journal of Biological Chemistry*, 280(19), 19343–19349.

Proffit, R. W., & Fields, H. W. (2000). *Contemporary orthodontics* (3rd ed.). St Louis: Mosby. Proffit,

W. R. (1975). Muscle pressures and tooth position: North American whites and Australian Aborigines. *Angle Orthodontist*, 45, 1-11

Rauch, F., Lalic, L., Roughley, P., and Glorieux, F. H. (2010). Genotype-phenotype correlations in nonlethal osteogenesis imperfecta caused by mutations in the helical domain of collagen type i. *European Journal of Human Genetics*, 18(6), 642–647.

Reginster, J. Y., & Burlet, N. (2006). Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone*, *38*(2), 4-9.

Shoulders, M. D., & Raines, R. T. (2009). Collagen structure and stability. *Annual review of biochemistry*, 78, 929–958.

Song, H., & Pae, E. (2001). Changes in orofacial muscle activity in response to changes in respiratory resistance. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 119, 436-442.

Stoll, C., Dott, B., Roth, M. -P, and Alembik, Y. (1989). Birth prevalence rates of skeletal dysplasias. *Clinical Genetics*, 35(2), 88–92.

Subramanian, S., and Kumar, S. (2006). Evolutionary anatomies of positions and types of disease-associated and neutral amino acid mutations in the human genome. *BMC Genomics*, 7, 306.

Subtelny, J. D., & Sakuda, M. (1964). Open bite: Diagnosis and treatment. *American Journal of Orthodontics*, 50, 37-58.

Swindler, D. R., & Sassouni, V. (1962). Open bite and thumbsucking in Rhesus monkeys. *Angle Orthodontist*, 32, 27–37.

Turvey, T. A., Journot, V., & Epker, B. N. (1976). Correction of anterior open bite deformity: A study of tongue function, speech changes, and stability. *Journal of Maxillofacial Surgery*, 4, 93-101.

Viguet-Carrin, S., Garnero, P., and Delmas, P. D. (2006). The role of collagen in bone strength. *Osteoporosis International*, Vol. 17, pp. 319–336.

Wada, H., Okuyama, M., Satoh, N., and Zhang, S. (2006). Molecular evolution of fibrillar collagen in chordates, with implications for the evolution of vertebrate skeletons and chordate phylogeny. *Evolution and Development*, 8(4), 370–377.

Wang, X., Mabrey, J. D., and Agrawal, C. M. (1998). An interspecies comparison of bone fracture properties. Bio-Medical Materials and Engineering, 8(1), 1–9.

Wu, J., Yu, M., and Zhou, Y. (2017). Association of collagen type I alpha 1 +1245G/T polymorphism and osteoporosis risk in post-menopausal women: a metaanalysis. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 20(7), 903–910.

Xie, P., Liu, B., Zhang, L., Chen, R., Yang, B., Dong, J., and Rong, L. (2015). Association of COL1A1 polymorphisms with osteoporosis: a meta-analysis of clinical studies. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8(9),14764.

Yamada, Y., Enrico Avvedimento, V., Mudryj, M., Ohkubo, H., Vogeli, G., Irani, M., … de Crombrugghe, B. (1980). The collagen gene: Evidence for its evolutionary assembly by amplification of a DNA segment containing an exon of 54 bp. *Cell*, 22(3), 887–892.

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.

Moreno Uribe, L. M., & Miller, S. F. (2015). Genetics of the dentofacial variation in human malocclusion. Orthodontics & craniofacial research, 18 Suppl 1(0 1), 91–99.

9. EKLER

Ek 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formları

GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

ÇALIŞMANIN ADI:

Kollajen Tip I Alfa I Zincir Geni Rs1800012 Polimorfizmi İle 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

