TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

ACTN3 rs1815739 POLİMORFİZMİ İLE OPENBİTE VAKALARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

ELİF ASLIHAN YAYLACI

UZMANLIK TEZİ

ORTODONTİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi ELVAN ÖNEM ÖZBİLEN

EŞ DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi BESTE TACAL ASLAN

2023-İSTANBUL

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

ACTN3 rs1815739 POLİMORFİZMİ İLE OPENBİTE VAKALARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

ELİF ASLIHAN YAYLACI

UZMANLIK TEZİ

ORTODONTİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi ELVAN ÖNEM ÖZBİLEN

EŞ DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi BESTE TACAL ASLAN

2023-İSTANBUL

TEZ ONAYI

Kurum	: Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Programın seviyesi	: Diş Hekimliğinde Uzmanlık
Anabilim Dalı	: Ortodonti
Tez Sahibi	: Elif Aslıhan YAYLACI
Tez Başlığı	: ACTN3 rs1815739 Polimorfizmi ile Openbite Vakaları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi
Sınav Yeri	: İstanbul
Sınav Tarihi	:

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

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

Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)

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

Doç. Dr. Murat TOZLU

Ortodonti Anabilim Dalı Başakanı

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarında etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynak listesine aldığımı, yine bu tezin çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif hakları ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Elif Aslıhan YAYLACI

İmza

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimin boyunca tüm tecrübelerini ve bilgisini içtenlikle paylaşan, tezimin ilk aşamasından sonuna kadar her anlamda bana destek olan, sadece klinisyenliği ile değil kişiliği ile de hayatım boyunca örnek almaktan gurur duyacağım sevgili hocam ve danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Elvan ÖNEM ÖZBİLEN'e üzerimdeki emekleri için çok teşekkür ederim.

Ayrıca;

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerini paylaşarak eğitimime katkı sağlayan ortodonti alanında birbirinden değerli hocalarım Prof. Dr. Fulya ÖZDEMİR, Prof. Dr. Sibel BİREN, Prof. Dr. Ahu ACAR, Doç. Dr. Murat TOZLU, Doç. Dr. Hanife Nuray YILMAZ, Doç. Dr. Yasemin Bahar ACAR, Dr. Öğr. Üyesi Ece BAŞAL, Dr. Öğr. Üyesi Gülden KARABİBER'e;

Tez araştırmam süresince yardımlarını benden esirgemeyen eş danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Beste TACAL ASLAN ve kıymetli asistanları Master Öğr. Özlem Özge YILMAZ ve Dr. Öğr. Başak Funda EKEN'e;

Kliniğe ilk geldiğim günden itibaren her anımda yanımda olan, üzüntüyü sevinci her daim paylaştığım, birlikte çok güzel anılar biriktirdiğim canım arkadaşım Büşra ORUÇ'a;

Uzmanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum bölüm arkadaşlarım Selin KAYHAN BİNDAL, Bengül ÇİNTAY MUTLU, Gamze YILDIRIM, Solmaz KARAKULLUKÇU, Begüm TURAN, Sergen EKENEL, Emre TÜZÜNTÜRK, Burak GÜLEÇ'e;

Hayatım boyunca varlıklarıyla gurur duyduğum, beni bu günlere getiren, her daim beni destekleyen, cesaretlendiren canım babam Orhan YAYLACI'ya, sonsuz ve karşılıksız sevgisiyle canım annem Arife YAYLACI'ya, destekleriyle her daim yanımda olan abim Seyyid Turan YAYLACI ve eşi Esra YAYLACI'ya, biricik kız kardeşlerim ve en yakın arkadaşlarım Miyase Nur YAYLACI ve Zeynep Merve YAYLACI'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR ve SEMBOLLER iv
RESİMLER LİSTESİ v
ŞEKİL LİSTESİ vi
TABLOLAR LİSTESİ vii
GRAFİK LİSTESİ viii
EKLER LİSTESİ ix
1. ÖZET 1
2. SUMMARY 2
3. GİRİŞ ve AMAÇ 3
4. GENEL BİLGİLER 5
4.1. Openbite Maloklüzyonu 5
4.1.1. Tanımı 5
4.1.2. Etiyolojisi 6
4.1.3. Sınıflandırılması 7
4.1.3.1. Dental openbite 8
4.1.3.2. İskeletsel openbite 8
4.1.4. Tedavisi 10
4.1.4.1. Erken dönem tedaviler 11
4.1.4.2. Geç dönem tedaviler 12
4.2. Orofasiyal Bölge Kasları 13
4.2.1. Morfolojik ve fonksiyonel özellikleri 14
4.2.2. Kaslar ve maloklüzyon 17
4.3. Genetik 18
4.3.1. Mutasyon ve polimorfizm 19
4.3.2. *ACTN3* geni ve α-aktinin 20
4.3.3. Genetik ve maloklüzyon ilişkisi 23
4.3.4. *ACTN3* polimorfizmi ve maloklüzyon 24
5. GEREÇ ve YÖNTEM 27
5.1. Power Analiz Verileri 27
5.2. Bireylerin Seçimi 27
5.3. Çalışma Grubu 27

5.4. DNA Toplama Prosedürü 31
5.4.1. Bukkal sürüntü örneği toplama protokolü 31
5.5. DNA İzolasyonu 32
5.6. İstatistiksel Analiz 33
6. BULGULAR 35
6.1. Gruplar arası *ACTN3* genotipi dağılımının karşılaştırılması 35
6.2. Çalışma grubu için genotip ve *overbite* miktarının karşılaştırılması 36
7. TARTIŞMA 38
7.1. Amacın Tartışılması 38
7.2. Yöntemin Tartışılması 40
7.3. Bulguların Tartışılması 43
8. SONUÇ 47
9. KAYNAKÇA 48
10. EKLER 66
11. ÖZGEÇMİŞ 67

KISALTMALAR ve SEMBOLLER

ACTN: Alfa-Aktinin

MYO1H: Myosin 1 Human

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

RNA: Ribo Nükleik Asit

HGP: Human Genome Project

SNP: Single-Nucleotide Polymorphism

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

RT-PCR: Real-Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu

MEAW: Multiloop Edgewise Arch Wire

NİTİ: Nikel-Titanyum

TME: Temporo Mandibuler Eklem

EMG: Elektromiyografi

μL: Mikrolitre

ng: Nanogram

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

°: derece

%: Yüzde

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: Steril besiyersiz sürüntü çubuğu

Resim 2: PureLink DNA izolasyon kiti (Invitrogen, Van Allen Way Carlsbad, CA, USA)

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Temporal kas

Şekil 2: Masseter kas

Şekil 3: Medial pterygoid kas

Şekil 4: Lateral pterygoid kas

Şekil 5: Kas yapılarının şematik gösterimi

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Çalışma grubu ve kontrol grubu bireyleri cinsiyet dağılımı ve yaş ortalamaları

Tablo 2: Çalışma grubu ve kontrol grubu sefalometrik analiz değerlerinin ortalamasının gösterimi

Tablo 3: *Overbite* miktarlarına göre çalışma grupları

Tablo 4: Hardy Weinberg dengesinin Ki-Kare testi ile değerlendirilmesi

Tablo 5: Çalışma ve kontrol gruplarının *ACTN3* genotipi dağılımının karşılaştırılması

Tablo 6: Çalışma grubundaki bireylerin *overbite* miktarları ve genotip dağılımlarının karşılaştırılması

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: Gruplara göre *ACTN3* genotipi dağılımını gösteren çubuk grafiği

Grafik 2: Çalışma grubu için *ACTN3* genotipi ve *overbite* miktarı sınıflaması dağılımını gösteren çubuk grafiği

EKLER LİSTESİ

Ek 1: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Raporu

1. ÖZET

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

Öğrencinin adı: Elif Aslıhan YAYLACI

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Elvan ÖNEM ÖZBİLEN

Anabilim Dalı: Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı

Amaç: Bu çalışmanın amacı; bir kas proteini olan alfa-aktinin-3'ün eksikliğine neden olan *ACTN3* rs1815739 polimorfizminin, kas yapısında meydana getirdiği değişikliklerin *openbite* maloklüzyonunun oluşması ile ilişkisi olup olmadığının incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Marmara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı'na tedavi için başvurmuş, başlangıç sefalometrik röntgen kayıtları bulunan, *openbite* maloklüzyonuna sahip 29 kişi ve normal kapanışa sahip 29 kişi olmak üzere toplam 58 birey dahil edilmiştir. DNA izolasyonu yapmak için izolasyon kiti (Van Allen Way, Carlsbad, CA, USA) kullanılarak, bireylerden bukkal sürüntü yöntemi ile oral epitel hücreleri toplanmış, elde edilen örnekler Temel Tıp Bilimleri Tıbbi Biyoloji ve Genetik laboratuvarına gönderilmiştir. Tüm polimorfizmlerin genotiplemesi için gerçek zamanlı PCR (RT-PCR) metodu kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir ve anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak belirlenmiştir.

Bulgular: *ACTN3* rs1815739 polimorfizminin RR, RX, XX genotiplerinin sayı ve yüzdelerinin dağılımı kontrol grubunda sırasıyla 6 (%20,7), 14 (%48,3), 9 (%31,0); çalışma grubunda ise sırasıyla 8 (%8), 9 (%31,0), 12 (%41,4) olarak bulunmuştur. Polimorfizm varlığı açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Çalışma grubunun grup içi değerlendirmesinde; -5mm ve üzeri sınıflamada XX genotipinde (%83,3) anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$).

Sonuç: *ACTN3* rs1815739 polimorfizmi ile şiddeti artmış *openbite* vakaları arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Genetik ile ilgili çalışmalar maloklüzyonun aydınlatılmasında önemlidir ve daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: *Openbite*, *ACTN3*, polimorfizm, maloklüzyon, genetik

2. SUMMARY

Investigation of the Relationship Between *ACTN3* rs1815739 Polymorphism and Openbite Cases

Student Name: Elif Aslıhan YAYLACI

Supervisor Name: Dr. Öğr. Üyesi Elvan ÖNEM ÖZBİLEN

Department: Department of Orthodontics, Faculty of Dentistry, Marmara University

Aim: The purpose of this study is to examine whether the *ACTN3* rs1815739 polymorphism, which causes the deficiency of alpha-actinin-3, a muscle protein, is related to the formation of *openbite* malocclusion.

Material and Methods: A total of 58 participants with anterior *openbite* (29 people) and normal bite (29 people) who applied to Marmara University Faculty of Dentistry Department of Orthodontics for treatment, had initial cephalometric film records, were included in our study. Participants were informed about the study and signed information forms were obtained from them. For DNA isolation (Van Allen Way, Carlsbad, CA, USE), oral epithelial cells were collected from participants with buccal swab, and the samples were sent to the Medical Biology and Genetics laboratory. Real-time PCR (RT-PCR) method was used for genotyping of all polymorphisms. Obtained results were statistically evaluated.

Results: In our study resultss, the number and percentages of RR, RX, XX genotypes of *ACTN3* rs1815739 polymorphism were found 6(%20.7), 14(%48.3), 9(%31.0) in control group; 8(%8), 9(%31.0), 12(%41.4) were found in study group. There was no statistically significant difference between the groups in terms of the presence of polymorphism ($p>0.05$). In the in-group evaluation of study group, a significant difference was found in the XX genotype (83.3%) for the subgroup of -5mm and more.

Conclusion: Genetic studies are important in elucidating malocclusion and further research is nedded. A possible assosiation has been identified between the *ACTN3* rs1815739 polymorphism and increased severity of *openbite* cases.

Key words: *Openbite*, *ACTN3*, polymorphism, malocclusion, genetics.

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Çene-yüz sisteminin gelişimi genetik ve çevresel faktörlerin etkisi altında gerçekleşir. Dişlerin ve çenelerin büyüme ve gelişimi arasında bir denge mevcuttur. Bu dengenin bozulması değişik şekillerdeki maloklüzyonların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Çetin, 2009).

Son dönemlerde yapılan çalışmalar göstermiştir ki yüz kasları yüzün morfolojik gelişimini etkilemektedir (Saccomanno ve ark., 2012; Brotto ve Johnson, 2014). Ayrıca maksillofasiyal bölgede bulunan kas yapılarının dentisyon gelişimi üzerindeki etkisi de bilinmektedir ve bu kas yapılarında meydana gelebilecek herhangi bir deformite dentisyonu da olumsuz etkileyecektir (Graber, 1963).

Çene-yüz büyümesini sağlayan temel bölgeler; maksillofasiyal süturlar, maksiller ve mandibuler alveolar prosesler ve kondil bölgesidir. Bu bölgelerin kendi içerisinde ve birbirleri arasında olan büyüme oranları, iskeletsel büyüme modelinin ve yüz tipinin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Yüzün vertikal ve antero-posterior yöndeki büyümeleri arasındaki uyumsuzluk sonucu olarak alt çenenin büyüme yönünde farklılık gözlenebilir (Schudy, 1964; Schudy, 1965). Mandibulanın saat yönündeki rotasyonu, hiperdiverjan yüz tipine ve *openbite* oluşumuna neden olmaktadır (Isaacson ve ark., 1977). Yani mandibular kemiğin büyümesi genetik olarak kodlanmanın yanı sıra komşuluğundaki kas, yumuşak doku gibi çevresel yapılardan da etkilenir.

Alfa-aktinin-3 (*ACTN3*); kas kütlesinin oluşturulması ve kas kasılmasında görevli proteinlerden biridir. *ACTN3*; α-aktinin-3'ün sentezinden sorumlu olan gendir ve varlığı özellikle hızlı kasılan tip 2 kaslarla ilişkili bulunmuştur (Yang ve ark., 2003). Bu gen bölgesinin rs1815739 polimorfizmi, stop kodonu oluşmasıyla sonuçlanır ve buna bağlı olarak α-aktinin-3 proteini üretimi gerçekleşemez (MacArthur ve North, 2007). Bu proteinin eksikliğinin herhangi bir hastalığa neden olmadan sadece kas metabolizmasında bazı değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir (Murphy ve Young, 2015).

Kaslardaki herhangi bir deformite, ilişkide bulunduğu kemik yapı üzerinde etkilidir (Sciote ve ark., 2013). Kas yapısı ve aktivitesini etkileyecek herhangi bir genetik

varyasyon da dolaylı olarak kasın ilişkide olduğu kemik yapıyı da etkileyecektir (Klingenberg ve ark., 2004).

Openbite etiyolojisi, diğer maloklüzyonların etiyolojisi gibi multifaktöriyeldir. Büyüme gelişim döneminde genetik ve birçok çevresel faktörün karşılıklı etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır (Cozza ve ark., 2005). Yapılan araştırmalar maksillofasiyal bölge kaslarındaki fonksiyonel bozuklukların *openbite* maloklüzyonuna neden olabileceğini göstermiştir (Uribe ve ark., 2015). Örneğin düşük çiğneme kası kuvveti, posterior grup dişlerin ekstrüzyonuna ve anteriorda *openbite* gelişimine neden olabilmektedir. *Openbite* ile genetik etiyolojisi arasındaki ilişkisi bilinmektedir ancak yeterli gen araştırılması yapılmamıştır.

Literatürde, elit sporcuların atletik performansı üzerinde *ACTN3* gen polimorfizminin etkisine yönelik çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Ulucan, 2016; Bulgay ve ark., 2020; Bulğay ve Ergün, 2023). Kas yapısını etkileyen bu gen polimorfizminin ortodonti literatüründe maloklüzyona neden olabileceğine dair yapılan çalışmalar sınırlıdır. Çalışmamızda tedavisi ve tedavi sonucunun idamesi oldukça zor olan *openbite* maloklüzyonunun etiyolojisinin gen bazında aydınlatılması adına; *ACTN3* gen polimorfizmi ile *openbite* arasındaki olası ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Openbite Maloklüzyonu

4.1.1. Tanımı

Openbite, sentrik oklüzyonda karşılıklı çeneler arasında temas bulunmaması şeklinde tanımlanmaktadır. Farklı etiyolojik sebepler nedeniyle anterior ya da posterior grup dişler arasında oluşabilmektedir (Subtelny ve Sakuda, 1964). Anterior *openbite*, posterior dişler temasta iken anterior dişler arasında örtümün olmamasıdır (Shapiro, 2002). Birçok araştırmacı dikey yön düzeltimlerinin, ön-arka yön düzeltimlerinden daha zor olduğunu belirtmektedir (Richardson, 1981; Cangialosi, 1984). *Openbite* maloklüzyonunun tedavisi zor olduğu gibi tedavi sonrası relaps oranı da oldukça yüksektir (Kim, 1987).

Proffit ve ark., (2006) anterior *openbite'*ı vertikal yönde derin kapanışın tersi bir problem olarak tanımlamaktadır.

Worms ve ark., (1971) anterior *openbite'*ı, posterior grup dişler oklüzyonda iken maksiller ve mandibuler keserlerin insizallerinin temasta olmaması, yani negatif *overbite* olarak tanımlamışlardır. Açık kapanış şiddetine göre; 1 mm'den az ise '*yalancı açık kapanış*'; kanin-kanin arasında, premolarlara kadar uzanmıyorsa ve intercuspidasyonda 1mm veya daha fazla ise '*basit açık kapanış*'; premolarlara kadar uzanıyor ve molarları kapsamıyorsa '*birleşik açık kapanış*'; molarları da kapsıyorsa '*infantil açık kapanış*' olarak tanımlanmıştır.

Littlewood ve Mitchell, (2019) Worms'un sınıflandırmasına benzer olarak, üst keser dişlerin alt keser dişleri normalden daha az örtmesi veya baş başa kapanış durumunun *openbite* olarak değil 'yetersiz bite' olarak tanımlanmasının daha doğru olacağını belirtmiştir.

Diğer araştırıcıların tanımlamalarında ise; kapanışın açık olarak sınıflandırılması için, dişler arasında belirli bir açıklığın bulunması veya sentrik oklüzyonda dişlerin vertikal yönde birbirlerini örtme eksikliğinin bulunması gerekmektedir (Beane Jr, 1999; Shapiro, 2002) .

4.1.2. Etiyolojisi

Openbite etiyolojisi diğer maloklüzyonlarda olduğu gibi multifaktöriyeldir, genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıkmaktadır (Atkinson, 1966). Farklı maloklüzyonların da ortaya çıkmasında etkili olan genetik (Harris ve Johnson, 1991), anterior *openbite* etiyolojisinde özellikle vurgulanmaktadır (Brandt ve Ricketts, 1975). Dilin morfolojisi, pozisyonu, maksillofasiyal bölge kasları, çenelerin vertikal yön ilişkileri ve büyüme modelleri genetik faktörler arasında sayılabilmektedir. Çevresel faktörler ise ağız solunumu, parafonksiyonel alışkanlıklar ve postür olarak bildirilmiştir. (Subtelny ve Sakuda, 1964; Barbre ve Sinclair, 1991; Nielsen, 1991)

Openbite oluşumunda en önemli etkisi olan faktörlerden biri ağız solunumudur (Brandt ve Ricketts, 1975). Yapılan bir çalışmada ağız solunumu yapan bireylerde kraniyoservikal açıda artış, mandibular düzlem eğiminde ve anterior alt yüz yüksekliğinde artış tespit edilmiştir (Solow ve Kreiborg, 1977). Yine aynı çalışmada bireylerin solunum yolları kapasitesindeki değişimin nöromusküler geri bildirim mekanizması ile kraniyoservikal açıda değişime neden olduğu, buna bağlı olarak çene-yüz sistemini kapsayan yumuşak dokuların gerilimi ile morfolojide de değişiklikler görüldüğü bildirilmiştir.

Openbite etiyolojisi ile ilgili yapılan çalışmalarda; hipertrofik adenoidler ve konkaların, büyümüş tonsillerin, septum deviyasyonlarının ve alerji kaynaklı uzun süre devam eden burun tıkanıklıklarının molar dişlerde ekstrüzyona neden olarak alt çenenin saat yönünde rotasyonuna sebep olabileceği bildirilmiştir (Nielsen, 1991).

Normal olmayan kas fonksiyonları dentoalveoler bölgenin gelişiminde değişikliklere neden olabilmektedir. Graber, (1963), anterior *openbite* maloklüzyonunun bu normal olmayan kas aktivasyonu sonucu oluştuğunu belirtmiştir. *Openbite* olgularının klinik muayenede yutkunmaları incelendiğinde, hastaların bazılarının dudaklarını bir araya getirmekte zorlandığı ve perioral bölge kaslarında belirgin gerilme olduğu izlenmektedir (Atkinson, 1966). Dik yöndeki gelişimi artmış iskeletsel *openbite* vakalarındaki bireyler sıklıkla daha zayıf çiğneme kuvvetine sahiptirler (Schudy, 1965). Zayıf çiğneme kasları hafif kuvvetler oluşturur, bu da molar dişler üzerindeki kuvvetin az olmasına dolayısıyla molar dişlerde ekstrüzyonun fazla olmasına neden

olur. Molar dişlerdeki ekstrüzyona bağlı olarak mandibula saat yönünde rotasyon yapar ve *openbite* meydana gelir (Graber, 1963).

4.1.3. Sınıflandırılması

Openbite; bulunduğu yapılar, nerede lokalize olduğu ve şiddetine göre sınıflandırılmaktadır.

Maloklüzyonun bulunduğu yapılara göre (Lind, 1915):

1. İskeletsel *openbite*
2. Dental *openbite*

Maloklüzyonun lokalizasyonuna göre (Epker ve Fish, 1977):

1. Anterior *openbite*: Sağ ve sol kanin dişler arasında lokalize açık kapanıştır.
2. Yan *openbite*: Tek taraflı premolar dişler arasında oluşan açık kapanıştır.
3. Kombine *openbite*: Ön açık kapanışla beraber çift taraflı yan açık kapanıştır.

Maloklüzyonun şiddetine göre (Dawson, 1974);

1. Basit *openbite*: Dişler arasındaki dik yön açıklığın 1 mm kadar olduğu vakalardır.
2. Orta şiddetli *openbite*: Dişler arası dik yön açıklığın 1-5 mm kadar olduğu vakalardır.
3. Şiddetli *openbite*: Dişler arasındaki açıklığın 5 mm ve üzeri olduğu vakalardır.

4.1.3.1. Dental openbite

Dental *openbite* çoğunlukla normal olmayan fonksiyonel alışkanlıklar sonucu ortaya çıkmaktadır. Özellikle doğuştan ya da sonradan ortaya çıkmış bozulmuş kas aktivasyonu dental *openbite* oluşumuna neden olmaktadır (Subtelny ve Sakuda, 1964; Kim, 1974). Dental *openbite* olgularında problem dentoalveoler düzeydedir ve iskeletsel yapılar etkilenmemiştir (Sassouni, 1969; Richardson, 1981). Dental *openbite* vakalarına erken dönemde müdahalede bulunulmadığı taktirde horizontal büyüme paterni vertikale yönelebilmektedir. Bunun sonucu olarak da dental *openbite'ın* sekonder iskeletsel *openbite'a* neden olabileceği belirtilmiştir (Enlow ve ark., 1971).

Dişsel *openbite* lokalizasyonuna göre;

-Anterior,

-Posterior,

-Lokal olarak sınıflandırılmaktadır (Linder-Aronson ve ark., 1986).

Genellikle çevresel faktörlere bağlı ortaya çıkan, iskeletsel yapıların etkilenmediği dental *openbite* olgularında sadece basit sabit ortodontik tedavilerle bile tatmin edici tedavi sonuçları elde edilebilmektedir (English ve Olfert, 2005).

4.1.3.2. İskeletsel openbite

Dentoalveolar yapıda sınırlı kalmayıp çene yapılarını da içeren kraniofasiyal malformasyonlar iskeletsel *openbite'a* neden olmaktadır (English ve Olfert, 2005).

İskeletsel *openbite* ayrıca; 'adenoid yüz tipi' ve 'hiperdiverjan büyüme modeli' olarak da adlandırılmaktadır (Linder-Aronson, 1970; Dung ve Smith, 1988; English ve Olfert, 2005).

Björk, (1969)**,** alt çenenin majör büyüme noktasının kondil olduğunu belirtmiştir. İskeletsel *openbite* olgularında, kondiler bölgedeki vertikal yönde büyüme fazlayken; üst çenenin sütural ve dentoalveolar büyümesi yetersizdir (Arat ve ark., 1998)

İskeletsel *openbite* vakalar, kondiler bölgedeki artmış büyüme paterni dışında, artmış gonial açı ve ramusun kısa olması nedeniyle de oluşabilmektedir (Subtelny ve Sakuda, 1964; Lowe ve ark., 1985).

İskeletsel *openbite'ın* klinik özellikleri şu şeklide sıralanabilir;

- Artmış alt yüz yüksekliği,
- Dinlenme halinde dudaklar arasındaki aralığın 4 mm'den fazla olması,
- İskeletsel Sınıf II maloklüzyona ve alt çene geriliğine eğilim,
- Alt arkta çapraşıklık eğilimi,
- Dar maksilla ve posterior çapraz kapanış eğilimi (Ngan ve Fields, 1997).

İskeletsel *openbite'ın* morfolojik özellikleri şu şekilde sıralabilir:

- Dar ve uzun yüz tipi mevcuttur (dolikofasiyal, hiperdiverjan).
- Burun delikleri dardır.
- Çene ucu gelişimi az ve geriye doğru konumlanmıştır.
- Simfiz dar ve uzundur.
- Damak kubbesi derin ve dardır.
- Dudaklar kısa, istirahatte birbirinden ayrıdır.
- Dudaklar kapatılmak istenildiğinde mental kas gerilir, çene ucu daha da silikleşir (Creekmore, 1967; Sassouni, 1969; Schendel ve ark., 1976; Frost ve ark., 1980).

İskeletsel *openbite'*ın sefalometrik özellikleri şu şekilde sıralanabilir;

- Palatal düzlem eğimi ve alt yüz yüksekliği değerlerinde artış,
- Maksilla arka grup dişlerin vertikal yönde fazla uzaması,
- Mandibulanın aşağı ve geriye rotasyonu,
- Ramus yüksekliğinde ve arka yüz yüksekliğinde azalma (Ngan ve Fields, 1997).

Ayrıca birçok araştırmacı iskeletsel olarak *openbite* olan bireylerin total yüz yüksekliğinde artış olduğunu bildirmiştir (Nahoum, 1971). Hapak, (1964) ve arkadaşları, üst yüz yüksekliğinin total yüz yüksekliğine oranının; iskeletsel *openbite* olan bireylerde azaldığını rapor etmişlerdir. Dahası *openbite* gözlenen bireylerde üst

yüz yüksekliğinde istatistiksel olarak belirgin bir artış gözlenmezken, total yüz yüksekliğinde artış gözlendiğini de rapor etmişlerdir. Bu amaçla Nahoum, (1971); üst yüz yüksekliğinin alt yüz yüksekliğine oranlanmasının, total yüz yüksekliğine oranlanmasından daha doğru sonuçlar vereceğini belirtmiştir.

Yapılan araştırmalar, Sella, Nasion ve Mandibular Düzlem (SN-MP) ve Oklüzal Düzlem ve Mandibular Düzlem (OP-MP) açıları ile alt yüz yüksekliği arasında uyum olduğunu göstermiştir. Bu nedenle iskeletsel *openbite* teşhisinde mandibular düzlem açısının kullanılması önerilmektedir (Schudy, 1964). Benzer bir şekilde Kim, (1974), *openbite* teşhisinde iskeletsel-dentoalveolar ayrımı için mandibulanın konumuna ve mandibuler düzlem açısına bakılması gerektiğini belirtmiştir. Diğer bir yandan ise Arat ve ark., (2008), MP (mandibuler düzlem) açısının yüzün hiperdiverjan görünümüne neden olduğunu ve bu durumun direk iskeletsel *openbite* olarak değerlendirilmesinin doğru olmayacağını belirtmişlerdir.

Proffit ve ark., (2000), klinik ve radyolojik incelemelerde alt yüz yüksekliği ve total yüz yüksekliğinde artışla gözlenen iskeletsel *openbite* vakalarını '*long face syndrome*' yani '*uzun yüz sendromu*' olarak tanımlamışlardır. Uzun yüz sendromlu bireylerde ortak olarak; mandibulanın posterior rotasyonu ve maksiller alveoaler hiperplazi (özellikle posterior grup dişler bölgesinde) gözlenmektedir (Schendel ve ark., 1976).

4.1.4. Tedavisi

Openbite maloklüzyonu, hem tedavi edilmesi zor hem de tedavi sonrası uzun dönem stabilitesi sıkıntılı olan bir kapanış bozukluğudur. Bu vakalarda uzun tedavi süresi ve yine uzun bir retansiyon süresi gerekmektedir (Koç ve ark., 2011). *Openbite* maloklüzyonuna sahip hastalarda başarılı bir tedavi elde etmek için öncelikle maloklüzyonu oluşturan etiyolojik sebepler belirlenmelidir (Arvystas, 1977).

Hastalar için tedavi planlaması yapılırken; biyomekanik prensiplerin hesaplanmasının yanı sıra, her bir bireyin kendisine ait arka planda var olan kraniyofasiyal çevre kaslarının da değerlendirilmesi gerekmektedir (Williams PL, 1989; Pepicelli ve ark., 2005).

4.1.4.1. Erken dönem tedaviler

Erken dönemde, maloklüzyonun etiyolojisine yönelik tedaviler oldukça önemlidir. Bu dönemde karışık dişlenmede kraniofasiyal yapılar henüz etkilenmemiş olmasına rağmen zararlı alışkanlıkların varlığı nedeniyle *openbite* maloklüzyonu görülebilmektedir (Proffit ve ark., 2000). Zararlı alışkanlıklara bağlı ortaya çıkan *openbite'ta* öncelikli tedavi, alışkanlığın bırakılmasına yönelik telkindir. Eğer etkili olunamıyorsa hareketli veya sabit alışkanlık kırıcı apareylerle tedavi edilmelidir (Kaya ve Arman, 2006).

Büyüme ve gelişimin pubertal atılım döneminde, sadece zararlı alışkanlığın bırakılması *openbite'*ın kendiliğinden düzelmesi için yeterli olmamaktadır (Proffit ve ark., 2000).

Bu dönemdeki tedavilerde; üst çene posterior grup dişlerin sürmesinin engellenmesiyle vertikal gelişimin kontrol altına alınması ya da anterior grup dişlerin sürmesi ile kapanışın derinleştirilmesi amaçlanmaktadır. Bu doğrultuda, ekstraoral ve intraoral ortopedik apereyler veya bunların kombinasyonları kullanılmaktadır. *Openbite* vakalarının erken dönem ortopedik tedavi yaklaşımında; çiğneme kaslarının kasılma kuvvetleri ve farklı mekanik kuvvetlerden yararlanılarak var olan maloklüzyonun düzeltilmesi veya en azından normale yaklaştırılması hedeflenmektedir (de Alba ve ark., 1982; Arat ve Iseri, 1992).

Anormal yutkunma alışkanlığı sonucu oluşmuş dental anterior *openbite'*ta, miyofonksiyonel tedaviler ile anterior dişlerin erüpsiyonu sağlanarak *openbite'*ın düzeltildiği belirtilmiştir (Nahoum, 1975). Trainer apereyi özellikle ağız solunumu, dil itimi ve parmak emme gibi alışkanlıkları olan bireylerde kullanılan, burun solunumunu teşvik edici miyofonksiyonel tedavi yöntemlerindendir (Enacar A, 2009).

Openbite tedavisinde kullanılan *high-pull headgear*'lar maksiller posterior grup dişlerin vertikal yönde uzamasını sınırlandırmaktadır. Bunun sonucunda anterior grup dişlerde uzama ve kapanışın derinleştiği görülmektedir (Merrifield ve Cross, 1970).

Büyüme ve gelişim döneminde *openbite* tedavisi için kullanılan apareylerden biri de *vertikal pull chin-cup*'tır. Bu aparey, maksillar posterior grup dişlerin erüpsiyonunun

kontrolünü sağlamakla beraber mandibulanın saat yönünün tersine rotasyonu için de kullanılmaktadır (Graber, 1970).

Posterior ısırma blokları, *openbite* tedavisinde kullanılan en yaygın ve en eski fonksiyonel ortopedik apereylerdir. Posterior grup dişlerin intrüzyonunu sağlaması, mandibulada yukarı öne rotasyona neden olur ve anterior bölgede kapanış derinleşir (Işcan ve ark., 1992).

Anterior *openbite'*ı ve orofasiyal kas zayıflığı olan bireylerde uygulanan Frankel IV apareyi de bireylerin vertikal düzeltiminde başarılı bulunmuştur. Aparey, orofasiyal bölge kaslarının düzenli çalışmasını sağlamak için uygulanmaktadır. Bu apareyi kullanan bireylerde, posterior dişlerde intrüzyon gözlenmemiş ancak ramus boyunda uzama gözlenmiştir (Fränkel ve Fränkel, 1983).

4.1.4.2. Geç dönem tedaviler

*Openbite'*ın geç dönem tedavilerinde etiyolojik faktörlerin bir süredir var olması maloklüzyonu karmaşık hale getirmektedir. Bunun sonucu olarak *openbite* hem iskeletsel hem dental daha şiddetli bir şekilde ortaya çıkar (Subtelny ve Sakuda, 1964).

Openbite tedavisinde, sabit mekaniklerle posterior grup dişlerde intrüzyon, anterior grup dişlerde ekstrüzyon sağlanabilmek için; ark tellerine bükümler verilebilir, intermaksiller vertikal elastikler kullanılabilir (Rinchuse, 1994).

Proffit ve ark., (2000), *openbite* tedavisi için vertikal elastiklerin dental arkın sağında ve solunda iki küçük üçgen şeklinde uygulanabileceğini belirtmiştir. Yine aynı amaç için ön bölgede kutu şeklinde elastik kullanımından da söz edilmektedir. Ancak *openbite* hastalarda istenilmeyen, molar ektrüzyonuna neden olacak Sınıf II ve Sınıf III elastikler kullanılmamalıdır (Sarver ve Johnston, 1989).

Diğer bir sabit mekanik yöntem olan Multi Loop Edgewise Archwire (MEAW) tekniği ile *openbite* tedavisini Kim, (1987) şu şekilde tarif etmiştir; üst çene için arttırılmış spee eğrisi, alt çene için tersine spee eğrisi oluşturacak, 0,016x0,022 inch paslanmaz çelik tellerde L şekilli bükümler verilmiştir. Arklara tatbik edilen bu tellerin vertikal

elastiklerle birlikte kullanımı önerilmiştir. Bu sayede arka grup dişlerde dikleşme, ön grup dişlerde ise ekstrüzyon meydana gelmektedir.

Enacar ve ark., (1996) daha hijyenik, daha az travmatik ve daha pratik olarak Modifiye Kim tekniğini geliştirmişlerdir. Bu teknikte, multi looplu ark telleri yerine benzer mekanikle çalışacak spee eğrili Nikel-Titanyum (NiTi) ark telleri kullanılmaktadır. Üst çenede arttırılmış spee, alt çenede ters spee eğirili ark tellerin yerleştirilmesinden sonra kaninler bölgesine çift taraflı vertikal elastik uygulanmaktadır. Bu şekilde ön grup dişlerde ekstrüzyon, diğer tüm dişlerde dikleşme meydana gelmektedir. (Küçükkeles ve ark., 1999).

Eberhart ve ark., (1990) yaptıkları çalışmada keser dişlerin inklinasyonlarındaki değişikliklerin, anterior *openbite'*ta düzelme sağlayabileceğini belirtmişlerdir. Çekimli tedavilerde boşluk kapatmak için kullanılan elastikler anterior grup dişlerde retraksiyona ve dikleşmeye neden olur. Boşluk kapatılması esnasında molarların ekstrüze olmadan mezialize olmasının, mandibulanın saat yönünün tersine rotasyonuna ve alt yüz yüksekliğinde azalmaya neden olacağı düşünülmüştür (Isaacson ve ark., 1971; Ricketts, 1976; Ülgen, 1983).

Nahoum, (1977) ve Kim ve ark., (2000) *openbite* tedavisi için premolar dişlerin çekimi yerine molar dişlerin de çekilebileceğini belirtmişlerdir. Ancak yaptıkları çalışmalarda molar dişlerin çekimi sonrası anterior *openbite* azalmasının, alt çenenin fizyolojik istirahat pozisyonu üzerinde herhangi bir etki oluşturmayacağı dolayısıyla total yüz yüksekliğinde bir değişim olmayacağını göstermişlerdir.

İskeletsel etiyolojiye sahip, büyüme ve gelişimini tamamlamış ancak kamufle edilemeyecek şiddetteki *openbite* vakalarında ise ortodontik tedavi ile ortognatik cerrahi birlikte uygulanmaktadır (Proffit ve ark., 2000).

4.2. Orofasiyal Bölge Kasları

Orofasiyal bölge kasları, stomatognatik sistemin bir parçası olup; dişler, kemik yapıları ve TME ile birlikte çiğneme sistemini oluştururlar. Bu sistemin işleyişi için iskeletsel yapının ve kas sisteminin uyum içinde çalışması gerekmektedir (Okeson, 2019).

4.2.1. Morfolojik ve fonksiyonel özellikleri

İnsan vücudunda iskelet kası, düz kas ve kalp kası olmak üzere 3 farklı kas grubu bulunmaktadır. Bu kaslar farklı fonksiyonlar için özelleşmiş farklı yapılara sahiptir (Guyton ve ark., 2007).

Yüz kaslarının da içinde bulunduğu iskelet kasları, vücudumuzda bulunan kasların yaklaşık %40'ını oluşturmaktadır. Bir kas hücresi (kas lifi), binlerce miyofibrilin yan yana gelmesiyle oluşmaktadır. Bu hücreler uzun silindir şeklindedir ve içerisinde çok sayıda hücre çekirdeği bulundurur. Miyofibrillerin içerisinde kasılıp gevşeyebilen yan yana dizilmiş aktin ve miyozin filamentleri bulunmaktadır (Guyton ve ark., 2007; Tümen ve Arslan, 2007). Bu iki filamentin birbiri üzerinde kayması ile kas kasılması meydana gelir, buna '*Kayan Filamentler Teorisi'* denilmektedir (Guyton, 1977).

Alt çene hareketlerini sağlayan çiğneme kasları 4 çift kas grubundan oluşmaktadır;

-Temporal kas,

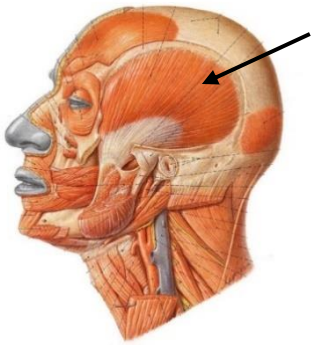
-Masseter kası,

-Medial pterygoid kas,

-Lateral pterygoid kas.

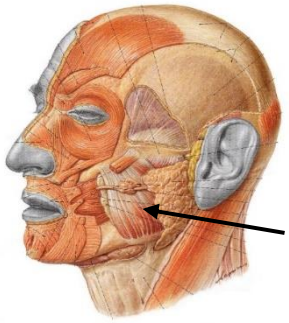
Bunun yanı sıra suprahyoid (mylohyoid, geniohyoid, digastrik, stylohyoid), infrahyoid (sternohyoid, sternotiroid, tirohyoid, omohyoid), postür kasları ve mimik kasları da mastikasyonda önemli göreve sahiptir (Okeson, 2019).

Temporal kas, kafatasının lateral yüzeyindeki temporal fossadan başlayan yelpaze şeklindeki kastır (Şekil 1). Lifleri koronoid proses ve ramusun ön kenarına tutunur (Özcan, 2005; Okeson, 2008). Bu kas lifleri üç bölümde incelenebilir. Ön lifler vertikal, orta lifler oblik, arka lifler horizontal uzanmaktadır. Temporal kasın kasılması genel olarak mandibulanın elevasyonuna neden olur. Ön lifler mandibulayı yukarı, orta lifler yukarı ve geri, arka lifler ise geri hareket ettirir (Grossman ve ark., 1961; Graber, 1963).



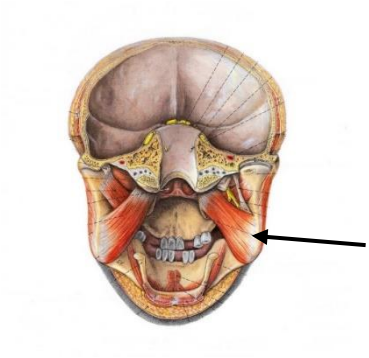
Şekil 1. Temporal kas (Putz ve Pabst, 1997)

Masseter kası, zigomatik arktan başlayıp mandibulanın alt lateraline bağlanır. Derin lifleri dikey, yüzeyel lifleri daha oblik seyreder (Şekil 2). Masseter kası çenenin kapanış hareketinde en aktif kaslardan biridir. Derin lifleri artiküler eminense karşı kondil stabilizasyonunda etkilidir. Ayrıca yüzeyel liflerin kasılması çenenin protrüzyonuna neden olur (Basmajian, 1985; Okeson, 2008).



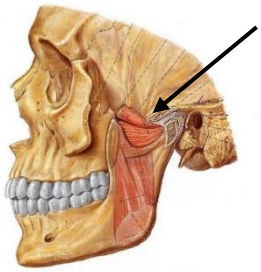
Şekil 2. Masseter kas (Putz ve Pabst, 1997)

Medial pterygoid kas, pterygoid fossadan başlar, ramusun iç yüzeyini takip ederek aşağıda mandibulanın angulusuna tutunur (Şekil 3). Kasın kasılması, mandibulanın elevasyonuna ve protrüzyonuna neden olur. Medial pterygoid ve masseter kası mandibulayı stabilize eden askı görevindedirler (Okeson, 2008).



Şekil 3. Medial pterygoid kas (Putz ve Pabst, 1997)

Lateral pterygoid kas (Şekil 4), farklı görevlere sahip iki kısımdan oluşmaktadır. (Saladin ve Miller, 1998)



Şekil 4. Lateral pterygoid kas (Putz ve Pabst, 1997)

İnferior lateral pterygoid kas, pterygoid plakanın lateral dış yüzeyinden kondil boynuna uzanır. Kasın kasılması kondili aşağı çeker ve mandibulanın protrüzyonuna neden olur (Okeson, 2008).

Superior lateral pterygoid kas, sfenoid kemiğin büyük kanadından başlar yatay yönde uzanarak kondil boynuna ve diske tutunur. Kas özellikle güçlü oklüzyonda, dişler temasa geldiğinde aktiftir (Shier ve ark., 2003).

4.2.2. Kaslar ve maloklüzyon

Kas yapıları ve fonksiyonlarında meydana gelebilecek bir değişikliğin, diş ve destek dokularının normal yapısını değiştirebildiği gösterilmiştir (Beane Jr, 1999; Farronato ve ark., 2013; Rijpstra ve Lisson, 2016). *Openbite* bireylerin büyük ölçüde kapanış bozukluğunun sebebinin anormal kas aktiviteleri olduğu gözlemlenmiştir (Graber, 1963).

Maloklüzyon; kemikler, dişler ve iskelet kasları üzerinde etkili olan transkripsiyon ve büyüme faktörlerinden etkilenen kompleks bir oluşumdur (Sciote ve ark., 2013).

Yapılan araştırmalarda, mandibula ile insersiyo yapan kasların, yüzün iskeletsel yapılarının morfolojik görünümleri üzerinde etkilerinin olduğu gösterilmiştir (Takada ve ark., 1984; Haskell ve ark., 1986).

Çiğneme kasları, vertikal yönde yüz büyümesinde etkilidirler (Sciote ve ark., 2012). Biyopsi alınarak yapılmış çalışmaların ya da masseter kasının indirek görüntülenmesi ile yürütülmüş çalışmaların gösterdiği üzere, özellikle vertikal yüz boyutu, çiğneme kaslarındaki kas liflerinin boyutundan ve oranından etkilenmektedir (Sciote ve ark., 2012; Gregor ve ark., 2013).

Çene kaslarının kesit alanı ve yüz morfolojisi arasındaki ilişkinin gösterildiği çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalarda, kısa yüz yüksekliği ve dar gonial açıya sahip bireylerin masseter ve medial ptergoid kaslarının geniş kesitlere sahip olduğu gözlenmiştir (Chan ve ark., 2008; Wong ve ark., 2016).

Dahası zayıf çiğneme kasına sahip olma ile hiperdiverjan büyüme eğilimine sahip olma doğrudan ilişkili bulunmuştur. İskeletsel hiperdiverjan yapılı olma; kas boyutunun azalması, düşük EMG aktivitesi ve kas verimliliğinde azalma ile doğrudan ilişkilidir (Ueda ve ark., 1998).

Sınıf III kapanışa sahip hastalarda istirahat temporal kas aktivitesinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca aynı grupta maksimum interküspidasyonda masseter kası aktivitelerinin diğer çiğneme kaslarına oranla daha az arttığı rapor edilmiştir (Farella ve ark., 2005). Bazı çalışmalarda vertikal yüz büyümesi ile çiğneme kasları arasında bir ilişki belirtilirken, bazı çalışmalarda hiperdiverjan-normodiverjan bireylerin kas

yapıları arasında herhangi bir anlamlı fark bulunamamıştır (Ueda ve ark., 2000; Farella ve ark., 2005; Cha ve ark., 2007).

Nielsen, (1991), yaptığı çalışmada yüksek yüz büyüme paternine sahip bireylerde, maksilla posterior grup dişlerin dentoalveolar büyümesindeki farklılığın kas tonusunun yetersiz olmasına bağlı olarak ortaya çıktığını bildirmiştir.

Büyüme gelişimi devam eden deney farelerinde, tek taraflı masseter kasının çıkarılmasının bu kasın ilişkide bulunduğu kafatası, mandibula ve dental arklarda ciddi değişikliklere neden olduğu rapor edilmiştir (Nanda ve ark., 1967).

Deneysel amaçlı yumuşak diyetle beslenen deney hayvanlarında, çiğneme kaslarının yapısında gözlenen değişiklikler ile kraniyofasial yapılarında meydana gelen değişiklikler ilişkili bulunmuştur (Killiaridis, 1988; Abed ve ark., 2007).

Antropolojik çalışmalar; ilkel koşullar altında yaşayan bireylerdeki maloklüzyon görülme prevalansının, işlenmiş gıda yiyen emsallerine oranla daha az olduğunu göstermiştir. Bunun muhtemel nedeni işlenmiş gıdaların daha az çiğneme kuvveti gerektirmesidir. Bu sonuçlara paralel olarak, hiperdiverjan retrognatik fenotipe sahip bireylerde, azalmış çiğneme kası kuvvetleri mevcuttur (Corruccini, 1999).

Daha öncesinde bu konu hakkında çok çalışma yapılmış olmasına rağmen, genetik olarak belirlenen yüz yapısının mı mandibular kasların gücünü etkilediği, yoksa güçlü kas yapısının mı genetik olarak belirlenen yüz yapısına son şeklini verdiği hala kesin olarak bilinmemektedir (Proffit ve Fields, 1983; Proffit ve ark., 1983; Pepicelli ve ark., 2005). Ancak son yapılan hayvan çalışmalarında; çene kaslarının işleyişine yapılan cerrahi ya da ilaçlı müdahalelerin, çene kemiklerinin şekillenmesinde değişikliklere neden olabileceğini rapor edilmiştir (Fitzpatrick ve ark., 2014; Mayne ve ark., 2015)

4.3. Genetik

Genetik, canlılarda genleri, mutasyonları ve kalıtımı inceleyen bilim dalıdır (Griffiths ve ark., 2000).

Genetik yapıdaki farklılıklar, nükleik asitler tarafından bilginin saklanması, çoğaltılması ve aktarımı ile sağlanmaktadır. Nükleik asitler, deoksiribo nükleik asit

(DNA) ve ribonükleik asitten (RNA) oluşurlar. DNA çift zincirli yapıda olup; beş karbonlu deoksiriboz şekeri ve farklı düzeylerde Adenin (A), Timin (T), Guanin (G), Sitozin (C) nükleotid bazlarını içermektedir. DNA içerisinde bulunan gen adı verilen diziler, belirli bir moleküler ürünün ifade edildiği DNA dizileridir. Gendeki bilgilere göre canlının fenotipi, büyümesi ve gelişmesi için gerekli olan proteinler kodlanır (Alberts, 2022).

Sağlık ve hastalık konusunda bilinen ve anlaşılması beklenen her şeyin genom düzeyinde anlaşılabilmesi için 1990 yılında İnsan Genom Projesi (*HGP: Human Genome Project*) başlatılmıştır. Bu projede hedef; insan geninin tümünü analiz etmek ve bütün nükleotid dizisini çözümlemektir (Venter ve ark., 2015; Carrasco-Ramiro ve ark., 2017). İnsan genom projesi; hastalıkların genetik yönlerinin anlaşılmasını, böylelikle hastalıkların teşhis, tedavi ve önlenmesini sağlamıştır (Johnson ve ark., 2008).

4.3.1. Mutasyon ve polimorfizm

DNA'da bulunan nükleotidlerin dizilimlerindeki veya düzenlenmesindeki değişikliklere mutasyon denilmektedir. Mutasyonlar kendiliğinden oluşabileceği gibi, herhangi bir dış etken sonucu da oluşabilmektedirler. Canlıda kromozom sayılarının değişimine neden olan mutasyona genom mutasyonu, kromozomun sadece bir kısmını içeren ve kromozom yapısının değişimine neden olan mutasyonlara kromozom mutasyonları, DNA'daki dizi değişikliklerine ise gen mutasyonları denilmektedir (Klug ve ark., 2009; Nussbaum ve ark., 2019).

İnsan DNA'sı, 3 milyardan fazla baz çifti içermektedir. Türler arasında DNA'nın sadece binde birlik kısmı farklı, geri kalan %99,9'u aynıdır. Bu %0,1 oran bireyler arasındaki farklılıklara neden olmaktadır. Genetik bir farklılık toplumda %1 veya daha fazla frekansta gözleniyorsa polimorfizm, %1'den daha az frekansta gözleniyorsa mutasyon olarak tanımlanır (Ulucan, 2014).

Belirli bir özelliği belirleyen bir genin alternatif hallerinden her birine allel denilmektedir. Genetik polimorfizm; farklı allellere bağlı olarak çok sayıda fenotipin görülmesidir (Nussbaum ve ark., 2019).

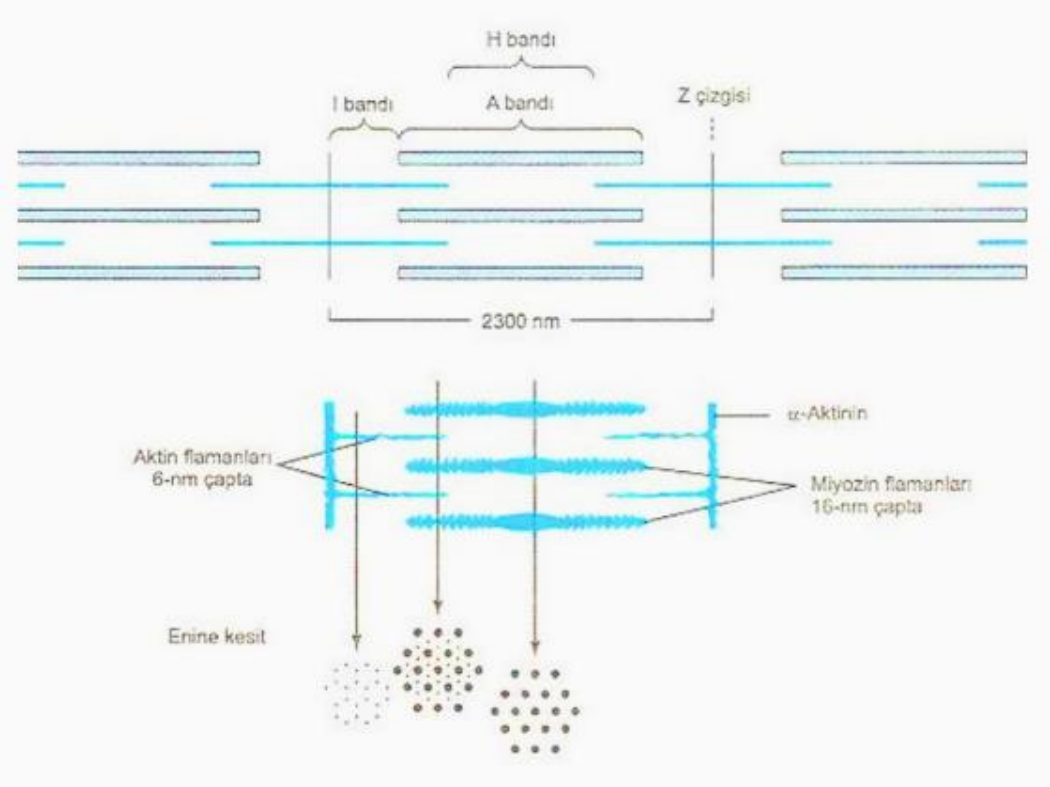
Tek nükleotid polimorfizmi (*SNP: Single Nucleotide Polymorphism*); insan genomunda en sık gözlenen polimorfizmdir (Nussbaum ve ark., 2019), DNA sarmalındaki A, T, G veya C nükleotidlerinden yalnızca bir tanesinin değişikliğidir. SNP'ler yaygın gözlenir ve tek başlarına hastalığa yol açmazlar ancak mutasyonlar nadir gözlenir ve tek başlarına hastalığa neden olurlar.

Bireyler DNA'ları arasındaki %0,1'lik farklılığın çoğunluğu SNP'lerce oluşmuştur. Benzer koşullara sahip bireylerde; bazı bireyler sağlıklı iken diğerlerinin hastalığa daha yatkın olması, bireyler arasında aynı hastalığın farklı seyretmesi ya da aynı tedavi şekline farklı cevap alınması SNP'lerin varlığı ile açıklanabilir (Lewin ve Dover, 1994; Ekmekçi ve ark., 2008; Battaloğlu ve Başak, 2010).

4.3.2. *ACTN3* geni ve α-aktinin

Alfa-aktininler; hücre iskeletinin idamesini ve düzenlenmesini sağlayan, aktin bağlayıcı protein ailesindendir (Blanchard ve ark., 1989). Farklı hücre tiplerinde benzer işlevleri yerine getirmek için özelleşmiş 4 tip α-aktinin (α-aktinin-1, α-aktinin-2, α-aktinin-3 ve α-aktinin-4) izoformu bulunmaktadır.

Alfa-aktininler, sarkomerlerin Z çizgisi üzerinde lokalizedirler ve kas kasılması sırasında aktin fibrillerinin birbirine bağlanmasını sağlarlar (Seto ve ark., 2013).



Şekil 5. Kas yapılarının şematik gösterimi (Serbest ve Eldoğan, 2014)

ACTN, alfa-aktinin proteinlerinin izoformlarını kodlayan gendir. *ACTN1;* aktin filamentlerinin birbirine bağlanmasını sağlayarak bu filamentlerin, hücre-hücre ve hücre-matriks bağlantı yapılarına daha sıkı bağlanmasını sağlayan alfa-aktinin-1 proteinini kodlar. Sitokinez, hücre adezyonu ve hareketleri gibi hücresel işlevlerde rol oynar (Otey ve Carpen, 2004). *ACTN2;* alfa-aktinin-2 proteinini kodlayan gendir ve kalp, iskelet kası ve beyin dokusunda eksprese edilir. Sarkomerlere anti-paralel uzanan aktin filamentlerinin Z çizgisine bağlanmasını sağlar (Murphy ve Young, 2015). *ACTN3;* kas kasılması sırasında aktin filamentlerinin bağlanması ve hücre içi sinyal iletiminde görevli olan alfa-aktinin-3 proteinini kodlar (Seto ve ark., 2013). *ACTN4* ise alfa-aktinin ailesinin kas dışı izoformu olan alfa-aktinin-4 proteininin kodlandığı gendir (Murphy ve Young, 2015).

İskelet kasları 2 tip kas lifi içerir. Bunlar tip-1 (yavaş kasılan kas lifi) lifler ve tip-2 (hızlı kasılan kas lifi) liflerdir. Tip-1 kas lifleri uzun süreli kas kasılması için gerekli olan enerjisini aerobik mekanizma ile sağlarlar ve tip-2 kas liflerine göre yorulmadan uzun süre devam edebilirler. Tip-2 kas lifleri ise enerjilerini anaerobik mekanizma ile sağlarlar ve tip-1 kas liflerine oranla daha hızlı yorulurlar. Her iki kas lifi de kontraksiyon için aynı kuvveti oluşturur ancak, tip-2 kas lifleri daha hızlı kasılabilirler (Zierath ve Hawley, 2004).

İskelet kası izoformları olan alfa-aktinin-2 ve alfa- aktinin-3 proteinlerinin üretiminden sorumlu olan *ACTN2* ve *ACTN3* genleri farklı kromozomlar üzerindedir. *ACTN2* 1. kromozomun uzun kolunda, *ACTN3* 11. kromozom üzerinde bulunmaktadır (Beggs ve ark., 1992).

ACTN2 ve *ACTN3* genlerinin kodladığı α-aktinin-2 ve α-aktinin-3, iskelet kasındaki Z çizgisinin majör bileşenleridir. *ACTN2*; hem tip-1 (yavaş kasılan kas lifi) hem tip2 (hızlı kasılan kas lifi) kas liflerinde eksprese edilirken, *ACTN3*; sadece tip-2 (hızlı kasılan kas lifi) kas liflerinde eksprese edilir (Beggs ve ark., 1992).

ACTN3 geninin 16. ekzonundaki sitozin-timin (C-T) değişimi (R577X; rs1815739), yaygın görülen bir tek nükleotid polimorfizmdir. Bu polimorfizm sonucu 3 farklı genotip üretilir: CC (normal), TC (ara form) ve TT (alfa-aktinin-3 eksikliğine neden olan form). TT genotipi alfa-aktinin-3 proteininin 577. aminoasidi kodlayan kodonunda, arjinin (R) kodlayan kodonun yerinde durdurucu (X) kodonun oluşmasına neden olur (Zebrick ve ark., 2014). *ACTN3*'ün bu R577X polimorfizmi stop kodonu olarak ifade edilir. Bunun sonucu olarak tip 2 (hızlı kasılan) kas liflerinde alfa-aktinin-3 proteini üretimi gerçekleşmez (MacArthur ve North, 2007; Lek ve ark., 2010).

Alfa-aktinin-3 eksikliği herhangi bir hastalığa neden olmamaktadır, sadece kas metabolizması üzerinde bazı değişikliklerle ilişkili bulunmuştur. *ACTN3* proteini eksikliğinde, *ACTN2* proteininin bu eksikliği tolere ettiği iddia edilmiştir (Murphy ve Young, 2015).

Kim ve ark., (2014) ve Ulucan, (2016) yaptıkları çalışmalarda; güç/sprint sporcularının, dayanıklılık sporcuları ve kontrol grubuna oranla *ACTN3* genindeki rs1815739 polimorfizminde sıklıkla RR genotipine sahip olduğunu, dayanıklılık

sporcularının ise sıklıkla XX genotipine sahip olduğunu gözlemlemişlerdir. Ayrıca bazı çalışmalar RR allel ile yüksek kas kasılma gücü arasında pozitif bir ilişkinin olduğunu, XX allel dağılımının fazlalığının ise dayanıklılık performansı sağladığını göstermiştir (Ahmetov ve ark., 2013; Ulucan ve ark., 2015).

4.3.3. Genetik ve maloklüzyon ilişkisi

Oklüzyon gibi maloklüzyon da genlerle aktarılan bilgiler ve çevresel faktörlerin etkisi ile şekillenmektedir (Vieira, 2019).

Hartsfield Jr ve Cameron, (2016) ve arkadaşlarının teorisine göre genetik iki şekilde maloklüzyon oluşumuna neden olabilir; birincisi diş boyutları ve çene boyutları arasındaki uyumsuzluğun kalıtımı, ikincisi maksilla ve mandibulanın büyüklük, şekil ve pozisyonunun uyumsuzluğunun aktarımıdır.

Genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle birçok farklı maloklüzyon meydana gelmektedir. Bu kompleks etiyoloji, önceden tahmin edilemeyen şekilde bozuklukların meydana gelmesine neden olur. Bu nedenle klinisyenler etiyolojiden çok tedaviye odaklanmaktadır. Ancak etiyolojiyi anlamak; ortaya çıkacak problemin önlenmesinde, şiddetini azaltılmasında ya da etkili bir şekilde tedavi edilmesinde önemlidir (Moreno Uribe ve Miller, 2015).

Genetiğin oklüzyon üzerindeki etkisinin bilinmesi ve tedavi planı yapılırken göz önüne alınması da, istenilen tedavi sonuçlarının elde edilmesi için önemlidir (Johannsdottir ve ark., 2005).

Genetiğin maloklüzyon üzerindeki etkisine örnek olarak dişlerin şekli kaynaklı (arklarda diastema, Bolton uyumsuzluğu) ve profil yapısı kaynaklı (orta veya alt yüz yüksekliği uyumsuzluğu) verilebilir. Bunun tersi olarak *overbite* ve *overjet* üzerinde herediteden çok çevresel faktörler etkilidir (Naini ve Moss, 2004; Townsend ve ark., 2009).

Yapılan çalışmalarda, Sınıf II ve Sınıf III maloklüzyona sahip bireylerin çocuklarında da benzer oklüzyon bozukluğuna rastlanması arasında yüksek korelasyon olduğu gösterilmiştir (Nakasima ve ark., 1982). Özellikle çevresel faktörlerin etkinliğinin yanı

sıra Sınıf III maloklüzyonunun etiyolojisindeki esas rol genetik geçiştir. Sınıf III oklüzyon bozukluğunun genetik geçişinin anlaşılmasındaki en önemli kayıtlar Habsburg Hanedanlığı'na aittir. 1377-1700 yılları arasında tutulan kayıtlardan elde edilen 40 kişiden 33'ünde mandibular prognatizm gözlenmiştir (Lippi ve ark., 2012).

4.3.4. *ACTN3* polimorfizmi ve maloklüzyon

ACTN3 genindeki R577X polimorfizmi sonucu, arjinin (R) yerine stop kodonunun (X) oluşması, ilgili kasta alfa-aktinin-3 proteininin sentezlenmemesi ile sonuçlanır. Bu eksiklik herhangi bir hastalığa neden olmaz ancak ilgili kasların metabolizmasında birtakım değişiklikler meydana gelir (MacArthur ve North, 2004; Vincent ve ark., 2007).

Fonksiyonel matriks teorisine göre kraniyofasiyal büyümede, iskelet sisteminin gelişimi kas fonksiyonları ve hava yolu ihtiyaçlarına göre şekillenmektedir. Genler tarafından etkilenen kaslar, kemik gelişimini etkilemektedir (Moss, 1997).

Masseter kası kas fibrillerindeki varyasyonlar, masseter kasındaki gen ifadesi ve gen ifadesini değiştiren epigenetik değişiklikler; bireylerin *openbite* veya *deepbite*, mandibular retrognatizm veya prognatizm ve mandibular asimetri ile ilişkili bulunmuştur (Huh ve ark., 2013; Sciote ve ark., 2013).

Mandibular asimetri hastalarının masseter kası dokusunda yapılan araştırmada kas fibrillerinde farklılıklar bulunmuştur. Asimetri olan taraf masseter kasında, tip-2 hızlı kasılan kas lifleri oranı, diğer tarafa oranla belirgin şekilde artmıştır. Asimetrisi bulunmayan hastaların sağ ve sol kas liflerinin karşılaştırılmasında belirgin herhangi bir fark bulunamamıştır (Raoul ve ark., 2011).

Zebrick ve ark., (2014) tarafından *ACTN3* SNP ve maloklüzyon arasındaki ilişkiyi incelemek için düzenlenen bir çalışmaya, *openbite, deepbite* ve normal kapanışa sahip Sınıf II ve Sınıf III hastalar dahil edilmiştir. Çalışma kapsamındaki 60 bireyden (42 kadın ve 18 erkek) ve kontrol grubundaki 31 bireyden (tedavi edilmemiş Sınıf I bireyler) masseter kas biyopsisi ve tükürük örnekleri alınmış ve *ACTN3* rs1815739 ve rs678397 gen polimorfizmleri açısından değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda Sınıf II hastalarla kontrol grubu arasındaki genotipler ve rs1815739-rs678397

allelliğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. *Deepbite* bireylerde *ACTN3* gen polimorfizminde XX genotipi ekspresyonunun az olduğunu, bunun da vertikal yüz yüksekliği üzerinde etkisi olabileceğini göstermişlerdir.

ACTN3 rs1815739 (R577X) gen polimorfizmi ile vertikal yön maloklüzyona sahip bireylerin incelendiği diğer bir çalışmada, Cunha ve ark., (2019), dolikofasiyal fenotipe sahip hastalarda TT genotipi, brakifasiyal fenotipe sahip bireylerde CC genotipi ekspresyonunun fazla olduğunu bildirmişlerdir.

Rowlerson ve ark., (2005) araştırmalarında, vertikal ısırma derinliğinin, masseter kasındaki kas liflerinin kompozisyonuna göre değiştiğini göstermişlerdir. Araştırma sonuçlarına göre *openbite* katılımcıların masseter kasında tip-1 kas liflerinin, *deepbite* katılımcıların masseter kasında tip-2 kas liflerinin daha yoğun bulunduğunu tespit etmişlerdir.

Yakın zamanda Nicot ve ark., (2023) *ACTN3* gen polimorfizmleri (rs1815739, rs1671064, rs678397) ve bruksizm arasındaki ilişkiyi incelemek için bir çalışma yapmışlardır. Ayrıca çalışma kapsamındaki hastalardan masseter kası örneği alınarak, bruksizm-nonbruksizm hastalar arasındaki masseter kası liflerinin karakteristiğine de bakmışlardır. Çalışma dahilindeki 54 ameliyat hastasından elde ettikleri masseter kası örneklerinden kas lifi karakteristiğine (tip-1 ve tip-2), aynı grup hastalardan topladıkları tükürük örneklerinden de *ACTN3* genotiplemelerine bakılmıştır. Çalışma sonucunda *ACTN3* gen polimorfizmleri ile bruksizmi olan ve olmayan bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Bruksizmli bireylerde *ACTN3* rs1815739 gen polimorfizmi ve diğer incelenen polimorfizmler (rs1671064, rs678397) için CC genotipi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek gözlenmiştir. Masseter kas biyopsisi sonuçlarına göre bruksizmli bireylerde tip-2 kas lifi oranı anlamlı derecede fazla bulunmuştur. Araştırma *ACTN3* genotipleri ve masseter kası liflerinin karakteristiği açısından da değerlendirilmiştir. *ACTN3* rs1815739 polimorfizmi CC genotipi ile tip-2 kas lifleri arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. CC genotipine sahip bireylerin masseter kasındaki tip-2 kas lifi oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulunmuştur.

Kas liflerindeki çeşitlilik dikey boyutta maloklüzyona neden olmasından daha az oranda sagital boyutta maloklüzyona neden olmaktadır. İlginç bir şekilde, *deepbite*

hastalarda bulunma oranı düşük olan *ACTN3* rs1815739 polimorfizmi TT genotipinin, Sınıf II hastalarda görülme olasılığı yüksek bulunmuştur (Rowlerson ve ark., 2005; Zebrick ve ark., 2014).

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Power Analiz Verileri

Çalışmanın örneklem hesabı G*Power versiyon 3.1.9.2. ile yapılmıştır. Zebrick ve ark., (2014) ve arkadaşlarının yaptığı çalışma baz alınarak yapılan çift yönlü Fisher kesin olasılık testi, %80 güç ve %5 Tip I hata payı ile bu çalışma için uygun örneklem sayısı n= 58 olarak belirlenmiştir (her bir grupta 29'ar örnek).

5.2. Bireylerin Seçimi

"*ACTN3* rs1815739 polimorfizmi ile *openbite* vakaları arasındaki ilişkinin incelenmesi" isimli çalışmamıza 29 *openbite* tanısı konulmuş birey ve kontrol grubu olarak *openbite* tanısı konulmamış normal kapanışa sahip 29 birey katılmıştır. Çalışma protokolü Helsinki Deklarasyonu 2 (2015) kılavuzuna uygun olarak hazırlanmış ve etik başvurusu, 05.11.2021 tarihinde Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (onay no: 1204) tarafından onaylanmıştır (Ek 1).

Bu tez, Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından 10484 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Çalışmaya katılacak bireylere ve velilerine uygulanacak tedavi yöntemi, gönüllülerin dahil olacağı araştırma projesinin amacı ve işleyişi hakkında bilgi verilmiştir. Çalışmada yer almak isteyen 18 yaş ve üzeri gönüllülerin kendilerinden; 18 yaş altında olan gönüllülerin ise velilerinden imzalı bilgilendirilmiş hasta onam formu alınmıştır.

5.3. Çalışma Grubu

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

Çalışma grubu dahil edilme kriterleri:

- Anterior grup dişlerde sentrik oklüzyon esnasında uç uca kapanış veya daha fazla *openbite* varlığı,
- Daimî dentisyonda olması,
- Anterior grup dişlerinde herhangi bir şekil bozukluğunun bulunmaması,
- Tedavi öncesi sefalometrik kayıtlarının bulunması,
- Daha önce ortodontik tedavi görmemiş olması.

Çalışma grubu hariç tutulma kriterleri:

- Herhangi bir genetik rahatsızlığa sahip olma,
- Kontrol altına alınmamış sistemik rahatsızlığının bulunması,
- Dudak-damak yarığı bulunması,
- Anterior grup dişlerinde estetik restorasyon bulunması,
- Anterior grup dişlerde travma hikayesi bulunması,
- Ağız solunumu yapması,
- Hipertrofik tonsil ya da adenoid doku varlığı,
- İnfantil yutkunmanın devam etmesi,
- Parmak emme, tırnak yeme gibi kötü alışkanlıklarının bulunması.

Araştırmanın çalışma grubu, bireylerin klinik muayenesi yapılarak oluşturulmuştur. Çalışma grubu için katılımcıların alt ve üst keser dişlerinde, sentrik oklüzyon durumunda baş başa kapanıştan daha fazla açıklığın bulunması baz alınmıştır.

Kontrol grubu dahil edilme kriterleri:

- Anterior grup dişlerde sentrik okluzyonda iken ideal overbite-overjet ilişkisinin olması,
- Daimî dentisyonda olması,
- Anterior grup dişlerinde herhangi bir şekil bozukluğunun bulunmaması,
- Daha önce ortodontik tedavi görmemiş olması.

Kontrol grubu hariç tutulma kriterleri:

- Herhangi bir genetik veya sistemik hastalık varlığı,
- Eksik veya gömülü diş varlığı,
- Anterior grup dişlerinde estetik restorasyon bulunması,
- Anterior grup dişlerde travma hikayesi bulunması,
- Tedavi öncesi başlangıç kayıtlarının yetersiz olması.

Araştırmanın kontrol grubu, bireylerin klinik muayenesi yapılarak oluşturulmuştur. Kontrol grubu katılımcıları uç uca kapanıştan fazla, 4 mm'den az normal ısırma derinliğine sahip bireyler olarak seçilmiştir.

Tüm bu veriler ışında çalışmaya dahil edilen bireylerin cinsiyet ve yaş dağılımı ortalamaları Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Çalışma grubu ve kontrol grubu bireyleri cinsiyet dağılımı ve yaş ortalamaları

			Grup		
			ÇG	KG	Toplam
Cinsiyet	Kadın	Kişi sayısı	19	15	34
		Yaş ortalaması	20,6 ± 5,2	17,3 ± 1,7	19,1 ± 4,2
	Erkek	Kişi sayısı	10	14	24
		Yaş ortalaması	18,1 ± 2,4	17,5 ± 1,9	17,5 ± 2,2
Toplam		Kişi sayısı	29	29	58
		Yaş ortalaması	19,9 ± 4,6	17,4 ± 1,8	18,5 ± 3,6

ÇG: Çalışma grubu, KG: Kontrol grubu. Veriler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir.

Klinik muayenede basit ve hızlı bir şekilde *openbite* teşhisi konulan bireylerin ve kontrol grubuna dahil edilecek bireylerin *overbite* miktarlarının tespiti için, var olan tedavi öncesi başlangıç sefalometrik filmlerinden yararlanılmıştır. Çalışmamızda ısırma derinliğinin milimetrik olarak belirlenebilmesi ve değerlendirilebilmesi için güvenilir, kolay ve hızlı bilgi sağlayan sefalometrik filmler kullanılmıştır. Sefalometrik film çizimleri sonucu *overbite* miktarları belirlenip, kontrol ve çalışma

grubu olarak kaydedilmiştir. Bireylerden elde edilen sefalometrik filmlerin çizim ve kontrolleri tek bir araştırıcı (E.A.Y.) tarafından yapılmıştır. Çalışma grubunun ve kontrol grubunun sefalometrik analiz değerleri ortalaması Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Çalışma grubu ve kontrol grubu sefalometrik analiz değerlerinin ortalamasının gösterimi

		Analiz değerlerinin ortalaması	
		ÇG	KG
Vertikal	Inner angle Σ	399,32 ± 7,00	395,22 ± 2,08
	GoMe-SN	41,68 ± 6,83	35,93 ± 1,37
	FMA	32,64 ± 7,19	25,46 ± 1,58
	ANSMe / NMe	57,43 ± 2,28	55,53 ± 1,19
	Maxillar height	61,14 ± 5,28	54,05 ± 1,71

ÇG: Çalışma grubu, KG: Kontrol grubu. Veriler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir.

Çalışmaya katılan bireylerin sefalometrik analiz sonuçları ortalamasına göre çalışma grubundaki bireyler artışmış yüz yüksekliği açısına sahiptir. Kontrol grubundaki bireyler ise normal yüz yüksekliği açısına sahiptir.

Tablo 3. *Overbite* miktarlarına göre çalışma grupları.

	Çalışma Grubu		
	1. Grup	**2. Grup**	**3. Grup**
Overbite	0 ve -1 mm	-1 ve -5 mm	-5 mm ve üzeri
Kişi Sayısı	12	11	6

mm: milimetre

Çalışma grubundaki bireyler, (Tablo 3) kendi aralarında değerlendirilmek üzere *overbite* miktarlarına göre milimetre cinsinden 3 gruba ayrılmıştır (Dawson, 1974).

5.4. DNA Toplama Prosedürü

Çalışmamızda kullanılacak DNA örneklerinin toplanması için gönüllülerden bukkal sürüntü örneği alınmıştır. DNA izolasyonu için bu yöntemin kullanılmasının, analiz için az miktarda numunenin yeterli olması, örneklerin yeterli süre muhafaza edilebilmesi, maliyetinin düşük olması ve hasta konforu için invaziv olmayan bir yöntem olması gibi birçok avantajı vardır. Ayrıca bu avantajlarının yanı sıra bukkal sürüntü örnekleri, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) için yeterli DNA içermektedirler (Van Wieren-De Wijer ve ark., 2009).

5.4.1. Bukkal sürüntü örneği toplama protokolü

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



Resim 1. Steril besiyersiz sürüntü çubuğu

Bireylerden örnek alımından en az 30 dakika önce bir şey yiyip içmeyi kesmeleri istenilmiştir. Örneklem alınmasından hemen önce bireylerin ağızlarını su ile çalkalamaları istenilmiş ve numune alma işlemleri tek bir araştırıcı (E.A.Y.) tarafından gerçekleştirilmiştir. Her biri tek kullanımlık olan toplama çubuklarının üzerine katılımcıların isimleri yazıldıktan sonra, ortalama 60 saniye süresince yanak mukozası, yapışık ve serbest dişeti üzerinde nazikçe gezdirilerek tükürük sıvısı toplanmıştır. Toplanan örnek, kullanma talimatlarına uygun olarak başka herhangi bir yüzeyle temas ettirilmeden dikkatlice kendi kapaklı tüplerine yerleştirilmiştir. Örnekler, DNA izolasyonu yapılacağı zamana dek soğuk ortamda (+4°) muhafaza edilmiştir.

5.5. DNA İzolasyonu

Bireylerin toplama çubukları kullanılarak tükürük ve ağız içi epitel dokudan elde edilmiş örneklerinden PureLink DNA izolasyon kiti (Invitrogen, Van Allen Way Carlsbad, CA, USA) kullanılarak DNA izolasyon işlemi tamamlanmıştır. Bu süreçte üretici firmanın talimatları gereği aşağıdaki sıralama takip edilmiştir:

1. 200 µL elde edilen DNA izolasyonu üzerine, 20 µL proteinaz K, 10 µL RNAaz eklenerek vortekslenmiştir.
2. Oda sıcaklığında 2 dakika bekletildikten sonra 200 µL bağlanma tamponu eklenerek karıştırılmış ve homojenize edilmiştir.
3. 55 °C su banyosunda 10 dakikalık inkübasyon sürecinin ardından, 200 µL etanol eklenerek 5 saniye kadar vortekslenmiştir.
4. Karışım filtreli tübe alınarak 13000rpm'de 2 dk. santrifüj edilmiştir.
5. Santrifüj sonucu üstte kalan kısım (süpernatant) atılmış ve pellete 500 µL yıkama tamponu eklenmiştir.
6. 13000rpm'de 2 dk. santrifüj edildikten sonra yine süpernatant kısmı alınarak üzerine 500 µL 2. yıkama tamponu ilave edilmiş ve 2 dk. maksimum hızda satrifüj edilmiştir.
7. 125µL elüsyon tamponu eklenerek inkübe edilmiş ve maksimum hızda 1 dk. santrifüj edildikten sonra saf DNA elde edilmiştir.
8. Her örnekten ortalama toplam 20ng DNA izole edilmiş ve izole edilen DNA'lar OD260/280 spektrofotometrik oranına göre değerlendirilmiştir.
9. Elde edilen DNA örnekleri, ilgili gen bölgelerinin analizi tamamlanana kadar -20 °C'de muhafaza edilmiştir.



Resim 2. PureLink DNA izolasyon kiti (Invitrogen, Van Allen Way Carlsbad, CA, USA)

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

5.6. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 28.0 (Statistical Packages of Social Sciences, IBM Corp., NY, ABD) programı kullanılarak yapılmıştır. Açıklayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değer şeklinde, kategorik değişkenler için frekans ve yüzde şeklinde gösterilmiştir. Grup ile genotip dağılımı ve grup ile milimetre sınıf dağılımı karşılaştırmasında Ki-Kare testi veya yerine göre Fisher kesin olasılık testi

kullanılmıştır. Örneklemin Hardy-Weinberg dengesindeki bir populasyondan alındığı hipotezini kontrol etmek için, Ki-kare uygunluk testi yapılmıştır. $p<0,05$ olması durumunda aradaki fark anlamlı kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

Hardy-Weinberg Dengesi

Örneklemin Hardy-Weinberg dengesindeki bir popülasyondan alındığı hipotezini kontrol etmek için Ki-Kare uygunluk testi yapılmış ve örneklemin Hardy-Weinberg dengesinden gelen bir popülasyondan alındığı belirlenmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Hardy Weinberg dengesinin Ki-Kare testi ile değerlendirilmesi

χ^2	2,209375274
χ^2 testi p değeri	0,137174

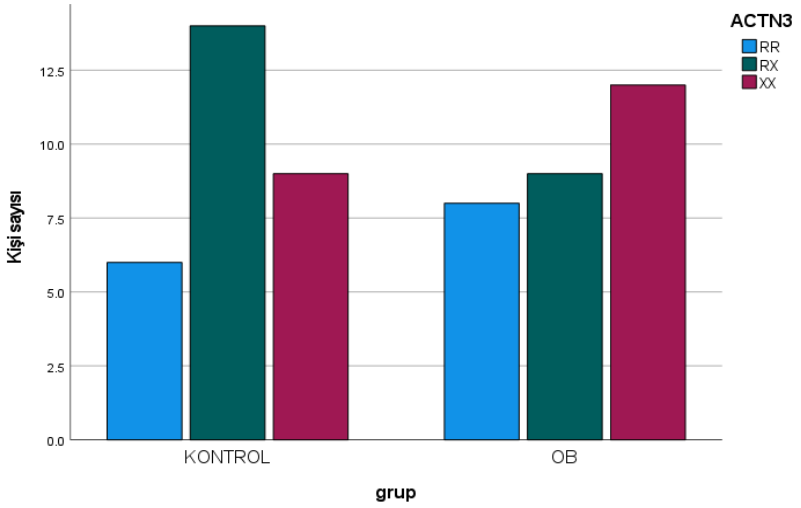
6.1. Gruplar arası ACTN3 genotipi dağılımının karşılaştırılması

Çalışma grubu ve kontrol grubu arasında *ACTN3* rs1815739 gen polimorfizminin genotip dağılımı Tablo 5'te gösterilmiştir. Gruplar arasında *ACTN3* genotipi dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo 5. Çalışma ve kontrol gruplarının *ACTN3* genotipi dağılımının karşılaştırılması

			ACTN3				
			RR	RX	XX	Toplam	P değeri
Grup	Kontrol	Kişi sayısı	6	14	9	29	0,406
		Grup içi (%)	%20,7	%48,3	%31,0	%100,0	
	Çalışma	Kişi sayısı	8	9	12	29	
		Grup içi (%)	%27,6	%31,0	%41,4	%100,0	
Toplam		Kişi sayısı	14	23	21	58	
		Grup içi (%)	%24,1	%39,7	%36,2	%100,0	

Ki-Kare testi, p<0,05



Grafik 1. Gruplara göre *ACTN3* genotipi dağılımını gösteren çubuk grafiği

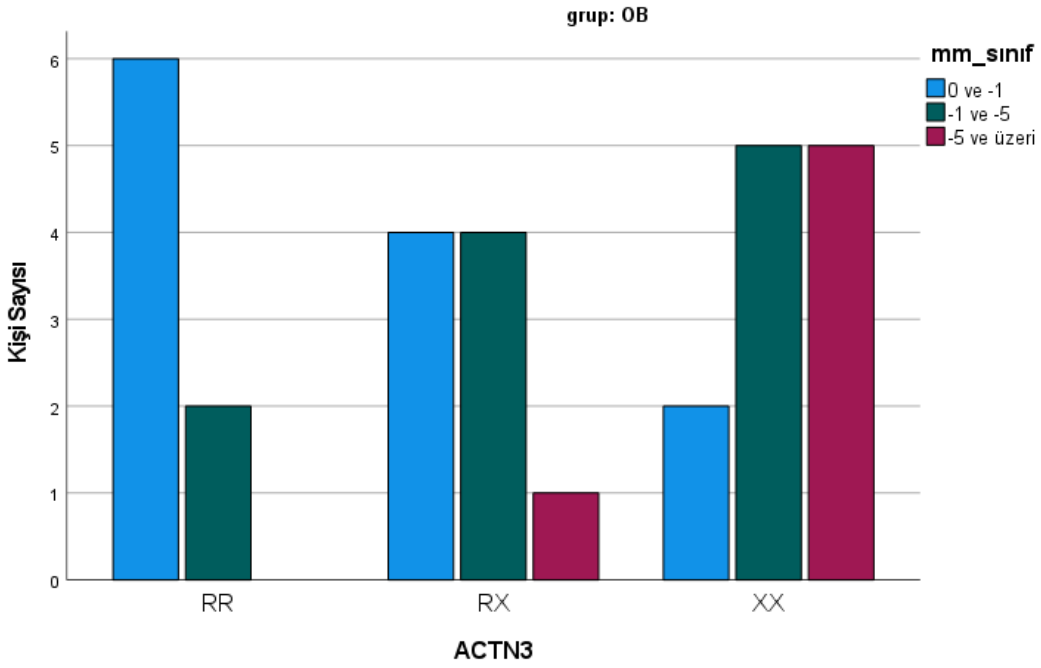
6.2. Çalışma grubu için genotip ve overbite miktarının karşılaştırılması

Tablo 6. Çalışma grubundaki bireylerin *overbite* miktarları ve genotip dağılımlarını karşılaştırılması

			Overbite miktarı (mm)				
			0 ve -1	-1 ve -5	-5 ve üzeri	Toplam	P değeri
ACTN3	RR	Kişi sayısı	6	2	0	8	0,004*
		ACTN3 (%)	%75,0	%25,0	%0,0	%100,0	
		Grup içi (%)	%50,0	%18,2	%0,0	%27,6	
	RX	Kişi sayısı	4	4	1	9	
		ACTN3 (%)	%44,4	%44,4	%11,1	%100,0	
		Grup içi (%)	%33,3	%36,4	%16,7	%31,0	
	XX	Kişi sayısı	2	5	5	12	
		ACTN3 (%)	%16,7	%41,7	%41,7	%100,0	
		Grup içi (%)	%16,7	%45,5	%83,3	%41,4	
Toplam		Kişi sayısı	12	11	6	29	
		ACTN3 (%)	%41,4	%37,9	%20,7	%100,0	
		Grup içi (%)	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0	

Fisher Kesin olasılık testi, *p<0,05

Çalışma grubunda gruplar arası genotip dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). -5 mm ve üzeri *openbite'*a sahip grupta diğer gruplara göre beklenenden daha fazla XX genotipine sahip birey (%83,3) bulunmaktadır.



Grafik 2. Çalışma grubu için *ACTN3* genotipi ve *overbite* miktarı sınıflaması dağılımını gösteren çubuk grafiği

7. TARTIŞMA

7.1. Amacın Tartışılması

Mevcut tez çalışmasının amacı, *ACTN3* rs1815739 polimorfizminin kaslarda meydana getirdiği değişiklikler ve bu değişikliklerin neticesinde çenelerin gelişimi ve *openbite* maloklüzyonunun oluşumu arasındaki ilişkinin incelenmesidir.

Maksilla ve mandibuladaki dişlerin maksimum interküspidasyonunda dişler arasında vertikal yönde bir açıklık meydana gelmesi *openbite* olarak tanımlanmaktadır (Koç ve ark., 2011). Bir başka deyimle *openbite*, sentrik oklüzyonda alt ve üst anterior grup dişlerin kesici kenarları arasındaki negatif *overbite* olarak tanımlanır (Pearson, 1991; Ngan, 1997).

Openbite maloklüzyonunun oluşumundan iskeletsel ya da dental kaynaklı bozukluklar, solunum sistemi ile ilgili sorunlar veya bunların kombinasyonu sorumludur (Burford ve Noar, 2003). Bu kompleks etiyolojisi nedeniyle *openbite*, tedavisi en zor olan maloklüzyonlardan biri olarak görülmektedir (Subtelny ve Sakuda, 1964).

Openbite maloklüzyonu ile yüz kaslarının ilişkili olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir (Beane Jr, 1999; Piancino ve ark., 2012; Farronato ve ark., 2013). Yüz kaslarındaki aktiviteler, insersiyo yaptığı noktalarda kemik formasyonuna neden olmaktadır. Ayrıca yüz kasları, alt oklüzal düzlemin üst oklüzal düzleme fonksiyonel ve rotasyonel adaptasyonunun sağlanmasında da önemlidir (Proffit ve ark., 2006).

Yüz kaslarındaki aktivitenin çok az olmasının, oklüzal düzlemin diverjan olmasına (saat yönünde rotasyona uğramasına) ve anterior *openbite* gelişmesine neden olabileceği bildirilmiştir (Sato, 2002). Güçsüz çiğneme kasları, posterior grup dişlerin ekstrüze olmasına neden olmaktadır (Nanda ve Urib, 2005). Uzamış arka grup dişlerin erken teması anteriorda *openbite* ile sonuçlanır. Günümüzde bu durum, işlenmiş gıda tüketimi ile ilişkilendirilmektedir (Proffit ve ark., 2006; Uribe ve Nanda, 2010).

Diğer bir yandan bazı araştırmacılar ise (Proffit ve ark., 2006; Piancino ve ark., 2012) apertognatinin (*openbite* varlığının), düşük kas tonusuna neden olduğunu ileri sürmektedir.

Kas kuvvetlerinin, yüz morfolojisi üzerinde veya oluşacak ya da oluşmuş bir maloklüzyon üzerindeki etkileri uzun zamandır bilinmektedir (Graber, 1984). Birçok araştırmacı kasların yüz kemikleri üzerinde etkisi olduğuna dikkat çekmiştir (Johnson ve ark., 2008). Kas kasılmaları, kasların kemikte insersiyo yaptığı yerlere mekanik kuvvet olarak iletilir. Bu kuvvetler iskeletsel yapılar üzerinde modifikasyonlara neden olur. Bu nedenle, kas aktivitesini etkileyen, kasın kütlesi ya da kasın özelliklerinde herhangi bir değişikliğe neden olabilecek genetik bir varyasyon iskeletsel konfigürasyonu da etkileyecektir (Klingenberg ve ark., 2004). Son yapılan çalışmalar, kas yapısı üzerinde değişikliğe neden olabilecek gen varyasyonlarının; kas aktivitelerinde değişikliğe neden olmasına ve dolayısıyla iskeletsel yapıların gelişimi üzerinde etkili olabileceğine dikkat çekmektedir (Zebrick ve ark., 2014).

Maloklüzyonların etiyolojisi, büyüme ve gelişim dönemindeki çocuklarda iskeletsel, dental ya da yumuşak doku gelişiminde değişikliklere neden olabilmektedir. Maloklüzyonun erken teşhisi ve etiyolojisinin belirlenmesi, tedavisine ve yönetimine yardımcı olacaktır (Rapeepattana ve ark., 2019).

Genotip-fenotip korelasyon çalışmaları, önleyici yaklaşımlar, daha öngörülebilir klinik sonuçlar ve faydalı klinik pratiği gibi birçok konuya önemli katkı sağlamıştır. Ortodontide, düzgün sıralanmış dişlerin bulunduğu ideal oklüzyon için, iskeletsel büyümenin dengeli ve uyumlu gerçekleşmesi gerekmektedir. Hastaya en uygun olan tedavi planın belirlenebilmesi için dişlerin ve çenelerin birbiri ile olan uyumunu bozan durumun tespiti önemlidir. Bu nedenle, çeneler ve oklüzyonun oluşumu üzerinde etkili olan genetik belirleyicilerin anlaşılması, kraniyofasiyal büyüme ve gelişimin anlaşılmasına da katkı sağlayacaktır (Moreno Uribe ve Miller, 2015).

ACTN3 rs1815739 gen polimorfizmi, elit sporcularla genel popülasyonun en sık karşılaştırıldığı anlamsız mutasyondur (Alfred ve ark., 2011). Elit atletik sporcularda α-aktinin-3 proteini varlığı, bu sporcuların sprint ve güç kaldırma gibi spor dallarında avantajlı olmasını sağlamaktadır. Konu ile ilgili sınırlı sayıdaki araştırmalar, α-aktinin-3 proteininin eksik olduğu bireylerin dayanıklılık sporlarında daha başarılı olduğunu göstermiştir (Ahmetov ve ark., 2011).

Mevcut çalışmanın amacı; kas yapısında bulunan ve kas kasılmasında görevli olan proteinlerden biri olan α-aktinin-3 proteininin eksikliğine neden olan *ACTN3*

rs1815739 polimorfizmi ile kaslarda güçsüzlük nedeniyle gözlenebilen maloklüzyonlardan biri olan *openbite* kapanış bozukluğu arasındaki muhtemel ilişkinin araştırılmasıdır.

7.2. Yöntemin Tartışılması

Çalışmaya katılan bireylerin klinik muayeneleri yapılarak gruplar oluşturulmuş, toplamda 58 bireyden tükürük örneği alınmıştır. Klinik muayenede bireylerin kapanışları izlenmiş, minimum baş başa kapanışa veya *openbite'*a sahip gönüllüler çalışma grubuna; baş başa kapanışı ve 4 mm'ye kadar kapanış derinliği bulunan gönüllüler kontrol grubuna dahil edilmiştir. Klinik muayene ile basit ve hızlı bir şekilde teşhisi konulan hastaların, tedavi başlangıç sefalometrik röntgenleri üzerinden gerekli ölçümler yapılmıştır.

Kontrol grubu ve çalışma grubundaki her bir birey için *overbite* miktarları hesaplanmıştır. Çalışma grubunun kendi içerisinde değerlendirilebilmesi için katılımcı bireyler *overbite* miktarlarına göre 3 gruba ayrılmıştır; 0 ve -1 mm, -1 mm ve -5 mm, -5 mm ve üzeri (Dawson, 1974).

Sefalometrik röntgenler ortodontik tedavilerde teşhis ve tedavi planı oluşturmada yararlanılan etkili, pratik ve ucuz görüntüleme cihazlarındandır. Bununla birlikte tekrarlanabilir ve doğru bilgiler sunmaktadır (Kragskov ve ark., 1997). Sefalometrik röntgenlerden birçok iskeletsel verinin yanı sıra dental ilişki ve yumuşak doku profil bilgileri de elde edilebilmektedir ve kraniofasiyal bölgedeki referans noktaların yardımı ile birçok analiz yapılmaktadır. Bu röntgenler dentofasiyal normalitenin, deformitelerin, normalden sapmaların değerlendirilmesinde önemli bilgiler sağlamaktadırlar (Kragskov ve ark., 1997).

Çalışmada manuel çizim sonucu oluşabilecek hataları en aza indirgemek için, bireylerin var olan tedavi başlangıç sefalometrik röntgenleri dijital ölçüm programı (NemoStudio, Copyright© 2018 Software Nemotec, S.L. Madrid, Spain) ile değerlendirilmiştir. Dijital ölçüm programları daha az zaman almaktadır ve tedavi sonuçları karşılaştırması için yapılan çakıştırmalarda daha doğru sonuçlar vermektedir. Yapılan çalışmalarda ayrıca kolay uygulanabilirliği ve zaman tasarrufu

sağladığı da gösterilmiştir (Celik ve Cebi, 2009). Albarakati ve ark., (2012), dijital ve konvansiyonel yöntemleri sefalometrik değer ölçümleri açısından karşılaştırdıkları çalışmalarında her ikisinin de eşit güvenilirlikte olduklarını bildirmişlerdir.

Lateral sefalometrik film üzerinden *overbite* ölçümü için kullanılan birçok metot vardır. Gile, (1985) ve Lopez-Gavito ve ark., (1985), ısırma derinliğinin ölçümünde alt kesici dişin kendi ekseni üzerindeki en uç noktası ile üst kesici dişin palatinal yüzeyine uzanan nokta arasını kullanmışlardır. Ancak bu yöntemde dişlerin ön-arka eğimlerindeki değişikliklerden kaynaklanabilecek hatalı ölçümler yapılabilmektedir. Bu bağlamda; örneğin protrüze üst kesici varlığında dik alt kesiciye sahip bir bireyin ölçülen ısırma derinliği miktarı gerçek değeri yansıtmayacaktır (Huang ve ark., 1990).

Lateral sefalometrik filmler üzerinden *overbite* ölçümünde kullanılan diğer bir teknik ise, üst ve alt keser dişlerin kesici uçlarının N-Me doğrusu üzerindeki izdüşümleri arasındaki farkın hesaplanması şeklindedir (Moss, 1971; Denison ve ark., 1989; Huang ve ark., 1990). Bu yöntem kolay belirlenebilen noktaların kullanılması ve yüksek tekrarlanabilirliği gibi avantajlarında dolayı geniş bir uygulama alanı bulmuştur. Ancak farklı büyüme paternleri, kraniyal kaide uzunluğunun değişebilmesi ve alt çenenin rotasyon miktarı gibi değişkenlerin olması, yapılan ölçümlerin doğruluğunu olumsuz etkileyebilmektedir (Janson ve Valarelli, 2014).

Mevcut çalışmada incelenen *overbite* miktarının hesaplanması, yukarıda bahsedilen nedenlerden dolayı, maksillar ve mandibular kesici dişlerin tepe noktalarından oklüzal düzleme indirilen dikmelerin toplamı olarak hesaplanmıştır. Bu yöntem, tekrarlanabilir güvenilir sonuçlar vermekle birlikte *overbite* ölçümünde en sık tercih edilen yöntemdir (Küçükkeles ve ark., 1999; Arpornmaeklong ve Heggie, 2000; Klocke ve ark., 2002).

Günümüzde biyolojik dokulardan DNA elde etme prosedürlerinin kolaylaşması, genetikle ilgili epidemiyoloji çalışmalarının artmasına sebep olmuştur (Bhutta ve ark., 2013). Bu prosedürler arasında tükürük, kan gibi biyolojik örneklerin toplanması, hem hastalar hem de klinisyenler için uygun ve kabul edilebilir yöntemlerdendir (Abraham ve ark., 2012; Mullegama ve ark., 2019).

Tükürük, ağız içerisinde lokalize birden fazla sekresyon bezlerinden gelen salgılar tarafından oluşturulur. Ayrıca içerisinde; nazal ve bronşiyal sekresyonlar, gözyaşı, ağız içinde mikro yaralanmalardan kaynaklı kan, dişeti oluğundan kaynaklı serum, hücre ve yiyecek artıkları da bulunabilmektedir. Tükürükteki DNA, ağız içini çevreleyen yanak mukozasından dökülen hücreler ve beyaz kan hücrelerinden kaynaklanır. Bu hücreler toplanır ve çeşitli yöntemlerle hücrelerden DNA ayrıştırılır.

DNA örneği toplamak için, kuru yöntem, ıslak yöntem ve kan alma olmak üzere 3 metot bulunmaktadır.

-Kuru yöntemde, doku örneği *sitobrushlar* ya da bukkal sürüntü çubukları yardımıyla dişeti ve yanak mukozasından sürüntü şeklinde alınır. Bu yöntemle toplanan örnekler dişler ve diğer yüzeylerin kontaminasyonu kaynaklı bakteri bulundurabilir. Bu nedenle her zaman istenilen kalitede hücre elde edilemeyebilir.

-Islak yöntemde, ağza alınan sıvı ağız boşluğunda gargara yapılarak toplama kabına alınır. Genellikle yüksek oranda alkol içeren ağız gargaraları bu amaçla kullanılır. Uygulama, sıvının 1 dakika kadar ağızda çalkalanmasını gerektirir. Bu işlem ağızda yanma hissi meydana getirdiği için hasta açısından çok konforlu değildir. Ayrıca bu gargaralar ağız ve diş yüzeyinden bakterileri uzaklaştırdığı için, örnekte yüksek oranda bakteri de bulunmaktadır.

-Kan alma, bireyin ön kolunun iç kısmındaki uygun damarlardan biri seçilerek yapılır. Kan alınacak bölge %70'lik alkolle ıslatılmış tamponla temizlenir ve kuruması beklenir. Daha sonrasında iğne ile nazikçe damara girilerek kan alınır. Bu prosedür ile elde edilen DNA sterildir ve çok uzun bir süre stabil kalabilmektedir. Ancak bireyler tarafından diğer iki yöntem daha kolay kabul edilmektedir.

DNA izolasyonu için tükürük örneği almak, kan örneği almaya nazaran daha kolay, ağrısız, enfeksiyon riski az, maliyeti düşük ve non-invaziv bir yöntemdir (James ve ark., 2018). Kan örneği alınması, hastalar tarafından kolay kabul edilmeyen bir yöntemdir. Bunun aksine tükürük örneği alınması gönüllü katılımcılar tarafından çok daha kolay kabul edilebilmektedir.

Bukkal sürüntü yöntemi, birçok genetik çalışma için mükemmel bir DNA kaynağıdır. Rylander-Rudqvist ve ark., (2006) ve Turner ve ark., (1994), yaptıkları çalışmada,

bukkal mukozal DNA'nın miktarının ve saflığının, kandan elde edilen DNA miktarı ve saflığı ile eşdeğer olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca uygun yöntemler ve uygulama tekniği ile elde edilen bukkal mukozal DNA'nın stabilitesinin de iyi olduğu bildirilmiştir (Quinque ve ark., 2006).

Yapılan çalışmalardan alınan sonuçlara göre tükürükten kaliteli DNA izole edilebildiği, uygulama kolaylığı ve yeterli genomik DNA sağlayabildiği için, çalışmamızda gerçekleştirilen gen analizi, katılımcıların tükürük örneğinden elde edilen DNA'ları üzerinden yapılmıştır.

Hastalığa neden olan genin tespiti için birçok metot bulunmaktadır. Bunlardan birisi de PCR yöntemidir. İlk kez 1986 yılında Mullis ve arkadaşları tarafından kullanılan PCR, elde edilen DNA içerisinde dizisi bilinen özgün bir bölgenin enzimatik olarak çoğaltılmasını sağlayan moleküler bir yöntemdir. Bir PCR tekniği olan gerçek zamanlı PCR (RT-PCR) yönteminde ise, reaksiyonla eş zamanlı izlenebilen floresans artışı sayesinde mikrobiyolojik algılama ve miktar tayini de yapılabilmektedir (Lee ve ark., 2010).

PCR, son yıllarda genetik ve mikrobiyoloji laboratuvarlarda tercih edilen bir yöntem olmuştur. Hem hızlı hem güvenilir sonuçlar vermesi nedeniyle çalışmamızda gen analizi için gerçek zamanlı PCR (RT-PCR) yöntemi tercih edilmiştir.

7.3. Bulguların Tartışılması

Çene-yüz morfolojisinin gelişimi üzerinde kas kuvvetlerinin de etkisi olduğu uzun süredir bilinmektedir (Graber, 1963) ve birçok çalışma yüz kemikleri üzerinde kasların etkisi olduğunu göstermiştir. Kasların yüz kemiklerinin üzerindeki etkisini kavrayabilmek için farklı mekanizmalar sunulmuştur. Bunlardan birisi de kaslarda oluşan kasılma kuvvetinin, kasların kemiğe bağlantı yaptığı noktalara iletilmesi ve buralarda iskeletsel yapıların modifikasyonuna neden olmasıdır (Uribe ve ark., 2015).

Yapılan çalışmalar, *ACTN3* gen polimorfizminin kasın yapısal özelliklerini ve dolayısıyla da fonksiyonel özelliklerini de etkilediğini göstermiştir (Ulucan, 2016; Zhang ve ark., 2019). Buradan yola çıkarak, yüz iskeletinde ve maloklüzyon gelişiminde *ACTN3* gen polimorfizminin etkisi olup olmadığının araştırılması için

farklı araştırmalar yapılmaya başlanılmıştır (Zebrick ve ark., 2014; Cunha ve ark., 2019).

Mevcut tez çalışmamıza her bir grupta 29'ar bireyden toplamda 58 birey dahil edilmiştir. Yapılan genetik analiz sonucunda kontrol grubu genotip dağılımının sırasıyla 6 (RR), 14 (RX) ve 9 (XX) olduğu tespit edilmiştir. Çalışma grubu genotip dağılımının ise sırasıyla 8 (RR), 9 (RX) ve 12 (XX) olduğu tespit edilmiştir. İstatistiksel analiz sonuçlarına göre; çalışma grubu ile kontrol grubu arasında *ACTN3* rs1815739 gen polimorfizmi genotipi dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Çalışma grubu *overbite* miktarlarına (milimetre) göre; 0 ve -1 mm (12 kişi), -1 ve -5 mm (11 kişi), -5 mm ve üzeri (6 kişi) olarak 3 grupta değerlendirilmiştir. Çalışma grubu kendi içerisinde *ACTN3* rs1815739 gen polimorfizmi genotipi dağılımı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0.05$). -5 mm ve üzeri *openbite*'a sahip bireylerin bulunduğu grupta XX genotipine sahip birey sayısı beklenenden daha fazla bulunmuştur (%83). Analiz sonuçları göstermektedir ki, *openbite* şiddeti, bireyin *ACTN3* rs185739 gen polimorfizminde XX genotipine sahip olması ile doğru orantılıdır. Buradan yola çıkarak *deepbite*'a sahip bireylerde ise *ACTN3* rs185739 gen polimorfizminde XX genotipinin daha az gözlenmesi beklenebilir.

Daha önceden yapılmış olan masseter kas biyopsisi çalışmalarında, tip-2 (hızlı kasılan) kas lifleri ile *deepbite-openbite* maloklüzyonları arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Sciote ve ark., 2012; Sciote ve ark., 2013). *Deepbite* bireylerde tip-2 kas lifi oranı fazlayken, *openbite* bireylerde tip-2 kas lifi oranı daha az bulunmuştur. Ayrıca literatürde *ACTN3* gen polimorfizmi ile *deepbite* ve Sınıf II bireyler arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalar da mevcuttur (Zebrick ve ark., 2014; Cunha ve ark., 2019). Ancak bildiğimiz kadarıyla *ACTN3* gen polimorfizmi ile *openbite* maloklüzyonu arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmaya henüz literatürde rastlanılmamıştır. Bu sebeple tez çalışma sonuçları *ACTN3* gen polimorfizmi-*deepbite* maloklüzyonu çalışmaları ile karşılaştırılmıştır.

Zebrick ve ark., (2014) Sınıf II deepbite bireyler üzerinde yaptıkları çalışmada 60 katılımcıdan elde ettikleri masseter kas biyopsisi ve tükürük örneğindeki bukkal

mukoza hücresinden elde ettikleri DNA'ları analiz etmişlerdir. Çalışma sonucunda *ACTN3* rs1815739 polimorfizminde XX genotipinin Sınıf II bireylerde fazlaca eksprese edildiğini, *deepbite*'a sahip bireylerde ise normalden daha az ekspresse edildiğini bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da bu sonuçlarla paralel olarak XX genotipi arttıkça kapanış derinliğinin azaldığı ve *openbite* şiddetinin arttığı görülmektedir.

Cunha ve ark., (2019) Brezilyalı bireyler üzerinde yaptıkları geniş kapsamlı çalışmada, *ACTN3* (rs678397 ve rs1815739) ve *MYO1H* (rs10850110) gen polimorfizmleri ile sagital-vertikal yön maloklüzyonları arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Katılımcılar sagital olarak Sınıf I, II ve III şeklinde, vertikal olarak meziyofasial, dolikofasiyal ve brakifasiyal şeklinde sınıflandırmıştır. Çalışmaya dahil edilen 646 katılımcıdan tükürük örnekleri toplanmıştır. Örneklerden elde ettikleri bukkal mukoza hücrelerinden DNA izolasyonunu gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın sonucunda sagital ve vertikal yöndeki iskeletsel maloklüzyonlar ile *ACTN3* ve *MYO1H* gen polimorfizmleri arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Sınıf II bireylerde XX genotipinin görülme sıklığının Sınıf I bireylerden daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca vertikal yönde brakifasiyal bireylerde RR genotipinin, dolikofasiyal bireylerde ise XX genotipinin frekansının yüksek gözlenmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Alalim, (2020), yakın geçmişte yapmış olduğu çalışmada farklı maloklüzyon fenotipleri ile *ACTN3* rs1815739 gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi incelemiş, vertikal yönde değerlendirdikleri birçok parametre ile polimorfizm arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır. Ancak, düşük yüz yüksekliği olan bireylerde RR genotipinin artmış olduğunu bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada, prognatik maksillaya sahip bireyler ve artmış keser açısına sahip bireyler ile RR genotipine sahip bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur.

Genetik epidemiyolojik çalışmalarda verilerin çoğaltılması oldukça önemlidir. Çalışmamız, yukarıda belirtilen çalışmalara yardımcı ek olarak, *ACTN3* polimorfizmi bulgularının çoğaltılmasına da katkı sağlamaktadır.

Örneklem sayısı arttırılarak ve farklı gen bölgeleriyle de ilişkilendirilerek yapılacak ileriki çalışmalar literatüre daha fazla katkı sağlayabilir. Çalışmamızda bakılan gen

bölgesi *openbite* maloklüzyonuyla ilişkilendirilen yeni bir yaklaşım olduğu için çeşitlendirilerek yapılacak yeni çalışmaların literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

8. SONUÇ

- *ACTN3* rs1815739 gen polimorfizmi ve *openbite* maloklüzyonu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi açısından kontrol grubu ile çalışma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.
- Çalışma grubunun grup içi değerlendirilmesinde, *ACTN3* rs1815739 gen polimorfizmi RR, RX, XX genotiplerine sahip bireylerin *openbite* miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.
- *ACTN3* rs1815739 gen polimorfizminde XX genotipine sahip bireylerde daha şiddetli openbite değerleri (-5 mm ve üzeri) görülmektedir.

9. KAYNAKÇA

Abed GS, Buschang PH, Taylor R, Hinton RJ. Maturational and functional related differences in rat craniofacial growth. Archives of Oral Biology. 2007;52:1018-1025.

Abraham JE, Maranian MJ, Spiteri I, Russell R, Ingle S, Luccarini C, ve ark. Saliva samples are a viable alternative to blood samples as a source of DNA for high throughput genotyping. BMC medical genomics. 2012;5:1-6.

Ahmetov II, Druzhevskaya AM, Lyubaeva EV, Popov DV, Vinogradova OL, Williams AG. The dependence of preferred competitive racing distance on muscle fibre type composition and ACTN3 genotype in speed skaters. Experimental physiology. 2011;96:1302-1310.

Ahmetov II, Gavrilov DN, Astratenkova IV, Druzhevskaya AM, Malinin AV, Romanova EE, ve ark. The association of ACE, ACTN3 and PPARA gene variants with strength phenotypes in middle school-age children. The journal of physiological sciences. 2013;63:79-85.

Alalim HNI. The Association of ACTN3 rs1815739 Polymorphism with Malocclusion Phenotypes. Marmara Üniversitesi Doktora Tezi, 2020, İstanbul (Danışman: Prof. Dr. Ö. Fulya).

Albarakati S, Kula K, Ghoneima A. The reliability and reproducibility of cephalometric measurements: a comparison of conventional and digital methods. Dentomaxillofacial Radiology. 2012;41:11-17.

Alberts B. Molecular biology of the cell. 7th ed. New York, WW Norton & Company; 2022, p:183-189.

Alfred T, Ben-Shlomo Y, Cooper R, Hardy R, Cooper C, Deary IJ, ve ark. ACTN3 genotype, athletic status, and life course physical capability: Meta-analysis of the published literature and findings from nine studies. Human mutation. 2011;32:1008-1018.

Arat M, Iseri H. Orthodontic and orthopaedic approach in the treatment of skeletal open bite. The European Journal of Orthodontics. 1992;14:207-215.

Arat Z, Altuğ Z, Parlar Ş, Özbek M. İskeletsel Açık Kapanışın Erken Dönem Tedavisi. Türk Ortodonti Dergisi. 1998;1:152-158.

Arat ZM, Akcam MO, Esenlik E, Arat FE. Inconsistencies in the differential diagnosis of open bite. The Angle Orthodontist. 2008;78:415-420.

Arpornmaeklong P, Heggie AA. Anterior open-bite malocclusion: stability of maxillary repositioning using rigid internal fixation. Australian Orthodontic Journal. 2000;16:69-81.

Arvystas MG. Treatment of anterior skeletal open-bite deformity. American Journal of Orthodontics. 1977;72:147-164.

Atkinson SR. "Open-bite" malocclusion. Am J Orthod. 1966;52:877-886.

Barbre RE, Sinclair PM. A cephalometric evaluation of anterior openbite correction with the magnetic active vertical corrector. Angle Orthod. 1991;61:93-102.

Basmajian JV. Muscles alive. Their functions revealed by electromyography. 5th ed. Baltimore, Williams & Wilkins; 1985, p:208-229.

Battaloğlu E, Başak AN. Kompleks hastalık genetiği: güncel kavramlar ve nörolojik hastalıkların tanısında kullanılan genomik yöntemler. Klinik Gelişim Dergisi. 2010;23:128-133.

Beane Jr RA. Nonsurgical management of the anterior open bite: a review of the options. ed., Elsevier; 1999, p:275-283.

Beggs AH, Byers T, Knoll J, Boyce F, Bruns G, Kunkel L. Cloning and characterization of two human skeletal muscle alpha-actinin genes located on chromosomes 1 and 11. Journal of Biological Chemistry. 1992;267:9281-9288.

Bhutta MF, Hobson L, Lambie J, Scaman ES, Burton MJ, Giele H, ve ark. Alternative recruitment strategies influence saliva sample return rates in community-based genetic association studies. Annals of human genetics. 2013;77:244-250.

Björk A. Prediction of mandibular growth rotation. American journal of orthodontics. 1969;55:585-599.

Blanchard A, Ohanian V, Critchley D. The structure and function of α-actinin. Journal of Muscle Research & Cell Motility. 1989;10:280-289.

Brandt S, Ricketts RM. Interview: Dr. Robert M. Ricketts on growth prediction. 3. J Clin Orthod. 1975;9:420-434.

Brotto M, Johnson ML. Endocrine crosstalk between muscle and bone. Current osteoporosis reports. 2014;12:135-141.

Bulgay C, Çetin E, Orhan Ö, Ergün MA. Koşucularda ACTN3 ve ACE genlerinin sportif performansa etkisi. İnönü Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi. 2020;7:1-12.

Bulğay C, Ergün MA. Atletik performans, genetik ve epigenetik üçlüsü. Egzersiz fizyolojisi ve temel kavramlar. 2023:43-54.

Burford D, Noar JH. The causes, diagnosis and treatment of anterior open bite. Dental update. 2003;30:235-241.

Cangialosi TJ. Skeletal morphologic features of anterior open bite. American journal of orthodontics. 1984;85:28-36.

Carrasco-Ramiro F, Peiró-Pastor R, Aguado B. Human genomics projects and precision medicine. Gene therapy. 2017;24:551-561.

Celik M, Cebi S. Analytical HFACS for investigating human errors in shipping accidents. Accident Analysis & Prevention. 2009;41:66-75.

Cha BK, Kim C-H, Baek S-H. Skeletal sagittal and vertical facial types and electromyographic activity of the masticatory muscle. The Angle Orthodontist. 2007;77:463-470.

Chan HJ, Woods M, Stella D. Mandibular muscle morphology in children with different vertical facial patterns: A 3-dimensional computed tomography study. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. 2008;133:10. e11-10. e13.

Corruccini RS. How anthropology informs the orthodontic diagnosis of malocclusion's causes. 1st ed. Lewiston, Edwin Mellen Press; 1999, p:1-27.

Cozza P, Baccetti T, Franchi L, Mucedero M, Polimeni A. Sucking habits and facial hyperdivergency as risk factors for anterior open bite in the mixed dentition. American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics. 2005;128:517-519.

Creekmore TD. Inhibition or stimulation of the vertical growth of the facial complex, its significance to treatment. The Angle Orthodontist. 1967;37:285-297.

Cunha A, Nelson-Filho P, Marañón-Vásquez GA, de Carvalho Ramos AG, Dantas B, Sebastiani AM, ve ark. Genetic variants in ACTN3 and MYO1H are associated with sagittal and vertical craniofacial skeletal patterns. Archives of Oral Biology. 2019;97:85-90.

Çetin E. İskeletsel ön açık kapanışın erken dönem tedavisinde arka ısırma bloğu-dikey çenelik ve arka ısırma bloğu-oksipital headgear ile tedavi yöntemlerinin çene yüz iskelet morfolojisi ve dentoalveoler yapılar üzerine etkilerinin karşılaştırılması. Süleyman Demirel Üniversitesi, Doktora Tezi, 2009, Isparta (Danışman: Prof. Dr. T. Hakan).

Dawson P. Occlusal Problems, St. Louis: CV Mosby Co. 1974:322-330.

de Alba JA, Chaconas SJ, Caputo AA, Emison W. Stress distribution under high-pull extraoral chin cup traction: A photoelastic study. The Angle Orthodontist. 1982;52:69-78.

Denison TF, Kokich VG, Shapiro PA. Stability of maxillary surgery in openbite versus nonopenbite malocclusions. The Angle Orthodontist. 1989;59:5-10.

Dung DJ, Smith RJ. Cephalometric and clinical diagnoses of open bite tendency. American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics. 1988;94:484-490.

Eberhart BB, Kuftinec MM, Baker IM. The relationship between bite depth and incisor angular change. The Angle Orthodontist. 1990;60:55-58.

Ekmekçi A, Konaç E, Önen H. Gen polimorfizmi ve kansere yatkınlık. Marmara Medical Journal. 2008;21:282-295.

Enacar A KD. Açık Kapanış'ın Myofonksiyonel Tedavisinde Preorthodontic Trainer Uygulaması: Olgu Sunumu. Turkish Journal of Orthodontics. 2009;22:248-255.

Enacar A, Ugur T, Toroglu S. A method for correction of open bite. Journal of clinical orthodontics: JCO. 1996;30:43-48.

English JD, Olfert KD. Masticatory muscle exercise as an adjunctive treatment for open bite malocclusions. Seminars in Orthodontics. 2005;11:164-169.

Enlow DH, Kuroda T, Lewis AB. The morphological and morphogenetic basis for craniofacial form and pattern. Angle Orthod. 1971;41:161-188.

Epker BN, Fish L. Surgical-orthodontic correction of open-bite deformity. American journal of orthodontics. 1977;71:278-299.

Farella M, Michelotti A, Carbone G, Gallo LM, Palla S, Martina R. Habitual daily masseter activity of subjects with different vertical craniofacial morphology. European journal of oral sciences. 2005;113:380-385.

Farronato G, Giannini L, Galbiati G, Stabilini SA, Maspero C. Orthodontic-surgical treatment: neuromuscular evaluation in open and deep skeletal bite patients. Progress in Orthodontics. 2013;14:1-7.

Fitzpatrick B, Woods M, Lynch G, Manton D. The effects of denervation and formoterol administration on facial growth. Australian Orthodontic Journal. 2014;30:161-168.

Fränkel R, Fränkel C. A functional approach to treatment of skeletal open bite. American journal of orthodontics. 1983;84:54-68.

Frost DE, Fonseca RJ, Turvey TA, Hall DJ. Cephalometric diagnosis and surgical-orthodontic correction of apertognathia. American journal of orthodontics. 1980;78:657-669.

Gile RA. A Longitudinaly Cephalometric Evaluation of Orthodontically Treated Anterior Open-bite Cases. 1985;87:175-186.

Girardot Jr RA. Comparison of condylar position in hyperdivergent and hypodivergent facial skeletal types. The Angle Orthodontist. 2001;71:240-246.

Graber T. JCO/interviews TM Graber. Journal of clinical orthodontics: JCO. 1970;4:500-514.

Graber T (1984). Orthodontic diagnosis and treatment planning: Robert M. Ricketts, Ronald H. Roth, Spiro J. Chaconas, Robert J. Schulhof and Gary A. EngelDenver, 1982, Rocky Mountain Orthodontics, two vols., illustrated, 741 pages, Mosby.

Graber TM. The “three M's”: Muscles, malformation, and malocclusion. American Journal of Orthodontics. 1963;49:418-450.

Gregor C, Hietschold V, Harzer W. A 31P-magnet resonance spectroscopy study on the metabolism of human masseter in individuals with different vertical facial pattern. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology. 2013;115:406-414.

Griffiths AJ, Miller JH, Suzuki DT, Lewontin RC, Gelbart WM. Quantifying heritability. An Introduction to Genetic Analysis. 7th edition, WH Freeman.2000.

Grossman W, Greenfield B, Timms D. Electromyography as an aid in diagnosis and treatment analysis. American Journal of Orthodontics. 1961;47:481-497.

Guyton A. Fizyoloji. İstanbul: Güven Kitabevi Matbaası. 1977;1:195-239.

Guyton A, Hall J, Çavuşoğlu H, Yeğen B, Aydın Z, Alican İ (2007). Tıbbi fizyoloji: Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.

Hansen TvO, Simonsen MK, Nielsen FC, Hundrup YA. Collection of blood, saliva, and buccal cell samples in a pilot study on the Danish nurse cohort: comparison of the response rate and quality of genomic DNA. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. 2007;16:2072-2076.

Hapak FM. Cephalometric appraisal of the open-bite case. The Angle Orthodontist. 1964;34:65-72.

Harris EF, Johnson MG. Heritability of craniometric and occlusal variables: a longitudinal sib analysis. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1991;99:258-268.

Hartsfield Jr JK, Cameron AC. Acquired and developmental disturbances of the teeth and associated oral structures. McDonald and Avery's Dentistry for the Child and Adolescent, Elsevier.2016, 39-79.

Haskell B, Day M, Tetz J. Computer-aided modeling in the assessment of the biomechanical determinants of diverse skeletal patterns. American Journal of Orthodontics. 1986;89:363-382.

Huang GJ, Justus R, Kennedy DB, Kokich VG. Stability of anterior openbite treated with crib therapy. The Angle Orthodontist. 1990;60:17-24.

Huh A, Horton MJ, Cuenco KT, Raoul G, Rowlerson AM, Ferri J, ve ark. Epigenetic influence of KAT6B and HDAC4 in the development of skeletal malocclusion. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. 2013;144:568-576.

Isaacson JR, Isaacson RJ, Speidel TM, Worms FW. Extreme variation in vertical facial growth and associated variation in skeletal and dental relations. Angle orthod. 1971;41:219-229.

Isaacson RJ, Zapfel RJ, Worms FW, Bevis RR, Speidel TM. Some effects of mandibular growth on the dental occlusion and profile. Angle orthodontist. 1977;47:97-106.

Işcan HN, Akkaya S, Koralp E. The effects of the spring-loaded posterior bite-block on the maxillo-facial morphology. The European Journal of Orthodontics. 1992;14:54-60.

James G, McMullin MF, Duncombe AS, Clarke M, Anderson LA. The MOSAICC study: Assessing feasibility for biological sample collection in epidemiology studies and comparison of DNA yields from saliva and whole blood samples. Annals of Human Genetics. 2018;82:114-118.

Janson G, Valarelli F. Open-bite malocclusion: treatment and stability. 1st ed. Ames, Iowa, John Wiley & Sons; 2014, p:124-130.

Johannsdottir B, Thorarinsson F, Thordarson A, Magnusson TE. Heritability of craniofacial characteristics between parents and offspring estimated from lateral cephalograms. American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics. 2005;127:200-207.

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

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

Killiaridis S. Histochemical analysis of masticatory muscle in the growing rat after prolonged alteration in the consistency of the diet. Arch Oral Biol. 1988;33:187-193.

Kim H, Song K-H, Kim C-H. The ACTN3 R577X variant in sprint and strength performance. Journal of exercise nutrition & biochemistry. 2014;18:347.

Kim YH. Overbite depth indicator with particular reference to anterior open-bite. Am J Orthod. 1974;65:586-611.

Kim YH. Anterior openbite and its treatment with multiloop edgewise archwire. Angle Orthod. 1987;57:290-321.

Kim YH, Han UK, Lim DD, Serraon ML. Stability of anterior openbite correction with multiloop edgewise archwire therapy: A cephalometric follow-up study. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2000;118:43-54.

Klingenberg CP, Leamy LJ, Cheverud JM. Integration and modularity of quantitative trait locus effects on geometric shape in the mouse mandible. Genetics. 2004;166:1909-1921.

Klocke A, Nanda RS, Kahl-Nieke B. Anterior open bite in the deciduous dentition: longitudinal follow-up and craniofacial growth considerations. American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics. 2002;122:353-358.

Klug WS, Cummings MR, Spencer CA, Palladino MA, Ward SM. Concepts of genetics. ed., Pearson; 2009, p.

Koç F, Görgülü S, Gökçe S. Açık kapanış anomalisi ve tedavileri. ADO Klinik Bilimler Dergisi. 2011;5:939-946.

Kragskov J, Bosch C, Gyldensted C, Sindet-Pedersen S. Comparison of the reliability of craniofacial anatomic landmarks based on cephalometric radiographs and three-dimensional CT scans. The Cleft palate-craniofacial journal. 1997;34:111-116.

Kremerskothen J, Teber I, Wendholt D, Liedtke T, Böckers TM, Barnekow A. Brain-specific splicing of α-actinin 1 (ACTN1) mRNA. Biochemical and biophysical research communications. 2002;295:678-681.

Küçükkeles N, Acar A, Demirkaya AA, Evrenol B, Enacar A. Cephalometric evaluation of open bite treatment with NiTi arch wires and anterior elastics. American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics. 1999;116:555-562.

Lee D, Chen P-J, Lee G-B. The evolution of real-time PCR machines to real-time PCR chips. Biosensors and Bioelectronics. 2010;25:1820-1824.

Lek M, Quinlan KG, North KN. The evolution of skeletal muscle performance: gene duplication and divergence of human sarcomeric α-actinins. Bioessays. 2010;32:17-25.

Lewin B, Dover G. Genes v. ed. New York, Oxford University Press Oxford; 1994, p:121-127.

Lind G. The "open bite"(Mordex apertus carabelli): Its etiology and treatment. International Journal of Orthodontia. 1915;1:255-263.

Linder-Aronson S. Adenoids. Their effect on mode of breathing and nasal airflow and their relationship to characteristics of the facial skeleton and the denition. A biometric, rhino-manometric and cephalometro-radiographic study on children with and without adenoids. Acta oto-laryngologica. Supplementum. 1970;265:1-132.

Linder-Aronson S, Woodside D, Lundströ A. Mandibular growth direction following adenoidectomy. American Journal of Orthodontics. 1986;89:273-284.

Lippi D, Pierleoni F, Franchi L. Retrognathic maxilla in "Habsburg jaw" Skeletofacial analysis of Joanna of Austria (1547–1578). The Angle Orthodontist. 2012;82:387-395.

Littlewood SJ, Mitchell L. An introduction to orthodontics. ed., Oxford university press; 2019, p.

Lopez-Gavito G, Wallen TR, Little RM, Joondeph DR. Anterior open-bite malocclusion: a longitudinal 10-year postretention evaluation of orthodontically treated patients. American journal of orthodontics. 1985;87:175-186.

Lowe AA, Takada K, Yamagata Y, Sakuda M. Dentoskeletal and tongue soft-tissue correlates: a cephalometric analysis of rest position. American journal of orthodontics. 1985;88:333-341.

MacArthur DG, North KN. A gene for speed? The evolution and function of α-actinin-3. Bioessays. 2004;26:786-795.

MacArthur DG, North KN. ACTN3: A genetic influence on muscle function and athletic performance. Exercise and sport sciences reviews. 2007;35:30-34.

Mayne RJ, van der Poel C, Woods MG, Lynch GS. Skeletal effects of the alteration of masseter muscle function. Australian Orthodontic Journal. 2015;31:184-194.

Merrifield LL, Cross JJ. Directional forces. American journal of orthodontics. 1970;57:435-464.

Moreno Uribe L, Miller S. Genetics of the dentofacial variation in human malocclusion. Orthodontics & craniofacial research. 2015;18:91-99.

Moss ML. Neurotrophic processes in orofacial growth. Journal of Dental Research. 1971;50:1492-1494.

Moss ML. The functional matrix hypothesis revisited. 4. The epigenetic antithesis and the resolving synthesis. American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics. 1997;112:410-417.

Mullegama SV, Alberti MO, Au C, Li Y, Toy T, Tomasian V, ve ark. Nucleic acid extraction from human biological samples. Biobanking. 2019:359-383.

Murphy AC, Young PW. The actinin family of actin cross-linking proteins–a genetic perspective. Cell & bioscience. 2015;5:1-9.

Nahoum HI. Vertical proportions and the palatal plane in anterior open-bite. American journal of orthodontics. 1971;59:273-282.

Nahoum HI. Anterior open-bite: a cephalometric analysis and suggested treatment procedures. American journal of orthodontics. 1975;67:513-521.

Nahoum HI. Vertical proportions: a guide for prognosis and treatment in anterior open-bite. American journal of orthodontics. 1977;72:128-146.

Naini FB, Moss JP. Three-dimensional assessment of the relative contribution of genetics and environment to various facial parameters with the twin method. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. 2004;126:655-665.

Nakasima A, Ichinose M, Nakata S, Takahama Y. Hereditary factors in the craniofacial morphology of Angle's Class II and Class III malocclusions. American journal of orthodontics. 1982;82:150-156.

Nanda R, Urib F. Management of open bite malocclusions. Biomechanical and esthetic strategies in clinical orthodontics. 2nd ed. Saunders: Elsevier. 2005:156.

Nanda SK, Merow WW, Sassouni V. Repositioning of the masseter muscle and its effect on skeletal form and structure. The Angle Orthodontist. 1967;37:304-308.

Ngan P. fields HW open bite: a review of etiology and management. Pediatr Dent. 1997;19:91-98.

Ngan P, Fields HW. Open bite: a review of etiology and management. Pediatric dentistry. 1997;19:91-98.

Nicot R, Raoul G, Vieira AR, Ferri J, Sciote JJ. ACTN3 genotype influences masseter muscle characteristics and self-reported bruxism. Oral Diseases. 2023;29:232-244.

Nielsen I. Vertical malocclusions: etiology, development, diagnosis and some aspects of treatment. Angle Orthod. 1991;61:247-260.

Nielsen IL. Vertical malocclusions: etiology, development, diagnosis and some aspects of treatment. Angle Orthod. 1991;61:247-260.

Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, Tunçbilek E. Thompson & Thompson tıbbi genetik. 8th ed. İstanbul, Güneş Kitabevi; 2019, p:43-55.

Okeson J. Signs and symptoms of temporomandibular disorders. Management of temporomandibular disorders and occlusion. 6th ed. St Louis: Mosby Elsevier. 2008:164-215.

Okeson JP. Management of temporomandibular disorders and occlusion-E-book. 8th ed. Missouri, Elsevier Health Sciences; 2019, p.

Otey CA, Carpen O. α-actinin revisited: A fresh look at an old player. Cell motility and the cytoskeleton. 2004;58:104-111.

Özcan B. Bruksizme eşlik eden miyofasyal ağrı sendromlu ve temporamandibular rahatsızlığı olan hastalarda oklüzal splint ve tens tedavilerinin klinik ve ağrı eşiği üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması. Şişli Etfal Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, Uzmanlık Tezi, 109s, İstanbul. 2005.

Pearson LE. Treatment of a severe openbite excessive vertical pattern with an eclectic non-surgical approach. The Angle Orthodontist. 1991;61:71-76.

Pepicelli A, Woods M, Briggs C. The mandibular muscles and their importance in orthodontics: a contemporary review. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2005;128:774-780.

Piancino MG, Isola G, Merlo A, Dalessandri D, Debernardi C, Bracco P. Chewing pattern and muscular activation in open bite patients. Journal of Electromyography and Kinesiology. 2012;22:273-279.

Proffit W, Fields HW. Occlusal forces in normal-and long-face children. Journal of dental research. 1983;62:571-574.

Proffit W, Fields HW, Nixon W. Occlusal forces in normal-and long-face adults. Journal of dental research. 1983;62:566-570.

Proffit WR, Fields HW, Sarver DM, Ackerman JL. Contemporary Orthodontics. 3th ed. St. Louis, Mosby, Inc; 2000, p:402-520.

Proffit WR, Fields Jr HW, Sarver DM. Contemporary orthodontics. 4th ed. St. Louis, Elsevier Health Sciences; 2006, p:413-415.

Putz R, Pabst R. Sobotta Atlas of Human Anatomy. 12th ed. Baltimore, Williams & Wilkins Electronic; 1997, p:71-79.

Quinque D, Kittler R, Kayser M, Stoneking M, Nasidze I. Evaluation of saliva as a source of human DNA for population and association studies. Analytical biochemistry. 2006;353:272-277.

Raoul G, Rowlerson A, Sciote J, Codaccioni E, Stevens L, Maurage C-A, ve ark. Masseter myosin heavy chain composition varies with mandibular asymmetry. The Journal of craniofacial surgery. 2011;22:1093-1098.

Rapeepattana S, Thearmontree A, Suntornlohanakul S. Etiology of malocclusion and dominant orthodontic problems in mixed dentition: A cross-sectional study in a group of Thai children aged 8–9 years. Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry. 2019;9:383-389.

Richardson A. A classification of open bites. Eur J Orthod. 1981;3:289-296.

Ricketts RM. Bioprogressive therapy. USA Rocky Mountion. 1976;70:241-268.

Rijpstra C, Lisson JA. Etiology of anterior open bite: a review. Journal of Orofacial Orthopedics/Fortschritte der Kieferorthopädie. 2016;77:281-286.

Rinchuse DJ. Vertical elastics for correction of anterior open bite. Journal of clinical orthodontics: JCO. 1994;28:284-284.

Rowlerson A, Raoul G, Daniel Y, Close J, Maurage C-A, Ferri J, ve ark. Fiber-type differences in masseter muscle associated with different facial morphologies. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. 2005;127:37-46.

Rylander-Rudqvist T, Hakansson N, Tybring G, Wolk A. Quality and quantity of saliva DNA obtained from the self-administrated oragene method—a pilot study on the cohort of Swedish men. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. 2006;15:1742-1745.

Saccomanno S, Antonini G, D'Alatri L, D'Angelantonio M, Fiorita A, Deli R. Causal relationship between malocclusion and oral muscles dysfunction: a model of approach. European journal of paediatric dentistry. 2012;13:321-323.

Saladin KS, Miller L. Anatomy & physiology. 9th ed. New York, WCB/McGraw-Hill; 1998, p:308-318.

Sarver DM, Johnston MW. Skeletal changes in vertical and anterior displacement of the maxilla with bonded rapid palatal expansion appliances. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. 1989;95:462-466.

Sassouni V. A classification of skeletal facial types. American journal of orthodontics. 1969;55:109-123.

Sassouni V. A classification of skeletal facial types. Am J Orthod. 1969;55:109-123.

Sato S. The dynamic functional anatomy of craniofacial complex and its relation to the articulation of the dentitions. The masticatory organ: functions and dysfunctions. 2002:482-515.

Schendel SA, Eisenfeld J, Bell WH, Epker BN, Mishelevich DJ. The long face syndrome: vertical maxillary excess. American journal of orthodontics. 1976;70:398-408.

Schudy FF. Vertical growth versus anteroposterior growth as related to function and treatment. The Angle Orthodontist. 1964;34:75-93.

Schudy FF. The rotation of the mandible resulting from growth: its implications in orthodontic treatment. The Angle Orthodontist. 1965;35:36-50.

Sciote J, Raoul G, Ferri J, Close J, Horton M, Rowlerson A. Masseter function and skeletal malocclusion. Revue de stomatologie, de chirurgie maxillo-faciale et de chirurgie orale. 2013;114:79-85.

Sciote JJ, Horton MJ, Rowlerson AM, Ferri J, Close JM, Raoul G. Human masseter muscle fiber type properties, skeletal malocclusions, and muscle growth factor expression. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2012;70:440-448.

Serbest K, Eldoğan O. İskelet kaslarının yapısı ve biyomekaniği. Academic Platform-Journal of Engineering and Science. 2014;2:41-51.

Seto JT, Quinlan KG, Lek M, Zheng XF, Garton F, MacArthur DG, ve ark. ACTN3 genotype influences muscle performance through the regulation of calcineurin signaling. The Journal of clinical investigation. 2013;123:4255-4263.

Shapiro PA. Stability of open bite treatment. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2002;121:566-568.

Shier D, Butler J, Lewis R. Hole's essentials of human anatomy and physiology. 8th ed. New York, McGraw-Hill; 2003, p:168-202.

Solow B, Kreiborg S. Soft-tissue stretching: a possible control factor in craniofacial morphogenesis. European Journal of Oral Sciences. 1977;85:505-507.

Subtelny JD, Sakuda M. Open-bite: diagnosis and treatment. American journal of orthodontics. 1964;50:337-358.

Subtelny JD, Sakuda M. Open bite: diagnosis and treatment. Am. J. Orthod. 1964;50:337-358.

Subtelny JD, Sakuda, M. Open bite: diagnosis and treatment. Am. J. Orthod. 1964.

Takada K, Lowe AA, Freund VK. Canonical correlations between masticatory muscle orientation and dentoskeletal morphology in children. American journal of orthodontics. 1984;86:331-341.

Townsend G, Hughes T, Luciano M, Bockmann M, Brook A. Genetic and environmental influences on human dental variation: a critical evaluation of studies involving twins. Archives of Oral Biology. 2009;54:S45-S51.

Turner CH, Forwood MR, Otter MW. Mechanotransduction in bone: do bone cells act as sensors of fluid flow? The FASEB journal. 1994;8:875-878.

Tümen DS, Arslan SG. Çiğneme kas aktivitesi ve ölçüm yöntemleri. Dicle Tıp Dergisi. 2007;34:316-322.

Ueda HM, Ishizuka Y, Miyamoto K, Morimoto N, Tanne K. Relationship between masticatory muscle activity and vertical craniofacial morphology. The Angle Orthodontist. 1998;68:233-238.

Ueda HM, Miyamoto K, Saifuddin M, Ishizuka Y, Tanne K. Masticatory muscle activity in children and adults with different facial types. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. 2000;118:63-68.

Ulucan K. The future of pharmacogenomics: Going beyond single nucleotide polymorphisms. J Neurobehav Sci. 2014;1:20-20.

Ulucan K. Spor genetiği açısından türk sporcuların ACTN3 R577X polimorfizm literatür özeti. Clinical and Experimental Health Sciences. 2016;6:44-47.

Ulucan K, Nurdan Ç, Sercan C, Akbaş B, Uyumaz F, Yalçın S. Genç basketbolcularda anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE I/D) ve alfa-aktinin-3 (ACTN3 R577X) gen polimorfizmlerinin belirlenmesi için pilot bir çalışma. Spor Bilimleri Dergisi. 2015;26:44-50.

Uribe FA, Janakiraman N, Nanda R. Management of open-bite malocclusion. Esthetics and biomechanics in orthodontics, Elsevier.2015, 147-179.

Uribe FA, Nanda R. Efficient mechanics and appliances to correct vertical excess and open bite. Current therapy in orthodontics, Elsevier.2010, 171-185.

Ülgen M. Yüzün dik yön boyutlarının azalmış veya artmış olmasına rağmen ortodontik anomalilerin ortaya çıkmadığı vakalarda yüz iskeleti morfolojisi. AÜ Dis Hek Fak Dergisi. 1983;10:81-102.

Van Wieren-De Wijer D, Maitland-van der Zee A-H, de Boer A, Belitser S, Kroon A, De Leeuw P, ve ark. Determinants of DNA yield and purity collected with buccal cell samples. European journal of epidemiology. 2009;24:677-682.

Venter JC, Smith HO, Adams MD. The sequence of the human genome. Clinical Chemistry. 2015;61:1207-1208.

Vieira AR. Orthodontics and genetics. Dental Press Journal of Orthodontics. 2019;24:92-97.

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

Williams PL WR, Dyson M, et al. Gray's Anatomy. 37 ed. London: Churchill Livingstone; 1989, p:580-582.

Wong A, Woods MG, Stella D. Three-dimensional computed tomographic assessment of mandibular muscles in growing subjects with different vertical facial patterns. Australian orthodontic journal. 2016;32:2-17.

Worms FW, Meskin LH, Isaacson RJ. Open-bite. Am J Orthod. 1971;59:589-595.

Yang N, MacArthur DG, Gulbin JP, Hahn AG, Beggs AH, Easteal S, ve ark. ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance. The American Journal of human genetics. 2003;73:627-631.

Zebrick B, Teeramongkolgul T, Nicot R, Horton MJ, Raoul G, Ferri J, ve ark. ACTN3 R577X genotypes associate with Class II and deepbite malocclusions. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. 2014;146:603-611.

Zhang Q, Cao Y, Chen J, Shen J, Ke D, Wang X, ve ark. ACTN3 is associated with children's physical fitness in Han Chinese. Molecular Genetics and Genomics. 2019;294:47-56.

Zierath JR, Hawley JA. Skeletal muscle fiber type: influence on contractile and metabolic properties. PLoS biology. 2004;2:e348.

10. EKLER

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

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	**PROTOKOL KODU**	**09.2021.1204**
	PROJE ADI	ACTN3 rs1815739 polimorfizmi ile openbite vakaları arasındaki ilişkinin incelenmesi
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Dr. Öğr. Üyesi Elvan ÖNEM ÖZBİLEN

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

ÜYELER

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

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı	ELİF ASLIHAN	**Soyadı**	YAYLACI
Doğum Yeri		**Doğum Tarihi**	
Uyruğu		**Tel**	
E-mail			

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mezuniyet Yılı**
Lisans	CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ, DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ	2014
Uzmanlık	MARMARA ÜNİVERSİTESİ, DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ	2017

Görevi	**Kurum**	**Süre (Yıl-Yıl)**
1	Marmara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı	2018-HALEN
2		
3		

Yabancı Dilleri	**Okuduğunu Anlama***	**Konuşma***	**Yazma***
İNGİLİZCE	İyi	İyi	İyi