

<Z



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
ORTODONTİ ANABİLİM DALI

**MAKSİLLA VE MANDİBULA KAYNAKLI
İSKELETSEL SINIF III MALOKLÜZYONLARDA
GENETİK YATKINLIĞIN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DT. BEGÜM TUNASOYLU

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Yazgı AY

AYDIN-2018

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
ORTODONTİ ANABİLİM DALI

**MAKSİLLA VE MANDİBULA KAYNAKLI
İSKELETSEL SINIF III MALOKLÜZYONLARDA
GENETİK YATKINLIĞIN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DT. BEGÜM TUNASOYLU

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Yazgı AY

Bu araştırma Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından **DHF-15011** numaralı proje olarak desteklenmiştir.

AYDIN-2018

KABUL VE ONAY SAYFASI

Ortodonti Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından 'Diş Hekimliğinde Uzmanlık Tezi' olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 10/07/2018

Jüri Başkanı


Prof. Dr. Törün ÖZER

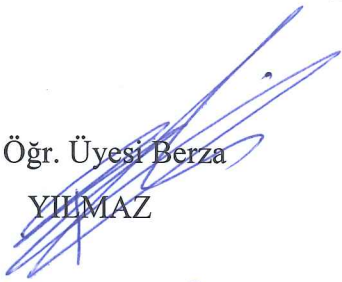
Adnan Menderes Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi

Üye


Doç. Dr. Alev YILMAZ

Adnan Menderes Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi


Üye


Dr. Öğr. Üyesi Berza
YILMAZ

Bezmialem Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi

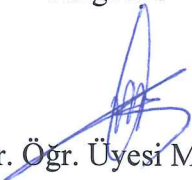
Tez Danışmanı

Üye


Dr. Öğr. Üyesi
Yazgı AY

Adnan Menderes Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi

Üye


Dr. Öğr. Üyesi Mine
GEÇGELEN CESUR

Adnan Menderes Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde büyük emeği olan, tezimin hazırlanmasında yardımını esirgemeyen hocam Dr. Öğr. Üyesi Yazgı AY'a,

Eğitimimizin her aşamasında bilgilerini paylaşan, hem hocalık hem de abilik yapan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Törün ÖZER'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve birikimlerini aktaran Doç. Dr. Alev YILMAZ ve Dr. Öğr. Üyesi Mine GEÇGELEN CESUR'a,

Uzmanlık tezime destek veren, laboratuvar imkanlarını kullanmama olanak sağlayan Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Halil ERDOĞDU'ya,

Tezimde büyük emeği olan, genetik analizleri çok büyük bir sabır ve titizlikle yapan Hüseyin PİŞKİN'e ve Miyase ERDOĞDU'ya

Tezim için hastalarımın büyük bir titizlik ve güler yüzle kan örneklerini alan Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi hemşirelerine,

Uzmanlık eğitimine birlikte başladığımız yol arkadaşım, sevgi ve yardımlarıyla her daim destekçim sevgili Uzm. Dt. Yonca SUNGUR'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca sevgilerini ve yardımlarını esirgemeyen, iyi ki varlar dediğim Pedodonti Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Bahar Melis AKYILDIZ'a, Uzm. Dt. Gülçin DOĞUSAL'a,

Uzmanlık eğitimim ve tezimin hazırlanması süresince her sıkıştığımda yardıma koşan, her nazımı çeken sevgili Arş. Gör. Fulden CANTAŞ'a

Anabilim Dalımızda görev yapmış ve yapmakta olan, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarım ve bölümümüz personellerine,

Hayatım boyunca sonsuz sevgileriyle her daim yanımda olan, teşekkürlerin yetersiz kalacağı annem Firdevs TUNASOYLU, babam Basri TUNASOYLU ve abim Fatih TUNASOYLU'ya,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
RESİMLER DİZİNİ	ix
EKLER DİZİNİ	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Sınıf III Maloklüzyonun Tanımı ve Sınıflaması	2
2.2. Sınıf III Maloklüzyonun Epidemiyolojisi	3
2.3. Etiyoloji	3
2.4. Morfoloji.....	6
2.5. Büyüme ve Gelişim	7
2.5.1. Kafa Kubbesinin ve Kranial Kaidenin Büyüme ve Gelişimi	8
2.5.2. Nazomaksiller Kompleksin Büyüme ve Gelişimi	8
2.5.3. Mandibulanın Gelişimi	9
2.6. İskeletsel Sınıf III Maloklüzyonun Tedavisi	11
2.7. Genetik, Mutasyon ve Polimorfizm	12
2.7.1. Mutasyon ve Çeşitleri.....	12
2.7.1.1. Genom Mutasyonları	13
2.7.1.2. Kromozom Mutasyonları.....	13
2.7.1.3. Gen mutasyonları.....	13
2.7.2. Polimorfizm ve Tanımı.....	14
2.7.3. Tek Nükleotid Polimorfizmleri (SNP: Single Nucleotide Polymorphism).....	15
2.7.4. Genetik Polimorfizm Tanısında Kullanılan Yöntemler.....	16
2.7.5. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR: Polymerase Chain Reaction)	16
2.7.6. DNA Dizi Analizleri.....	18
2.8. İskeletsel Sınıf III Maloklüzyonda COL2A1 ve Büyüme Hormonu Reseptör (GHR) Geni	20

2.8.1. COL2A1 Geni	20
2.8.2. Büyüme Hormonu Reseptörü Geni	21
2.9. COL2A1 ve GHR Genlerinin İskeletsel Sınıf III Üzerine Etkileri	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Hasta Seçim Kriterleri	27
3.2. Sefalometrik Değerlendirme	28
3.2.1. Lateral Sefalometrik Radyografların Analizinde Kullanılan Noktalar (Şekil 4).....	29
3.2.2. Lateral Sefalometrik Radyografların Analizinde Kullanılan Düzlemler (Şekil 5).....	30
3.2.3. Lateral Sefalometrik Radyografların Analizinde Kullanılan Açılar (Şekil 6).....	30
3.2.4. Lateral Sefalometrik Radyografların Analizinde Kullanılan Doğrusal Ölçümler (Şekil 7).....	30
3.3. Genetik Değerlendirme Protokolü.....	36
3.3.1. DNA İzolasyonu	36
3.3.2. PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)	39
3.3.3. Pyrosekans	41
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	42
4. BULGULAR	44
4.1. Lateral Sefalometrik Film Değerlendirme Bulguları.....	44
4.1.1. Maksillaya Ait Bulgular	44
4.1.2. Mandibulaya Ait Bulgular	45
4.1.3. Maksillomandibular Komplekse Ait Bulgular	46
4.1.4. Kafa Kaidesi Ölçümleri ve Alt Yüz Yüksekliğine Ait Bulgular	46
4.2. Çalışmaya Katılan Bireylerin Genotipleri	48
4.3. Sefalometrik Bulgular ile rs6182 Bölgesindeki Polimorfizmin İlişkisi	53
4.3.1. Mandibular prognati grubunun sefalometrik bulguları ile rs6182 polimorfizmi ilişkisi	53
4.4. Sefalometrik Bulgular ile rs6184 Bölgesindeki Polimorfizmin İlişkisi	53
4.4.1. Mandibular prognati grubunun sefalometrik bulguları ile rs6184 polimorfizmi ilişkisi	53
4.5. Sefalometrik Bulgular ile rs1793953 Bölgesindeki Polimorfizmin İlişkisi	54
4.5.1. Mandibular prognati grubunun sefalometrik bulguları ile rs1793953 polimorfizmi ilişkisi	54
4.5.2. Maksiller retrognati grubunun sefalometrik bulguları ile rs1793953 polimorfizmi ilişkisi	55

5. TARTIŞMA.....	57
5.1. Çalışmanın Amacının Tartışılması	57
5.2. Bireyler ve Yöntemin Tartışılması	58
5.3. Bulguların Tartışılması	60
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	70
ÖZET	71
SUMMARY	72
KAYNAKLAR.....	73
EKLER	81



TABLolar DİZİNİ

Tablo I: Araştırmaya katılan bireylerin özellikleri.....	28
Tablo II: Bireylerin ortalama sefalometrik değerleri	36
Tablo III: Hazırlanan Polimeraz Zincir Reaksiyonu.....	39
Tablo IV: Araştırmada kullanılan primer dizileri.....	39
Tablo V: PyroMark PCR Master Mix Optimize Döngü Protokolü.....	40
Tablo VI: Maksillaya ait ölçümler	44
Tablo VII: Mandibulaya ait ölçümler.....	45
Tablo VIII: Maksilomandibular komplekse ait ölçümler	46
Tablo IX: Kafa kaidesi ölçümleri ve alt yüz yüksekliğine ait ölçümler.....	47
Tablo X: Pearson korelasyon analizi bulguları.....	47
Tablo XI: Çalışmaya Katılan Bireylerin Genotipleri	49
Tablo XI (Devam): Çalışmaya Katılan Bireylerin Genotipleri.....	50
Tablo XII. rs6182, rs6184 ve rs1793953 lokuslarının alelleri ve genotiplerin istatistiksel analizi	52
Tablo XIII. Mandibular prognati grubunda rs6182 polimorfizminin sefalometrik değerlerle ilişkisi	53
Tablo XIV. Mandibular prognati grubunda rs6184 polimorfizminin sefalometrik değerlerle ilişkisi	54
Tablo XV. Mandibular prognati grubunda rs1793953 polimorfizminin sefalometrik değerlerle ilişkisi	55
Tablo XVI. Maksiller retrognati grubunda rs1793953 polimorfizminin sefalometrik değerlerle ilişkisi	56

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: PCR çoğalmasının basamakları (Andy Vierstraete,1999)	17
Şekil 2: Kromozom 12 üzerindeki COL2A1 geni.....	20
Şekil 3: Kromozom 5 üzerindeki GHR geni	22
Şekil 4: Lateral Sefalometrik Radyografların Analizinde Kullanılan Noktalar	32
Şekil 5: Lateral Sefalometrik Radyografların Analizinde Kullanılan Düzlemler	33
Şekil 6: Lateral Sefalometrik Radyografların Analizinde Kullanılan Açılar	34
Şekil 7: Lateral Sefalometrik Radyografların Analizinde Kullanılan Ölçümler.....	35
Şekil 8: DNA İzolasyonunun QIAamp Mini Kit Kullanarak Yapılışı ve Spin Kolon Çalışma Prosedürü (QiAmp Kullanma Kılavuzu).....	38
Şekil 9: Boy Uzunluğu ile Sefalometrik Ölçümlerin Korelasyon Bulguları.....	48

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

- DNA:** Deoksiribonükleik asit
RNA: Ribonükleik asit
dNTP: Deoksiribonükleotid trifosfat
ddNTP: Dideoksiribonükleozit trifosfat
SNP: Single nükleotid polimorfizm
STR: Kısa Tekrar Dizileri
Ppi: Pirofosfat
GHR: büyüme Hormonu Reseptörü
IGF-I: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü I
ATP: Adenozin trifosfat
PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RFLP: Restriksiyon Parça Uzunluklu Polimorfizm
EDTA: Etilen Diamin Tetraasetik Asit
G: Guanin
C: Sitozin
A: Adenin
T: Timin
mm: Milimetre
ng: Nanogram
(°): Derece
%: Yüzde oranı

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: QIAamp DNA Blood Mini Kit Qiagen GmbH, Hilden, Germany)	37
Resim 2: Sensquest LabCycler cihazı	40
Resim 3: Pyrosekans aşamaları a) Vakum çalışma alanı, b) Pyrosekans cihazı PyroMark Q24	41
Resim 4: Pyrosekans cihazının kartuşu ve enzim-substrat bölgeleri	42



EKLER DİZİNİ

Ek 1: Etik kurul onay formu	81
Ek 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	84



1.GİRİŞ ve AMAÇ

İskeletsel Sınıf III maloklüzyonlar ortodonti kliniğinde sıkça karşımıza çıkan, tedavisi karmaşık ve tedavi sonrasında relaps oranı yüksek olan dentofasiyal anomalilerdir. Tipik konkav profil, belirgin çene ucu, çapraz kapanış gibi özellikler hasta ve hasta yakınları tarafından kolaylıkla fark edilebilir. Hastalarda çiğneme, konuşma sorunları gibi fonksiyonel problemlere neden olabildiği gibi, estetik kaygılar nedeniyle psikolojik sorunlara da neden olabilir (1-3).

İskeletsel Sınıf III maloklüzyonlar morfolojik olarak; maksiller yetersizlik, mandibular prognatizm veya her ikisinin kombinasyonu şeklinde olabilir (2, 4). Literatürde İskeletsel Sınıf III maloklüzyonun oluşumunda maksilla ve mandibulanın rolleri farklı oranlarda tanımlanmıştır ve birçok çalışmada, maksiller retrüzyonun mandibular protrüzyon kadar sık görüldüğü rapor edilmiştir (4-7).

Sınıf III maloklüzyon multifaktöriyel etiyojolojiye sahiptir, genetik ise etiyojijide en önemli etkidir (8). Genetik faktörler hem mandibulanın aşırı, hem de maksillanın yetersiz gelişimine neden olabilir. Bu sebeple genetik faktörler iskeletsel Sınıf III maloklüzyonun tüm kombinasyonlarını etkilemektedir (2). Bugüne kadar birçok araştırma, Sınıf III maloklüzyonun temelini oluşturan genetik etmenlerin anlaşılabilmesi, bu genetik etmenlerin prognozu ve hastaların ortodontik tedaviye olan cevabını nasıl etkileyebileceğini belirlemeye odaklanmıştır (3, 9-11).

Bu çalışmada amaç; genel olarak iskeletsel Sınıf III maloklüzyon olarak tabir edilen maksiller retrognatizm veya mandibular prognatizme sahip olan hastalarda, iskeletsel Sınıf III maloklüzyonundan sorumlu tutulabilecek olan genlerin polimorfizminin araştırılmasıdır. İskeletsel Sınıf III maloklüzyonlar hem maksillanın yetersiz hem de mandibulanın aşırı gelişimiyle meydana gelebileceğinden sorumlu olabilecek genler, iki farklı durum için ayrı ayrı araştırılmaktadır.

Günümüzde iskeletsel Sınıf III maloklüzyonların tedavisi erken dönemde yapılan fonksiyonel tedavilerden, büyüme gelişimin tamamlanmasından sonra yapılan ortognatik cerrahiye değişen birçok kapsamlı tedaviyi içermektedir. Gelecekte moleküler genetik sayesinde aday genlerin belirlenmesi iskeletsel Sınıf III maloklüzyonun gelişme olasılığı yüksek olan bireylerin tanımlanmasını sağlayacaktır. Bu da büyüyen kraniofasiyal komplekse yönelik profilaktik tedavilere, erken klinik tanı ve müdahaleye izin verecektir (12).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sınıf III Maloklüzyonun Tanımı ve Sınıflaması

Dişsel Sınıf III maloklüzyonlar ilk defa 1899 yılında modern ortodontinin babası olarak anılan Edward H. Angle tarafından tanımlanmıştır. Angle'a göre Sınıf III maloklüzyon; yeri sabit olarak kabul edilen üst birinci molar dişlere göre; alt birinci molar dişlerin daha mezialde konumlanması olarak tanımlanmıştır (13).

Ardından sefalometrinin gelişimi ile birlikte Sınıf III maloklüzyonların iskeletsel sınıflandırması yapılmıştır. Tweed (14), “çenelerin boyutunun normal olduğu pseudo Sınıf III maloklüzyonlar” ve “fazla gelişmiş mandibula veya az gelişmiş maksillanın bulunduğu iskeletsel Sınıf III maloklüzyonlar” olmak üzere Sınıf III maloklüzyonları iki kategoriye ayırmıştır.

Sefalometrik incelemeler doğrultusunda, Sınıf III maloklüzyona sahip bireyler morfolojik olarak şöyle sınıflanabilir:

1. Prognati İnferior: Maksilla normal konumda iken, mandibulanın sagittal yönde ileride konumlanması nedeni ile oluşan gerçek mandibular prognatizm,
2. Retrognati superior: Mandibulanın konumu normal iken, maksillanın sagittal yönde geride olması nedeni ile oluşan maksiller retrognati ya da yanlış prognati inferior,
3. Retrognati superior ve prognati inferior kombinasyonu: Hem maksiller retrognatinin hem de mandibular prognatinin bir arada olması nedeni ile oluşan şiddetli Sınıf III maloklüzyonlar,
4. Maksilla ve mandibulanın konumlarının doğru olduğu, fakat üst keserlerin dikleştiği, alt keserlerin labiale eğimli olduğu pseudo veya dental Sınıf III maloklüzyon olarak adlandırılan durumlar.

Bu morfolojik ayrımlardan ilk üçü iskeletsel Sınıf III maloklüzyonlar olarak değerlendirilirler.

Dental Sınıf III maloklüzyonlar (pseudoprognatizm); alt ve üst çenenin yapısal olarak normal olduğu ancak çeşitli nedenlere (prematür kontak, taklitçilik, tonsilla hipertrofisi, uygun olmayan diş konumları vb.) bağlı olarak kapanış anında, mandibulanın maksillaya göre daha önde konumlanması olarak tarif edilebilir. Etiyolojik faktörlerin sürekliliği halinde zamanla kondil adaptasyonu sebebiyle durum morfolojik bir hal alabilir (2, 3, 15, 16).

2.2. Sınıf III Maloklüzyonun Epidemiyolojisi

Sınıf III maloklüzyonun prevalansı etnik köken ve coğrafik faktörlere göre farklılık göstermektedir (17, 18).

Birçok araştırmacı Sınıf III maloklüzyonda etnik farklılıkları vurgulamıştır. Yapılan araştırmalara göre Sınıf III maloklüzyonun görülme sıklığı beyaz ırkta yaklaşık %1-5 (17) oranında iken Latin popülasyonunda %5 (18), Mısırlılarda %10,58 (19), Suriyelilerde %10-14 (20), Kafkaslarda ise %0,48-4,17 (9) oranında olduğu bildirilmiştir. Asyalı toplumlarda yüksek oranda maksiller yetersizlik görülmesine bağlı olarak Sınıf III maloklüzyona sıkça rastlanmaktadır. Japonlarda ve Çinlilerde oranlar %14'e kadar yükselirken Amerika Birleşik Devletleri ve Kuzey Avrupa'da ise %1-2 civarına düşmektedir (21, 22).

Gelgör ve ark. (23), Orta Anadolu bölgesinde, yaşları 12-17 arasında değişen 2329 bireyde (1125 erkek ve 1204 kız) yaptıkları çalışmada; bireylerin % 34,9'unun Sınıf I, %40'ının Sınıf II divizyon 1, %4,7'sinin Sınıf II divizyon 2, %10,3'ünün ise Sınıf III maloklüzyona sahip olduğunu belirlemişlerdir. Ülgen ve Yolalan (24) ise Türklerde iskeletsel Sınıf III anomali görülme sıklığını %6-8 olarak bildirmişlerdir.

2.3. Etiyoloji

İskeletsel Sınıf III maloklüzyonun etiyojisi hala tam olarak belirlenememekle birlikte, muhtemelen çeşitli genetik, epigenetik ve çevresel faktörler söz konusudur. Bununla birlikte, hem ikizlerde hem de ailelerde yapılan çalışmalar üzerine birçok rapor, genetik etkilerin önemini ortaya koymaktadır (3).

Sınıf III maloklüzyonun muhtemel etiyojileri arasında genetik en büyük role sahip olmaktadır (25). Çevresel faktörler olsa da aile bireyleri gözlemlendiğinde kalıtımın etiyojide esas rolü üstlendiği hipotezi desteklenmektedir. Genetiğin Sınıf III maloklüzyondaki rolünün anlaşılmasının ilk örneği Habsburg Hanedanlığı'nda 1377-1700 yılları arasında yaşamış, dokuz nesil içinde kayıtlarına ulaşılabilen 40 bireyin 33'ünde mandibular prognatinin görülmesi olmuştur. Hanedanlıkta akraba evliliklerinin de etkisiyle görülen iskeletsel Sınıf III maloklüzyon dönemin tablolarına, sikkelerine yansımış ve prognatik mandibula 'Habsburg çenesi' olarak anılmıştır (26).

Suzuki (27), 243 aileden 1362 birey üzerinde yaptığı çalışmada mandibular prognati görülen aile bireylerinin %34,3'ünde aynı anomaliye rastlamış, normal oklüzyona

sahip bireylerin ailesindeki diğer bireylerde görülme oranının %7,5 olduğunu belirtmiştir. Bulgulara göre hem anne hem de babada prognati bulunan çocukların %40'ında da prognati görülmüştür. Suzuki, Sınıf III anomalinin karışık bir kalıtım mekanizmasına sahip olduğundan da bahsetmiştir.

Nakasima ve ark. (10), 400 bireyin sefalometrik filmleri üzerinde kraniofasial yapıların Sınıf II ve Sınıf III maloklüzyonlarda görülen kalıtsal özelliklerini araştırmış, sonuçta Sınıf III maloklüzyona sahip bireylerin ebeveynlerinin mezial kapanışa ve konkav profile sahip olduklarını belirtmişlerdir. Bu da Sınıf III anomalilerde kalıtımın etkili olduğu hipotezini desteklemektedir.

Watanabe ve ark. (28), ciddi derecede mandibular prognatizme sahip 105 yetişkin Japon hastanın üç nesil aile hikayelerini incelemiştir. Analiz, bireylerin % 68,6'sının aynı maloklüzyona sahip en az bir akrabası bulunduğunu ortaya koymuştur. Etkilenen oran, birinci derece yakınlarda (kardeşler %25, ebeveynler %12,4) ve ikinci derece akrabalarında % 7,6 (büyükbaba %7,4 ve teyze/amca %7,7) olarak hesaplanmıştır.

Litton ve ark. (17), Sınıf III maloklüzyonun ilk kez ailenin bir ferdinde görüldüğü 51 aileyi incelemiş ve kardeşlerin yaklaşık %13'ünde de aynı anomaliye rastlamışlardır. Sonuç olarak Sınıf III maloklüzyonun basit bir otozomal baskın veya çekinik bir geçiş göstermediğini, Sınıf III anomalinin ortaya çıkış mekanizmasının karmaşık olduğunu ve poligenik bir geçiş gösterdiğini bildirmişlerdir. Poligenik kalıtıma göre; bir özellik yeni nesillere iki veya daha fazla gen tarafından ve/veya farklı diğer genlerin, bazen çevresel faktörlerin de etkilemesi sonucu geçmektedir. Poligenik kalıtım tek bir genin kontrol ettiği ve Mendel'in açıkladığı (bir özelliğin tek bir gen tarafından kontrol edildiği sistem) şekilde oluşmamaktadır. Yani poligenik veya multifaktöriyel kalıtım, fenotipik özelliklerin kalıtımına işaret eder ve bu fenotipik özellik iki veya daha fazla duyarlılık genine ve çevredeki etkileşime atfedilebilir (9, 17).

İkizler üzerinde yapılan bir çalışmada elde edilen diğer kanıtlara göre, monozigot ikizlerde mandibular prognatizmin uyumluluk oranı dizigotik ikizlerden altı kat daha fazladır (29).

Chung ve Niswander (30), Sınıf III maloklüzyonun bir bireyde görülmesinin ardından kardeşlerinde de görülme ihtimalinin normal popülasyonda görülme ihtimalinden dört kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.

Genetik önemli bir etiyolojik faktör olmakla beraber, elbette ki tek faktör değildir. İskeletsel Sınıf III maloklüzyonun gelişiminde hormonal, patolojik, lokal epigenetik ve çevresel faktörler etiyolojik sebep olabilir.

Akromegali, büyüme gelişim tamamlandıktan sonra hipofiz bezinin hipersekresyonu sonucu meydana gelen bir hastalıktır. Genellikle hipofiz bezinde bulunan iyi huylu tümörler akromegali oluşumunda etiyolojik faktördür. Fazla salgılanan büyüme hormonunun etkisiyle periosteal büyüme uyarıldığından kondil kıkırdağı, suturlar ve çeşitli bağ dokuları tekrar büyümeye başlarlar. Bu durumda hem maksilla hem mandibula büyür, ancak kıkırdak büyümesi sutural büyümeden daha fazla olduğu için mandibular prognati meydana gelir (15).

Akondroplazi, Crouzon veya Apert sendromu gibi orta yüz anomalisine sebep olan sendromlar da maksiller gelişimi etkileyerek iskeletsel Sınıf III etiyolojisinde yer alan patolojilerdir (25).

Dil konumu iskeletsel Sınıf III maloklüzyon oluşumunda lokal epigenetik bir faktördür. Şiddetli mandibular prognatizm vakalarında daha infantil dönemde ortaya çıkar ve üst süt keserlerin linguale, alt süt keserlerin daha labiale sürmesiyle normal overjet oluşamaz ve dil daha önde ve aşağıda konumlanır. Birey fonksiyon ve morfolojik ilişkiyi sağlayabilmek için alt çenesini daha önde konumlandırarak Sınıf III maloklüzyonun gelişmesine neden olur. Epigenetik faktörlerden bir diğeri istenmeyen okluzal kuvvetlerdir. Primer kontaklar veya erken diş kaybına bağlı olarak birey tam okluzal kapanış sağlamak amacıyla, alt çenesini öne doğru kaydırır ve ön çapraz kapanış meydana gelir. Öncelikle fonksiyonel olarak başlayan problem, etkenin uzun süre ortadan kaldırılmaması sonucu iskeletsel gerçek Sınıf III maloklüzyona dönüşmektedir (16).

Çevresel faktörler de Sınıf III maloklüzyonun oluşmasında rol oynayabilir;

- Taklitçilik
- Travma
- Anormal postür bozuklukları
- Hipertrofik tonsillalar, septum deviasyonu, burun tıkanıklığı gibi solunum problemleri nedeniyle dilin aşağıda ve mandibulanın önde konumlanması
- Daimi keser dişlerdeki sürme düzensizlikleri
- Dudak-damak yarıkları gibi konjenital anatomik defektler
- Yumuşak dokular, aşırı aktif üst dudak

- Alışkanlığa bağlı alt çenenin önde konumlandırılması etiyolojik çevresel faktörlerdir (15, 17).

2.4. Morfoloji

İskeletsel Sınıf III maloklüzyon morfolojik olarak; maksiller retrüzyon, mandibular protrüzyon veya her iki durumun kombinasyonu şeklinde iskeletsel özellikler gösterebilmektedirler (2). İskeletsel Sınıf III maloklüzyona komponentleri birçok çalışmada farklı oranlarda belirlenmiştir;

Sanborn (31), 42 Sınıf III maloklüzyona sahip erişkin hastalar üzerinde yapmış olduğu çalışmada; hastaların %45'sinde gerçek mandibular prognati, %33'ünde maksiller retrognati, %9'ünde ise hem maksiller retrognati hem de mandibular prognati kombinasyonu olduğunu bildirmiştir.

Guyer ve ark. (4) , değişik yaş gruplarındaki toplam 144 Sınıf III anomalisi olan hastaların alt ve üst çenelerinin ön arka yöndeki ilişkilerini incelemişlerdir. Yaşları 11-13 arasında değişen 31 Sınıf III anomaliye sahip hastaların %22,2'sinde maksiller retrognati ve mandibular prognati, %25,82'sinde sadece maksiller retrognati, %18,7'sinde ise sadece mandibular prognati olduğunu tespit etmişlerdir.

Ellis ve McNamara (5), 302 Sınıf III maloklüzyona sahip erişkin hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada %30 oranında mandibular prognati ve maksiller retrognati olgusuna rastlamışlardır. Bireylerde maksiller retrognati görülme oranını %19,5, mandibular prognati oranını ise %19,2 olarak tespit etmişlerdir. İskeletsel Sınıf III maloklüzyonların %30,1 mandibular prognatizmle beraber maksiller retrognati bulunmuştur.

Williams ve Andersen (6), ortalama yaşları 11 olan Sınıf III maloklüzyonlu 24 bireyin %37'sinde maksiller retrognati, %29'unda mandibular prognati olduğunu belirtmişlerdir.

Jacobson ve ark. (32), Sınıf III maloklüzyonda erişkin ve çocuk bireylerdeki farklılıkları inceledikleri çalışmalarında, 66 yetişkin bireyin %49'unda, 83 çocuk hastanın %13,3'ünde mandibular prognatiye; yetişkin bireylerin %26'sında, çocuk bireylerin ise %8,4'ünde maksiller retrognatiye rastlamışlardır.

Sınıf III maloklüzyona sahip olan 11-18 yaş aralığında 107 bireyin incelendiği bir çalışmada, bireylerin %43'ünde mandibular protrüzyon, %19,6'sında maksiller retrüzyon, %4,7'sinde hem mandibular protrüzyon hem maksiller retrüzyon olduğu belirtilmiştir (33).

Çalışmalarda bildirilen oranlar farklı olsa da görülüyor ki iskeletsel Sınıf III mandibular prognatizm gibi maksiller retrognatiye de sıkça bağlıdır. Maksiller retrognatinin bulunduğu bireylerde SNA açısı maksiller retrüzyonun belirtisi olarak azalmışken, mandibular prognatiye sahip bireylerde ise SNB açısı mandibular prognatiye bağlı olarak artmıştır. ANB açısının negatif değerlerde olduğu, alt yüz yüksekliğinin ise normal bireylere göre artmış olduğu bildirilmiştir. İskeletsel Sınıf III maloklüzyona sahip bireylerde gonial açı daha geniş, posterior kraniyal kaidenin normalden daha uzun, glenoid fossanın ise daha anteriorda konumlandığı bildirilmiştir. Ayrıca dental kompanzasyon amacıyla maksiller keserler protrüziv, mandibular keserler ise retrüzivdir (4, 7, 32, 34).

İskeletsel Sınıf III maloklüzyona sahip hastalarda yüz morfolojisine bakıldığında; konkav bir profil, belirgin çene ucu, retrüziv nazomaksiller bölge, protrüziv bir alt dudağın mevcut olduğu görülmektedir. Maksiller yetersizliğe bağlı Sınıf III olgularda orta yüz bölgesinde çöküklük dikkat çeker, üst dudak kısa ve geridedir. Paranasal bölge, yanak çizgisi ve nazolabial katlantılar düzdür. Mandibular prognatizme bağlı olgularda ise, alt dudak daha devrik ve ileride konumlanmıştır. Birçok hasta anterior çapraz kapanış veya anterior/lateral okluzal açık kapanış sebebiyle dudaklarını kapatamaz veya hatalı kapatır, oral kapanışı tam olarak sağlayamaz (3).

2.5. Büyüme ve Gelişim

Büyüme, hücre sayısı ve hücre büyüklüğünün artması sonucu vücut hacminin ve kütesinin artmasıdır. Gelişim ise hücre ve dokuların yapı ve bileşimindeki diferansiyasyonlar sonucu biyolojik işlev kazanması olarak tanımlanabilir (15). Doğru büyüme tahmini, doğru tedavi planını yapabilmek için gereklidir. Büyüme ve gelişimin normal özelliklerinin bilinmesi anomalilerin teşhis edilebilmesi için ilk basamaktır.

Kraniofasiyal komplekste büyüme ve gelişim; gelişim özellikleri farklılıklar içerdiğinden dolayı dört ayrı kısımda incelenebilir:

- Kafa kubbesinin gelişimi
- Beynin kemiksel tabanını oluşturan ve kraniumla yüzü ayıran hat olan kranial kaide
- Burun, maksilla ve küçük kemiklerden oluşan nazomaksiller kompleks
- Mandibula

2.5.1. Kafa Kubbesinin ve Kranial Kaidenin Büyüme ve Gelişimi

Kranial kubbeyi frontal, parietal, oksipital, temporal ve sfenoid kemikler oluşturur. Kranial kubbede hızla gelişen beyine adapte olabilmek için koronal, sagittal, pariyetal, temporal ve oksipital suturlarda periosteal aktivite ile büyüme meydana gelir. Kranial kavite; iki yaşında erişkin boyutunun %87'sine, beş yaşında %90'ına, 15 yaşında ise %98'ine ulaşır (35).

Oksipital, temporal ve sfenoid kemikler hem intramembranöz hem endokondral kemikleşirler. Kranial kaideyi oluşturan etmoid, sfenoid ve oksipital kemikler arasında sinkondrozis denilen kıkırdak yapıdaki eklemler bulunmaktadır. Sinkondrozisler endokondral olarak büyüyerek hızla gelişen beyine uyum sağlarlar (35).

Kafa kaidesinin gelişimi, üst çene kompleksi ve alt çenenin gelişimini, dolayısıyla okluzyonu da yakından etkilemektedir.

2.5.2. Nazomaksiller Kompleksin Büyüme ve Gelişimi

Kıkırdak yapıdaki nazal septumun, vomerin ve etmoid kemiğin perpendiküler parçasının gelişimi nazomaksiller kompleksi öne ve aşağı taşır. Nazomaksiller sistemin bir parçası olan maksilla; hem büyüme hem de anteroposterior ve lateral yönde deplasmanına izin veren bir sutur sistemi olan sirkümmaksiller suturlarla çevrilidir. Sirkümmaksiller sütur sistemi zigomatikomaksiller, frontozigomatik, sfenopalatin ve palatomaksiller suturları içerir (35).

Diğer yüz yapıları gibi maksilla da gibi aşağı ve öne doğru büyümektedir. Üst çenedeki en yoğun postnatal büyüme, tuber maxillada sagittal yönde olmaktadır. Bu apozisyonel büyüme üst çenenin öne doğru yer değiştirmesinde önemli rol oynar. Burun ve sinüs kavitelerindeki rezorbsiyonel boyut artışı ve alveolar kemikteki büyümeye, damak bölgesindeki periosteal kemik apozisyonunun eklenmesiyle aşağı doğru büyüme gerçekleşir (15).

Maksillanın postnatal büyüme ve gelişimi iki mekanizma ile meydana gelir: “yer değiştirme = rotasyon + translasyon” ve “yeniden şekillenme, apozisyon, rezorpsiyon”. Maksilla, oral kavite tabanının büyük bir kısmını, nazal kavite tabanını ve lateral duvarını ve orbita tabanını oluşturmaktadır. Fonksiyonu; orbital, nazal, oral, farengeal kaviteler arasındaki sert doku sınırını oluşturmak ve çiğneme kuvvetlerini kraniuma dağıtmaktır. Fonksiyonel matriks teoremine göre, üst çene kendisini oluşturan orbital, nazal, palatal, zigomatik ve

alveoler bölümlerin fonksiyonel matrikslerinin işlevlerine cevaben büyür, gelişir ve konumunu değiştirir (25, 36).

Maksillanın gelişimi postnatal dönemde tamamen intramembranöz kemikleşme ile olur. Kemikleşme bölgeleri ise maksillanın kafa ve kranial kaide ile yaptığı suturlar ve yüzey bölgesidir (15, 25). Üst çenenin yüzeylerindeki periostal kemik apozisyonu ile büyümesinin en fazla olduğu yerler; tuber maxillaris ve alveoler kemiktir. Ayrıca damak kubbesindeki kemik apozisyonları, burun tabanının aşağı doğru yer değiştirerek, burun boşluğunun genişlemesini sağlamaktadır (15).

2.5.3. Mandibulanın Gelişimi

Mandibula, kafa kemiklerine maksilladaki gibi sutural bağlantılarla değil, çiğneme kasları ve temporomandibular eklem ile bağlıdır. Alt çene kemiği doğumda tek bir kemik gibi görünür ama sağ ve sol iki parça halindedir ve parçalar ortada simfiz bölgesinde bir tür bağ dokusu ile birbirine bağlanmıştır. Bu bağ dokusu bebek 6-8 aylık olduğunda kalsifiye olarak ortadan kalkar. Alt çene doğumda üst çeneden daha küçük olup ramus kısa, kondil gelişmemiş ve alveol kemiği henüz oluşmamıştır (15, 36).

Alt çenenin büyüme ve gelişiminde orta kranial fossa, farengeal boşluk ve maksillanın etkisi önemlidir. Orta kranial fossanın yatay ve dikey boyut artışları; farengeal boşluk aracılığıyla mandibuler ramus ve kondilin, maksiller yatay yön büyüme aracılığıyla da mandibuler korpusun büyümesini stimüle eder. Büyüme ve gelişim sürecinde alt çene bir bütün olarak aşağı ve öne doğru hareket eder (35, 36).

Alt çene iki tür kemik yapımıyla büyümektedir:

1. Kondil kırırdağı büyümesiyle olan endokondral kemikleşme
2. Periosteal yüzeylerdeki intramembranöz kemikleşme

Alt çenenin bazal kısmı daha çok kondillerdeki endokondral kemik yapımıyla, diğer kısımları ise direk yüzey apozisyonu ve yeniden şekillenmesiyle büyür (15, 25).

Kondil, hem mandibula hem yüz gelişimi için önemli bir büyüme bölgesidir ve temporomandibular eklem de bir parçasıdır. Kondil başında bulunan kondil kırırdağı, belirgin biyolojik özelliklere sahip olan ve mandibular kemiğin büyümesine önemli etkileri olan sekonder kırırdağ olarak kategorize edilmiştir. Kondil kırırdağı dışında alt çenenin bütün yüzeyi periost ile örtülüdür. Kondil kırırdağının en üst tabakası da periosta benzetilebilecek doğurgan bir bağ dokusundan oluşmuştur. Kondil kartilajında hiperplazi,

hipertrofi ve endokondral kemikleşme meydana gelebilir ve büyüme boyunca dental ve iskeletsel adaptasyonu sağlayabilmek için çok yönlü büyüme kapasitesi gösterebilir. Ayrıca uzun kemiklerin büyüme plaklarında proliferasyon safhası boyunca sadece tip 2 kollajen sentezlenmesine rağmen, kondilde kondrositler tarafından tip 1 ve tip 2 kollajenler sentezlenebilir. Kondil kırırdağı ayrıca çiğneme sırasında oluşan basınçları karşılama görevini de üstlenmiştir (15, 25, 36-38).

Mekanik yükleme veya fonksiyonel uyarılar, kondil kırırdağının cevabını dolayısıyla mandibulanın büyümesini etkileyebilir. Kiliaridis ve ark. (39) ratlar üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada bir grup ratı yumuşak, diğer grup ratı ise sert diyetle beslemiş ve sonuçta düşük çiğneme işlevinin kondil büyümesinin azalmasına ve kırırdağın kalınlığının değişmesine neden olduğunu göstermişlerdir. Maymunlarda Sınıf III maloklüzyonun deneysel olarak oluşturulması, artmış kondiler gelişim ile ilişkilendirilmiştir (40). McNamara ve Carlson (41), mandibular kondilin kırırdağının biyofiziksel çevresel değişikliklere tepki verdiğini ve Sınıf III fenotipine zemin hazırlayan genlerin kalıtımı ile bu biyomekanik koşullar altında Sınıf III maloklüzyonun şiddetlenebileceğini ileri sürmüştür.

Kondilin büyüme yönü, aynı bireyin değişik yaşlarında farklılıklar göstermektedir. Doğumdan sonraki ilk yıllarda kondil hem arkaya hem de yukarı doğru büyümektedir. Çünkü arkaya doğru büyüyerek ramusun da arkaya doğru büyümesini sağlamak ve molarlara sürmek için yer hazırlamaktadır. Aynı zamanda yukarıya doğru büyümektedir, çünkü dişlerin sürmesi için alveol kemiğinin vertikal yönde büyümesi gerekmektedir. Daha ileri yaşlarda ise kondil daha çok yukarıya doğru büyür. Kondillerdeki bu büyüme alt çenede dişlerin sürmesi sonucunda ortaya çıkan dikey yöndeki yer değiştirmeyi kompanze eder ve diş sürme yönüne uyum sağlar. Ramus bölgesinde ise ramus ön kenarında rezorpsiyon ve arka kenarında apozisyonla ön-arka yönde büyüme sağlanır, ramus arkaya doğru yön değiştirir ve molar dişlere yer sağlanır. Gonial bölge yukarı ve geriye doğru büyür. Geriye doğru büyüme miktarı, yukarı yönlü büyümeye oranla yaklaşık iki kat fazladır. Korpus bölgesi, ramusun ve maksilla alveolünün etkisiyle öne doğru büyür. Korpus alt kenarında ise apozisyon ve rezorpsiyon meydana gelmektedir (13, 33).

Kraniyofasiyal seviyeler ve insan kafatasının morfolojik olgunlaşmasının incelendiği 14 kız ve erkek birey üzerinde yapılan bir çalışmada, orta kranial kaidenin 7-8, nörokraniumun 9-10, lateral kraniyal taban ve kraniyal fossanın 11- 12, yüzün ve mandibular yapıların ise 15-16 yaşlarında maturasyonlarının tamamlandığını bildirilmiştir (42).

2.6. İskeletsel Sınıf III Maloklüzyonun Tedavisi

Sınıf III maloklüzyonlarda tedavi; hastanın şikayetine, yaşına, büyüme durumuna, etiyojolojiye, maloklüzyonun hangi çeneden kaynaklandığına, hastanın iskeletsel ve dental özelliklerine göre birçok tedaviyi içerebilir.

Sınıf III maloklüzyonda tedavi zamanlaması ortodontistlerin çokça fikir ayrılıkları yaşadığı bir konudur. Birçok araştırmacı Sınıf III maloklüzyonda erken dönemde önleyici ve ortopedik tedavilerin doğru bir yaklaşım olduğunu savunmuş, ileri yaşlarda yapılan tedavilerin daha az efektif olacağını bildirmişlerdir (25, 43-45). Bunlarla birlikte, Sınıf III maloklüzyonlu bireylerin erken veya geç dönemde tedavi edilmesiyle sonuçlanan tedavi etkileri arasında bir değişiklik olmadığını savunan araştırmacılar da vardır (46-48).

Erken dönemde yapılan ortopedik tedavi ile iskeletsel uyumsuzluğun azaltılması, maksillanın mümkün olduğu kadar ilerletilmesi, okluzal ilişkilerin düzeltilmesi, daha sağlıklı bir psikososyal gelişim için estetiğin iyileştirilmesi, profilin düzeltilmesi ve faz II ya da cerrahi tedavinin kolaylaştırılması amaçlanmaktadır (43).

İskeletsel Sınıf III maloklüzyona sahip, büyüme ve gelişimi devam eden bireyler için ağız dışı ve ağız içi tedavi yöntemleri mevcuttur. Hafif ve orta derecede mandibular prognatiye sahip bireylerde mandibulanın ileri yönde fazla büyümesine engel olmak amacıyla çenelik kullanılabilir. Birçok araştırmacı erken dönemde çenelik tedavisinin iskeletsel değişimler sağlanabildiğini, prognatik iskeletsel profilin değiştirilebildiğini bildirirse de bu değişimlerin kalıcı olmadığını savunulmaktadır (49, 50).

Maksiller yetersizliğe bağlı Sınıf III anomalilerin tedavisinde kullanılan en etkili yöntemlerden biri yüz maskesidir. Maksiller retrüzyon ile karakterize iskeletsel Sınıf III maloklüzyona sahip bireylere erken dönemde uygulanan yüz maskesi tedavileri ile maksillanın sagittal yön gelişiminin sağlanmasında etkilidir, ayrıca üst hava yollarına da olumlu katkıları olmaktadır (51).

Sınıf III maloklüzyonda fonksiyonel tedavide kullanılan ağız içi aparey Frankel tarafından geliştirilen, çeneler üzerine ortopedik ve perioral kaslar üzerinde miyofonksiyonel etki sağlayan Frankel III apareyidir. Apareyin fonksiyonel muayenede mandibulanın daha geride konumlanabildiği, maksillada yetersizlik bulunan, büyüme ve gelişim dönemindeki Sınıf III maloklüzyona sahip bireylerde endike olduğu bildirilmiştir. Bu aparey maksiller kompleks üzerinde etkili olan kuvvetlerin etkisini azaltmayı amaçlamaktadır (52).

Büyüme ve gelişimini tamamlamış olan bireylerde, hafif iskeletsel Sınıf III anomaliye sahip hastalarda, sadece dişsel ilişkilerin düzeltildiği kamuflej tedavisi uygulanabilir. Ancak şiddetli vakalarda, orantısız sagittal ve vertikal büyüme gösteren, maksiller retrognati ve mandibular prognatiye diverjan büyüme paterninin de eşlik ettiği vakalarda ortodontik tedaviyle ortognatik cerrahinin kombinasyonu endikedir (25, 35).

2.7. Genetik, Mutasyon ve Polimorfizm

Genetik çeşitlilik, nükleik asitler tarafından bilginin saklanması, çoğaltılması ve aktarımı ile sağlanmaktadır. Nükleik asitler ikiye ayrılır; DNA (deoksiribonükleik asit) ve RNA (ribonükleik asit). DNA çift zincirli bir yapı olup adenin, timin, guanin, sitozin nükleotid bazlarının farklı düzenlerde sıralanmayla oluşmaktadır. Yapısında bulunan şeker beş karbonlu deoksiriboz'dur. Bu nedenle DNA'ya Deoksiribo nükleik asit denilmektedir. DNA, canlı organizmaların ve bazı virüslerin genetik bilgisini gen adı verilen diziler halinde barındırır. Gen içeriğine göre canlının fenotipi, büyümesi, gelişmesi ve üremesi için gerekli olan proteinler kodlanır. Canlı hakkındaki tüm biyolojik bilgiyi içeren bu yapıya aynı zamanda genom da denir. Hücre bölünmesi sırasında genomun yeni hücrelere aynen aktarılması gereklidir (53).

2.7.1. Mutasyon ve Çeşitleri

Mutasyon, DNA'nın nükleotid dizilerindeki veya düzenlenmesindeki değişiklikler olarak tanımlanır. Mutasyonlar, spontan olarak oluşabildiği gibi herhangi bir etkene bağlı olarak da meydana gelebilir. Dış etkene bağlı oluşan mutasyonlara uyarılmış mutasyon, mutasyona neden olan ajanlara ise mutajen denir. Ultraviyole ışınlar, radyasyon, virüsler, ilaçlar mutajenlere örnek gösterilebilir. Çünkü bu ajanlar, mutasyonların sıklığını büyük derecede arttırmaktadır. Hücrede kromozom sayılarını etkileyen mutasyonlar (genom mutasyonları), tek tek kromozomların yapılarını değiştiren mutasyonlar (kromozom mutasyonları), ve her bir genin değişimine neden olan mutasyonlar (gen mutasyonları) olmak üzere üç sınıfa ayrılırlar. Genetik bilgi içeriğindeki küçük bir değişiklik bile fenotipte çeşitliliğe sebep olabilir (54, 55).

2.7.1.1. Genom Mutasyonları

Genom mutasyonları, tüm kromozom sayılarının değişimidir. Genom mutasyonları mayoz bölünme sırasında, birinci veya ikinci mayoz bölünmede, kromozomlarda ayrılma hatası (nondisjunction) oluşması sonucunda ortaya çıkan ve insanlarda en sık rastlanan mutasyonlardır. Kromozom ayrılma hatası sonucu, sonraki nesile fazla veya eksik sayıda kromozom aktararak kromozom sayısında değişikliğe (anöploidiler) yol açar. Genom mutasyonlarının en sık bilinen örneği, Down sendromudur. Germ hücrelerinin mayoz bölünmesi sırasında 21. kromozomların ayrılmasını ve birlikte oluşan yeni hücreye gitmeleri nedeniyle trizomi 21 ortaya çıkar. Hatalı ayrılma, her 25-50 mayotik hücre bölünmesinde meydana gelir. Bu değer en düşük olandır çünkü buna benzer birçok olayın gelişimsel sonuçları çok ağır olabilmekte ve oluşan anöploid fetus, kaybedilmektedir. Genom mutasyonları, kanser hücrelerinde de çok sık görülür (55).

2.7.1.2. Kromozom Mutasyonları

Kromozom mutasyonları, kromozomların sadece bir kısmını içeren ve kromozomun yapısının değişmesine neden olan duplikasyonlar, delesyonlar, inversiyonlar ve translokasyonlardır. Kromozom bölünme mutasyonları, ya kendiliğinden ya da mayoz sırasında translokasyona uğrayan kromozomların anormal ayrımı nedeniyle de olabilmektedir. Kromozom mutasyonlarının genom mutasyonlarından çok daha az olduğu tahmin edilmektedir. Her 1700 hücre bölünmesinde yaklaşık olarak bir kez oluşurlar. Her ne kadar genom ve kromozom mutasyonlarının sıklığı yüksek olsa da bu mutasyonlar kuşaktan kuşağa nadir olarak süreklilik gösterir çünkü genellikle yaşam ve üreme ile uyumsuzluk göstermektedirler (55).

2.7.1.3. Gen mutasyonları

Gen mutasyonları DNA dizi değişiklikleridir. Kromozomların sayısında veya yapısında herhangi bir değişiklik olmadan, nükleer veya mitokondriyal genomda tek bir nükleotidi veya binlerce baz çiftini etkileyebilen bu değişiklikler mikroskopla görülemeyecek kadar küçük değişikliklerdir, ancak DNA analizi yöntemleri ile görülebilirler. DNA replikasyonu sırasında tamir mekanizmalarının, oluşan bir hatayı tamir edememeleri sebebi ile oluşur.

DNA'daki tek bir baz değişikliği sonucu 'nokta mutasyonları' meydana gelir. Bir purin bazı, purin ile veya pirimidin bazı pirimidin ile değişiyor ise 'transisyon', bir purin ile pirimidin yer değiştirir ise 'transversiyon' dan söz edilir. Bir DNA dizisindeki tek bir nükleotid değişimi (nokta mutasyonları) bir genin protein kodlayan amino asidini farklı bir amino aside dönüştürüyorsa, mutasyon missense (yanlış anlamlı) mutasyon olarak tanımlanır. Normalde mRNA translasyonu bir sonlanma kodonuna geldiğinde durur. Nokta mutasyonu sonucunda 'Dur' kodonu oluştuysa ve translasyon tamamlanamadan sonlanmışsa bu durum 'nonsense' (anlamsız) mutasyon denir (55).

2.7.2. Polimorfizm ve Tanımı

Dünyadaki birçok bireyin kromozomlarında aynı yerde bulunan DNA dizileri birbirine benzerlik gösterir. Popülasyonda iki farklı birey arasında DNA'nın yaklaşık 1000 baz çifti uzunluğundaki herhangi bir kısmı ortalama sadece bir baz çifti değişimi içerir. Bir genin belli bir lokusta yer alan alternatif kopyalarının her birine alel adı verilir. Aleller, yaygın olduğu zaman genel popülasyonda kromozomlarda %1'den daha fazla bulunur; buna 'genetik polimorfizm' denir. Yani genetik polimorfizm, bir popülasyonda, farklı alellere bağlı olarak, genetik olarak belirlenmiş iki ya da daha çok alternatif fenotipin görülmesidir. Polimorfizmler, mutasyonlardan popülasyonda daha yüksek sıklıkta varyant aleller olarak bulunmalarıyla ayrılırlar. Polimorfizmlerin anlaşılmasında hastalıkla ilişkili olduğu bildirilen alellerin sağlıklı kimselerde de bulunabildiği ve hastalıklı bazı bireylerde ise bu alellerin bulunmadığının bilinmesi önemlidir (55).

Yaygın hastalıklar, genom üzerinde yaygın olarak görülen DNA değişiklikleri (polimorfizm) ile karakterizedir. Bu tür kalıtım en uygun şekilde Yaygın Hastalık-Yaygın DNA Değişiklikleri hipotezi (Common Disease-Common Variant Hypothesis) ile açıklanır. DNA polimorfizmleri tek başlarına hastalık oluşturmak için yeterli değildir, ancak hastalık riskini arttırarak, kümülatif etki ile hastalık oluşturabilirler. Bununla birlikte her farklılığın hastalığa etki oranı değişkendir (56).

Genomda hastalık yapıcı varyasyonlar (mutasyonlar) nadirken, kodlama yapan ve kodlama yapmayan bölgelerde, benign yapıda varyasyonlar (polimorfizm) sıkça bulunur. Genomun bazı bölgelerinde polimorfik değişiklikler daha sık, bazı bölgelerinde ise çok daha az rastlanır. Genomda birkaç bazdan, çok sayıda baz dizilerine kadar değişen, tekrarlar şeklinde polimorfizmler (örneğin; kısa tekrar dizileri STR) olduğu gibi, çok sayıda tek

nükleotid değişikliği vardır. İnsan genomunda 10 milyonun üzerinde tek nükleotid değişikliği olduğu saptanmıştır. Bunların %90'ı sık rastlanılan tek nükleotid değişikliği iken, %10 u nadirdir. İki kişi arasında üç milyon civarında tek nükleotid farklılığı bulunmaktadır. İnsan genomunda en çok bulunan polimorfizm tipi, tek nükleotid polimorfizmleridir (SNP; Single nucleotide polymorphism) (55).

2.7.3. Tek Nükleotid Polimorfizmleri (SNP: Single Nucleotide Polymorphism)

İnsan genomu yaklaşık 2.91 milyar baz çiftine ve 21.000 gene sahiptir. Tek nükleotid polimorfizmleri bir popölasyonun normal bireyleri arasında genomik DNA'nın farklılık gösterdiği tek baz çifti değişiklikleridir. İki bireyin DNA dizisi karşılaştırıldığında % 99,9 aynı olduğu görülür; bireyler arasındaki farklılığı $\sim 3 \times 10^6$ nükleotid sağlar. Farkı sağlayan % 0,1 oranındaki değişimin çok büyük bir kısmını da tek nükleotid değişimleri oluşturur. Her 1000 ila 2000 nükleotidde bir SNP gözlenmektedir. SNP; genomda görülen polimorfizmler arasında en yaygın ve basit olanıdır. Günümüzde yaklaşık 10 milyon SNP'nin varlığı bilinmektedir (57, 58).

SNP; kısaca DNA sekansında tek bir nükleotidin (A; T; C veya G) farklı olmasıdır. Örneğin DNA üzerinde belirli bir noktada bulunan T-A baz çifti popölasyondaki diğer bireylerin bazılarında G-C baz çifti olarak bulunuyorsa bu bölgede bir SNP vardır.

SNP'leri mutasyondan ayıran farklılıklar:

- ✓ Bir değişimin SNP olarak tanımlanabilmesi için, geniş bir toplumun en az %1'inin DNA dizisinde görülmelidir;
- ✓ SNP'lerin penetransları düşük olmalarına rağmen yaygındırlar ve tek başlarına hastalığa yol açmazlar,
- ✓ Mutasyonlar nadir görülmelerine rağmen penetransları yüksektir, tek başlarına hastalık nedenidirler (56, 57, 59).

SNP'ler benzer koşullarda neden bazı bireylerin daha sağlıklı iken, diğerlerinin hastalığa yatkın olmasına, aynı hastalığın farklı bireyler arasında neden farklı şekilde seyrettiğine, ayrıca bazı bireylerin tedaviye olumlu yanıt verirken, diğerlerinin vermemesine büyük oranda açıklık getirir. Dış görünüşümüz birbirimizden nasıl farklıysa, olaylara yanıtımız da o derece farklıdır. Bu fark da DNA'larımız arasındaki %0,1'lik yapısal değişiklikten kaynaklanır, bu %0,1'lik farkın büyük kısmını SNP' ler oluşturur (56).

2.7.4. Genetik Polimorfizm Tanısında Kullanılan Yöntemler

Genetik polimorfizmlerinin ve mutasyonların belirlenmesinde;

- ✓ DNA Dizi Analizi (Sekanslama)
- ✓ Yeni Jenerasyon Dizileme-Next Generation Sequencing
- ✓ Multipleks PCR
- ✓ Real Time PCR
- ✓ PCR-Jel Elektroforezi
- ✓ RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism: Restriksiyon Parça Uzunluklu Polimorfizm)
- ✓ RAPD (Random Amplified Polymorphic DNA: Rastgele Yükseltgenmiş Polimorfik DNA),
- ✓ AFLP (Amplified Fragment Length Polymorphisms: Yükseltgenmiş Parça Uzunluklu Polimorfizm)
- ✓ Southern-blot, Dot-blot,
- ✓ Reverse hybridizasyon tekniği,
- ✓ SSCP (Single Stranded Conformational Polimorphism: tek iplikçik yapısal çeşitlilik),
- ✓ Alel Spesifik Oligonükleotid (ASO)
- ✓ DNA fragman analizi
- ✓ Mikroarray teknolojisi gibi laboratuvar yöntemleri kullanılmaktadır.

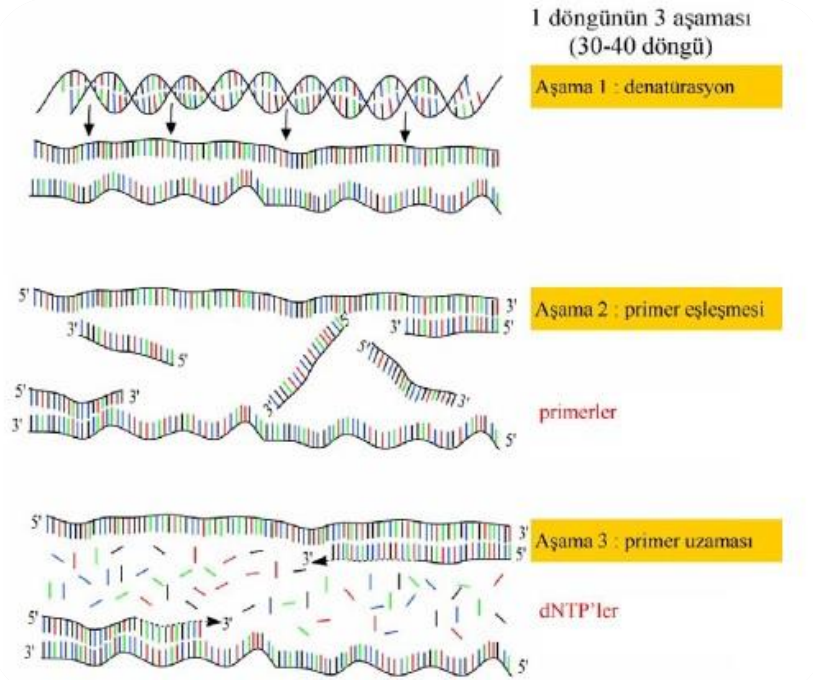
2.7.5. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR: Polymerase Chain Reaction)

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR); herhangi bir DNA örneğinde istenen bölgenin çoğaltılmasını sağlayan hızlı bir in vitro yöntemdir. Nükleik asitlerin canlı organizma dışında uygun koşullar altında, polimeraz enzimi yardımıyla çoğaltılması prensibine dayanır. PCR ile istenilen genlerin ya da DNA dizilerinin, döngülere bağlı replikasyonu hızlandırılmış bir şekilde gerçekleştirilir. Aynen doğal hücre bölünmesinde olduğu gibi, PCR replikasyon sürecini taklit ederek yaklaşık 30 döngü sonra seçilmiş bir DNA dizisinin ortalama milyar katını kopyalar. İlk defa 1983 yılında K. Mullis ve ark. (60), tarafından geliştirilmiş, ardından temel moleküler biyolojik araştırmalarda (klonlama, dizi analizi ve DNA haritalanması gibi) ve birçok hastalığın (orak hücre anemisi, kistik fibrozis,

“Kırılğan X” sendromu, AIDS, lösemi vb.) DNA temeline dayalı tanısı için de sıklıkla kullanılır olmuştur (61).

PCR reaksiyonunun çift zincirlerinin açıldığı ‘ısınma’ döneminden sonra, primerlerin bağlandığı daha düşük ısıda gerçekleşen ‘kalıplanma’ (annealing) ve nükleotidlerin diziye eklendiği ‘uzatma’ (elongasyon) basamakları vardır (Şekil 1). İlk işlemde sonra, tek bir çift sarmal fragmandan iki aynı çift sarmal fragman elde edilmiş olur. Reaksiyon tekrarlandıkça fragmanlar geometrik olarak çoğalır. Başlangıç denaturasyonu için genomik DNA gibi kompleks kalıpların denatüre olmasını sağlamak üzere yüksek sıcaklıklar (95–100 °C) kullanılır. Ancak PCR sırasında genellikle en etkin sıcaklığın 92–95 °C olduğu belirtilmiştir. Annealing (Bağlanma) aşamasında sıcaklığın 50-70 °C’ye düşürülmesiyle özgül primerler açılan DNA zincirlerine bağlanır. Primerlerin uzaması sırasında ise genellikle DNA polimerazların polimerizasyon aktivitesi için optimal sıcaklık derecesi olan 72 °C kullanılır (54, 60).

PCR’de kullanılan temel bileşenler hedef DNA, taq DNA polimeraz enzimi, primerler, deoksinükleotitler, tampon sıvı, pH, magnezyum (Mg^{+2}) iyonlarıdır. Döngü sayısı, PCR makinesinin sıcaklık iniş ve çıkışları, enzim konsantrasyonu, Mg^{+2} konsantrasyonu, zaman ayarı, primer uzunluğu, yapısı ve konsantrasyonu PCR’yi etkileyen faktörler arasında sayılabilir. PCR; hassas, güvenilir ancak pahalı bir yöntemdir (54, 61).



Şekil 1: PCR çoğalmasının basamakları (Andy Vierstraete,1999)

2.7.6. DNA Dizi Analizleri

DNA dizi analizleri ya da sekanslama; DNA birincil yapılarının belirlenmesinde kullanılan yöntemlerdir, DNA'nın nükleotid dizilerinin saptanması anlamına gelir (62).

Bir DNA dizisindeki mutasyonu tarihte ilk kez 1977 yılında Allan Maxam ve Walter Gilbert, DNA'nın farklı kimyasallar ile belirli bazlardan kırılması prensibini kullanarak geliştirmişlerdir. Ardından yine aynı yıl Fred Sanger ise zincir sonlanma yöntemini keşfetmiştir. Bugün otomasyona daha kolay uyarlanabildiğinden ötürü Sanger metodunu temel alan dizi analizi cihazları sıkça kullanılmaktadır. İnsan genomu projesinin ilk etabı da Sanger dizi cihazları sayesinde tamamlanmıştır (58).

Sanger yönteminde dizisi saptanacak olan DNA ipliği yeni sentezlenecek iplik için kalıp olarak kullanılır. PCR sürecine normal nükleotidlerin yanı sıra bunların analoglarının da kullanılması ve rastlantısal olarak DNA zincir uzamasının inhibe olması mantığına dayanmaktadır. Yani DNA polimerazın dNTP'lerin (deoksiribonükleozit trifosfat) yanı sıra deoksiribozun 3' pozisyonunda OH grubu taşımayan ddNTP'leri de (dideoksiribonükleozit trifosfat) substrat olarak kullanır ve sentezlenen DNA'ya bir ddNTP'nin katılması 3' pozisyonunda OH grubu olmadığı için sentezi durdurur (54).

İnsan genomunun büyüklüğü ve genomun tamamının dizisinin çıkarılmasından sonra bütün olarak inceleme gerektiğinden ve konvansiyonel metodların uzun ve pahalı iş yükü sebebiyle, yeni bir inovasyon gerekliliği oluşmuş ve 1985 yılından itibaren otomatik DNA dizi analiz cihazları geliştirilmiştir. Bu sayede zaman kazancı yanında hem standart çalışma koşulları hem de elde edilen sonuçların değerlendirilmesinde kolaylıklar sağlanmıştır. Otomatik analizde Sanger' in enzimatik DNA sentezine dayanan zincir sonlanma yöntemi otomasyona uyarlanmıştır. Otomatik DNA dizi analiz cihazları; sabit bilgisayarda yüklü programlar ile bu programların yönettiği elektroforez sistemini içerirler. Elektroforetik ünitelerdeki lazer ışık kaynağıyla oluşturulan monokromatik ışıkla DNA'nın bulunduğu jelmatriks taranır. Elektroforez süresince DNA'ya bağlanan floresan boya ışık ile taranan bölgeye geldiğinde uyarılır ve uyarılan boya kendi için karakteristik olan dalga boyunda ışığı geri yansıtır. Yansıyan bu ışık demeti bir detektör tarafından kaydedilir ve veriler bilgisayar programları ile değerlendirilerek sonuçlar grafiksel ya da matematiksel olarak bilgisayar ekranına aktarılır. DNA dizi analizi cihazları, altı bazdan 1000 baza kadar güvenli okuma yapılmasına imkan sunar (58, 63) Bugün Sanger yöntemi ve Maxam Gillbert kimyasal degradasyon yöntemi geleneksel yöntemler olarak anılmaktadır.

Bir diğ er dizileme yönt emi ise Shotgun Dizileme Yönt emi' dir. Bu yönt emde çok büyük klonlanmış DNA parçaları birçok parçaya bölünerek alt klonlar halinde dizileme yapılır. DNA parçaları sekanslandıktan sonra orijinal DNA yeniden yapılandırılmaya çalışılır. Bu yönt emde amaç; hem hız kazanmak hem de doğruluk oranı daha yüksek sonuçlara ulaşmaktır. Yaklaşık 10000 bazda bir hata oranı ile çalışıldığı kabul edilir. Özellikle kromozom analizlerinde ve genom projelerinde tercih edilir (64).

Pyrosekanslama; dizi analizi için en sık kullanılan yöntem olan Sanger metodunun uzun sürmesi, birçok aşamayı içermesi gibi çeşitli dezavantajlarını ortadan kaldıran, 1986 yılında Pal Nyren tarafından geliştirilmiş bir yöntemdir. Single-nükleotide addition (SNA) yani tek nükleotid eklenmesi yönt emi ile dizi analizi yapmaktadır. Sentez yaparak dizi analizi yapma prensibine dayanır. Yani DNA sentezini gerçek zamanlı yaparken (Real Time) dizi analizini gerçekleştirilir. DNA sentezi esnasında açığa çıkan pirofosfatların saptanması esasına dayanan bir real-time (gerçek-zamanlı) kantitatif dizi analizi tekniğidir (65).

İşlem PCR ürünlerinin tek zincir DNA (ssDNA) ya dönüşmesi ile başlar. Tek sarmal DNA kalıp olarak kullanılmak üzere izole edilir, her bir primer çifti biotin ile 5' ucundan işaretlenir. Sekans primeri PCR ile çoğaltılmış olan bir tek zincir DNA ile hibridize edilir. Enzim olarak DNA polimeraz, ATP sülfürilaz, lüsiferaz ve apiraz kullanılır. Substrat olarak adenozin 5' fosfosülfat ve lusiferin ile inkübe edilir (64).

Sekans analizi dNTP'lardan (deoksiribonükleotid trifosfat) ilkinin reaksiyona eklenmesiyle başlar. Eğer ilk eklenen dNTP kalıp DNA'daki baza komplementer ise ortamda bulunan DNA polimeraz, bu dNTP'nin DNA sarmalına eklenmesini kataliz eder. dNTP DNA kalıbına bağlanırken dNTP üzerindeki iki adet fosfat açığa çıkar ve iki fosfatlı bir yapı olan pirofosfat (Ppi) ortama geçmiş olur. Her nükleotid eklenmesinde bir pirofosfat serbest kalır. Ortama çıkan pirofosfat; ATP sülfürilaz ile ATP (Adenozin trifosfat)'ye çevrilir. Oluşan ATP kullanılarak lusiferin, oksilusiferin'e dönüştürülür. Oksilusiferin ise ATP miktarıyla orantılı olarak görünür bir ışın yayar. Bu ışın kızıl ötesi kamera ile tespit edilir ve seri tepecik şeklinde kaydedilir. Her bir tepeciğ in yüksekliğı eklenmiş olan nükleotid sayısı ile orantılıdır. Nükleotid parçalayıcı bir enzim olan apiraz devamlı olarak ATP ve dNTP'leri parçalar. Böylece ışık oluşumu kesilir. Yani ortamda yeni reaksiyon oluşturacak dNTP ve ATP kalmamış olur ve bu şekilde ortam ikinci nükleotidin ilave edilmesine hazırlanır (64).

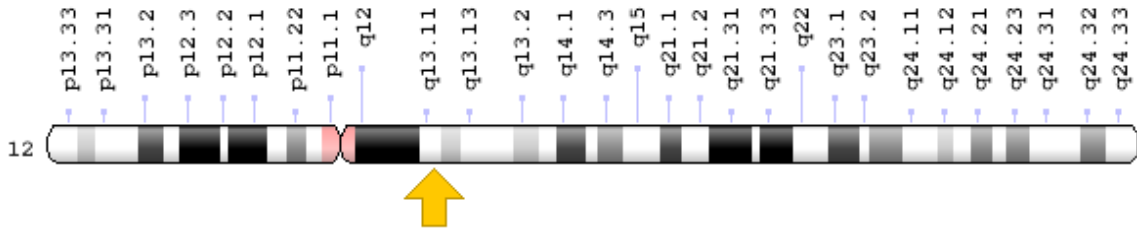
PCR aşamasından sonra pyrosekans, sekanslanacak baz sayısına bağlı olarak 10 dakika kadar kısa sürede sonuç verebilmektedir ve kolaylık, eleman, zaman ve maliyet

açısından avantajlara sahiptir. Halen bir PCR ürününün dizi analizini yapan en hızlı yöntemdir ve doğruluk oranı oldukça yüksektir. Pyrosekans sisteminde 15-30 ng DNA ile çalışmaktadır. Bu da çok düşük miktardaki DNA ile sonuç verebilmemizi sağlamaktadır. Sanger tekniğindeki gibi işaretli primer, işaretli nükleotid ve jel elektroforezine ihtiyaç olmaması bu tekniğin önemli avantajlarıdır (65)

2.8. İskeletsel Sınıf III Maloklüzyonda COL2A1 ve Büyüme Hormonu Reseptör (GHR) Geni

2.8.1. COL2A1 Geni

COL2A1 geni 12. kromozomun uzun kolunda ve 13.11 pozisyonunda bulunur (12q13.11) ve 54 ekzon içerir. Yaklaşık 41 kilobazlık genomik DNA' yı kapsayan altı ekzonu bulunan COL2A1 geni tip II kollajen sarmalında yer alan pro-alfa₁ (II) zincirinin yapımından sorumludur. Kollajenlerin ortak yapısal özelliği üçlü helezonun varlığıdır. COL2A1 geni tarafından kodlanan üç pro-alfa₁ zinciri, prokollajen (II) molekülünü oluşturmak üzere birbirine bükülür ve fibriller meydana gelir. Fibriller, olgun tip II kollajen lifleri oluşturmak üzere çapraz bağlanır (66, 67).



Şekil 2: Kromozom 12 üzerindeki COL2A1 geni
(<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/COL2A1#location>)

Tip II kollajen kartilajinöz dokular için spesifiktir. İskeletin normal embriyonik gelişiminde, doğrusal büyüme için ve kıkırdağın sıkıştırma kuvvetlerine direnmesi için şarttır. Tip II kollajendeki mutasyonlar, iskelet displazisi ile karakterize edilen otozomal dominant bir spektruma neden olur. COL2A1 mutasyonları; akondrogenesis, kondrodisplazi, erken

başlangıçlı ailesel osteoartrit, SED konjenita, Langer-Saldino akondrojenesis, Kniest displazi, Stickler sendromu tip I ve spondilöepimetafizyal displazi Strudwick tipi ile ilişkilidir (68).

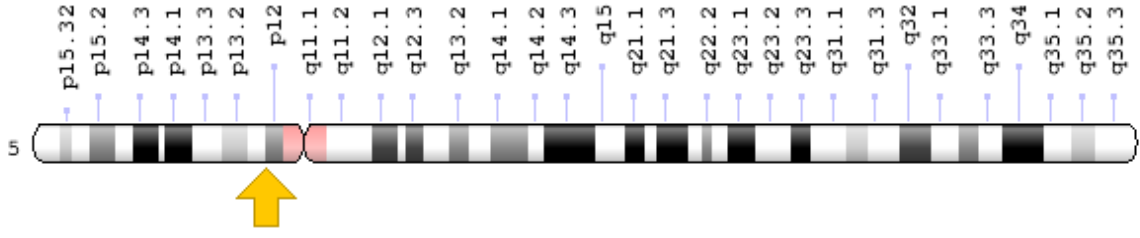
Farelerde yapılan kraniyofasiyal büyüme çalışmalarında, fare 10. kromozomu üzerindeki lokusların mandibular uzunluktan sorumlu olduğu belirlenmiş ve bu bölgeler insanda 12. kromozom üzerindeki bölgelere karşılık gelmiştir. Bu karşılaştırmalı sonuç, 12. kromozom üzerindeki bölgelerin biyolojik olarak kraniyofasiyal gelişimle ilişkili olduğu görüşünü desteklemekte ve 12q13 lokusunun mandibuler prognatizmde etkili olabileceğini göstermektedir. COL2A1 kartilajda eksprese edilir ve kraniyofasiyal büyüme için önemlidir (67).

2.8.2. Büyüme Hormonu Reseptörü Geni

İnsan büyüme hormonu reseptörü (GHR) geni 5. kromozomun 5p13.1-p12 bölgesinde yerleşim gösterir, yaklaşık 87 kilobaz uzunluğundadır ve 10 ekzondan oluşmaktadır. Büyüme hormonu reseptörü geni protein kodlayıcı bir gendir. Bu gen temel olarak transmembran bir protein olan büyüme hormonu reseptörünü kodlamaktadır. Bu reseptör vücuttaki hücrelerin dış zarına gömülüdür ve en çok karaciğer hücrelerinde bulunur (69)

GHR geni ekstraselüler, transmembran ve ekstraselüler domainlerden oluşur. Ekzon 2'den ekzon 10'a kadar olmak üzere 9 kodlayıcı ekzon içerir. Ekzon 2 sinyal sekanslarını, ekzon 3-7 ligandın bağlanması ve dimerizasyonu için gerekli ekstraselüler domainleri kodlarken ekzon 8 transmembran domaini kodlar. Ekzon 9 ve 10 ise intraselüler domaini kodlamaktan sorumludur (70).

Büyüme hormonu, büyüme hormonu reseptörüne bağlanır ve hücre içi ve hücreler arası sinyal iletim yolları aktive olur. Büyüme hormonunun bağlanması, hücrelerin büyümesini ve bölünmesini uyaran reseptörün hücre içi bölgesi yoluyla sinyal gönderilmesini tetikler. Bu sinyal ayrıca insülin benzeri büyüme faktörü I (IGF-I) olarak adlandırılan önemli bir büyüme teşvik edici hormonun başta karaciğer hücreleri tarafından üretilmesine yol açar. IGF-I plazmada çözünür ve IGF1 reseptörüne bağlanır. Hedef hücrelerde, bu kompleks büyümeye neden olan mitojenik ve anabolik yanıtlarla sonuçlanan sinyal iletim yollarını aktive eder (69, 71).



Şekil 3: Kromozom 5 üzerindeki GHR geni
(<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/GHR#sourcesforpage>)

Araştırmalara göre büyüme hormonu reseptörünün iki büyük versiyonu (izoformları) vardır. İki izoform, reseptörün hücre dışı bölgede bulunan ekzon 3 olarak bilinen belirli bir bölümün varlığı veya yokluğu ile farklılık gösterir. Ekzon 3'ü içermeyen versiyon, ekzon 3-eksik izoform (d3-GHR) olarak bilinirken, ekzon 3'ü içeren reseptörün versiyonu tam uzunluktaki izoform (fl-GHR) olarak bilinir. Her iki izoform da popülasyonların çoğunda nispeten yaygındır. Her birey, yalnızca fl-GHR'ye, yalnızca d3-GHR'ye veya her iki izoformun bir karışımına sahip olabilir. İki izoform aynı şekilde hücrelerin yüzeyinde büyüme hormonuna bağlanır (69, 71).

Büyüme hormonu reseptörünün iki izoformu, artmış büyüme hormonu seviyeleri ile karakterize bir hastalık olan akromegaliye sahip yetişkinlerde araştırılmıştır. Büyüme hormonundaki anormal yüksek seviyelerin nedeni çoğunlukla, büyüme hormonu üretilen hipofiz bezindeki iyi huylu bir tümördür. Aşırı büyüme hormonuna tepki olarak, eller, ayaklar, yüz kemikleri ve tabii ki mandibula olağandışı ölçüde büyür. Bu durumun diğer bulgu ve belirtileri arasında kalınlaşmış cilt, terleme ve vücut kokusu artışı, bazı organların genişlemesi, kas güçsüzlüğü ve aşırı yorgunluk sayılabilir. Akromegaliye sahip yetişkinlerde yapılan çalışmalar, d3-GHR izoformuna sahip olan hastaların, fl-GHR izoformuna sahip hastalara kıyasla tedaviye daha iyi cevap verdiği yönündedir. Bununla birlikte, d3-GHR izoformu, fl-GHR izoformuna kıyasla hastalığın bazı komplikasyonlarının riskini artırmaktadır. Bu farklılıkların sebepleri tam olarak anlaşılamamıştır (69, 72).

Büyüme hormonu ve IGF-I vücudun birçok bölümünün büyümesi ve işlevi üzerinde çok çeşitli etkilere sahiptir. Örneğin bu hormonlar, yeni kemik dokusu üretmek için kritik bir rol oynayan kondrosit adı verilen hücrelerin büyümesini ve bölünmesini uyarır.

Büyüme hormonu ve IGF-I vücudun gıdalardaki karbonhidratları, proteinleri ve yağları nasıl kullandığı ve depoladığı da dahil olmak üzere tüm metabolizmayı etkilemektedir (69).

Literatürde GHR geninde tanımlanmış en az 70 mutasyonun obezite, belirgin bir yüz görünümü ve çoklu vücut sistemlerini etkileyen bulgu ve belirtilerle karakterize, nadir görülen kısa boy formu olan Laron sendromuna neden olduğu bulunmuştur. Belirlenen mutasyonların hepsi büyüme hormonu reseptörünün işlevini etkiler. Mutasyonların çoğu, reseptörün hücre dışı bölgesini etkiler ve büyüme hormonuna etkin şekilde bağlanmasını engeller. Birkaç mutasyon, reseptörün hücre içi bölgesini etkiler, büyümeyi teşvik eden sinyalleri tetikleme kabiliyetini azaltmakta veya ortadan kaldırmaktadır (69, 73).

Büyüme hormonu (GH) aynı zamanda kraniyofasiyal morfolojik bir belirleyicidir. Fare deneylerine göre, doğum sonrası büyümede $GH \rightarrow GHR \rightarrow$ insülin benzeri büyüme faktörü I (IGF-1) sisteminin önemli olduğu ve GHR geninin orantılı iskelet büyümesinin korunmasında bir rol oynadığı bildirilmiştir. Laron sendromu da bunun iyi bir kanıtıdır (74).

2.9. COL2A1 ve GHR Genlerinin İskeletsel Sınıf III Üzerine Etkileri

Genetik komponentin Sınıf III maloklüzyonun muhtemel olan en önemli etiyolojik faktörü olduğu yıllardır bilinmektedir. Tarihte genetiğin etiyolojik önemini anlamamızda tabii ki Habsburg Hanedanlığı önemli bir etkidir. İskeletsel Sınıf III gelişimine çok çeşitli çevresel faktörler katkıda bulunabilse de ailesel benzerliğin gözlenmesi, kalıtımın etiyolojide önemli bir rol oynadığı hipotezini düşündürmüştür. Bununla birlikte, bu maloklüzyonun genetik temelleri henüz tam olarak ortaya çıkarılamamıştır (3).

Bir özelliğin genetik arka planını kanıtlamak için temel yöntem, ikiz çalışmalarıdır. İkizlerde görülen sefalometrik benzerlikleri anlatan çok sayıda çalışma yayınlanmış ve bazı kraniyofasiyal boyutların kalıtsal olduğu ileri sürülmüştür. Dudas ve Sassauni'nin 12 monozigotik ve 10 dizigotik ikiz kardeş üzerinde 15 kraniyofasiyal parametre ölçerek yaptığı çalışmaya göre N-S-Go, N-S-Gn, alt anterior yüz yüksekliği ve toplam anterior yüz yüksekliği anlamlı oranda genetik yapıyla ilişkili görünmektedir (11). Bu çalışma daha önce Horowitz ve ark. (75), tarafından yine ikiz kardeşler üzerinde yapılan ve anterior kraniyal taban, mandibular korpus uzunluğu ve hem alt hem de toplam yüz yüksekliklerinin genetik temellere dayandığını belirten çalışmasını destekler niteliktedir. İskeletsel Sınıf III maloklüzyon için spesifik ikiz çalışmalara gelince, monozigot ikizlerin çiftleri arasındaki

benzerlik çalışmaları bu özelliğin açıkça genetik arka planını ortaya koymaktadır. Özellikle yüzün alt üçte birinin özellikleri genetik temellerle kuvvetli olarak ilişkilidir (3).

Habsburg Hanedanlığındaki ailesel geçiş iskeletsel Sınıf III maloklüzyonda otozomal dominant geçişin kanıtı olarak düşünülmüştür. Bazı çalışmalarda ise kalıtım modelinin tamamlanmamış penetrasyonla otozomal dominant olduğu bildirilmiştir. Wolff ve ark. (76) yaptığı bir çalışmada, mandibular prognatizm gösteren 13 Avrupalı asil ailenin soylarını analiz edilmiş ve bu fenotipin tek bir otozomal dominant gen tarafından belirlendiğini bulunmuştur. Bir çalışma da 37 aile ve 1013 birey üzerinde El-Gheriani ve ark. (77) tarafından yapılmış ve otozomal dominant kalıtım paterni gösterilmiştir. Cruz ve ark. (78), 55 aileden 2562 birey üzerinde araştırma yapmış, büyük bir genin mandibular prognatizm'in ifadesini etkilediği ve Mendeliyan kalıtım gösterdiği, ancak çevresel faktörlerin de hastalığın şiddetini etkilediği belirtilmiştir. Benzer bir sonuç da Ko ve ark. (79) tarafından 100 Koreli hasta üzerinde yapılan çalışmada bulunmuş, ailelerde mandibular prognatizm görülme sebebinin muhtemelen hem genlerin hem de çevresel faktörlerin etkilerinden kaynaklandığı gösterilmiştir.

Sınıf III fenotipli ailelerin genetik analizleri ise poligenik kalıtım hipotezini desteklemiştir. Toplumsal çalışmalardan elde edilen kanıtlar, Sınıf III maloklüzyonun genetik faktörler tarafından kuvvetle etkilendiğini ve birden fazla çevresel faktörün de çene gelişimleri üzerinde etkili olduğunu göstermiştir. Yani, Sınıf III maloklüzyonun poligenik kalıtım gösterdiğini düşündürmüştür. Sonuç olarak çok faktörlü ve poligenik bir arka plan veya eksik penetrans ve değişken göstergeli otozomal dominant kalıtım, Sınıf III maloklüzyonda en muhtemel kalıtım kalıplarıdır (3, 9, 26).

İskeletsel Sınıf III maloklüzyonun genetik arka planının kanıtıyla karşı karşıya kalınca, artık büyük aday genleri göstermek ihtiyacı doğmuştur. Aday genlerin bulunması, bu fenotipe duyarlılığı bulunan genleri tanımlama olanağı sağlar. Sınıf III maloklüzyona dahil olan duyarlılık genleri araştırıldığında, bahsedilen genlerdeki polimorfizmler ve düzenledikleri moleküllerin genleri birinci hedef olmaktadır. Bir hastalık ve fenotiple bağlantılı genlerin kromozomal bölgesinin tespiti için yapılan çalışmalara 'linkage (bağlantı) analizleri' adı verilmektedir. Amaç, bozukluk veya özellikten etkilenen, tüm aile üyeleri tarafından miras alınan ancak etkilenmeyen aile bireylerinden herhangi birinin miras alamadığı genetik bir belirteç tanımlamaktır. Bağlanma analizleri sayesinde Sınıf III maloklüzyonla ilişkili olduğundan şüphelenilen bazı kromozom bölgeleri belirtilmiştir (3, 9).

Bağlantı analizleri şu ana kadar 1p22.1, 1p22.3, 1p32.2, 1p36, 3q26.2, 4p16.1, 6q25, 11q22, 12pter-p12.3, 12q13.13, 12q23, 12q24.11, 14q24.3/31.2. ve 19p13.2. lokuslarının istatistiksel önemini göstermiştir. Yapılan araştırmalar sonucu saptanan aday genler ise şöyle sıralanabilir; MATN1, EPB41, GHR, COL2A1, COL1A1, MYO1H, dusp6, ARHGAP21, ADAMTS1, FGF23, FGFR, TBX5, ALPL, HSPG2, EVC, EVC2, HoxC gen kümesi, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), PLXNA2, SSX2IP, TGFB3, LTBP2, MMP13 / CLG3, KRT7 ve FBN3. Öte yandan MYH1, MYH2, MYH3, MYH7, MYH8, FOXO3, NFATC1, PTGS2, KAT6B, HDAC4 ve RUNX2. Bu genlerinin ekspresyonunun, mandibular prognatizm fenotipinin arkasındaki epigenetik düzenlemelere dahil olduğu düşünülmektedir (3).

Aday genlerden COL2A1 daha önce bahsedildiği gibi kırıkda ve vitroz humorda mevcut olan tip 2 kollajenin alfa 1 zincirini kodlar. COL2A1'deki mutasyonlar, tip 2 akondrojenesis (ACG2; OMIM: 200610) veya tip I Stickler sendromu (STL1; OMIM: 108300) gibi birçok iskelet bozukluk ile ilişkilidir (67). Garofalo ve ark. (80) COL2A1 geninde bir nokta mutasyonu taşıyan transgenik fareler üzerinde yaptığı çalışmaya göre yeni nesil farelerde ölümcül kondrodizplazi fenotipi, kısa boy ve küçük bir göğüs, aynı zamanda kraniyofasiyal deformiteler ve yarı damak da gösterilmiştir.

COL2A1 ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF1) polimorfizmleri ve mandibular prognatizm arasındaki ilişki ilk olarak Xue ve ark. (67) tarafından Çin popülasyonunda araştırılmıştır. COL2A1'de 11, IGF1'de ise beş SNP için 221 olgu ve 224 kontrol bireyi genotiplendirilmiş, bireysel SNP'ler ve ilgili haplotipler mandibular prognatizm ile potansiyel olarak ilişkili genleri tanımlamak için analiz edilmiştir. COL2A1 geni üzerindeki SNP rs1793953 için genotip dağılımı ve alel frekansı açısından kontrol ve olgu grupları arasında istatistiksel olarak önemli farklar bulunmuş, COL2A1 geni mandibular prognatizm için genetik risk faktörlerinin araştırılmasında yeni bir yatkınlık geni olarak gösterilmiştir. Bununla birlikte, sonuçlar IGF1 polimorfizmleri ile mandibular prognatizm arasında önerilen bağlantıyı doğrulamamıştır (67).

Büyüme hormonu reseptörü (GHR) geni, mandibula büyümesinin düzenlenmesinde rol aldığı düşünülen 5p12-p13 lokusunda yerleşim gösteren bir diğer adaydır (3). Zhou ve ark. (81) 2005 yılında Çin popülasyonunda GHR genindeki dört SNP ve kraniyofasiyal doğrusal ölçümler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için kantitatif özellik lokusu (QTL) yöntemini kullanmış, I526L polimorfizminin CC genotipinin, AC veya AA genotipi ile

karşılaştırıldığında daha uzun mandibular ramus ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır. Ayrıca, Tomoyasu ve ark. (82), GHR polimorfizmleri ile doğrusal kraniofasial ölçümler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için 167 sağlıklı Japonda GHR geninin ekzon 10'unda bulunan beş SNP'yi genotiplendirmiştir. Sonuç olarak Japon popülasyonunda polimorfizm P561T'nin CC genotipi ve polimorfizm C422F' nin GG genotipinin sırasıyla CA ve GT genotiplerinden daha büyük mandibular yükseklik ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Kang ve ark. ise (83), 159 Koreli birey üzerinde yaptıkları çalışmalarında (87 Sınıf I, 44 Sınıf II ve 28 Sınıf III) GHR polimorfizmleri ile beş kraniofasial doğrusal ölçüm arasındaki ilişkiyi incelemiş ve mandibular ramus yüksekliği ile daha önce bildirilen P561T ve C422F arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulmuştur. Bayram ve ark. ise (84), P561T ve C422F bölgelerinin alel frekansının Türk toplumunda belirlenmesi ve bu polimorfizmlerin mandibular prognatizm ile ilişkisini 99 şiddetli mandibular prognatik ve 99 Sınıf I iskeletsel yapıya sahip birey üzerinde incelemiş, P561T bölgesindeki CA genotipi ile efektif mandibula uzunluğu ve alt yüz yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmiştir. C-422F bölgesindeki TA genotipi ile mandibular prognatizm arasında ilişki bulunamamıştır.

Bu bilgiler ışığında bu çalışmanın amacı; iskeletsel Sınıf III maloklüzyonun kalıtımında sorumlu olabileceği düşünülen COL2A1 geni ve GHR geninin, literatürde bu maloklüzyondan en çok sorumlu tutulan bölgelerinin alel frekansını hem maksiller retrognatiye bağlı hem de mandibular prognatiye bağlı Sınıf III maloklüzyonda ayrı ayrı incelemek ve bu polimorfizmlerin İskeletsel Sınıf III maloklüzyon ile ilişkisini belirlemektir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Seçim Kriterleri

Çalışmamız için gerekli olan etik kurul onayı Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan alınmıştır (Karar no:16-6/17+Ek1).

Örnekleme genişliği hesaplamaları G*Power (Franz Faul, Universität Kiel, Kiel, Germany) 3.0.10 paket programında yapıldı. Gruplar arasında en az 1.15 derecelik bir farkın %90 güç ve %5 yanılma düzeyinde, istatistiksel olarak önemliliğini test edebilmek amacıyla grupların her birine en az 85'er bireyin dahil edilmesi öngörüldü. Çalışmaya dahil edilecek hastalar Adnan Menderes Üniversitesi Ortodonti Anabilim Dalı'na tedavi amaçlı başvuran bireyler arasından çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olanlar seçilerek belirlenmiş, tüm hastalar araştırmamıza gönüllü olarak dahil edilmiştir. Hastaların klinik ve radyolojik muayeneleri yapılarak uygun şartları taşıdığı düşünülen hastalar, çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve her birinden imzalı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınmıştır (Ek2). Hastaların klinik muayene ile tespitinden sonra radyografik teşhis ile doğrulanması amacıyla Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Oral Diagnoz ve Radyoloji Anabilim Dalı'nda bulunan röntgen cihazı (Planmeca, ProMax 3D Mid, Helsinki, Finlandiya) ile çekilen lateral sefalometrik filmler kullanılmıştır. Gerekli olan sefalometrik film zaten fakültemizde ortodontik tedavi göreceğ olan her hastadan tedavi öncesi rutin olarak istenmektedir. Çalışmaya dahil olma kriterlerine uygun olan hastalardan kan örneği alınmıştır. Ayrıca çalışmaya katılan her bireyin boy uzunluğu kayıt altına alınmıştır.

Çalışma grubu iki ayrı etiyojolojiye sahip iskeletsel Sınıf III maloklüzyona sahip hastadan oluşmaktadır. İlk grubu maksiller yetersizliğe bağlı iskeletsel Sınıf III maloklüzyona sahip hastalar, ikinci grubu ise mandibular prognatiye bağlı iskeletsel Sınıf III maloklüzyona sahip hastalar oluşturmaktadır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri çalışma grubu için şöyledir;

- ✓ Hastaların 16 yaş ve üzeri, büyüme ve gelişimlerini tamamlamış olmaları,
- ✓ Hastalarda sistemik hastalık bulunmaması ve ailesel hikayesinde kalıtsal geçişli bir hastalığa rastlanmaması,
- ✓ Hastaların hiçbirinde dudak damak yarığı vb. konjenital bir anomali veya endokrin bir problem bulunmaması,
- ✓ ANB açısının 0°'nin ve Witts değerinin 0 mm'nin altında olması,

- ✓ Maksiller retrüzyona bağlı iskeletsel Sınıf III maloklüzyon görülen hastalarda sefalometrik analizinde maksillanın kafa kaidesine göre konumunu gösteren açı olan SNA açısının 79°'den küçük, mandibulanın kafa kaidesine göre konumunu gösteren SNB açısının ise normal değerlerde olması,
- ✓ Mandibular prognatiye bağlı iskeletsel Sınıf III maloklüzyona sahip hastalarda ise SNA açısının normal değerlerde, SNB açısının 83°'den büyük olması gerekmektedir.

Kontrol gurubunu oluşturan bireylerin seçiminde ise gerekli kriterler şöyledir;

- ✓ Hastaların 16 yaş ve üzeri, büyüme ve gelişimlerini tamamlamış olmaları,
- ✓ Hastalarda sistemik hastalık bulunmaması ve ailesel hikayesinde kalıtsal geçişli bir hastalığa rastlanmaması,
- ✓ Hastaların hiçbirinde dudak damak yarığı vb. konjenital bir anomali veya endokrin bir problemin bulunmaması,
- ✓ İskeletsel Sınıf I ilişkiye sahip olması,
- ✓ ANB açısının 2° ile 4° arasında, Witts değerinin 0 ile 2 mm arasında olması.

Bu kriterlere sahip olan çalışma grupları için 85'er, kontrol grubu için de 85 birey olmak üzere toplam 255 birey çalışmaya dahil edilmiştir.

Tablo I: Araştırmaya katılan bireylerin özellikleri

Değişken	Kız	Erkek	Toplam birey sayısı	Yaş ortalaması	Boy uzunluğu ortalaması (cm)
Maksiller retrognati grubu	54	31	85	18,3	167,8
Mandibular prognati grubu	49	36	85	19,4	169
Kontrol grubu	52	33	85	17,6	168,7

3.2. Sefalometrik Değerlendirme

Çalışmaya katılan hastaları iskeletsel olarak sınıflayabilmek, maksiller retrognati, mandibuler prognati ve diğer sefalometrik ölçümleri belirlemek için kullanılan 255 adet

lateral sefalometrik radyograf Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde bulunan röntgen cihazı (Planmeca, ProMax 3D Mid, Helsinki, Finlandiya) ile alınmıştır. Filmler, standart koşullarda, bireylerin dişleri sentrik okluzyonda, başı sefalostat ile sabitlenmiş ve bireylerin Frankfurt Horizontal Düzlemi yere paralel olacak şekilde konumlandırılarak alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 255 bireyin sefalometrik analizleri Dolphin Imaging 11.9 Software (KDE, Linux, GNU, USA) programı kullanılarak aynı araştırmacı tarafından yapılmıştır.

3.2.1. Lateral Sefalometrik Radyografların Analizinde Kullanılan Noktalar (Şekil 4)

1. Sella noktası (S): Sella tursika'nın orta noktasıdır.
2. Nasion noktası (N): Nazofrontal suturanın sagittal düzlemle kesiştiği en ileri noktadır.
3. Orbitale (Or): Göz çukurunun alt kenarının en derin noktasıdır.
4. A noktası (A): Orta oksal düzlemde anterior nazal spina'dan üst kesici dişe uzanan kemik konkavitesinin en derin noktasıdır.
5. A' noktası (A'): Palatal düzleme A noktasından indirilen dikmenin palatal düzlemi kestiği noktadır.
6. B noktası (B): Orta oksal düzlemde alt kesici diştten çene ucuna uzanan kemik konkavitesinin en derin noktasıdır.
7. Anterior nazal spina (ANS): Orta oksal düzlemde kemiksel ön nazal çıkıntının en ileri noktasıdır.
8. Posterior nazal spina (PNS): Orta oksal düzlemde, sert damağın en arka noktasıdır.
9. Condylion (Co): Kondil başının en üst ve en geri noktasıdır.
10. Porion (Po): Dış kulak deliğinin üst kenarının orta noktasıdır.
11. Gnathion (Gn): Mandibuler simfizin dış konturunun en ileri ve en alt noktasıdır.
12. Gonion (Go): Mandibuler ramusun arka kenarına çizilen teğet ile korpus mandibulanın alt kenarına çizilen teğetin kesişme noktasının kemik üzerindeki izdüşümüdür.
13. Pogonion (Pog): Mandibuler simfizin dış konturu üzerindeki en ileri noktadır.
14. Pogonion' (Pog'): Pogonion'dan mandibular düzleme indirilen dikmenin mandibular düzlemi kestiği noktadır.
15. Menton (Me): Mandibuler simfizin dış konturu üzerindeki en alt noktadır.

16. Articulare (Ar): Alt çene kemiğinin artiküler çıkıntısının arka kenarı ile kafa kaidesinin kesişme noktasıdır.
17. Basion (Ba): Foramen occipitale magnum'un ön kenarının en ön noktasıdır.
18. PTM noktası: Fissura pterigomaksillarisin en üst-arka noktasıdır.
19. PTM' noktası: Palatal düzleme PTM noktasından indirilen dikmenin palatal düzlemi kestiği noktadır.

3.2.2. Lateral Sefalometrik Radyografların Analizinde Kullanılan Düzlemler (Şekil 5)

1. SN düzlemi: Sella noktası ile iskeletsel nasion noktalarından geçen düzlemdir.
2. NA düzlemi: İskeletsel nasion ve A noktalarını birleştiren düzlemdir.
3. NB düzlemi: İskeletsel nasion ve B noktalarını birleştiren düzlemdir.
4. Okluzal düzlem: Alt ve üst birinci molar dişlerin meziobukkal tüberkül tepelerinin, alt ve üst en ileri keser dişlerin kesici kenarlarının uç noktalarının orta noktasının birleştirilmesiyle elde edilen düzlemdir.
5. Palatal düzlem: ANS ile PNS noktalarından geçen düzlemdir.
6. Mandibular düzlem: Gonion ve Menton noktalarından geçen düzlemdir.
7. Frankfurt Horizontal Düzlemi (FH): Orbitale ve Porion noktalarını birleştiren düzlemdir.

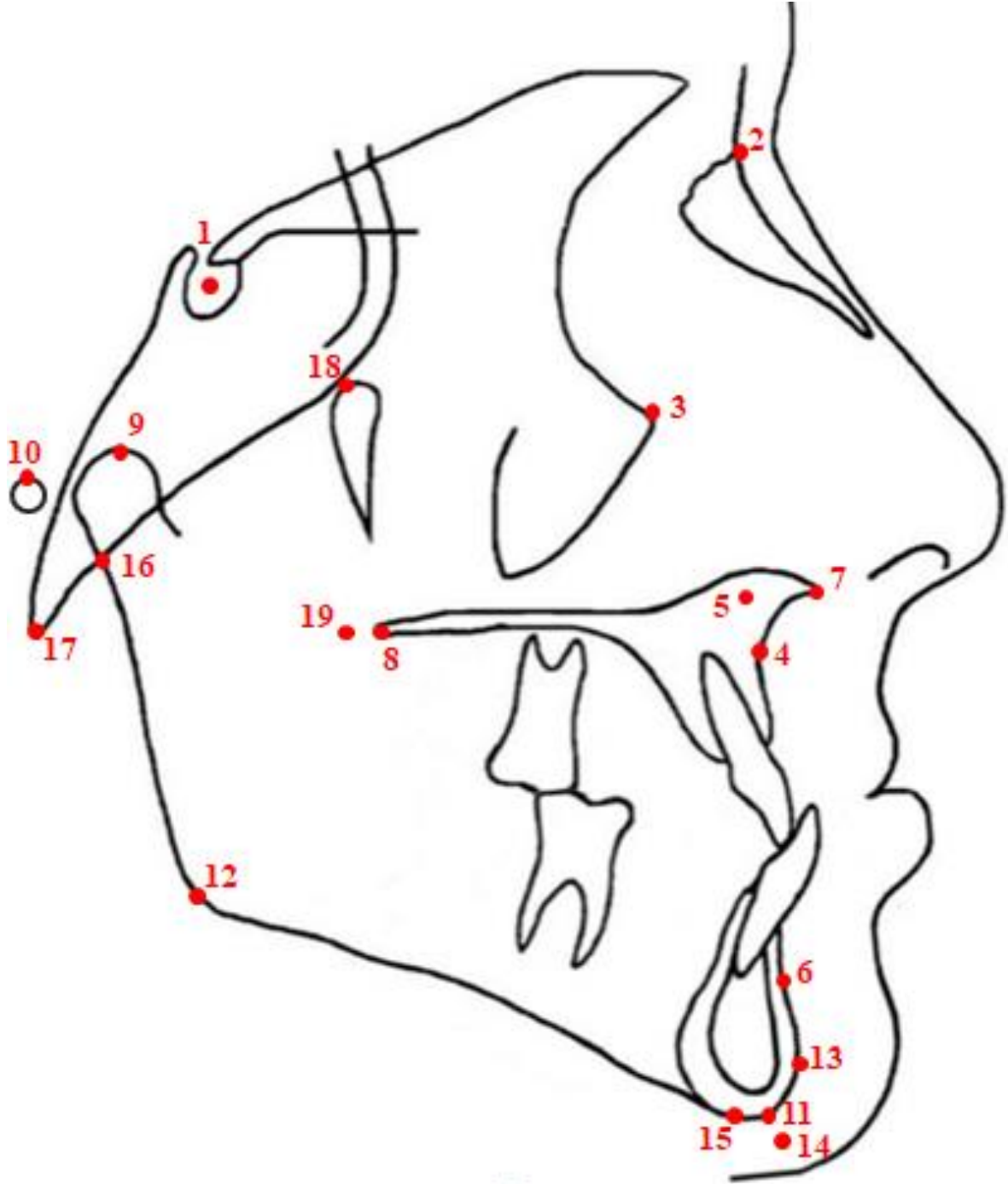
3.2.3. Lateral Sefalometrik Radyografların Analizinde Kullanılan Açılar (Şekil 6)

1. SNA: SN düzlemi ile NA düzlemi arasındaki açıdır. Maksillanın ön kafa kaidesine göre sagittal yöndeki konumunu belirtir.
2. SNB: SN düzlemi ile NB düzlemi arasındaki açıdır. Mandibulanın ön kafa kaidesine göre sagittal yöndeki konumunu belirtir.
3. ANB: NA ve NB düzlemleri arasındaki açıdır. Maksilla ve mandibulanın birbirine göre sagittal yöndeki konumunu belirtir.

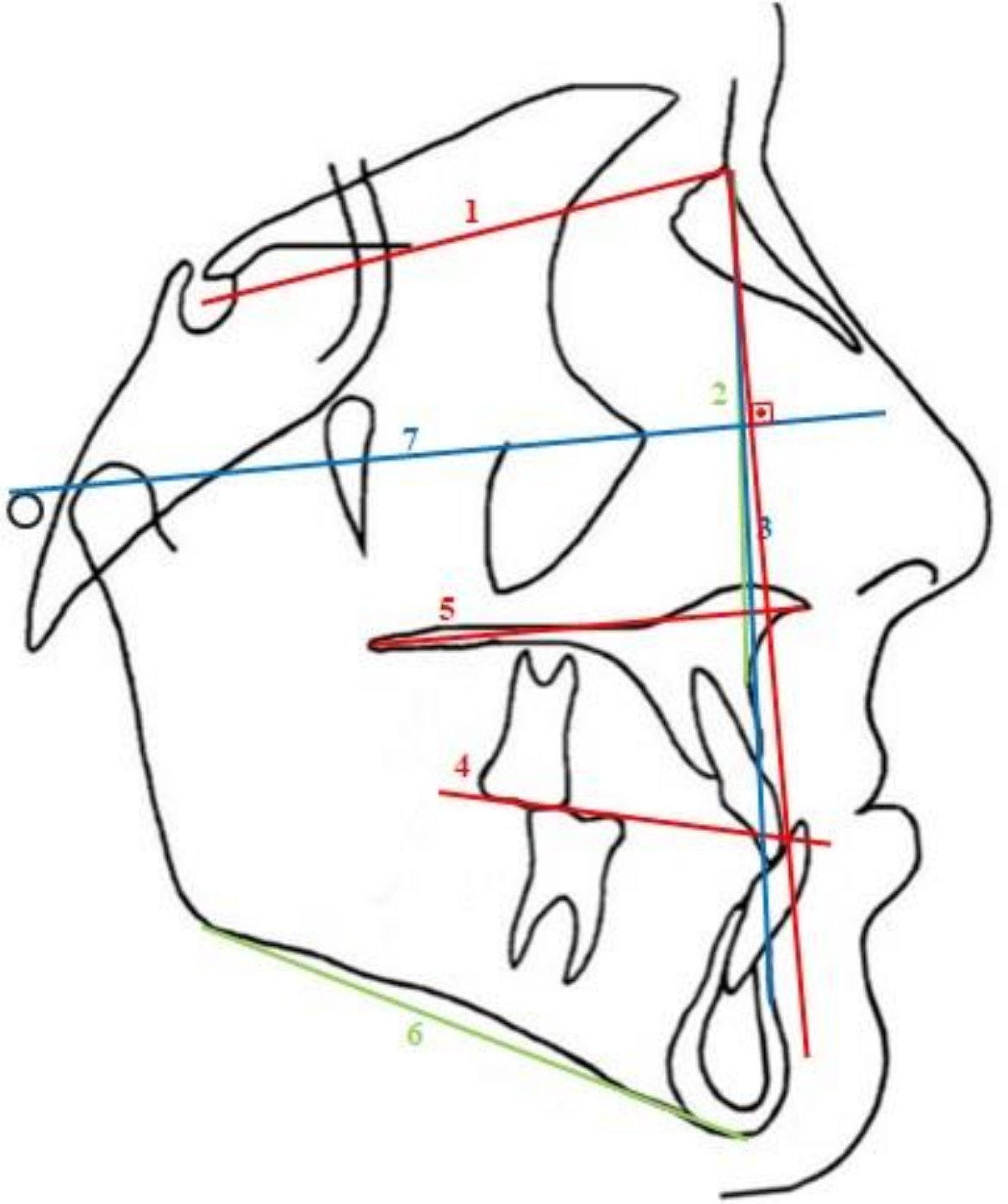
3.2.4. Lateral Sefalometrik Radyografların Analizinde Kullanılan Doğrusal Ölçümler (Şekil 7)

1. Wits değeri: A noktasının okluzal düzleme olan izdüşümü ile B noktasının okluzal düzleme olan izdüşümü arasındaki mesafedir.

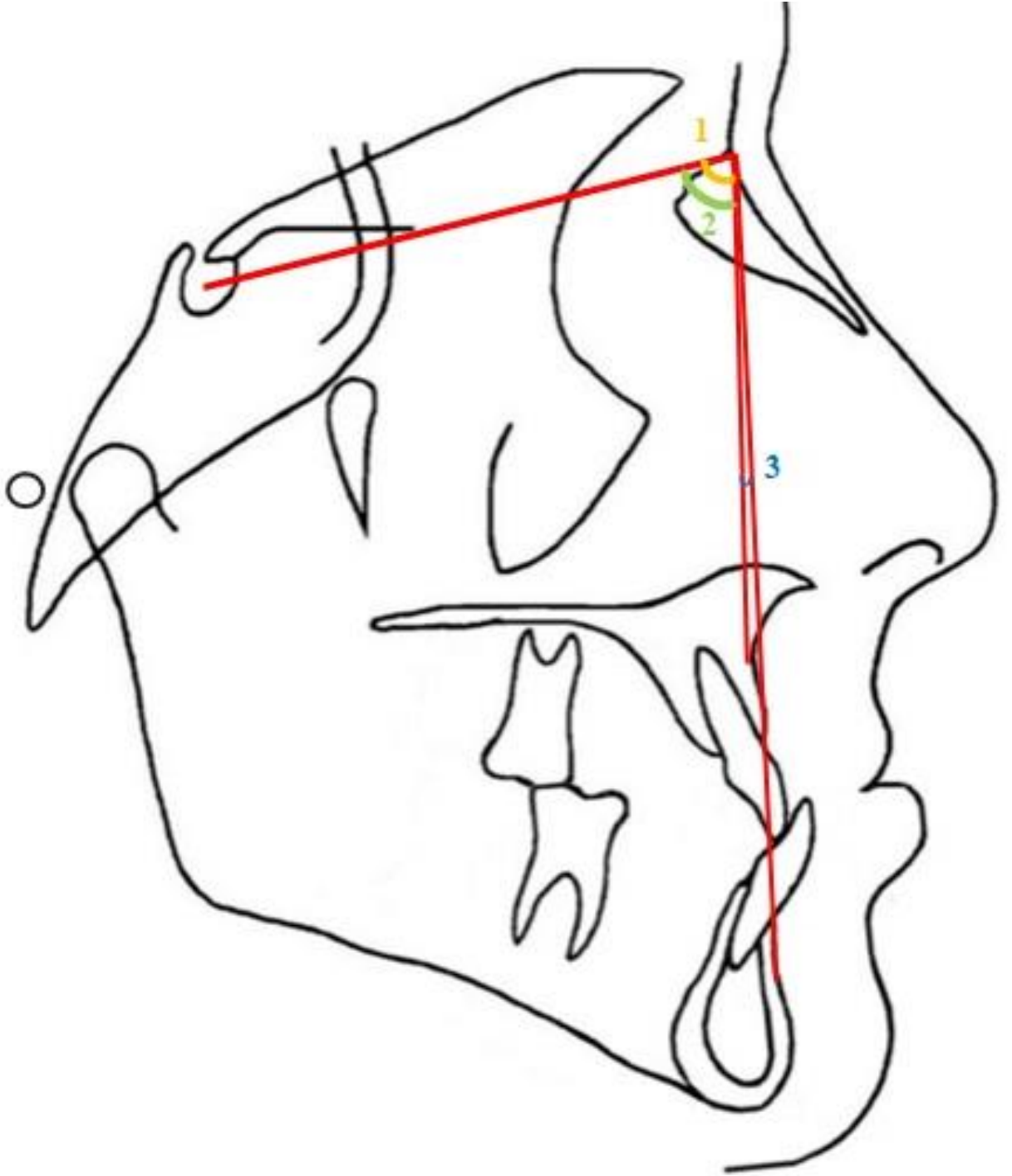
2. S-N: Bu çizgisel ölçüm S-N arasındaki mesafenin ölçümüyle elde edilir ve ön kafa kaidesi uzunluğu belirlenmesinde kullanılır.
3. S-Ar: Sella tursikanın geometrik merkezi ile Ar noktası arası uzaklıktır. Arka kafa kaidesi uzunluğu belirlenmesinde kullanılır.
4. S-Ba: Bu çizgisel ölçüm S-Ba arasındaki mesafenin ölçümüyle elde edilir ve arka kafa kaidesi uzunluğu belirlenmesinde kullanılır.
5. Ar-Go: Mandibular ramus yüksekliğini değerlendirmek için kullanılır.
6. Go-Pog': Mandibular korpus uzunluğunu değerlendirmek için kullanılır.
7. ANS-PNS: Maksillanın sagittal uzunluğunun değerlendirilmesinde kullanılır.
8. Mandibuler uzunluk: Gonion ve Menton noktaları arasındaki mesafedir.
9. Efektif mandibula uzunluğu: Kondilyon ve gnasyon noktaları arasında bulunan mesafedir.
10. Efektif orta yüz uzunluğu: Kondilyon ve A noktaları arasındaki mesafedir.
11. Maksillo-mandibular fark: Efektif mandibula uzunluğu ile efektif orta yüz uzunluğu arasındaki farktır.
12. A'-Ptm': Maksiller uzunluğun değerlendirilmesinde kullanılır.
13. Alt anterior yüz yüksekliği: ANS ve Menton noktaları arasındaki mesafedir.
14. Nperp-A: A noktası ile Nasion Perpendicular düzlemi arasındaki mesafedir.
15. Nperp-Pog: Pogonion noktası ile Nasion Perpendicular düzlemi arasındaki mesafedir.



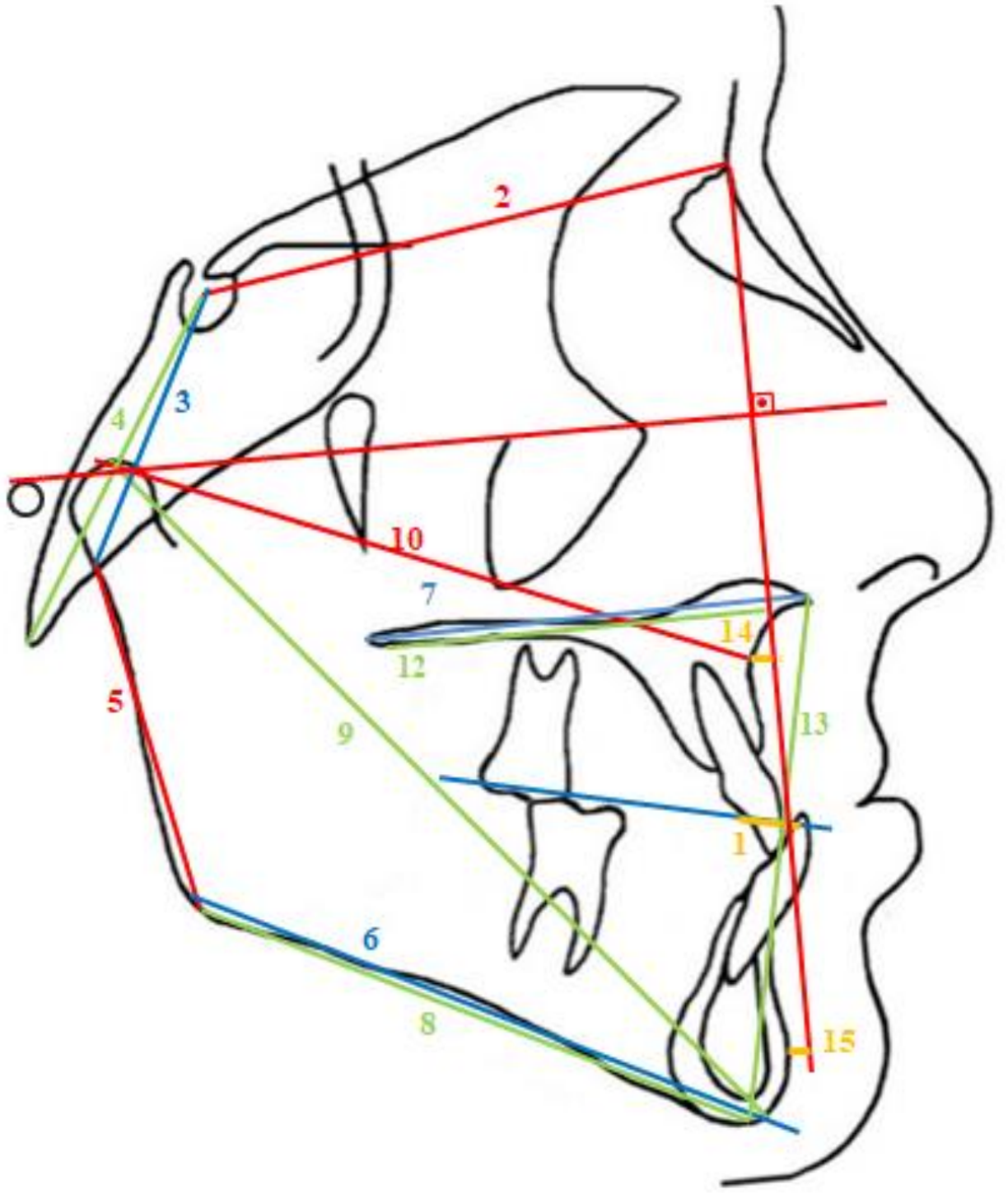
Şekil 4: Lateral Sefalometrik Radyografların Analizinde Kullanılan Noktalar



Şekil 5: Lateral Sefalometrik Radyografların Analizinde Kullanılan Düzlemler



Şekil 6: Lateral Sefalometrik Radyografların Analizinde Kullanılan Açılar



Şekil 7: Lateral Sefalometrik Radyografların Analizinde Kullanılan Ölçümler

Tablo II: Bireylerin ortalama sefalometrik değerleri

	SNA (°)	SNB (°)	ANB (°)	Witts (mm)	SN- GoGn (°)	U1-SN (°)	IMPA (°)
Maksiller retrognati	76,62±1,66	80,04±1,31	-3,58±1,48	-9,16±3,40	36,11±5,26	104,31±5,09	85,71±6,86
Mandibular prognati	82,18±1,60	85,42±2,62	-3,35±1,85	-9,42±3,12	29,16±4,91	109,85±7,67	85,98±7,01
Kontrol	81,85±3,81	78,84±3,80	2,91±0,97	0,39±0,62	30,84±6,01	105,24±7,68	97,35±6,47

Maksiller yetersizliğe bağlı iskeletsel Sınıf III maloklüzyona sahip bireyler maksiller retrognati çalışma grubunu, mandibular prognatiye bağlı iskeletsel Sınıf III maloklüzyona sahip bireyler maksiller prognati çalışma grubunu oluşturmuştur. Sınıf I iskeletsel yapıya sahip bireylerden oluşan kontrol grubu da 85 bireyden oluşmaktadır. Araştırmamıza katılan bireyler SNA, SNB, ANB ve Witts değerlerine göre sınıflandırılmıştır.

3.3. Genetik Değerlendirme Protokolü

Çalışma ve kontrol grubu bireyelerine ait kanların toplama işlemi Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi hemşireleri tarafından yapılmış, kan alımı için Etilen Diamin Tetraasetik Asit (EDTA)'li tüpler kullanılmış ve kan rnekleleri Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde -80°C'de saklanmıştır. Genetik analizler Adnan Menderes Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı Moleküler Biyoloji Laboratuvarında yapılmıştır.

Genetik değerlendirme için dondurulan kan rnekleleri eř zamanlı olarak zdrlm ve ardından DNA izolasyonu, PCR ve Pyrosekans adımları izlenmiştir.

3.3.1. DNA İzolasyonu

Çalışmamıza dahil olan 255 bireyin EDTA'lı tüplere alınan 3 ml periferik kanlarından genomik DNA eldesi QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen GmbH, Hilden, Germany) kullanılarak yapılmıştır.

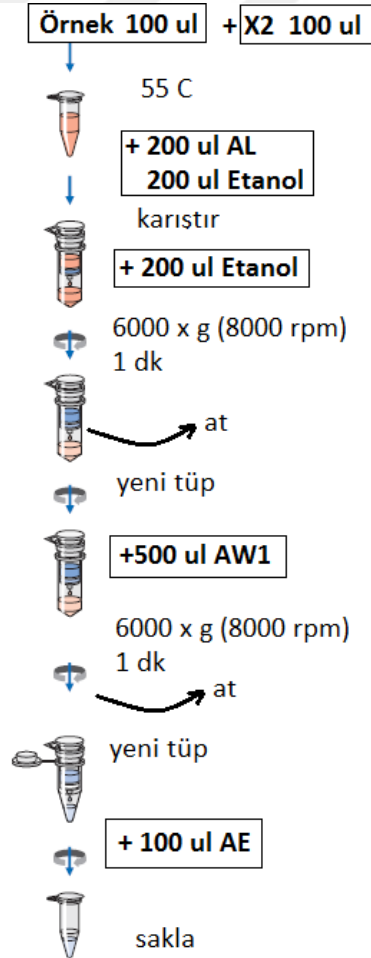


Resim 1: QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen GmbH, Hilden, Germany)

Tüm santrifüj adımları önerildiği gibi oda sıcaklığında (15-25°C) yapılmıştır. DNA izolasyonu için öncelikle liyofilize halde olan QIAGEN Proteaz'a çözücü, Buffer AW1 ve Buffer AW2'ye ise etanol kullanma talimatında belirtildiği gibi eklenmiştir. Bu ön hazırlık aşamasından sonra aşağıda anlatılan işlemler uygulanmıştır;

- ✓ 1,5 ml'lik ependorf tüplere 200 µl kan örneği alınmış ve 20 µl Proteinaz K eklenerek iyice karıştırılmıştır.
- ✓ Tüplere 200 µl Buffer AL eklenmiş ve karışım vorteksenerek iyice karıştırılmıştır.
- ✓ Karışım 10 dakika boyunca 56 °C'de inkübe edilmiştir. DNA kontaminasyonu önlemek için için tüpler kısaca santrifüjlenmiştir.
- ✓ Ardından karışıma 200 µl etanol (% 96-100) eklenmiş ve vorteksenerek iyice karıştırılmıştır. Kapaktaki damlaları çıkarmak için tüpler yeniden kısaca santrifüjlenmiştir.
- ✓ Karışım 2ml'lik toplama tüpünün içindeki mini spin kolonlara aktarılmıştır ve QIAamp Mini (spin kolon) 6000 x g (8000 rpm)'de bir dk. santrifüj edilmiştir.
- ✓ QIAamp Mini spin kolonu yeni bir 2 ml'lik toplama tüpüne yerleştirilmiş ve 500 µl Buffer AW1 eklenmiştir. Bir dakika boyunca 6000 x g (8000 rpm) de santrifüjlenmiştir ve toplama tüpleri atılmıştır.

- ✓ QIAamp Mini spin kolonunu yeni bir iki ml toplama tüpüne yerleştirilmiş ve 500 µl Buffer AW2 eklenmiştir. Üç dakika boyunca tam hızda (20,000 x g; 14,000 rpm) santrifüjlenmiştir ve yeniden toplama tüpü atılmıştır.
- ✓ QIAamp Mini spin kolonunu yeni bir 2 ml'lik toplama tüpüne yerleştirilmiş ve bir dakika boyunca tam hızda santrifüjlenmiştir.
- ✓ QIAamp Mini spin kolonunu yeni bir 1.5 ml mikrosantrifüj tüpüne yerleştirilmiş, 200 µl Tampon AE eklenmiş ve bir dakika boyunca oda sıcaklığında (15–25 °C) inkübe edilmiştir. DNA'yı ayırmak için bir dakika 6000 x g (8000 rpm)'de santrifüjlenmiştir.
- ✓ Spektrofotometrik olarak DNA ölçümü yapılmıştır.
- ✓ Elde edilen DNA örnekleri PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) aşamasına kadar -20 °C'de saklanmıştır.



Şekil 8: DNA İzolasyonunun QIAamp Mini Kit Kullanarak Yapılışı ve Spin Kolon Çalışma Prosedürü (QiAmp Kullanma Kılavuzu)

3.3.2. PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)

Tablo III'de gösterilen protokole uygun olarak her bir örnek için üç PCR hazırlanmıştır. Primer dizileri Tablo IV'de gösterilmektedir. Polimeraz zincir reaksiyonu için optimize döngü protokolü ise Tablo V'de gösterildiği gibidir.

Tablo III: Hazırlanan Polimeraz Zincir Reaksiyonu

İçerik	Reaksiyon Başına Miktar (µl)
PyroMark PCR Master Mix	12,5 µl
CoralLoad Concentrate	1,5µl
RS Primer Miks	1 µl
RNase-free water	4 µl

20 µl mix 0,2 ml'lik PCR tüplerine dağıtılmış ve üzerlerine 5 µl DNA eklenmiştir. PCR tüpleri 1000 rpm'de 10 saniye santrifüj edildikten sonra SensQuest LabCycler cihazına yüklenmiştir.

Tablo IV: Araştırmada kullanılan primer dizileri

Gen	Oryantasyon	Sekans 5'>3'
rs6182	ileri	ATTGCCAATGACATACATGAGG
rs6182	geri	TGGATTGCTTAGCTGAATATGG
rs6182	sekans	TCACCTTATCATGATGCT
rs6184	ileri	TCACCACAGAAAGCCTTACCACT
rs6184	geri	GCCCTGTGGGGACTGTACTAT
rs6184	sekans	CACTGCTGCTGGGAGG
rs1793953	ileri	ACTTGCAGGTTGAACTGAGTGAA
rs1793953	geri	TTTGGAGATGTTGGGCAAAGA
rs1793953	sekans	AGGTTGAACTGAGTGAA



Resim 2: Sensquest LabCycler cihazı

Tablo V: PyroMark PCR Master Mix Optimize Döngü Protokolü

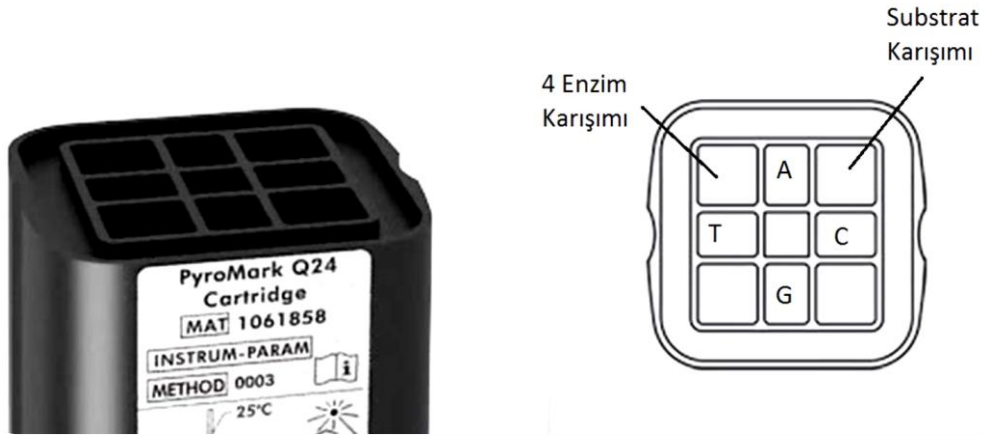
Aşama		Süre	Sıcaklık
Başlangıç PCR Aktivasyon Basamağı		15 dakika	95 °C
3 Aşamalı Döngü	Denaturasyon	30 saniye	94 °C
	Bağlanma (Annealing)	30 saniye	60 °C
	Uzama (Extension)	30 saniye	72 °C
Döngü Sayısı		45	
Final Uzama (Extension)		10 dakika	72 °C

3.3.3. Pyrosekans

PCR işleminden sonra, Pyrosekans cihazına örnekleri yüklemeye önce pürifikasyon için gerekli miks (karışım) protokole uygun olarak steril 2 ml'lik plastik tüpte hazırlanmıştır. Hazırlanan karışımda örnek başına Streptavidin 2 µl, bağlanma tamponu 40 µl ve steril distile su 28 µl kullanılmıştır. Hazırlanan 70 µl karışımın üzerine PCR ürünlerinden 10 µl eklenmiştir. Daha sonra PCR plate'lerinin kapağı sızdırma olmayacak şekilde kapatılmıştır. Birkaç kere ters-yüz ettikten sonra çalkalayıcıya yerleştirilmiş, 37 °C'ye 5-10 dakika bırakılmıştır. Q24 plate'in her bir kuyucuğuna 2,5 µl sekans primeri ve 22,5 µl annealing buffer ilave edilmiştir. PCR plate/stripleri ve Q24 plate vakum çalışma alanında ilgili yerlere yerleştirilmiş ve filter prob ünitesi tüplerin içine daldırılıp 15 saniye kadar tutularak bilyeler yakalanmıştır. El ünitesini sırayla %70 etanole, daha sonra denaturasyon solüsyonuna, ardından washing buffer'a daldırılmıştır. El ünitesinin problemleri Q24 plate kuyucuklarına daldırıp hafifçe sallanarak bilyeleri sekans primerlerini içeren buffer'a konulmuştur. Q24 plate önceden 80 °C'ye getirilmiş tutucu düzlem üzerine konulmuştur.



Resim 3: Pyrosekans aşamaları a) Vakum çalışma alanı, b) Pyrosekans cihazı PyroMark Q24



Resim 4: Pyrosekans cihazının kartuşu ve enzim-substrat bölgeleri

Firmanın önerileri doğrultusunda gerekli miktarlardaki nükleotitler, enzim ve substrat kartuşa eklenmiş ve bloğa yerleştirilmiştir (Resim 4). Önce kartuş, 10 dakika sonra ise Q24 Plate PyroMark Q24'e yerleştirilmiş ve sekans işlemi başlatılmıştır. Enzim karışımının içinde dört adet enzim bulunmaktadır; DNA polimeraz, ATP sülfürlaz, lüsiferaz ve apiraz. Diziye sırasıyla A, C, G, T primerleri yüklenirken DNA polimeraz diziye eğer o nükleotid uygunsa sentez yapmış ve pirofosfat açığa çıkmıştır. Bu pirofosfatı kullanan ATP sülfürlaz diziye eklenen her bir nükleotid için bir birim ATP sentezlenmesini sağlamıştır. Sentezlenen ATP'leri kullanan lüsiferaz ise her bir birim ATP için bir birim ışımaya yapmıştır. Apiraz ise diğer nükleotid yüklenmeden önce öteki nükleotitleri ortadan kaldırmıştır. Açığa çıkan ışımaya düzeyini ölçen cihaz PyroMark Q24 Software v2.0.8 yazılımını kullanarak dizi analizini ortaya koymuştur.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Örneklem sayısının belirlenmesi amacıyla yapılan power analizi sonucunda her iki vaka grubu için 85'er ve 85 kontrol bireyi için $\alpha=0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde %95 olarak bulunmuştur. Verilerin normal dağılıma uygunluğu histogram, q-q grafikleri ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Varyans homojenliği Levene testi ile test edilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda nicel değişkenler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve iki örneklem t testi uygulanmıştır. Çoklu karşılaştırmalarda Tukey testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırmalarında Pearson χ^2 analizi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Pearson korelasyon analizi

yapılmıştır. Verilerin analizi Turcosa Cloud (Turcosa Ltd. Co.) istatistik yazılımında gerçekleştirilmiştir. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Lateral Sefalometrik Film Değerlendirme Bulguları

4.1.1. Maksillaya Ait Bulgular

Gruplar arası bireylerin lateral sefalometrik filmleri üzerinde yapılan analizin maksillaya ait sonuçları Tablo VI' da verilmiştir.

SNA açısında mandibular prognati grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmazken, maksiller retrognati grubuyla kontrol grubu 5,23°'lik fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Maksiller birim uzunluk (Ans-Ptm) değerlendirildiğinde mandibular prognati ve kontrol grubu arasında bir fark bulunmazken, maksiller retrognati ile kontrol grubu arasındaki 3.51 mm'lik fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Efektif orta yüz uzunluk ölçüsü olan Co-A mesafesi kıyaslandığında mandibular prognati ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmazken, maksiller retrognati ve kontrol grubu arasındaki 4,87 mm'lik fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Maksiller retrognati grubuyla kontrol grubu arasında Maksillanın sagittal yönde konumunu veren Nperp-A mesafesinin ortalama 2,63 mm'lik farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Mandibular prognati grubuyla kontrol grubu arasında ise Nperp-A mesafesi istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

Tablo VI: Maksillaya ait ölçümler

Değişkenler	Grup			p
	Mandibular Prognati (n=85)	Maksiller Retrognati (n=85)	Normal/Kontrol (n=85)	
SNA (°)	82,18±1,60 ^a	76,62±1,66 ^b	81,85±3,81 ^a	<0,001
A'-Ptm' (mm)	47,00±4,21 ^a	44,51±3,10 ^b	48,02±3,50 ^a	<0,001
CoA (mm)	76,01±10,12 ^b	73,22±4,48 ^a	77,09±5,22 ^b	0,001
Nperp-A (mm)	-0,67±3,47 ^a	-2,13±2,91 ^b	0,53±3,30 ^c	<0,001

Veriler ortalama±standart sapma olarak ifade edilmiştir. Aynı satırda yer alan benzer harfler gruplar arası benzerliği, farklı harfler gruplar arası farklılığı ifade eder.

n: Örneklem sayısı

$p<0,05$

4.1.2. Mandibulaya Ait Bulgular

Çalışma grupları ve kontrol grubu bireylerin lateral sefalometrik filmleri üzerinde yapılan analizin mandibulaya ait sonuçları Tablo VII' de gösterildiği gibidir.

Mandibular prognati grubunda SNB açısı beklenildiği gibi maksiller retrognati ve kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p<0,001$). Ramus yüksekliğindeki (Ar-Go) ortalama 1,61 mm'lik fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Maksiller retrognati grubuyla kontrol grubunda ise anlamlı bir fark yoktur. Mandibular korpus uzunluğunu (Go-Pog) incelediğimizde maksiller retrognati ve kontrol grubu arasında bir fark bulunmazken, mandibular prognati grubu ile kontrol grubu arasındaki ortalama 2,04 mm' lik fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Mandibular uzunluk (Go-Me), beklenildiği gibi mandibular prognati grubunda ortalama 3,25 mm farkla diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksektir ($p<0,05$). Efektif mandibula uzunluğu (Co-Gn) ortalama 5 mm'lik farkla mandibular prognati grubunda kontrol grubuna göre beklenildiği üzere daha yüksektir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Maksiller retrognati grubu ve kontrol grubu arasında beklenildiği gibi istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Mandibulanın ön-arka yöndeki konumunu veren Nperp-Pog mandibular prognati grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,001$).

Tablo VII: Mandibulaya ait ölçümler

Değişkenler	Grup			p
	Mandibular Prognati (n=85)	Maksiller Retrognati (n=85)	Normal/Kontrol (n=85)	
SNB (açı)	85,42±2,42 ^a	80,04±1,31 ^b	79,84±3,80 ^b	<0,001
Ar-Go (mm)	45,46±5,19 ^a	43,48±4,07 ^b	43,85±4,44 ^b	0,004
Go-Pog (mm)	72,55±5,72 ^a	69,90±7,94 ^b	70,51±4,29 ^b	0,015
Go-Me (mm)	65,80±7,60 ^a	63,49±4,47 ^b	62,55±4,11 ^b	0,001
Co-Gn (mm)	110,87±9,69 ^a	105,18±6,30 ^b	105,79±6,12 ^b	<0,001
Nperp-pog (mm)	6,34±6,65 ^a	2,07±6,55 ^b	-1,39±6,15 ^c	<0,001

Veriler ortalama±standart sapma olarak ifade edilmiştir. Aynı satırda yer alan benzer harfler gruplar arası benzerliği, farklı harfler gruplar arası farklılığı ifade eder.

n: Örneklem sayısı

$p<0,05$

4.1.3. Maksilomandibular Komplekse Ait Bulgular

Çalışma grupları ile kontrol grubu bireylerin lateral sefalometrik filmleri üzerinde yapılan analizin maksilomandibular yapıya ait sonuçları Tablo VII' de verilmiştir. Çalışma gruplarının maksilomandibular komplekse ait ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, kontrol gruplarıyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur.

Mandibular prognati ve kontrol grubu kıyaslandığında ANB açısı ortalama 6.26°'lik fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Maksiller retrognati grubu ile kontrol grubu arasındaki ortalama 6,5°'lik fark anlamlıdır ($p<0,001$). Her iki çalışma grubu benzer ANB açısı ortalamalarına sahiptir. Wits değeri farkı ve maksilomandibular fark çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlıyken ($p<0,001$), çalışma gruplarında istatistiksel olarak benzerdir.

Tablo VIII: Maksilomandibular komplekse ait ölçümler

Değişkenler	Grup			p
	Mandibular Prognati (n=85)	Maksiller Retrognati (n=85)	Normal/Kontrol (n=85)	
ANB (açı)	-3,35±1,85 ^a	-3,58±1,48 ^a	2,91±0,97 ^b	<0,001
Wits (mm)	-9,42±3,12 ^a	-9,16±3,40 ^a	0,39±0,62 ^b	<0,001
Max-mand fark (mm)	35,84±5,25 ^a	35,84±4,78 ^a	28,34±3,67 ^b	<0,001

Veriler ortalama±standart sapma olarak ifade edilmiştir. Aynı satırda yer alan benzer harfler gruplar arası benzerliği, farklı harfler gruplar arası farklılığı ifade eder.

n: Örneklem sayısı

$p<0,05$

4.1.4. Kafa Kaidesi Ölçümleri ve Alt Yüz Yüksekliğine Ait Bulgular

Çalışma grupları ile kontrol grubu bireylerin lateral sefalometrik filmleri üzerinde yapılan sefalometrik analizin kafa kaidesi ölçümleri ve alt yüz yüksekliğine ait bulgular Tablo IX' de verilmiştir.

Ön kafa kaidesi uzunluğu (S-N) ve alt anterior yüz uzunluğu (ANS-Me) değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklılıklar bulunmamıştır ($p>0,05$). S-Ar mesafesinin mandibular prognatizm ve kontrol grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değilken, maksiller retrognati grubuyla kontrol grubu arasındaki ortalama 2,82 mm'lik fark anlamlıdır ($p<0,001$). Mandibular prognati ve kontrol grubu arasındaki arka kafa kaidesi (S-

Ba) mesafesi farkı anlamlı değilken, maksiller retrognati grubu ile kontrol grubu arasındaki 1,63 mm fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

Tablo IX: Kafa kaidesi ölçümleri ve alt yüz yüksekliğine ait ölçümler

Değişkenler	Grup			p
	Mandibular Prognati (n=85)	Maksiller Retrognati (n=85)	Normal/Kontrol (n=85)	
S-N (mm)	63,88±4,08	63,91±3,32	64,02±3,76	0,132
S-Ar (mm)	33,74±4,45 ^a	31,45±3,40 ^b	34,27±3,67 ^a	<0,001
S-Ba (mm)	42,11±4,86 ^a	39,98±3,75 ^b	41,61±3,30 ^a	0,002
ANS-Me (mm)	61,81±9,42	61,47±5,98	59,81±5,35	0,107

Veriler ortalama±standart sapma olarak ifade edilmiştir. Aynı satırda yer alan benzer harfler gruplar arası benzerliği, farklı harfler gruplar arası farklılığı ifade eder.

n: Örneklem sayısı

$p<0,05$

Çalışmamıza katılan bireylerin boy uzunlukları kayıt altına alınmıştır. İskeletsel Sınıf III maloklüzyona sahip bireylerde boy uzunluğu ile ramus yüksekliği (Ar-Go), korpus uzunluğu (Go-Gn), mandibular uzunluk (Go-Me), efektif mandibula uzunluğu (Co-Gn) ve maksiller birim uzunluk (ANS-Ptm) arasında ilişki olup olmadığını saptamak amacıyla yapılan Pearson korelasyon analizi sonuçları Tablo X’de gösterilmiştir.

Tablo X: Pearson korelasyon analizi bulguları

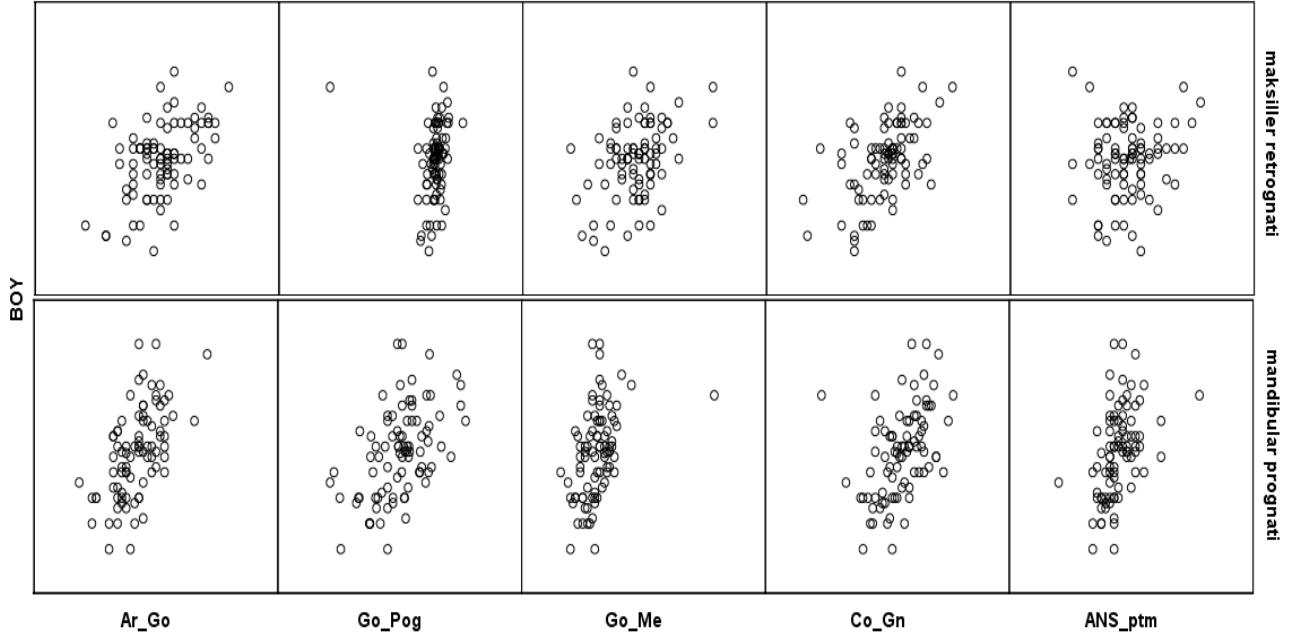
Değişkenler	Boy		
	Mandibular Prognati Grubu (n=85)	Maksiller Retrognati Grubu (n=85)	Kontrol Grubu (n=85)
Ar-Go	0,573 ^{***}	0,510 ^{***}	0,282 ^{**}
Go-Pog	0,504 ^{***}	0,026	0,301 ^{**}
Go-Me	0,426 ^{***}	0,420 ^{***}	0,356 ^{**}
Co-Gn	0,463 ^{***}	0,538 ^{***}	0,501 ^{***}
ANS-Ptm	0,448 ^{***}	0,145	0,191

*:p<0,05, **:p<0,010, ***:p<0,001

Mandibular prognati grubunda boy uzunluğu ile tüm ölçümler arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Boy uzunluğu ile yüksek korelasyon Ar-Go mesafesi arasında

bulunurken, Go-Pog, Go-Me, Co-Gn, ANS-Ptm ile de pozitif yönde, orta düzeyde ilişki mevcuttur.

Maksiller retrognati grubunda Co-Gn, Ar-Go ve Go-Me ile boy arasında pozitif yönde, orta düzeyde anlamlı ilişki varken Go-Pog ve ANS-Ptm ile boy arasında korelasyon bulunamamıştır.



Şekil 9: Boy Uzunluğu ile Sefalometrik Ölçümlerin Korelasyon Bulguları

4.2. Çalışmaya Katılan Bireylerin Genotipleri

Çalışmamızda 255 bireyin periferik kanlarından elde edilen DNA'lara ait GHR geninde ekzon 10 bölgesinde yer alan rs6182 ve rs6184 lokusları, COL2A1 geninin rs1793953 lokusuna ait genotipler her bir grup için Tablo XI'de verildiği gibidir.

Tablo XI: Çalışmaya Katılan Bireylerin Genotipleri

Grup	Maksiller Retrognati Grubu Genotipleri			Mandibular Prognati Grubu Genotipleri			Kontrol Grubu Genotipleri		
	rs6182	rs6184	rs1793953	rs6182	rs6184	rs1793953	rs6182	rs6184	rs1793953
1	GG	CC	CC	GG	CC	CC	GG	CC	TT
2	GG	CC	TT	GG	CC	TT	GT	AC	CC
3	GG	CC	CT	GG	CC	TT	GG	CC	TT
4	GG	CC	TT	GG	CC	CT	GG	CC	TT
5	GG	CC	CT	GG	CC	CT	GG	CC	TT
6	GG	CC	TT	GG	CC	CT	GG	CC	TT
7	GG	CC	CT	GG	CC	CT	GG	CC	TT
8	GG	CC	CT	GG	CC	CT	GG	CC	TT
9	GG	CC	TT	GG	CC	CT	GG	CC	TT
10	GG	CC	CT	GG	CC	CT	GG	CC	CC
11	GG	CC	CT	GG	CC	TT	GG	CC	TT
12	GG	CC	CC	GG	CC	TT	GG	CC	TT
13	GG	CC	TT	GG	CC	CT	GG	CC	CT
14	GG	CC	CC	GG	CC	CT	GG	CC	CT
15	GG	CC	CT	GG	CC	TT	GG	CC	TT
16	GT	AC	TT	GG	CC	CT	GG	CC	CC
17	GG	CC	CT	GT	CC	CC	GG	CC	CC
18	GG	CC	CT	GG	CC	CT	GG	CC	TT
19	GG	CC	CT	GG	CC	TT	GG	CC	CT
20	GG	CC	CT	GG	CC	CT	GG	CC	CT
21	GG	CC	CT	GG	CC	TT	GG	CC	CT
22	GG	CC	CC	GG	CC	CT	GG	CC	TT
23	GG	CC	TT	GG	CC	CT	GG	CC	CT
24	GG	CC	CT	GG	CC	CT	GG	CC	TT
25	GG	CC	CT	GG	CC	CT	GG	CC	CT
26	GG	CC	CT	GG	CC	TT	GG	CC	CC
27	GG	CC	CT	GG	CC	TT	GG	CC	TT
28	GG	CC	CT	GT	AC	CC	GG	CC	TT
29	GG	CC	CC	GG	CC	CC	GG	CC	TT
30	GG	CC	TT	GG	CC	CC	GG	CC	CT
31	GG	CC	CC	GG	CC	CT	GG	CC	CT
32	GG	CC	TT	GG	CC	CT	GG	CC	TT
33	GG	CC	CC	GG	CC	CT	GG	CC	TT
34	GG	CC	CT	GG	CC	CT	GG	CC	CT
35	GG	CC	TT	GG	CC	TT	GG	CC	CC
36	GG	CC	TT	GG	CC	TT	GG	CC	CT
37	GG	CC	TT	GG	CC	CT	GG	CC	CC
38	GG	CC	CC	GG	CC	CT	GG	CC	CT
39	GG	CC	CC	GG	CC	CT	GG	CC	TT
40	GG	CC	TT	GG	CC	CT	GG	CC	CT
41	GG	CC	TT	GG	CC	CT	GG	CC	TT
42	GG	CC	CT	GG	CC	TT	GG	CC	CT

Tablo XI (Devam): Çalışmaya Katılan Bireylerin Genotipleri

43	GG	CC	CC	GG	CC	CT	GG	CC	CT
44	GG	CC	CT	GG	CC	CC	GG	CC	TT
45	GG	CC	TT	GG	CC	CT	GG	CC	TT
46	GG	CC	TT	GG	CC	TT	GG	CC	CT
47	GG	CC	TT	GG	CC	TT	GG	CC	CT
48	GG	CC	TT	GG	CC	CT	GG	CC	CT
49	GG	CC	CC	GG	CC	TT	GG	CC	CC
50	GG	CC	CT	GG	CC	CT	GG	CC	TT
51	GG	CC	CT	GG	CC	CT	GG	CC	CC
52	GG	CC	CT	GG	CC	TT	GG	CC	CT
53	GG	CC	CT	GG	CC	TT	GG	CC	CC
54	GG	CC	CT	GG	CC	TT	GG	CC	CC
55	GG	CC	CT	GG	CC	TT	GG	CC	CT
56	GG	CC	CT	GG	CC	CC	GG	CC	TT
57	GG	CC	CT	GG	CC	CT	GG	CC	CT
58	GG	CC	TT	GG	CC	TT	GG	CC	TT
59	GG	CC	CT	GG	CC	CC	GG	CC	TT
60	GG	CC	CT	GT	AC	TT	GG	CC	CT
61	GG	CC	TT	GG	CC	TT	GG	CC	CT
62	GG	CC	CC	GG	CC	CT	GG	CC	CC
63	GG	CC	CT	GG	CC	TT	GG	CC	CT
64	GG	CC	CT	GG	CC	CT	GG	CC	TT
65	GG	CC	CT	GG	CC	CT	GG	CC	TT
66	GG	CC	CC	GG	CC	CT	GG	CC	TT
67	GG	CC	CT	GG	CC	TT	GG	CC	CT
68	GG	CC	CT	GG	CC	CT	GG	CC	TT
69	GG	CC	CT	GG	CC	CT	GG	CC	CT
70	GG	CC	CT	GG	CC	CT	GG	CC	CT
71	GG	CC	TT	GG	CC	CT	GG	CC	TT
72	GG	CC	TT	GG	CC	CT	GG	CC	TT
73	GG	CC	CC	GG	CC	CT	GG	CC	TT
74	GG	CC	CT	GG	CC	CC	GG	CC	CT
75	GG	CC	TT	GG	CC	CT	GG	CC	CT
76	GG	CC	CT	GT	AC	CT	GG	CC	CT
77	GG	CC	TT	GG	CC	CC	GG	CC	TT
78	GG	CC	CC	GT	AC	CT	GG	CC	CT
79	GG	CC	TT	GG	CC	CT	GG	CC	CC
80	GG	CC	CT	GG	CC	TT	GG	CC	TT
81	GG	CC	TT	GG	CC	TT	GG	CC	CT
82	GG	CC	TT	GG	CC	CT	GG	CC	CT
83	GG	CC	CC	GG	CC	CC	GG	CC	CC
84	GG	CC	TT	GG	CC	TT	GG	CC	CT
85	GG	CC	CT	GG	CC	CT	GG	CC	TT

Yapılan Pyrosekans analizi sonucunda bireylerin GHR geninin rs6182 bölgesinde G alelinin mandibular prognati grubunda görülme oranı %97,1 (165 adet), maksiller retrognati grubunda %99,4 (169 adet), kontrol grubunda ise %99,4 (169 adet) olarak bulunmuştur. T alelinin mandibular prognati, maksiller retrognati ve kontrol grubunda bulunma oranı sırasıyla %2,9 (5 adet), %0,6 (1 adet) ve %0,6 (1 adet)'dir (Tablo XI).

GHR geninin rs6182 bölgesinde mandibular prognati grubunda GG genotipi 80 bireyde (%94,1), GT genotipi beş bireyde (%2,9) bulunmaktadır. Maksiller retrognati ve kontrol grubunda ise GG genotipi iki grupta da 84 bireyde (%98,8), GG genotipi iki grupta da bir bireyde (%1,2) gözlenmiştir. Hiçbir grupta TT genotipini taşıyan birey tanımlanmamıştır (Tablo XI).

GHR geninin rs6184 bölgesinde alellerin görülme oranları değerlendirildiğinde; bu bölgedeki C alelinin mandibular prognati grubunda görülme oranı %97,6 (166 adet), maksiller retrognati grubunda %99,4 (169 adet), kontrol grubunda görülme oranı ise %99,4 (169 adet) olarak bulunmuştur. A alelinin mandibular prognati, maksiller retrognati grubunda ve kontrol grubunda bulunma oranı sırasıyla %2,4 (4 adet) , %0,6 (1 adet) ve %0,6 (1 adet)'dir. (Tablo XI).

GHR geninin rs6184 bölgesinde mandibular prognati grubunda CC genotipi 81 bireyde (%95,3), AC genotipi dört bireyde (%2,4) bulunmaktadır. Maksiller retrognati ve kontrol gruplarında ise CC genotipi iki grupta da 84 bireyde (%98,8), AC genotipi iki grupta da bir bireyde (%1,2) bireyde gözlenmiştir. Hiçbir grupta AA genotipini taşıyan birey tanımlanmamıştır (Tablo XI).

COL2A1 geninin rs1793963 bölgesinde alel görülme oranları mandibular prognati grubu için C aleli görülme oranı %40,6 (69 adet), maksiller retrognati grubunda %42,9 (73 adet), kontrol grubunda görülme oranı %36,6 (62 adet)'dir. T alelinin mandibular prognati, maksiller retrognati grubunda ve kontrol grubunda bulunma oranı sırasıyla %59,4 (101 adet), %57,1 (97 adet) %63,5 (108 adet)'dir (Tablo XI).

COL2A1 geninin rs1793963 bölgesinde, mandibular prognati grubunda CC genotipi 11 bireyde (%12,9), TT genotipi 27 bireyde (%31,8), CT genotipi 47 bireyde (%55,3) bulunurken maksiller retrognati grubunda CC genotipi 16 bireyde (%18,8), TT genotipi 28 bireyde (%32,9), CT genotipi 41 bireyde (%48,2) bireyde gözlenmiştir. Kontrol grubunda ise CC genotipi 14 bireyde (%16,5), TT genotipi 37 bireyde (43,5), CT genotipi 34 bireyde (%40) gözlenmiştir (Tablo XI).

Tablo XII. rs6182, rs6184 ve rs1793953 lokuslarının alelleri ve genotiplerin istatistiksel analizi

Gen	Grup			p
	Mandibular Prognati (n=85)	Maksiller Retrognati (n=85)	Normal/Kontrol (n=85)	
rs6182				
Alel				
G	165 (97,1)	169 (99,4)	169 (99,4)	0,231
T	5 (2,9)	1 (0,6)	1 (0,6)	
Genotip				
GG	80 (94,1)	84 (98,8)	84 (98,8)	0,225
GT	5 (5,9)	1 (1,2)	1 (1,2)	
rs6184				
Alel				
C	166 (97,6)	169 (99,4)	169 (99,4)	0,375
A	4 (2,4)	1 (0,6)	1 (0,6)	
Genotip				
CC	81 (95,3)	84 (98,8)	84 (98,8)	0,374
AC	4 (4,7)	1 (1,2)	1 (1,2)	
rs1793953				
Alel				
C	69 (40,6)	73 (42,9)	62(36,5)	0,460
T	101 (59,4)	97 (57,1)	108(63,5)	
Genotip				
CC	11 (12,9)	16 (18,8)	14 (16,5)	0,290
TT	27 (31,8)	28 (32,9)	37 (43,5)	
CT	47 (55,3)	41 (48,2)	34 (40,0)	

Veriler n (%) olarak ifade edilmiştir.

Polimorfizmlerin kraniofasiyal etkisini araştırmak için genotipler arası sefalometrik ölçümler de kıyaslanmıştır. Ancak GHR geninin rs6182 ve rs6184 bölgeleri için maksiller retrognati grubunda bir bireyde GT ve AC genotipi bulunduğundan genotipler arası istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamamıştır.

4.3. Sefalometrik Bulgular ile rs6182 Bölgesindeki Polimorfizmin İlişkisi

4.3.1. Mandibular prognati grubunun sefalometrik bulguları ile rs6182 polimorfizmi ilişkisi

Mandibular prognati grubunda rs6182 bölgesinde genotipler arasında sefalometrik ölçümlerle yapılan istatistiksel karşılaştırmada GT genotipi ramus yüksekliğiyle (Ar-Go) ilişkili olduğu gözlenmiştir ($p<0,01$). GG genotipindekilere kıyasla GT genotipine sahip bireyler ortalama olarak 6,74 mm daha uzun ramus yüksekliğine sahiptirler (Tablo X).

Tablo XIII. Mandibular prognati grubunda rs6182 polimorfizminin sefalometrik değerlerle ilişkisi

Değişkenler	rs6182		p
	GG (n=80)	GT (n=5)	
Boy	168,52±8,70	174,80±7,95	0,120
Ar-Go	45,06±4,91	51,80±5,97	0,004*
Go-Pog	72,62±5,78	71,42±4,99	0,653
Go-Me	65,99±7,74	62,80±4,02	0,366
Co-Gn	110,60±9,81	115,2±6,83	0,306
Nperp-pog	6,30±6,81	6,92±3,33	0,842
A'-Ptm'	46,89±4,28	48,80±2,28	0,327
CoA	73,89±10,35	76,00±5,34	0,653
Nperp-A	-0,62±3,54	-1,36±2,26	0,648
Max-mand fark	35,69±5,26	38,20±4,87	0,302
S-N	63,54±4,07	64,20±4,76	0,727
S-Ar	33,94±4,28	30,60±6,43	0,104
S-Ba	42,23±4,88	40,20±4,60	0,369
ANS-Me	59,34±9,46	64,60±8,14	0,228

* $p<0,01$

4.4. Sefalometrik Bulgular ile rs6184 Bölgesindeki Polimorfizmin İlişkisi

4.4.1. Mandibular prognati grubunun sefalometrik bulguları ile rs6184 polimorfizmi ilişkisi

Mandibular prognati grubunda rs6184 bölgesinde genotipler arasında sefalometrik ölçümlerle yapılan istatistiksel karşılaştırmada AC genotipinin ramus yüksekliğiyle (Ar-Go)

ilişkili olduğu gözlenmiştir ($p<0,01$). CC genotipindekilere kıyasla AC genotipine sahip bireyler ortalama olarak 7,39 mm daha uzun ramus yüksekliğine sahiptirler (Tablo XI).

Tablo XIV. Mandibular prognati grubunda rs6184 polimorfizminin sefalometrik değerlerle ilişkisi

Değişkenler	rs6184		p
	CC (n=81)	AC (n=4)	
Boy	168,52±8,64	176,50±8,06	0,074
Ar-Go	45,11±4,90	52,50±6,66	0,005*
Go-Pog	72,64±5,75	70,70±5,46	0,512
Go-Me	65,98±7,69	62,25±4,43	0,341
Co-Gn	110,60±9,75	116,25±7,41	0,258
Nperp-pog	6,34±6,78	6,28±3,47	0,984
A'-Ptm'	46,93±4,27	48,50±2,52	0,468
CoA	73,86±10,29	77,00±5,60	0,548
Nperp-A	-0,63±3,52	-1,50±2,59	0,626
Max-mand fark	35,73±5,24	38,00±5,60	0,401
S-N	63,53±4,04	64,50±5,45	0,646
S-Ar	33,79±4,45	32,75±4,92	0,651
S-Ba	42,15±4,90	41,25±4,57	0,721
ANS-Me	59,32±9,40	66,25±8,38	0,152

* $p<0,01$

4.5. Sefalometrik Bulgular ile rs1793953 Bölgesindeki Polimorfizmin İlişkisi

4.5.1. Mandibular prognati grubunun sefalometrik bulguları ile rs1793953 polimorfizmi ilişkisi

Mandibular prognati grubunda rs1793653 bölgesinde CC, TT, CT genotipleri arasında bireylere ait sefalometrik ölçümlerle yapılan istatistiksel karşılaştırmada genotipler arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo XV).

Tablo XV. Mandibular prognati grubunda rs1793953 polimorfizminin sefalometrik değerlerle ilişkisi

Değişkenler	rs1793953			p
	CC (n=11)	TT (n=27)	CT (n=47)	
Boy	167,43±12,81	167,63±6,98	169,96±8,58	0,462
Ar-Go	45,18±6,49	46,41±4,60	44,98±5,21	0,518
Go-Pog	71,81±6,63	73,33±5,59	72,27±5,66	0,673
Go-Me	65,91±6,39	65,67±5,46	65,85±8,92	0,994
Co-Gn	111,00±9,33	113,30±8,47	109,45±10,32	0,261
Nperp-pog	4,35±6,94	5,40±6,51	7,35±6,61	0,274
Ans-Ptm	45,64±3,38	47,22±2,75	47,19±5,00	0,520
CoA	73,82±4,38	72,89±13,51	74,70±8,86	0,762
Nperp-A	-2,56±3,41	-0,64±3,01	-0,24±3,66	0,135
Max-mand fark	37,27±6,13	36,78±5,96	34,96±4,50	0,224
S-N	63,82±4,40	64,19±3,35	63,17±4,41	0,581
S-Ar	33,73±5,08	33,59±3,82	33,83±4,72	0,976
S-Ba	41,64±5,97	42,70±4,91	41,87±4,64	0,739
ANS-Me	61,27±5,53	62,26±6,51	57,77±11,10	0,118

4.5.2. Maksiller retrognati grubunun sefalometrik bulguları ile rs1793953 polimorfizmi ilişkisi

Maxiller retrognati grubunda rs1793953 bölgesinde CC, TT, CT genotipleri arasında bireylere ait sefalometrik ölçümlerle yapılan istatistiksel karşılaştırmada genotipler arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo XVI. Maksiller retrognati grubunda rs1793953 polimorfizminin sefalometrik değerlerle ilişkisi

Değişkenler	rs1793953			<i>p</i>
	CC (<i>n</i> =11)	TT (<i>n</i> =27)	CT (<i>n</i> =47)	
Boy	167,56±7,65	167,07±6,09	168,34±7,72	0,766
Ar-Go	43,69±4,71	43,07±3,98	43,05±3,94	0,859
Go-Pog	70,12±5,08	70,98±4,48	69,07±10,37	0,619
Go-Me	62,31±5,39	63,96±4,61	63,63±4,00	0,486
Co-Gn	108,75±8,37	109,18±5,50	109,34±6,05	0,952
Nperp-pog	0,61±5,17	2,71±4,95	2,21±7,90	0,589
Ans-Ptm	44,50±3,79	44,82±3,06	44,31±2,88	0,800
CoA	73,44±6,21	72,43±3,58	73,68±4,29	0,515
Nperp-A	-1,77±2,91	-2,38±2,28	-2,10±3,31	0,798
Max-mand fark	34,94±4,07	36,14±4,16	35,98±5,44	0,704
S-N	63,56±4,24	63,07±2,92	64,61±3,11	0,152
S-Ar	31,31±3,59	30,96±3,49	31,83±3,31	0,581
S-Ba	38,88±3,58	39,75±3,07	40,56±4,19	0,294
ANS-Me	60,94±5,14	61,96±5,10	61,34±6,87	0,848

5. TARTIŞMA

5.1. Çalışmanın Amacının Tartışılması

Sınıf III maloklüzyonlar ortodonti kliniğinde sıkça karşımıza çıkan, vaka çeşidine endike olarak birçok tedavi yöntemini gerektirebilen, multifaktöriyel etiyojisi arasında genetiğin büyük role sahip olduğu, tedavisi karmaşık ve relaps oranı yüksek anomalilerdir (8). İskeletsel Sınıf III maloklüzyonlarda anomalinin hangi çeneden kaynaklandığına ve hastanın yaşına göre çeşitli tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Erişkin bireylerde sabit ortodontik mekanikler ile kamuflaj tedavisi veya daha şiddetli durumlarda ortognatik cerrahi endike iken (85), hafif ya da orta derecede maksiller retrüzyona sahip iskeletsel Sınıf III, büyüme ve gelişimi devam eden hastalarda ise ortopedik kuvvetler yardımıyla büyümenin yönlendirilmesi önde gelen tedavi yaklaşımıdır (47, 83, 85).

Genetik bilimi her geçen gün gelişmekte, yapılan çalışmalar ile özellikle ailesel geçişli hastalıkların prognoz tayini kolaylaşmakta, neden-sonuç ilişkileri ve tedavi yöntemleri değerlendirilebilmekte, hatta henüz hastalıklar meydana gelmeden önlenebilmektedir. Hastalıkların ardında yatan genetik nedenlerin belirlenmesi, akılcı tedavi yaklaşımlarının üretilmesi için büyük öneme sahiptir. Örneğin P53 geninde görülen mutasyonların sebep olduğu baş-boyun kanserlerinde insanda klinik olarak uygulanmasına onay verilen ilk gen tedavisi olan ‘Gendicine’ adlı ilaç kullanılmaya başlanmıştır (86). Amacı insan genomundaki yaklaşık üç milyar DNA bazını ve yaklaşık 30-40 bin olduğu tahmin edilen genleri tanımlamak olan İnsan Genom Projesi (Human Genome Project) 2003 yılında tamamlanmış ve böylece tüm DNA dizilimleri tanımlanmış, gen kodlayan bölgelerin tümü belirlenmiştir (87).

Genetik, iskeletsel Sınıf III maloklüzyonda etiyojistik faktörler arasında esas role sahiptir ve maloklüzyonun prognoz tayininde ve tedavi seçiminde genetik geçiş yol gösterici olabilir (25, 88). Kalıtımın rol oynamadığı, hafif şiddette maloklüzyona sahip hastalarda fonksiyonel tedaviler ve sabit mekanikler tercih edilebilirken, genetiğin etkin rol oynadığı şiddetli vakalarda ortognatik cerrahi en etkin tedavi yöntemi olabilir (88).

İskeletsel Sınıf III maloklüzyonun morfolojisine baktığımızda problemin maksilladan, mandibuladan veya her iki çeneden kaynaklanma oranları literatürde değişik oranlarda bildirilmiştir (4, 6, 31, 33). Oranlar farklı olsa da görülüyor ki iskeletsel Sınıf III mandibular prognatizm gibi maksiller retrognatiye de sıkça bağlıdır. Bu tez çalışmasında

belirlenen aday genler hem maksiller retrognati hem de mandibular prognati durumları için ayrı ayrı araştırılmış, her bir genin rolü maksillanın ve mandibulanın etiyolojik neden olduğu Sınıf III maloklüzyon için incelenmiştir. Hem maksiller retrognati hem de mandibular prognatinin birlikte görüldüğü hastalar ise aday genlerin hangi çeneyi etkilediğinin anlaşılabilmesi için çalışmaya dahil edilmemiştir. Günümüzde genetik bilimin gelişmesiyle diğer hastalık ve anomalilerde olduğu gibi ortodontik hastalıkların da genetik temellerinin belirlenmesi, bağlantı analizleri ile belirlenmiş aday genlerin araştırılması hem prognoz tayini hem de tedavi protokollerinin belirlenmesinde yardımcı olmaktadır.

Çalışmamızda SNP çalıştığımız genlerden GHR' nin rs6182 ve rs6184 olmak üzere iki lokusu incelenmiştir. GHR geninin bu bölgeleri literatürde iskeletsel Sınıf III etiyolojisiyle en çok alakalı gösterilen bölgelerdir (74, 82-84). Çalışmadaki diğer gen COL2A1'nin rs1793953 lokusu literatürde bu genin mandibular prognatiden, dolayısıyla iskeletsel Sınıf III'den sorumlu gösterilen bölgesidir (67).

İskeletsel Sınıf III mandibular prognatizm gibi maksiller retrognatiye de sıkça bağlıdır. Geçmiş çalışmalara baktığımızda Türk bireyler üzerinde yapılmış iskeletsel Sınıf III maloklüzyona sahip hastaları etiyolojik çeneye göre ayırarak her bir durum için ayrı ayrı genetik olarak araştıran herhangi bir çalışma bulunmamıştır. Araştırdığımız genlerden biri olan COL2A1 iskeletsel Sınıf III maloklüzyonda aday genlerden biridir ve Türk bireyler üzerinde bu genle alakalı yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

5.2. Bireyler ve Yöntemin Tartışılması

Çalışmaya dahil edilen bireylerde büyüme ve gelişimlerini tamamlamış olmaları açısından 16 yaş ve üzeri olması şartı aranmıştır. Björk ve Skieller (89), maksiller büyüme ve yer değiştirme hızının genel iskeletsel büyüme hızıyla orantılı olduğunu ve pubertal büyüme atılımının kızlarda 12, erkeklerde ise 14 yaş civarında meydana geldiğini bildirmişlerdir. Ayrıca maksiller büyümenin kızlarda 15, erkeklerde 17 yaşlarında sona erdiğinden bahsetmişlerdir. Literatürde Sınıf III maloklüzyon tanısının daha erken konabileceğini söyleyen ve prepubertal dönemde yapılmış olan genetik çalışmalar mevcut olsa da, gelişim pubertal dönemde en üst seviyeye ulaştığından yapılan çalışmaların çoğunda büyüme ve gelişimlerini büyük ölçüde tamamlamış olan postpubertal bireyler ile çalışılmıştır (9, 28, 67, 74, 77, 81, 82, 84, 90-92). Bizim çalışmamızda mandibular prognati grubunun yaş ortalaması $19,41 \pm 8,26$, maksiller retrognati grubunun yaş ortalaması $18,27 \pm 5,89$, kontrol grubumuzun

yaş ortalaması $17,69 \pm 2,06$ olarak hesaplanmıştır. Dolayısıyla çalışmamıza katılan bireyler büyük ölçüde büyüme ve gelişimlerini tamamlamışlardır.

Çalışmaya dahil edilen bireylerde herhangi bir sistemik hastalık, ailesel geçişli bir hastalığa rastlanmaması, herhangi bir konjenital (dudak damak yarığı vb.) anomali veya endokrin problem bulunmaması şartları aranmıştır. Çünkü iskeletsel Sınıf III maloklüzyon dudak damak yarığı gibi konjenital bir probleme, hormonal bozukluğa, travma, anormal postür bozuklukları, hipertrofik tonsillalar, septum deviasyonu, burun tıkanıklığı, solunum problemleri gibi çevresel etkenler sebebiyle de meydana gelebilmektedir (15, 17). Literatürde de yapılmış benzer çalışmalarda da bireylerin sistemik hastalık, ailesel geçişli bir hastalık, herhangi bir konjenital (dudak damak yarığı vb.) anomali veya endokrin probleme sahip olmamasına dikkat edilmiştir (1, 9, 67, 74, 78, 81, 90-93).

Çalışmaya dahil olan bireyleri iskeletsel olarak sınıflamak, çenelere ve kranyuma ait ölçümleri yapabilmek için lateral sefalometrik filmler kullanılmıştır. Bireylerin iskeletsel olarak sınıflandırılmasında hem ANB açısı hem de Witts değeri dikkate alınmıştır. Doğru hasta seçimi için sefalometrik film analizi klinik muayene ile desteklenmiştir. İskeletsel Sınıf III maloklüzyonun maksiller yetersizlikten kaynaklandığı hastalarda SNA açısının normal değerlerin altında, SNB açısının ise normal değer aralığında olmasına dikkat edilmiştir. Mandibular prognatiye bağlı iskeletsel Sınıf III maloklüzyona sahip bireylerde ise tersi olarak SNA açısının normal değerlerde, SNB açısının ise normal değerlerin üzerinde olmasına dikkat edilmiştir. Normal değer aralıkları belirlenirken literatürdeki normlar ve çalışmalar dikkate alınmıştır (3, 94, 95). Literatürde yapılmış benzer çalışmalarda hem sadece ANB açısını dikkate alan (67, 77, 78, 91, 93, 96) hem de ANB açısı ve Witts değerini beraber göz önünde bulunduran çalışmalar mevcuttur (1, 84, 97, 98). Bu çalışmada her iki vaka grubu da ANB açısı 0° nin altında olan ve Witts değeri 0° nin altında olan bireylerden oluşmaktadır. Yani hem ANB açısını hem de Witts değeri dikkate alınarak Sınıf III maloklüzyon doğrulanmıştır. Kontrol grubu ise ortodontik açıdan normal olarak kabul edilen iskeletsel Sınıf I ilişkiye sahip hastalardan oluşturulmuştur. Bu değerlendirmede yine ANB ve Witts değerleri göz önüne alınmış, ANB açısının 2° ile 4° arasında, Witts değerinin 0 ile 2 arasında olması şartı aranmıştır.

Bireylerde genetik polimorfizmi araştırmak için periferik kandan faydalanılmıştır. Her bir bireyden EDTA'lı tüpe alınan 3 ml periferik kanlardan DNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir. DNA izolasyonu yöntemi ile serumdan, kandan, besi yerinden, lökositten,

tükürükten, parafine gömülü doku örneklerinden, sürüntüden ve gaitadan DNA elde edilebilirken en kaliteli ve en kolay DNA izolasyonu kandan yapılabildiği için çalışmamızda kandan DNA izolasyonunu tercih edilmiştir. Literatüre baktığımızda benzer çalışmalarda daha sıklıkla kan veya tükürük kullanılmıştır. Ancak tükürükten elde edilen DNA'lar hem kalite hem de kantite açısından daha zayıftır (74, 81, 84, 91-93, 96, 99).

Kanlardan DNA izolasyonu ve PCR aşamalarından sonra DNA dizi analiz yöntemi olarak gelecek nesil sekanslama yöntemlerinden biri olan Pyrosekans yöntemi kullanılmıştır. Pyrosekans yöntemiyle hasta grubunda iskeletsel Sınıf III maloklüzyon ile ilişkili olabileceği düşünülen GHR geni ekzon 10 bölgesinde yer alan rs6182 ve rs6184 bölgeleri ve COL2A1 geninde yer alan rs1793953 bölgelerinin alel frekansı ve genotipleme tanımlanmıştır. Bu yöntem diğer geleneksel dizi analiz yöntemlerine göre birçok avantaja sahiptir. Pyrosekans kısa uzunlukta DNA sekanslarını sıralamak için oldukça uygun olan, gerçek zamanlı okuma ile hızlı bir yöntemdir. Dolayısıyla özellikle çalışmamız gibi SNP incelemelerinde günümüzdeki en az hata oranına sahip, en geçerli yöntem olarak kabul edilir (100, 101).

Çalışmamızda ayrıca bireylerin boy uzunlukları da kayıt altına alınmış ve literatürdeki diğer çalışmalara benzer olarak sefalometrik ölçümler ile boy uzunlukları arasında korelasyon analizi yapılmıştır (74, 81, 82).

5.3. Bulguların Tartışılması

Her hastadan rutin ortodontik muayene sırasında alınan lateral sefalometrik filmler sayesinde hastaların çalışma ve kontrol gruplarına ayrılması sağlanmıştır. Ayrıca sefalometrik filmler üzerinde yapmış olduğumuz ölçümleri gruplar arasında karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak; SNA açısından mandibular prognati grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmazken, maksiller retrognati grubuyla kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Maksilla için yapılan diğer ölçümler olan ANS-Ptm, Co-A, Nperp-A mesafeleri için de sonuçlar benzerdir. Maksiller retrognati grubunda iskeletsel Sınıf III maloklüzyonun etiyojisi maksillanın yetersizliği, mandibular prognati grubunda ise mandibular fazlalık olduğundan bu bulgular normaldir.

Mandibular ölçümlere baktığımızda SNB, ramus yüksekliği, mandibular korpus uzunluğu, mandibular uzunluk, efektif mandibular uzunluk ve Nperp-Pog ölçümleri mandibular prognati grubunda diğer iki gruba göre anlamlı derecede farklıdır. Maksiller

retrognati ve kontrol grubunda mandibula normal sınırlarda olduğundan bu bulgular beklenildiği gibidir.

Maksiller retrognati ve mandibular prognati grubunda ANB açısı, Witts ve maksilomandibular fark ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Her iki grup da iskeletsel Sınıf III maloklüzyona sahip bireylerden oluştuğu için bu bulgular normaldir.

Çalışmamızda hastaların boy uzunlukları da sefalometrik ölçümlerimizle ilişkisini değerlendirilmek üzere ölçülmüştür. Mandibular prognati grubunda boy uzunluğu ile tüm ölçümler arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Boy uzunluğu ile en yüksek korelasyon ramus yüksekliği arasında bulunmuştur. Yamaguchi ve ark. (74), yaptıkları çalışmalarında boy uzunluğu ile kraniyofasiyal ölçümler arasında bir korelasyon saptamamıştır. Ancak ramus yüksekliğinin boy uzunluğundan etkilenip etkilenmediğini belirlemek amacıyla regresyon analizi yapılmış ve korelasyon olduğu bildirilmiştir. Bizim bulgumuz bu çalışmayla uyumludur. Maksiller retrognati grubunda Co-Gn, Ar-Go ve Go-Me ile boy arasında pozitif yönde, orta düzeyde anlamlı ilişki varken Go-Pog ve ANS-Ptm ile boy arasında korelasyon bulunamamıştır. Çalışmamızda boy uzunluğu maksillaya ait uzunluk ölçümlerinden ziyade, mandibulaya ait uzunluk ölçümleriyle koreledir. Alt ekstremite kemiklerinde epifiz kırırdağı bulunur ve uzun kemikler olarak sınıflandırılır. Mandibula uzun kemikler gibi bir epifiz kırırdağına sahip değildir ancak mandibula ve uzun kemikler için büyüme paterni ve morfolojik özellikler benzerdir. Bununla birlikte, büyüme süreci, maksilla gibi suturlara bağımlı değildir. Bu sebeple boy uzunluğu daha çok mandibular ölçümlerle ilişkili görünmektedir (102).

Çalışmamızda rs6182, rs6184 ve rs1793953 bölgelerine ait genotipler arasında da boy uzunlukları kıyaslanmış ve bu bölgelerdeki polimorfizmler ile boy uzunluğu arasında ilişki bulunamamıştır. Bu bulgu, hem Bayram ve ark. (84) hem de Chujo ve ark. (103) bulgularıyla uyumludur.

Literatürde iskeletsel Sınıf III maloklüzyonların genetik temellerini araştıran birçok çalışma bulunmaktadır (3, 9, 11, 94). Farklı toplumlarda farklı genler üzerine çalışılmış, bazen genetik etkenler toplumlar arası farklılık göstermiştir (67, 82, 92, 93). Hangi genlerin iskeletsel Sınıf III maloklüzyonda sorumlu olabileceğini araştıran genom düzeyinde bağlantı analizleri bize sorumlu olabilecek genleri gösterirler. Genom düzeyinde bağlantı analizlerinden biri de Yamaguchi ve ark. (91) tarafından 42 Koreli ve Japon aileden 90 kardeş

çiftinden 162 etkilenmiş birey ile yapılmıştır. Çalışmada mandibular prognati gelişiminde rol oynayan genetik bileşenlerin belirlenmesi için non-parametrik genom düzeyinde bağlantı analizi yapılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre; 1p36, 6q25 ve 19p13.2 isimli kromozom bölgeleri mandibular prognatizm ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur. 1p36 bölgesinin, alkalın fosfataz, heparan sülfat proteoglikan 2 (Perlekan) ve Matrilin-1 aday genlerini içeren bir bölge olduğu belirtilmiştir. Matrilin-1'in, uzun kemiklerin büyüme plağında bulunması ve kırırdağın hücre dışı matriksinde kollajen bağımlı ve kollajen bağımsız fibrilleri oluşturan bir protein olması mandibular büyümede etkili olabileceğini düşündürmüştür.

Yamaguchi ve ark. (91) tarafından yapılan bağlantı analizi çalışmasının ardından Matrilin-1 geninin Kore toplumunda mandibular prognati ile ilişkisi Jang ve ark. (92) tarafından çalışılmıştır. Çalışmaya 164 mandibular prognatizme sahip, 132 Sınıf I okluzyona sahip birey dahil olmuştur ve SNP genotiplemesi yapılmıştır. Çalışmada %10'un üzerinde minör alel sıklığına sahip üç SNP tanımlanmıştır. Bunlardan ilki olan T158C genotipinde vaka ve kontrol grupları arasında herhangi bir fark bulunamamışken, G7987A ve C8752T genotipleri vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Çalışmada 7987 AA genotipi, 7987 GG genotipi ile karşılaştırıldığında mandibular prognati riskini azalttığı, 8572 TT genotipi ise 8572 CC genotipi ile karşılaştırıldığında ise mandibular prognatiye artmış risk oluşturduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca 7987 A aleli gösteren bireylerin kontrol grubunda daha fazla olduğu ve 8572 T aleline sahip bireylerin ise mandibular prognati grubunda daha sık olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar Matrilin-1 polimorfizmlerinin mandibular prognati riski üzerine genetik etkisinin G7987A, C8572T polimorfizmleri ile ilişkilendirilebileceğini ve mandibular prognatiye genetik yatkınlıkta sorumlu olabileceğine işaret etmektedir.

Yamaguchi ve ark. (91) Koreliler ve Japonlar üzerinde yapmış olduğu çalışmadan yola çıkarak Cruz ve ark. (93) tarafından Brezilyalı 10 aileden etkilenmiş 42 birey üzerinde yapılan çalışmada daha önce Yamaguchi tarafından önerilen bölgelerin (1p36.11, 6p21, 19p13.1) mandibular prognati ile bağlantılı olmadığını bildirmiştir. Ayrıca çalışmaya ekledikleri diğer bölgeleri de (4p16.3, 7p21.2, 10q26) mandibular prognatizm ile ilişkili bulmamışlardır. Bu farklılığın sebebi çalışmaların farklı etnik gruplarla yapılması olarak gösterilmiştir. Aynı genlerin farklı toplumlarda çalışılması sonucunda genetik miras farklılıklarından ötürü benzer sonuçlar elde edilememiştir. Bu durum, çalışmamızda aday genlerden COL2A1'in rs1793953 bölgesinin neden anlamlı sonuç vermediğini açıklayabilir.

Xue ve ark. (96), Çin toplumunda bağlantı analizlerinde sorumlu tutulan 1p36 bölgesini 158 mandibular prognatik ve 147 kontrol bireyi üzerinde incelemiş, çalışmanın ilk aşamasında 1p36 bölgesindeki toplam 103 adet SNP seçilmiş ve EPB41 geni mandibular prognatizm için aday olarak belirlenerek bu bölgede yer alan dört SNP ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilmiştir. Çalışmanın ikinci aşamasında ise 211 mandibular prognatik ve 224 kontrol bireyi için EPB41 içinde yer alan 23 tane ek SNP değerlendirilmiş ve altı tanesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu bulgulara dayanarak 1p36 bölgesinin mandibular prognati etiolojisinde yeri olduğu ve EPB41 geninin bu fenotipe yatkınlık oluşturabileceği belirtilmiştir.

Bir başka çalışmada heterojenite olasılığını azaltmak amacıyla dört nesilde 21 bireye sahip Çinli bir aile incelenerek genom taraması yapılmış ve toplam 6090 SNP değerlendirilmiştir. Bağlantı analizi sonuçlarına göre 14. Kromozom üzerindeki 14q24.3-31.2 bölgesi, etkilenmiş bireylerde anlamlı bulunmuş ve buna dayanarak bu bölgenin yatkınlık oluşturabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Bu çalışmada tanımlanan bölgede yer alan 68 fonksiyonel ve 19 pseudo gen içerisinde mandibular prognati ile ilişkili olabilecek iki aday gen dikkati çekmiştir; TGFB3 ve LTBP2. Genlerden TGFB3 (transforming growth factor beta 3) kraniyofasiyal gelişim üzerine etkilidir ve kemiklerde mineral matriks maturasyonu ile alakalıdır. Ayrıca Orta Avrupalılarda oral yarıkların gelişimiyle ilişkili bulunmuştur. Diğer gen LTBP2 (latent transforming growth factor beta binding protein 2) kemik dokusunun gelişiminde ve kondrojenik diferansiyasyonda önemli rol oynar. Bu sebeplerle bu genlerin mandibular prognatizm gelişiminde etkili olabileceği savunulmuştur (99).

Cruz ve ark. (94), 54 iskeletsel Sınıf III maloklüzyona sahip birey ve 120 Sınıf I molar ilişkiye sahip kontrol bireyi üzerinde on aday bölgede 35 adet SNP incelemiştir. İncelenen lokuslar şunlardır; 1p36.11, 3q26.32, 5p12, 5p13-12, 8p12.11.2, 6q26, 10q26, 11q13, 11q13.3, 11q22.3, 12q13.13, 12q23.3, 12q24.11, 15q21.2, 19p13.2, 19p13.3. Bu lokuslarda intergenik bölgeler ve GHR (rs2973015), FGF10, FGFR1, FGFR2, FGF3, CASP4, KRT7, MYO1H, FGF7, FBN3 genleri incelenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre MYO1H geninde görülen polimorfizm iskeletsel Sınıf III için risk oluşturmaktadır. Ayrıca MYO1H, GHR ve FGF10 genlerinin polimorfizmi horizontal ve vertikal maksilomandibular uyumsuzluklarla ilişkili bulunmuştur. Bu sonuçlar MYO1H, GHR ve FGF10'un iskelet Sınıf III maloklüzyona genetik yatkınlık için bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde birçok aday gen iskeletsel Sınıf III maloklüzyon etiyojisinden sorumlu gösterilmiştir ancak az sayıda çalışma maksiller retrognatik bireyleri çalışmaya dahil etmiştir. Çalışmaların çoğunda maksiller sefalometrik ölçümleri normal olan bireyler çalışmaya dahil edilmiştir. İskeletsel Sınıf III maloklüzyon mandibular prognati kadar maksiller retrognatiye de bağlıdır bu sebeple çalışmamızda maksiller retrognatik bireyler için de ayrı bir çalışma grubu oluşturulmuştur. Genlerimizden COL2A1 literatürde hem maksiller retrognatik bireylerle hem de mandibular prognatik bireylerle yapılmış çalışmalarda aday gen olarak gösterilmiştir (67, 98). Bu gen, kromozom 12q13 bölgesinde konumlanmıştır ve temel olarak tip II kollajenin sentezinden sorumludur. Tip 2 kollajen sadece kıkırdakta bulunur ve mandibular kondilde kıkırdak formasyonunun belirleyicisidir. Tip 2 kollajenin etkisiz hale getirildiği farelerde, mandibular korpus uzunluğu da dahil olmak üzere kraniofasial gelişim bozuklukları görülmüştür (104, 105). COL2A1 neredeyse genomik DNA' nın altı ekzonunu kaplayan yaklaşık 41 kb' lık büyük bir gen dir ancak yapılan çalışmalar sadece rs1793953 bölgesini Sınıf III maloklüzyonla bağlantılı bulmuştur (67, 106). Bu sebeple çalışmamızda COL2A1 geninin bu bölgesine ait SNP'ler incelenmiştir.

COL2A1 geninin rs1793953 bölgesi için C aleli wild type (bireyler arasında yaygın olan, normal olan) olarak baz alınmış, T aleli ise polimorfizmi belirtmektedir. Yani Sitozin (C) bazı gelmesi gereken yere Timin (T) bazının gelmesi polimorfizmi meydana getirmektedir (transversiyon). Bu gen için hem heterozigot hem de homozigot polimorfizmler tanımlanmıştır. CT heterogenotipi mandibular prognati grubunda 47, maksiller retrognati grubunda 41 ve kontrol grubunda 34 bireyde tanımlanmıştır. Homozigot TT polimorfizmi ise mandibular prognati grubunda 27, maksiller retrognati grubunda 28, kontrol grubunda ise 34 bireyde tanımlanmıştır.

Frazier-Bowers ve ark. tarafından (98), Amerika'da yapılan bir çalışmada İspanyol kökenli dört aileden 57 birey incelenmiş, fenotipler ile dört kromozomun beş bölgesi arasında (1p22.1, 3q26.2, 11q22, 12q13.13 ve 12q23) bağlantı analizleri yapılmıştır. Çalışmaya katılan bireylerin %59,5'i maksiller yetersizliğe sahip olup, normal veya normalden küçük mandibulaya sahip oldukları belirtilmiştir. Çalışma sonucunda ilgili kromozom lokusları ile Sınıf III fenotip arasında ilişki bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca çalışmadaki 12q13.11 ve 12q13.2 bölgeleri arasında bulunan, bizim çalışmamızda araştırdığımız gen olan COL2A1'in kondil kartilajı ve kraniofasial gelişim için etkili

olduğunu ve iskeletsel Sınıf III maloklüzyon için sorumlu aday genlerden biri olabileceğini bildirmişlerdir. Ek olarak IGF-1 ve HOX-3 genleri de aday genler olarak bildirilmiştir.

Xue ve ark (67), Çin popülasyonunda 211 vaka ve 224 kontrol bireyinin dahil olduğu çalışmada COL2A1 geninde 11 lokasyona ait SNP, IGF-1 geninde ise beş lokasyona ait SNP incelenmiştir. Vaka grubu mandibular prognatiye sahip bireylerden, kontrol grubu ise Sınıf I maloklüzyona sahip bireylerden oluşturulmuştur. Yapılan analizler sonucunda COL2A1 geni mandibular prognati için genetik risk faktörü olarak gösterilmiş ve genin bizim çalışmamızda incelenen lokusu olan rs1793953 bölgesinin mandibular prognati ile ilişki olduğu bildirilmiştir. Ayrıca IGF-1 geninin ise mandibular prognatizm ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda COL2A1 geninin rs1793953 bölgesinin genotipleri arasındaki sefalometrik karşılaştırmalar anlamlı bulunmamıştır. Oysa daha önce bahsedildiği gibi, COL2A1 literatürde hem maksiller retrognatik hem de mandibular prognatik bireyler üzerinde çalışılmış ve iskeletsel Sınıf III maloklüzyondan sorumlu olabileceği belirtilmiştir. Özellikle Xue ve ark. (67) belirttiği gibi bu genin rs1793953 bölgesi mandibula prognatiden sorumlu tutulmuştur. Ancak çalışmamızda bu lokusa ait genotipler arasında kraniyofasiyal açıdan anlamlı farklar mevcut değildir. Bunun sebebi etnik farklılıklar olabilir. Genetik mirasın toplumlar arası farklılığı, hastalıkların genetik etiolojisinde de farklılığa sebep olabilir. Yani, farklı genetik geçmişe sahip toplumlarda Sınıf III maloklüzyon etiolojisinde farklı genlerin sorumlu olabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda incelenen diğer gen; GHR genidir. Anterior hipofizde üretilen bir peptid hormon olan büyüme hormonu, maksillofasiyal kompleksin büyümesini ve gelişimini düzenlemede önemli bir rol oynar. Büyüme hormonu, bu süreçlerde yer alan hücre içi sinyal yollarını aktive etmek için hücre yüzeyinde bulunan büyüme hormonu reseptörlerine (GHR) bağlanır. Büyüme hormonu kıkırdak büyümesinde de önemli bir rol oynar ve GHR' ler özellikle aç ve boyutları düzenleyerek kraniyofasiyal morfolojinin gelişiminde önemli bir rol oynayan mandibular kondilde bulunur. GHR genindeki disfonksiyonel mutasyonlar, karakteristik kraniyofasiyal morfoloji, idiyopatik kısa boy ve Laron sendromuna (GH insensitivite sendromu) neden olur. Ek olarak GHR eksikliği olan hastalar yetersiz dik yön büyümesi ile karakterize kraniyofasiyal morfoloji sergilemektedir (107). Bu genin kraniyofasiyal gelişimdeki bu rolleri çalışmamıza dahil etmemizde etken olmuştur. Ayrıca bu çalışmada sadece mandibular prognatik bireylerin değil maksiller retrognatik bireylerin de

çalışmaya dahil edilmesi iskeletsel Sınıf III maloklüzyon etiyojisinde rol oynayan daha fazla etkeni incelemeye fırsat vermiştir.

GHR geni ekzon 10 bölgesinde yer alan rs6182 bölgesinde G aleli wild type (bireyler arasında yaygın olan, normal olan), T aleli ise polimorfizmi belirtmiştir. Yani polimorfizm Guanin (G) gelmesi gereken bölgeye Timin (T) bazının gelmesiyle oluşmaktadır (transversiyon). GT heterozigot genotipi bu bölge için mandibular prognati grubunda beş, maksiller retrognati grubunda bir, kontrol grubunda ise yine bir adet bulunmuştur.

GHR geninin rs6184 bölgesi için C aleli wild type olarak baz alınmış, A aleli ise polimorfizmi belirtmiştir. Yani polimorfizm Sitozin (C) gelmesi gereken yere Adenin (A) bazının gelmesiyle meydana gelmektedir (transversiyon). AC heterozigot genotipi mandibular prognati grubunda dört, maksiller retrognati grubunda bir ve kontrol grubunda da yine bir adet bulunmaktadır.

Tomoyasu ve ark. (82), Japon 167 bireyde GHR ekzon 10 bölgesinden C422F (rs6182), S473S (rs6176), P477T (rs6183), I526L (rs6180) ve P561T (rs6184) olmak üzere beş SNP'i bireylerin sefalometrik ölçüleriyle beraber incelemiştir. Ayrıca 24 Çinli, 24 Afrika kökenli Amerikan, 24 Avrupa kökenli Amerikan ve 24 İspanyol bireyin yalnızca genomik DNA'larını incelenmişlerdir. Sonuçlara göre Japon bireylerde rs6182 ve rs6184 bölgeleriyle mandibular ramus yüksekliği arasında ilişki bulmuşlardır. Bu bulgular bizim çalışmamızla uyumludur. Ayrıca çalışmada toplumlar için rs6182 ve rs6184 bölgesi için alel frekansları tanımlanmıştır; rs6182 bölgesi için Japon bireylerde G alelinin görülme sıklığı %94,1 iken T alelinin görülme sıklığı %5,9 olarak bulunmuştur. Çin popülasyonuna ait bireylerde ise G alelinin görülme sıklığı %79,4 iken T alelinin görülme sıklığının %20,6 olduğu belirtilmiştir. Amerikan, Avrupalı Amerikan ve İspanyol bireylerde ise T alelinin hiç görülmediği, bireylerin tümünün G aleline sahip olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise mandibular prognati grubunda G aleli %97,1 T aleli ise %2,9 iken maksiller retrognati grubunda %99,4 G aleli mevcutken, %0,6 oranında T aleli mevcuttur. GHR geninin rs6184 bölgesi için baktığımızda Japon bireylerde C alelinin görülme sıklığı %94,7 iken A alelinin görülme sıklığı %5,2 olarak bulunmuştur. Çin popülasyonuna ait bireylerde ise C alelinin görülme sıklığı %80 iken A alelinin görülme sıklığının %20 olduğu belirtilmiştir. Amerikan, Avrupalı Amerikan ve İspanyol bireylerde ise A alelinin hiç görülmediği, bireylerin tümünün C aleline sahip olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise mandibular prognati grubunda C aleli %97,6, A aleli ise %2,4 oranında bulunurken, maksiller retrognati grubunda %99,4 C

aleli, %0,6 oranında A aleli mevcuttur. Bu frekans değerlerine göre Türk ve Japon bireyler rs6182 ve 6184 bölgeleri için benzer alel frekansına sahiptir.

Zhou ve ark. (81), Çin popülasyonu üzerinde yaptıkları çalışmalarında GHR geninde frekansı yüksek olan dört SNP incelemiştir (G168G, C422F, I526L ve P561T) ve bu SNP'lerden olan C422F ve P561T polimorfizmi ile ölçülen parametreler arasında herhangi bir korelasyon bulamamışlardır. Çalışmadaki kraniosfasial ölçümlerden Co-Go, Ar-Go ve S-Go sadece I526L varyasyonu ile ilişkili bulunmuştur. I526L polimorfizmin ramus yüksekliğiyle ilişkili olduğu ve homozigot bireylerin heterozigot bireylere nazaran daha uzun ramus yüksekliğine (Co-Go, Ar-Go) sahip oldukları gösterilmiştir. Bu çalışmanın literatürdeki çalışmalarla benzer sonuçlara sahip olmamasının nedeni örneklem büyüklüğü veya popülasyon farklılığı olarak gösterilmiştir.

Bayram ve ark (84), literatürde Türk bireyler üzerinde GHR geninin iskeletsel Sınıf III bireylerde incelendiği ilk çalışmayı yapmıştır. Bu çalışmada GHR genine ait P561T ve C422F bölgeleri 99 mandibular prognatik ve 99 kontrol grubu birey üzerinde PCR-RFLP yöntemiyle incelenmiş ve yalnızca P561T varyantıyla mandibular uzunluk arasında ilişki bulunmuş, C422F polimorfizmine sahip sadece bir birey olduğundan bu varyant için karşılaştırma yapılamamıştır. Bu sonuçlar bizim bulgularımızdan farklı olmakla birlikte, her iki çalışma da Türk bireylerde GHR geninin iskeletsel Sınıf III maloklüzyon etiolojisinde anlamlı olduğuna işaret etmektedir.

Genotiplerin sefalometrik özellikleri kıyaslandığında sonuçlar GHR genine ait bölgeler için anlamlı bulunmuştur. Bu da bize ilgili genotipin anlamlı olan ölçüm için belirleyici olduğunu göstermektedir. GHR geninin rs6182 bölgesinde, mandibular prognati grubunda GG genotipindekilere kıyasla GT genotipine sahip bireyler ortalama olarak 6,74 mm daha uzun ramus yüksekliğine sahiptirler. Yapılan istatistiksel karşılaştırmada GT genotipi ramus yüksekliğiyle (Ar-Go) ilişkili olduğu gözlenmiştir ($p<0,01$). Bu bulgu Tomoyasu ve ark. (82) çalışmasıyla uyumluyken Zhou ve ark.'nın (81) çalışmasıyla uyumsuzdur. Bu farklılığın sebebi toplumlar arasındaki etnik farklılıklardan kaynaklanabilir.

GHR geninin rs6184 bölgesinde, mandibular prognati grubunda rs6182 ile benzer olarak polimorfik bireylerde ramus yüksekliği anlamlı olarak artmıştır ($p<0,01$). CC genotipindekilere kıyasla AC genotipine sahip bireyler ortalama olarak 7,39 mm daha uzun ramus yüksekliğine sahiptirler.

Sasaki ve ark (90), 33 mandibular prognatik birey ve 27 Sınıf I okluzyona sahip kontrol grubu birey üzerinde yaptıkları çalışmalarında sadece GHR geninin P561T mutasyonu değerlendirmişlerdir. Bireylerin hiçbirinde P561T homozigot mutasyonuna rastlanmamıştır. Normal okluzyona sahip bireylerin ikisinde ve mandibular prognatizme sahip bireylerin ise beşinde heterozigot P561T mutasyon gözlenmiştir. Bu çalışma diğer çalışmalardan farklı olarak yaşları 3-13 arasında değişen çocuk bireyler üzerinde yapılmıştır. Örneklem sayısının yetersizliği ve bireylerin büyüme gelişimlerini henüz tamamlamamış olması bu çalışmanın literatürdeki diğer çalışmalardan farklı sonuçlanmasına neden olmuş olabilir.

Japon popülasyonunda P561T varyantı %10'un üzerinde bildirilmiştir (103). Literatürde GHR geni ile mandibular prognati arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışma 2001 yılında Yamaguchi ve ark. (74) tarafından yapılmıştır. Çalışmaya Japon popülasyonundan 50 erkek 50 kadın olmak üzere toplam 100 birey katılmıştır. Periferik kandan elde edilen DNA' lardan PCR-RFLP metodu yardımıyla GHR geninin P561T varyantı incelenmiştir. Bireylerin %86'sında P561T mutasyonu saptanmamış (SS), %14'ünde ise heterozigot mutasyon (Ss) belirlenmiştir ve P561T varyantı ile mandibular ölçümler kıyaslanmış, ramus yüksekliğiyle ilişkili bulunmuştur. Çalışmada incelenen GHR lokusunda bulunan P561T varyantı, bizim çalışmamızdaki GHR geninin rs6184 lokusuna denk gelmektedir. Çalışmamızda GHR geninin rs6184 bölgesi Yamaguchi ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumlu olarak mandibular ramus yüksekliğiyle alakalı bulunmuştur. Bu varyant Bayram ve ark. (84), tarafından ise mandibular uzunlukla ilişkili bulunmuştur.

Ortodonti kliniğinde sadece basit bir kan alma işlemiyle hastaların çene gelişimlerinin tahmin edilebilmesi henüz büyüme ve gelişimini tamamlamamış hastalarda önemli bir avantaj oluşturacaktır. Sınıf III maloklüzyon gibi tedavisi zor bir ortodontik problemde tedaviye başlamadan önce yapılacak genetik testlerin yardımıyla hastada görebileceğimiz ortopedik etkinin tahmin edilebilmesi mümkün olacaktır. Genetik etken toplumlar arasında farklılık göstereceğinden etnik yapı mutlaka dikkate alınmalıdır.

Bizim çalışmamızda iskeletsel Sınıf III maloklüzyonun genetik alt yapısı araştırılırken association (ilişki) çalışması yapılmış, daha önce başka ırklar için aday gösterilmiş ve tanımlanmış genler için Türk bireylerde ilişki durumuna bakılmıştır. Ayrıca aday genlerle yapılacak linkage (bağlantı) analizlerinin yapılması, genetik faktörlerin kraniyofasiyal yapıyı moleküler düzeyde nasıl etkilediğinin anlaşılmasında oldukça faydalı olacaktır.

Etnik yapı, farklı genetik miraslardan ötürü aday genleri değiştirebilmekte, aynı genler farklı toplumlarda farklı sonuçlar verebilmektedir. Bu sebeple aday genlerin farklı toplumlarda değerlendirilmesi önemlidir. Bizim alışmamızda COL2A1 geni Türk bireyler üzerinde, GHR genine ait bölgeler ise maksiller yetersizliğe sahip Türk bireylerde ilk kez araştırılmıştır. Hem farklı aday genlerin hem de çalıştığımız genlerin farklı bölgelerinin gelecek çalışmalarda incelenmesiyle iskeletsel Sınıf III maloklüzyonun genetik etiyolojisi daha da anlaşılır olacaktır.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada büyüme gelişimini tamamlamış bireylerde, COL2A1 genine ait bir, GHR genine ait iki bölgenin alel frekansı ve genotipler Pyrosekans yöntemiyle tanımlanmış ve bu bölgeler ile iskeletsel Sınıf III maloklüzyon arasında ilişki olup olmadığı değerlendirilerek elde edilen sonuçlar literatürle kıyaslanmıştır. COL2A1 geninin Türk bireylerde, GHR genine ait bölgelerin ise maksiller yetersizliğe sahip Türk bireylerde ilk kez araştırıldığı çalışmamızda şu sonuçlar elde edilmiştir;

1. Bireylerin boy uzunlukları ile mandibulaya ait ölçümler arasında en çok ramus yüksekliğinde olmak üzere korelasyon saptanmıştır. Ancak çalışmada incelenen polimorfik bölgeler ile boy uzunluğu arasında bir ilişki tespit edilmemiştir.
2. Genotip ve alel sayıları gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı değildir ancak genotiplerin sefalometrik özellikleri kıyaslandığında sonuçlar GHR genine ait bölgeler için ramus yüksekliğiyle ilişkili bulunmuştur. Mandibular prognati grubunda GHR geninin hem rs6182 hem de rs6184 bölgelerinde görülen polimorfizm bireylerde artmış ramus yüksekliğiyle ilişkilidir. Bu bulgular Sınıf III anomaliye sahip sınır vakalarda tedaviye karar verme aşamasında faydalı olabileceğini göstermektedir.
3. GHR geninin rs6182 ve rs6184 bölgeleri için maksiller retrognati grubunda tek bireyde polimorfizm saptandığından genotiplerin özellikleri bu grup için istatistiksel olarak kıyaslanamamıştır.
4. Türk bireylerde ilk kez incelenen COL2A1 geni her iki çalışma grubunda da maloklüzyonla ilişkili bulunmamıştır.
5. Bu bilgiler ışığında GHR geni Türk bireylerde iskeletsel Sınıf III etiolojisinden sorumlu olabilir.

İskeletsel Sınıf III maloklüzyon temelinde genetik faktörlerin esas rolü üstlendiği bilinmektedir ancak genetik etkenler hala kesin olarak tanımlanamamıştır. Gelecek çalışmalarda hem GHR ve COL2A1 genlerinin farklı bölgeleri hem de diğer aday genler araştırılmalıdır. Örneklem büyüklüğünün artırılması çalışmaları incelenen etnik bölge için aday genlerin etkisini daha iyi kanıtlayacaktır.

ÖZET

MAKSİLLA VE MANDİBULA KAYNAKLI İSKELETSEL SINIF III MALOKLÜZYONLARDA GENETİK YATKINLIĞIN ARAŞTIRILMASI

Sınıf III maloklüzyonun etiyolojisi tam olarak anlaşılamamış olsa da genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı; büyüme ve gelişimi tamamlanmış bireylerde GHR ve COL2A1 genlerinin polimorfizminin hem maksiller retrognatiye bağlı iskeletsel Sınıf III, hem de mandibular prognatiye bağlı iskeletsel Sınıf III maloklüzyondaki etkisini araştırmaktır.

Çalışmaya dahil edilen büyüme gelişimini büyük oranda tamamlamış 16 yaş ve üzeri 255 bireyden 85'i maksiller retrognatiye bağlı, 85'i mandibular prognatiye bağlı iskeletsel Sınıf III maloklüzyona sahiptir. Diğer 85 birey ise iskeletsel Sınıf I ilişkiye sahiptir ve kontrol grubunu oluşturmaktadır. Bireylerden alınan periferik kandan DNA izolasyonu gerçekleştirilmiş, ardından PCR ve Pyrosekans aşamalarıyla ilgili genlerdeki SNP ile iskeletsel Sınıf III ilişkisi araştırılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda nicel değişkenler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve iki örneklem t testi uygulanmıştır.

Yeni nesil sekanslama yöntemlerinden biri olan Pyrosekans ile her bireyin COL2A1 geninin rs1793953 ve GHR geninin rs6182 ve rs6184 bölgelerine ait alel frekansları ve genotipleri tanımlanmıştır. Tanımlanan genotipler arasında bireylerin kraniofasiyal özellikleri karşılaştırılmıştır. GHR geninin rs6182 ve rs6184 bölgelerinin polimorfizmiyle mandibular prognati grubunda ramus yüksekliği arasında ilişki olduğu belirlenmiştir. Çalışılan diğer gen olan COL2A1 polimorfizmiyle kraniofasiyal özellikler arasında ilişki bulunamamıştır.

İskeletsel Sınıf III maloklüzyonun genetik etiyolojisinin aydınlatılması prognoz tayini ve tedavi planlamasına yardımcı olacaktır. Bu çalışma GHR geninin Türk popülasyonunda iskeletsel Sınıf III maloklüzyon için aday genlerden biri olduğunu desteklemektedir.

Anahtar Sözcükler: İskeletsel Sınıf III, GHR, COL2A1, Ramus yüksekliği, Pyrosekans.

SUMMARY

THE INVESTIGATION OF GENETIC PREDISPOSITION IN SKELETAL CLASS III MALOCCLUSION BASED ON MAXILLA AND MANDIBLE

The etiology of Class III malocclusion is not understood completely, but it is well known that both genetic components and environmental factors contribute to the development of Class III malocclusion. The aim of this study is; to investigate the effect of polymorphism of the GHR and COL2A1 genes on malocclusions in patients with maxillary retrognathism-related skeletal Class III and mandibular prognathism-related skeletal Class III malocclusions whose growth and development has been completed.

In the 16 years of age and over 255 individuals who have completed the growth development included in the study, 85 individuals have skeletal Class III with maxillary retrognathism, 85 individuals have skeletal Class III with mandibular prognathism and 85 individuals have Class I occlusion. Blood sample was used to extract genomic DNA, followed by PCR and pyrosequencing steps to investigate the skeletal Class III relationship with the SNP in the genes. One-way analysis of variance (ANOVA) and two sample t-tests were performed for the quantitative variables in the intergroup comparisons.

Pyrosequencing, one of the new generation sequencing methods, describes the allele frequencies and genotypes of rs1793953 region of COL2A1 gene, rs6182 and rs6184 regions of GHR gene of each individual. The craniofacial characteristics of the individuals were compared among the identified genotypes. The relationship between the polymorphism of the rs6182 and rs6184 regions of the GHR gene and the height of the ramus in the mandibular prognathic group was determined. No correlation was found between craniofacial properties and COL2A1 polymorphism.

The identification of the genetic etiology of the skeletal Class III malocclusion will aid in prognostic design and treatment planning. This study supports that the GHR gene is one of the candidate genes for skeletal Class III malocclusion in the Turkish population.

Key words: Skeletal Class III, GHR, COL2A1, Ramus height, Pyrosequencing

KAYNAKLAR

1. Li Q, Zhang F, Li X, Chen F. Genome scan for locus involved in mandibular prognathism in pedigrees from China. *PloS one*. 2010;5(9).
2. Proffit WR. *Contemporary orthodontics*, St. Louis, Mosby-Year Book, 1992.
3. Doraczynska-Kowalik A, Nelke KH, Pawlak W, Sasiadek MM, Gerber H. Genetic Factors Involved in Mandibular Prognathism. *The Journal of craniofacial surgery*. 2017;28(5):e422-e31.
4. Guyer EC, Ellis EE, 3rd, McNamara JA, Jr., Behrents RG. Components of class III malocclusion in juveniles and adolescents. *The Angle orthodontist*. 1986;56(1):7-30.
5. Ellis E, 3rd, McNamara JA, Jr. Components of adult Class III open-bite malocclusion. *American journal of orthodontics*. 1984;86(4):277-90.
6. Dietrich UC. Morphological variability of skeletal Class 3 relationships as revealed by cephalometric analysis. Report of the congress European Orthodontic Society. 1970:131-43.
7. Williams S, Andersen CE. The morphology of the potential Class III skeletal pattern in the growing child. *American journal of orthodontics*. 1986;89(4):302-11.
8. Battagel JM. The aetiological factors in Class III malocclusion. *European journal of orthodontics*. 1993;15(5):347-70.
9. Xue F, Wong RW, Rabie AB. Genes, genetics, and Class III malocclusion. *Orthodontics & craniofacial research*. 2010;13(2):69-74.
10. 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(2):150-6.
11. Dudas M, Sassouni V. The hereditary components of mandibular growth, a longitudinal twin study. *The Angle orthodontist*. 1973;43(3):314-22.
12. Singh GD. Morphologic determinants in the etiology of class III malocclusions: a review. *Clinical anatomy*. 1999;12(5):382-405.
13. Angle EH. Classification of malocclusion. *The Angle Orthodontist*, 1899, 41: 248-264.
14. Tweed CH. *Clinical Orthodontics*. (Vol. 2), The CV Mosby Company, St Louis 1966.
15. Ülgen M. Anomaliler, sefalometri, Etiyoloji, Büyüme ve Gelişim, Tanı. 2. Baskı. İstanbul, T.C Yeditepe Üniversitesi Yayınları, 2000.

16. Graber TM, Rakosi T, Petrovic AG. Dentofacial Orthopedics with Functional Appliances. Second edition. CV Mosby:St. Louis; 1997.
17. Litton, S.F., et al., A genetic study of Class 3 malocclusion. Am J Orthod, 1970. 58(6): p. 565-77.
18. Silva, R.G., Kang, D.S. Prevalence of malocclusion among Latino adolescents. Am. J. Orthod. Dentofacial Orthopedics, 2001,119: 313-315.
19. El-Mangoury NH, Mostafa YA. Epidemiologic panorama of dental occlusion. The Angle orthodontist. 1990;60(3):207-14.
20. Mouakeh M SM. Prevalence of Malocclusion in a Population of Syrian Children and Adults. Aleppo University JS Res. 1966.
21. Irie M, Nakamura S. Orthopedic approach to severe skeletal Class III malocclusion. American journal of orthodontics. 1975;67(4):377-92.
22. Ngan P, Hagg U, Yiu C, Merwin D, Wei SH. Treatment response to maxillary expansion and protraction. European journal of orthodontics. 1996;18(2):151-68.
23. Gelgor IE, Karaman AI, Ercan E. Prevalence of malocclusion among adolescents in central anatolia. European journal of dentistry. 2007;1(3):125-31.
24. Ülgen M YC. Angle Kl. III Anomalilerin Coben sefalometrik analizi ile incelenmesi. Türk Ortod Derg. 1988; 1: 1-6.
25. Proffit WR. Contemporary orthodontics, St. Louis, Mosby-Year Book, 2013.
26. Lippi D, Pierleoni F, Franchi L. Retrognathic maxilla in "Habsburg jaw". Skeletofacial analysis of Joanna of Austria (1547-1578). The Angle orthodontist. 2012;82(3):387-95.
27. Suzuki, S. Studies on The So-Called Reversed Occlusion. J. Nilhon Univ. Sch. Dent., 5, 51 - 58, 1961.
28. Watanabe M, Suda N, Ohyama K. Mandibular prognathism in Japanese families ascertained through orthognathically treated patients. American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics. 2005;128(4):466-70.
29. Schulze C, Wiese W. [On the heredity of prognathism]. Fortschritte der Kieferorthopadie. 1965;26(2):213-29.
30. Chung CS, Niswander JD, Runck DW, Bilben SE, Kau MC. Genetic and epidemiologic studies of oral characteristics in Hawaii's school children: dental anomalies. American journal of physical anthropology. 1972;36(3):427-33.

31. Sanborn, R.T. Differences between the facial skeletal patterns of Class III malocclusion and normal occlusion. *Angle Orthod.* 1955;25:208-222.
32. Jacobson A, Evans WG, Preston CB, Sadowsky PL. Mandibular prognathism. *American journal of orthodontics.* 1974;66(2):140-71.
33. Spalj S, Mestrovic S, Lapter Varga M, Slaj M. Skeletal components of class III malocclusions and compensation mechanisms. *Journal of oral rehabilitation.* 2008;35(8):629-37.
34. Baccetti T, Franchi L, McNamara JA. Growth in the untreated Class III subject. *Semin Orthod* 2007; 13: 130-142.
35. Bishara, S.E. *Textbook of Orthodontics.* 1st Ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2001.
36. Enlow, D.H., Hans, M.G. *Essentials of Facial Growth.* 1st Ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996.
37. Copray JC, Dibbets JM, Kantomaa T. The role of condylar cartilage in the development of the temporomandibular joint. *The Angle orthodontist.* 1988;58(4):369-80.
38. Pirttiniemi P, Kantomaa T, Salo L, Tuominen M. Effect of reduced articular function on deposition of type I and type II collagens in the mandibular condylar cartilage of the rat. *Archives of oral biology.* 1996;41(1):127-31.
39. Kiliaridis S, Thilander B, Kjellberg H, Topouzelis N, Zafiriadis A. Effect of low masticatory function on condylar growth: a morphometric study in the rat. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics.* 1999;116(2):121-5.
40. Moyers RE, Elgoyhen JC, Riolo ML, McNamara JA, Jr., Kuroda T. Experimental production of Class 3 in rhesus monkeys. Report of the congress European Orthodontic Society. 1970:61-75.
41. McNamara JA, Jr., Carlson DS. Quantitative analysis of temporomandibular joint adaptations to protrusive function. *American journal of orthodontics.* 1979;76(6):593-611.
42. Bastir M, Rosas A, O'Higgins P. Craniofacial levels and the morphological maturation of the human skull. *Journal of anatomy.* 2006;209(5):637-54.
43. Campbell PM. The dilemma of Class III treatment. Early or late? *The Angle orthodontist.* 1983;53(3):175-91.

44. Hickham JH. Maxillary protraction therapy: diagnosis and treatment. *Journal of clinical orthodontics* : JCO. 1991;25(2):102-13.
45. Saadia M, Torres E. Sagittal changes after maxillary protraction with expansion in class III patients in the primary, mixed, and late mixed dentitions: a longitudinal retrospective study. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics* : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics. 2000;117(6):669-80.
46. Ngan PW, Hagg U, Yiu C, Wei SH. Treatment response and long-term dentofacial adaptations to maxillary expansion and protraction. *Seminars in orthodontics*. 1997;3(4):255-64.
47. Merwin D, Ngan P, Hagg U, Yiu C, Wei SH. Timing for effective application of anteriorly directed orthopedic force to the maxilla. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics* : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics. 1997;112(3):292-9.
48. Sung SJ, Baik HS. Assessment of skeletal and dental changes by maxillary protraction. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics* : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics. 1998;114(5):492-502.
49. Graber LW. Chin cup therapy for mandibular prognathism. *American journal of orthodontics*. 1977;72(1):23-41.
50. Sugawara J, Asano T, Endo N, Mitani H. Long-term effects of chincap therapy on skeletal profile in mandibular prognathism. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics* : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics. 1990;98(2):127-33.
51. Hiyama S, Suda N, Ishii-Suzuki M, Tsuiki S, Ogawa M, Suzuki S, et al. Effects of maxillary protraction on craniofacial structures and upper-airway dimension. *The Angle orthodontist*. 2002;72(1):43-7.
52. McNamara JA, Jr., Hugg SA. The functional regulator (FR-3) of Frankel. *American journal of orthodontics*. 1985;88(5):409-24.
53. Alberts B. *The Cell*. In: *Molecular Biology of the Cell*. Fifth Edit. Garland Science
54. Klug WS, Cummings MR, Spencer CA. *Concepts of Genetics*. 8th Edition. Perason Education Inc. 2006.

55. Thompson and thompson Tıbbi Genetik çevirisi. , Nussbaum, R.L., McInnes, R.R., Huntington, F.W.,2005, Güneş kitabevi.
56. Esra Battaloğlu, Başak A.N, “Kompleks Hastalık Genetiği: Güncel Kavramlar ve Nörolojik Hastalıkların Tanısında Kullanılan Genomik Yöntemler” Klinik Gelişim Cilt: 23 / No:1 2010 Nöroloji.
57. Ekmekci A, Konac E, Onen HI. Gen Polimorfizmi ve Kansere Yatkınlık. Marmara Medical Journal 2008;21: 282-95.
58. Dündar M., Ed., "Tıbbi Genetik ve Klinik Uygulamaları-Cilt 1", MGRUP MATBAACILIK KAYSERİ, KAYSERİ, 2016.
59. Lewin B. Genes VII. Oxford, Oxford University Press. 2000; 112-65.
60. Yıldırım A., Bardakçı F., Karatas M., Tanyolaç T., Moleküler Biyoloji: Protein Sentezi ve Yıkımı, Nobel Yayın Dağıtım, Ankara, 2007.
61. Kahya S., Büyükcangaz E., Carlı T. PCR Optimizasyonu. Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 2013; 32 (1), 31-38.
62. Haynes S. The prevalence of malocclusion in English children aged 11-12 years. Report of the congress European Orthodontic Society. 1970:89-98.
63. Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. Molecular Cloning: A Laboratory Manual. Second Edition, Cold-Spring Harbor, New York, USA, 1989.
64. Franca LT, Carrilho E, Kist TB. A review of DNA sequencing techniques. Quarterly reviews of biophysics. 2002;35(2):169-200.
65. Szeberenyi J. Problem-solving test: pyrosequencing. Biochemistry and molecular biology education : a bimonthly publication of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology. 2013;41(2):112-5.
66. Barat-Houari M, Sarrabay G, Gatinois V, Fabre A, Dumont B, Genevieve D, et al. Mutation Update for COL2A1 Gene Variants Associated with Type II Collagenopathies. Human mutation. 2016;37(1):7-15.
67. Xue F, Rabie AB, Luo G. Analysis of the association of COL2A1 and IGF-1 with mandibular prognathism in a Chinese population. Orthodontics & craniofacial research. 2014;17(3):144-9.
68. <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=COL2A1>.
69. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/GHR#>.

70. Iida K., Takahashi Y., Kaji H., Chihara K. Mutations of the Growth Hormone Receptor Found in Japanese Short Children. *Clinical Pediatric Endocrinology*, 2001;10(1):75-87.
71. Online Mendelian Inheritance in Man O. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Jones Hopkins University School of Medicine. Available from <https://www.omim.org/entry/600946?search=GHR&highlight=ghr>.
72. Wassenaar MJ, Biermasz NR, Pereira AM, van der Klaauw AA, Smit JW, Roelfsema F, et al. The exon-3 deleted growth hormone receptor polymorphism predisposes to long-term complications of acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(12):4671-8.
73. Amselem S, Duquesnoy P, Attree O, Novelli G, Bousnina S, Postel-Vinay MC, et al. Laron dwarfism and mutations of the growth hormone-receptor gene. *The New England journal of medicine*. 1989;321(15):989-95.
74. Yamaguchi T, Maki K, Shibasaki Y. Growth hormone receptor gene variant and mandibular height in the normal Japanese population. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*. 2001;119(6):650-3.
75. Horowitz SL, Osborne RH, DeGeorge FV. A cephalometric study of craniofacial variation in adult twins. *Angle Orthod* 1960;30:1-5.
76. Wolff G, Wienker TF, Sander H. On the genetics of mandibular prognathism: analysis of large European noble families. *Journal of medical genetics*. 1993;30(2):112-6.
77. El-Gheriani AA, Maher BS, El-Gheriani AS, Sciote JJ, Abu-Shahba FA, Al-Azemi R, et al. Segregation analysis of mandibular prognathism in Libya. *Journal of dental research*. 2003;82(7):523-7.
78. Cruz RM, Krieger H, Ferreira R, Mah J, Hartsfield J, Jr., Oliveira S. Major gene and multifactorial inheritance of mandibular prognathism. *American journal of medical genetics Part A*. 2008;146A(1):71-7.
79. Ko JM, Suh YJ, Hong J, Paeng JY, Baek SH, Kim YH. Segregation analysis of mandibular prognathism in Korean orthognathic surgery patients and their families. *The Angle orthodontist*. 2013;83(6):1027-35.
80. Garofalo S, Vuorio E, Metsaranta M, Rosati R, Toman D, Vaughan J, et al. Reduced amounts of cartilage collagen fibrils and growth plate anomalies in transgenic mice harboring

a glycine-to-cysteine mutation in the mouse type II procollagen alpha 1-chain gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1991;88(21):9648-52.

81. Zhou J, Lu Y, Gao XH, Chen YC, Lu JJ, Bai YX, et al. The growth hormone receptor gene is associated with mandibular height in a Chinese population. *Journal of dental research*. 2005;84(11):1052-6.

82. Tomoyasu Y, Yamaguchi T, Tajima A, Nakajima T, Inoue I, Maki K. Further evidence for an association between mandibular height and the growth hormone receptor gene in a Japanese population. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*. 2009;136(4):536-41.

83. Kang EH, Yamaguchi T, Tajima A, Nakajima T, Tomoyasu Y, Watanabe M, et al. Association of the growth hormone receptor gene polymorphisms with mandibular height in a Korean population. *Archives of oral biology*. 2009;54(6):556-62.

84. Bayram S, Basciftci FA, Kurar E. Relationship between P561T and C422F polymorphisms in growth hormone receptor gene and mandibular prognathism. *The Angle orthodontist*. 2014;84(5):803-9.

85. Chang HP, Tseng YC, Chang HF. Treatment of mandibular prognathism. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*. 2006;105(10):781-90.

86. Peng Z. Current status of gene therapy in China: recombinant human Ad-p53 agent for treatment of cancers. *Human gene therapy*. 2005;16(9):1016-27.

87. Moraes F, Goes A. A decade of human genome project conclusion: Scientific diffusion about our genome knowledge. *Biochemistry and molecular biology education : a bimonthly publication of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology*. 2016;44(3):215-23.

88. Kondo E, Arai S. Nonsurgical and nonextraction treatment of a skeletal class III adult patient with severe prognathic mandible. *World journal of orthodontics*. 2005;6(3):233-47.

89. Bjork, A., Skieller, V. Growth of the maxilla in three dimensions as revealed radiographically by the implant method. *British Journal of Orthodontics* 1977;4:53-64.

90. Sasaki Y, Satoh K, Hayasaki H, Fukumoto S, Fujiwara T, Nonaka K. The P561T polymorphism of the growth hormone receptor gene has an inhibitory effect on mandibular growth in young children. *European journal of orthodontics*. 2009;31(5):536-41.

91. Yamaguchi T, Park SB, Narita A, Maki K, Inoue I. Genome-wide linkage analysis of mandibular prognathism in Korean and Japanese patients. *Journal of dental research*. 2005;84(3):255-9.
92. Jang JY, Park EK, Ryoo HM, Shin HI, Kim TH, Jang JS, et al. Polymorphisms in the *Matrilin-1* gene and risk of mandibular prognathism in Koreans. *Journal of dental research*. 2010;89(11):1203-7.
93. Cruz RM, Hartsfield JK, Jr., Falcao-Alencar G, Koller DL, Pereira RW, Mah J, et al. Exclusion of Class III malocclusion candidate loci in Brazilian families. *Journal of dental research*. 2011;90(10):1202-5.
94. Cruz CV, Mattos CT, Maia JC, Granjeiro JM, Reis MF, Mucha JN, et al. Genetic polymorphisms underlying the skeletal Class III phenotype. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*. 2017;151(4):700-7.
95. Steiner CC. Cephalometrics for you and me. *Am J Orthod* 1953;39:729-55.
96. Xue F, Wong R, Rabie AB. Identification of SNP markers on 1p36 and association analysis of EPB41 with mandibular prognathism in a Chinese population. *Archives of oral biology*. 2010;55(11):867-72.
97. Tassopoulou-Fishell M, Deeley K, Harvey EM, Sciote J, Vieira AR. Genetic variation in myosin 1H contributes to mandibular prognathism. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*. 2012;141(1):51-9.
98. Frazier-Bowers S, Rincon-Rodriguez R, Zhou J, Alexander K, Lange E. Evidence of linkage in a Hispanic cohort with a Class III dentofacial phenotype. *Journal of dental research*. 2009;88(1):56-60.
99. Li Q, Li X, Zhang F, Chen F. The identification of a novel locus for mandibular prognathism in the Han Chinese population. *Journal of dental research*. 2011;90(1):53-7.
100. Gharizadeh B, Ghaderi M, Donnelly D, Amini B, Wallin KL, Nyren P. Multiple-primer DNA sequencing method. *Electrophoresis*. 2003;24(7-8):1145-51.
101. Gharizadeh B, Akhras M, Nourizad N, Ghaderi M, Yasuda K, Nyren P, et al. Methodological improvements of pyrosequencing technology. *Journal of biotechnology*. 2006;124(3):504-11.

102. Koshi Sato OToCIMEPWN, Toshio Deguchi, Eugene W. Roberts, p: 25-36, 2014.
103. Chujo S, Kaji H, Takahashi Y, Okimura Y, Abe H, Chihara K. No correlation of growth hormone receptor gene mutation P561T with body height. *European journal of endocrinology*. 1996;134(5):560-2.
104. Rabie AB, She TT, Hagg U. Functional appliance therapy accelerates and enhances condylar growth. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*. 2003;123(1):40-8.
105. Savontaus M, Rintala-Jamsa M, Morko J, Ronning O, Metsaranta M, Vuorio E. Abnormal craniofacial development and expression patterns of extracellular matrix components in transgenic Del1 mice harboring a deletion mutation in the type II collagen gene. *Orthodontics & craniofacial research*. 2004;7(4):216-26.
106. Richards AJ, McNinch A, Martin H, Oakhill K, Rai H, Waller S, et al. Stickler syndrome and the vitreous phenotype: mutations in COL2A1 and COL11A1. *Human mutation*. 2010;31(6):E1461-71.
107. Nakawaki T, Yamaguchi T, Isa M, Kawaguchi A, Tomita D, Hikita Y, et al. Growth hormone receptor gene variant and three-dimensional mandibular morphology. *The Angle orthodontist*. 2017;87(1):68-73.

EKLER

Ek 1: Etik kurul onay formu



ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Maksilla Ve Mandibula Kaynaklı İskeletsel Sınıf 3 Malokluzyonlarda Genetik Yatkınlığın Araştırılması			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd. Doç. Dr. Yazgı AY			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UZMANLIK ALANI	Ortodonti			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı			
	VARSA İDARİ SORUMLU ÜNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Bilimsel Araştırma Fonu			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ ÜNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 <input type="checkbox"/>	FAZ 2 <input type="checkbox"/>	FAZ 3 <input type="checkbox"/>	FAZ 4 <input type="checkbox"/>
	Gözlensel İlaç Çalışması <input type="checkbox"/>	Tıbbi Cihaz Klinik Araştırması <input type="checkbox"/>			
	İn Vitro Tıbbi Tanı Cihazları İle Yapılan Performans Değerlendirme Çalışmaları <input type="checkbox"/>	İlaç Dışı Klinik Araştırma <input checked="" type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	21.04.2016	-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	21.04.2016	-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU	-	-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/> İmza tarihi : 06.12.2016			
KARAR BİLGİLERİ	Karar Nu: 16-6/17	Tarih: 20.12.2016			
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuzca incelenmiş, araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda araştırmaya başlanmasının etik açıdan uygun bulunduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.				

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Ayşenur OKTAY					
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ayşenur OKTAY Başkan	Radyodiagnostik	EÜ. Tıp Fakültesi Radyoloji AD	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	TOPLANTIYA KATILMADI
Prof. Dr. Aytül ÖNAL Başkan Yardımcısı	Tıbbi Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Suna TOKSAVUL Üye	Protetik Diş Tedavisi	E.Ü. Diş Hek. Fakültesi Protetik Diş Tedavisi AD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Sarenur GÖKBEN Üye	Çocuk Nörolojisi	EÜ. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ayşenur OKTAY	İMZA 	Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa	
			22	28.09.2011/05	1/2	



ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

KARAR BİLGİLERİ		Karar Nu : 16- 6/17				
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Abdullah SAYINER Üye	Göğüs Hastalıkları	EÜ. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Bülent SEMERCİ Üye	Üroloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Üroloji AD.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Süheyla ALTUĞ ÖZSOY Üye	Halk Sağlığı Hemşireliği	EÜ. Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği AD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Murat PEHLİVAN Üye	Biyofizik	E.Ü. Tıp Fakültesi Biyofizik AD.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Çağatay ÜSTÜN Üye	Tıp Tarihi ve Etik	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik AD.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Şafak TANER Üye	Halk Sağlığı	E. Ü. Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Ayşe EROL Üye	Tıbbi Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yard. Doç. Dr. Gülsün AYGÖRMEZ UĞURLUBAY Üye	Ceza Hukuku	Gediz Üniversitesi Hukuk Fakültesi	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Uzm. Ecz. Ebru BEDİR Üye	Eczacı	E.U. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Uzm. Dr. Özlem EKER Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Serbest	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	TOPLANTIYA KATILMADI
Fatma BÜYÜKAKKUŞ Üye	Ziraat Mühendisi	Emekli	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	

* Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ayşenur OKTAY	İMZA 	Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu 22	Rev. Tarihi / No.su: 28.09.2011/05	Sayfa 2/2
--	----------	----------------------------------	------------------	---------------------------------------	--------------

Ek 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar

Sevgili hasta,

Yapmayı planladığımız bilimsel bir araştırmaya katılman konusunda izin almak için seni bilgilendirmek istiyoruz. Bu konuda bir karar vermeden önce, yapılacak araştırmayı ayrıntılı olarak tanıtan bu belge senin ve ailen için hazırlanmıştır. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Araştırmaya katılım **gönüllülük** esasına dayalıdır. Bu belgeyi okuyup anlamanızda bir sorun ile karşılaşırsanız, gerekli gördüğünüz her zaman bizden, anne-babanızdan veya yasal bir temsilcinizden yardım alabilirsiniz. Karar aşamasına gelmeden önce bu konu ile ilgili her türlü yardım ve süreyi bizden isteyebilirsiniz.

Kayıt ve diğer konularla ilgili bilgilendirmek için aşağıdaki metni okumanı istiyoruz. Ayrıca doktorun ve ailen de seninle bu kayıtlar konusunda konuşacaklar.

İskeletsel Sınıf 3 rahatsızlık senin alt çenenin üst çenene göre daha büyük ve önde olması demektir. Bu durum senin ailedeki bireylerde, mesela; annende, babanda, dedende, halanda, dayında olabilir. Bu hastalık genellikle genlerle geçer. Biz bu hastalığın bazı genlerle alakalı olduğunu düşünüyoruz ve bu genleri belirlemeye çalışıyoruz. Eğer belirlersek hastalığın nedenini bulmuş olacağımız için daha etkili ve daha doğru tedavilerin yapılabilmesini sağlayabiliriz. Bu sebeple hastalardan 1 veya 2 tüp kan almaktayız. Bu kanları genetik analiz için kullanacağız.

Bu çalışmaya katılman sana herhangi bir zarar vermeyecektir. Bilgilerinin çalışmaya dahil olmayan yabancılar tarafından öğrenilmemesi konusuna dikkat edeceğiz. Aynı zamanda kabul etmediğin sürece bilgilerin üçüncü kişilerle paylaşılmayacaktır. Kabul edersen, bilgilerin kimliğin belirtilmeden paylaşılabilir. Bunun anlamı diğer insanlar bilgilerin sana ait olduğunu görmeyecektir. Bu çalışmaya katılman için senden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katılman için sana bir ödeme de yapılmayacaktır. Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsin. Katılım tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğin takdirde sana uygulanan muayene işlemlerimizde herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayını çekme hakkına sahipsin.

Çalışmaya Katılma Onayı:

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

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		
ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

<i>RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN</i>		<i>İMZASI</i>
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

