

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
ORTODONTİ ANABİLİM DALI

**ORTODONTİK TEDAVİDE GÖRÜLEN KÖK
REZORPSİYONLARINA GENETİK FAKTÖRLERİN
ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dt. Duygu ÖZTÜRK
DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ

ORTODONTİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Seher GÜNDÜZ ARSLAN

DİYARBAKIR-2022

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
ORTODONTİ ANABİLİM DALI

Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Öğrencisi Duygu ÖZTÜRK'ün "Ortodontik Tedavide Görülen Kök Rezorpsiyonlarına Genetik Faktörlerin Etkisinin İncelenmesi" başlıklı tezi tarafımdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Diş Hekimliği Fakültesi Bitirme Tezi olarak kabul edilmiştir.

DİYARBAKIR / 14. 04. 2022

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Seher GÜNDÜZ ARSLAN

İmzası

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Seher GÜNDÜZ ARSLAN

İmzası

Yukarıdaki tez, Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığı tarafından 14.04.2022 tarihinde onaylanmıştır.

Prof. Dr. Belgin GÜLSÜN

Diş Hekimliği Fakültesi Dekanı

İmzası

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir 'Uzmanlık' tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

İmzası

Prof. Dr. Seher GÜNDÜZ ARSLAN

Prof.Dr.Güvenç BAŞARAN

Doç.Dr.Hanife Nuray YILMAZ

Dr.Öğr.Üyesi Atılım AKKURT

Dr.Öğr.Üyesi Mehmet DOĞRU

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
ORTODONTİ ANABİLİMDALI

BEYAN

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

Duygu ÖZTÜRK

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmam süresince, bana her türlü yardımı gösteren, bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen değerli hocam, Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Başkanı sayın Prof. Dr. Seher GÜNDÜZ ARSLAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgilerini ve tecrübelerini her zaman benimle paylaşan, değerli hocam sayın Prof. Dr. Güvenç BAŞARAN'a,

Uzmanlık eğitimime katkılarından dolayı değerli hocalarım sayın Dr. Öğr. Üyesi Mehmet DOĞRU, sayın Dr. Öğr. Üyesi Atılım AKKURT ve sayın Dr. Öğr. Üyesi Kamile ORUÇ'a

Ortodonti Anabilim Dalı'nda görev yapan tüm asistan arkadaşlarıma ve bölümün değerli çalışanlarına,

Tez çalışmamın oluşturulması ve yürütülmesinde yardımlarını ve ilgisini benden hiç esirgemeyen, genetik konusunda benimle bilgi ve tecrübelerini her zaman paylaşan Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi sayın Doç. Dr. Selahattin TEKEŞ'e ve Genetik Anabilim Dalı'nın kıymetli çalışanlarına,

Tez çalışmamın istatistiksel değerlendirilmesi yapan, benimle bilgi ve tecrübelerini paylaşan sayın Dr. Öğr. Üyesi Ersin UYSAL'a

Bana her zaman inanan, manevi desteklerini her zaman hissettiren annem, babam ve kardeşlerime

Sevgisini, sabrını, anlayışını ve her türlü desteğini bana her an hissettiren, bu süreçte büyük fedakârlıklarda bulunan ve bir an bile elimi bırakmayan sevgili eşim Metin ÖZTÜRK'e

Sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.



*Bu tez çalışmamı, içinde okuma sevgisi olan ve hayatını kazanmaya çalışan
tüm kız çocuklarına armağan ediyorum.*

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
RESİMLER LİSTESİ	xiv
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	xvi
ÖZET	xviii
ABSTRACT	xx
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Dişler	4
2.2. Kök.....	4
2.2.1. Periodonsiyum	4
2.2.2. Sement	4
2.3. Ortodontik Diş Hareketi.....	6
2.3.1. Ortodontik Kuvvet	10
2.4. Kök Rezorpsiyonu	12
2.4.1. Kök Rezorpsiyonunun Tarihçesi.....	12
2.4.2. Kök Rezorpsiyonu Sınıflandırılması.....	13
2.4.3. Ortodontik Olarak İndüklenmiş İltihabi Kök Rezorpsiyonu	14
2.4.4. Kök Rezorpsiyonu Histopatolojisi	15
2.4.5. Kök Rezorpsiyonunun Tanısı ve Ölçümünde Kullanılan Yöntemler	18
2.4.5.1. Radyografiler	18
2.4.5.2. Histolojik İnceleme Yöntemi	25
2.4.5.3. Scanning Elektron Mikroskobu	25
2.4.5.4. Mikro Bilgisayarlı Tomografi	26
2.4.6. Kök Rezorpsiyonuna Etki Eden Faktörler.....	27
2.4.6.1. Sistemik Faktörler.....	27
2.4.6.1.1. Hormonlar	27

2.4.6.1.2. Astım ve Alerjik Reaksiyonlar	28
2.4.6.1.3. İlaçlar	29
2.4.6.1.4. Cinsiyet	30
2.4.6.1.5. Beslenme	31
2.4.6.1.6. Kronolojik ve Dental Yaş.....	31
2.4.6.2. Mekanik Faktörler	32
2.4.6.2.1. Ortodontik Kuvvetin Büyüklüğü	32
2.4.6.2.2. Ortodontik Tedavi Süresi	33
2.4.6.2.3. Ortodontik Kuvvetin Tipi.....	34
2.4.6.2.4. Ortodontik Kuvvetin Yönü	35
2.4.6.2.5. Ortodontik Tedavi Yöntemleri ve Kullanılan Apareyler	36
2.4.6.3. Lokal Faktörler	39
2.4.6.3.1. Alışkanlıklar	39
2.4.6.3.2. Travma	40
2.4.6.3.3. Maloklüzyon Tipi	40
2.4.6.3.4. Endodontik Tedavi.....	41
2.4.6.3.5. Dental Anomali	42
2.4.6.3.6. Rezorpsiyona Yatkın Dişler	43
2.4.6.4. Biyolojik Faktörler.....	43
2.4.6.4.1. Genetik Faktörler ve Bireysel Yatkınlık	43
2.4.6.4.1.1. Genetik, Kromozom ve DNA.....	43
2.4.6.4.1.2. Gen.....	44
2.4.6.4.1.3. Mendel Genetiği	46
2.4.6.4.1.4. Mutasyon ve Polimorfizm.....	46
2.4.6.4.1.4.1. Mutasyon.....	46
2.4.6.4.1.4.2. Polimorfizm.....	48
2.4.6.4.1.4.3. Genetik Polimorfizm Tanısında Kullanılan Yöntemler	50
2.4.6.4.1.4.3.1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu....	51
2.4.6.4.1.4.3.2. DNA Dizi Analizi	52
2.4.6.4.1.4.3.3. Yeni Nesil Dizileme Yöntemi...54	
2.4.6.4.2. Ortodontik Kök Rezorpsiyonu ve Genetik.....	57

3. GEREÇ VE YÖNTEM	69
3.1. Gereç	69
3.2. Yöntem.....	73
3.2.1. Eksternal Apikal Kök Rezorpsiyonunun Radyolojik Olarak Değerlendirilmesi	73
3.3. Genetik Değerlendirme Protokolü	80
3.3.1. PCR	81
3.3.1.1. Kütüphane Oluşturma ve Cihaza Yükleme	83
3.3.1.2. Verilerin Değerlendirilmesi	84
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	85
4. BULGULAR	86
4.1. Birey Sayısı ve Dağılımına Ait Bulgular	86
4.2. Yöntem Hatasının Değerlendirilmesi	87
4.3. Radyolojik Bulguların Değerlendirilmesi	87
4.3.1. Rölatif Kuron Kök Oranı (rRCR) Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	87
4.3.2. Levander&Malmgren Skorlamasına Ait Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	94
4.4. Genetik Bulguların Değerlendirilmesi	101
4.4.1. Tüm Gen Gruplarına ait Bulguların Değerlendirilmesi	101
4.4.2. Çalışma, Kontrol ve Araştırma Gruplarına Ait Genetik Analiz Bulgularının Değerlendirilmesi	102
4.4.2.1. Çalışma Grubuna Ait Genetik Bulgular.....	102
4.4.2.2. Kontrol Grubuna Ait Genetik Bulgular	106
4.4.2.3. Araştırma Grubuna Ait Genetik Bulgular	106
4.4.3. Çalışma, Kontrol ve Araştırma Gruplarına Ait Genetik Bulguların İstatistiksel Analizi	107
5. TARTIŞMA.....	112
5.1. Çalışmanın Amacının Tartışılması	113
5.2. Bireylerin Tartışılması	114
5.3. Çalışma Gruplarının Tartışılması	115
5.3.1. Premolar Çekim Grubuna Dahil Edilen Bireylerin Tartışılması	115
5.3.2. İntermaksiller Elastik Grubunun Tartışılması	118

5.3.3. Hızlı Maksiller Genişletme Grubunun Tartışılması	120
5.3.4. Araştırma Grubunun Tartışılması	122
5.4. Yöntemin Tartışılması	123
5.4.1. Radyolojik Değerlendirmenin Tartışılması	123
5.4.2. Genetik Değerlendirmenin Tartışılması	125
5.5. Genetik Bulguların Tartışılması	126
5.5.1. IL 1 ALFA(IL-1A) Genine Ait Bulguların Tartışılması	126
5.5.2. IL 1 BETA (IL-1 β) Genine Ait Bulguların Tartışılması	127
5.5.3. IL1 Reseptör Antagonisti (IL-1RN) Genine Ait Bulguların Tartışılması.....	128
5.5.4. IL- 6 (Interlökin 6) Genine Ait Bulguların Tartışılması.....	129
5.5.5. IRAK 1 (IL 1 Alıcı ile İlişkili Kinaz 1) Genine Ait Bulguların Tartışılması.....	131
5.5.6. Purinoreseptör P2RX (P2RX7) Genine Ait Bulguların Tartışılması	132
5.5.7. RANK (TNFRSF11A- Tümör Nekroz Faktörü Alıcı Süper Ailesi üyesi; 11A): Genine Ait Bulguların Tartışılması	139
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	145
7. KAYNAKLAR.....	148
EKLER.....	163
EK-1. Etik Kurul Raporu	163
EK-2. Klinik Çalışmaya Katılmak İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu (18 yaşından küçükler için).....	164
EK-3. Klinik Çalışmaya Katılmak İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu (18 yaşından büyükler için)	166
EK-4. Orijinallik Raporu	168

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Çalışmamıza dahil edilen bireylerin gruplara göre dağılımları	72
Tablo 2. Araştırmaya dahil edilen tekli nükleotid polimorfizmi veritabanları(rs).....	81
Tablo 3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu için termal döngü protokolü	82
Tablo 4. Çalışmaya dahil edilen bireylerin gruplara göre cinsiyet dağılımları	86
Tablo 5. Çalışmaya dahil edilen bireylerin gruplara göre yaş ortalamaları	87
Tablo 6. Elastik, çekim ve hızlı maksiller genişletme çalışma grupları için rRCR<0.80 olan diş sayısı ve yüzdeleri	91
Tablo 7. Elastik, çekim ve hızlı maksiller genişletme çalışma grupları için 0.80≤rRCR<0.90 olan diş sayısı ve yüzdeleri	92
Tablo 8. Elastik, çekim ve hızlı maksiller genişletme kontrol grupları için 0.90≤rRCR<1.00 olan diş sayısı ve yüzdeleri	93
Tablo 9. Kontrol ve çalışma gruplarına ait rRCR oranlarının gruplar arası istatistiksel analizi (ANOVA)	93
Tablo 10. Çalışma grubunda ölçümü yapılan dişlerin gruplar için Levander&Malmgren (40) skorlamasına göre dağılımları	95
Tablo 11. Kontrol grubunda ölçümü yapılan dişlerin gruplar için Levander&Malmgren (40) skorlamasına göre dağılımları	96
Tablo 12. Araştırma grubuna dahil edilen bireylerin Levander& Malmgren (40) skorlamasına göre ölçüm analizi	97
Tablo 13. Çalışma ve kontrol gruplarında ölçüm yapılan dişlerin Levander&Malmgren skorlamasına göre total dağılımı	97
Tablo 14. Ölçüm yapılan dişlerin çalışma grubu içindeki istatistiksel analizi	98
Tablo 15. Ölçüm yapılan dişlerin kontrol grubu içindeki istatistiksel analizi	99
Tablo 16. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin genetik analiz sonuçları	101
Tablo 17. Elastik, premolar çekim ve RME çalışma gruplarına ait bireylerde görülen polimorfizmler	103
Tablo 18. Çalışma grubundaki P2RX7 geninde görülen rs208294 ve rs1718119 tekli nükleotid polimorfizmlerinin istatistiksel analizi	104
Tablo 19. Çalışma grubundaki P2RX7 geninde görülen rs208294 ve rs 2230912 tekli nükleotid polimorfizmlerinin istatistiksel analizi	105

Tablo 20. Çalışma grubundaki P2RX7 geninde görülen rs1718119 ve rs2230912 tekli nükleotid polimorfizmlerinin istatistiksel analizi	105
Tablo 21. Araştırma grubuna dahil edilen bireylere ait genetik analiz sonuçları	106
Tablo 22. P2RX7 geninde görülen polimorfizmlerin gruplar arası istatistiksel analizi	107
Tablo 23. RANK geninde görülen mutasyonların gruplar arası istatistiksel analizi	108
Tablo 24. P2RX7 genine ait çalışma ve kontrol grupları arasındaki kıkare analizi	108
Tablo 25. P2RX7 genine ait çalışma ve kontrol grupları arasındaki odds oranı	109
Tablo 26. RANK genine ait çalışma ve kontrol grupları arasındaki kıkare analizi	109
Tablo 27. Elastik, çekim, RME ve araştırma grupları için P2RX7 genine ait polimorfizm analizi	110
Tablo 28. Elastik, çekim ve araştırma grupları için RANK genine ait polimorfizm analizi	110
Tablo 29. Elastik, çekim ve RME grupları için P2RX7 genine ait polimorfizm analizi	111
Tablo 30. Elastik ve çekim grupları için RANK genine ait polimorfizm analizi	111

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Hücresiz dışsal fibrilli sementin (AEFC) periodontal ligamenti (PDL) de içeren kök kesit görüntüsü.....	5
Şekil 2. Hücreli karma tabakalı sementin(CMSC), sementosit (CC) ve periodontal ligamenti (PDL) de içeren kök kesit görüntüsü	6
Şekil 3. Sıkışmış periodontal ligamentin birkaç gün sonraki histolojik kesiti.....	12
Şekil 4. Osteoklastogenezis oluşum mekanizması	16
Şekil 5. Levander ve Malmgren isimli araştırmacıların kullandıkları ordinal skala yöntemi ...	18
Şekil 6. Goldson ve Henrikson'un skorlama sistemi	19
Şekil 7. B: Bukkal mine-sement birleşim noktası M: Median mine-sement birleşim noktası.....	20
Şekil 8. Distorsiyon farkı için düzeltme faktörü c_1/c_2 , Apikal kök rezorpsiyonu $r_1-r_2 \times (C_1/C_2)$	21
Şekil 9. CEJ: Mine -sement birleşimi, R1: Tedavi öncesi kök boyu, R2: Tedavi sonrası kök boyu, C1: Tedavi öncesi kuron boyu, C2: Tedavi sonrası kuron boyu, rRCR: göreceli kuron-kök oranını belirlemek amacıyla kullanılan formülasyon	22
Şekil 10. Gen Kromozom DNA ilişkisi	45
Şekil 11. Mendel türü kalıtımda tek gende olan bozukluk hastalık nedenidir; diğer genler ve çevresel faktörler ancak hastalık başlangıç yaşına ve seyrine olumlu ya da olumsuz etki ederler. Kompleks hastalık oluşumunda birçok genin ve çevresel faktörlerin etkisi vardır	50
Şekil 12. Polimeraz zincir reaksiyonunda üç temel basamak	52
Şekil 13. Sanger DNA dizi analizi yöntemi basamakları	54
Şekil 14. Yeni nesil DNA dizilim yönteminin basamakları	56
Şekil 15. Ortodontik diş hareketi sırasında meydana gelen moleküler yolak	58
Şekil 16. IL 1A geninin yapısı ve dizileme modeli	59

Şekil 17. İnsan kromozomu 2q13 (hChr 2q13) üzerinde konumlanmış IL1 küme geni SNP'lerinin temsili diyagramı. İnsan kromozomu 2q'nun 430 kb'lik bir bölgesi içinde, IL1 kümesinden (IL-1A, IL-1 β ve IL-1RN) üç geni, sırasıyla IL-1 β , IL-1A(IL1'in işlevlerini yerine getiren iki farklı protein) ve IL1 reseptör antagonistini (IL-1RN) kodlar.....	62
Şekil 18. IL- 6 sinyal iletim yolları	63
Şekil 19. Ortodontik diş hareketi sırasında RANK / RANKL / OPG biyomoleküler kompleksinin etkileşimi	65
Şekil 20. Levander ve Malmgren isimli araştırmacıların kullandıkları ordinal skala yöntemi	74
Şekil 21. CEJ:Mine -sement birleşimi,R1:Tedavi öncesi kök boyu,R2:Tedavi sonrası kök boyu,C1:Tedavi öncesi kuron boyu,C2:Tedavi sonrası kuron boyu,rRCR: göreceli kuron-kök oranını belirlemek amacıyla kullanılan formülasyon	78
Şekil 22. Ölçüm yapılan tüm dişlerde görülen kök rezorpsiyonu	88
Şekil 23. Çalışma grubunda ölçüm yapılan dişlerde görülen kök rezorpsiyonu	89
Şekil 24. Kontrol grubunda ölçüm yapılan dişlerde görülen kök rezorpsiyonu	89
Şekil 25. Çalışma grubunda rRCR<0.80 olan diş sayı ve yüzdeleri	90
Şekil 26. Çalışma grubunda $0.80 \leq rRCR < 0.90$ olan diş sayı ve yüzdeleri.....	90
Şekil 27. Kontrol grubuna dahil edilen bireyler için $0.90 \leq rRCR < 1.00$ olan diş sayı ve yüzdeleri.....	91
Şekil 28. Çalışma grubundaki bireylerin dişlerinin Levander&Malmgren skorlamasına göre dağılımları.....	94
Şekil 29. Kontrol grubundaki bireylerin dişlerinin Levander&Malmgren skorlamasına göre dağılımları.....	95
Şekil 30. P2RX7 genine ait rs208294 (c.463T>C) tekli nükleotid polimorfizmi varsome görüntüsü	134
Şekil 31. P2RX7 genine ait rs1718119 (c.1042G>A) tekli nükleotid polimorfizmi varsome görüntüsü	135
Şekil 32. P2RX7 genine ait rs2230912 (c.1379 A>G) tekli nükleotid polimorfizmi varsome görüntüsü	135

Şekil 33. P2RX7 genine ait rs28360460 (c.1733 G>A) tekli nükleotid	
polimorfizmi varsome görüntüsü	136
Şekil 34. P2RX7 genine ait rs1018283790 (c.790 C>T) tekli nükleotid	
polimorfizmi varsome görüntüsü	137
Şekil 35. P2RX7 genine ait rs140915863 (c.614 C>T) tekli nükleotid	
polimorfizmi varsome görüntüsü	138
Şekil 36. P2RX7 genine ait rs200294314 (c.598 G>A) tekli nükleotid	
polimorfizmi varsome görüntüsü	139
Şekil 37. RANK genine ait rs1805034 (c.575C>T) tekli nükleotid polimorfizmi	
varsome görüntüsü	140
Şekil 38. RANK genine ait rs764498229 (c.1018T>A) tekli nükleotid	
polimorfizmi varsome görüntüsü	141
Şekil 39. RANK genine ait rs201402594 (c.1279G>A) tekli nükleotid	
polimorfizmi varsome görüntüsü	142
Şekil 40. RANK genine ait rs1207337886 (c.727A>C) tekli nükleotid	
polimorfizmi varsome görüntüsü	143
Şekil 41. RANK genine ait rs1344245859 (c.724C>T) tekli nükleotid	
polimorfizmi varsome görüntüsü	143

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. Levander&Malmgren skorlaması ile yapılan ölçümler excel dosyası halinde kaydedilmesi	74
Resim 2. Ortodontik tedavi amacıyla premolar diş çekimi yapılan, çalışma grubumuza dahil edilen hastanın tedavi öncesi panoramik radyografi görüntüsü, Levander&Malmgren skorlamasına göre	75
Resim 3. Aynı hastanın tedavi sonrası panoramik görüntüsü, Levander&Malmgren skorlamasına göre.....	75
Resim 4. İntermaksiller elastik kullanarak ortodontik tedavisi tamamlanan, kontrol grubuna dahil edilen hastanın tedavi öncesi panoramik radyografi görüntüsü, Levander&Malmgren skorlamasına göre.....	76
Resim 5. Aynı hastanın tedavi sonrası panoramik radyografi görüntüsü, Levander&Malmgren skorlamasına göre.....	76
Resim 6. Araştırma grubuna dahil edilen, ortodontik tedavi uygulanmamış, kök rezorpsiyonu bulunmayan hastanın panoramik radyografi görüntüsü; Levander&Malmgren skorlamasına göre.....	77
Resim 7. İmaje J Fiji programı ile yapılan ölçümlerin excel dosyasına kaydedilmesi.....	78
Resim 8. Premolar diş çekimi uygulanarak ortodontik tedavisi tamamlanan, çalışma grubuna dahil edilen hastanın Imaje J programında tedavi öncesi panoramik radyografi görüntüsü, kırmızı çizgi tedavi öncesi kök boyu, mavi çizgi kuron boyu ve sarı çizgi mine sement sınırını göstermektedir. Hastada ortodontik tedavi öncesi kök rezorpsiyonu bulunmamaktadır.	79
Resim 9. Aynı hastanın tedavi sonrası panoramik radyografi görüntüsünde Imaje J programı kullanılarak yapılan ölçümü. Kırmızı çizgi tedavi sonu kök boyu, mavi çizgi kuron boyu ve sarı çizgi mine sement sınırını göstermektedir $rRCR < 0.90$	79
Resim 10. Çalışmaya katılan bireylerden kan örneği almak için kullanılan EDTA'lı tüpler.....	80
Resim 11. QIAamp DNA Blood Mini Kit	81

Resim 12. QIAGEN Multiplex PCR KIT	82
Resim 13. BIORAD T100 Thermal Cyclers	82
Resim 14. Qubit 4 Fluorometer cihazı	83
Resim 15. Illumina firmasına ait Miseq cihazı	84



KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

-	: $p > 0,05$ - istatistiksel olarak anlamlı değil
*	: $p \leq 0,05$ -istatistiksel olarak anlamlı
**	: $p \leq 0,01$ -istatistiksel olarak çok anlamlı
***	: $p \leq 0,001$ -istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı
A	: Adenin
AEFC	: Hücresiz Dışsal Fibrilli Sement
C	: Sitozin
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CBCT	: Cone Beam Computed Tomografi (Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi)
CC	: Sementosit
CEJ	: Mine Sement Birleşimi
CMSC	: Hücreli Karma Tabakalı Sement
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EAKR	: Eksternal Apikal Kök Rezorpsiyonu
G	: Guanin
Gr	: Gram
IL-1	: İnterlökin 1
IL-1A	: İnterlökin 1 Alfa
IL-1RN	: İnterlökin 1 Reseptör Antagonisti
IL-1 β	: İnterlökin 1 Beta
IL-6	: İnterlökin 6
IRAK 1	: İnterlökin 1 Alıcı ile İlişkili Kinaz 1
Mikro-BT	: Mikro Bilgisayarlı Tomografi
mm	: Milimetre
m μ	: Mili Mikron
NGS	: Yeni Nesil Dizileme
OOİKR	: Ortodontik Olarak İndüklenmiş İltihabi Kök Rezorpsiyonu
OPG	: Osteoprotegrin

OR	: Odds Ratio (Odds Oranı)
p	: Anlamlılık Değeri
P2RX7	: Purinerjik Reseptör P2X Ligand Kapılı İyon Kanalı 7
PCR	: Poymerase Chain Reaction
PDL	: Periodontal Ligament
RANK	: Receptör Aktivatör Nükleer Kappa B
RANKL	: Receptor Activator Nükleer Kappa B Ligantı
RME	: Rapid Maksillary Expansion(Hızlı Üst Çene Genişletmesi)
RNA	: Ribonükleik Asit
rRCR	: Göreceli Kuron Kök Oranı
rs	:Tekli Nükleotid Polimorfizmi Database
SEM	: Scanning Elektron Mikroskobu
SNP	: Single Nukluotide Polimorphism
T	: Timin
TNFRSF11A	: Tümör Nekroz Faktörü Alıcı Süper Ailesi;11A
TNFRSF11B	: Tümör Nekroz Faktörü Alıcı Süper Ailesi;11B
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü Alfa
TRAP-	: Tartrat Rezistant Asit Fosfataz Negatif
VAR SOME	: Varsome The Human Genomics Community

Ortodontik Tedavide Görülen Kök Rezorpsiyonlarına Genetik Faktörlerin Etkisinin İncelenmesi

Öğrencinin Adı ve Soyadı : Duygu ÖZTÜRK
Danışmanı : Seher GÜNDÜZ ARSLAN
Anabilim Dalı : Ortodonti

ÖZET

Amaç: Eksternal apikal kök rezorpsiyonu ortodontik tedavinin sık görülen, mekanik, inflamatuvar, otoimmün veya enfeksiyöz bir uyarıya yanıt olarak dental kök yapısının kalıcı olarak kaybedilmesi ile ilgili çok faktörlü patolojik bir süreçtir. Bu çalışmanın amacı ortodontik tedavi gören bireylerde görülen eksternal kök rezorpsiyonlarına genetik faktörlerin etkisinin incelenmesi, bireysel yatkınlığın araştırılması ve genetik veri tabanı oluşturulmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'na ortodontik tedavi amacıyla başvuran ve ortodontik tedavisi tamamlanmış olan, ortodontik tedavi başı ve sonunda yüksek kalitede panoramik radyografileri bulunan, premolar diş çekimi uygulanan ve eksternal apikal kök rezorpsiyon miktarı göreceli kuron-kök oranı (rRCR) $rRCR < 0,90$ olan (Levander&Malmgren skorlamasına göre skor 3 veya 4 olan) 11 birey, intermaksiller elastik uygulanan 11 birey ve hızlı üst çene genişletme aпараты uygulanan 10 birey çalışma grubu olarak; premolar diş çekimi uygulanan ve kök rezorpsiyon miktarı göreceli kuron-kök oranı $0,90 \leq rRCR < 1,00$ olan (Levander&Malmgren skorlamasına göre skor 0, 1 veya 2 olan) 10 birey, intermaksiller elastik uygulanan 10 birey, hızlı üst çene genişletme aпараты uygulanan 10 birey ise kontrol grubu olarak dahil edilmiştir. Ayrıca kliniğimize ortodontik tedavi amacıyla başvuran ancak ortodontik tedavisi henüz başlamayan 23 birey de araştırılan gen polimorfizmlerinin toplumdaki sıklığını araştırmak ve bireysel yatkınlığa katkısını öngörebilmek amacıyla çalışmamıza dahil edilmiştir. Çalışmamıza katılan 85 bireyden alınan kan örneklerinde IL-1A geni için rs1800587, IL-1β için rs1143634, IL-1RN için rs419598, rs315952, IL-6 için rs1800796, IRAK 1 için rs1059703, P2RX7 için rs1718119,

rs208294, rs2230912 ve RANK(TNFRSF11A) için rs1805034 tekli nükleotid polimorfizmleri ile Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'nın veri tabanında bulunan ilgili genlere ait tüm polimorfizm ve mutasyonlar da dâhil edilerek olası yeni mutasyonların varlığı tespit edilmeye çalışılmış ve EAKR ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

Bulgular: Yapılan ölçümler sonucunda en fazla eksternal apikal kök rezorpsiyonu görülen dişler sol üst lateral diş ve sağ alt santral diş olmuştur. Çalışma grubumuza dahil olan bireylerde kontrol grubumuza göre P2RX7 ve RANK genlerinde anlamlı olarak daha fazla tekli nükleotid polimorfizmi görülmüştür($p<0,05$).

Sonuç: P2RX7 genindeki rs208294 (c.463T>C) tekli nükleotid polimorfizmi çalışma grubumuzdaki bireylerde anlamlı olarak en fazla görülen polimorfizm olmuştur($p<0,05$). Çalışma grubundaki bireyler arasında (çekim, intermaksiller elastik, hızlı maksiller genişletme) görülen polimorfizmler için anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Anahtar Kelimeler: Eksternal Apikal Kök Rezorpsiyonu, Etiyoloji, Gen Polimorfizmi, Mutasyon, Ortodontik Tedavi

Investigation of the Effect of Genetic Factors on Root Resorption in Orthodontic Treatment

Student's Surname and Name : ÖZTÜRK Duygu
Adviser of Thesis : GÜNDÜZ ARSLAN Seher
Department : Orthodontics

ABSTRACT

Aim: External apical root resorption is a multifactorial pathological process associated with permanent loss of dental root structure in response to a common mechanical, inflammatory, autoimmune or infectious stimulus of orthodontic treatment. The aim of this study is to examine the effects of genetic factors on external root resorption seen in individuals undergoing orthodontic treatment, to investigate individual predisposition and to establish a genetic database.

Material and Method: In our study, individuals who applied to Dicle University Faculty of Dentistry Department of Orthodontics for orthodontic treatment and completed orthodontic treatment with high quality panoramic radiographs at the beginning and end of orthodontic treatment were included as the study group, which consists of 11 individuals who underwent premolar tooth extraction and whose external apical root resorption amount relative crown-root ratio (rRCR) was $rRCR < 0,90$ (score 3 or 4 according to Levander&Malmgren scoring), 11 individuals who were applied intermaxillary elastics and 10 individuals who were applied rapid maxillary expansion, and were included as the control group, which consists of 10 individuals who underwent premolar tooth extraction and whose root resorption amount relative crown-root ratio (rRCR) was $0.90 \leq rRCR < 1.00$ (score 0, 1 or 2 according to Levander&Malmgren scoring), 10 individuals who were applied intermaxillary elastics and 10 individuals who were applied rapid maxillary expansion. In addition, 23 individuals who applied to our clinic for orthodontic treatment but have not started orthodontic treatment yet were included in our study in order to investigate the frequency of gene polymorphisms in the population and to predict their

contribution to individual predisposition. In the blood samples taken from 85 individuals participating in our study, the presence of possible new mutations was tried to be determined by including single nucleotide polymorphisms as rs1800587 for IL-1A gene, rs1143634 for IL-1 β , rs419598 for IL-1RN, rs315952, rs1800796 for IL-6, rs1059703 for IRAK 1, rs1718119, rs208294, rs2230912 for P2RX7, rs1805034 for RANK (TNFRSF11A), and all polymorphisms and mutations belonging to the relevant genes in the database of Dicle University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology and Genetics and relationship with EARR was evaluated.

Results: As a result of the measurements, the teeth with the most external apical root resorption were the left upper lateral tooth and the right lower central tooth. Significantly more single nucleotide polymorphisms were observed in the P2RX7 and RANK genes in the individuals included in the study group compared to the control group ($p < 0.05$).

Conclusion: The single nucleotide polymorphism of rs208294 (c.463T>C) in the P2RX7 gene was the most significantly observed polymorphism in our study group ($p < 0.05$). There was no significant difference between the individuals in the study group (extraction, intermaxillary elastic, rapid maxillary expansion) for polymorphisms ($p > 0.05$).

Keywords: External Apical Root Resorption, Etiology, Gene Polymorphism, Mutation, Orthodontic Treatment

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ortodontik tedavi kaynaklı eksternal apikal kök rezorpsiyonu (EAKR), mekanik olarak indüklenen ve periodontal hücre nekrozu tarafından tetiklenen lokal, inflamatuvar bir süreçtir. Bu inflamatuvar süreç, kemiğin yeniden şekillenmesini ve kök rezorpsiyonunu belirler (1, 2). Yetersiz alveol kemik remodelingi ise, diş kökünde ortodontik hareketin neden olduğu mekanik stresi artırır ve böylece eksternal apikal kök rezorpsiyonunun oluşmasına zemin hazırlar (3).

EAKR, ortodontik tedavinin en sık görülen iyatrojenik etkilerinden biridir. Ortodontik tedavi ile ilişkili EAKR prevalansının araştırıldığı çalışmalarda, ortodontik tedavi gören bireylerin yaklaşık üçte birinde klinik olarak orta derecede kök rezorpsiyonu (3-5 mm) olarak tanımlanan durumun ortaya çıktığını ve vakaların %2-5'inde ise şiddetli kök rezorpsiyonu (>5 mm) meydana gelebildiği rapor edilmiştir (4, 5).

Ortodontik tedavinin yaygın görülen etkilerinden biri olan EAKR sürecinde yer alan etiyolojiyi ve öngörücü faktörlerin anlaşılması önemli bir konudur ve birçok çalışmanın da konusu haline gelmiştir. Eksternal apikal kök rezorpsiyonun etiyolojik faktörleri arasında ;yaş, cinsiyet, uygulanan ortodontik tedavi yöntemi, kullanılan apareyler, maloklüzyon tipi, kök şekli, uygulanan kuvvet gibi bir çok faktör bulunmaktadır ancak bu konularla ilgili yapılan çalışmaların çoğu hala tartışmalıdır (2). Ayrıca uygulanan kuvvetler ve diş hareketi EAKR için tetikleyici olsada, araştırmalar biyomekanik faktörlerin kök rezorpsiyonunda gözlemlenen değişimlerin onda bir ile üçte birinden fazlasını açıklayamayacağını göstermiştir (6, 8).

EAKR, artmış periodontal sondalama derinliği ve azalmış alveolar kemik yüksekliği ile ilişkili olarak ortodontik kuvvetler uygulanmadan da tanımlanmıştır (4). Ayrıca, eksik dişleri olan hastalarda ve hatta oklüzal kuvvetlerin bir sonucu olarak da tespit edildiğini belirten çalışmalar literatürde mevcuttur (4, 9).

EAKR, rutin diş hekimliği muayenesinde kullanılan periapikal veya panoramik radyografilerle ancak kökün üçte birinde kayıp olduğunda farkedilebilir. Yapılan çalışmalarda histolojik yöntemlerin EAKR teşhisi için ilk ve en doğru sonuçları

verdiğini belirtmektedir. Radyografi ile histolojik yöntemler karşılaştırıldığında, histolojik yöntemlere göre radyolojik yöntemlerin daha az sıklıkla EAKR teşhisi için doğru bilgi verdiğini belirtmektedir, ancak radyolojik yöntemler günümüzde EAKR teşhisi için hala altın standarttır (7, 11).

Yapılan bir çalışmada Asya kökenli bireylerin, beyaz kökenli bireylere göre EAKR 'ye yatkınlığının daha az olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmayla etnik kökenin kök rezorpsiyonlarında etiyolojik bir faktör olabileceği sonucuna varılmıştır. Ayrıca bu çalışma da bireylerin %25'inde 2 mm kök rezorpsiyonu görüldüğü bildirilmiştir (8).

EAKR'nin etiyolojik faktörlerinden biri de genetikdir. İlk olarak Newman isimli araştırmacı 1975 yılında EAKR için genetik faktörlerin rolünü açıklayan bir çalışma yayınlamıştır (9). Daha sonra yapılan aile ve ikiz çalışmaları da genetik faktörlerin öneminin EAKR için yadsınamayacak kadar fazla olabileceğini belirtmiştir (10, 14).

Diş sert dokularını rezorbe eden hücreler yani odontoklastlar, kemik iliğinde hematopoetik progenitör hücrelerden farklılaşan ve birkaç moleküler yolağı paylaşan kemik rezorbe edici osteoklastlarla benzer morfolojik ve fonksiyonel özelliklere sahiptir (11). Bundan dolayı, bu hücrelerle ilişkili genler, EAKR'ye genetik yatkınlık için de doğal aday genlerdir. Görünüşte zıt, ancak birbirine bağımlı iki mekanizma söz konusu olabilir; ilki bozulmuş osteoklast fonksiyonu ile ilişkili bozuk alveolar kemik rezorpsiyonu ikicisi ise diş destek yapılarına ilave mekanik stres ve odontoklast aktivasyonu ile doğrudan kök rezorpsiyonu meydana gelebilir (12).

Ortodontik tedavi gören bireyler arasında aynı mekanik stres altında bazı vakaların EAKR için düşük direnç gösterdiği, aynı koşullar için diğer bireylerin yüksek direnç gösterip, bu bireylerde daha az ya da hiç rezorpsiyon görülmediği belirtilmektedir (10). Bizim çalışmamızda da bu düşünceden yola çıkılarak, benzer tedavi protokolleri uygulanan hastalar arasında şiddetli rezorpsiyon görülen bireyler ile daha az ya da hiç rezorpsiyon görülmeyen bireylerin genetik yatkınlıklarının araştırılması amaçlarımızdan biri olmuştur.

Ortodontik tedaviye başlamadan önce, 'yüksek riskli' bireylerin genetik bilgilerine dayanarak tanımlanmasını sağlamak üzere ortodontik uygulamada kullanılabilecek

sağlam ve iyi yapılandırılmış bir genetik yatkınlık veri tabanı geliştirmek çok önemlidir (13). Çalışmamızın amaçlarından biri de ortodontik tedavi ile görülen kök rezorpsiyonlarına bireysel yatkınlığın araştırılması ve genetik etkinin ortaya çıkarılmasıdır.

Geçmişten günümüze yapılan literatür taramalarında eksternal apikal kök rezorpsiyonuna neden olabilecek faktörlere ilişkin birçok çalışma yapıldığı görülmüştür. Ancak bireysel yatkınlığa sebep olabilecek gen polimorfizmlerinin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma olduğu görülmüştür. Yapılan çoğu çalışmanın ise yine sınırlı sayıda gen grubunun dahil edilerek yapıldığı sonucuna varılmıştır. Bu nedenlerle eksternal apikal kök rezorpsiyonuna bireysel yatkınlığın araştırılması, bu durumun önceden tahmin edilebilirliğine dair genetik bir veri tabanı oluşturulmasına katkıda bulunmak ve literatüre anlamlı bir katkıda bulunmak bu çalışmanın esas amacını oluşturmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dişler

Ağızda yüzey alanının yaklaşık olarak %20 'lik bölümünü oluşturan dişler, temelde çiğneme ve konuşma fonksiyonlarının yanında, estetik bir önem de arz etmektedirler. Fonksiyonlarını yerine getirebilmeleri için alveol kemiğine güçlü bir şekilde bağlanırlar (14).

Dişlerin yapısında sert ve yumuşak dokular bulunmaktadır. Sert dokuları mine, dentin ve sement oluştururken; yumuşak dokuyu pulpa oluşturmaktadır. Sert ve hücresiz bir yapı olan mine, epitel hücreleri tarafından oluşturulur. Dentin mineye oranla daha az mineralizedir, pulpa ise yumuşak bağ dokusu yapısındadır (14).

2.2. Kök

Diş kökünün temel fonksiyonu, dişin alveol kemiğine bağlanmasını sağlamaktır. Kök alveol kemiğine periodontal lifler aracılığıyla bağlanmaktadır. Diş kökünün destek yapısını; alveol kemiği, periodontal ligament (PDL) ve sement oluşturmaktadır (14).

2.2.1. Periodonsiyum

Periodonsiyum, dişi çevreleyen ve destekleyen dişeti, periodontal ligament, sement ve alveol kemiğinden oluşmaktadır. Sement, alveol kemiği ile birlikte PDL'nin liflerini desteklediği için periodonsiyumun bir parçası olarak kabul edilmektedir (15).

2.2.2. Sement

Sement; diş kökünü çevreleyen, sert, avasküler diş gelişimi sırasında kaynağını embriyogenik mezodermden alan damarsız bir bağ dokusudur. Sementin en önemli görevlerinden biri dişin alveol kemiği içindeki konumunu belirleyen temel PDL fibrillerinin dişe bağlanmasını sağlamaktır. Sement dokusunun ayrıca, pulpayı korumak, rezorpsiyon ve kırıklar sonrasında oluşan rezorpsiyon alanlarının tamiri, dişlerin okluzo-mezial sürmelerinin kontrolü gibi görevleri de bulunmaktadır. Sement

dokusunun adaptif ve reperatif fonksiyon göstermesi, okluzal ilişkilerin devamlılığı ve kök yüzeyinin bütünlüğünün sağlanması açısından önem teşkil etmektedir (16).

Sement bulunduğu yere, kökenine, içeriğine ve fonksiyonuna bağlı olarak farklılık gösterdiği için farklı araştırmacılar tarafından geniş bir sınıflama yapılmıştır (14, 20, 21). Sement dokusunu sınıflayacak olursak;

Hücresiz fibrilsiz sement; hücre ve kollajen fibril içermeyen, sementoblastlar tarafından üretilen, 1 ile 15 milimikron (mµ) kalınlığında ve diş kökünün koronalinde bulunan, sement tipidir. Kollajen fibrillerin olmayışı bu sement tipinin dişin bağlantısında görev almadığını gösterir (15, 17).

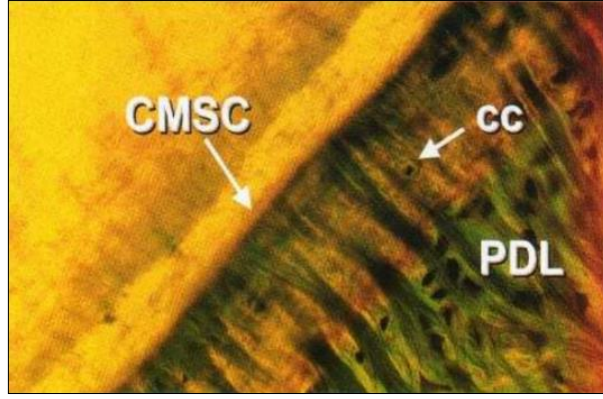
Hücresiz dışsal fibrilli sement; sementoblastlar ve fibroblastlar tarafından oluşturulur. Diş kökünün servikal üçlüsünde bulunur ve apikale doğru uzanabilir. 30 ile 230 mµ kalınlığında ve hücre içermeyen bu sement tipi Sharpey liflerini içermektedir (15, 17).



Şekil 1. Hücresiz dışsal fibrilli sementin (AEFC) periodontal ligamenti (PDL) de içeren kök kesit görüntüsü (18)

Hücreli içsel fibrilli sement; sementoblastlar tarafından üretilen, hücre ve içsel (intrinsic) Sharpey fibrilleri içeren ancak dışsal (extrinsic) Sharpey fibrilleri içermeyen sement tipidir. Tamir sürecine katılır, rezorpsiyon lakünalarını doldurur (15,17).

Hücreli karma tabakalı sement; sementoblastlar ve fibroblastlar tarafından üretilen, özellikle kökün apikal ve furkasyon bölgesinde bulunan, kalınlığı 100 ile 1000 mµ arasında değişen sement tipidir. Dışsal (sharpey) ve içsel (intrinsic) fibrillerin oluşturduğu hücreli sement tipidir (15, 17).



Şekil 2. Hücreli karma tabakalı sementin(CMSC), sementosit (CC) ve periodontal ligamenti (PDL) de içeren kök kesit görüntüsü (18)

İntermediate sement; kalsifiye temel maddenin (ground substance) içine gömülmüş Hertwig epitelyal kınının hücresel artıklarını içeren, sement ve dentin birleşimine yakın bölgede tabaka halinde bulunan sement tipidir (15, 22).

Sement, uniform yapıda olmadığı için farklı sement türleri arasındaki kimyasal içerik oranı da değişkendir. Islak ağırlığının %65'ini inorganik materyaller, %23'ünü organik materyaller ve %12'sini su oluştururken hacim olarak yaklaşık %45'ini inorganik materyal, %33'ünü organik materyal ve %22'sini su oluşturur (14).

Sementin yapısı kemiğin yapısına çok benzerdir, sement dokusu; sementoblastlarca üretilmesi, kalsifiye olması ve rezorbe edilebilmesi gibi özellikleriyle kemik gibi mineralize dokulara benzemesine rağmen, innervasyonunun olmaması, yeniden şekillenmeye uğramaması gibi özellikleriyle mineralize dokulardan ayrılmaktadır (18).

Sement ayrıca diğer sert dokular ile kıyaslandığında yüksek florid konsantrasyonuna sahiptir. Florid konsantrasyonu sementin kuru ağırlığının %0,9'unu oluşturur. Sementte florid konsantrasyonu yaşla ve floridli beslenme ile artış gösterir (16).

2.3. Ortodontik Diş Hareketi

Kuvvet uygulaması sonucu diş hareketi meydana gelmesi 2000 yıldır bilinen bir durumdur. Bu süreç, alveolar kemik ve PDL'nin yeniden şekillenmesiyle meydana gelmekte ve ortodontik tedavinin temelini oluşturmaktadır (19).

Ortodontik diş hareketi, dışarıdan uygulanan bir kuvvet etkisinde dentofasiyal kompleksin kararlı durumuna yapılan müdahale sonucunda ortaya çıkan biyolojik bir cevaptır. Ortodontik kuvvet uygulamasıyla gerçekleşen diş hareketi dental ve paradental (pulpa, periodontal ligament, alveoler kemik, dişeti vb) dokuları içeren remodelling değişiklikleri ile karakterizedir (20).

Fizyolojik diş hareketi ile ortodontik diş hareketi arasında temelde dokunun cevabı açısından bir fark bulunmamaktadır. Fizyolojik diş hareketi, daha yavaş bir işlem olarak tanımlanırken, ortodontik diş hareketi ise, periodontal ligamentteki biyolojik cevap ve uygulanan kuvvetin büyüklüğü gibi kriterlere bağlı olarak yavaş veya hızlı gerçekleşebilir (20).

Ortodontik diş hareketinin meydana gelmesinde başlıca sorumlu mekanizma, dişin kökünü çevreleyen PDL ve alveol kemiğinde meydana gelen yeniden şekillenme olayıdır. Peridontal ligament diş kökünün etrafını saran ve dişi kemiğe bağlayan fibröz, yoğun bir bağ dokusudur. Periodontal ligamentin çoğunu kollajen lifler oluştursa da ortodontik diş hareketini mümkün kılan kısımları hücresel elemanları ve doku sıvılarıdır (21).

Dişin hareket edebilmesi için osteoklastların oluşması gerekir. Osteoklastlar, periodontal ligamentin sıkışma bölgesine komşu bölgedeki kemiğin yıkımından sorumludurlar. Gerilme bölgesinde ise yeni kemik oluşturmak ve sıkışma bölgesinde rezorbe alanların remodelingi için ise osteoblastlara ihtiyaç vardır. PDL'nin sıkışma bölgesi ve çevresinde ilk osteoklastların görülmesi 48 saati bulabilir. Frontal (direkt) rezorpsiyon sürecinde komşu lamina duraya olan klastik hücre atağı sonucunda kemik yıkılmakta ve hemen ardından diş hareketi başlamaktadır. Aynı zamanda biraz gecikmeli olarak PDL aralığı genişler, osteoblastlar (lokal olarak PDL'deki progenitör hücrelerden farklılaşırlar) bu gerilme bölgesinde kemik oluştururken sıkışma bölgesinde yeniden şekillenmeyi başlatırlar (21).

Dişe etkiyen kuvvet kılcal damarları tamamen daraltacak ve periodontal ligamentin kuvvet bölgesindeki kanlanmayı tamamen durduracak kadar yüksek seviyede olduğunda ise olayların işleyişi değişir. Kanlanma kesildiğinde PDL'nin sıkışma bölgesindeki hücrelerin osteoklastlara farklılaşmak üzere uyarılmasından çok

bu sıkışma bölgesinde steril bir nekroz alanı gelişir. Periodontal ligamentin sıkışma bölgesinde kanlanmanın durduğu alandan, histolojik görünümünde hücrelerin gözlenemeyişinden ötürü ‘hiyalinize’ şeklinde söz edilir. Hiyalinizasyon gerçekleştiğinde nekrotik PDL alanını çevreleyen kemiğin yeniden şekillenmesi, hasar görmemiş komşu bölgelerden göç eden hücrelerin katkısıyla olur. Birkaç günlük gecikmeyle nekrotik bölgeye hücresel elemanların göçü başlar, nekrotik PDL ile bağlantıda olan lamina duranın iç yüzeyinde osteoklast hücrelerinin ortaya çıkışıyla ‘undermining resorption’ şeklinde tanımlanan dolaylı kemik rezorpsiyonu süreci gerçekleşir. Hiyalinizasyon ve indirekt kemik rezorpsiyonunda diş hareketi, direkt rezorpsiyondakine göre daha geç başlar. Dolaylı kemik rezorpsiyonunda diş hareketinin gecikmesinin bir nedeni de lamina duradaki hücreleri farklılaştırıcı uyarının gecikmesi, diğeri de ortadan kaldırılacak kemik kalınlığının daha fazla olmasıdır. PDL bölgesinde nekroz önlendiğinde diş hareketinin etkinliği artmaktadır (21).

Yapılan araştırmalarla literatürde ortodontik diş hareketinin biyolojisi ile ilgili iki büyük teori tanımlanmıştır. Bu teoriler basınç-gerilim ve piezoelektrik teorileridir (22).

Basınç-gerilim teorisinde kuvvet uygulanmasını takiben oluşan bazı kimyasal habercilerin hücresel farklılaşmayı sağlayarak, diş hareketinin meydana gelmesine neden oldukları savunulmaktadır. Bu teoride, ortodontik kuvvet uygulanmasına bağlı olarak oluşan sıkışma ve gerilme bölgelerinde kan akımının değiştiği bildirilmiştir. Gerilme bölgelerinde kan akımı artarken, sıkışma bölgelerinde kan akımı azalmakta veya tamamen kesilmektedir. Eğer gerilme bölgelerinde fibrillerde aşırı bir uzama olursa, kan akımı bu bölgelerde de azalabilmektedir. Kan akımında meydana gelen bu değişiklikler bu dokulardaki madde içeriğinde hızlı bir değişimin meydana gelmesine sebep olmaktadır. Kanla taşınan ana maddelerden olan oksijen gibi metabolitlerin seviyesinde, kan akımındaki değişikliklere bağlı olarak farklılıklar meydana gelmektedir. Bu kimyasal değişimler biyolojik açıdan aktif bazı maddelerin salınmasına sebep olmakta ve bu da hücresel farklılaşmayı uyarmakta ve hücresel aktiviteyi etkilemektedir (22).

Piezoelektrik teoride ise, diş hareketine sebep olan elektrik sinyallerinin piezoelektrik olduğu düşünülmektedir. Piezoelektrik; kristal yapıdaki maddelerin uğradıkları deformasyona bağlı olarak, kristal yapının bir bölümünden diğer bölümüne elektron geçişi sonucunda oluşan elektrik akımı neticesinde meydana gelmektedir. Kollajen ve kemik minerallerinin piezoelektrik potansiyelleri mevcuttur. Ortodontik kuvvet uygulandığında, etkilenen bölgelerde bulunan kristal yapıdaki dokularda ya da piezoelektrik potansiyeli bulunan oluşumlarda elektron hareketine bağlı bir elektrik akımı oluşmaktadır. Kuvvet uygulanmaya devam etse bile bu elektrik akımı sadece başlangıçta oluşmakta, kuvvet kesilene kadar tekrar bir elektrik akımı oluşmamaktadır. Kuvvet kesildiği anda yine aynı yapılarda bu sefer ters yönde bir elektron akımı oluşmakta ve buna paralel ters bir elektrik akımı meydana gelmektedir. Bu oluşan elektrik sinyalleri, kemiğin içerdiği sıvılar üzerine etkimektedir (22).

Günümüzde diş hareketinin anlatılan iki teori kullanılarak açıklanabileceği sonucuna varılmıştır. Piezoelektrik teorisinin diş hareketinin başlangıcına ışık tuttuğu düşünülürken, basınç-gerilim teorisinin diş hareketini açıklayan klasik teori olduğu belirtilmektedir (22).

Bir dişe sürekli bir kuvvetin uygulanması sonucunda diş, alveol soketinin duvarına doğru yer değiştirir. Bu ilk yer değiştirme sonucu diş hareketinin başlama süreci iki şekilde açıklanmaktadır. Bunlardan piezoelektrik teorisi, uygulanan kuvvet nedeniyle alveol kemiğindeki oluşan hareketlenme ile birlikte doku sıvılarındaki iyonların hareketi ile bir elektrik sinyali oluşacağını ve bu sinyalin kemik remodelingini başlatacağını öngörmektedir. Klasik diş hareketi teorisi olarak tanımlanan baskı-gerilim teorisine göre ise diş hareketine yol açan hücresel farklılaşmanın gerçekleşmesi kimyasal uyaranlara bağlıdır. Bu teoriye göre sürekli kuvvet etkisiyle, uygulanan kuvvet yönünde diş kökünün ilk yer değiştirmesi sonucu periodontal ligamentteki damarların sıkışması ile kan akımının azalması ve tersi tarafta gerilme sonucu kan akımındaki artış sonucu çeşitli kimyasal ajanların (prostaglandinler, sitokinler vb) salınmasıyla birlikte hücresel değişikliklerin başlayacağı öngörülmektedir (26, 28).

Aşırı gerilme durumlarında ise kan akışında geçici azalmalar olabilir. Kan akışındaki değişimler, kimyasal durumda da hızla değişiklikler yaratır. Örneğin;

oksijen düzeyi sıkışma bölgesinde hızla düşerken gerilim bölgesinde artar. Oksijene bağlı diğer metabolitlerin oranlarındaki değişimler de birkaç dakika içinde gerçekleşebilir. Bu kimyasal değişimler, direkt olarak ya da diğer aktif biyolojik ajanların uyarılması yoluyla gerçekleşerek hücresel aktiviteyi ve farklılaşmayı uyarabilirler (22).

2.3.1. Ortodontik Kuvvet

Ortodontik anomaliler, dişlere ve dişleri destekleyen yapılara kuvvet uygulayarak tedavi edilmektedirler (19). Uygulanan ortodontik tedavi ile dişleri hareket ettirmek amacıyla uygulanan kuvvetler zamanla miktarında meydana gelen azalmaya bağlı olarak genel olarak üçe ayrılırlar (22). Bunlar;

Sürekli (continuous) kuvvetler; kuvvetin uygulanmasıyla azalma gözlemlenebilir ancak asla sıfıra inmez. Diş kuvvetin uygulanmasıyla hareket gerçekleştikçe azalma meydana gelmektedir fakat devamlı bir kuvvet mevcuttur. Sadece sabit mekanikler ile elde edilebilir. Sürekli kuvvet, yaylar, elastikler veya teller ile elde edilebilir.

Aralıklı (intermittent) kuvvetler; kuvvetin uygulanmasıyla kısa periyotlarda sıfıra inmesi ve tekrar kuvvetin ortaya çıkmasıdır. Diğer kuvvet tiplerinde olduğu gibi diş hareketi gerçekleştikçe kuvvetin miktarında azalma meydana gelmektedir. Aralıklı kuvvetin tipik özelliği ise kısa zaman aralıklarında oluşup, yok olmasıdır. Bu tarz kuvvetlere örnek olarak hareketli apareyler (özellikle fonksiyonel apareyler), intermaksiller elastikler ve çığneme kuvvetleri verilebilir.

Kesikli (interrupted) kuvvetler; kuvvetin uygulanması ile kuvvet diğer aktivasyona kadar azalarak sıfıra inmektedir. Bu şekilde iki aktivasyon arasında kuvvetin oluşmadığı bir dönem oluşur, bu nedenle kuvvet kesintiye uğramaktadır. Bu tarz kuvvetlere örnek olarak hızlı maksiller genişletme apareyleri verilebilir (22).

Ortodontik kuvvetler ayrıca hafif ve ağır kuvvetler olarak da sınıflandırılmakta ve bu iki kuvvet tipinin diş çevreleyen dokular üzerindeki etkileri farklı olmaktadır (23).

Bir diş hafif ancak uzun süreli kuvvet uygulandığında, PDL aralığından sıvıların çıkmasından ve dişin soketi içinde hareket etmesinden hemen sonra (birkaç saniye

sonra) kısmen sıkışmış olan PDL'deki kan akışı azalır. Kimyasal ortamda meydana gelen bu değişiklik en fazla birkaç saat sonra, farklı bir hücresel aktivite modeli ortaya çıkarır. Hayvan deneyleri, yaklaşık 4 saat süren basınç sonrasında birçok hücresel fonksiyonda ve hücre farklılaşmasında “ikinci haberci” olarak görev alan siklik adenosin monofosfat (cAMP), seviyesinde artış olduğunu göstermiştir. Bir cevap oluşması için geçen bu süre, hareketli aparey kullanıldığında oluşan cevap ile oldukça ilişkilidir. Hareketli aparey günde 4-6 saatten az kullanıldığında hiçbir ortodontik etki oluşturmayacaktır (23).

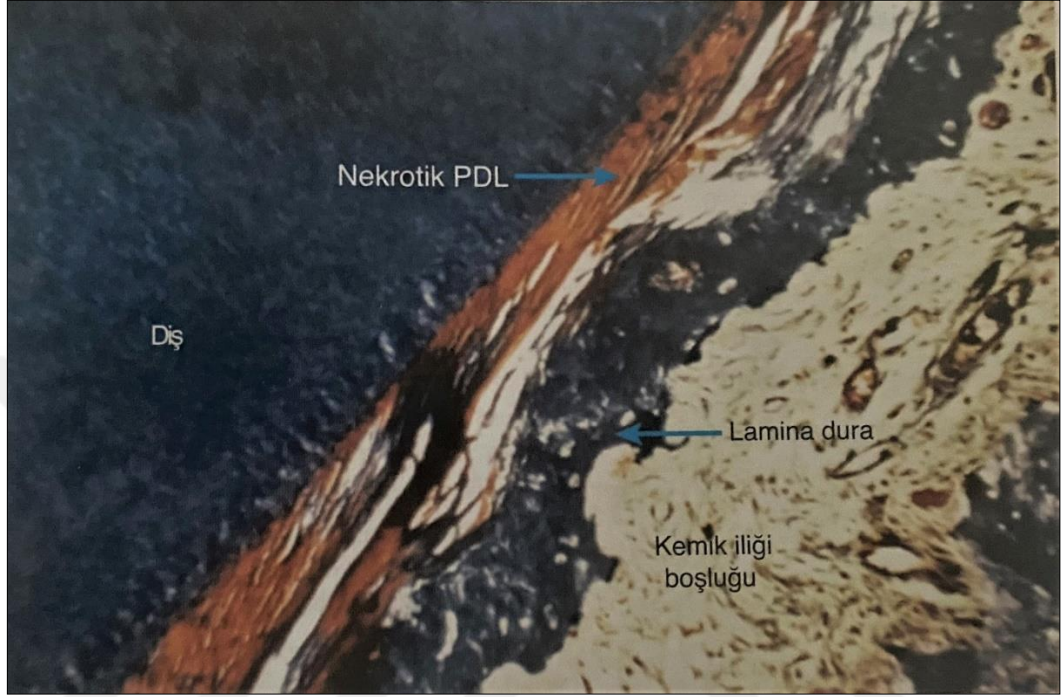
Bir dişin hareket etmesi için osteoklastların oluşması ve PDL'nin sıkıştığı bölgelere komşu olan kemiğin uzaklaştırılması gerekmektedir. Gerilim bölgesinde yeni kemik oluşması ve basınç bölgesinde rezorbe olan alanların yeniden şekillenmesi için osteoblast hücreleri de gereklidir. Prostaglandinler hem osteoblastik hem de osteoklastik aktiviteyi stimüle etme özellikleri ile diş hareketi için oldukça önemli mediatörlerdendir (23).

Diş etki eden sürekli kuvvet, kan damarlarının tamamen kapanmasına neden olacak kadar ağır olduğunda ve PDL'nin bir bölgesinde kan akışı tamamen durduğunda olayların gidişatı daha farklı olmaktadır. Bu durumda PDL'nin sıkıştığı bölgedeki hücreler uyarılmaz, bunun yerine bu bölgede steril bir nekroz başlar. Klinik uygulamalarda PDL'de az da olsa bir miktar avasküler bölge oluşturacak basıncın önüne geçmek oldukça zordur. Diş, biyolojik cevap oluşturmaya yetecek sürelerde basınç uygulanmasının ve basıncın aralıklı olarak ortadan kaldırılmasının dokunun canlılığını korumaya yardımcı olabileceği de önerilmiştir (23).

Hücrelerin kaybolması ile oluşan histolojik görüntü nedeni ile PDL'deki avasküler bölgeye “hiyalinize” denilmektedir. Bu ifadeye karşın süreç, hiyalin bağ dokusu oluşumu ile benzerlik içermez. Kan akımının tamamen ortadan kalkması ile hücrelerin kaçınılmaz bir biçimde kaybedilmesi durumudur. Bu durum meydana geldiğinde PDL 'nin nekrotik bölgesini sınırlandıran kemiğin hasar görmemiş komşu bölgelerdeki hücreler tarafından yeniden şekillendirilmesi gerekir (23).

Birkaç günlük gecikmeden sonra, nekrotik (hiyalinize) bölgeye hücreler akın etmeye başlar. Komşu kemik iliği boşluğunda osteoklastlar ortaya çıkar ve nekrotik

PDL bölgesinin hemen bitişişindeki kemiğin alt kısmına bir saldırı başlatırlar. Bu süreç daha önce de bahsedildiği gibi indirekt rezorpsiyon olarak adlandırılır ve diş hareketinde kaçınılmaz bir gecikme meydana getirir (23).



şekil 3. Sıkışmış periodontal ligamentin birkaç gün sonraki histolojik kesiti (23)

PDL ‘de nekroz bölgelerinin oluşması önlendiğinde, daha etkin diş hareketi elde edilmekle kalmaz, aynı zamanda ağrı da daha az olur. Ancak hafif kuvvetler uygulandığında bile küçük avasküler alanlar oluşur ve bu alanlar indirekt rezorpsiyonla ortadan kaldırılana kadar diş hareketi gecikir. Klinik uygulamalarda indirekt rezorpsiyon bölgelerinden kaçınmak imkansız olduğuundan, diş hareketi daha kademeli olarak meydana gelir (23).

2.4. Kök Rezorpsiyonu

2.4.1. Kök Rezorpsiyonunun Tarihçesi

Sürekli dişlerde görülen kök rezorpsiyonu ilk defa Bates isimli araştırmacı tarafından 1856 yılında ortaya atılmıştır. 1914 yılında ortodontik tedavilerle kök rezorpsiyonunu ilişkilendirilen ilk isim ise Ottolengui olmuştur. Araştırmacılar bu

ilişkiyi 1927 yılında yayınlanan Ketcham adlı araştırmacının çalışmasından sonra daha önemser hale gelmişlerdir (24).

1927 yılında Ketcham ortodontik tedavi öncesi ve sonrası kök şeklindeki değişimleri radyografik bulgular eşliğinde sunmuştur. Bunu ortodontik tedavi ve kök rezorpsiyonu ile ilgili yapılan çeşitli histolojik, klinik ve fizyolojik araştırmalar takip etmiştir. Apikal kök rezorpsiyonu ile beslenme alışkanlıkları ve hormonal düzensizlik arasında ilişki kurulmuştur (25).

1932’de Becks ve Marshall tarafından yapılan kapsamlı bir literatür araştırmasından sonra, oluşmuş dokuların yıkılması ve yıkım sonucu oluşan artıkların kan ve lenfatik dolaşım tarafından uzaklaştırılması sürecinin, tıbbi ve dental literatürde rezorpsiyon terimi ile ifade edilmesi sonucuna varmışlardır. Böylece herhangi bir apikal kök kaybını tanımlamak için uygun terimin “rezorpsiyon” olduğuna karar verilmiştir (24).

Kök rezorpsiyonu, mineralize sementin ve ince bir tabaka şeklinde mineralize olmayan sementin aktif olarak uzaklaştırılması olarak da tanımlanmıştır. Bununla birlikte rezorpsiyon süreci PDL’nin yeniden şekillenmesi sırasındaki hiyalinize nekrotik dokunun uzaklaştırılması olayıyla da ilişkilendirilmiştir (26).

Kök rezorpsiyonu kökü oluşturan sement ve dentin dokusunun bir kısmının kaybı ile karakterize, birçok açıdan geçmişten günümüze halen tam olarak anlaşılamamış biyolojik bir süreç olarak da tanımlanmaktadır (27).

2.4.2. Kök Rezorpsiyonu Sınıflandırılması

Kök rezorpsiyonu, mekanik, inflamatuvar, otoimmün veya enfeksiyöz bir uyarıya yanıt olarak dental kök yapısının kalıcı olarak kaybedilmesi ile ilgili çok faktörlü patolojik bir süreçtir (13). Rezorpsiyon sürecinin başlangıcından itibaren nasıl ilerleyeceği sert doku ve inflamatuvar hücreler arasındaki karmaşık ilişkilere bağlıdır. Kök rezorpsiyonunda görev alan temel hücreler osteoklastlar ve odontoklastlardır.

Ne ve arkadaşlarının (28) 1999 yılında yaptıkları sınıflamaya göre;

İnternal Rezorpsiyon; bu rezorpsiyon türünde pulpa odası ya da kökü çevreleyen dentin tabakasında rezorpsiyon söz konusudur. Rezorpsiyon pulpadan başlar ve dentin dokusuna doğru ilerler. Rezorpsiyonun başladığı pulpa dokusu granülasyon dokusuna dönüştüğünden bu tip rezorpsiyonlarda radyografik olarak görülen granülom dokusuna iç granülom veya pulpal granülom da denilmektedir.

Eksternal Rezorpsiyon; bu rezorpsiyon türünde ise odontoklastlar dişin dış kısmını rezorbe etmektedir. Rezorpsiyon sement ve dentini etkileyebildiği gibi nadiren de olsa pulpa dokusu da etkilenebilmektedir.

İdiyopatik Rezorpsiyon; bilinen bir etiyolojik faktör olmadığında bu rezorpsiyon terimi kullanılmaktadır. Nadir görülen bir durumdur. Apikal ve servikal olmak üzere 2 tipi bulunmaktadır. Daha çok genç bireylerde apikal bölgede rastlanmaktadır.

Bu sınıflamaların dışında literatür taraması yapıldığında birçok farklı sınıflamanın mevcut olduğu görülmektedir. Eksternal rezorpsiyon bu sınıflandırmalarda çoğunlukla servikal ve apikal olarak ikiye ayrılmıştır. Bu iki tür arasından daha sık görülen rezorpsiyon kökün apikalinde gerçekleşen “**Eksternal Apikal Kök Rezorpsiyonu**” (**EAKR**) olarak adlandırmıştır. Ortodontik tedavi kaynaklı tipik rezorpsiyon Brezniak ve Wasserstein tarafından farklı bir tür olarak kabul edilmiş ve diğer rezorpsiyonlardan ayrılabilmesi için özel olarak isimlendirilmiştir (10, 11).

2.4.3. Ortodontik Olarak İndüklenmiş İltihabi Kök Rezorpsiyonu (OOİİKR)

Ortodontik tedavi için diş köklerinin bitişigindeki kemiğin yeniden şekillenmesi gerekmektedir. Uzun yıllar köklerde, kemiktekine benzer bir yeniden şekillenme olmadığı düşünülmüştür. Güncel çalışmalarda ise ortodontik tedavi uygulandığında, bitişik kemiğin yanı sıra kök yüzeyindeki sement dokusunda da bir miktar yeniden şekillenme meydana geldiği gösterilmiştir (23).

Brezniak ve Wasserstein ortodontik tedavi kaynaklı kök rezorpsiyonlarını inceledikleri makalelerinde ortodontik kuvvetlerin iltihabın bütün özelliklerini

sergileyen bir tepkiye sebep olduğunu ve iltihabın dış hareketinin gerçekleşebilmesi için gerekli olduğunu belirtmişlerdir (2).

OOİİKR, karışık ve farklı etkenlerden oluşan (ortodontik kuvvetleri, dış kökünü, kemiği, hücreleri, çevresindeki matrisi ve bazı bilinen biyolojik habercileri içeren) steril enflamatuvar bir süreçtir.

Araştırmacılar OOİİKR'yi şiddetine göre üç dereceye ayırmıştır (24):

Sement veya yüzey rezorpsiyonu (yeniden şekillenme görülen rezorpsiyonlar): Sadece sementin dış tabakasında rezorpsiyon görülür. İlerleyen zamanlarda oluşan rezorpsiyon tamamen tamir edilmektedir.

Dentin rezorpsiyonu (tamir olan derin rezorpsiyonlar): Sementle birlikte dentin tabakasının dış yüzeylerinde de rezorpsiyonun görüldüğü tiptir. Genellikle ilerleyen aşamalarda sement dokusu ile tamir gerçekleşir. Tamir sonucunda oluşan kök şekli kökün ilk hali gibi olmayabilir.

Çevresel apikal kök rezorpsiyonu: Kök apeksindeki sert dokuların tamamının rezorpsiyonu izlenmektedir. Kök boyunun kısalması söz konusudur. Apikal kök kaybının sement seviyesinin altına kadar ilerlediği durumda rejenerasyon mümkün olmaz. Dış yüzey tamiri genellikle sement tabakasında gerçekleşir (24).

2.4.4. Kök Rezorpsiyonu Histopatolojisi

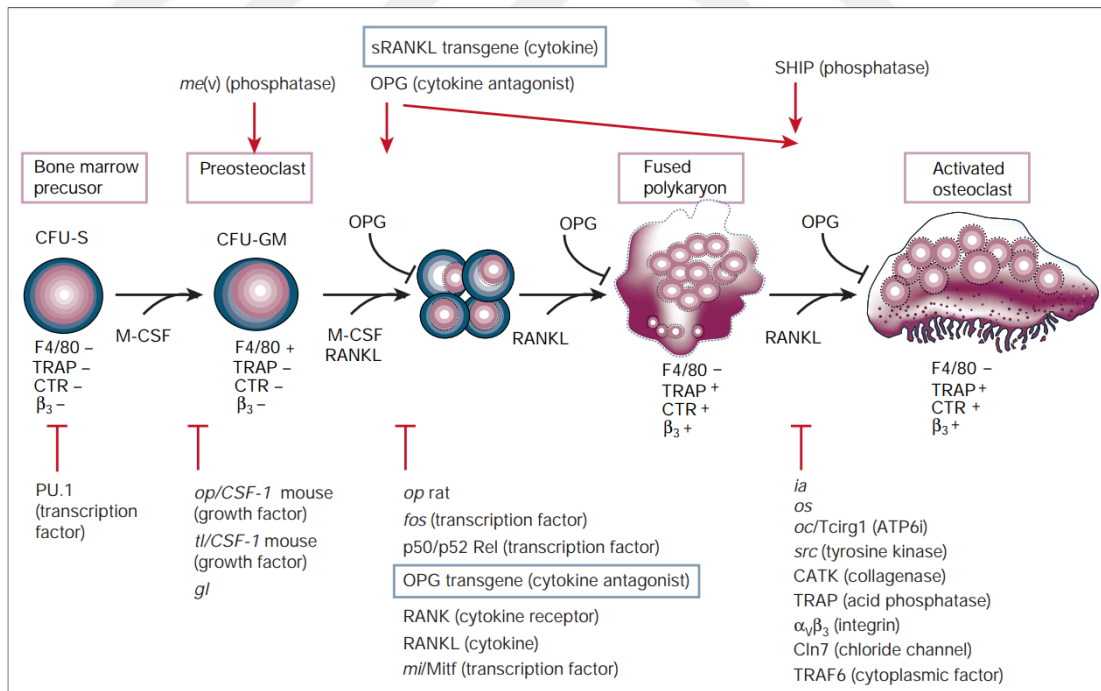
Histolojik çalışmalar, ortodontik tedaviye bağlı kök rezorpsiyonunun hiyalinize alan eliminasyonu ile ilgili olduğu belirtilmektedir (29). Hiyalinize dokunun uzaklaştırılması işleminde ilk hücreler tartrat rezistant asit fosfataz negatif (TRAP -) ve tırtıklı kenarı olmayan hücrelerdir. Bu hücreler makrofaj benzeri hücrelerdir ve ortodontik kuvvet sonucu oluşan steril nekrotik dokudan gelen sinyaller ile aktive olurlar (30).

İlk eliminasyon prosesi hiyalinize alanın periferinde başlamaktadır. Bu sırada, sementoid dokuyu örten sementoblast tabakasından oluşan kök yüzeyi zarar görürse, alttaki yoğun mineralize sement açığa çıkmaktadır (29). Ortodontik basıncın direkt

olarak kökün dış yüzeyine hasar vermesi ve bu hasarlı dokunun ortadan kaldırılması da olasıdır.

Hiyalin dokunun uzaklaştırılması sırasında kök yüzeyini örten koruyucu sementoid tabakanın hasar görmesiyle mineralize sement açığa çıkar (29). Ana hiyalin zonun altındaki bu kök yüzeyi sadece birkaç gün içerisinde rezorbe olmaktadır. Rezorpsiyon işlemi bütün hiyalin dokunun ortadan kaldırılması veya kuvvetin şiddeti azalmaya kadar devam eder. Rezorpsiyon lakünlerinin oluşumu ile kök yüzeyine gelen basınç azalır ve sementin onarılmasına izin verir.

Rezorpsiyon sürecinden monosit/makrofaj hücrelerinden köken alan osteoklast hücreleri sorumlu tutulmaktadır. Bu hücreler kemik matriksine tutunarak asit ve enzimler salgılayıp kemiğin yıkımına sebep olmaktadır. Osteoklastların aktivasyonunda RANKL sinyal yolağının keşfedilmesiyle osteoklastogenezis, hormonların etkisi ve kemik rezorpsiyonunun aktivasyon mekanizmaları daha net olarak anlaşılmaya başlamıştır (31).



Şekil 4. Osteoklastogenezis oluşum mekanizması (31)

Kemiğin yeniden şekillenmesinde etkili olan RANKL/RANK/OPG sisteminin kök rezorpsiyonunda da etkili olduğu belirtilmektedir. Reseptör aktivatör nükleer

kappa B (RANK) osteoklastlarda bulunan ve RANK ligand (RANKL) ile uyarılarak kemik yıkımına neden olan bir reseptördür (32).

Osteoprotegrin (OPG) ise osteoklastların yaptığı kemik yıkımını inhibe eder. Kemik dokudaki biyolojik etkisi RANK/RANKL'ın etkisi ile terstir. OPG, RANKL'a bağlanarak RANK'a bağlanmayı engeller ve osteoklastların farklılaşmasını ve aktivasyonunu inhibe eder (33).

Şiddetli OOİKR görülen vakalarında ise, baskı bölgesindeki periodontal ligament hücrelerinin RANKL miktarında artış ve OPG miktarında ise azalma görüldüğü rapor edilmiştir (34).

Ortodontik kuvvet altında diş hareketinin gerçekleşmesi için alveol kemik rezorbe olurken sement dokusunun bütünlüğünün korunması gerekmektedir (2). Buna rağmen ortodontik kuvvet altında diş hareketi gerçekleşirken sementte yüzeyel rezorpsiyonlar mikroskobik düzeyde bile olsa görülme olasılığı yüksektir (35).

Sement dokusunu ortodontik tedavi ve ortodontik kuvvet altında kök rezorpsiyonuna dirençli yapan çok çeşitli faktörler sıralanabilir. Sement; kemik gibi kalsiyum metabolik dengesinden sorumlu bir doku değildir (36). Sement dokusu alveol kemiğine göre daha sert yapıdadır ve daha yüksek oranda florid içermektedir (37).

Fizyolojik olarak kemik doku kalsiyum ve mineral deposu olarak görev alırken, gerekli salınımları rezorpsiyonla yapmaktadır. Fakat sement dokusu kendi mineral yapısından salınım yapmaz aksine mineral yapıyı artırır. Sement damarlanması olmayan bir dokudur. Bu özellik nedeniyle kan damarları yoluyla hücre yıkıcı elemanların göçünü inhibe etmektedir. Normal şartlarda osteoklastlar kemik dokunun bir elemanı olarak ortamda bulunurken, odontoklastlar nadir olarak sement yüzeyinde görülürler (38).

Sementositler ile PDL arasında kanalcıklar ve anastomozların seyrek bulunması sement dokusunun kemik dokuya göre çevresel etmenlere daha az duyarlı olmasını sağlamaktadır. Sement üzerinde koruyucu özelliği bulunan ve mineralize olmayan pre

sementum tabakası bulunur ve bu tabakayı odontoklastlar kolayca rezorbe edemezler (38).

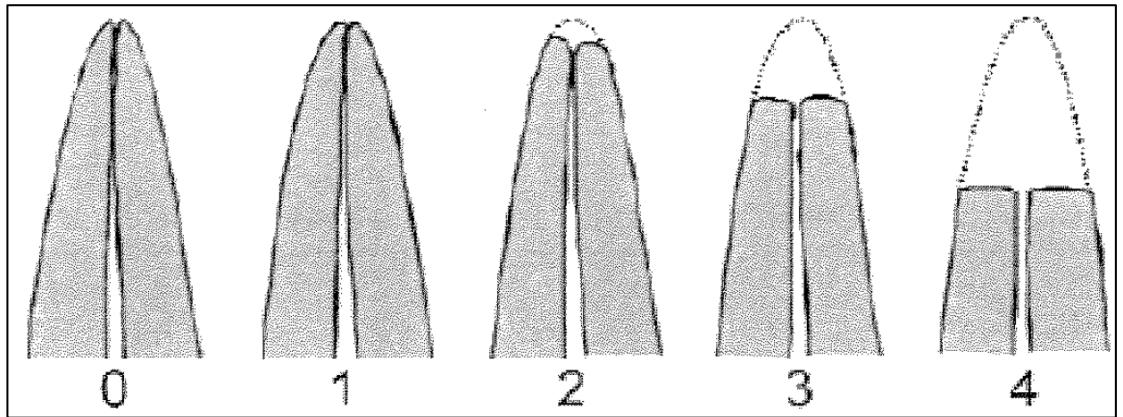
Ortodontik tedavi gören hastaların yaklaşık yarısında radyolojik olarak bir miktar kök kaybı izlenmektedir (24), ancak şiddetli kök rezorpsiyonu ortodontik tedavi gören hastaların yaklaşık %3-5'inde görülmektedir (8). Vakaların büyük çoğunluğunda kök uzunluğundaki azalma klinik olarak önemsiz olup rezorpsiyon gösteren dişlerin prognozunu etkilemediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (5, 44).

2.4.5. Kök Rezorpsiyonunun Tanısı ve Ölçümünde Kullanılan Yöntemler

2.4.5.1. Radyografiler

Geçmişten günümüze kök rezorpsiyonlarının teşhisinde çok çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Bu yöntemlerden en yaygını kuşkusuz radyografilerdir.

Radyografilerle kök rezorpsiyonunun ölçümünde, ordinal skala yöntemi ve oransal skala yöntemi olmak üzere iki yöntemden bahsedilmektedir (39). Ordinal skala yönteminde en sık Levander ve Malmgren'in kullandıkları yöntem benimsenmiştir (40).



Şekil 5. Levander ve Malmgren isimli araştırmacıların kullandıkları ordinal skala yöntemi (40)

Skor 0: Rezorpsiyon yok

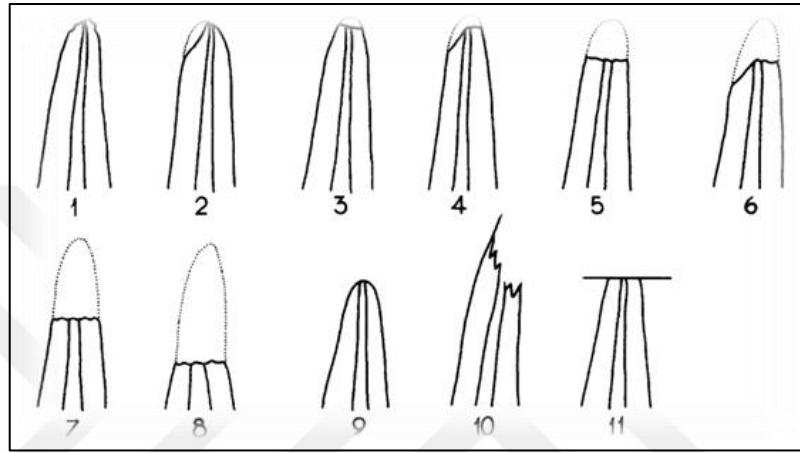
Skor 1: Hafif rezorpsiyon-Normal kök uzunluğunda düzensiz kontur varlığı

Skor 2: Orta şiddette rezorpsiyon- 2 mm'den az kök kaybı

Skor 3: Şiddetli rezorpsiyon- Apikal 1/3 'lük kısımda kayıp

Skor 4: Çok şiddetli rezorpsiyon- Apikal 1/3 'den fazla kök kaybı

Geçmişten günümüze kadar birçok araştırmacı kendi yöntemini geliştirmiştir. Periapikal filmler üzerinde yapılan bir başka araştırmada, Goldson ve Henrikson isimli araştırmacılar kendi geliştirdikleri skorlama sistemini kullanmışlardır (41). Bu sistemde;



Şekil 6. Goldson ve Henrikson'un skorlama sistemi (41)

Skor 1: Rezorpsiyondan kaynaklanan düzensiz kök konturu

Skor 2: Apikal üçlüde görülen oblik şeklindeki rezorpsiyon, rezorpsiyon yüzeyi veya yüzeyleri dişi orta çizgiden kesmemiştir.

Skor 3: Apikal bölgede 2 mm'den az rezorpsiyon, rezorpsiyon yüzeyi dişi orta çizgiden kesmiştir.

Skor 4: Üçüncü aşama ile aynı, apikal üçlüde oblik rezorpsiyon ile kombine

Skor 5: Apikal bölgede 2 mm'lik rezorpsiyon

Skor 6: Beşinci aşama ile aynı, apikal üçlüde oblik rezorpsiyon ile kombine

Skor 7: Kökün 1/3'ü ile 2/3'ü arasındaki rezorpsiyon

Skor 8: Kökün 2/3'ünden fazla rezorpsiyon

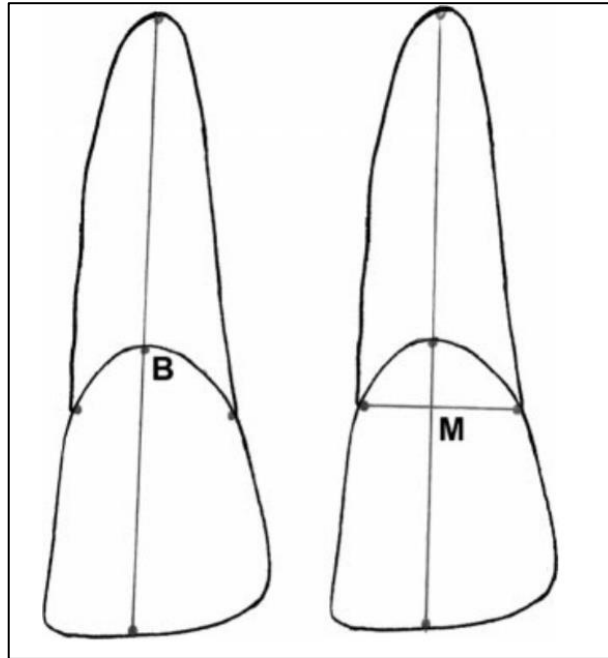
Skor 9: Kısa kök, düzleşmiş kök kontürü

Skor 10: Belirgin kök rezorpsiyonu

Skor 11: Değerlendirilemeyen röntgen şeklindedir.

İlk olarak Linge ve Linge tarafından geliştirilen oransal skala yönteminde ise; kuron uzunluğu, dişin insizal kenarından mine-sement birleşimine olan mesafe olarak, kök uzunluğu ise dişin apeksinden mine-sement birleşimine olan mesafe olarak belirlenir. Bütün ölçümler kök apeksinin mine-sement birleşim yerinin ve insizal kenarın dişin uzun eksenine olan dik izdüşümleri üzerinden yapılır (6).

Yapılan çalışmalarda mine-sement birleşiminin belirlenmesinde 2 radyografik yöntem karşılaştırılmıştır. Mine-sement birleşimi bir nokta olmayıp dişi çevreleyen bir çizgi olduğundan, bu çizgi üzerinde hangi noktanın kullanılacağı da önem arz etmektedir. Bukkal mine-sement birleşimi tanımı minenin sementle birleştiği bukkal yüzeyin en apikal noktası, median mine-sement birleşimi ise mezial ve distal mine sement birleşimleri arasındaki orta nokta olarak tanımlanmaktadır (42). Linge ve Linge metodu kullanıldığında median mine-sement birleşim noktasının kullanılmasıyla en doğru sonuçların elde edildiği belirtilmektedir.

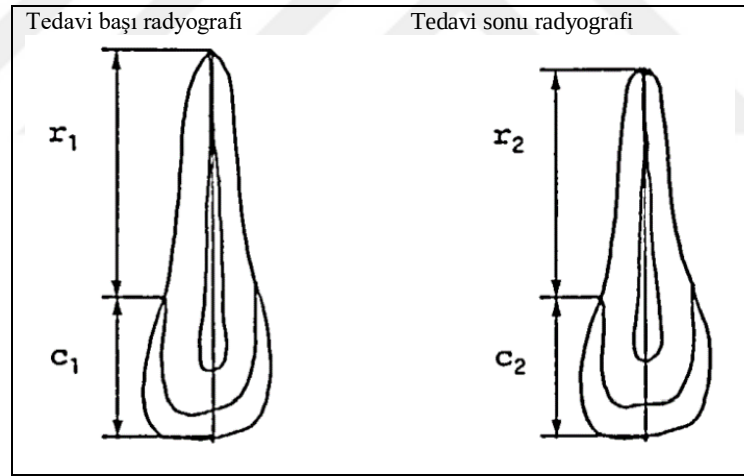


Şekil 7. B: Bukkal mine-sement birleşim noktası **M:** Median mine-sement birleşim noktası

Öncelikle dişin mine-sement birleşiminin mezial veya distal olarak en belirgin noktası seçilir. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası radyogramlar arasındaki distorsiyon farkı kuron boyunun tedavi boyunca sabit kaldığı referans alınarak düzeltilir. Bu yöntemle gerçek kuron boyu tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişmediği için kuron boyu uzunlukları arasında ilişki kullanılarak kök uzunluğunun belirlenmesinde düzeltme faktörü kullanılır. Linge ve Linge (6) tarafından geliştirilen bu yöntemde kök rezorpsiyonunun miktarının belirlenmesinde;

$RL_1 = r_1 \cdot r_2 \times (c_1/c_2)$ formülasyonu kullanılır. (r_1 =başlangıç kök uzunluğu, r_2 =tedavi sonu kök uzunluğu, c_1 = tedavi başlangıcı kuron boyu, c_2 =tedavi sonu kuron boyu)

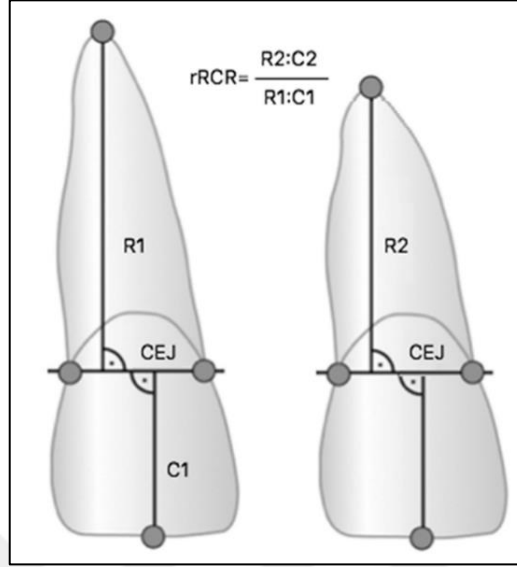
$RL_1 > 0$ ise kök rezorpsiyonu olduğunu, $RL_1 = 0$ olduğunda tedavi başı ve sonunda kök uzunluğunda değişim olmadığı ve $RL_1 < 0$ olduğunda kök uzunluğunda artış olduğundan söz edilir (6).



Şekil 8. Distorsiyon farkı için düzeltme faktörü c_1/c_2 , Apikal kök rezorpsiyonu $r_1 \cdot r_2 \times (c_1/c_2)$

Linge ve Linge (6) metodunu zaman içinde birçok araştırmacı kendi çalışması için modifiye etmiş ve kullanmıştır. Ciurla ve arkadaşlarının (43) 2021 yılında yayınladıkları çalışmalarında ortodontik tedavi öncesi ve sonrası kuron boylarının sabit kaldığı referans alınarak bir formülasyon kullanmışlardır. Göreceli kuron kök oranının (rRCR) hesaplandığı bu çalışmaya 101 birey dahil edilmiştir. Araştırmanın çalışma grubunu EAKR miktarı $rRCR < 0.90$ olan bireyler ve kontrol grubunu

$0.90 \leq rRCR < 1.00$ olan bireyler oluşturmıştır. Çalışmada kullanılan formülasyon ve hesaplama yöntemi Şekil 9’da gösterilmiştir (43).



Şekil 9. CEJ: Mine -sement birleşimi, R1: Tedavi öncesi kök boyu, R2: Tedavi sonrası kök boyu, C1: Tedavi öncesi krun boyu, C2: Tedavi sonrası krun boyu, rRCR: göreceli krun-kök oranını belirlemek amacıyla kullanılan formülasyon

Kök rezorpsiyonunun teşhisi için kullanılan radyografik yöntemler; periapikal radyografiler, ortopantomografiler, lateral sefalometrik radyografilerdir (24).

Periapikal radyografilerin elde edilmesinde açığortay tekniği ve paralel teknik olmak üzere 2 teknik kullanılmaktadır. Açığortay tekniğinin birçok değişkene bağlı olduğu ve kök rezorpsiyonunun periyodik olarak incelenmesinde paralel tekniğe göre ideal bir yöntem olmadığı bildirilmiştir. Paralel teknikte ise film tutucu kullanılarak film, X ışını tüpü ve baş konumu sabitlendiğinden rezorpsiyon teşhisi için daha standart radyografiler elde edilebilmektedir (44).

Sharpe ve arkadaşlarının 323 hasta grubundan aldıkları periapikal radyografilerle maksiller ve mandibular kesici dişler, kanin ve molar dişlerin kök rezorpsiyonlarını değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada;

0= Apikal rezorpsiyon yok

1=Kök ucunda hafif rezorpsiyon

2=Kök uzunluğunun ¼ üne kadar rezorpsiyon

3=Kök uzunluğunun ¼ 'ünü aşan şiddetli rezorpsiyon olarak belirlenen kriterlerle kök rezorpsiyon derecelerini değerlendirmişlerdir (45).

Panoramik radyografiler, bütün dentisyonun tek bir film üzerinde görüntülenebilmesi, düşük radyasyon dozu ve ağız açmada kısıtlılık yaşayan hastalarda bile kullanılması nedeniyle rutin ortodontik tedavi pratiğinde sık kullanılan radyografi yöntemlerinden biridir. Ancak %20 ile %35 arasında değişen magnifikasyon oranları ve anatomik oluşumların radyograf üzerinde meydana getirdiği süperpozisyonlar nedeniyle görüntü kalitesinin azalması, kök rezorpsiyonlarının teşhisinde güvenilirliği azaltmaktadır (8).

Ioannidou ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada ortodontik tedavide görülen kök rezorpsiyonlarını değerlendirmek için panoramik radyografiler üzerinde Linge ve Linge (6) metodunu kullanmışlardır. Kullandıkları metodun ortodontik tedavi sonrası maksiller kesici dişlerdeki değişimin saptanması için uygun bir metod olduğunu belirtmişlerdir (46).

Brin ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise apikal kök rezorpsiyonu panoramik filmler üzerinde ordinal skala yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmada net olmayan panoramik filmler yerine periapikal filmler de kullanılmıştır. Sonuç olarak hem intraoral hem extraoral radyografilerin kullanıldığı bu çalışmada daha güvenilir sonuçlar elde ettiklerini belirtmişlerdir (47).

Yapılan bir başka çalışmada ise farklı ortodontik apareylerle tedavi edilmiş hastalarda panoramik filmler kullanılarak kök rezorpsiyonlarının şiddetinin değerlendirilmesi için ordinal skala yöntemi kullanılmıştır. Çalışmada kök rezorpsiyonunun kesin değerlerini ölçmek yerine tedavi öncesi ve sonrası kök uzunlukları karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak panoramik filmlerin apikal kök rezorpsiyonlarının değerlendirilmesi için uygun bir yöntem olabileceği belirtilmiştir (48).

Kaley ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada ise 200 hastanın ortodontik tedavi sonrasında alınan panoramik radyografilerinin üzerinde Sharpe (45) metodu

kullanılarak apikal kök rezorpsiyonu değerlendirilmiştir. Sonuç olarak bu yönteminde apikal kök rezorpsiyonunun belirlenmesinde uygun bir metod olabileceği araştırmacılar tarafından ortaya konulmuştur (49).

Llamas-Carreras ve arkadaşlarının 77 hasta ile yapmış oldukları çalışmalarında ise ortodontik tedavi devam ederken kanal tedavisi yapılan dişler ile kontrateral vital pulpaya sahip olan dişler apikal kök rezorpsiyonu açısından digital panoramik radyografiler alınarak karşılaştırılmıştır. Çalışmada Linge ve Linge metoduna benzer bir yöntem kullanılarak kök rezorpsiyonları değerlendirilmiş ve vital pulpaya sahip dişler ile kanal tedavisi yapılan dişler arasında kök uzunlukları açısından oranlama yapılmıştır (50).

Bille ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir başka araştırmada ise süt dişlerinde görülen erken apikal rezorpsiyonun daimi dişlenmede ektodermal karakteristik bir özellik olup olmadığı araştırılmıştır. Çalışmada 12 hastanın 2 ve 15 yıl ara ile takip panoramik radyografileri incelenmiştir. Alınan panoramik radyografilerde şiddetli kök rezorpsiyonları belirlenmiş ve süt dentisyonda görülen morfolojik ve fizyolojik değişimlerin daimi dentisyonda da görüldüğü sonucuna varılmıştır (51).

Sefalometrik radyografiler ile özellikle üst kesici dişlerde görülen kök rezorpsiyonları çeşitli araştırmacılar tarafından değerlendirilmiştir.

Parker ve Harris yapmış oldukları çalışmalarında sefalometrik radyografi üzerinde palatal-plane düzlemini (PNS-ANS) sabit referans nokta olarak kabul ederek tedavi öncesi ve tedavi sonrası alınan radyografiler üzerinde 110 hastada maksiller kesici dişlerdeki kök rezorpsiyonlarını değerlendirmişlerdir. Oluşan süperimpozisyonlarının palatal düzlem üzerinde yapılan çakıştırmalarla elimine edildiği belirtilmiştir (52).

Chan ve Darendeliler ise meydana gelen magnifikasyon farkları ve süperimpozisyonlar nedeniyle kök rezorpsiyonunun teşhisinde 2 boyutlu olan sefalometrik filmlerin yetersiz kaldıklarını belirtmişlerdir (53).

Sonuç olarak geleneksel radyografiler kök rezorpsiyonlarının teşhisinde rutin ortodonti pratiğinde kullanılmaktadır ve fayda sağlamaktadır ancak 2 boyutlu

radıyografiler kök rezorpsıyonlarının mıkıtarının saptanmasında yetersız kalmaktadır (53).

2.4.5.2. Histolojik İnceleme Yöntemi

Histolojik inceleme yöntemi radyolojik olarak görüntülenemeyen küçük rezorpsıyon lakünalarının görüntülenebilmesi için geçmişten günümüze kullanılan bir yöntemdir. Geleneksel radyolojik yöntemlerle teşhis edilemeyen bukkal ve lingual yüzeydeki rezorpsıyon alanları histolojik yöntemlerle görüntülenebilir (54).

Laux ve arkadaşlarının apikal inflamatuvar kök rezorpsıyonunu radyolojik ve histolojik olarak değerlendirdikleri çalışmalarında, 114 örnek elektron mikroskobu altında ve radyolojik olarak incelenmiştir. Çalışma sonunda radyolojik olarak örneklerin %19'unda apikal kök rezorpsıyonu gözlemlenirken, aynı örneklerde histolojik olarak %81 oranında apikal kök rezorpsıyonu görüldüğü bildirilmiştir (54).

Krishnan ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka araştırmada ise, ortodontik olarak kuvvet uygulanması sonucunda periodontal dokular, alveolar kemik ve dişte bir çok değişimin olduğunu ve diş hareketinin, rezorpsıyon sürecinin tam olarak anlaşılabilmesi için histolojik incelemelerin önemi vurgulanmıştır (20).

2.4.5.3. Scanning Elektron Mikroskobu (SEM)

Ortodontik tedavide rutin olarak kullanılan periapikal ve panoramik radyografiler 3 boyutlu bir yapı olan kökün 2 boyut olarak görüntülenmesini sağlar, ayrıca rezorpsıyon lakünalarının gerçek boyutunu görüntüleyemezler. Scanning elektron mikroskobu (SEM) ile kök yüzeyinin tüm morfolojik özellikleri ve rezorpsıyon miktarı görüntülenebilir (55).

Sreeja ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada eksternal apikal kök rezorpsıyonuna sahip 40 örnek 4 gruba ayrılıp, SEM ile 20 x ve 1000 x büyütme olacak şekilde incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda daha ileri teknikler kullanılarak yapılan araştırmalarla kök rezorpsıyonunun tam olarak anlaşılamayan etiyojisine bir ışık tutacağı belirtilmiştir (55).

Yapılan bir başka çalışmada ise ortodontik tedavi amacıyla çekimi planlanan birinci küçük azı dişlerine 50 gramlık kuvvet uygulanarak tedavi edilmiş ve bu dişlere sürekli kuvvet uygulanmıştır. Dişlerin çekiminden sonra SEM ile tüm diş yüzeyleri incelenmiş ve kök rezorpsiyonu açısından değerlendirilmiştir (56).

2.4.5.4. Mikro Bilgisayarlı Tomografi (Mikro-BT)

Son yıllarda teknolojiye meydana gelen gelişmelerle birlikte kök rezorpsiyonu çalışmalarında da daha yüksek çözünürlüklü görüntüler elde etmek amacıyla mikro bilgisayarlı tomografi (Mikro-BT) kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntemlerle dişlerin bütünlüğü korunarak, üç boyutlu ve kısa sürede, oldukça küçük voksellerin büyüklüklerinde görüntü elde edilmesi sağlanabilir (57).

Harris ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ortodontik olarak çekimi planlanan 55 maksiller birinci premolar dişe intrüzyon hareketi için hafif ve ağır kuvvetler uygulanarak kök rezorpsiyonu Mikro-BT kullanılarak 3 boyutlu olarak değerlendirilmiştir. Ağır kuvvetler uygulanan grupta rezorpsiyon kraterlerinin hacminin doğrusal bir artış gösterdiği belirtilmiştir (57).

Ballard ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise ortodontik tedavi sırasında uygulanan sürekli ve kesikli kuvvetlerin kök rezorpsiyonuna etkisi Mikro-BT kullanılarak değerlendirilmiştir. Sonuç olarak aralıklı kuvvet uygulanan grupta anlamlı düzeyde daha az kök rezorpsiyonu görüldüğü belirtilmiştir, ayrıca rezorpsiyon kraterlerinin daha çok bukkal servikal bölgede yoğunlaştığı vurgulanmıştır (58).

Yapılan bir başka çalışmada ise, çalışmaya dahil edilen 10 birinci premolar diştten 5 tanesi tedaviden önce çekilmiş, kalan dişler ise 1 yıllık ortodontik tedavi sonrası çekilmiştir. Örnekler kök rezorpsiyonu açısından değerlendirilmek üzere Mikro-BT kullanılmıştır. Çalışma sonucunda ortodontik kuvvet uygulanan dişlerde anlamlı olarak daha fazla kök rezorpsiyonu görüldüğü belirtilmiş ve rezorpsiyon alanları 3 boyutlu olarak hacim ve derinlikleri ile hesaplanmıştır (59).

Topal ve Arslan'ın yapmış oldukları bir başka çalışmada ise 3 farklı maksiller genişletme apareyinin kök rezorpsiyonuna etkisi Mikro-BT kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda hızlı üst çene genişletme apareyinin yarı hızlı

üst çene genişletme apareyi ve yavaş üst çene genişletme apareyine göre hacimsel olarak daha fazla kök rezorpsiyonuna neden olduğu ve kök rezorpsiyon kraterlerinin daha çok destek dişlerin bukkal yüzeylerinde yoğunlaştığı belirtilmiştir (60).

Kök rezorpsiyon kraterlerinin 3 boyutlu olarak hacimsel olarak değerlendirilmesine imkan sağlayan Mikro-BT yöntemi avantajlarının yanı sıra yüksek radyasyon dozu ve uzun ekspozisyon süresi nedeniyle insanlarda in-vivo çalışmalara imkan vermemektedir. Bu dezavantaj nedeniyle çalışmalar çekilmiş dişler ve hayvan deneyleriyle sınırlı kalmaktadır (61).

2.4.6. Kök Rezorpsiyonuna Etki Eden Faktörler

2.4.6.1. Sistemik Faktörler

2.4.6.1.1. Hormonlar

Periodontal ligament hücrelerinde çeşitli hormonlara karşı yüksek duyarlılığa sahip reseptör hücrelerin varlığından söz edilmektedir. Bu nedenle kök rezorpsiyonlarında hormonların etkisinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur.

Tiroid hormonunun kök rezorpsiyonuna etkisinin araştırıldığı bir çalışmada ratlarda L-troksin artışının osteoklastik aktiviteyi azaltarak, dentin ve sementin rezorpsiyona karşı direncini arttırdığı belirtilmektedir (62).

Loberg ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise tiroid şikayeti olmayan 3 hastaya ortodontik tedavi boyunca günlük 5 gr tiroid hormonu verilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 3 vakada da maksiller kesici dişlere intrüzyon hareketi, pozitif kök torku ve kök rezorpsiyonu ile ilişkilendirilen diğer ortodontik hareketler için uygulanan kuvvetler uygulanmıştır. Çalışma sonunda tiroksin hormonu verilen bireylerde kök rezorpsiyon miktarında azalma olduğu bildirilmiştir (63).

Yapılan bir başka çalışmada ise 35 diş rat 2 gruba ayrılmıştır; laktasyonda bulunmayan ratlar kontrol, laktasyonda olan ve kalsiyum eksik diet uygulanan grup çalışma grubu olarak belirlenmiştir. Çalışmada laktasyona ve kalsiyum eksikliğine bağlı gelişen sekonder hiperparatiroidizimin, kemik turnoverında değişiklikler yapıp,

ortodontik diş hareketini hızlandırırken,kök rezorpsiyonunu azalttığı belirtilmiştir (64).

Östrojen, kadınlarda kemik metabolizmasını düzenleyen en önemli hormondur. Özellikle menstüriasyon döneminden sonra maksimum kemik kütlesinin elde edilmesi ve korunması için hayati önem taşımaktadır. Östrojenin en önemli etkisi kemikteki rezorpsiyon oranını azaltmasıdır. Bu etkiyi ise osteoklast formasyonunu stimüle eden ve rezorpsiyon sırasında artan tümör nekroz faktörü (TNF- α), interlökin-1 (IL-1),interlökin6 (IL-6) gibi bazı sitokinleri inhibe ederek gerçekleştirmektedir (65).

Androjenler genellikle spor yapan kişiler tarafından sıklıkla kullanılan bir hormondur. Etki mekanizması kemik rezorpsiyonunu inhibe etmek ve müsküler sistemi düzenlemektir,bu hormon ayrıca ortodontik tedaviyi de etkileyebilmektedir (65).

Kalsitonin hormonu kemik metabolizmada görev alan bir diğer hormondur. Bu hormon hipokalsemi sırasında tiroid tarafından salgılanır, böbrekleri ve kemik dokuyu hedef alır. Kalsitonin kemikte osteoklast aktivitesini inaktive eder ve kemik rezorpsiyonu bu yolla inhibe olur. Kalsitonin hormonu osteoporozisteki hipokalsemi tedavisinde kullanılır ve fizyolojik olarak da diş hareketini geciktirmektedir (65).

2.4.6.1.2. Astım ve Alerjik Reaksiyonlar

Geçmişten günümüze yapılan bazı çalışmalarda alerjik reaksiyonlarla kök rezorpsiyonu arasındaki ilişki araştırılmıştır. Nishioka ve arkadaşlarının 60 hasta ve 60 kontrol grubuyla yürüttükleri immun sistem faktörlerinin kök rezorpsiyonu ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarında,anormal kök şekline sahip ve, astım ve alejik reaksiyonu bulunan hasta grubunda kök rezorpsiyon oranının anlamlı olarak fazla görüldüğü sonucuna varılmıştır (66).

Mc Nab ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise 44 astım hastası birey ve 99 kontrol grubu, sağlıklı birey çalışmaya dahil edilmiştir. Panoramik radyografiler kullanılarak kök rezorpsiyonu açısından değerlendirmeler yapılmıştır. Astım hastalığı bulunan bireylerin kök rezorpsiyonu gelişimi açısından yüksek risk faktörü taşıdığı belirtilmiştir (67).

Yapılan bir başka çalışmada ise sistemik hastalığa sahip bireylerde, ortodontik tedavi sonrası görülen kök rezorpsiyonları değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda alerjik hastalıkları bulunan bireylerde ciddi seviyede kök rezorpsiyonu görülmüştür (68).

2.4.6.1.3. İlaçlar

Ortodontik tedavi ile görülen kök rezorpsiyonlarını engellemek adına ilaç kullanımı konusunda çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Kök rezorpsiyonları ile ilişkilendirilen ilaç grupları; bifosfanatlar, prostaglandinler, kortikosteroidler ve nonsteroid antiinflatuar ilaçlarıdır.

Hidroksilapatite uzun süre bağlı kalarak kemik rezorpsiyonunu inhibe eden bifosfanatların ratlarda kök rezorpsiyon miktarında doza bağlı azalma sağladığı gösterilmişse de, hücresiz sement oluşumunu inhibe ettikleri ve diş kökünü rezorpsiyona yatkın hale getirdikleri de belirtilmektedir (69).

Kanser ve osteoporoz tedavilerinde kullanılan bifosfanatlarla yapılan bir diğer rat çalışmasında ise, ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonu üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmış ve ilaç uygulamasının doza bağlı olarak diş hareket miktarını azalttığı bulgusuna ulaşılmıştır (70).

Ortodontik diş hareketi için periodonsiyumun özellikle de alveol kemiğinin yeniden şekillenmesi gerekmektedir. Prostaglandinlerin kemik rezorpsiyonu için gerekli olan osteoklastları stimüle ettikleri düşünülmektedir. Yapılan bir rat çalışmasında, Prostaglandin E1 (PGE1)'in düşük ve yüksek dozlarda uygulanmasının kök rezorpsiyonunda belirgin bir artışa sebep olmamasının yanında, ortodontik diş hareketini arttırdığı sonucuna varılmıştır (71).

Seifi ve arkadaşlarının Prostaglandin E2 ve kalsiyum glukonatı ratlar üzerine uyguladıkları bir başka çalışmada ise, kök rezorpsiyonunun azaldığı ve diş hareketinin hızlandığı bulgusu elde edilmiştir. Ancak araştırmacılar doz ve süre etkisinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu belirtmektedirler (72).

Nonsteroid antiinflatuar (NSAİ) ilaçların kullanımıyla prostaglandin sentezinin inhibe edilmesiyle kök rezorpsiyonunun azaltılabileceği fikri çeşitli

araştırmacılar tarafından geçmişten günümüze çalışma konusu olmuştur. Özellikle ortodontik tedavinin ilk aşamalarında bu ilaçların kullanımının faydalı olabileceği belirtilmektedir (73).

Villa ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ortodontik kök rezorpsiyonuna en fazla neden olan ortodontik diş hareketi olan intrüzyon hareketi premolar çekimli tedavi endikasyonu bulunan 25 hastada, üst 1.premolar dişlere uygulanmıştır. Çalışmada gruplardan birine plasebo verilirken, diğer gruba NSAİ ilaç kullanılmıştır. Bu ilaçların prostoglandin sentezini inhibe etmeleri sebebiyle kemik ve kök rezorpsiyonunu azalttığı bulgusu elde edilmiş, ayrıca bu ilaçların ortodontik diş hareketini engellemediği ancak bir miktar azalttığı ileri sürülmüştür (74).

Özellikle otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılan kortikosteroidlerin ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonu üzerine etkisini inceleyen çalışmalar da mevcuttur. Ashcraft ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada 2 kontrol ve 2 çalışma grubu olarak 16 tane tavşan kullanılmıştır. Deneklere osteopörotik doz olan 15 mg/kg'lık kortizon asetat verilmiştir. Çalışma sonunda ortodontik diş hareketinin kontrol grubuna göre daha hızlı elde edildiği ve sıkışma bölgelerinde kök rezorpsiyonun da arttığı bulgusu elde edilmiştir (75).

Yapılan bir başka çalışmada ise ratlar üzerinde 1 mg/kg'lık prednisol uygulanmış ve deneklerin maksiller molar dişlerine mezial yönden 30 gram (gr) ortodontik kuvvet uygulanmıştır. Çalışma sonunda kök rezorpsiyonunun azaldığı ve diş hareketinin etkilenmediği belirtilmiştir (76).

Sonuç olarak kortikosteroidlerin yüksek dozda kullanımlarının kök rezorpsiyonunu arttırdığı, düşük dozlarda ise kök rezorpsiyonunu azaltıcı etkisi olduğu düşünülebilir.

2.4.6.1.4. Cinsiyet

Son yıllarda yapılan çalışmalarda ortodontik tedaviye bağlı görülen kök rezorpsiyonları ile cinsiyet arasındaki korelasyonun araştırıldığı, ancak bu konu ile ilgili bir fikir birliği olmadığı görülmüştür. Cinsiyetler arasında bir fark olmadığını

savunan araştırıcılar olduğu gibi (12, 40), kadınların kök rezorpsiyonuna yatkınlığının erkeklere oranla daha fazla olduğunu savunan araştırıcılar da mevcuttur (83, 84).

Spurrier ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise ortodontik tedavi sırasında kanal tedavi gören dişlerle vital dişler kök rezorpsiyonu açısından değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda erkeklerin kızlara göre kök rezorpsiyonuna daha yatkın oldukları bulgusu da elde edilmiştir (79).

2.4.6.1.5. Beslenme

Beslenme ve kök rezorpsiyonu ilişkisi ilgi çeken ve yeni araştırmaların gerektiği önemli bir konudur. Bu konuyla ilgili literatür taraması yapıldığında, Goldie ve arkadaşlarının diyet kalsiyum eksikliği olan ve laktasyon dönemindeki ratlarla yaptıkları çalışmalarında kök rezorpsiyonunda azalma görüldüğu bildirilmiştir (64).

Yapılan bir başka çalışmada ise malnütrasyonun kök rezorpsiyonunun oluşumunda predispozan bir faktör olabileceği öne sürülmüştür (80).

2.4.6.1.6. Kronolojik ve Dental Yaş

Reitan'a göre yaşla birlikte sert ve yumuşak dokularda birtakım değişiklikler meydana gelmektedir. Kemik yoğunluğu ve sement kalınlığı artarken, periodontal membranda daralmalar meydana gelmektedir. Araştırıcı bu nedenlere bağlı olarak yaşla birlikte kök rezorpsiyon riskinin de artabileceğini savunmaktadır (81).

Erişkin bireylerde kemik ve kollojenin yeniden yapımının yavaşladığı bu nedenle ortodontik tedavi sırasında oluşan doku cevabında gecikme olabileceği savunulmaktadır (82).

Harris ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ortodontik diş hareketinin kök rezorpsiyonunu ve alveolar krest yüksekliğinde azalmayı tetikleyebileceği bulgusundan yola çıkarak ergen ve genç yetişkinlerde tedavi başı ve tedavi sonu olarak kök uzunluğu ve alveolar kemik yüksekliği kıyaslanmıştır. Çalışma sonunda kök uzunluğundaki değişikliklerin her 2 grup içinde benzer olduğu ancak yaş ortalaması 28 olan yetişkin grupta alveolar krest yüksekliğindeki azalmanın daha fazla olduğu bulgusu elde edilmiştir (83).

Kök gelişimini tamamlamamış dişlere ortodontik kuvvet uygulandığında dilaserasyonlar ve kısa kökler görülebilir. Rudolph ve arkadaşlarına göre kök gelişimi sırasında Hertwig epitel kınının zarar ortodontik kuvvetler nedeniyle zarar görmesi sebebiyle, kısa kökler meydana gelebilir (84).

Ortodontik tedavinin kök gelişimini durdurmadığı ve kök gelişimini tamamlamamış dişlerin kök rezorpsiyonuna daha dirençli olabileceğini savunan çalışmalar da mevcuttur (45, 91).

2.4.6.2. Mekanik Faktörler

2.4.6.2.1. Ortodontik Kuvvetin Büyüklüğü

Geçmişten günümüze yapılan çalışmalarda ortodontik kök rezorpsiyonu için en önemli predispozan faktörlerden birinin ortodontik tedavi sırasında uygulanan kuvvetin büyüklüğü olduğu belirtilmektedir. Uygulanacak kuvvetin minimum hiyalinizasyona neden olması istenilen bir durumdur (85).

Darendeliler ve arkadaşları ağır ve hafif kuvvetlerin sementin elastikiyeti ve sertliğinde meydana getirdikleri değişiklikleri inceledikleri çalışmalarında anlamlı bir fark olmadığını ancak ağır kuvvetlerin rezorpsiyon miktarını arttırdığı bulgusunu elde etmişlerdir (85).

Dellinger'in yaptığı bir diğer çalışmada ise, maymunlar üzerinde üst birinci premolar dişlere intrüzyon hareketi yaptırılmıştır. Çalışmada 10 gr, 50 gr, 100 gr ve 300 gramlık kuvvetler uygulanmıştır. Çalışma sonucunda 10 gram ve 50 gramlık kuvvetlerin kök rezorpsiyonuna hafif düzeyde sebep olduğu bulgusu elde edilirken, 100 gramlık kuvvetin rezorpsiyonu arttırdığı, 300 gramlık kuvvetin ise kök rezorpsiyonunu çok fazla arttırdığı sonucu elde edilmiştir (86).

Owman-Moll ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalarda 50 gr ile 200 gr arası uygulanan bukkal kuvvetlerin ortodontik kök rezorpsiyonuna neden olmadığı diğer araştırmacılar tarafından farklı olarak bulunmuştur (87).

Yapılan bir başka çalışmada ise yaş ortalaması 15,3 olan kontrol grubu, bir ay boyunca 50 gr kuvvet uygulanan grup ve bir ay boyunca 100 gr kuvvet uygulanan grup

Çalışma grupları olarak belirlenmiştir. Çalışma sonunda elektron mikroskopuyla incelenen periodontal yapılardaki değışimlerin kuvvet miktarıyla arttığı sonucu bulunmuştur (88).

2.4.6.2.2. Ortodontik Tedavi Süresi

Yapılan bazı çalışmalarda ortodontik tedavinin süresi arttıkça, kök rezorpsiyonunun şiddetinin ve görölme olasılığının arttığı belirtilmektedir (11, 12, 40, 46, 90, 96).

Mavragani ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada standart edgewise ve staright-wire tekniklerini apikal kök rezorpsiyonu açısından Angle Class II divizyon 1 anomaliye sahip 80 hastada değerdendirilmiştir. Maksiller kesici dişlerdeki kök rezorpsiyonları tedavi başı ve sonu alınan periapikal radyografilerle ölçölmüştür. Çalışma sonunda kesici dişlerdeki distalizasyon süresi arttıkça lateral kesici dişlerdeki kök rezorpsiyon miktarında arttığı bulgusu elde edilmiştir (89).

Yapılan bir başka çalışmada ise Class II anomaliye sahip 138 ocuk araştırmaya dahil edilmiştir. Tek aşamalı ve iki aşamalı ortodontik tedavilerin kök rezorpsiyonuna etkisi araştırılmıştır. Çalışma sonunda büyüme atılımına sahip bireylerde kök rezorpsiyon riskinin azaldığı ancak kök rezorpsiyon miktarının tedavinin süresiyle doğru orantılı olarak arttığı sonucuna varılmıştır (47).

Deng ve arkadaşlarının yaptıkları bir meta analiz çalışmasında yapılan ortodontik tedavinin süresi arttıkça kök rezorpsiyon riskinin de arttığı, rezorpsiyon riskinden kaçınmak için uzun süreli ortodontik tedavilerin yapılmaması gerektiği bildirilmiştir (90).

Literatür taraması yapıldığında ortodontik tedavi süresinin kök rezorpsiyon riskini arttırdığı fikrine karşı çıkan araştırmacılarında bulunduğı da görölmüştür (99, 100).

2.4.6.2.3. Ortodontik Kuvvetin Tipi

Ortodontik tedavide uygulanan kuvvetler genel olarak sürekli, aralıklı ve kesikli olarak gruplandırılabilir.

Acar ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada ortodontik tedavi amacıyla diş çekimi planlanan hastalarda premolar dişlere uygulanan sürekli ve sürekli olmayan kuvvetlerin kök rezorpsiyonuna olan etkisi araştırılmıştır. Diş çekiminden önce çekimi planlanan dişlere elastikler yardımıyla 100 gramlık tipping kuvvetleri uygulanmıştır. Örnekler elektron mikroskobu ile incelenmiş ve sonuç olarak sürekli olmayan kuvvetlerin uygulandığı dişlerde daha az kök rezorpsiyonu görüldüğü belirtilmiştir (93). Rygh'a göre ortodontik tedaviye bağlı kök rezorpsiyonu lakünaları görüldüğünde kuvvet kesilirse tamir gerçekleşmektedir (94). Acar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da devamlı olmayan kuvvetlerin uygulanmasıyla rezorbe olan sementin iyileşmesine zaman tanındığı ve bu nedenle daha az kök rezorpsiyonu görüldüğü sonucuna ulaşılabilir.

Kumasako-Haga ve arkadaşlarının ratlarla yaptıkları bir başka çalışmada ise, 110 molar diş kontrol, kesikli kuvvetlerin uygulandığı grup ve sürekli kuvvetlerin uygulandığı grup olarak 3 gruba ayrılmış ve her gruba eşit büyüklükte kuvvet uygulanmıştır. Çalışma sonunda sürekli kuvvetlerin uygulandığı grupta diğer gruplara göre daha fazla kök rezorpsiyonu görülürken kesikli kuvvetlerin uygulandığı grupla kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (95).

Yapılan bir başka rat çalışmasında ise günlük inaktivasyon sürelerindeki farklılıklara göre gruplar oluşturulmuş ve bir gruba günlük 24 saat, diğer bir gruba günlük 23 saat, diğer gruba günlük 20 saat ve dördüncü gruba günlük 15 saat kuvvet uygulanarak, denekler dört gruba ayrılmıştır. Çalışma sonunda 24 ve 23 saat kuvvet uygulanan gruplarda benzer oranda kök rezorpsiyonu görüldüğü, aynı zamanda günlük 20 saat ve 15 saat kuvvet uygulanan gruplara göre anlamlı düzeyde daha fazla kök rezorpsiyonu görüldüğü belirtilmiştir (96).

Yapılan diğer çalışmalardan farklı olarak Owman-Mall ve arkadaşlarına göre sürekli kuvvetlerle sürekli olmayan kuvvetler arasında kök rezorpsiyonu açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (97).

2.4.6.2.4. Ortodontik Kuvvetin Yönü

Ortodontik tedavide kök rezorpsiyonu oluşturmada uygulanabilecek bir kuvvet çeşidi yoktur (24). Reitan'a göre uygulanan kuvvetin yönü bazı durumlarda kuvvetin büyüklüğünden bile daha önemli bir faktördür (98).

Kök yüzeyinde yoğunlaşan kuvvetlerin daha fazla kök rezorpsiyonu oluşturduğu düşünüldüğünde, kuvvetin en fazla apekte yoğunlaştığı intrüziv kuvvetlerin ortodontik tedavide en fazla kök rezorpsiyonuna neden olan kuvvet tipi olduğu savunulabilir (99).

Ortodontik kuvvetin kök yüzeyinde daha geniş alanlara yayılmasına imkan veren tipping, rotasyon ve özellikle paralel kuvvetler daha az kök rezorpsiyonuna neden olmaktadır (98).

Fizyolojik diş hareketi esasen tipping formunda gerçekleştiği için bu hareket tipi kök rezorpsiyonu için güvenilir kabul edilmektedir. Ancak tedavi süresinin uzaması ve kuvvetin büyüklüğünün aşırı miktarlarda arttığı durumlarda bu hareket tipinde de kök rezorpsiyonu görülebilir (35).

Tork hareketi kök apeksinin horizontal yöndeki total hareketi olarak tanımlanabilir. Kök rezorpsiyonu açısından riskli hareket tiplerinden biridir (8).

Yapılan bir çalışmada ortodontik tedavi amacıyla premolar çekimi uygulanacak 14 hastada sürekli tork kuvvetleri uygulanarak oluşan rezorpsiyon lakünaları SEM altında incelenmiştir. Çalışma sonunda rezorpsiyon kraterlerinin apikal bölgede ve lingual yüzeyde yoğunlaştığını belirtmişlerdir. Bu yüzeylerin kuvvetin yoğunlaştığı alanlar olduğu ve kuvvet miktarı arttıkça kök rezorpsiyonunun şiddetinin de artacağı gözden kaçırılmamalıdır (100).

2.4.6.2.5. Ortodontik Tedavi Yöntemleri ve Kullanılan Apareyler

Geçmişten günümüze yapılan birçok araştırmada ortodontik tedavide kullanılan yöntem ve tercih edilen apareylerin kök rezorpsiyonuna olan etkisi araştırılmıştır. Ortodontik tedavilerde sabit ve hareketli apareyler kullanılmaktadır (22).

Sabit mekanikler ve hareketli apareylerle yapılan ortodontik tedavileri kök rezorpsiyonu açısından kıyaslandığı bir çalışmada, hareketli apareyler yapılan tedavilerde de köklerde kısalmaların görülebildiği ancak sabit mekaniklerle yapılan tedavilere oranla daha az kök rezorpsiyonu görüldüğü ifade edilmektedir. Uygulanan kuvvetin büyüklüğü, tedaviye başlama yaşı gibi faktörlerin de kök rezorpsiyonuna neden olma konusunda göz ardı edilmemesi gereken faktörlerden olduğu söylenebilir (35).

Linge ve Linge'nin yapmış oldukları bir çalışmada yaşları 11,5 ile 25 arasında değişen hasta gruplarıyla, hareketli fonksiyonel bir aparey olan aktivatörlerle, edgewise tekniğinin kullanıldığı sabit mekaniklerle tedavi edilen bireyleri kök rezorpsiyonu açısından değerlendirmişlerdir. Çalışma sonunda aktivatör uygulanan grupta kök rezorpsiyonuna rastlanmazken, sabit mekaniklerin uygulandığı, Sınıf II elastiklerin kullanıldığı grupta belirgin apikal kök rezorpsiyonu görüldüğü bulgusu elde edilmiştir (6).

Yapılan bir başka çalışmada ise standart edgewise tekniği ve straight-wire tekniği ile tedavi edilen hastalar kök rezorpsiyonu açısından değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda maksiller santral dişlerde standart edgewise tekniğinin uygulandığı grupta daha fazla kök rezorpsiyonu görülmüştür (89).

Pandis ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise geleneksel edgewise teknik ve pasif self-ligating tekniğin uygulandığı 96 hastada ortodontik tedavi ile oluşan kök rezorpsiyonu değerlendirilmiştir. Sonuç olarak 2 farklı mekanikte kök rezorpsiyonu açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (101).

Brezniak ve Wasserstein yaptığı bir vaka raporu çalışmasında ise aligner ile tedavi edilen Class III maloklüzyona sahip erkek hasta diş çekimi yapılmadan, tedavi

edilmiştir. Tedavi sonunda özellikle maksiller keser dişlerde önemli ölçüde kök rezorpsiyonu görüldüğü belirtilmiştir (102).

Li ve arkadaşları ise sabit apareylerle tedavi edilen hastalar ile alignerla tedavi edilen hastaları kök rezorpsiyonu açısından CBCT (Cone Beam Computed Tomografi) kullanarak değerlendirmişlerdir. Çalışmaya 70 hasta dahil edilmiş ve 373 kök Dolphin 3D 11.9 programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda clear aligner ile tedavi edilen grupta anlamlı olarak daha az kök rezorpsiyonu görülmüştür (103).

Al-Zainal ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analiz çalışmasında ise sabit apareylere göre clear alignerların kök rezorpsiyonunu tamamen engellemediği ancak azalttığı sonucuna varılmıştır (104).

Lingual tekniğin kök rezorpsiyonuna olan etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmaya ise 33 kadın ve 7 erkek hasta olmak üzere 40 birey dahil edilmiştir. Tedavi başı ve sonu alınan panoramik ve sefalometrik radyografilerle kök rezorpsiyonu değerlendirilmiştir. Sonuç olarak lingual teknik ile hafif bir rezorpsiyon görüldüğü bulgusu elde edilmiştir (105).

Pamukçu ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise labial ve lingual teknik apikal kök rezorpsiyonu açısından panoramik radyografiler kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya 60 hasta 2 gruba (30 hasta labial teknik-30 hasta lingual teknik ile tedavi edilmiştir) ayrılarak dahil edilmiştir. Çalışma sonunda hem labial tekniğin hem de lingual tekniğin benzer oranlarda kök rezorpsiyonuna neden olduğu sonucuna varılmıştır. Apikal kök rezorpsiyonuna neden olan faktörlerin multifaktöriyel olduğu ve bireysel yatkınlıkların mutlaka göz önünde bulundurulması gerektiği belirtilmiştir (106).

Hızlı üst çene genişletme aygıtlarının özellikle premolar ve molar dişlerden destek alınarak yapılan tasarımlarda belirgin miktarlarda kök rezorpsiyonuna neden oldukları, ağır bukkal yönlü kuvvetlerin bu dişleri kortikal kemiğe doğru sıkıştırması nedeniyle meydana gelebileceği savunulmaktadır (82).

Erverdi ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise haas ve cast cap splint tipi 2 farklı hızlı üst çene genişletme apareyi kök rezorpsiyonu oluşumu açısından histolojik yöntemler kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda kök rezorpsiyonu oluşumu açısından iki uygulama arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (107).

Yapılan bir diğer çalışmada ise haas ve hyrax tipi apareyler kök rezorpsiyonu oluşumu açısından değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda doku desteği olan haas tipi apareyin sadece dişlerden destek alan hyrax tipi apareye göre daha az kök rezorpsiyonuna neden olduğu bulgusu elde edilmiştir (108).

Dindaroğlu ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada ise diş destekli ve doku destekli rapid maksiller ekspansiyon apareyi uygulanmasından sonra oluşan hacimsel kök rezorpsiyonu CBCT kullanılarak Mimics programı ile değerlendirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada retansiyondan 6 ay sonraki rezorpsiyon lakünaları da değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda 2 farklı aparey uygulaması arasında kök rezorpsiyonu açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak ekspansiyon öncesi ve sonrası olarak premolar ve molar dişlerin köklerinde anlamlı olarak kök rezorpsiyonu açısından fark bulunmuştur (109).

Çekimli ve çekimsiz ortodontik tedavilerde oluşan kök rezorpsiyonları yapılan çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır. Çekimli tedavilerde oluşan kök rezorpsiyonları tedavi sırasında kullanılan mekaniklerin farklılığı, kesici dişlerin retraksiyon miktarına da bağlı olarak, çekimsiz tedavilere göre farklılıklar göstermektedir (8).

De Freitas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada openbite ve normal overbite'a sahip 120 hasta çekimli ve çekimsiz tedavi olarak 4 gruba ayrılmıştır. Sonuç olarak openbite ve normal overbite'a sahip hastalar arasında kök rezorpsiyonu açısından anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen, diş çekimi yapılan grupta çekimsiz tedavi edilen gruba göre anlamlı derecede daha fazla kök rezorpsiyonu görüldüğü bulgusu elde edilmiştir. Çekimli tedavilerde keser retraksiyonu ile apeks bölgesindeki kök rezorpsiyonu arasından istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (110).

Kurnaz ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise çekimli ve çekimsiz ortodontik tedavilerle tedavi olan hastalarda kök rezorpsiyonu endodontik tedavi gören dişler ve kontlateral vital dişlerde değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda diş çekimi yapılarak tedavi edilen grupta vital dişler ile endodontik tedavi yapılmış olan dişler arasında anlamlı olarak daha fazla kök rezorpsiyonu görüldüğü bulgusu elde edilmiştir (111).

Literatür taraması yapıldığında çekimli ortodontik tedavilerle, çekimsiz ortodontik tedaviler arasında kök rezorpsiyonu açısından anlamlı bir fark olmadığını savunan araştırmacılar da mevcuttur (100, 107).

Ortodontik tedavilerde intermaksiller elastik kullanımı oldukça yaygındır. Uzun süreli intermaksiller elastik kullanımının kök rezorpsiyon riskini arttırdığını savunan araştırmacılar mevcuttur (6).

Stuteville, hafif ark telleri ile birlikte kullanılan intermaksiller elastiklerin, oluşan deformasyona bağlı meydana gelen jiggling kuvvetlerinin etkisi ile kök rezorpsiyonu meydana getirebileceği fikrini savunmuştur (112).

Yapılan bir başka çalışmada ise Sınıf II intermaksiller elastiklerin unilateral kullanılmasıyla, kullanılan taraftaki kesici dişlerde daha fazla kök rezorpsiyonu olduğu bulgusu elde edilmiştir (35).

İntermaksiller elastik kullanımı ile kök rezorpsiyonu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.4.6.3. Lokal Faktörler

2.4.6.3.1. Alışkanlıklar

Parmak emme ve tırnak yeme gibi kötü alışkanlıkların kök rezorpsiyonu ile ilişkili olabileceğini savunan araştırmacılar mevcuttur (7, 113).

Odenrick ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmaya, yaşları 13 ile 15 arasında değişen 1365 kız ve erkek çocuk dahil edilmiştir. Çalışma sonunda tırnak yeme

alışkanlığına sahip olan bireylerde ortodontik tedavi sonrasında anlamlı olarak daha fazla kök rezorpsiyonu görüldüğü rapor edilmiştir (113).

Atipik yutkunma nedeniyle açık kapanışa sahip olan bireylerde dilin kökler üzerindeki travmatik etkisi nedeniyle kök rezorpsiyonunu arttırdığını belirten araştırmacılar da mevcuttur (1, 7).

2.4.6.3.2. Travma

Travma görmüş dişler ortodontik kuvvete maruz kalmasalar dahi kök rezorpsiyonu gösterebilirler. Travma periodontal ligamentte veya sementte hasara neden olarak bu dişlerde kök rezorpsiyonuna yatkınlığı arttırmaktadır (35).

Brin ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada ortodontik tedavi öncesi travmaya uğramış dişlerin kök rezorpsiyonu ile olan bağlantısı araştırılmıştır. Çalışma sonunda travma gören ve ortodontik kuvvet uygulanan dişlerde anlamlı olarak kök rezorpsiyonunun daha fazla görüldüğü belirtilmiştir (114).

Ağır çiğneme kuvvetleri, kronik bruksizm, oklüzal travmaya neden olacak şekilde yapılan dental restorasyonlar da kök rezorpsiyonu oluşumu açısından bir zemin oluşturmaktadır (39).

2.4.6.3.3. Maloklüzyon Tipi

Huang ve arkadaşlarına göre maloklüzyonun şiddeti arttıkça ortodontik diş hareketi miktarı da artmaktadır. Bu durum kök rezorpsiyonu için risk faktörü oluşturmaktadır (115).

Yapılan bir araştırmada ön açık kapanışa sahip bireyler ile normal oklüzyona sahip bireyler kök rezorpsiyonu açısından karşılaştırılmış ve açık kapanışa sahip bireylerin kök rezorpsiyonu açısından daha riskli olduğu bulgusu elde edilmiştir (116). Oklüzyon dışı kalmış dişlerde görülen hipofonksiyonel periodonsiyumun kök rezorpsiyonu riskini arttırabileceği belirtilmektedir (117).

Beck ve arkadaşlarına göre Sınıf II maloklüzyonun şiddeti arttıkça ortodontik tedavide daha fazla keser intrüzyonu ve overjetin düzeltimi için daha fazla retraksiyon

yapılması gerekecektir. Bu durum ortodontik tedavi ile görülen kök rezorpsiyonu riskini de arttırmaktadır (118).

Yapılan bir başka çalışmada ise Sınıf I ve Sınıf II vakalarda kök rezorpsiyonu açısından bir fark görülmediği bildirilmiştir (92). Ayrıca overjet miktarı ile kök rezorpsiyonu arasında bir ilişki olmadığını savunan araştırmacılar da mevcuttur (119).

Taner ve arkadaşlarının 27 Class I ve 27 Class II maloklüzyona sahip toplam 54 bireyi dahil ettikleri çalışmalarında lateral sefalometrik radyograflar üzerinde kök rezorpsiyonu miktarını ölçülmüştür. Çalışma sonunda Class II divizyon I maloklüzyona sahip bireylerde Class I maloklüzyona sahip bireylere göre anlamlı olarak daha fazla kök rezorpsiyonu görüldüğünü rapor edilmiştir (120).

Kaley ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada ise Sınıf III maloklüzyona sahip bireylerde kök apekslerinin palatal kortikal kemikle yakın komşuluğundan dolayı kompensasyon tedavisinde anterior keseci dişlerde oluşan tipping hareketinin kökleri posteriora zorlayarak kortikal kemik temasından kaynaklı kök rezorpsiyonlarını arttırabileceğinden bahsedilmiştir (49).

2.4.6.3.4. Endodontik Tedavi

Geçmişten günümüze yapılan çalışmalarda endodontik tedavi gören dişlerin kök rezorpsiyonuna yatkınlığı konusunda bir fikir birliğine varılamamıştır.

Wickvire ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalarında 44 ortodontik tedavi gören bireydeki 53 endodontik tedavili dişin kök rezorpsiyonuna yatkınlığı araştırılmıştır. Çalışma sonunda kanal tedavili dişlerin kök rezorpsiyonu sıklığını arttırdığı bulgusu elde edilmiştir (121).

Yapılan bir başka çalışmada ise endodontik tedavi görmüş olan dişlerin dentin yoğunluğu ve sertliğini arttırması nedeniyle kök rezorpsiyonuna daha dirençli olabileceği savunulmuştur (122).

Spurrier ve arkadaşlarının 43 bireyi dahil ettikleri çalışmalarında endodontik tedavi gören dişlerin, kontrol grubu olarak kullanılan vital pulpaya sahip kontlateralleriyle kök rezorpsiyonu açısından karşılaştırmışlardır. Çalışma sonunda

ortodontik tedavi sonrası vital pulpaya sahip dişlerin endodontik tedavi gören dişlere göre anlamlı olarak daha fazla kök rezorpsiyonu gösterdiği sonucuna varmışlardır (79).

Llamas-Carreras ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise endodontik tedavili dişler ile simetriğinde bulunan vital dişler kök rezorpsiyonu açısından değerlendirilmiştir. Çalışmaya Class I, ClassII ve Class III maloklüzyona sahip 77 birey dahil edilmiştir. Çalışma sonunda kök rezorpsiyonu açısından endodontik tedavili dişlerle, vital pulpaya sahip dişler arasında anlamlı bir farka rastlanmamıştır (50).

2.4.6.3.5. Dental Anomali

Ortodontik tedavi ile uygulanan kuvvetlerin birinci derecede etkilediği yapılar olan diş kökleri morfolojik olarak farklılıklar gösterdiklerinde kök rezorpsiyonuna yatkınlıkları da artmaktadır. Levander ve Malmgren, Linge ve Linge gibi araştırmacılara göre anormal kök şekilleri, invajinasyon, taurodontizm, diş eksiklikleri, kama şeklindeki lateral dişler kök rezorpsiyonunu arttıran faktörlerdendir (7, 46).

Dilasere, pipet şeklinde, apikale doğru sivrilme gösteren köklerin, normalden daha uzun ya da daha kısa olan kök şekillerinin rezorpsiyona daha yatkın olabileceğini savunan araştırmacılar mevcuttur (8, 123), 132).

Kook ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir başka çalışmada ise 114 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Peg şekilli ve kama lateral kesicilerin kök rezorpsiyonu açısından bir risk faktörü olmadığı savunulmaktadır (125).

Lee ve arkadaşlarının yaptıkları bir diğer çalışmada da kama şeklindeki lateral dişlerin, peg laterallerin, dens invajinatusun,taurodontizmin ve anormal kök şekillerinin kök rezorpsiyonuna yatkınlığı arttırmadığı, tersine immatür kök yapısının kök rezorpsiyonuna direnç oluşturabileceği belirtilmiştir (126).

2.4.6.3.6. Rezorpsiyona Yatkın Dişler

Sameshima ve Sinclair 'a göre üst kesici dişler dentisyondaki diğer dişlere göre kök rezorpsiyonuna daha yatkın olan ve çalışmaların sonucunda en fazla kök rezorpsiyonu görülen dişlerdir (8).

Yapılan bir başka çalışmada ise kök rezorpsiyonundan en fazla etkilenen dişlerin maksiller lateral ve santral dişler, mandibular kesiciler ve mandibular birinci molar dişin distal kökü olduğu belirtilmiştir (24).

2.4.6.4. Biyolojik Faktörler

2.4.6.4.1. Genetik Faktörler ve Bireysel Yatkınlık

Geçmişten günümüze birçok nükleotid varyasyonu gelişmiştir. Bu varyasyonlar popülasyonlara genetik çeşitlilik ve bireysellik anlamında katkıda bulunur ve türlerin çevredeki değişikliklere karşı hayatta kalmasını sağlar. Genetik çeşitlilik esasen DNA düzeyinde farklı kromozom, fenotip ve genotiplerin temsil edilme şekli ile başlar. DNA dizisinde ayrı bir parçanın oluşabileceği birden fazla genetik polimorfiziminin olabileceği varsayılmaktadır. Klinik olarak bu, bir hastalığa veya fenotipe, örneğin ortodontik tedaviye bağlı olarak oluşan kök rezorpsiyonlarına duyarlılıkta bir varyasyon olarak ortaya çıkabilir. İnsan genetiğinde, polimorfizmler ailelerde Mendel kalıtımı doğrultusunda ilerler (127).

2.4.6.4.1.1. Genetik, Kromozom ve DNA

Genetik ya da kalıtım bilimi, organizmalardaki kalıtım ve çeşitliliği, bugün mevcut olan yaklaşık üç milyon türün nasıl meydana geldiğini, bireyin morfolojik ve anatomik özelliklerini nasıl kazandığını, kendi türündeki bireylere neden benzediğini, kendi özelliklerini yavru döllerine nasıl aktardığını ve bu özelliklerin aktarılışındaki kuralları inceleyen bilim dalıdır. Genetik bilimi, hücreleri, bireyleri, onların oluşturduğu nesli ve popülasyonlarla ilgili çalışmaları kapsamakta, kalıtılan varyasyonları, tiplerini ve bunların moleküler temelini araştırmaktadır (128).

Genetik çeşitlilik, nükleik asitler tarafından bilginin saklanması, çoğaltılması ve aktarımı ile sağlanır. 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 sıralanmasıyla oluşur. 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, büyüme gelişimi 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 (129).

Hücrelerde DNA, kromozom olarak adlandırılan yapıların içinde yer alır. Hücre bölünmesinden önce kromozomlar eşlenir, bu sırada DNA çiftleşmesi gerçekleşir. Kromozomlarda bulunan kromatin proteinleri (histonlar gibi) DNA'yı sıkıştırıp organize ederler. Bu sıkışık yapılar DNA ile diğer proteinler arasındaki etkileşimleri düzenleyerek DNA'nın hangi kısımlarının okunacağını kontrol eder (128).

Hücrede bölünme zamanının dışındaki dönemlerde DNA uzun ve ipliksi şekilde bulunur. Bu şekle "kromatin ağ" denir. Bölünme esnasında kromatin ağ kısalır, kalınlaşır ve kromozomu oluşturur. Kromozomun yapısında DNA ve protein vardır. Kromozomların şekli, büyüklüğü ve sayısı her tür için farklı ve sabittir. Aynı kromozom sayısına sahip olma iki canlının birbirine benzemesini gerektirmemektedir. Canlıların benzerliği farklılık ve gelişmişlik kromozom sayısına değil DNA'daki bazı dizilişlere bağlıdır. Bir türün bütün bireylerinde kromozom sayısı sabittir. Örneğin insanlarda bu sayı 23, amipte 125'tir. Eşeyli üreme gösteren canlılarda üreme hücrelerinin içerdikleri kromozomlara genom adı verilir. Genomların sayısı 'n' ile gösterilir yani haploittir. Somatik hücreler gametlerin 2 katı kromozom içerdiklerinden kromozom sayısı da 2n'dir yani diploittir. Canlılarda diploit kromozom sayısının değiştiği saptanmıştır (128).

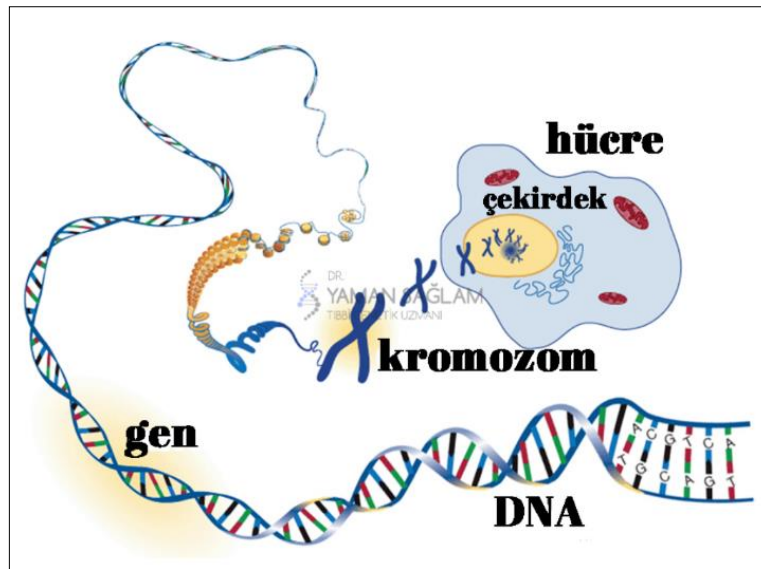
2.4.6.4.1.2. Gen

Genler, kromozomların alt birimleridir. DNA üzerinde her biri bir proteinin yapısını kodlayan bölgeler olup, ekspresyonda gerekli olan regülatör dizilerini taşıyan, kopyalanabilen, ifade edilebilen, mutasyona uğrayabilen ve bilgiyi depolayan birimlerdir. Gen büyüklüğü ortalama 53,6 kb ve genler arası uzaklık ortalama 60-70 kb'dir (130).

DNA'nın %5- 10' u genlerden oluşmaktadır. Nükleusta bulunan insan geninin kodlayan bölgesinin uzunluğu yaklaşık olarak 100-3500 baz çifti arasındadır ve 21598' i protein kodlayan gen, 8475' i RNA genleri olmak üzere günümüze kadar 30073 gen tespit edilmiştir (130).

Her bir genin kromozom üzerinde yerleştiği, “lokus” adı verilen, spesifik bir yer mevcuttur. Bir genin belli bir lokusta yer alan alternatif kopyalarından her birine alel adı verilmektedir. Sıklıkla gen ile karıştırılan alel, aynı karakteristik özelliği kodlayan ancak iki veya daha fazla seçenekli gen çeşidini anlatmak için kullanılmaktadır. Kromozomlarda bulunan genler, “alel” denilen genlerden oluşmuş çiftler halinde bulunmaktadır (131).

Alel frekansı ise bir alelin toplum sıklığıdır. Alellerin sıklığını hesaplariken her insanda her genin iki aleli olduğu göz önüne alınarak hesaplama yapılır. Homozigot mutant (MUT) bir bireyde bir değişiklik her iki alelde de vardır. Heterozigot (HET) bir bireyde iki alelin yapısı birbirinden farklıdır, yani biri normale diğeri polimorfik gözlenebilir. Eğer bir toplumda 10 kişi homozigot olarak sık görülen ve normal aleli taşıyorsa (Wild Type), 5 kişi heterozigot ise (HET) ve 2 kişide homozigot olarak polimorfizimli aleli taşıyorsa (MUT) 17 kişilik toplumumuzda 34 alel vardır. Polimorfizimli alel sayısı $(5 \text{ heterozigot birey} \times 1) + (2 \text{ heterozigot birey} \times 2) = 5 + 4 = 9$ 'dur. Yani alel frekansımız $9/34$ 'dür (131).



Şekil 10. Gen Kromozom DNA ilişkisi (132)

2.4.6.4.1.3. Mendel Genetiği

Gregor Mendel çığır açan ve günümüzde de ünlü olan, bezelyelerle olan çalışmasını 1865'te gerçekleştirmiştir. Belirli bir lokustaki genetik bilginin varyantları aleller olarak adlandırılmaktadır ve en yaygın alel 'vahşi tip' olarak bilindiğinden, alelin DNA modelinde mutasyonla meydana gelen değişiklikler daha az yaygın olan mutant aleller üretir (127).

'Mendel genetiği' veya tek gen özellikleri, çekinik, baskın, otozomal (otozomlarda bulunur) ve X'e bağlı (X kromozomunda bulunur) kalıtsal paternleri içerir. Bir alelin en az iki formunun yaygın olarak bulunduğu bölgede, lokusun bir polimorfizm olduğu söylenir. Orak hücreli anemi, otozomal çekinik hemoglobin bozukluğuna bir örnektir (133).

Al-Qawasmi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, Mendel kalıtımının önemi vurgulanmıştır. Bu alışma, ortodontik tedaviye bağlı oluşan kök rezorpsiyonları ile ilişkili genler üzerinde yapılmıştır ve sonucunda buldukları interlökin-1 β aleli için homozigot olan bireylerin daha fazla alel için homozigot olmayanlara kıyasla, 2 mm'den fazla kök rezorpsiyonuna sahip olmasının muhtemel olduğu belirtilmiştir (134).

2.4.6.4.1.4. Mutasyon ve Polimorfizm

2.4.6.4.1.4.1. Mutasyon

Mutasyon, DNA'nın nükleotid dizilerindeki kendiliğinden veya uyarılabilir değişiklikler olarak tanımlanabilir. DNA zincirinde X ışını, radyasyon, ultraviyole ışın, bazı ilaçlar, kimyasallar ve ani sıcaklık değişimleri gibi çeşitli nedenlerle oluşan yapısal bozulmalar DNA'nın sentezlediği protein veya enzimi bozmaktadır. Böylece canlının, proteinden dolayı yapısı, enzimlerinden dolayı metabolizması değişebilmektedir. Bu faktörler eğer fenotipe etki etmiyorsa "polimorfizm", fenotipte değişikliğe neden oluyorsa "mutasyon" olarak adlandırılır (128).

Mutasyon tanımı genellikle kromozom sayı ve yapı değişikliklerini ve genlerin yapısındaki fiziksel ve kimyasal değişiklikleri ifade etmek için kullanılır (128).

Gen mutasyonları; DNA molekülünün histon ve non histon proteinlerle paketlenmemiş olduğu evrede meydana gelen mutasyonlar gen mutasyonları olarak tanımlanır. Gen mutasyonları; nokta mutasyonlar ve dinamik mutasyonlar olmak üzere incelenir (128).

Nokta mutasyonlar, DNA'nın iki zincirinde birden meydana gelen mutasyonlar DNA için rejenerasyonu oldukça zor olan bozulmalardır. Bu değişiklikler iki zincirden birinde oluştuğlarında düzeltilemez ise rejenerasyona hizmet edecek bilgi her iki zincirde birden kaybolmuş olur. Bu rejenere edilemeyen bölüm kendi başına yeni şekliyle kalır. Eğer hücrenin ölümüne neden olacak bir zarara yol açmamış ise hücreden hücreye nesiller boyu yeni bir karakter gibi iletilir, bu durum nokta mutasyon olarak tanımlanır (128).

Nokta mutasyon ile değişen baz, oluşan üründe bir değişikliğe neden olmuyorsa sessiz mutasyon “silent mutasyon” olarak adlandırılır. Değişen baz, farklı bir aminoasitin kodlanmasına yol açıyorsa yanlış anlamlı mutasyon “missense mutasyon”, erken stop kodon (TAA, TAG, TGA) oluşumuna neden oluyor ise anlamsız mutasyon “nonsense mutasyon” olarak adlandırılır (128).

Delesyon ya da insersiyon tipi mutasyonlarda eklenen ya da kopan baz dizisi 3'ün katları büyüklüğünde ise “non frame-shift mutasyon”, değilse “frame-shift mutasyon”dur (çerçeve kayması mutasyonu) ve yeni “reading frame”ler (okuma çerçeveleri) oluşabilir. Çerçeve kayması türündeki mutasyonlar, aminoasit dizilimini tamamen değiştirerek protein oluşumunu bozmaktadır (135).

Dinamik (stabil olmayan) mutasyonlar ise, insan kalıtsal hastalıklarının tahmin edilemeyen çok önemli nedeni olarak ortaya çıkan bir mutasyon çeşididir, genellikle tekrar sayılarındaki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Bu tür değişiklikler genellikle nörolojik etkilenimi olan hastalıklar gibi belli bir grup hastalık grubunda gözlenmektedirler (135).

Kromozom mutasyonları, kromozomlardaki yapı ve sayı değişiklikleri kromozom mutasyonları olarak tanımlanır (128). Kromozom mutasyonları çeşitlidir. Bunlar;

Delesyonlar, dengesiz yapısal kromozom bozukluklarıdır. Kromozom bozukluğunun derecesi, kopan bölgenin büyüklüğüne ve içerdiği genlere göre değişkenlik göstermekle birlikte, genomun, delesyonu tolere etmesi genellikle mümkün olmaz (135).

İnversiyonlar, Herhangi bir kromozom bölgesinde oluşan iki kırık nedeniyle serbest kalan kromozom parçasının ters dönerek yapışması olarak tanımlanır.

Dublikasyon, belirli bir kromozom bölgesinin kopya sayısının artması olarak tanımlanan yapısal kromozom bozukluğudur. Eşit olmayan krossover, translokasyon veya inversiyon taşıyıcısı olan kromozomların, mayoz bölünme evresindeki anormal dağılımından kaynaklanır (128).

Translokasyon, kırılan parçaların, homolog olmayan kromozomlar arasında karşılıklı olarak değiştirmesiyle oluşan bir yapısal kromozom mutasyonudur (128).

2.4.6.4.1.4.2. Polimorfizm

Polimorfizm, iki ya da daha fazla farklı fenotipin aynı tür popülasyonda bulunması durumu olarak tanımlanabilir. Popülasyonda iki farklı birey arasında DNA'nın yaklaşık 1000 baz çifti uzunluğundaki herhangi bir kısmında, ortalama olarak sadece bir baz çifti değişik olup, bu farklılığın bulunması, yani bir unsurun, birden fazla tipinin olması, homojen bir dağılımın bulunmaması anlamına gelir (128).

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; bu durum "genetik polimorfizm" olarak tanımlanır. 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 (136).

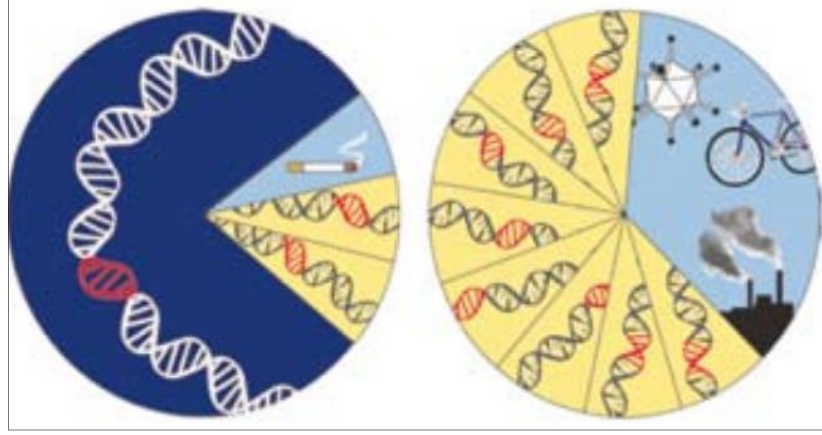
Genomda hastalık yapıcı varyasyonlar (mutasyonlar) nadirken, kodlama yapan ve kodlama yapmayan bölgelerde, benign yapıda varyasyonlar (polimorfizm) sıkça bulunur. Genomun bazı bölgelerinde polimorfik değişiklikler daha sık, bazı bölgelerinde ise çok daha az rastlanır. Genomda birkaç bazdan, çok sayıda baz dizilerine kadar değişen, tekrarlar şeklinde oluşan polimorfizmler bulunur. 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 (136).

Tek nükleotid polimorfizmleri (SNP: Single Nucleotide Polymorphism); iki birey arasındaki belli bir DNA parçasındaki tek baz farklılıklarıdır ve bir popülasyondaki örnek bireyler arasında yüksek yer değiştirme (substitüsyon) oranı gösteren, bir nükleotid olarak da tanımlanabilir (137).

Bazı popülasyonlardaki normal bireylerde bulunan farklı sekans alternatifli (alelli) genomik DNA'lardaki tek baz değişimidir. Sıklıkla ortaya çıkan bu durum tek nükleotid polimorfizmlerini nadir nokta mutasyonlarından ayırır ve genetik markır olarak kullanımını daha uygun hale getirir (138).

İnsan Genom Projesi kapsamında yapılan DNA klonlama ve dizi analizi çalışmalarında tek nükleotid polimorfizmlerinin genomda her 200-500 baz çiftinde bir görüldüğü, bu nedenle, çoğunluğunun klinik bir önem taşımadığı düşünülmektedir. Canlı genomunda gizli kalmış tek nükleotid polimorfizmleri, başlangıçta canlının çevreye uyumu ve yaşamı için gerekli görülmesi de, canlıyı avantajlı duruma dönüştürecek preadaptasyon niteliğinde varyasyonlardır (128).

Tek nükleotid polimorfizmlerini mutasyonlardan ayıran farkları değerlendirecek olursak; bir değişikliğin tek nükleotid polimorfizmi olarak tanımlanabilmesi için toplumun en az %1'inin DNA dizinde görülmesi gerekmektedir. Mutasyonlar nadir görülür ancak tek başlarına hastalık oluşturabilirler, tek nokta polimorfizmleri ise yaygın görülmeyle birlikte tek başlarına hastalığa neden olmazlar (147, 148).



Şekil 11. Mendel türü kalıtımda tek gende olan bozukluk hastalık nedenidir; diğer genler ve çevresel faktörler ancak hastalık başlangıç yaşına ve seyrine olumlu ya da olumsuz etki ederler. Kompleks hastalık oluşumunda birçok genin ve çevresel faktörlerin etkisi vardır (140)

2.4.6.4.1.4.3. Genetik Polimorfizm Tanısında Kullanılan Yöntemler

DNA analiz teknikleri, genellikle etkilenen bir aile bireyinin çekirdekli hücrelerinden elde edilen DNA ile başlamaktadır. DNA analizi için pıhtılaşması önlenmiş 10 ml venöz kandan ayrıştırılan lenfositlerden elde edilen 200-300 µg DNA gereklidir (141). Genetik mutasyon ve polimorfizlerin belirlenmesinde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler;

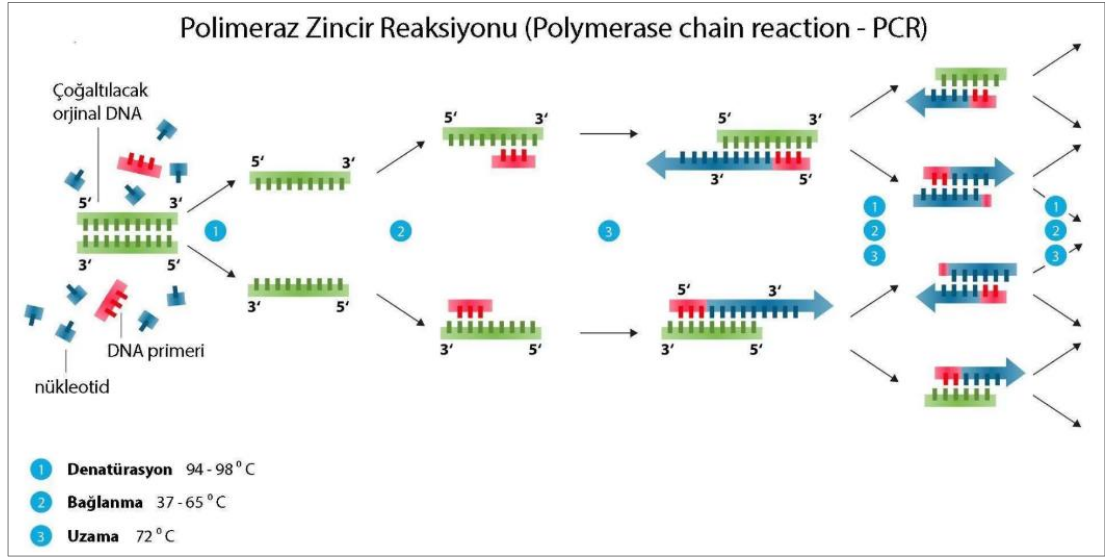
- Polimeraz Zincir Reaksiyonu-Jel Elektroforezi (PCR)
- Dizi Analizi (Sanger Tekniği)
- Yeni Nesil Dizileme Analizi (Next Generation Sequencing, NGS)
- Fluorescence in situ hybridization (FISH)
- Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) ve Restriksiyon Enzim Analizi
- Comparative genomic hybridization (CGH)
- Nested PCR
- Reverse transcriptase (RT-PCR)
- Multipleks PCR
- Real Time PCR
- Short Tandem Repeat (STR)
- Kantitatif Floresan PCR (QF-PCR)

- Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification (MLPA)
- Amplification refractory mutation system, polymerase chain reaction (ARMS PCR)
- Southern-blot, Dot-blot, 41
- Single Stranded Conformational Polimorphism, tek iplikçik yapısal çeşitlilik (SSCP)
- Alel Spesifik Oligonükleotid (ASO)
- Denaturing Gradient Gel Electrophoresis (DGGE)
- Hetero-dupleks analizi
- Chemical cleavage of mismatch (CCM)
- Protein truncation test (PTT)
- Oligonucleotide ligation assay (OLA) gibi laboratuvar yöntemleri kullanılmaktadır (142).

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

Polimeraz Zincir Reaksiyonu, hedeflenmiş DNA veya RNA dizisinin, uygun primerler ve ortam sayesinde in vitro koşullarda kopyalanması işlemidir. Polimeraz zincir reaksiyonu, başlangıçtaki hedef DNA miktarı 50 ng veya daha az olan özgün bir DNA dizisinin 3 saat içinde çok sayıda kopyasının üretilmesini (DNA'nın amplifikasyonunu) sağlamaktadır. Herhangi bir DNA bölgesinin hem 5' hem de 3' ucu bulunduğundan, PCR ile çoğaltılması istenen DNA dizisinin ilgilenilen mutasyon noktası arada kalacak şekilde kullanılan 5' ve 3' primerler, aynı bölgedeki DNA dizisine karşılık gelecek şekilde dizayn edilmektedir (138, 149).

Primerler tekrarlayan döngülere ya da lokalize DNA eşleşme çevrimlerine girerek hedef dizi kopya sayısını arttırır. Her bir döngü; DNA'nın iki zincirinin yüksek sıcaklıkta birbirinden ayrılması (denatürasyon), sentetik oligonükleotidlerin (primer) hedef DNA'ya bağlanması (hibridizasyon) ve zincirin yeni çift zincirli DNA'lar oluşturacak şekilde uzaması (elongasyon) şeklinde tekrar eder (141).



Şekil 12. Polimeraz zincir reaksiyonunda üç temel basamak (143)

Polimeraz zincir reaksiyonunda (PCR) kullanılan temel bileşenler hedef DNA, taq DNA polimeraz enzimi, primerler, deoksinükleotitler, tampon sıvı, pH ve 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. Polimeraz zincir reaksiyonu; hassas, güvenilir ancak pahalı bir yöntemdir (144).

2.4.6.4.1.4.3.2. DNA Dizi Analizi (Sanger Tekniği)

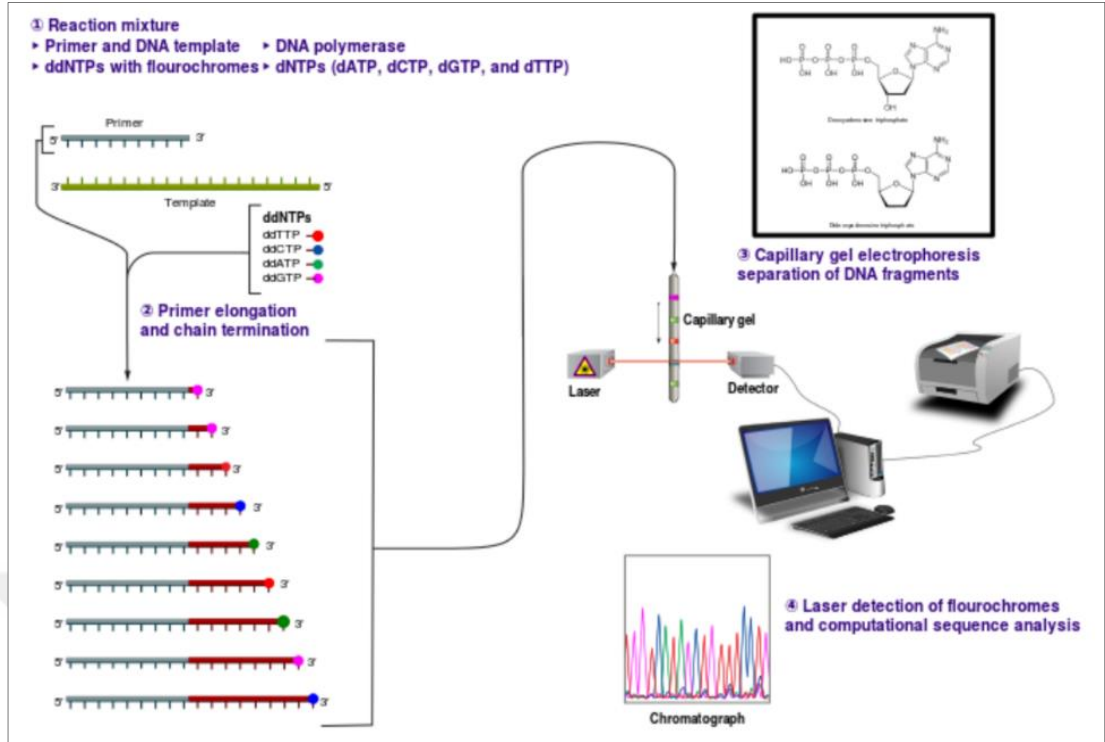
Sanger DNA dizi analizi yöntemi, dizisi saptanacak olan DNA zincirinin, yeni sentezlenecek DNA zinciri için kalıp olarak kullanıldığı ve sentez reaksiyonunun DNA Pol I ile kataliz edildiği enzimatik DNA sentezine dayanan bir yöntemdir. Bu yöntemde, kimyasal değişikliğe uğratılmış modifiye dideoksinükleotid trifosfatlar kullanılarak sentezlenecek bölgenin baz uzunluğu kadar sayıda ve farklı uzunluklarda dizi fragmanları elde edilmektedir (130).

Bu analiz 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 içermeyen ddNTP'leri de (dideoksiribonükleozit trifosfat) substrat olarak kullanır ve

sentezlenen DNA'ya bir ddNTP'nin katılması 3' pozisyonunda OH grubu olmadığı için sentezi durdurur (145).

Sanger'in zincir sonlandırma tekniği esas alınarak otomatik DNA dizi cihazları geliştirilmiştir. Radyoaktif işaretler kullanılarak etiketleme yapan eski sistemler, yerini her bir dideoksinükleozit trifosfat (ddNTP) için farklı floresan işaretlerini kullanan sistemlere bırakmıştır. Geliştirilen otomatik dizi analiz cihazları, hem normal hem de mutant gen dizilerinin analizlerini yapabildiğinden, genetik temeli olan hastalıklardaki yeni mutasyonların ve farklı canlı türlerine ait genom dizilerinin tespit edilmesinde kullanılmaktadır (130).

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 (146).



Şekil 13. Sanger DNA dizi analizi yöntemi basamakları (147)

2.4.6.4.1.4.3.3. Yeni Nesil Dizileme Yöntemi (NGS)

Yeni nesil dizileme genetik hastalıkların tanısında yaygın olarak kullanılan, yüksek kalitede zincir sonlandırma yaklaşımını içeren bir yöntemdir. Yeni nesil dizileme; genom, transkriptom, DNA-protein etkileşimlerinin geniş kapsamlı analizini ucuz, rutin ve yaygın hale dönüştürdüğünden biyolojik araştırmaları önemli ölçüde hızlandırma potansiyeline sahiptir. Yeni nesil dizileme teknolojisi; mRNA, küçük RNA profili, transkripsiyon faktör bağlanma bölgelerinin genom boyu karakterizasyonu, kromatin yapısı ve metilasyon paterni, atasal DNA mikrobiyolojisi ve metagenomik için yeni ve hızlı yollar sağlar (148).

Son yıllarda geliştirilen yeni nesil DNA dizileme teknolojisi, genetik/epigenetik düzenleyici ağların, kromatin yapısı, nükleer yapılanma ve genom varyasyonları (çeşitliliği) hakkında bilgi üretimini sağlayan önemli bir araç olmuştur. Yeni nesil DNA dizileme sistemleriyle yüksek doğrulukla, ultra hızlı olarak, dizileme yapılabilmektedir. Bu yöntemle elde edilen bir mikrobiyal genom dizisi araştırmacılara başka hiçbir deneysel yöntem ile elde edilemeyecek kadar zengin ve özgün bilgi sağlamaktadır (144).

Yeni nesil dizileme yöntemi çeşitli basamaklardan oluşur. Bunlar; dizilecek olan DNA öncelikle parçalara ayrılarak bir veri oluşturulur, sonra bu parçaların uçlarına adaptör dizileri ve barkod dizileri eklenir. Adaptör dizileriyle katı yüzeylere tutturulmuş olan tek zincir halindeki DNA parçalarına işaretli bazlar eklenerek diğer zincirin sentezi gerçekleştirilir.

Günümüzde kullanılan yeni nesil dizileme sistemleri, Roche 454 genome analyzer, Illumina Genome Analyzer, Applied BioSystem SOLiD, Complete Genomics, Helios, Pacific Biosciences ve IonTorrent'dir (148).

Yeni nesil dizileme teknolojisinin kullanım alanları (148);

Metagenomik: Herhangi bir çevresel örnekte var olan tüm mikrobiyolojik genomların (microbiome) rastgele dizilenmesi sonucunda ortamın mikrobiyolojik çeşitliliğini ortaya çıkarmak mümkündür. Bu çalışmalar çevresel ortamda hangi mikropların ne miktarda olduğu hakkında da fikir verdiği gibi, daha önce bilinmeyen veya çok az bilinen, sadece kendi doğal ortamında büyüyen ama kültür ortamında büyümeyen bakteriler hakkında da bilgi verir.

Bitkiler ve Tarımsal Biyoteknoloji: Bitki genomunun karmaşık yapısı ve büyüklüğü nedeniyle Sanger Dizileme teknolojisi kullanıldığında, maliyetin yüksek olmasının yanında yöntem teknolojik olarak da kısıtlı olduğundan bitki projeleri sadece büyük çaplı dizileme merkezleriyle sınırlı kalmaktadır. Yeni nesil dizileme, uzun ve yüksek doğruluk oranlı okumalarla yüksek veri kalitesi sunmaktadır ve uygun hız ve maliyet nedeniyle bitki çalışmalarında oldukça kullanışlıdır.

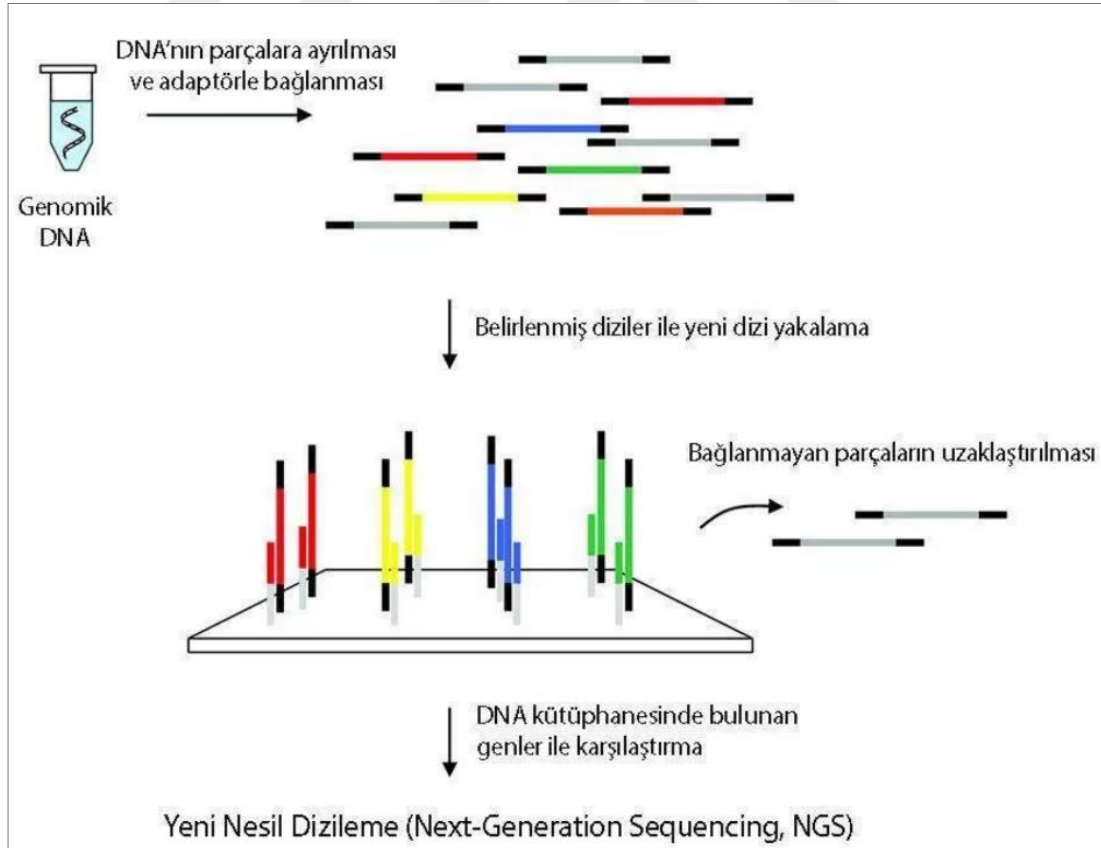
Atasal DNA: Yeni nesil dizileme sistemleri ile fosilden, saç, kemik gibi donmuş veya korunmuş örneklerden elde edilen DNA'lann geniş kapsamlı analizini yapmak mümkündür. Dizileme sonucunda, atasal hedef diziler çevresel kontaminasyondan ayırt edilebilir.

Transkriptom: Transkriptom dizileme, mRNAtranskripsiyon-ekspresyon analizi, yeni genlerin keşfi, henüz genomu tamamıyla tanımlanmamış organizmalarda gen bölgelerinin tanımlanması, tüm gen dizisinin oluşturulması, tek nükleotid polimorfizmlerin (SNP) belirlenmesi, insersiyon-delesyonlar ve splicing varyantların

tespiti, allel spesifik ekspresyonların analizi ve kromozomal yeni düzenlenmelerin belirlenmesini kapsar.

Küçük RNA'lar (Small RNA'lar): Küçük RNA'lar; MicroRNA'lar, endojen siRNA'lar ve Piwi-interacting RNA'lann dahil olduğu gruptur. Bu sistem sayesinde bakteri içerisinde klonlanma yapılmadan, yüzlerce hatta binlercesi tanımlanabilir ve miktarı belirlenebilir. Daha önce tanımlanmamış küçük RNA'lar tespit edilebilir ve farklı ekspresyon profili çıkartılabilir veya küçük RNA transkriptomları ile karşılaştırılabilir.

Metilasyon Analizi: Gen aktivasyonunun epigenetik düzenlenmesi, gelişimsel süreçte son derece önemlidir. Bu sistem ile hedef genomik dizideki metilasyon belirlenir. Ayrıca hipermetile olan CpG dinükleotidlerinde birbirleri arasında metilasyon farkları da tespit edilebilir. Bu yöntemin kullanım alanları bu maddeler olarak sayılabilir.



Şekil 14. Yeni nesil DNA dizilim yönteminin basamakları (150)

2.4.6.4.2. Ortodontik Kök Rezorpsiyonu ve Genetik

Ortodontik tedavinin en sık rastlanan komplikasyonlarından biri olan eksternal apikal kök rezorpsiyonu, birçok faktörden etkilenen ve nedeni hala tam olarak belirlenememiş bir durumdur. Nadiren diş dokusunda ciddi sayılabilecek bir etkisi olmasına rağmen, diş kökünde kalıcı hasara neden olur ve dişin ömrünü etkileyebilir (24).

Taithongchai ve arkadaşlarına göre 5 mm'den fazla kök kaybı olarak tanımlanan ciddi EAKR, ortodontik tedavi gören hastaların % 2-5'inde görülmektedir (5). Biyomekanik veya ortodontik tedavi risk faktörleri arasında tedavi süresi, ortodontik tedavi protokolü, diş çekimi, uygulanan ortodontik aparey cinsi, kök torku, aşırı diş hareketi ve kuvvet büyüklüğü yer alabilir (47).

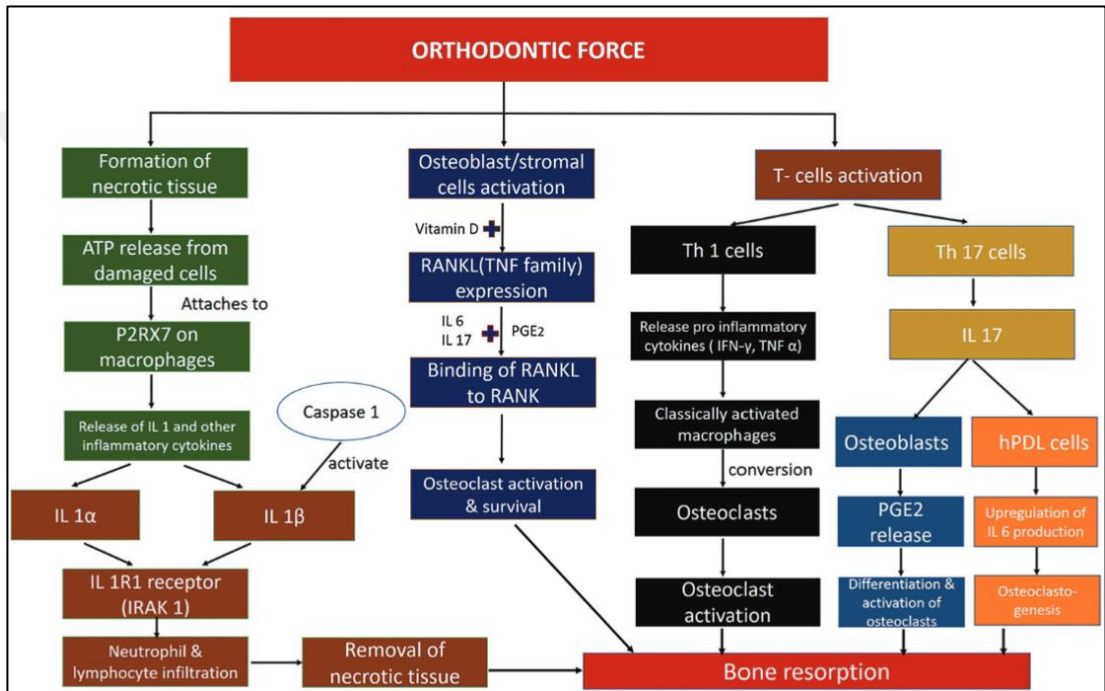
EAKR, ortodontik diş hareketine sekonder sık görülen bir klinik komplikasyondur; tedaviyle ilgili değişkenlerden başka, çevresel faktörler ve/veya bireyler arası genetik varyasyonlar, oluşumuna duyarlılık veya direnç sağlayabilir. Bu bağlamda, genetik yatkınlık ortodontik tedaviden kaynaklanan mekanik faktörlerle birlikte etiyolojik bir faktör olarak tanımlanmıştır (13).

Ortodontik tedavi ile görülen eksternal apikal kök rezorpsiyonunda genetik yatkınlığın rolü, ilk olarak Newman isimli araştırmacının 1975 yılında yayınladığı bir makalede ortaya konulmuştur (9). Kardeş çiftler ve ikizlerin dahil edildiği diğer çalışmalarda ise %50 ile %84 arasında değişen oranlarda kök rezorpsiyonuna kalıtsal bir yatkınlığın olabileceği sonucuna varılmıştır (4, 9). Farklı kendi içinde melezlenmiş fare türleri arasında eksternal apikal kök rezorpsiyonu ciddiyetindeki varyasyon, bunun çoklu geni içeren genetik olarak etkilenmiş bir özellik olduğunu da desteklemektedir (24).

Diş sert dokularını rezorbe eden hücreler yani odontoklastlar, kemik iliğinde hematopoetik progenitor hücrelerden farklılaşan ve birkaç moleküler yolağı paylaşan kemik rezorbe edici osteoklastlarla benzer morfolojik ve fonksiyonel özelliklere sahiptir (11). Bu nedenle bu hücrelerle ilişkili genler eksternal apikal kök rezorpsiyonuna genetik yatkınlık içinde doğal aday genlerdir. Görünüşte zıt ancak birbiriyle bağlantılı 2 farklı mekanizma söz konusu olabilir; bozulmuş osteoklast

fonksiyonu ile ilişkili alveolar kemik rezorpsiyonu yada odontoklast aktivasyonu ile doğrudan kök rezorpsiyonu görülebilir (151).

Ortodontik diş hareketi sırasında birçok farklı molekülün yer aldığı bir yolak meydana geldiği belirtilmektedir. Ortodontik kuvvet uygulandığında basınç ve gerilim bölgelerinde bir dizi olay meydana gelmektedir (Şekil 15). Bu olaylarda yol alan moleküllere ait genetik polimorfizmler bizim çalışmamızın da esas amaçlarından birini oluşturmaktadır (152).

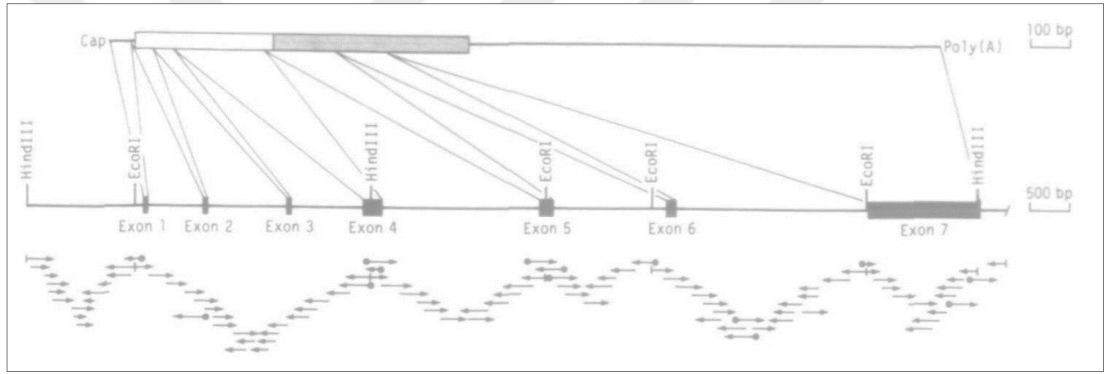


Şekil 15. Ortodontik diş hareketi sırasında meydana gelen moleküler yolak (152)

Geçmişten günümüze literatür taraması yapıldığında birçok farklı gen grubunun polimorfizminin ortodontik tedaviye bağlı gelişen kök rezorpsiyonunda etkin bir rol oynayabileceği belirtilmiştir. Uluslararası araştırma grupları, postortodontik EAKR'ye artan/azalan duyarlılığı tanımlamada bazı genetik biyo belirteçlerin etki derecesini belirlemiştir. IL1 gen kümesi (IL-1β, IL-1A, IL1-RN, IL-6), P2RX7, CASP1, OPG (TNFRSF11B), RANK (TNFRSF11A), Osteopontin (OPN), TNFα, D vitamini reseptörü (TaqI), TNSALP ve IRAK1'in etkileri analiz edilmiştir (13). Bu bağlamdan yola çıkarak bizde çalışmamızda IL1 gen kümesini (IL-1β, IL-1A, IL1-RN, IL-6), P2RX7, RANK (TNFRSF11A) ve IRAK 1 genlerine ait hem daha önce literatürde

bildirilmiş olan tekli nükleotid polimorfizmlerini ve varyasyonları, hem de olası yeni mutasyonların varlığını tespit etmeyi amaçladık. Çalışmamıza dahil ettiğimiz genlerin özelliklerine bakacak olursak;

IL 1 Alfa (IL-1A): Sitogenetik konumu 2q14.1 olan, IL 1 sitokin ailesinin yapısal olarak birbirinden farklı iki formundan biri olan IL-1A, çeşitli immun yanıtlarda, inflamatuvar süreçlerde ve hematopoezde yer alan bir sitokindir. Bu sitokin, monositler ve makrofajlar tarafından, proteolitik olarak işlenen ve hücre hasarına yanıt olarak salınan ve böylece apoptozu indükleyen bir proprotein olarak üretilir. Bu gen ve diğer sekiz interlökin 1 ailesi geni, kromozom 2 üzerinde bir sitokin gen kümesi oluşturmaktadır. IL-1A geni 7 ekzon bölgesine sahiptir (153).



Şekil 16. IL 1A geninin yapısı ve dizileme modeli (153)

Güliden ve arkadaşlarının yapmış oldukları EAKR ile ilişkili IL1 polimorfizmlerini araştırdıkları bir çalışmada 162 kontrol ve 96 panoramik radyografide kök rezorpsiyonu görülen hasta grubunu (49 hasta çalışma için kan vermeyi kabul etmiş ve gen grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir) dahil ettikleri çalışmalarında EAKR panoramik radyografilerden yapılan ölçümlerle değerlendirilmiştir. Çalışmada kan vermeyi kabul eden 49 hasta örneğinde genomik IL-1A (-889) ve IL-1 β (+3954) polimorfizmi değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda EAKR hastaları ve kontroller arasında IL-1A varyantı (-899) ile ilişkili genotip dağılımında anlamlı bir fark olduğunu saptanmıştır ($p < 0,032$). Genotip 2-2 EAKR grubunda daha sık olduğu bulgusu elde edilmiştir (154).

Al-qawasmi ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptığı bir başka çalışmada ise EAKR ile ilişkili genetik predispozan faktörler ele alınmıştır. Çalışmaya 35 beyaz Amerikalı aile

dahil edilerek IL 1 (IL-1A, IL-1 β) genlerindeki polimorfizmler araştırılmıştır. DNA izolasyonu ve analizi için bukkal bölgeden sürüntü yöntemiyle toplanan hücreler kullanılmıştır. Maksiller santral kesici dişler, mandibular santral kesici dişler ve mandibular birinci molar dişlerin mezial ve distal kökleri lateral sefalometrik ve panoramik radyografiler kullanılarak EAKR için ölçümler gerçekleştirilmiştir. Çalışma sonunda özellikle maksiller kesici dişlerinde EAKR görülen hasta örneklerinde IL-1 β polimorfizminin anlamlı derecede daha fazla görüldüğü rapor edilmiştir (3).

IL1 Beta (IL-1 β): IL1 ailesinin bir sitokin üyesi olan IL-1 β , kaspaz 1 (CASP1/ICE) tarafından aktif formuna proteolitik olarak işlenen bir proprotein olarak aktive edilmiş makrofajlar tarafından üretilir. Bu sitokin, inflamatuvar yanıtın önemli bir aracısıdır ve hücre proliferasyonu, farklılaşması ve apoptoz dahil olmak üzere çeşitli hücresel aktivitelerde rol oynamaktadır. Bu gen ve diğer sekiz interlökin 1 ailesi geni, kromozom 2 üzerinde bir sitokin gen kümesi oluşturur (155).

EAKR özellikle interlökin-1 (IL-1) ile ilişkilendirilmiştir. İnterlökinler, sitokin ailesindeki peptit hormonlarıdır ve bağışıklık sisteminde sinyal maddeleri olarak işlev görürler. IL-1, doğrudan veya dolaylı olarak osteoklast farklılaşmasını artırır ve böylece kök rezorpsiyonunu etkiler (156). Bu hipotez, ortodontik tedavi sırasında dişeti oluşu sıvısı ile dişeti dokusundaki IL-1 - β konsantrasyonunun belirgin şekilde daha yüksek olması ile desteklenmektedir (157). IL-1 β 'nın ortodontik tedavi sırasında kemik rezorpsiyonu ve osteoklastik hücre aktivasyonu için güçlü bir uyarıcı olduğu belirtilmektedir (158).

Bastos Lages ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada EAKR görülen hastalarda IL-1 β polimorfizmi araştırılmıştır. Çalışmaya 61 Brezilyalı ortodontik tedavi gören hasta, 23 hasta (en az 1 maksiller kesici dişinde 2 mm'den fazla EAKR görülen bireyler) ve 38 kontrol grubu (maksiller lateral ve santral dişlerinde 2 mm'den az EAKR görülen bireyler) olarak iki gruba ayrılmıştır. Ortodontik tedaviden sonra görülen EAKR, maksiller santral ve lateral dişlerde yapılan ölçümlerle değerlendirilmiştir. DNA bukkal bölgeden sürüntü yöntemiyle alınan hücrelerden izole edilmiştir. Polimorfizm, polimeraz zincir reaksiyonu ve ardından restriksiyon enzimi ile parçalanarak değerlendirilmiştir. PCR metabolitleri, %10'luk poliakrilamid jelde analiz edilip, gümüşle boyanmıştır. IL-1 β gen polimorfizminin genotiplerinin ve

allelerinin sıklığı bakımından çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak fark olduğu bulgusu elde edilmiştir (158).

Al-Qawasmi ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir diğer çalışmada ise ortodontik hareketler esnasında IL-1 β 'nın klastik hücreleri stimüle ettiğini ve IL-1 β 'nın düşük seviyeli üretiminin periodontal ligament arayüzünde kortikal kemiğin daha az rezorbe olması ile sonuçlanabileceğini belirtmişlerdir. Kemik rezorpsiyonunun bu düşük oranı, kökte uzamış strese neden olduğu ve bu durumun da kök rezorpsiyonun oluşmasına neden olan nekrotik alanların oluşması ile sonuçlandığı belirtilmiştir (3).

IL-1 β , güçlü bir kemik rezorptif sitokindir ve IL-1 β genindeki bir polimorfizm, rs1143634 (C3954T), EAKR 'ye duyarlı bir belirteç olarak kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Sitozin (C) varyantı (alel 1 olarak da bilinir) azalmış sitokin ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir (159).

IL1 Reseptör Antagonisti (IL1-RN): Kromozom 2 üzerinde yer alan IL1 gen kümesi preinflamatuvar sitokinleri kodlayan genleri içerir. IL1A ve IL1 β 'nın yanısıra antiinflamatuvar bir sitokin olan IL-1RN de bu gen kümesi içinde yer alır (160). İnterlökin 1 reseptör antagonisti (IL-1RN), sinyal iletimini indüklemeyen IL1 reseptörlerine bağlanarak IL1 aktivitesini inhibe eden benzersiz, doğal olarak oluşan bir sitokindir (161).

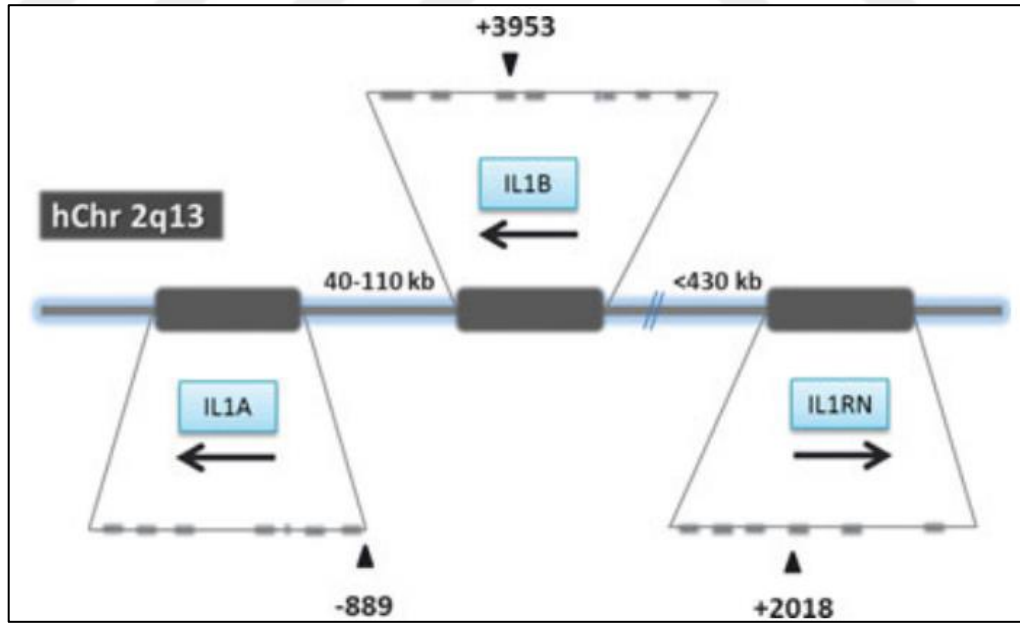
IL1 gen kümesi bölgesindeki polimorfizmlerin, IL1 ve IL-1RN seviyelerini modüle ettiği ifade edilmiştir. IL-1 β geninin transkripsiyon başlangıcından +3953 nükleotidindeki C-T SNP, hem in vitro hem de in vivo artan IL-1 β üretimiyle, periodontitis durumunda bir artışla, kötüleşen romatoid artrit, artmış inflamatuvar serum parametreleriyle ve bazı enfeksiyonların riskinde azalma ile ilişkilidir (189, 170).

IL1-RN salgılanmasını değiştiren polimorfizmlerin EAKR ile pozitif mi yoksa negatif mi ilişkili olduğu henüz belirlenmemiştir. Iglesias-Linares ve arkadaşlarının 2012 yılında yayınladıkları bir çalışmada IL-1 β ve IL-1A gen polimorfizmleri ile ilişkili interlökin 1 reseptör antagonist geninin (IL-1RN) rolünü EAKR bulunan hastaların klinik özellikleri ile ilişkilendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya 2 mm'den az veya çok EAKR görülen 54 hasta dahil edilmiş, DNA izolasyonu bukkal bölgeden alınan sürüntülerden elde edilmiş ve genetik taramaları yapılmıştır. Çalışma sonunda

hem IL-1RN genindeki rs419598 olarak belirtilen tekli nükleotid polimorfizminin hem de IL-1 β genindeki rs1800587 olarak belirtilen tekli nükleotid polimorfizminin EAKR'ye yakınlıkta önemli rol oynayabileceği belirtilmiştir (163).

IL-1 inflamatuvar etkisinin kompetitif antagonistindeki artış, azalmış bir kemik remodeling hızı ile ilişkilendirilmektedir. IL-1RN / IL-1 β eksenindeki sitokin seviyelerindeki herhangi bir dengesizlik, sadece kemiğin yeniden şekillenmesi üzerinde değil, aynı zamanda ortodontik diş hareketi sırasında meydana gelen radiküler stres artışı üzerinde de etkili olabilir (163).

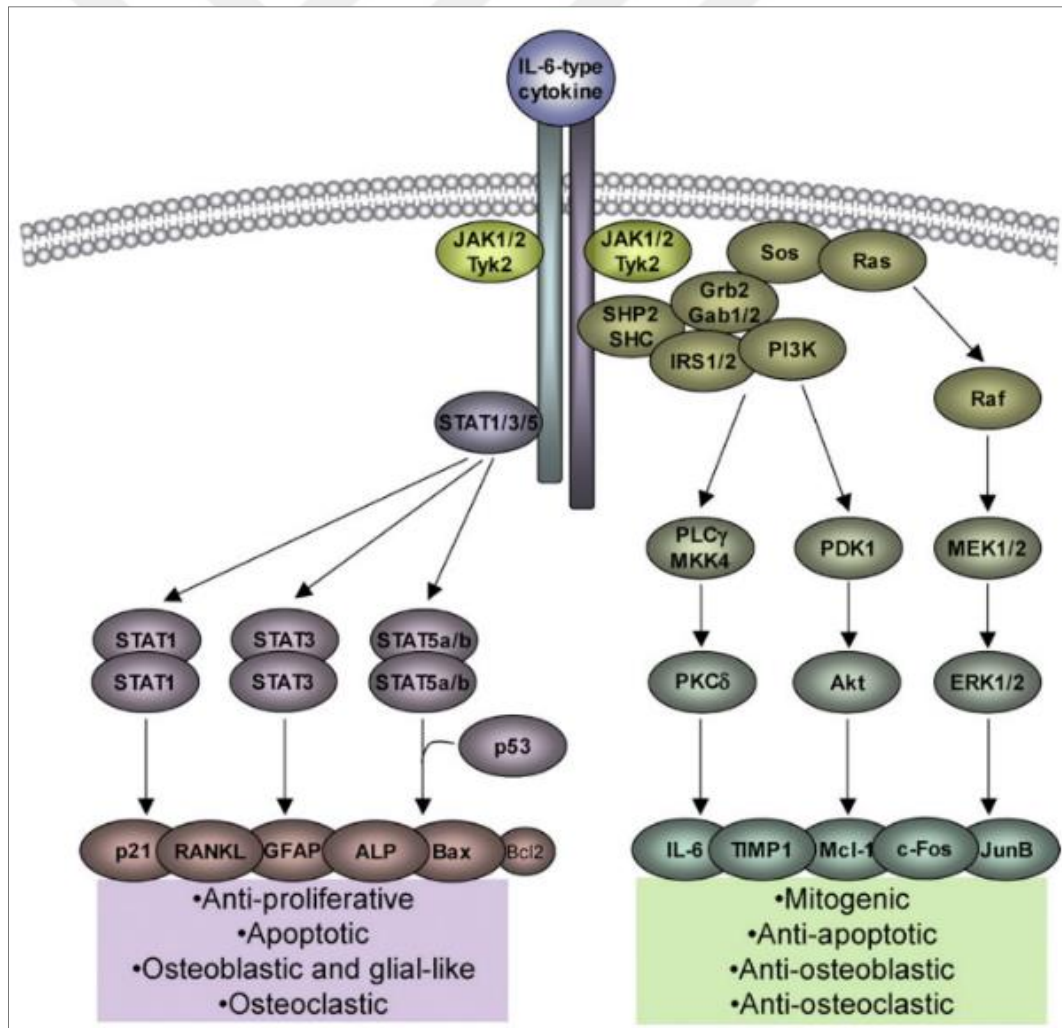
Ciurla ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınladıkları bir çalışmada IL-1RN ve P2RX7 genlerindeki polimorfizmleri ortodontik tedavi sonrası apikal kök rezorpsiyonu görülen 101 bireyde panoramik ve lateral sefalometrik filmler kullanarak değerlendirmişlerdir. Çalışma sonunda P2RX7 genindeki rs208294 olarak belirtilen tekli nükleotid polimorfizminin ve IL-1RN genindeki rs419598 olarak belirtilen tekli nükleotid polimorfizminin EAKR görülen bireylerde genetik bir yakınlığa neden olduğu rapor edilmiştir (43).



Şekil 17. İnsan kromozomu 2q13 (hChr 2q13) üzerinde konumlanmış IL1 küme geni SNP'lerinin temsili diyagramı. İnsan kromozomu 2q'nun 430 kb'lık bir bölgesi içinde, IL1 kümesinden (IL-1A, IL-1 β ve IL-1RN) üç geni, sırasıyla IL-1 β , IL-1A(IL1'in işlevlerini yerine getiren iki farklı protein) ve IL1 reseptör antagonistini (IL-1RN) kodlar

Şekilde sadece Iglesias-Linares ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada araştırdıkları tekli nükleotid polimorfizmleri gösterilmiştir (163). Horizontal çubuklar, gende üç proteini kodlayan kısmı gösterir. Oklar DNA dizisinin messenger RNA'ya transkripsiyonunun yönünü göstermektedir.

IL-6 (İnterlökin 6): Sitogenetik konumu 7p13.3 olan IL-6, bağışıklık düzenleyici bir sitokindir. Multifonksiyonel bir sitokin olan IL-6 ve reseptörleri esas olarak 2 sinyal yolunu aktive eder. Bu yollar; JAK kinaz, sinyal iletim ve transkripsiyonel aktivasyon (JAK / STAT) yolu ve mitojen aktive edici protein kinaz (MAPK) yoludur. STAT yolu antiproliferasyon, apoptoz ve osteoliz sinyallerine aracılık ederken, MAPK yolu mitojenik, antiapoptotik, antiosteojenik veya antiosteogenetik sinyallere aracılık eder; bu 2 yol birbirinin etkisini inhibe eder (164).



Şekil 18. IL- 6 sinyal iletim yolları (164)

Çalışmalar, ortodontik tedavi gören hastalarda diş eti oluşu sıvısındaki IL-6 seviyesinin arttığını bulmuştur (165). Han ve arkadaşlarının Wistar sıçanları üzerinde yapmış oldukları bir diğer çalışmada ise bir kök rezorpsiyonu modeli oluşturmuş ve IL-6 mRNA'sının esas olarak fibroblastlar, osteoblastlar, kemik hücreleri ve sementoblastlarda eksprese edildiğini; buna ek olarak IL-6 mRNA'nın rezorbe olan kök dokusunda anlamlı olarak arttığını ve normal dokudan daha yüksek miktarda bulunduğu tespit edilmiştir. Tüm bu çalışmalar IL-6'nın ortodontik tedavi sırasında alveolar kemik absorpsiyonu ile kök rezorpsiyonunda önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, IL-6'nın aracılık ettiği 2 sinyal yolunun bu süreçte nasıl çalıştığı ise hala belirsizdir (166).

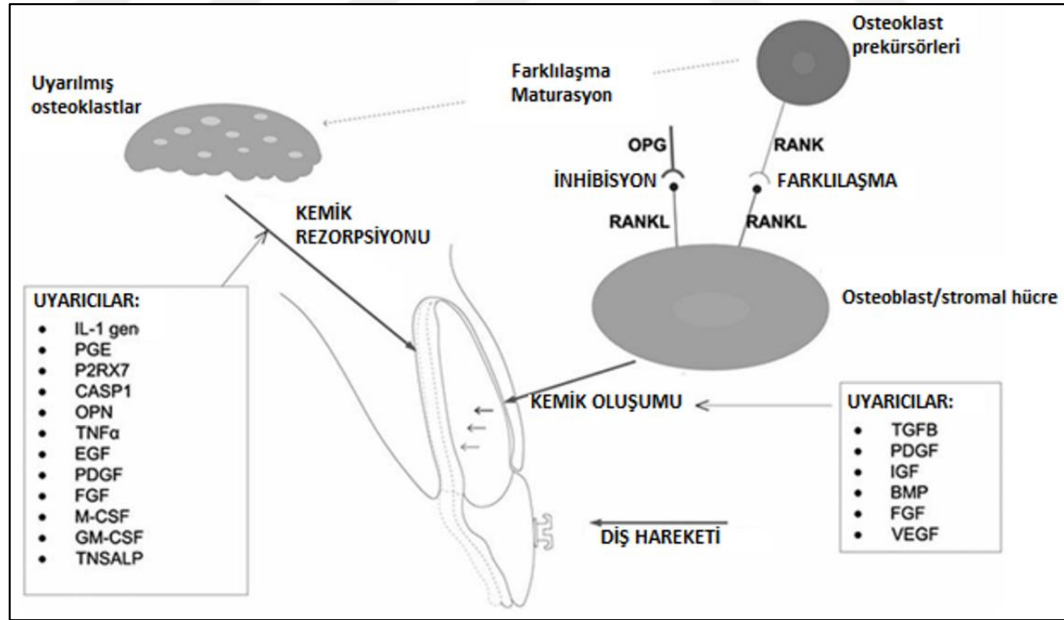
Guo ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise ortodontik tedavi ile ilişkili cinsiyet, kök hareketi, IL-1RN tek nükleotid polimorfizmi (SNP) rs419598, IL-6 SNP rs1800796 ile EAKR arasındaki ilişkiyi araştırılmıştır. Yapılan çalışmada 174 ortodontik tedavi gören hastada konik ışınli bilgisayarlı tomografi kullanılarak maksiller sol santral kesici dişlerin tedavi başı ve tedavi sonu olarak toplam hacim ve rezorpsiyon hacimleri ölçülmüştür. DNA örnekleri bukkal bölgeden sürüntü yöntemiyle alınan hücrelerden izole edilmiştir. TaqMan polimeraz zincir reaksiyonu ile genotipleme yapılmıştır. Çalışma sonunda IL-6 SNP rs1800796 GC eksternal apikal kök rezorpsiyonu ile ilişkili bulunmuştur ve rezorpsiyon bakımından SNP rs1800796 GC ile CC arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark gösterilmiştir. IL-1RN SNP rs419598 ve cinsiyet hakkında daha fazla çalışmanın yapılmasına ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (189).

RANK (TNFRSF11A): Sitogenetik konumu 18q21.33 olan RANK (Tümör Nekroz Faktörü Alıcı Süper Ailesi üyesi ;11A) kemiğin yeniden şekillenmesi, osteoklastlar tarafından yapılan kemik rezorpsiyonunu ve osteoblastlar tarafından yapılan kemik yapımında görevli bir moleküldür. Osteoklast farklılaşma faktörü (ODF veya RANKL), osteoklastogenez için önemli bir sinyale aracılık eder. RANKL, osteoklastogenezini inhibe eden TNFR ailesinin salgılanan bir üyesi olan osteoprotegerin (OPG) için bir ligandır (168).

Osteoklastogenezde önemli bir role sahip olan bir sinyalleme sistemi, nükleer faktör-kB'nin (RANK / TNFRSF11A) reseptör ligandını yani RANKL (OPGL /

TNFSF11) ve osteoprotegerini (OPG / TNFRSF11B) içerir. RANKL, osteoblastlarda eksprese edilen, osteoklast farklılaşmasını ve aktivasyonunu indükleyen membran bağlı bir sitokindir; bu, osteoklast tarafından eksprese edilen reseptör RANK'ın aracılık ettiği bir roldür. Hem RANK hem de RANKL aynı zamanda odontoblastlarda, pulpa ve periodontal ligamentten elde edilen fibroblastlarda ve odontoklastlarda tanımlanmıştır (4). RANK-RANKL etkileşimi, osteoklastogenez ve kemiğin remodellinginin inhibisyonuna neden olan RANK-RANKL etkileşimini azaltan, RANKL için çözünür bir tuzak reseptörü olan OPG tarafından negatif olarak düzenlenir (151).

RANK osteoklast öncü hücrelerinin yüzeyinde bulunan 616 aminoasitten oluşan bir peptiddir. Tyrovola ve arkadaşlarının ratlarla yapmış oldukları bir çalışmada, ortodontik tedavi sonrası görülen kök rezorpsiyonlarında diş eti oluğu sıvısı ve kanda RANKL ve OPG seviyeleri ölçülmüştür. Çalışma sonunda RANK, RANKL ve OPG'nin ortodontik diş hareketi sırasında alveolar kemik remodelingini ve kök rezorpsiyonu prosesini düzenlediği öne sürülmüştür (34).



Şekil 19. Ortodontik diş hareketi sırasında RANK / RANKL / OPG biyomoleküler kompleksinin etkileşimi (13)

RANK, TNF reseptör süper ailesinin bir üyesidir. RANK ligantı ile birlikte osteoklastogenezise yol açan sinyalleşmede önemli rol oynar. Al-Qawasmi ve

arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada RANK, TNSALP ve TNF α genlerindeki polimorfizmlerin ortodontik tedaviyle görülen kök rezorpsiyonları arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışma sonunda EAKR ile genetik varyant D18S64 arasında bağlantı olduğuna dair güçlü kanıtlar bulunmuştur ve sonuçlar bu (RANK genine yakın olan) lokusun EAKR'ye yatkınlığa katkıda bulunabileceği rapor edilmiştir (3).

Pereira ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise düz tel tekniği ile tedavi edilmiş 195 hastada tedavi öncesi ve sonrası alınan panoramik röntgenler üzerinde kök rezorpsiyonu belirlenmiş ve genetik yatkınlık bukkal bölgeden alınan sürüntülerle analiz edilmiştir. Çalışmada P2RX7, IL-1 β , OPG ve RANK'ı kodlayan genlerin polimorfizmlerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışma sonunda kök rezorpsiyonu görülen hastalarda TNFRSF11A'dan rs1805034'e (RANK'i kodlayan) ve TNFRSF11B'den rs3102735'e (OPG'yi kodlayan) iki SNP arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (151).

P2RX7: Eksternal apikal kök rezorpsiyonuna yatkınlıktan sorumlu tutulan bir diğer gen sitogenetik konumu 12q24.31 olan, ekstraselüler ATP'nin yüksek seviyelerine bağlı nonselektif bir iyon kanalı olan purinerjik reseptör P2X ligand kapılı iyon kanalı 7'yi kodlayan P2RX7'dir. P2RX7, osteoblastlarda ve osteoklastlarda eksprese edilir ve osteoblast işlevini aktive eden ve osteoklast apoptozu indükleyen pro-osteojenik bir etkiye sahiptir (169). Bu gen ayrıca bağışıklık hücreleri tarafından IL-1 β gibi enflamatuvar sitokinlerin salınmasını da uyarır (170).

Viecelli ve arkadaşlarının ratlarla yaptığı bir çalışmada P2RX7 geninin yokluğunun EAKR'yi artırdığı sonucuna varılmıştır (171).

Buell ve arkadaşları P2RX7 geninin 13 ekzon bölgesi içerdiğini belirtmişlerdir (172). Pereira ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise ortodontik tedaviye bağlı oluşan EAKR'de P2RX7, IL-1 β , RANK ve OPG'yi kodlayan genlerin polimorfizmleri incelenmiştir. Çalışma sonunda P2RX7 genini EAKR'ye olası bir yatkınlık faktörü olabileceği bildirilmiştir (151).

Ciurla ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise ortodontik tedavi sonrası görülen eksternal apikal kök rezorpsiyonunda IL-1RN ve P2RX7 genlerindeki

polimorfizimler çalışmaya dahil edilen 101 bireyde araştırılmıştır. Çalışma sonunda P2RX7 ve IL-1RN genlerindeki tekli nükleotid polimorfizmlerinin bireyleri EAKR'ye yatkın hale getirebileceği vurgulanmıştır. Aynı araştırmacılar ayrıca kök rezorpsiyonu nedeninin sadece çevresel faktörler olmadığını, daha fazla genetik çalışmaya ihtiyaç olabileceğini de belirtmektedirler (43).

Yapılan bir diğer çalışmada ise Linhartova ve arkadaşları ortodontik tedavi sonrasında eksternal apikal kök rezorpsiyonu görülen Çek kökenli çocuklarda IL-17, Osteopontin, P2RX7, TNFRSF11B genlerindeki tekli nükleotid polimorfizimleri 99 ortodontik tedavi gören hastada (69 kontrol ve 30 rezorpsiyon grubu) araştırılmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası alınan panoramik ve lateral sefalometrik radyografiler kök rezorpsiyonunun tespiti için kullanılmıştır. Çalışma sonunda P2RX7 gen polimorfizminde kök rezorpsiyonu görülen bireyler arasında bu genin tekli nükleotid polimorfizminin kök rezorpsiyonuna bireysel yatkınlığa katkı sağlayabileceği belirtilmiştir (173).

Sharab ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise kök rezorpsiyonu görülen bireylerde P2RX7, Caspase-1, IL-1 β , IL-1A, IL-1RA genlerindeki tekli nükleotid polimorfizimleri araştırılmıştır. Çalışma sonunda uzun tedavi süresinin ve P2RX7 genindeki rs208294 tekli nükleotid polimorfizminin EAKR'ye yatkınlığa sebep olabileceği rapor edilmiştir (174).

IRAK 1(IL 1 Alıcı İle İlişkili Kinaz 1): Sitogenetik konumu Xq28 olan IRAK 1 geni 14 ekzondan oluşur ve X kromozomu üzerinde bulunur (175).

Literatür taraması yapıldığında IRAK 1 geni ile ortodontik tedavi sonrası görülen eksternal apikal kök rezorpsiyonu arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmıştır. Pereira ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınladığı çalışmaya 195 ortodontik tedavi görmüş birey dahil edilmiştir. Bukkal bölgeden alınan sürüntülerle DNA izole edilmiş ve IL-1 β geninde rs315952, IL-1RN geninde rs315952 ve X'e bağlı IRAK1 geninde rs1059703 olarak belirlenen tekli nükleotid polimorfizimleri araştırılmıştır (175).

Çalışmanın amacı, EAKR oluşturma riskini öngören çok faktörlü integratif bir model elde etmek için genetik, klinik ve tedaviyle ilgili duyarlılık faktörlerinin (IL1 yolağının anahtar genlerinin üç fonksiyonel Tek Nükleotid Polimorfizmi arasından) katkısını analiz etmektir (175).

Çalışma sonucunda IRAK 1 geninin C varyantı için hemizigotluk/hemizigotluk, eksternal apikal kök rezorpsiyonu için koruyucu bir faktör olduğunu kanıtlayarak önemli ölçüde negatif bir katkı gösterdiği rapor edilmiştir. IRAK1 sadece kadınlarda heterozigotların varlığını belirleyen Xq28 kromozomunda bulunur. IRAK1 lokusunun X inaktivasyonundan etkilenmesi gibi homozigot CC'ler, alel C için erkek hemizigotlar ile benzer bir serin izoformu ekspresyonuna sahiptir. Hatalı X kromozomu inaktivasyonu nedeniyle, bazı heterozigotların da korunacağı tahmin edilebilir. Çalışmada incelenen ve erkeklerde EAKR riskinin artması, erkeklerin %84,7'si T aleli için hemizigot olan daha yüksek risk genotipine sahip olduğu için kısmen IRAK1 polimorfizmi ile açıklanabilir (175).

Ortodontik tedavide komplikasyonları azaltmak hekimlerin birincil amaçlarından biridir. En sık görülen komplikasyon olan kök rezorpsiyonunun nedenleri oldukça karmaşık ve öngörülebilirliği tartışmalıdır. Literatür araştırılması yapıldığında rezorpsiyon nedenlerinin genetik, sistemik faktörler, yaş, cinsiyet, diş hareketi tipi, maloklüzyonun tipi, ortodontik kuvvetin şiddeti gibi nedenleri olduğu görülmüştür.

Literatür taraması yapıldığında kök rezorpsiyonuna genetiğin etkisinin incelendiği çok fazla kapsamlı çalışmanın yapılmadığı görülmüştür. Bu bilgiler doğrultusunda ortodontik tedavi ile kök rezorpsiyonu görülen bireylerde, literatürde EAKR ile ilişkilendirilen IL-1A, IL-1 β , IL-1RN, IL-6, RANK(TNFRSF11A), P2RX7 ve IRAK1 genlerinin polimorfizmlerinin etkilerinin incelenmesi ve kök rezorpsiyonuna yatkınlığın araştırılması bu çalışmanın amacını oluşturmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Çalışmamıza Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'na ortodontik tedavi amacıyla başvuran ve ortodontik tedavisi tamamlanmış olan, şiddetli kök rezorpsiyonu bulgusu olan 32 birey çalışma grubu olarak belirlenmiştir. Çalışma grubuna dahil edilen bireylerde en az bir kesici dişinde rölatif kuron kök oranı miktarı $rRCR < 0.90$ olan (Levander&Malmgren skorlamasına göre skor 3 veya 4 olan) olması koşulu aranmıştır. Kontrol grubumuza dahil edilen 30 bireyde ise ölçüm yapılan dişlerde rölatif kuron kök oranı $0.90 \leq rRCR < 1.00$ olan (Levander&Malmgren skorlamasına göre skor 0,1 veya 2 olan) kök rezorpsiyonu olmayan ya da hafif kök rezorpsiyonu olması koşulu aranmıştır. Ayrıca kliniğimize ortodontik tedavi amacıyla başvuran ancak ortodontik tedavisi henüz başlamayan 23 birey de araştırılan gen polimorfizmlerinin toplumdaki sıklığını araştırmak amacıyla çalışmamıza dahil edilmiştir. Araştırmamızın grupları oluşturulurken 1500 birey çalışma için taranmış, 207 birey aşağıda belirtilen kriterlere uygun bulunmuş olup, 85 birey çalışmamıza dahil olmayı kabul etmiştir. Çalışma, kontrol ve araştırma gruplarının seçim kriterleri aşağıda belirtildiği şekildedir:

3 alt gruptan oluşan çalışma grubunun genel özellikler;

- 0.18 slot braketlerle düz tel tekniği ile tedavi olan ve tedavisi tamamlanan
- Hızlı maksiller genişletme aygıtı uygulanan (günde 2 tur vida çevirmesi yapılan 0,5 mm)
- Herhangi bir sistemik hastalığı olmayan
- Tedavi öncesi ve tedavi sonrası yüksek kalitede panoramik radyografisi bulunan
- Hastaların tüm tedavileri boyunca yapılan işlemlerin yazılı olduğu klinik takip formları bulunan
- Maksiller ve mandibular kesici dişlerin tedavi başında kök gelişimini tamamlamış olması ve tedavi başında sonunda insizal kenarda çürük, aşınma ve kırık bulunmayan

- Anormal kök morfolojisi bulunmayan
- Ortalama tedavi süresinin 18 ± 6 ay olan
- Genetik kraniyofacial malformasyonu olmayan
- Doğuştan eksik, süpernumere ve gömülü dişin bulunmayan
- Maksiller ve mandibular kesici dişlerinde eksternal apikal kök rezorpsiyonu miktarı rCR<0.90 olan (Levander&Malmgren skorlamasına göre skor 3 veya 4 olan)
- İyi bir oral hijyene sahip olan
- Sigara kullanmayan
- Düzenli ilaç kullanmayan bireylerden oluşturulmuştur.

Kontrol grubu ise;

- 0.18 slot braketlerle düz tel tekniği ile tedavi olan ve tedavisi tamamlanan
- Hızlı maksiller genişletme aygıtı uygulanan (günde 2 tur vida çevirmesi yapılan 0,5 mm)
- Herhangi bir sistemik hastalığı olmayan
- Ortalama tedavi süresinin 18 ± 6 ay olan
- Tedavi öncesi ve tedavi sonrası yüksek kalitede panoramik radyografisi bulunan
- Hastaların tüm tedavileri boyunca yapılan işlemlerin yazılı olduğu klinik takip formları bulunan
- Maksiller ve mandibular kesici dişlerin tedavi başında kök gelişimini tamamlamış olması ve tedavi başında sonunda insizal kenarda çürük, aşınma ve kırık bulunmayan
- Anormal kök morfolojisi olmayan
- Genetik kraniyofacial malformasyonu olmayan
- Doğuştan eksik, süpernumere ve gömülü dişin bulunmayan
- Maksiller ve mandibular kesici dişlerinde eksternal apikal kök rezorpsiyonu miktarı rCR $0.90 \leq rCR < 1.00$ olan (Levander&Malmgren skorlamasına göre skor 0,1 veya 2 olan)
- İyi bir oral hijyene sahip olan
- Sigara kullanmayan

- Düzenli ilaç kullanmayan bireylerden oluşturulmuştur.

Ayrıca çalışmamıza dahil edilen ve ortodontik tedavi uygulanmayan araştırma grubuna dahil edilen bireylerde ise;

- İyi bir oral hijyene sahip olan
- Sigara kullanmayan
- Düzenli ilaç kullanmayan
- Herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan
- Yüksek kalitede panoramik radyograflerinin bulunması
- Kök rezorpsiyonu bulunmaması

kriter olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya başlamadan önce Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Etik Kurulu'ndan, çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna dair 29.04.2020 tarihli ve 2020-12 protokol numaralı etik kurul kararı ile başlanmıştır (Ek1).

Çalışmaya başlarken tüm çalışma, kontrol ve araştırma grubuna dahil edilen bireylere, bilimsel bir araştırmaya dahil edildikleri hakkında sözlü bilgilendirme yapılmış ve çalışmaya gönüllü olarak katıldıklarına dair kendilerinden veya velilerinden gönüllü onam formu alınmış, istedikleri zaman çalışmadan ayrılacakları konusunda bilgi verilmiştir (Ek2, Ek 3).

Bu araştırma konusunun alt gruplarını ise,

- Ortodontik tedavi amacıyla premolar diş çekimi yapılan ve klinik takip formlarıyla kontrolleri sağlanan ve benzer yöntemlerle distalizasyon ve retraksiyon protokolleri uygulanıp, tedavisi tamamlanan ve EAKR miktarı $rRCR < 0.90$ olan (Levander&Malmgren skorlamasına göre skor 3 veya 4 olan) 11 birey çalışma grubunun alt grubu olan çekim grubuna, ortodontik tedavi amacıyla premolar diş çekimi yapılan ve benzer yöntemlerle distalizasyon ve retraksiyon protokolü uygulanan ve tedavisi tamamlanan EAKR miktarı $0.90 \leq rRCR < 1.00$ olan (Levander&Malmgren skorlamasına göre skor 0,1 veya 2 olan) 10 hasta ise kontrol grubunun alt grubu olan çekim grubuna;

- Hızlı üst çene genişletmesi uygulanan ve günde 2 tur vida aktivasyonu yapılan (0,5 mm),6 ay pekiştirme protokolü uygulanan, EAKR miktarı $rRCR < 0.90$ olan (Levander&Malmgren skorlamasına göre skor 3 veya 4 olan) 10 hasta çalışma grubunun alt grubu olan hızlı maksiller genişletme grubuna, hızlı üst çene genişletmesi uygulanan ve günde 2 tur (0,5mm) vida aktivasyonu yapılan,6 ay pekiştirme uygulanan, EAKR miktarı $0.90 \leq rRCR < 1.00$ olan (Levander&Malmgren skorlamasına göre skor 0,1 veya 2 olan) 10 birey kontrol grubunun alt grubu olan hızlı maksiller genişletme grubuna ;
- Yüksek elastikiyet modülü bulunan tellerle seviyeleme işlemlerinden sonra 16/22 paslanmaz çelik tellerde 4½ oz (4.8 mm) Class 2 intermaksiller elastik uygulanan ve EAKR miktarı $rRCR < 0.90$ olan (Levander&Malmgren skorlamasına göre skor 3 veya 4 olan) 11 hasta çalışma grubunun alt grubu olan elastik grubuna ve yüksek elastikiyet modülü olan tellerde seviyeleme işleminden sonra 16/22 paslanmaz çelik tellerde 4½ oz (4.8 mm) Class 2 intermaksiller elastik uygulanan ve EAKR miktarı $0.90 \leq rRCR < 1.00$ olan (Levander&Malmgren skorlamasına göre skor 0,1 veya 2 olan) 10 hasta kontrol grubunun alt grubu olan elastik grubunu oluşturmuştur.

Ayrıca kliniğimize ortodontik tedavi amacıyla başvuran ancak ortodontik tedavisi henüz başlamayan ve dahil edilme kriterleri bir önceki bölümde açıklanan 23 birey araştırma grubu olarak, araştırılan gen polimorfizmlerinin toplumdaki sıklığını araştırmak amacıyla çalışmamıza dahil edilmiştir. Çalışma grubunda 32 birey, kontrol grubunda 30 birey ve araştırma grubunda 23 birey olmak üzere çalışmamıza 85 birey dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen bireylerin çalışma, kontrol ve araştırma gruplarına göre dağılımları ile çalışma ve kontrol gruplarında elastik, çekim ve hızlı maksiller genişletme grupları olarak oluşturulan alt grupların dağılımları Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Çalışmamıza dahil edilen bireylerin gruplara göre dağılımları

GRUPLAR															
ALT GRUPLAR	Elastik Çalışma		Elastik Kontrol		Çekim Çalışma		Çekim Kontrol		RME Çalışma		RME Kontrol		Araştırma		
	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
		11	12,94	10	11,76	11	12,94	10	11,76	10	11,76	10	11,76	23	27,05
Toplam	%	21		24,7		21		24,7		20		23,5		23	27,07
Genel	%	85								100					
Toplam															

n: Birey Sayısı

3.2. Yöntem

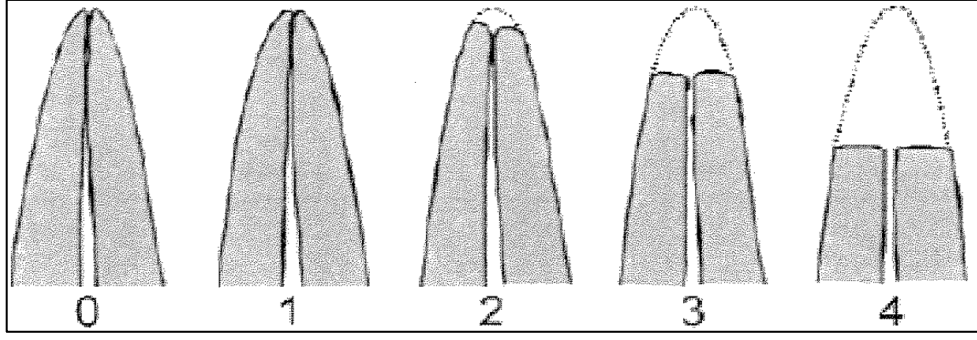
3.2.1. Eksternal Apikal Kök Rezorpsiyonunun Radyolojik Olarak Değerlendirilmesi

Çalışmamıza dahil edilen ortodontik tedavi uygulanan bireylerde görülen eksternal apikal kök rezorpsiyonu Ciurla ve arkadaşlarının (43) yaptıkları çalışmada olduğu gibi 2 ayrı yöntemle değerlendirilmiştir. Çalışma grubuna dahil edilen 32 bireyde en az 1 maksiller veya mandibular kesici dişte EAKR miktarı $rRCR < 0.90$ olan ve Levander&Malmgren (40) skorlamasına göre skor 3 veya 4 olması, kontrol grubuna dahil edilen 30 hastada ise maksiller ve mandibular kesici dişlerde EAKR miktarı $0.90 \leq rRCR < 1.00$ olan ve Levander&Malmgren (40) skorlamasına göre skor 0,1 veya 2 olması kriter olarak belirlenmiştir.

Eksternal apikal kök rezorpsiyonunu belirlemek amacıyla çalışma grubunda ortodontik tedavi öncesi ve sonrası alınan yüksek çözünürlükteki panoramik radyografiler kullanılmıştır. Her iki radyografinin de Planmeca Pomax (2012, 60-80 kVp, 8-10 mA, 12.8 s, Helsinki, Finland, 10 sn.) elde edilmiş olması ve benzer kalitede görüntülere sahip olmasına dikkat edilmiştir.

Çalışma ve kontrol grubundaki bireylerde görülen eksternal apikal kök rezorpsiyonunu değerlendirmek amacıyla hem rölatif kyon kök oranı miktarı, hem de Levander&Malmgren'in (40) ordinal skala yöntemi olmak üzere 2 yöntem kullanılmıştır.

Levanger ve Malmgren 'in (40) kullandıkları ordinal skala yöntemi ile başlangıç ve bitim panoramik radyografilerinde kök rezorpsiyonu görülen maksiller ve mandibular toplam 8 kesici diş aynı araştırmacı tarafından incelenmiştir. EAKR'nin değerlendirilmesinde 5 değerli bir skala kullanılmıştır.



Şekil 20. Levander ve Malmgren isimli araştırmacıların kullandıkları ordinal skala yöntemi (40)

Skor 0: Kök rezorpsiyonu yok

Skor 1: Hafif rezorpsiyon-Normal kök uzunluğunda düzensiz kontur varlığı

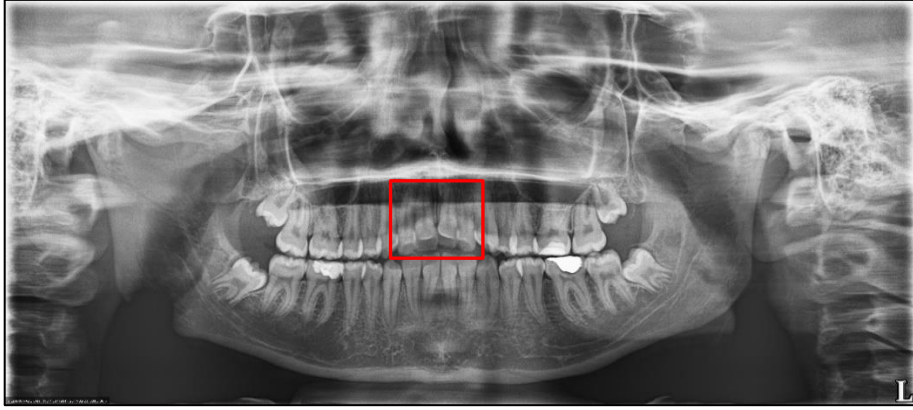
Skor 2: Orta şiddette rezorpsiyon- 2 mm'den az kök kaybı

Skor 3: Şiddetli rezorpsiyon- Apikal 1/3 'lük kısımda kayıp

Skor 4: Çok şiddetli rezorpsiyon- Apikal 1/3 'den fazla kök kaybı

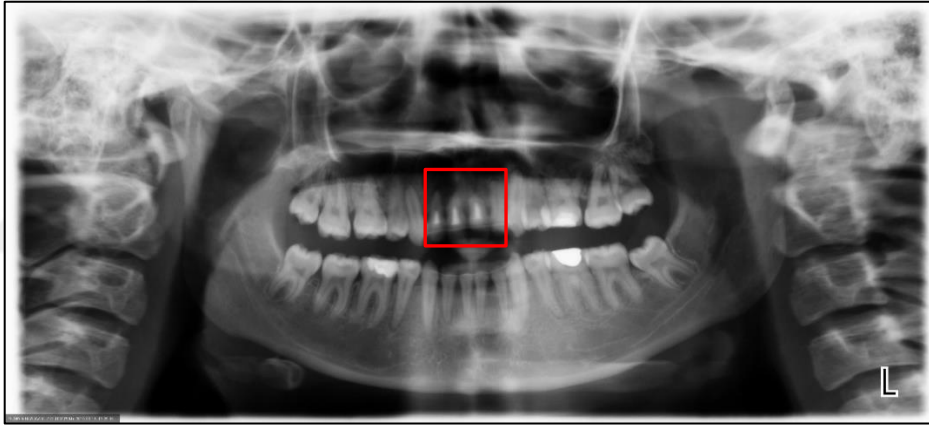
Levander ve Malmgren'in (40) skorlamasına göre kontrol grubumuzu skor 0,1 veya 2 oluştururken, çalışma grubumuzu skor 3 veya 4 olan hastalar oluşturmuştur. Araştırmamıza dahil edilen tüm bireylerin skorlamaları aynı araştırmacı tarafından yapılmış ve excel dosyasına kaydedilmiştir (Resim 1), ölçümlerin güvenilirliği için 3 haftalık aralıklarla hem çalışma hem de kontrol grubundan 20'şer hastanın ölçümleri tekrarlanmıştır.

Resim 1. Levander&Malmgren (40) skorlaması ile yapılan ölçümler excel dosyası halinde kaydedilmesi



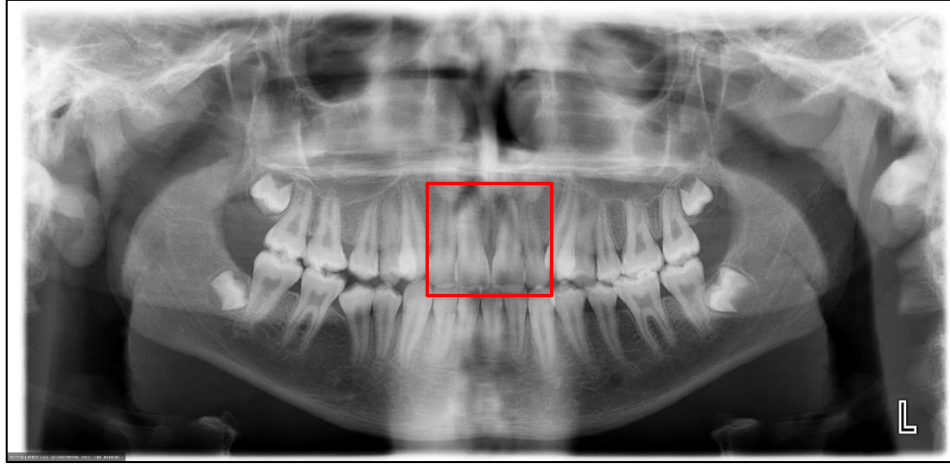
Resim 2. Ortodontik tedavi amacıyla premolar diş çekimi yapılan, çalışma grubumuza dahil edilen hastanın tedavi öncesi panoramik radyografi görüntüsü, Levander&Malmgren (40) skorlamasına göre

Skor 0: Kök rezorpsiyonu yok



Resim 3. Aynı hastanın tedavi sonrası panoramik görüntüsü, Levander&Malmgren (40) skorlamasına göre

Skor 4: Çok şiddetli rezorpsiyon, apikal 1/3 'den fazla kök kaybı



Resim 4. İntermaksiller elastik kullanarak ortodontik tedavisi tamamlanan, kontrol grubuna dahil edilen hastanın tedavi öncesi panoramik radyografi görüntüsü, Levander&Malmgren (40) skorlamasına göre

Skor 0: Kök rezorpsiyonu yok



Resim 5. Aynı hastanın tedavi sonrası panoramik radyografi görüntüsü, Levander&Malmgren (40) skorlamasına göre

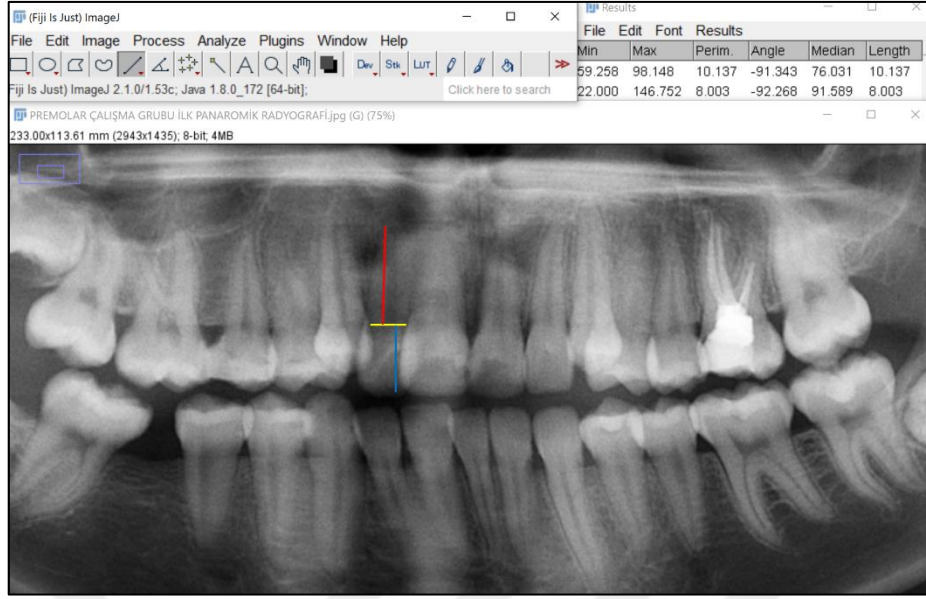
Skor 1: Hafif rezorpsiyon-Normal kök uzunluğunda düzensiz kontur varlığı



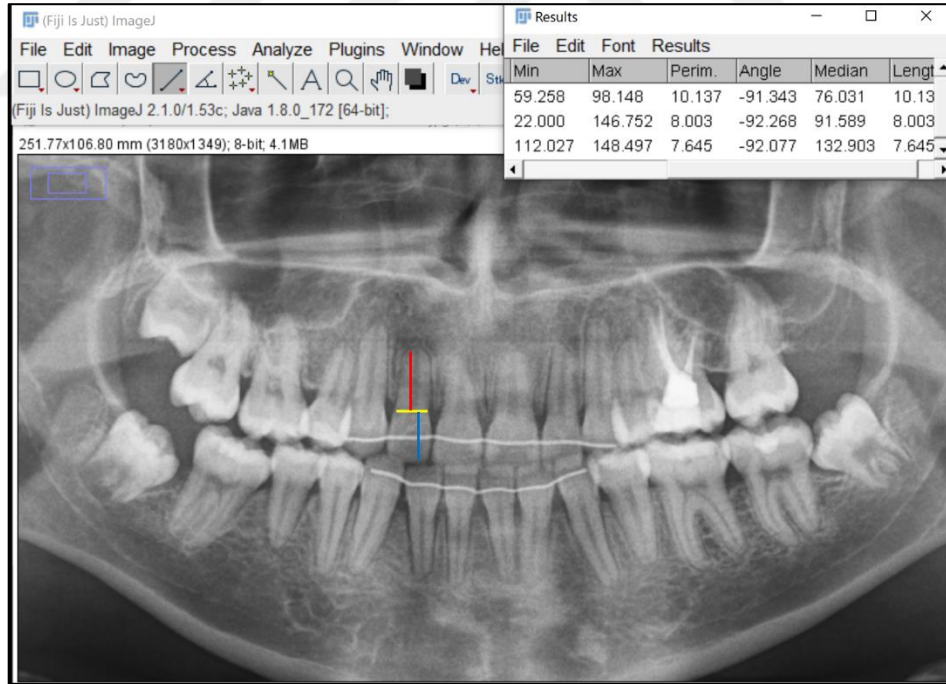
Resim 6. Araştırma grubuna dahil edilen, ortodontik tedavi uygulanmamış, kök rezorpsiyonu bulunmayan hastanın panoramik radyografi görüntüsü; Levander&Malmgren (40) skorlamasına göre

Skor 0: Kök rezorpsiyonu yok

Çalışmamızda EAKR'yi belirlemek için kullandığımız bir diğer yöntem olan rölatif kuron-kök oranı değişimleri için ise, tedavi öncesi ve tedavi sonrası alınan ve kalibre edilen panoramik radyograflarla digital ortamda 8 maksiller ve mandibular kesici dişte gerçekleştirdiğimiz ölçümler (Fiji is just) Image J programı (US National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA) kullanılarak yapılmış, excel dosyası halinde kaydedilmiştir (Resim 7,8,9). Çalışmamızda Ciurla ve arkadaşlarının (43) 2021 yılında yayınladıkları çalışmadan referans alınarak Linge ve Linge (6) metodunun bir modifikasyonu olan rölatif kuron-kök oranı değişiklikleri ile milimetrik ölçümler yerine tedavi başı ve tedavi sonunda kuron boyunun değişmediği göz önünde bulundurularak oranlama yöntemiyle ölçümlerimiz yapılmıştır (Şekil 21).



Resim 8. Premolar diş çekimi uygulanarak ortodontik tedavisi tamamlanan, çalışma grubuna dahil edilen hastanın Imaje J programında tedavi öncesi panoramik radyografi görüntüsü, kırmızı çizgi tedavi öncesi kök boyu, mavi çizgi kuron boyu ve sarı çizgi mine sement sınırını göstermektedir. Hastada ortodontik tedavi öncesi kök rezorpsiyonu bulunmamaktadır.



Resim 9. Aynı hastanın tedavi sonrası panoramik radyografi görüntüsünde Imaje J programı kullanılarak yapılan ölçümü. Kırmızı çizgi tedavi sonu kök boyu, mavi çizgi kuron boyu ve sarı çizgi mine sement sınırını göstermektedir $rRCR < 0.90$

Sonuç olarak Katona 'nın (176) 2006 yılında yapmış olduğu çalışmada Linge ve Linge (6) metodunda gösterilen eksiklikler nedeniyle çalışmamızda hem bu yöntem hem de Malmgren ve Levander'in (40) skarlama yöntemi kullanılarak çalışmamıza dahil edilen bireylerdeki eksternal apikal kök rezorpsiyonu değerlendirilmiş, çalışma ve kontrol grupları oluşturulmuştur.

3.3. Genetik Değerlendirme Protokolü

Araştırmamıza dahil edilen bireylerin kan alım işlemleri Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik polikliniği hemşireleri tarafından Etilen Diamin Tetraasetik Asit (EDTA)'li tüpler kullanılarak yapılmıştır. Genetik materyal, analiz işlemlerine kadar buzdolabında saklanmış ve genetik analizler Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilimdalı tarafından yapılmıştır.



Resim 10. Çalışmaya katılan bireylerden kan örneği almak için kullanılan EDTA'lı tüpler

DNA izolasyonları, çalışma, kontrol, araştırma grubundan oluşan 85 bireyden alınan 200 µl periferik kan örneklerinden QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen Inc.) (Resim 11) kullanılarak yapılmış ve PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) aşamasına kadar -20 C° saklanmıştır.



Resim 11. QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen Inc.)

IRAK1, IL-1RN, IL-1 β , P2RX7, IL-1A, IL-6, TNFRSF11A genleri için önceden belirlediğimiz tekli nükleotid polimorfizmleri (SNP) Tablo 2 'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Araştırmaya dahil edilen tekli nükleotid polimorfizmi databaseleri(rs)

Gen	Tekli Nükleotid Polimorfizmi Databaseleri (rs)
IL1A	rs1800587
IL1 β	rs1143634
IL1RN	rs419598 rs315952
IL6	rs1800796
IRAK1	rs1059703
P2RX7	rs1718119 rs208294 rs2230912
RANK(TNFRSF11A)	rs1805034

Araştırmamıza dahil edilen gen gruplarına ait daha önce literatürde bildirilmiş olan tekli nükleotid polimorfizmlerinden (SNP) başka Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilimdalı'nın veri tabanında bulunan ilgili genlere ait tüm tekli nükleotid polimorfizmleri de çalışmamıza dahil edilerek, olası yeni mutasyonların varlığı tespit edilmeye çalışılmıştır.

3.3.1. PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)

Polimeraz Zincir Reaksiyonu, hedeflenmiş DNA veya RNA dizisinin, uygun primerler ve ortam sayesinde in vitro koşullarda kopyalanması işlemidir. Polimeraz zincir reaksiyonu, başlangıçtaki hedef DNA miktarı 50 ng veya daha az olan özgün bir DNA dizisinin 3 saat içinde çok sayıda kopyasının üretilmesini (DNA'nın amplifikasyonunu) sağlamaktadır (128).

IRAK1, IL-1RN, IL-1 β , P2RX7, IL-1A, IL-6, RANK(TNFRSF11A) gen bölgeleri QIAGEN Multiplex PCR KIT (Resim 12) kullanılarak BIORAD T100 Thermal Cycler (Resim 13) yardımıyla Tablo 3'te gösterilen termal döngü protokolüne göre amplifiye edilmiştir.



Resim 12. QIAGEN Multiplex PCR KIT



Resim 13. BIORAD T100 Thermal Cycler

Tablo 3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu için termal döngü protokolü

Sıcaklık (°C)	Süre (dk:sn)	Döngü
95	15:00	1
94	00:30	30
60	00:30	30
55	00:30	30
55	00:30	30
90	00:30	30
72	10:00	1
4	∞	1

Polimeraz Zincir Reaksiyonu sonucunda ürün elde edilip edilemediği jel görüntüleme yöntemi kullanılarak kontrol edilmiştir. Bu yöntem için BIORAD elektroforez seti ve UV görüntüleme cihazı kullanılmıştır.

Oluşturulan kopyalar, koşum için hazırlanan liste doğrultusunda havuzlara eşit miktarda eklenmiştir. Oluşturulan havuzlar öncelikle manyetik boncuk ile pürifiye edildikten sonra konsantrasyonu 0,2ng/ul olacak şekilde seyreltilerek kütüphane için hazırlanmıştır. Ölçümler Thermo Fischer Scientific firmasının Qubit 4 Fluorometer cihazı (Resim 14) ile gerçekleştirilmiştir.



Resim 14. Qubit 4 Fluorometer cihazı

3.3.1.1. Kütüphane Oluşturma ve Cihaza Yükleme

Kütüphane Illumina'nın Nextera Library Prep Kit'i kullanılarak hazırlanmıştır. Kütüphanede hazırlanan havuzlar sırasıyla Tagmentasyon, Nötralizasyon ve İndex aşamalarına tabi tutulmuştur. Tagmentasyon aşamasıyla enzimatik olarak parçalanmış örneğe, nötralizasyon aşaması ile enzim aktivitesinin durdurulması sağlanmıştır.

İndekslemeye hazır hale gelen havuzlar i7 ve i5 indeks primerleri ile çift taraflı olarak barkodlanmış, bunun için indeks primerleri ile kısa bir PCR protokolü uygulanmıştır. Manyetik boncuk ile pürifiye edilen havuzlar, normalizasyon işlemi sonrası NaOH ile denatüre edilmiştir.

Denatüre edilen havuzlardan eşit miktarda alınarak tek bir havuz (megapool) oluşturulmuş ve HT1 ile uygun miktarlarda birleştirilerek kartuşa yüklenmiştir. Sekanslama, örnek eklenen kartuşun ve MiSeq cihazına (Illumina) (Resim 15) yüklenerek koşumun başlatılmasıyla sağlanmıştır.



Resim 15. Illumina firmasına ait Miseq cihazı

3.3.1.2.Verilerin Değerlendirilmesi

IRAK1, IL-1RN, IL-1 β , P2RX7, IL-1A, IL-6, RANK(TNFRSF11A) genlerinde ekzon/ekzon intron bileşkelerini kapsayan primerler kullanılarak Yeni Nesil Dizileme (NGS) yöntemiyle dizileme yapılmıştır.

Koşum sonrası cihazdan bam.bai, vcf. ve fastq.verileri elde edilmiştir. Örneklerin her bölgesindeki amplifikasyon kalitesi bam.bai dosyaları kullanılarak Broad Institute tarafından geliştirilen IGV (Integrative Genomic Viewer) programı yardımı ile kontrol edilmiştir. Elde edilen veriler baz dizilemesi, düşük kalite okunanların ve artefaktların filtrelenmesi ve varyantların anotasyonu açısından iki farklı biyoinformatik analiz yöntemi ile değerlendirilmiştir. HGMD®, ClinVar, CentoMD® veri bankalarında rapor edilen tüm hastalığa neden olan varyantların yanı sıra, gnomAD veritabanında %1'in altında minör allel frekansı (MAF) olan tüm varyantlar göz önünde bulundurulmuştur. İlgili değişkenler için yapılan araştırma, kodlayıcı ekzonlara ve +/- 20 intronik bazları çevrelemeye odaklanmıştır.

Analiz, vcf. formatındaki verilerin Geneticist Assistant (Softgenetics) programında değerlendirilmesi sonrası bu verilerin, fastq verileriyle NextGENe

(Version 2.4.2.3/Softgenetics LLC-USA) analiz programında konfirmasyonunun ardından tamamlanmıştır.

Görülen değişimler Varsome The Human Genomics Community (Varsome) kılavuzuna göre sınıflandırılmıştır.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada, sürekli değişkenlerin normallik dağılım varsayımına uygunluğu Kolmogorov-Smirnow testi, homojenliği ise Levene testi ile araştırılmıştır.

Bağımsız gruplardaki parametrelere ait ortalamalar arası farkların karşılaştırılmasında parametrik analiz testlerinden ANOVA (Analysis of Variance), Tek Yönlü Varyans Analizi (One way ANOVA) testlerinden , çoklu karşılaştırmalarda (multiple comparasions) ise Bonferroni testleri , frekans ve yüzde değerlerinin karşılaştırılmasında ki-kare test analizleri kullanılmıştır.

İstatistik analiz testlerinde % 95’lik güven aralığı uygulanmış olup; tanımlayıcı istatistikler ve analizler R version 3.2.3 (2015-12-10), Copyright (C) 2015 The R Foundation for Statistical Computing free software bilgisayar paket programı kullanılarak yapılmıştır. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı, $p > 0,05$ için istatistiksel olarak anlamlı olmayan sonuçlar, $p \leq 0,01$ istatistiksel olarak çok anlamlı ve $p \leq 0,001$ istatistiksel olarak ileri anlamlılık düzeyini belirtmektedir.

4. BULGULAR

4.1. Birey Sayısı ve Dağılımına Ait Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 85 bireyin 56'sı kız, 29'u erkek bireylerden oluşmaktadır. Çalışma grubuna dahil edilen bireylerin yaş ortalaması 18,95 iken, kontrol grubuna dahil edilen bireylerin yaş ortalaması 19,17'dir. Araştırma grubumuzu oluşturan bireylerin yaş ortalaması ise; 28,38'dir. Çalışma ve kontrol gruplarının alt grupları ile araştırma grubunun cinsiyet dağılımları Tablo 4 'te, aynı grupların yaş ortalamaları ve standart sapma bulguları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Çalışmaya dahil edilen bireylerin gruplara göre cinsiyet dağılımları

Gruplar															
		Elastik Çalışma		Elastik Kontrol		Çekim Çalışma		Çekim Kontrol		RME Çalışma		RME Kontrol		Araştırma	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Cinsiyet	Kız	7	63,6	4	40	6	54,5	7	70	6	60	8	80	18	78,3
	Erkek	4	36,4	6	60	5	45,5	3	30	4	40	2	20	5	21,7
	Total	11	100	10	100	11	100	10	100	10	100	10	100	23	100

n: Birey sayısı

Çalışma ve kontrol gruplarındaki cinsiyet dağılımları incelendiğinde, çalışma grubunun 19 kız 13 erkek bireyden, kontrol grubunun ise 19 kız 11 erkek bireyden oluştuğu görülmektedir. Cinsiyete ait dağılım, gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir (Ki kare= 0,003; p=0,953).

Çalışma ve kontrol gruplarının alt grupları cinsiyet dağılımı açısından incelendiğinde ise, elastik grubundaki bireyler için cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark görülmediği (ki kare=0,417; p=0,518), çekim grubuna dahil edilen bireyler için de anlamlı bir fark olmadığı (ki kare=0,078; p=0,780) ve hızlı maksiller genişletme grubu için de cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark bulunmadığı görülmektedir (Ki kare=0,238; p=0,625).

Tablo 5. Çalışmaya dahil edilen bireylerin gruplara göre yaş ortalamaları

GRUP		n	Ortalama	Standart Sapma
YAŞ ÇALIŞMA GRUBU	ELASTİK	11	19,73	5,40
	ÇEKİM	11	18,73	2,33
	RME	10	18,35	2,65
	TOPLAM	32	18,95	3,68
YAŞ KONTROL GRUBU	ELASTİK	10	18,57	2,52
	ÇEKİM	10	19,17	2,55
	RME	10	21,41	4,08
	TOPLAM	30	19,71	3,27
ARAŞTIRMA GRUBU		23	28,38	4,64

n: Birey sayısı

Çalışma grubundaki alt grupların yaş ortalamaları istatistiksel olarak bir farklılık göstermemiştir ($F=0,385$; $p=0,684$), benzer durum kontrol grubuna ait alt gruplar içinde geçerli olmuştur ($F=2,267$; $p=0,123$).

4.2.Yöntem Hatasının Değerlendirilmesi

Araştırmada yapılan ölçümlerin hassiyetini kontrol etmek amacıyla toplam 62 birey (çalışma ve kontrol) arasından rastgele 20 birey seçilerek yapılmıştır.

Ölçümlerin tekrarlanabilirliği, rastgele seçilmiş 20 hastanın panoramik radyografi üzerinde yapılan çift ölçümlerin karşılaştırılmasıyla istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. İlgili ölçümler arasındaki aralık 3 hafta olarak belirlenmiştir. Yöntem hatası, rRCR için Dahlberg formülüne ($S = \sqrt{\Sigma d^2/2n}$) göre hesaplanmıştır; formülasyondaki d değeri tekrarlanan ölçümler arasındaki fark, n değeri ise çiftlerle tekrarlanan ölçümlerin sayısıdır (177). Bulunan değer 0,009 olup, anlamlı değildir.

Levander&Malmgren (40) skorlamasına ait ölçümler ise McNemar-Bowker Testine göre değerlendirilmiştir. Sonuç olarak 0,333 değeri anlamlı olarak bir fark göstermemektedir ($p>0,05$).

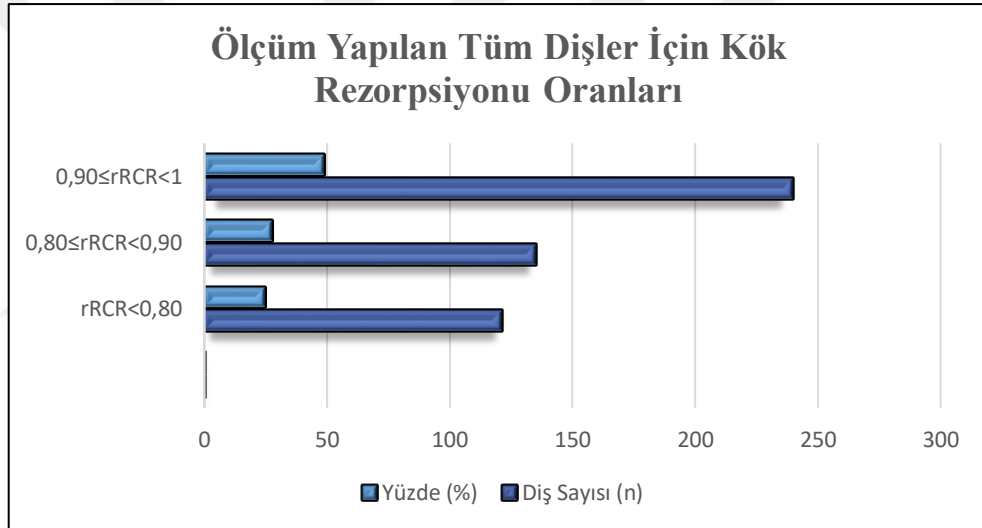
4.3. Radyolojik Bulguların Değerlendirilmesi

4.3.1. Rölatif Kuron Kök Oranı (rRCR) Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Rölatif kuron kök oranı ölçümleri ortodontik tedavi öncesi ve sonrası panoramik radyografiler üzerinden $rRCR=R2:C2/ R1:C1$ formülasyonu kullanılarak, her bir bireye

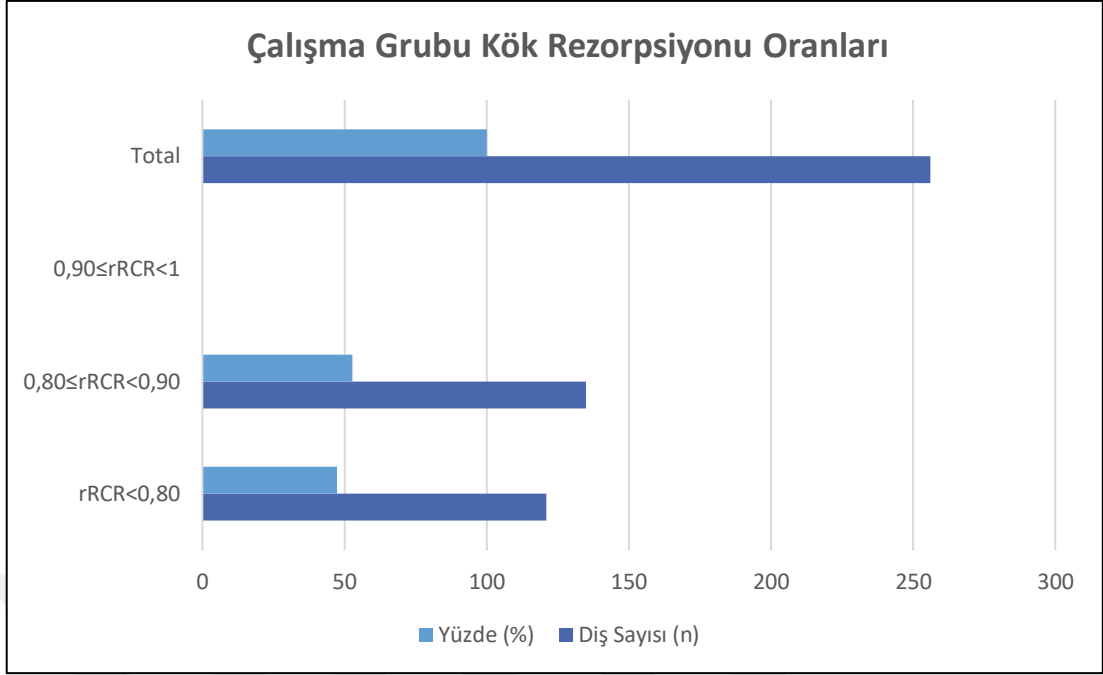
ait toplam 8 diş için ortodontik tedavi başı ve sonu olarak ölçülmüş ve değerlendirilmiştir. Çalışma grubumuzu $rRCR < 0.90$ olan bireyler oluştururken; kontrol grubumuzu $0.90 \leq rRCR < 1.00$ olan bireyler oluşturmuştur. Araştırmamızın gruplarını oluştururken referans aldığımız Ciurla ve arkadaşları (43) gibi bizim çalışmamızda da $rRCR < 0.80$, $0.80 \leq rRCR < 0.90$ ve $0.90 \leq rRCR < 1.00$ olan dişler ayrıca gruplandırılıp, analiz edilmiştir.

Araştırmamızın çalışma grubu oluşturulurken maksiller ve mandibular kesici dişlerin en az birinde şiddetli rezorpsiyon görülmesi koşulu aranmıştır. Çalışma ve kontrol gruplarına ait toplam 496 dişte yapılan ölçümlere ait rezorpsiyon değerleri Şekil 22’de gösterilmiştir.



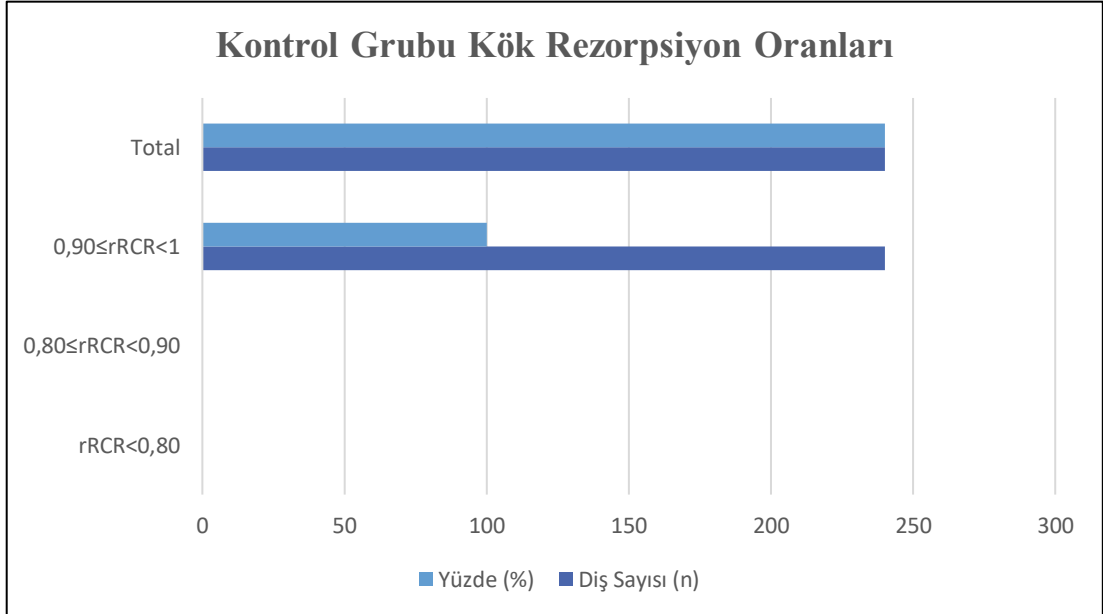
Şekil 22. Ölçüm yapılan tüm dişlerde görülen kök rezorpsiyonu

Çalışma grubuna dahil edilen toplam 256 dişte yapılan tüm ölçümler sonucunda %47,26 oranında tedavi başındaki kök uzunluğunun %20 ‘sinden fazlasında ($rRCR < 0.80$) rezorpsiyon olduğu ve bu dişlerde şiddetli eksternal apikal kök rezorpsiyonu görüldüğü belirtilebilir. Çalışma grubunda yapılan ölçümler sonucunda %52,73 oranında ise tedavi başındaki kök uzunluğunda %10 ile %20 arasında ($0.80 \leq rRCR < 0.90$) rezorpsiyon olduğu ve bu dişlerde orta düzeyde bir eksternal apikal kök rezorpsiyonu görüldüğü bulgusu elde edilmiştir (Şekil 23).

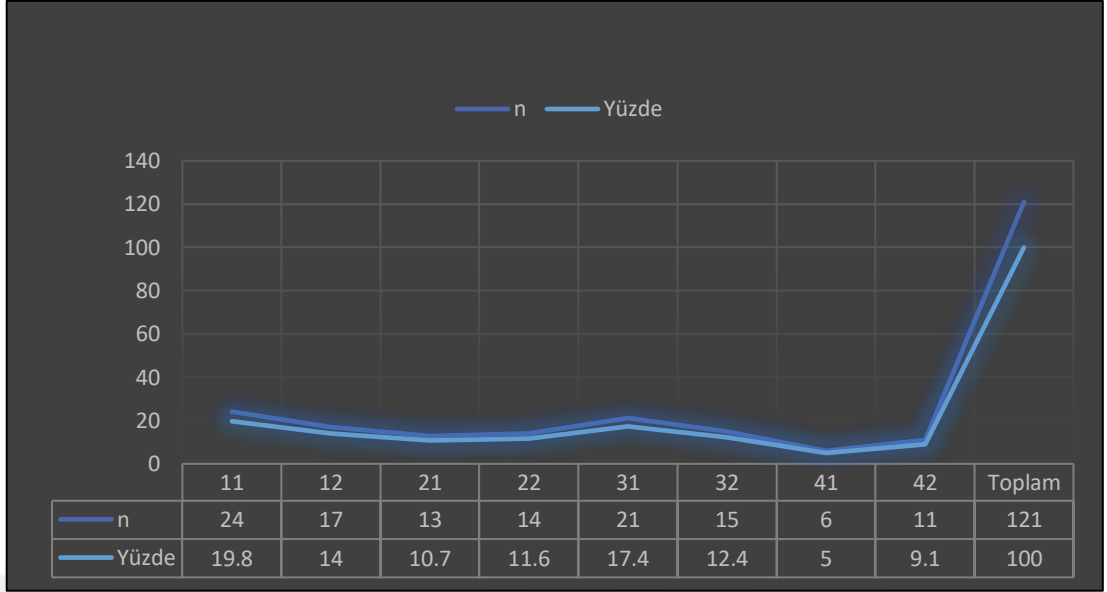


Şekil 23. Çalışma grubunda ölçüm yapılan dişlerde görülen kök rezorpsiyonu

Kontrol grubunda ölçümü yapılan tüm dişlerde hafif bir apikal rezorpsiyon görüldüğü veya hiç rezorpsiyon görülmediği ve tedavi başlangıcına göre kök uzunluğunda %10 ‘dan daha az rezorpsiyon ($0.90 \leq rRCR < 1.00$) olduğunu belirtebiliriz (Şekil 24).



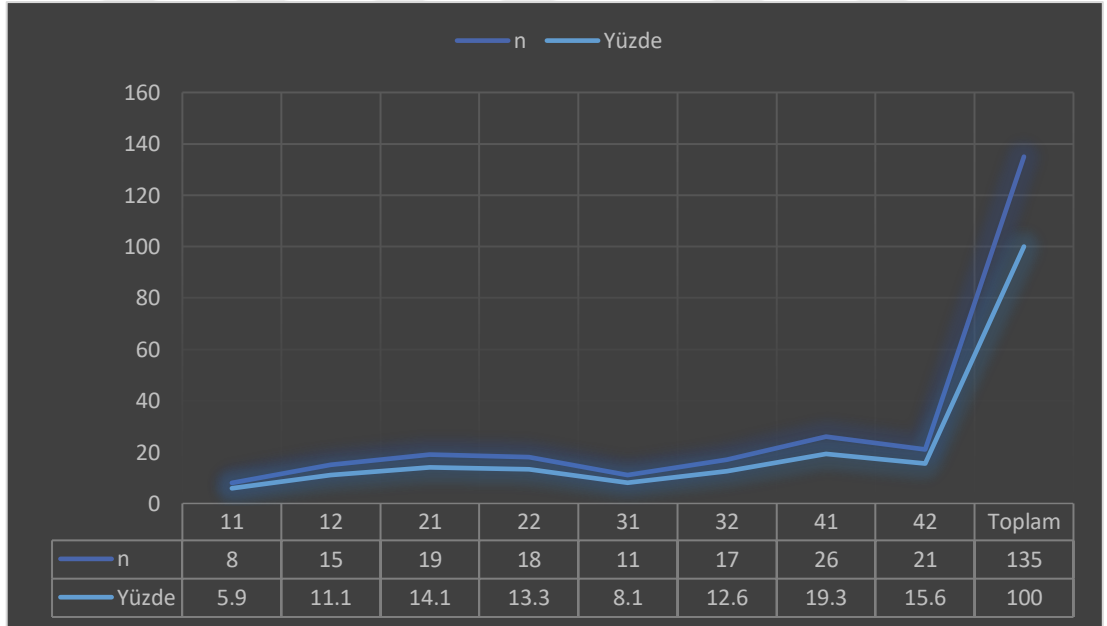
Şekil 24. Kontrol grubunda ölçüm yapılan dişlerde görülen kök rezorpsiyonu



n: rRCR<0.80 olan diş sayısı

Şekil 25. Çalışma grubunda rRCR<0.80 olan diş sayı ve yüzdeleri

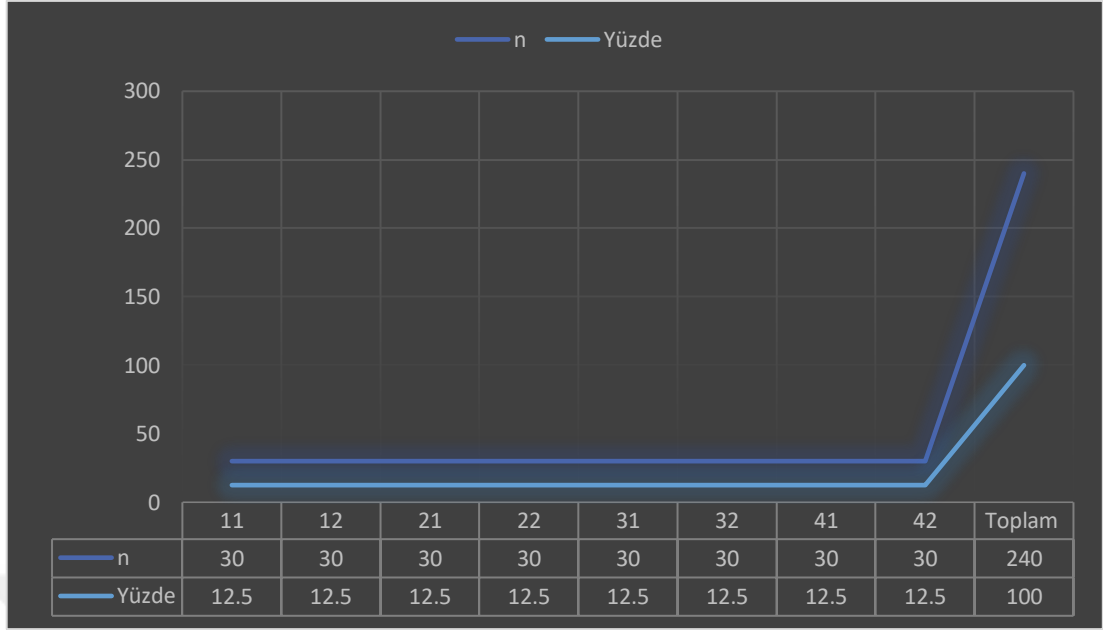
rRCR<0.80 oranının ölçülen 256 diş için en yüksek oranda kök rezorpsiyonu gösteren dişin 11 numaralı diş olduğu görülmüştür.



n: 0.80 ≤ rRCR < 0.90 olan diş sayısı

Şekil 26. Çalışma grubunda 0.80 ≤ rRCR < 0.90 olan diş sayı ve yüzdeleri

0.80 ≤ rRCR < 0.90 oranının ölçülen 256 diş için en yüksek oranda kök rezorpsiyonu gösteren dişin 41 numaralı diş olduğu görülmüştür.



n:0.90≤rRCR<1.00 olan diş sayısı

Şekil 27. Kontrol grubuna dahil edilen bireyler için 0.90≤rRCR<1.00 olan diş sayı ve yüzdeleri

Kontrol grubuna dahil edilen bireyler için yapılan ölçümlerde rölatif kuron kök oranı değişiklikleri tüm dişler arasında eşit dağılım göstermiştir.

Tablo 6. Elastik, çekim ve hızlı maksiller genişletme çalışma grupları için rRCR<0.80 olan diş sayı ve yüzdeleri

Gruplar	Diş Numarası	n	Yüzde
Elastik	11	9	20
	12	6	13,3
	21	7	15,6
	22	5	11,1
	31	4	8,9
	32	3	6,7
	41	4	8,9
	42	7	15,6
	Toplam	45	100
Çekim	11	8	20,5
	21	8	20,5
	21	4	10,3
	22	4	10,3
	31	5	12,8
	32	2	5,1
	41	7	17,9
	42	1	2,6
	Toplam	39	100

Tablo 6. (devam) Elastik, çekim ve hızlı maksiller genişletme çalışma grupları için $rRCR < 0.80$ olan diş sayı ve yüzdeleri

Gruplar	Diş Numarası	n	Yüzde
RME	11	7	18,9
	12	7	18,9
	21	6	16,2
	22	6	16,2
	31	4	10,8
	31	1	2,7
	41	3	8,1
	42	3	8,1
	Toplam	37	100

n: Ölçüm yapılan diş sayısı

Tablo 7. Elastik, çekim ve hızlı maksiller genişletme çalışma grupları için $0.80 \leq rRCR < 0.90$ olan diş sayı ve yüzdeleri

Gruplar	Diş Numarası	n	Yüzde
Elastik	11	2	4,7
	12	4	9,3
	21	7	16,3
	22	7	16,3
	31	5	11,6
	32	6	14
	41	8	18,6
	42	4	9,3
	Toplam	43	100
Çekim	11	3	6,1
	12	7	14,3
	21	6	12,2
	22	4	8,2
	31	3	6,1
	32	7	14,3
	41	9	18,4
	42	10	20,4
	Toplam	49	100
RME	11	3	7
	12	4	9,3
	21	6	14
	22	7	16,3
	31	3	7
	32	4	9,3
	41	9	20,9
	42	7	16,3
	Toplam	43	100

n: Ölçüm yapılan diş sayısı

Tablo 8. Elastik, çekim ve hızlı maksiller genişletme kontrol grupları için $0.90 \leq rRCR < 1.00$ olan diş sayı ve yüzdeleri

Gruplar	Diş Numarası	n	Yüzde
Elastik	11	10	12,5
	12	10	12,5
	21	10	12,5
	22	10	12,5
	31	10	12,5
	32	10	12,5
	41	10	12,5
	42	10	12,5
	Toplam	80	100
Çekim	11	10	12,5
	21	10	12,5
	21	10	12,5
	22	10	12,5
	31	10	12,5
	32	10	12,5
	41	10	12,5
	42	10	12,5
	Toplam	80	100
RME	11	10	12,5
	12	10	12,5
	21	10	12,5
	22	10	12,5
	31	10	12,5
	31	10	12,5
	41	10	12,5
	42	10	12,5
	Toplam	80	100

n: Ölçüm yapılan diş sayısı

Elastik, çekim ve RME kontrol gruplarında $0.90 \leq rRCR < 1.00$ oranı tüm gruplarda eşit dağılım göstermiştir.

Tablo 9. Kontrol ve çalışma gruplarına ait rRCR oranlarının gruplar arası istatistiksel analizi (ANOVA)

	Gruplar	n	Ortalama	Standart Sapma	F	p
Ç rRCR	Elastik	88	0,77	0,072	2,547	0,088
	Çekim	88	0,80	0,066		
	RME	80	0,78	0,009		
K rRCR	Elastik	80	0,93	0,028	2,879	0,058
	Çekim	80	0,93	0,024		
	RME	80	0,93	0,022		

n: Ölçümü yapılan diş sayısı, ÇrRCR: Çalışma grubu rölatif kuron kök oranı, KrRCR: Kontrol grubu rölatif kuron kök oranı p: anlamlılık değeri

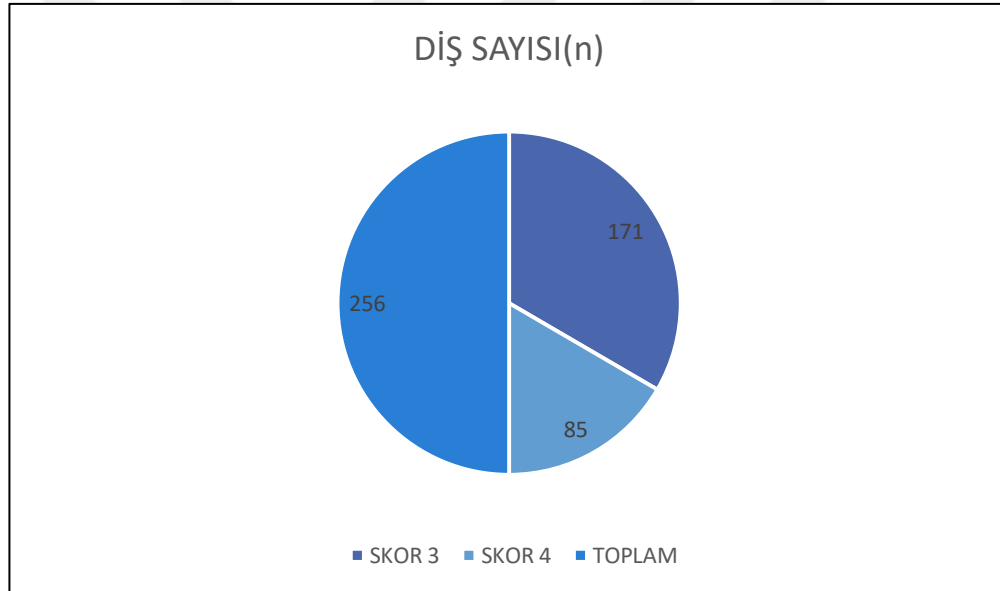
Bu analiz için çalışma grubuna ait analiz gücü (power)=0,96, ve kontrol grubuna ait analiz gücü (power)=0,942 olarak bulunmuştur.

Bu analizde kullanılan anova testinin gücü (power)=0,96 olarak bulunmuştur.

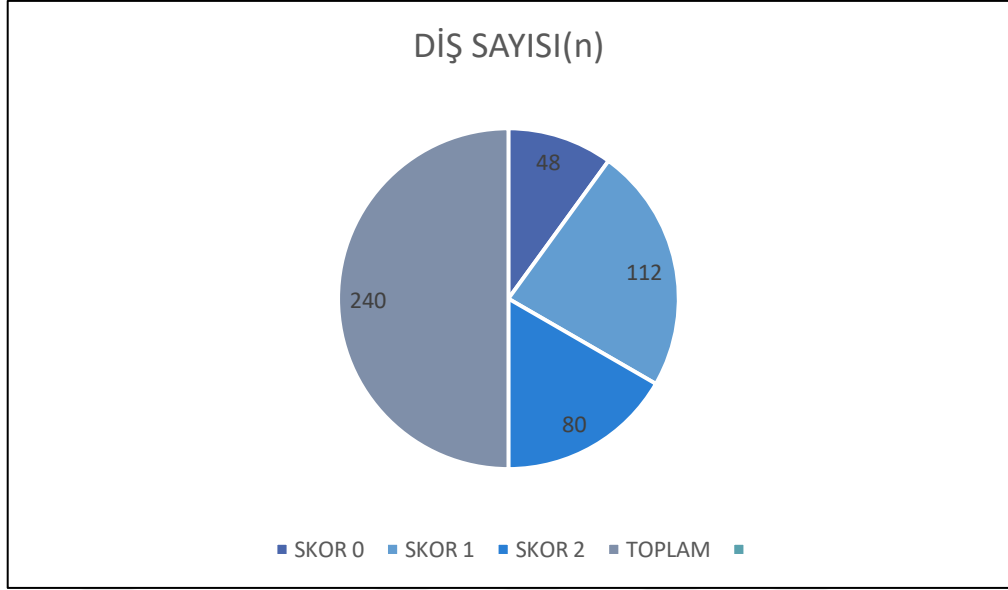
Çalışma ve kontrol grubunda rölâtif kuron kök oranlarına ait ölçüm ortalamalarının elastik, çekim ve RME gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişime sahip olmadıkları görülmüştür ($p>0,05$).

4.3.2. Levander&Malmgren Skorlamasına Ait Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Araştırmamızda çalışma ve kontrol grupları oluşturulurken hem rölâtif kuron kök oranları hem de Levander&Malmgren (40) skorlamasından yararlanılmıştır. Çalışma grubumuzu Skor 3 veya 4 olan bireyler oluştururken; kontrol grubumuzu Skor 0,1 veya 2 olan bireyler oluşturmuştur.



Şekil 28. Çalışma grubundaki bireylerin dişlerinin Levander&Malmgren (40) skorlamasına göre dağılımları



Şekil 29. Kontrol grubundaki bireylerin dişlerinin Levander&Malmgren (40) skorlamasına göre dağılımları

Çalışma grubundaki bireylerin dişlerinin daha yüksek bir oranda Skor 3 olduğu ve kontrol grubunda Skor 1 'in daha fazla oranda görüldüğünü belirtebiliriz.

Tablo 10. Çalışma grubunda ölçümü yapılan dişlerin gruplar için Levander&Malmgren (40) skorlamasına göre dağılımları

GRUPLAR	DİŞ NUMARASI	SKOR	n	YÜZDE	GRUPLAR	DİŞ NUMARASI	SKOR	n	YÜZDE
ELASTİK	11	SKOR3	6	54,5	ÇEKİM	11	SKOR3	8	72,7
		SKOR4	5	45,5			SKOR4	3	27,3
		TOPLAM	11	100			TOPLAM	11	100
	12	SKOR3	7	63,6		12	SKOR3	6	54,5
		SKOR4	4	36,4			SKOR4	5	45,5
		TOPLAM	11	100			TOPLAM	11	100
	21	SKOR3	6	54,5		21	SKOR3	9	81,8
		SKOR4	5	45,5			SKOR4	2	18,2
		TOPLAM	11	100			TOPLAM	11	100
	22	SKOR3	8	72,7		22	SKOR3	10	90,9
		SKOR4	3	27,3			SKOR4	1	9,1
		TOPLAM	11	100			TOPLAM	11	100
	31	SKOR3	9	81,8		31	SKOR3	9	81,8
		SKOR4	2	18,2			SKOR4	2	18,2
		TOPLAM	11	100			TOPLAM	11	100
	32	SKOR3	9	81,8		32	SKOR3	9	81,8
		SKOR4	2	18,2			SKOR4	2	18,2
		TOPLAM	11	100			TOPLAM	11	100
	41	SKOR3	10	90,9		41	SKOR3	10	90,9
		SKOR4	1	9,1			SKOR4	1	9,1
		TOPLAM	11	100			TOPLAM	11	100
	42	SKOR3	7	63,6		42	SKOR3	8	72,7
		SKOR4	4	36,4			SKOR4	3	27,3
		TOPLAM	11	100			TOPLAM	11	100

Tablo 10. (devam) Çalışma grubunda ölçümü yapılan dişlerin gruplar için Levander&Malmgren (40) skorlamasına göre dağılımları

GRUPLAR	DİŞ NUMARASI	SKOR	n	YÜZDE
RME	11	SKOR 3	3	30
		SKOR 4	7	70
		TOPLAM	10	100
	12	SKOR 3	5	50
		SKOR 4	5	50
		TOPLAM	10	100
	21	SKOR 3	5	50
		SKOR 4	5	50
		TOPLAM	10	100
	22	SKOR 3	2	20
		SKOR 4	8	80
		TOPLAM	10	100
	31	SKOR 3	6	60
		SKOR 4	4	40
		TOPLAM	10	100
	32	SKOR 3	8	80
		SKOR 4	2	20
		TOPLAM	10	100
	41	SKOR 3	4	40
		SKOR 4	6	60
		TOPLAM	10	100
	42	SKOR 3	7	70
		SKOR 4	3	30
		TOPLAM	10	100

n: Ölçüm yapılan diş sayısı

Tablo 11. Kontrol grubunda ölçümü yapılan dişlerin gruplar için Levander&Malmgren (40) skorlamasına göre dağılımları

GRUP	DİŞ NUMARASI	SKOR	n	YÜZDE	GRUPLAR	DİŞ NUMARASI	SKOR	n	YÜZDE
ELASTİK	11	SKOR 0	1	10	ÇEKİM	11	SKOR 0	1	10
	11	SKOR 1	4	40		11	SKOR 1	5	50
	11	SKOR 2	5	50		11	SKOR 2	4	40
		TOPLAM	10	100			TOPLAM	10	100
	12	SKOR 0	2	20		12	SKOR 0	1	10
	12	SKOR 1	3	30		12	SKOR 1	5	50
	12	SKOR 2	5	50		12	SKOR 2	4	40
		TOPLAM	10	100			TOPLAM	10	100
	21	SKOR 0	2	20		21	SKOR 0	2	20
	21	SKOR 1	6	60		21	SKOR 1	7	70
	21	SKOR 2	2	20		21	SKOR 2	1	10
		TOPLAM	10	100			TOPLAM	10	100
	22	SKOR 0	3	30		22	SKOR 0	3	30
	22	SKOR 1	3	30		22	SKOR 1	4	40
	22	SKOR 2	4	40		22	SKOR 2	3	30
		TOPLAM	10	100			TOPLAM	10	100
	31	SKOR 0	3	30		31	SKOR 0	2	20
	31	SKOR 1	2	20		31	SKOR 1	5	50
	31	SKOR 2	5	50		31	SKOR 2	3	30
		TOPLAM	10	100			TOPLAM	10	100
	32	SKOR 0	4	40		32	SKOR 0	1	10
	32	SKOR 1	5	50		32	SKOR 1	5	50
	32	SKOR 2	1	10		32	SKOR 2	4	40
		TOPLAM	10	100			TOPLAM	10	100
	41	SKOR 0	3	30		41	SKOR 0	1	10
	41	SKOR 1	4	40		41	SKOR 1	6	60
	41	SKOR 2	3	30		41	SKOR 2	2	20
		TOPLAM	10	100			TOPLAM	10	100
	42	SKOR 0	4	40		42	SKOR 0	2	20
	42	SKOR 1	6	60		42	SKOR 1	6	60
	42	SKOR 2	0	0		42	SKOR 2	2	20
		TOPLAM	10	100			TOPLAM	10	100

Tablo 11. (devam) Kontrol grubunda ölçümü yapılan dişlerin gruplar için Levander&Malmgren (40) skorlamasına göre dağılımları

GRUP	DİŞ NUMARASI	SKOR	n	YÜZDE	GRUPLAR	DİŞ NUMARASI	SKOR	n	YÜZDE
RME	11	SKOR 0	1	10	RME	31	SKOR 0	2	20
	11	SKOR 1	2	20		31	SKOR 1	4	40
	11	SKOR 2	7	70		31	SKOR 2	4	40
		TOPLAM	10	100			TOPLAM	10	100
	12	SKOR 0	3	30		32	SKOR 0	1	10
	12	SKOR 1	5	50		32	SKOR 1	6	60
	12	SKOR 2	2	20		32	SKOR 2	3	30
		TOPLAM	10	100			TOPLAM	10	100
	21	SKOR 0	0	0		41	SKOR 0	2	20
	21	SKOR 1	3	30		41	SKOR 1	3	30
	21	SKOR 2	7	70		41	SKOR 2	5	50
		TOPLAM	10	100			TOPLAM	10	100
	22	SKOR 0	3	30		42	SKOR 0	1	10
	22	SKOR 1	5	50		42	SKOR 1	8	80
	22	SKOR 2	2	20		42	SKOR 2	1	10
		TOPLAM	10	100			TOPLAM	10	100

Tablo 12. Araştırma grubuna dahil edilen bireylerin Levander& Malmgren (40) skorlamasına göre ölçüm analizi

Grup	Dış numarası	Skor	n	Yüzde
Araştırma	11	Skor 0	23	12,5
	12		23	12,5
	21		23	12,5
	22		23	12,5
	31		23	12,5
	32		23	12,5
	41		23	12,5
	42		23	12,5
	Toplam		184	100

n: Ölçüm yapılan diş sayısı

Araştırma grubuna dahil edilen tüm bireylerde kök rezorpsiyonu bulunmamaktadır (Tablo 12).

Tablo 13. Çalışma ve kontrol gruplarında ölçüm yapılan dişlerin Levander&Malmgren skorlamasına göre total dağılımı

DİŞLER									
SKOR		11	12	21	22	31	32	41	42
SKOR 0	n	3	6	4	9	7	6	6	7
	%	4,83	9,67	6,45	14,5	11,29	9,67	9,67	11,29
SKOR 1	n	11	13	16	12	11	16	13	20
	%	17,74	20,96	25,80	19,35	17,74	25,80	20,96	32,25
SKOR 2	n	16	11	10	9	12	8	11	3
	%	25,80	17,74	16,12	14,51	19,35	12,90	17,74	4,83
SKOR 3	n	17	18	20	20	24	26	24	22
	%	27,41	29,03	32,25	32,35	38,70	41,93	38,70	35,48
SKOR 4	n	15	14	12	12	8	6	8	10
	%	24,19	22,58	19,35	19,35	12,90	9,67	12,90	16,12
TOPLAM	n	62	62	62	62	62	62	62	62
	%	100	100	100	100	100	100	100	100

n: Ölçüm yapılan diş sayısı

Ki kare 27,509; $p=0,491$ ölçüm yapılan dişlerin skorlama sistemine göre dağılımları açısından anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$).

Yapılan analizin gücü (power)=0,98 olarak belirlenmiştir.

Tablo 14. Ölçüm yapılan dişlerin çalışma grubu içindeki istatistiksel analizi

DİŞ NUMARASI	GRUPLAR	n %	SKOR 3	SKOR 4	TOPLAM	p
11	Elastik	n	6	5	11	0,146
		%	35,3	33,3	34,4	
	Çekim	n	8	3	11	
		%	47,1	20	34,4	
	RME	n	3	7	10	
		%	17,6	46,7	31,3	
11	Total	n	17	15	32	0,812
		%	100	100	100	
	Elastik	n	7	4	11	
		%	38,9	28,6	34,4	
	Çekim	n	6	5	11	
		%	33,3	35,7	34,4	
12	RME	n	5	5	10	0,257
		%	27,8	35,7	31,3	
	Total	n	18	14	32	
		%	100	100	100	
	Elastik	n	6	5	11	
		%	30	41,7	34,4	
21	Çekim	n	9	2	11	0,002**
		%	45	16,2	34,4	
	RME	n	5	5	10	
		%	25	41,7	31,3	
	Total	n	20	12	32	
		%	100	100	100	
22	Elastik	n	8	3	11	0,418
		%	40	25	34,4	
	Çekim	n	10	1	11	
		%	50	8,3	34,4	
	RME	n	2	8	10	
		%	10	66,7	31,3	
22	Total	n	20	12	32	0,418
		%	100	100	100	
	Elastik	n	9	2	11	
		%	37,5	25	34,4	
	Çekim	n	9	2	11	
		%	37,5	25	34,4	
31	RME	n	6	4	10	0,418
		%	25	50	31,3	

Tablo 14. (devam). Ölçüm yapılan dişlerin çalışma grubu içindeki istatistiksel analizi

DİŞ NUMARASI	GRUPLAR	n	SKOR 3	SKOR 4	TOPLAM	p
31	Total	n	24	8	32	0,418
		%	100	100	100	
32	Elastik	n	9	2	11	
		%	34,6	33,3	34,4	
32	Çekim	n	9	2	11	0,993
		%	34,6	33,3	34,4	
32	RME	n	8	2	10	
		%	30,8	33,3	31,3	
32	Total	n	26	6	32	
		%	100	100	100	
41	Elastik	n	10	1	11	
		%	41,7	12,5	34,4	
41	Çekim	n	10	1	11	
		%	41,7	12,5	34,4	
41	RME	n	4	6	10	0,009**
		%	16,7	75	31,3	
41	Total	n	24	8	32	
		%	100	100	100	
42	Elastik	n	7	4	11	
		%	31,8	40	34,4	
42	Çekim	n	8	3	11	
		%	36,4	30	34,4	
42	RME	n	7	3	10	0,895
		%	31,8	30	31,3	
42	Total	n	22	10	32	
		%	100	100	100	

*: $p \leq 0,05$, **: $p \leq 0,01$, ***: $p \leq 0,001$, - : $p > 0,05$ anlamlı değil

Çalışma grupları arasında ölçülen dişlere göre yapılan istatistiksel analizde çok anlamlı olarak rezorpsiyon görülen dişler sol üst lateral ve sağ alt santral diş olarak belirlenmiştir ($p < 0,01$).

Tablo 15. Ölçüm yapılan dişlerin kontrol grubu içindeki istatistiksel analizi

DİŞ NUMARASI	GRUPLAR	n	SKOR 0	SKOR 1	SKOR 2	TOPLAM	p
11	Elastik	n	1	4	5	10	
		%	33,3	36,36	31,25	33,3	
11	Çekim	n	1	5	4	10	
		%	33,3	45,45	25	33,3	
11	RME	n	1	2	7	10	0,709
		%	33,3	18,18	43,75	33,3	
11	Total	n	3	11	16	30	
		%	100	100	100	100	
12	Elastik	n	2	3	5	10	
		%	33,3	23,07	45,45	33,3	
12	Çekim	n	1	5	4	10	0,577
		%	16,7	38,46	36,36	33,3	

Tablo 15. (devam). Ölçüm yapılan dişlerin kontrol grubu içindeki istatistiksel analizi

DİŞ NUMARASI	GRUPLAR	n %	SKOR 0	SKOR 1	SKOR 2	TOPLAM	p
12	RME	n	3	5	2	10	0,557
		%	50	38,46	18,18	33,3	
12	Total	n	6	13	11	30	
		%	100	100	100	100	
21	Elastik	n	2	6	2	10	
		%	50	37,5	20	33,33	
21	Çekim	n	2	7	1	10	
		%	50	43,75	10	33,33	
21	RME	n	0	3	7	10	0,143
		%	0	18,75	70	33,33	
21	Total	n	4	16	10	30	
		%	100	100	100	100	
22	Elastik	n	3	3	4	10	
		%	33,3	25	44,44	33,33	
22	Çekim	n	3	4	3	10	
		%	33,3	33,3	33,33	33,33	
22	RME	n	3	5	2	10	0,884
		%	33,3	41,7	22,22	33,33	
22	Total	n	9	12	9	30	
		%	100	100	100	100	
31	Elastik	n	3	2	5	10	
		%	42,8	18,18	38,46	33,33	
31	Çekim	n	2	5	3	10	
		%	28,6	45,45	23,07	33,33	
31	RME	n	2	4	4	10	0,725
		%	28,6	36,36	30,76	33,33	
31	Total	n	7	11	13	30	
		%	100	100	100	100	
32	Elastik	n	4	5	1	10	
		%	66,66	31,25	12,5	33,33	
32	Çekim	n	1	5	4	10	
		%	16,66	31,25	50	33,33	
32	RME	n	1	6	3	10	
		%	16,66	37,5	37,5	33,33	
32	Total	n	6	16	8	30	0,300
		%	100	100	100	100	
41	Elastik	n	3	4	3	10	
		%	50	30,7	27,27	100	
41	Çekim	n	1	6	3	10	
		%	16,7	46,15	27,27	100	
41	RME	n	2	3	5	10	
		%	33,3	23,07	45,45	100	
41	Total	n	6	13	11	30	0,591
		%	100	100	100	100	
42	Elastik	n	4	6	0	10	
		%	57,15	30	0	33,3	
42	Çekim	n	2	6	2	10	
		%	28,6	30	66,7	33,3	
42	RME	n	1	8	1	10	
		%	14,28	40	33,3	33,3	
42	Total	n	7	20	3	30	0,355
		%	100	100	100	100	

Kontrol grupları arasında ölçülen dişlere göre yapılan istatistiksel analizde rezorpsiyon açısından anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$).

4.4. Genetik Bulguların Değerlendirilmesi

4.4.1. Tüm Gen Gruplarına ait Bulguların Değerlendirilmesi

Çalışmamızda EAKR bulgusu olan 62 ve ortodontik tedavi görmemiş, EAKR bulunmayan 23 birey olmak üzere toplam 85 bireyden alınan kan örneklerinde IL-1 β , IL-1A, IL-1RN, IL-6, P2RX7, RANK (TNFRSF11A) ve IRAK 1 genlerindeki tüm polimorfizmler yeni nesil dizileme yöntemiyle taranmış ve analiz edilmiştir.

Yapılan çalışmada hiçbir bireyde IL-1 β , IL-1A, IL-6 ve IRAK 1 genlerinde polimorfizm tespit edilmemiş, sadece hızlı maksiller genişletme grubundaki bir kadın hastada IL-1RN geninde heterozigot bir mutasyon saptanmıştır. Saptanan mutasyon 5.ekzonda yer almakta ve rs114929884 olarak kodlanmaktadır.

Çalışma sonucunda P2RX7 ve TNFRSF11A (RANK) genlerine ait birçok farklı polimorfizm görülmüş olup, tüm bireylere ait görülen genetik değişiklikler Tablo 16'de gösterilmiştir. Genetik analiz sonucunda aynı bireyde birden fazla polimorfizm görülebildiği saptanmıştır. Bu bireyler tablo da aynı renkte olacak şekilde gösterilmiş ve aynı birey numarası ile tanımlanmıştır.

Tablo 16. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin genetik analiz sonuçları

BİREY	GEN	NÜKLEOTİD DEĞİŞİMİ	PATOJENİK VARYANT	SNP DATABASE(RS)	MUTASYON TİPİ
1	IL1-RN	c.475 G>A	p.Glu159Lys	rs114929884	Heterozigot
2	P2RX7	c.1379A>G	p.Gln460Arg	rs2230912	Heterozigot
2	P2RX7	c.1042G>A	p.Ala348Thr	rs1718119	Heterozigot
3	P2RX7	c.1733G>A	p.Arg578Gln	rs28360460	Heterozigot
4	P2RX7	c.790C>T	p.Arg264Cys	rs1018283790	Heterozigot
5	P2RX7	c.614C>T	p.Thr205Met	rs140915863	Heterozigot
6	P2RX7	c.1733G>A	p.Arg578Gln	rs28360460	Heterozigot
7	P2RX7	c.598G>A	p.Gly200Ser	rs200294314	Heterozigot
8	P2RX7	c.1379A>G	p.Gln460Arg	rs2230912	Heterozigot
8	P2RX7	c.1042G>A	p.Ala348Thr	rs1718119	Heterozigot
9	P2RX7	c.463T>C	p.Thy155His	rs208294	Heterozigot
10	P2RX7	c.463T>C	p.Thy155His	rs208294	Heterozigot
10	P2RX7	c.1042G>A	p.Ala348Thr	rs1718119	Heterozigot
11	P2RX7	c.1379A>G	p.Gln460Arg	rs2230912	Heterozigot
11	P2RX7	c.1042G>A	p.Ala348Thr	rs1718119	Heterozigot
12	P2RX7	c.463T>C	p.Thy155His	rs208294	Heterozigot
13	P2RX7	c.463T>C	p.Thy155His	rs208294	Heterozigot
14	P2RX7	c.463T>C	p.Thy155His	rs208294	Heterozigot

Tablo 16. (devam). Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin genetik analiz sonuçları

BİREY	GEN	NÜKLEOTİD DEĞİŞİMİ	PATOJENİK VARYANT	SNP DATABASE(RS)	MUTASYON TİPİ
15	P2RX7	c.463T>C	p.Thy155His	rs208294	Heterozigot
15	P2RX7	c.1042G>A	p.Ala348Thr	rs1718119	Heterozigot
16	P2RX7	c.463T>C	p.Thy155His	rs208294	Heterozigot
16	P2RX7	c.1042G>A	p.Ala348Thr	rs1718119	Heterozigot
17	P2RX7	c.1042G>A	p.Ala348Thr	rs1718119	Heterozigot
17	P2RX7	c.1379A>G	p.Gln460Arg	rs2230912	Heterozigot
18	P2RX7	c.1042G>A	p.Ala348Thr	rs1718119	Homozigot
19	P2RX7	c.463T>C	p.Thy155His	rs208294	Heterozigot
20	P2RX7	c.463T>C	p.Thy155His	rs208294	Heterozigot
21	P2RX7	c.463T>C	p.Thy155His	rs208294	Heterozigot
21	P2RX7	c.1042G>A	p.Ala348Thr	rs1718119	Heterozigot
21	P2RX7	c.1379A>G	p.Gln460Arg	rs2230912	Heterozigot
22	P2RX7	c.1379A>G	p.Gln460Arg	rs2230912	Heterozigot
22	P2RX7	c.463T>C	p.Thy155His	rs208294	Heterozigot
22	P2RX7	c.1042G>A	p.Ala348Thr	rs1718119	Heterozigot
23	P2RX7	c.463T>C	p.Thy155His	rs208294	Heterozigot
24	TNFRSF11A(RANK)	c.1018T>A	p.Phe340Ile	rs764498229	Heterozigot
25	TNFRSF11A(RANK)	c.1804G>C	p.Glu602Gln	bilinmiyor	Heterozigot
26	TNFRSF11A(RANK)	c.1018T>A	p.Phe340Ile	rs764498229	Heterozigot
18	TNFRSF11A(RANK)	c.575C>T	p.Ala192Val	rs1805034	Heterozigot
16	TNFRSF11A(RANK)	c.575C>T	p.Ala192Val	rs1805034	Heterozigot
14	TNFRSF11A(RANK)	c.575C>T	p.Ala192Val	rs1805034	Heterozigot
12	TNFRSF11A(RANK)	c.575C>T	p.Ala192Val	rs1805034	Heterozigot
27	TNFRSF11A(RANK)	c.727A>C	p.Thr243Pro	rs1207337886	Heterozigot
9	TNFRSF11A(RANK)	c.575C>T	p.Ala192Val	rs1805034	Heterozigot
8	TNFRSF11A(RANK)	c.575C>T	p.Ala192Val	rs1805034	Heterozigot
28	TNFRSF11A(RANK)	c.724C>T	p.Leu242Phe	rs1344245859	Heterozigot
3	TNFRSF11A(RANK)	c.1279G>A	p.Asp427Asn	rs201402594	Heterozigot
21	TNFRSF11A(RANK)	c.575C>T	p.Ala192Val	rs1805034	Heterozigot
28	TNFRSF11A(RANK)	c.1018T>A	p.Phe340Ile	rs764498229	Heterozigot
29	TNFRSF11A(RANK)	c.1804G>C	p.Glu602Gln	bilinmiyor	Heterozigot

4.4.2. Çalışma, Kontrol ve Araştırma Gruplarına Ait Genetik Analiz

Bulgularının Değerlendirilmesi

4.4.2.1. Çalışma Grubuna Ait Genetik Bulgular

Araştırmamızın çalışma grubunu daha önce açıkladığımız kriterlere uygun olacak şekilde şiddetli EAKR bulgusu olan, intermaksiller elastik kullanan 11, premolar dış çekimli ortodontik tedavi uygulanan 11 ve hızlı maksiller genişletme yapılan 10 birey olmak üzere toplam 32 birey oluşturmuştur. Bireylerden alınan kan örneklerine göre yapılan genetik analiz sonucunda toplam 17 bireyde P2RX7 geninde ve 11 bireyde RANK geninde polimorfizm ve 1 bireyde IL1-RN geninde polimorfizm gözlemlenmiştir. IL1-RN genindeki polimorfizm bir bireyde görüldüğü için istatistiksel analize katılmamıştır. Çalışma grubundaki 6 bireyde hem P2RX geninde hem de RANK geninde polimorfizm gözlemlenmiş olup (tabloda sarı renk ile belirtildi) ayrıca 6 bireyde

bir gene ait birden fazla polimorfizm bulgusu da elde edilmiştir. Bireylerde görülen genetik değişiklikler Tablo 17 'de gruplara göre gösterilmiştir.

Tablo 17. Elastik, premolar çekim ve RME çalışma gruplarına ait bireylerde görülen polimorfizmler

Grup Birey	Gen	Nükleotid değişimi	Mutasyon tipi	Patojenik Varyant	SNP database(rs)
Elastik 1	P2RX7	c.1042G>A, c.1379A>G	Heterozigot	p.Ala348Thr, p.Gln460Arg	rs1718119 rs2230912
Elastik 2	P2RX7	c.463T>C,	Heterozigot	p.Thy155His	rs208294
Elastik 3	P2RX7	c.463T>C	Heterozigot	p.Thy155His	rs208294
Elastik 4	P2RX7	c.463T>C, c.1042 G>A	Heterozigot	p.Thy155His p.Ala348Thr	rs208294 rs1718119
Elastik 5	RANK	c.575C>T	Heterozigot	p.Ala192Val	rs1805034
Elastik 6	RANK	c.727A>C	Heterozigot	p.Thr243Pro	rs1207337886
Elastik 7	RANK	c.724C>T	Heterozigot	p.Leu242Phe	rs1344245859
Elastik 8	RANK	c.1018T>A	Heterozigot	p.Phe340Ile	rs764498229
Çekim 9	P2RX7	c.1379 A>G, c.463 T>C, c.1042 G>A	Heterozigot Heterozigot Heterozigot	p.Gln460Arg, p.Thy155His p.Ala348Thr	rs2230912 rs1718119 rs208294
Çekim 10	RANK	c.575C>T	Heterozigot	p.Ala192Val	rs1805034
Çekim 11	P2RX7	c790 C>T	Heterozigot	p.Arg264Cys	rs1018283790
Çekim 12	P2RX7	c.1733G>A	Heterozigot	p.Arg578Gln	rs28360460
Çekim 13	RANK	c.1279G>A	Heterozigot	p.Asp427Asn	rs201402594
Çekim 14	P2RX7	c.1042G>A	Homozigot	p.Ala348Thr	rs1718119
Çekim 15	RANK	c.575C>T	Heterozigot	p.Ala192Val	rs1718119
Çekim 16	P2RX7	c.463T>C, c.1042 G>A	Heterozigot	p.Thy155His, p.Ala348Thr	rs208294 rs1718119
Çekim 17	RANK	c.575C>T	Heterozigot	p.Ala192Val	rs1805034
Çekim 18	P2RX7	c.463T>C	Heterozigot	p.Thy155His	rs208294
Çekim 19	RANK	c.575C>T	Heterozigot	p.Ala192Val	rs1805034
Çekim 20	RANK	c.1018T>A	Heterozigot	p.Phe340Ile	rs764498229
Çekim 21	RANK	c.1804G>C	Heterozigot	p.Glu602Gln	Bilinmiyor
RME 22	P2RX7	c.463 T>C	Heterozigot	p.Thy155His	rs208294
RME 23	P2RX7	c.1733G>A	Heterozigot	p.Arg578Gln	rs28360460
RME 24	IL1-RN	c.475G>A	Heterozigot	p.Glu159Lys	rs114929884
RME 25	P2RX7	c.463 T>C	Heterozigot	p.Thy155His	rs208294
RME 26	P2RX7	c.1379 A>G, c.463 T>C, c.1042G>A	Heterozigot	p.Gln460Arg p.Thy155His p.Ala348Thr	rs2230912 rs208294 rs1718119
RME 27	P2RX7	c.614 C>T	Heterozigot	p.Thr205Met	rs140915863
RME 28	P2RX7	c.463 T>C	Heterozigot	p.Thy155His	rs208294
RME 29	P2RX7	c.463 T>C, c.1042G>A	Heterozigot	p.Thy155His p.Ala348Thr	rs208294 rs1718119

Çalışma grubuna dahil edilen bireyler içinde hızlı maksiller genişletme grubunda bir kadın bireyde IL1-RN geninde c.475G>A nükleotid değişimi gözlenmiştir. Bu gruba ait görülen tüm polimorfizmler sadece P2RX7 geninde saptanmış olup, en fazla görülen nükleotid değişimi tipi %50 oranında c.463 T>C değişimi olmuştur. Ayrıca bu grup için %20 oranında da c.1042G>A nükleotid değişimi saptanmıştır.

Premolar çekimli ortodontik tedavi uygulanan bireylerde çalışma grubunda hem P2RX7 geninde hem de RANK geninde polimorfizmler saptanmıştır. P2RX7 geninde en fazla görülen nükleotid değişim tipleri c.463 T>C ve c.1042G>A olup %27,27 oranında görülmüştür. RANK geninde aynı gruba ait en fazla görülen polimorfizm c.575C>T olup, % 36,36 oranında saptanmıştır.

Elastik çalışma grubuna dahil edilen bireylerde de hem P2RX7 geninde hem de RANK geninde polimorfizmler saptanmıştır. P2RX7 genine ait %27,27 oranında c.463T>C, %18,18 oranında c.1042G>A nükleotid değişimleri saptanmıştır.

Çalışma grubumuzun tamamı için P2RX7 geninin rs208294 (c.463T>C) tekli nükleotid polimorfizmi görülme oranı %34 iken, aynı genin rs1718119 (c.1042G>A) tekli nükleotid polimorfizmi görülme oranı %21 olarak bulunmuştur. Aynı gene ait görülen bu polimorfizmler için yapılan istatistiksel analizde rs208294 tekli nükleotid polimorfizmi anlamlı olarak rs1718119 tekli nükleotid polimorfizminden daha fazla görülmüştür (Tablo 18).

Tablo 18. Çalışma grubundaki P2RX7 geninde görülen rs208294 ve rs1718119 tekli nükleotid polimorfizmlerinin istatistiksel analizi

POLİMORFİZM TÜRÜ		POLİMORFİZM		TOPLAM	p
		VAR	YOK		
rs 208294	ÇALIŞMA	10	22	32	0,022*
	%	31,25	68,75	100	
rs 1718119	ÇALIŞMA	7	25	32	
	%	21,87	78,13	100	

*: p≤0,05 **: p≤0,01 ***: p≤0,001 -: p>0,05 anlamlı değil

Ki kare=5,233, p=0,022.

Çalışma grubumuz için P2RX7 genindeki rs208294 tekli nükleotid polimorfizminin görülme oranı, rs2230912 tekli nükleotid polimorfizminin görülme oranıyla karşılaştırıldığında ise, rs208294 tekli nükleotid polimorfizmi anlamlı olarak rs2230912 tekli nükleotid polimorfizminden daha fazla görülmüştür (Tablo 19).

Tablo 19. Çalışma grubundaki P2RX7 geninde görülen rs208294 ve rs 2230912 tekli nükleotid polimorfizmlerinin istatistiksel analizi

POLİMORFİZM TÜRÜ		POLİMORFİZM		TOPLAM	p
		VAR	YOK		
rs 208294	ÇALIŞMA	10	22	32	0,013*
	%	31,25	68,75	100	
rs 2230912	ÇALIŞMA	3	29	32	
	%	9,37	90,63	100	

*: $p \leq 0,05$ **: $p \leq 0,01$ ***: $p \leq 0,001$ -: $p > 0,05$ anlamlı değil

Ki kare=6,164, $p=0,013$ ($p < 0,05$)

P2RX7 geninde görülen rs1718119 tekli nükleotid polimorfizminin görülme oranı, rs2230912 tekli nükleotid polimorfizmi ile karşılaştırıldığında ise rs1718119 tekli nükleotid polimorfizminin görülme oranı ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur (Tablo 20).

Tablo 20. Çalışma grubundaki P2RX7 geninde görülen rs1718119 ve rs2230912 tekli nükleotid polimorfizmlerinin istatistiksel analizi

POLİMORFİZM TÜRÜ		POLİMORFİZM		TOPLAM	p
		VAR	YOK		
rs1718119	ÇALIŞMA	7	25	32	0,0019***
	%	21,87	78,13	100	
rs 2230912	ÇALIŞMA	3	29	32	
	%	9,37	90,63	100	

*: $p \leq 0,05$ **: $p \leq 0,01$ ***: $p \leq 0,001$, -: $p > 0,05$ anlamlı değil

Ki kare=9,696, $p=0,0019$ ($p < 0,001$)

4.4.2.2. Kontrol Grubuna Ait Genetik Bulgular

Araştırmamızın kontrol grubunu daha önce açıkladığımız kriterlere uygun olacak şekilde EAKR bulgusu olan, intermaksiller elastik kullanan 10, premolar diş çekimli ortodontik tedavi uygulanan 10 ve hızlı maksiller genişletme yapılan 10 birey olmak üzere toplam 30 birey oluşturmuştur. Bireylerden alınan kan örneklerine göre yapılan genetik analiz sonucunda sadece premolar diş çekimli tedavi uygulanan bir bireyde P2RX7 geninde c.1379 A>G ve c.1042 G>A nükleotid değişimleri saptanmıştır. Bu bulgu şiddetli EAKR gösteren bireylerde genetik yatkınlığın etkisinin azımsanmayacak kadar çok olabileceğini gösteren ve çalışmamıza ışık tutan bir bulgu olmuştur.

4.4.2.3. Araştırma Grubuna Ait Genetik Bulgular

Çalışmamızın araştırma grubunu oluşturan bireyler daha önce ortodontik tedavi uygulanmamış ve panoramik radyografilerinde EAKR bulgusu bulunmayan bireylerdir. Çalışmamıza katılmayı kabul eden 23 bireyden alınan kan örneklerine göre yapılan genetik analiz sonucunda, 5 bireyde P2RX7 ve RANK genlerinde polimorfizme rastlanmıştır. Görülen polimorfizmler tablo 18’de gösterilmiştir. Ayrıca 2 bireyde hem P2RX7 hem de RANK genine ait polimorfizmler izlenmiştir (Tablo 21’de sarı renk ile ifade edilmiştir).

Tablo 21. Araştırma grubuna dahil edilen bireylere ait genetik analiz sonuçları

Grup Birey	Gen	Nükleotid Değişimi	Mutasyon Tipi	Patojenik Varyant	SNP Database(rs)
Araştırma	P2RX7	c.1379 A>G, c.1042 G>A	Heterozigot Heterozigot	p.Gln460Arg p.Ala348Thr	rs2230912 rs1718119
1	RANK	c.575C>T	Heterozigot	p.Ala192Val	rs1805034
Araştırma	P2RX7	c.463 T>C	Heterozigot	p.Thy155His	rs208294
2	RANK	c.575C>T	Heterozigot	p.Ala192Val	rs1805034
Araştırma	P2RX7	c.1379 A>G, c.1042 G>A	Heterozigot	p.Gln460Arg p.Ala348Thr	rs2230912 rs1718119
3	P2RX7	c.598 G>A	Heterozigot	p.Gly200Ser	rs200294314
4					
Araştırma	RANK	c.1804G>C	Heterozigot	p.Glu602Gln	Bilinmiyor
5					

Çalışmamıza araştırma grubu olarak dahil ettiğimiz 23 bireyde EAKR’dan sorumlu tutulan genlerin toplumdaki sıklığını araştırmak ve bireysel yatkınlığa katkısını öngörebilmek bu grubu oluşturmaktaki birincil amacımız olmuştur. Genetik

analiz sonunda %21,7 oranında polimorfizm saptanmış olup, çalışma grubumuzda da en fazla polimorfizm görülen P2RX7 ve RANK genlerinde araştırma grubumuzda da polimorfizmler saptanmıştır. P2RX7 geni için %8,69 oranında c.1042 G>A ve c.1379 A>G, nükleotid değişimleri saptanmıştır. Aynı gene ait bu nükleotid değişimleri çalışma ve kontrol grubumuzda (ortodontik tedavi gören hastalarda) %11,29 oranında c.1042 G>A ve %4,83 oranında c.1379 A>G nükleotid değişimleri görülmüştür. Bu bulgu bize P2RX7 genine ait c.1042 G>A ve c.1379 A>G nükleotid değişimlerinin EAKR'ye yatkınlığın oluşması için anahtar bir rol oynayabileceğini göstermiştir.

Araştırma grubumuzda RANK geni için %8,69 oranında c.575C>T nükleotid değişim saptanmıştır. Bu oran çalışma ve kontrol grubumuz için %8,06 'dır. Bu bulgu da EAKR'ye yatkınlığın oluşması için RANK geninde görülen polimorfizmlerin önemli bir rol oynayabileceğini ifade etmektedir.

4.4.3. Çalışma, Kontrol ve Araştırma Gruplarına Ait Genetik Bulguların İstatistiksel Analizi

Çalışma, kontrol ve araştırma gruplarında görülen P2XR7 ve RANK genlerine ait polimorfizmlerin bireylerin polimorfizm gösterip, göstermeme durumlarına göre yapılan istatistiksel analizi P2XR7 genine ait olan analiz Tablo 19'da ve RANK genine ait analiz Tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo 22. P2RX7 geninde görülen polimorfizmlerin gruplar arası istatistiksel analizi

		POLİMORFİZM		TOPLAM	p
		VAR	YOK		
GRUPLAR	ÇALIŞMA	17	15	32	0,000***
	%	53,1	46,9	100	
	KONTROL	1	29	30	
	%	3,3	96,7	100	
	ARAŞTIRMA	4	19	23	
	%	17,4	82,6	100	
	TOPLAM	22	63	85	
	%	25,9	74,1	100	

*: $p \leq 0,05$ **: $p \leq 0,01$ ***: $p \leq 0,001$, -: $p > 0,05$ anlamlı değil

Ki kare=21,196; $p=0,000$ ($p \leq 0,001$)

Gruplar arası P2RX7 genine ait yapılan istatistiksel analizde çalışma grubunda diğer gruplara göre ileri düzeyde anlamlı olarak daha fazla sayıda polimorfizm görülmüştür ($p<0,001$).

Tablo 23. RANK geninde görülen mutasyonların gruplar arası istatistiksel analizi

		POLİMORFİZM		TOPLAM	p
		VAR	YOK		
GRUPLAR	ÇALIŞMA	11	21	32	0,001***
	%	34,4	65,6	100	
	KONTROL	0	30	30	
	%	0	100	100	
	ARAŞTIRMA	3	20	23	
	%	13	87	100	
	TOPLAM	14	71	85	
	%	16,5	83,5	100	

*: $p\leq 0,05$ **: $p\leq 0,01$ ***: $p\leq 0,001$, -: $p>0,05$ anlamlı değil

Ki kare=13,568; $p=0,001$ ($p\leq 0,001$)

Gruplar arası RANK genine ait yapılan istatistiksel analizde çalışma grubunda diğer gruplara göre ileri düzeyde anlamlı olarak daha fazla sayıda polimorfizm görülmüştür ($p<0,001$).

Çalışma ve kontrol gruplarındaki bireyler arasında P2RX7 genine ait polimorfizm görülüp, görülmemeye durumuna göre ayrıca Pearson kıkare ve odds oranı (Odds Ratio=OR) ile analiz yapılmıştır (Tablo 24,25).

Tablo 24. P2RX7 genine ait çalışma ve kontrol grupları arasındaki kıkare analizi

		POLİMORFİZM		TOPLAM	p
		VAR	YOK		
GRUPLAR	ÇALIŞMA	17	15	32	0,000***
	%	53,1	46,9	100	
	KONTROL	1	29	30	
	%	3,3	96,7	100	
	TOPLAM	18	44	23	
	%	29	71	100	

*: $p\leq 0,05$ **: $p\leq 0,01$ ***: $p\leq 0,001$, -: $p>0,05$ anlamlı değil

Ki kare=18,632; $p=0,000$ ($p\leq 0,001$)

Çalışma grubunda kontrol grubuna kıyasla P2RX7 geninde ileri düzeyde anlamlı olarak daha fazla polimorfizm görülmüştür ($p \leq 0,001$).

Tablo 25. P2RX7 genine ait çalışma ve kontrol grupları arasındaki odds oranı (OR)

	DEĞER	%95 Güven Aralığı	
	OR	ALT	ÜST
GRUPLAR İÇİN OR (ÇALIŞMA/KONTROL)	32,867	3,981	271,342
POLİMORFİZM VAR	15,938	2,258	112,504
POLİMORFİZM YOK	0,485	0,333	0,705
TOPLAM VAKA SAYISI	62		

Çalışma grubuna dahil edilen bireylerde, kontrol grubundaki bireylere göre 32 kat daha fazla polimorfizm bulgusu görülmüştür (OR=32,867).

Çalışma ve kontrol gruplarındaki bireyler arasında RANK genine ait polimorfizm görülüp, görülmemeye durumuna göre ayrıca kıkare ile analiz edilmiştir (Tablo 26).

Tablo 26. RANK genine ait çalışma ve kontrol grupları arasındaki kıkare analizi

		POLİMORFİZM		TOPLAM	p
		VAR	YOK		
GRUPLAR	ÇALIŞMA	11	21	32	0,000***
	%	34,4	65,6	100	
	KONTROL	0	30	30	
	%	0	100	100	
	TOPLAM	11	51	62	
	%	17,7	82,3	100	

*: $p \leq 0,05$ **: $p \leq 0,01$ ***: $p \leq 0,001$, -: $p > 0,05$ anlamlı değil

Ki kare=12,537; $p=0,000$ ($p \leq 0,001$)

Çalışma grubunda kontrol grubuna kıyasla RANK geninde ileri düzeyde anlamlı olarak daha fazla polimorfizm görülmüştür ($p \leq 0,001$).

Çalışma grubunun alt grupları olan elastik, çekim ve RME grupları ile araştırma grubu P2RX7 ve RANK genlerinde polimorfizm olup olmama durumlarına göre ayrıca kıkare yöntemiyle analiz edilmiştir (Tablo 27,28).

Tablo 27. Elastik, çekim, RME ve araştırma grupları için P2RX7 genine ait polimorfizm analizi

		POLİMORFİZM		TOPLAM	p
		VAR	YOK		
GRUPLAR	ELASTİK	4	17	21	0,507
	%	19	81	100	
	ÇEKİM	6	15	21	
	%	28,6	71,4	100	
	RME	7	13	20	
	%	35	65	100	
	ARAŞTIRMA	4	19	23	
	%	17,4	82,6	100	
	TOPLAM	21	64	85	
	%	24,7	75,3	100	

*: $p \leq 0,05$ **: $p \leq 0,01$ ***: $p \leq 0,001$, -: $p > 0,05$ anlamlı değil

Ki kare=2,331; $p=0,507$

Elastik, çekim, RME ve araştırma gruplarında P2RX7 geninde görülen polimorfizmler için anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0,05$).

Tablo 28. Elastik, çekim ve araştırma grupları için RANK genine ait polimorfizm analizi (RME grubunda RANK genine ait polimorfizm görülmediği için analize dahil edilmemiştir)

		POLİMORFİZM		TOPLAM	p
		VAR	YOK		
GRUPLAR	ELASTİK	4	17	21	0,248
	%	19	81	100	
	ÇEKİM	7	14	21	
	%	33,3	66,7	100	
	ARAŞTIRMA	3	20	23	
	%	13	87	100	
	TOPLAM	14	51	65	
	%	17,4	82,6	100	

*: $p \leq 0,05$ **: $p \leq 0,01$ ***: $p \leq 0,001$, -: $p > 0,05$ anlamlı değil

Ki kare=2,788; $p=0,248$

Elastik, çekim ve araştırma gruplarında RANK geninde görülen polimorfizmler için anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0,05$).

Tablo 29. Elastik, çekim ve RME grupları için P2RX7 genine ait polimorfizm analizi

		POLİMORFİZM		TOPLAM	p
		VAR	YOK		
GRUPLAR	ELASTİK	4	17	21	0,514
	%	19	81	100	
	ÇEKİM	6	15	21	
	%	28,6	71,4	100	
	RME	7	13	20	
	%	35	65	100	
	TOPLAM	17	45	62	
	%	27,4	72,6	100	

*: $p \leq 0,05$ **: $p \leq 0,01$ ***: $p \leq 0,001$, -: $p > 0,05$ anlamlı değil

Ki kare=1,131; $p=0,514$

Elastik, çekim ve RME grupları arasında P2RX7 genine ait görülen polimorfizmler için anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0,05$).

Tablo 30. Elastik ve çekim grupları için RANK genine ait polimorfizm analizi (RME grubunda RANK genine ait polimorfizm görülmediği için analize dahil edilmemiştir)

		POLİMORFİZM		TOPLAM	p
		VAR	YOK		
GRUPLAR	ELASTİK	4	17	21	0,292
	%	19	81	100	
	ÇEKİM	7	14	21	
	%	33,3	66,7	100	
	TOPLAM	11	31	42	
	%	26,2	73,8	100	

*: $p \leq 0,05$ **: $p \leq 0,01$ ***: $p \leq 0,001$, -: $p > 0,05$ anlamlı değil

Ki kare=1,109; $p=0,292$

Elastik ve çekim grupları arasında RANK genine ait görülen polimorfizmler için anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0,05$).

5. TARTIŞMA

Kök rezorpsiyonu mekanik, inflamatuvar, otoimmün veya enfeksiyöz bir uyarıya yanıt olarak dental kök yapısının kalıcı olarak kaybedilmesi ile ilgili çok faktörlü patolojik bir süreçtir. EAKR, ortodontik diş hareketine bağlı sekonder olarak sık görülen bir klinik komplikasyondur; tedaviyle ilgili değişkenlerden başka, çevresel faktörler ve/veya bireyler arası genetik varyasyonlar, oluşumuna duyarlılık veya direnç sağlayabilir. Bu bağlamda, genetik yatkınlık ortodontik tedaviden kaynaklanan mekanik faktörlerle birlikte etiyolojik bir faktör olarak tanımlanmıştır (13).

Ortodontik tedavi ile ilişkili EAKR prevalansı, literatürdeki çalışmalarda bunu belirlemek için kullanılan yöntemlere bağlı olarak büyük farklılıklar göstermektedir. Histolojik çalışmalarda prevalans oranı yüksekken, klinik çalışmalar değişken prevalans oranları göstermektedir (158).

Eksternal apikal kök rezorpsiyonunun, ortodontik tedavi gören bireylerin üçte birinden fazlasında 3 mm'den fazla görüldüğü ve popülasyonun % 2 ile % 5'inde şiddetli kök rezorpsiyonu (>5 mm) olduğu rapor edilmiştir (5, 6, 142).

EAKR'nin etiyopatolojisinde birçok faktör rol oynamaktadır. Ortodontik tedavi sırasında görülen kök rezorpsiyonunun etiyolojisinin karmaşık olduğunu ve diş hareketi, hastanın yaşı, ortodontik aparey türü, kuvvetin büyüklüğü ve süresi ve diş hareketinin yönü gibi izole edilmiş veya ilişkili birkaç faktörün rezorpsiyon gelişimine katkıda bulunabileceğini bildirilmiştir (158).

Uygulanan kuvvetler ve diş hareketi EAKR için tetikleyici olsa da, araştırmalar biyomekanik faktörlerin kök rezorpsiyonunda gözlemlenen varyasyonun onda bir ile üçte birinden fazlasını açıklayamayacağını göstermiştir (7, 8).

Eksternal apikal kök rezorpsiyonunun etiyolojisinde ilaç tedavisi, endodontik tedavi, hastaların cinsiyet, yaş, atipik yutkunma alışkanlıkları, ön açık kapanış varlığı, maloklüzyon tipi ve sistemik hastalıklar gibi kendine özgü faktörleri içeren birçok faktör tanımlanmıştır (11, 32).

Genetik yatkınlığın rolü ise EAKR'nin aile kümelenmesini tanımlayan ilk araştırmacı olan Newman tarafından önerilmiştir (9). Diş sert dokularını rezorbe eden hücreler yani odontoklastlar, kemik iliğinde hematopoetik progenitör hücrelerden farklılaşan ve birkaç moleküler yolağı paylaşan kemik rezorbe edici osteoklastlarla benzer morfolojik ve fonksiyonel özelliklere sahiptir (11). Bundan dolayı, bu hücrelerle ilişkili genler, EAKR'ye genetik yatkınlık için de doğal aday genlerdir. Görünüşte zıt, ancak birbirine bağımlı iki mekanizma söz konusu olabilir; ilki bozulmuş osteoklast fonksiyonu ile ilişkili olarak meydana gelen alveolar kemik rezorpsiyonu, ikincisi ise diş destek yapılarına ilave mekanik stres ve odontoklast aktivasyonu ile doğrudan kök rezorpsiyonudur (151).

Eksternal apikal kök rezorpsiyonuna bireysel yatkınlık kanıtı, EAKR'yi önlemek ve kontrol altına almak amacıyla önlemlerin belirlenmesi ve uygulanması açısından son derece önemlidir. Bizim çalışmamızda da bu düşünceden yola çıkılarak, ortodontik tedavi gören ve ortodontik tedavisi henüz başlamamış olan bireylerdeki EAKR'ye yatkınlığın araştırılması ve aday gösterilen genlerdeki polimorfizmlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

5.1. Çalışmanın Amacının Tartışılması

Eksternal apikal kök rezorpsiyonu ortodontik tedavi sırasında sıkça görülen bir durumdur. Farklı önleyici yaklaşımlar tanımlanmış olsa da, bunların hiçbiri bu patolojik ikincil etkiyi güvenilir bir şekilde tahmin edemez ve bu nedenle önleyemez. Ortodontik tedaviye başlamadan önce, 'yüksek riskli' bireylerin genetik bilgilerine dayanarak tanımlanmasını sağlamak üzere ortodontik uygulamada kullanılabilecek sağlam ve iyi yapılandırılmış bir genetik yatkınlık veri tabanı geliştirmek çok önemlidir (13). Çalışmamızın amacı da ortodontik tedavi ile görülen kök rezorpsiyonlarına bireysel yatkınlığın araştırılması ve genetik etkinin ortaya çıkarılmasıdır.

Eksternal apikal kök rezorpsiyonuna genetiğin etkisi ilk olarak Newman isimli araştırmacının 1975 yılında yayımladığı bir çalışma ile ortaya konulmuştur (9). Sonrasında Harris ve arkadaşları (10) 1997 yılında yaptıkları çalışma ile, Hartseld ve

arkadaşları ise 2004 yılında yayımladıkları çalışmalarla kardeş çiftler arasında EAKR'ye yatkınlığı genetik perspektiften incelemişlerdir.

Geçmişten günümüze yapılan literatür taramalarında eksternal apikal kök rezorpsiyonuna neden olabilecek faktörlere ilişkin birçok çalışma yapıldığı görülmüştür (93). Ancak bireysel yatkınlığa sebep olabilecek gen polimorfizmlerinin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma olduğu görülmüştür (151). Yapılan çoğu çalışmanın ise yine sınırlı sayıda gen grubunun dahil edilerek yapıldığı sonucuna varılmıştır (167). Bu nedenlerle eksternal apikal kök rezorpsiyonuna bireysel yatkınlığın araştırılması, bu durumun önceden tahmin edilebilirliğine dair genetik bir veri tabanı oluşturulmasına katkıda bulunmak ve literatüre anlamlı bir katkıda bulunmak bu çalışmanın esas amacını oluşturmaktadır.

5.2. Bireylerin Tartışılması

Eksternal apikal kök rezorpsiyonunun etiyolojisi incelendiğinde lokal veya sistemik birçok faktörün etkili olduğu görülmüştür. Bu faktörler genel olarak ortodontik tedavi ile ilgili olanlar ve bireysel faktörler olarak iki gruba ayrılabilir. Ortodontik tedavi ile ilgili olanlar, uygulanan ortodontik tedavinin yöntemi, kullanılan ortodontik aparey, uygulanan ortodontik kuvvetin tipi, şiddeti, uygulanan ortodontik tedavinin süresi olarak sıralanabilir. Bireysel faktörler ise, ilaç kullanımı, sistemik hastalık varlığı, cinsiyet, yaş ve genetik faktörler olarak belirtilebilir (46, 77, 88, 93, 113).

Eksternal apikal kök rezorpsiyonuna genetik faktörlerin etkisinin incelendiği çalışmamızda literatürdeki bir çok çalışmada olduğu gibi herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, ilaç kullanmayan, ortodontik tedavi sırasında alt ve üst kesici dişleri travmaya uğramamış olan, ortalama tedavi süresinin 18 ± 6 ay olan, kraniofasial bir anomalisi olmayan, bilinen genetik bir hastalığı olmayan, düz ark tekniği ile tedavi edilen, iyi bir oral hijyene sahip olan, daha önce ortodontik tedavi görmeyen, tüm dişlerinin kök gelişimi tamamlanmış, anormal kök morfolojisine sahip olmayan bireyler dahil edilmiştir (159, 171, 188).

Çalışmamıza dahil edilen bireylerin yaş ortalaması, çalışma grubuna dahil edilen bireyler için 18,95 iken, kontrol grubuna dahil edilen bireylerin yaş ortalaması 19,17'dir ve araştırma grubuna dahil edilen bireyler için 28,38 olarak belirlenmiştir. Literatür taraması yapıldığında kök rezorpsiyonunun belirlenebilmesi için maksiller ve mandibular kesici dişlerin kök gelişimlerinin tamamlanması gerektiği çıkarımı elde edilmiştir. Bu nedenle birçok çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da çalışmaya dahil edilen bireylerin yaş ortalaması çalışma grubu için 18,95 ve kontrol grubu için 19,71 olup, ortodontik tedavi öncesi maksiller ve mandibular dişlerin kök gelişimlerinin tamamlanmış olmasına özen gösterilmiştir (49, 188, 189).

Çalışma, kontrol ve araştırma gruplarının cinsiyet dağılımına bakıldığında çalışma grubunun 13 erkek, 19 kız bireyden, kontrol grubunun 19 kız ,11 erkek bireyden ve araştırma grubunun 5 erkek birey, 18 kız bireyden oluştuğu görülmektedir. Ciurla ve arkadaşlarının 101 bireyi dahil ettikleri çalışmalarında bireylerin 77'sinin kız,24'ünün erkeklerden oluştuğu görülmektedir (43). Bastos Lages ve arkadaşlarının 61 Brezilyalı bireyle yaptığı bir diğer çalışmada ise 35 kız,26 erkek birey çalışmaya dahil edilmiştir (158). Iglesias-Linares ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmaya ise 54 birey dahil edilmiş ve bu bireylerin 33'ünü kızlar oluştururken,21'ini erkekler oluşturmuştur (163). Fontana ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışma da ise çalışmaya dahil edilen ortodontik tedavi uygulanan bireylerin 185'inin kız,154'ünün erkek bireylerden oluştuğu,ayrıca tedavi edilmeyen gruptaki bireylerin ise 23 'ünün kız,15'inin erkek birey olduğu görülmüştür (178). Çalışmalar incelendiğinde bizim çalışmamızın cinsiyet dağılımının diğer çalışmalardaki cinsiyet dağılımlarıyla paralellik gösterdiği ve homojen bir dağılım görüldüğü belirtilebilir. EAKR ve genetik polimorfizmler açısından yaş ve cinsiyet dağılımları için anlamlı bir fark bulunamamıştır.

5.3. Çalışma Gruplarının Tartışılması

5.3.1. Premolar Çekim Grubuna Dahil Edilen Bireylerin Tartışılması

Ortodontik tedavi amacıyla yapılan premolar diş çekimi ile eksternal apikal kök rezorpsiyonu arasındaki ilişkinin incelendiği birçok çalışma mevcuttur (53, 191, 192). Çekimli tedaviler sırasında yapılan retraksiyon nedeniyle kesici dişler daha fazla hareket eder ve ortodontik kuvvete maruz kalır (179).

Eksternal apikal kök rezorpsiyonu oluşumuna çevresel ya da bireysel birçok faktörün etkili olduğu bilinen bir gerçektir. Çalışma gruplarımızı oluştururken bu faktörleri göz önünde bulundurup, ortodontik tedavi amacıyla premolar diş çekimi yapılan hastalara benzer tedavi yöntemleri uygulanmış, farklı derecelerde kök rezorpsiyonu görülmesine göre çalışma ve kontrol grubu olarak ikiye ayrılmıştır ve genetik yatkınlık açısından değerlendirilmiştir. Literatür taraması yapıldığında genetiğin diş çekimi uygulanan hastalar üzerindeki etkisinin araştırıldığı çok fazla çalışmanın yapılmadığını görülmüştür ve çalışmamızda bu konu üzerinde yoğunlaşmıştır (180).

Fernandes ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 2.173 maksiller kesici diş periapikal radyografiler üzerinden EAKR açısından değerlendirilmiş ve çalışmaya ortodontik tedavi gören 564 birey dahil edilmiştir. Çalışma sonunda maksiller premolar diş çekimi uygulanarak tamamlanan ortodontik tedavilerde daha fazla kök rezorpsiyonuna rastlandığı bulgusu elde edilmiştir (181).

Fontana ve arkadaşlarının D vitamini reseptör geninin polimorfizmi ile eksternal apikal kök rezorpsiyonu arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında Class II divizyon I maloklüzyona sahip 377 birey, $EAKR \leq 1.43$ mm olan 160, $EAKR > 1.43$ mm olan 173 ve ortodontik tedavi uygulanmayan 38 birey olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. EAKR bulunan ve premolar diş çekimi uygulanan 79 birey ayrıca değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda premolar diş çekiminin anlamlı olarak eksternal apikal kök rezorpsiyonunu arttırdığı vurgulanmıştır. Ayrıca vitamin D geninin Taq1 polimorfizminin premolar diş çekimi yapılan grup için EAKR ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (178).

Linhartova ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışma da ise 32 birey çalışma grubu ($EAKR > 2$ mm) ve 74 birey kontrol ($EAKR < 2$ mm) olarak belirlenmiştir. Çalışma ve kontrol grupları cinsiyet, Angle Class I, Class II ve Class III olarak, ayrıca diş çekimi uygulanıp uygulanmamasına göre gruplandırılmıştır. Çalışma da IL-1A, IL-1 β , IL-1RN genlerine ait polimorfizmler araştırılmıştır. Genetik yatkınlık karşılaştırılması yapılırken ayrıca bir gruplandırma yapılmayıp, sadece kontrol ve çalışma grupları kendi aralarında analiz edilmiştir. Çalışma sonucunda premolar diş çekimi uygulanan bireyler için genetik bir yatkınlıktan bahsedilmemiştir (182).

Literatür taraması yaptığımızda çoğu araştırmanın çalışma gruplarını ortodontik tedavi sonrası eksternal apikal kök rezorpsiyonu görülen bireylerin oluşturduğunu ancak çoğu çalışmada bu bireylerin tedavi ediliş yöntemlerine ayrıca gruplandırılmadığını gördük. Bu nedenle çalışma ve kontrol grubumuza dahil edilen bireyleri tedavi ediliş yöntemlerine göre ayrıca gruplandırdık. Bu bağlamda premolar çekim grubumuzu oluşturan 11 çalışma grubu - EAKR miktarı $rRCR < 0.90$ olan birey (Levander&Malmgren skorlamasına göre skor 3 veya 4 olan) ve 10 kontrol -EAKR miktarı $0.90 \leq rRCR < 1.00$ olan (Levander&Malmgren skorlamasına göre skor 0,1 veya 2 olan) bireyde kliniğimizde tedavi görmüş olması ve yapılan tüm işlemlerin kayıtlarının bulunması koşulu aranmıştır. Böylelikle benzer yöntemlerle kanin distalizasyonu ve keser retraksiyonu yapılan bireyler arasında eksternal apikal kök rezorpsiyonuna genetik yatkınlığın olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Borges de Castilhos ve arkadaşlarının 301 hasta ile yaptıkları bir çalışmada, çalışmaya dahil edilen bireyler yaş, cinsiyet, intermaksiller elastik kullanımı, pendulum apareyi uygulanması, Hyrax apareyi uygulanması ve ortodontik tedavi amacıyla premolar diş çekimi gibi kriterlere göre gruplara ayrılmıştır. Ortodontik tedavi amacıyla premolar diş çekimi uygulanan 17 birey kontrol ($\leq 1,43$ mm'den az EAKR), 31 birey ($>1,43$ mm 'den fazla EAKR) çalışma grubu olarak gruplandırılmıştır. Çalışma sonucunda araştırılan RANKL,RANK ve OPG gen polimorfizimleri için premolar diş çekim grubunda anlamlı bir fark bulunamadığı belirtilmiştir (179).

Pereira ve arkadaşlarının yaptıkları 195 hastanın dahil edildiği diğer çalışma da ise cinsiyet, tedavi süresi, premolar çekimi, Hyrax apareyi, yaş overjet, dil itimi ve iskeletsel Class II maloklüzyona sahip olma durumunun EAKR ile ilişkisi ve P2RX7, IL-1 β , OPG ve RANK genlerindeki polimorfizimler değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda 68 bireyle oluşturulan premolar diş çekimi yapılan grupta,çekim yapılmayan gruba göre %4 daha fazla EAKR görüldüğü rapor edilmiştir ve tüm klinik değişkenler sabit tutulduğunda genetiğin EAKR 'ye etkisinin %30 olduğu rapor edilmiştir (151).

Sharab ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise genetik ve tedavi ile ilgili faktörlerin EAKR ile ilişkisi araştırılmış ve çalışmaya 134 birey dahil edilmiştir. Şiddetli kök rezorpsiyonu görülen 67 bireyden, birinci premolar diş çekimi uygulanan

20 birey, yine birinci premolar diş çekimi yapılan ancak kök rezorpsiyonu görülmeyen 7 bireyle ve ikinci premolar diş çekimi yapılan 3 bireyle kontrol grubu olarak karşılaştırılmıştır. Çalışma sonunda EAKR ile diş çekimi yapılan grup arasında Bonferroni analizine göre anlamlı bir ilişki bulunmadığı belirtilmiştir (174).

Bizim çalışmamızda da premolar diş çekimi uygulanan grupta EAKR açısından diğer gruplara göre anlamlı bir farklılık görülemedi. Araştırmamızda tüm çalışma grupları için anlamlı olarak daha fazla polimorfizm görülen P2RX7 ve RANK genlerinde premolar diş çekimi yapılan çalışma grubu için diğer gruplarla (elastik ve RME grubu) karşılaştırıldığında Borges de Castilhos ve Sharab gibi araştırmacıların bulgularına benzer şekilde anlamlı bir farklılık görülmediği saptanmıştır (182, 189). Ancak premolar diş çekimi uygulanan ve şiddetli rezorpsiyon gösteren bireylerde kontrol grubunda premolar diş çekimli tedavi uygulanan bireylere göre anlamlı olarak daha fazla polimorfizm görüldüğünü belirtebiliriz. Bu bulgu bize benzer yöntemlerle tedavi edilip, şiddetli rezorpsiyon görülen bireylerde genetiğin etkisinin yadsınamayacak kadar fazla olabileceğini göstermektedir.

5.3.2. İntermaksiller Elastik Grubunun Tartışılması

Literatür taraması yapıldığında intermaksiller elastik kullanımı ile eksternal apikal kök rezorpsiyonu arasındaki ilişkinin araştırıldığı çok fazla çalışmanın olmadığı görülmektedir. Yapılan çalışmalarda ise Class II elastik kullanımının EAKR için bir risk faktörü olup olmadığı konusunda bir fikir birliği olmadığı görülmüştür.

Linge ve Linge'in 1991 yılında yaşları 11,5 ile 25 arasında değişen 485 bireyle yaptıkları çalışmalarında tedavi yöntemleri ve bireysel farklılıkların ortodontik kök rezorpsiyonuna etkisi araştırılmıştır. Çalışmada 3/16 inç Class II elastik, 6,8 ay boyunca 140 birey tarafından kullanılmıştır. Çalışma sonunda saptanan en fazla kök rezorpsiyonu miktarı 1,23 mm olup, Class II elastik kullanan bireylerde bu miktarın 0,20 mm olduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar Class II elastik kullanımının EAKR için bir risk faktörü olduğunu rapor etmişlerdir (6).

Mirabella ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise ortodontik tedavi gören yetişkin hastalarda kök rezorpsiyonu riskleri araştırılmıştır. Çalışmaya 343 birey dahil

edilmiştir. Çalışma sonunda anterior ve Class II elastiklerin uzun süreli kullanımının kanin dişler için kök rezorpsiyonu açısından risk faktörü olduğu belirtilmiştir (180).

Stuteville, hafif ark telleri ile birlikte kullanılan intermaksiller elastiklerin, oluşan deformasyona bağlı meydana gelen jiggling kuvvetlerinin etkisi ile kök rezorpsiyonu meydana getirebileceği fikrini savunmuştur (112).

Janson ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise Class II divizyon 1 anomaliye sahip olan 54 birey, Class II elastik kullanan 27 birey ve headgear kullanan 27 birey olarak 2 gruba ayrılmış ve tedavi edilmiştir. Çalışma sonunda kök rezorpsiyonu açısından 2 grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (183).

Çalışmamıza dahil edilen bireyler düz tel tekniği ile tedavi edilmiş ve süperelastik nitinol ortodontik ark telleriyle seviyeleme işlemleri tamamlanmış ve 0.18 slotluk braketlerde 16/22 paslanmaz çelik ark tellerinde 4½ oz (4.8 mm) Class II intermaksiller elastikler 4±2 ay kullanılarak tedavileri sonlandırılmıştır. Aynı yöntem ve sürede tedavi edilen bireyler arasında eksternal apikal kök rezorpsiyonu görülen grup çalışma ve rezorpsiyon bulgusu daha önce açıklanan kriterlere uygun olan bireyler kontrol grubu olarak oluşturulup, genetik yatkınlık açısından değerlendirilmiştir. Literatürde intermaksiller elastikler ile kök rezorpsiyonu arasındaki ilişkinin genetik açıdan değerlendirildiği sadece 2 çalışmaya rastlanmıştır (179)(178). Bu nedenle araştırmamızın gruplarını oluşturan hastaların intermaksiller Class II elastik kullanımına göre ayrıca değerlendirmenin uygun olacağı düşünülmüştür.

Borges de Castilhos ve arkadaşlarının 2019 yılında yayınladıkları çalışmalarında EAKR için klinik faktörlerin ve RANKL, RANK ve OPG gen polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Çalışmaya yaşları 8 ile 21 arasında değişen 338 birey dahil edilmiştir. Çalışma sonunda EAKR açısından Class II elastik kullanımının bir risk faktörü olmadığı sonucuna varılmıştır (179).

Fontana ve arkadaşlarının yaptıkları bir diğer çalışmada ise, çalışmaya 377 hasta dahil edilmiş ve vitamin D reseptör genindeki polimorfizmler ile EAKR arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen bireylerden 99'u intermaksiller elastik

kullanmıştır. Çalışma sonunda değerlendirilen parametreler arasında elastik kullanan grupta anlamlı olmayan bir EAKR ilişkisi görüldüğü rapor edilmiştir (178).

Daha önce yapılan 2 araştırmada da incelenen genler ile kök rezorpsiyonu görülen elastik kullanan bireyler arasında genetik açıdan bir yatkınlık olabileceği bulgusu elde edilmemiştir. Bizim çalışmamızda da çalışma grubundaki RME ve premolar diş çekimi yapılan diğer gruplarla analiz edildiğinde EAKR açısından tüm grupların benzer oranda rezorpsiyon gösterdiği bulgusu elde edildiğinden, elastik kullanımının doğrudan kök rezorpsiyonuna neden olduğunu söylemeyiz. Ayrıca yapılan genetik analiz sonucunda elastik grubuna dahil edilen ve şiddetli EAKR görülen bireylerde RANK ve P2RX7 genlerinde meydana gelen polimorfizmlerin çalışma grubundaki diğer bireylerle karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmediği, ancak kontrol grubunda elastik kullanan bireylerden anlamlı olarak daha fazla polimorfizm görüldüğü saptanmıştır.

5.3.3. Hızlı Maksiller Genişletme Grubunun Tartışılması

Hızlı maksiller genişletme, rutin ortodontik tedavide sıklıkla uygulanan ve maksillanın transversal yetersizliğinin düzenlenmesinde kullanılan, farklı yöntemlerle uygulanabilen bir tedavi biçimidir. Hızlı maksiller genişletmenin en önemli komplikasyonu destek alınan dişlerde (molar ve premolar dişler) daha çok bukkal yüzeyde meydana gelen kök rezorpsiyonudur (184) ve yapılan çoğu çalışmada eksternal apikal kök rezorpsiyonu değerlendirilirken maksiller premolar ve molar dişler referans olarak alınmıştır (108,109). Martins ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ankraj olarak alınan premolar dişlerde bantlama yapılan ve yapılmayan simetrik dişler arasında kök rezorpsiyonu açısından değerlendirme yapılmış ve çalışmaya dahil edilen tüm dişlerde sement ve dentin seviyesinde kök rezorpsiyonu görüldüğü ve 2 grup için kök rezorpsiyonu açısından anlamlı bir fark görülmediği belirtilmiştir (185).

Konvansiyonel yöntemlerle yapılan hızlı maksiller genişletme tedavilerinde destek alınan dişlerden başka üst kesici dişlerde kök rezorpsiyonunun görüldüğü çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir hayvan çalışmasında,10 çalışma (RME uygulanan) ve 4 kontrol grubu (RME uygulanmayan) belirlenmiştir. Üst kesici dişlerdeki kök

rezorpsiyonu histolojik yöntemler mikroskopik olarak incelenmiştir. Çalışma sonunda tedavi edilen grupta kesici dişlerde 750 kat daha fazla kök rezorpsiyonu görüldüğü bildirilmiştir (184). Bu durumun üst kesici dişlerin midpalatal sutura en yakın dişler olması nedeniyle uygulanan şiddetli kuvvet sebebiyle meydana gelebileceği savunulmaktadır.

Pereira ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, çalışmaya dahil edilen 195 bireyden 14 'ünü hızlı maksiller genişletme yapılan bireyler oluşturmuştur, çalışmaya dahil edilen gruplardaki EAKR bulgusu anterior dişlerde yapılan radyolojik ölçümlerle tespit edilmiştir. Çalışmada P2RX7, IL-1 β , OPG ve RANK genlerine ait polimorfizmler ile kök rezorpsiyonu arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda hızlı maksiller genişletme aygıtı uygulanan gruptaki bireylerde, kontrol grubuna göre %8 daha fazla EAKR görüldüğü bildirilmiştir, ayrıca bu çalışmada P2RX7 geninde meydana gelen mutasyonun EAKR için bir risk faktörü olabileceği belirtilmiş ve klinik değişkenler sabit tutulduğunda genetiğin etkisinin %30 olabileceği sonucu rapor edilmiştir (151).

Yapılan bir diğer çalışmada ise hızlı maksiller genişletme apareyi uygulanan ve EAKR miktarı 1,43 mm'den fazla olan 30 birey, EAKR 1,43 mm'den az olan 23 bireyle genetik yatkınlık açısından karşılaştırılmıştır. Çalışma sonunda RME uygulamasının EAKR için bir risk faktörü olduğu belirtilmiş ve bunun nedeninin üst kesici dişlerin intermaksiller sutura en yakın dişler olmasının olabileceği vurgulanmıştır. Bu çalışmada RME yapılan bireyler için ayrıca bir genetik yatkınlık olabileceği bulgusu yer almamaktadır (179).

Fernandes ve arkadaşlarının yaptığı bir başka araştırmada da, araştırmaya dahil edilen 564 bireyden 60'mı maksiller ekspansiyon yapılan bireyler oluşturmuştur. Yapılan araştırmada cinsiyet, etnik köken, Angle sınıflaması, overjet miktarı, overbite miktarı, tedavinin yapıldığı merkezler, premolar çekimi, 2 fazlı ortodontik tedavi, maksiller genişletme, ortognatik cerrahi, Class II elastik kullanımı, anterior elastik kullanımı, kök morfolojisi gibi faktörler ile EAKR arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışma sonucunda EAKR için ölçümleri yapılan 2.173 maksiller kesici diş için maksiller ekspansiyonun EAKR için bir risk faktörü olmadığı belirtilmiştir (181).

Yapılan bir diğer çalışmada ise, çalışmaya dahil edilen 377 bireyde vitamin D reseptör genindeki polimorfizm ile EAKR arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen bireyler yaş, cinsiyet, başlangıç kök boyu, premolar diş çekimi, elastik kullanımı, maksiller ekspansiyon, pendulum apareyi uygulaması gibi klinik faktörlere göre gruplandırılmıştır. Çalışma sonunda maksiller ekspansiyonun EAKR için bir risk faktörü olmadığı belirtilmiştir (178).

İncelenen tüm çalışmalarda görüldüğü üzere hızlı maksiller genişletmenin EAKR için özellikle anterior dişler için bir risk faktörü olup olmadığı konusunda bir fikir birliği olmadığı görülmektedir. Ayrıca EAKR için genetik yatkınlığın araştırıldığı çalışmalarda hızlı maksiller genişletme ile genetik faktörler arasındaki ilişkinin belirtildiği sadece bir çalışmaya rastlanmıştır (151). Bu nedenle aynı yöntemle hızlı maksiller genişletme yapılan 20 bireyi EAKR şiddetine göre daha önce belirtilen kriterler göz önünde bulundurularak gruplandırdık ve incelediğimiz gen polimorfizmleri açısından da ayrıca değerlendirmeyi tercih ettik. Sonuç olarak çalışma grubumuza dahil ettiğimiz bireylerde kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla polimorfizm saptanmıştır. Pereira ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer şekilde incelenen 7 gen içinde sadece P2RX7 geninde RME çalışma grubumuzda polimorfizm saptanmıştır (151). RME çalışma grubundaki bireylerin diğer çalışma grubuna dahil edilen bireylerle genetik yatkınlık ve EAKR açısından karşılaştırılmasında gruplar arasında anlamlı olarak farklılık görülmediği belirtilebilir.

5.3.4. Araştırma Grubunun Tartışılması

Günümüzde yetişkin hastalarında ortodontik tedaviye olan ilgilerinin artmasıyla birlikte yapılan çalışmalarda yaş ortalamalarının da arttığı görülmektedir. Yaşla birlikte eksternal apikal kök rezorpsiyonunun arttığını savunan araştırmacılar olduğu gibi (87, 88), kronolojik yaş ile eksternal apikal kök rezorpsiyonu arasında bir bağlantı olmadığını savunan araştırmacılar da mevcuttur (89, 105).

Çalışmamızın araştırma gruplarını oluştururken yetişkin ve ortodontik tedavi görmemiş bireylerden oluşturulmasının nedeni, günümüzde bu bireylerin ortodontik tedaviye olan ilgi ve isteğinin artması ve çoğu araştırmacı tarafından eksternal apikal kök rezorpsiyonu için riskli grupta sayılmalarıdır.

Yetişkin bireyler için genetik yatkınlık açısından bir veri tabanı oluşturmak ve eksternal apikal kök rezorpsiyonunun önceden tahmin edilebilmesine katkıda bulunmak ve bu bireyleri tedavi öncesinde bilgilendirmek amacıyla çalışmamıza araştırma grubu dahil edilmiştir.

Araştırmamıza katılan ve yaş ortalaması 28,38 olan 23 bireyde %21,7 oranında polimorfizm saptanmıştır. Çalışma grubumuzda polimorfizm görülen P2RX7 ve RANK geninde araştırma grubumuzda da polimorfizm görülmüştür. Literatür taraması yapıldığında genetik yatkınlığın araştırıldığı çalışmalarda büyük çoğunlukla ortodontik tedavi gören bireylerde genetik analizler yapılmıştır. Sadece Fontana ve arkadaşlarının (178) eksternal apikal kök rezorpsiyonuna Vitamin D reseptör genindeki polimorfizmin araştırıldığı çalışmalarında ortodontik tedavi görmemiş 38 birey çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma sonucunda tedavi edilen bireyler ortodontik tedavi görmeyen bireylerle karşılaştırıldıklarında vitamin D genindeki C allelinde görülen polimorfizmin EAKR için diğer bireylere göre daha zayıf bir koruma oluşturduğu sonucuna varılmıştır.

5.4. Yöntemin Tartışılması

5.4.1. Radyolojik Değerlendirmenin Tartışılması

Eksternal apikal kök rezorpsiyonuna yatkınlığı olan bireylerin tedavi öncesi elde edilen radyografik görüntüleri diğer hastalardan farksızdır. Kök rezorpsiyonunu belirlemek için rutinde kullanılan iki boyutlu radyolojik teknikler, ancak apikal bölgedeki mineralize dokunun yaklaşık %60-70'i kaybedildikten sonra kök rezorpsiyonunu tespit edebilir (154).

Radyolojik görüntüler EAKR'nin aktif durumu hakkında bilgi vermemekle birlikte, rezorpsiyon fenomeni ortodontik diş hareketinden sadece 7 hafta sonra histolojik olarak doğrulanabilir (186); radyolojik doğrulama ise 5-6 ay sonrasına kadar mümkün değildir (187). Bu tür risk altındaki hastaları tedaviden önce ayırt edebilmek oldukça önemlidir ve bu çalışmanın da amaçlarından birini oluşturmaktadır. EAKR ile ilişkili olarak ortodontik tedavinin faydaları ve riskleri hakkında hastaları doğru bilgilendirmenin önemi büyüktür. Kök rezorpsiyonlarının multifaktöriyel etiyojisi

de unutulmamalıdır; iyatrojenik rezorpsiyonun etkileri genetik yatkınlığı olan hastalarda daha da şiddetlenebilir (154).

Çalışmamızın radyolojik değerlendirmesini yaparken diğer birçok çalışmada olduğu gibi panoramik radyografiler tercih edilmiştir (151, 154, 173,188). Panoramik radyografiler rutin ortodontik tedavi kayıtlarından elde edilebilmesi ve çalışmaya dahil edilen bireylere etik nedenlerle ekstra radyasyon dozuna maruz bırakmamak adına tercih edilmiştir.

Günümüzde 3 boyutlu görüntüleme sistemi olan konik ışınli bilgisayarlı tomografi, EAKR'yi doğru ve güvenilir bir şekilde değerlendirmek için en çok kullanılan yöntem olarak kabul edilmektedir (189). Ancak fazla radyasyon dozu, maliyet ve etik nedenlerle çalışmamıza dahil edilen bireyler için EAKR değerlendirmesi panoramik radyografiler üzerinden yapılmıştır.

Periapikal radyografiler de EAKR değerlendirilmesi için birçok çalışmada kullanılmıştır (166). Ancak Al-Qawasmi ve arkadaşlarına göre tedavi öncesi ve sonrası alınan yüksek kalitedeki panoramik radyografiler lineer ölçümler için yeterli doğruluk sağlamaktadır (134). Bu nedenle çalışmamızda panoramik radyografilerde görülen magnifikasyon ve distorsiyonu elimine etmek amacıyla milimetrik ölçümler yerine, tedavi başı ve sonunda kuron boyunun değişmediği belirlenerek oransal ölçümler kullanılmıştır.

Çalışmamızda ordinal skala ve oransal skala yöntemi olmak üzere radyolojik ölçümler için 2 yöntem kullanılmıştır.

Oransal skala yönteminde seçilen belli noktalar arasındaki mesafeler ölçülüp radyografinin magnifikasyonu ile orantılanarak fark elde edilir. Bu yöntem ilk olarak 1983 yılında Linge ve Linge (35) tarafından geliştirilmiş olup, 2004 yılında Brezniak ve arkadaşları tarafından modifiye edilmiştir (42).

Çalışmamızda kullandığımız ve Ciurla ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınladıkları çalışmada kullandıkları ve Linge ve Linge metodunun bir modifikasyonu olan metod ile EAKR rölatif kuron-kök oranı ile değerlendirilmiş ve çalışma ve kontrol gruplarımız bu doğrultuda oluşturulmuştur (43). Bu yöntemde

radyografik distorsiyon ve magnifikasyonlardan kaçınmak amacıyla milimetrik ölçümler yerine tedavi başı ve sonunda kuron boyunun değişmediği düşünülerek oranlama yöntemiyle kök rezorpsiyonu miktarı ölçümünün daha doğru sonuçlar verdiği düşünülmektedir. Bu nedenle çalışmamızda bu yöntem kullanılmıştır.

Katona'nın 2006 yılında yayınlanan bir çalışmasında ise Linge ve Linge metodunda görülen hatalar rapor edilmiştir (176). Bu nedenle ordinal skala yöntemi olan Levander&Malmgren skorlamasıyla çalışma ve kontrol gruplarımızın radyolojik değerlendirilmesi ayrıca yapılmıştır.

Eksternal apikal kök rezorpsiyonundan en fazla etkilenen dişler maksiller santral ve lateral dişlerdir. Ardından en fazla etkilenen dişler mandibular kesici dişlerdir (4, 6). Bu nedenle çalışmamızda maksiller ve mandibular kesici dişlerde görülen kök rezorpsiyonunun değerlendirilmesinin uygun olduğu düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda Pereira ve arkadaşlarının çalışmalarında olduğu gibi anlamlı olarak en fazla rezorpsiyon görülen dişler sol üst lateral diş olmuştur (175). Ayrıca çalışmamızda sağ alt santral diş, anlamlı olarak maksiller lateral dişle birlikte en fazla rezorpsiyon görülen diş olarak belirlenmiştir.

5.4.2. Genetik Değerlendirmenin Tartışılması

Çalışmamızda genetik materyalin değerlendirilmesi amacıyla yapılan DNA izolasyonu için çalışmaya katılan bireylerden alınan kan örnekleri kullanılmıştır. Literatür değerlendirilmesi yapıldığında genetik analiz için kan örneklerinin kullanıldığı çalışmalar olduğu gibi (154), bukkal epitelyal hücrelerin kullanıldığı çalışmaların olduğu da görülmüştür (167,190).

Bukkal epitelyal hücrelerin elde edilmesi daha kolay olmasına rağmen, çalışmamızda kan örneklerinin kullanılmasının nedeni yeterli miktarda ve yüksek kalitede DNA izole etmeyi amaçlamış olmamızdır.

Polimeraz Zincir Reaksiyonu, hedeflenmiş DNA veya RNA dizisinin, uygun primerler ve ortam sayesinde in vitro koşullarda kopyalanması işlemidir. Polimeraz zincir reaksiyonu, başlangıçtaki hedef DNA miktarı 50 ng veya daha az olan özgün bir DNA dizisinin 3 saat içinde çok sayıda kopyasının üretilmesini (DNA'nın

amplifikasyonunu) sağlamaktadır (128). Bu nedenle çalışmamızda PCR kullanılarak yeni nesil dizileme için örnekler uygun hale getirilmiştir.

Çalışmamızda maliyeti azaltmak amacıyla MiSeq (Illumina) sistemi kullanılmıştır. Kullanılan yeni nesil dizileme yöntemiyle yüksek verimlilik ve hız gibi avantajlarının yanında Sanger dizileme yöntemine göre daha düşük maliyetlerle çalışmamızda önem verdiğimiz genomun belirli bölgelerine odaklanabilme ve nadir bulunan varyantların analizi için hassas bir dizileme yapma imkanı sağlamıştır (130).

Literatür taraması yapıldığında genetik analizler için çoğunlukla bizim çalışmamızda olduğu gibi PCR yönteminin kullanıldığı görülmüştür. Genotipleme işlemi için TaqI tekniğinin kullanıldığı çalışmalar olduğu gibi (162, 166, 190) , Taq Man tekniğinin kullanıldığı çalışmalar da mevcuttur (181, 188).

5.5. Genetik Bulguların Tartışılması

5.5.1. IL 1 ALFA(IL-1A) Genine Ait Bulguların Tartışılması

IL1 sitokin ailesinin yapısal olarak birbirinden farklı iki formundan biri olan IL1A, çeşitli immun yanıtlarda, inflamatuvar süreçlerde ve hematopoezde görev alan bir sitokindir. Bu sitokin, monositler ve makrofajlar tarafından, proteolitik olarak işlenen ve hücre hasarına yanıt olarak salınan ve böylece apoptozu indükleyen bir proprotein olarak üretilir (156).

Bireylerin farklı genetik profilleri hem inflamatuvar yanıtta, hem de ortodontik tedavide uygulanan impulslara karşı farklı yanıt oluşmasını sağlamaktadır (188). IL 1 inflamatuvar yanıtta rol oynayan ilk sitokinlerden biridir. Ortodontik diş hareketi sırasında bu inflamatuvar yanıtla bağlı olarak ilk ortaya çıkan sitokinlerden biri olmakla birlikte, kaynağını pulpa ve damar endotelinden almaktadır (191). IL1 molekülleri, diş hareketinin oluşabilmesi için gerekli olan proinflamatuvar yanıtı ve lökosit göçünün sağlanmasından sorumludur (192).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda ileri periodontitis vakaları ile IL1 gen ailesinde bulunan polimorfizmlerin ilişkili olabileceğine dair kanıtlar sunulmuştur. Diş hareketi

sırasında periodontal dokularda IL1 varlığı, doku rezorpsiyonu sırasında bu mediatörün önemini göstermiştir (193).

Literatür taraması yapıldığında IL-1A genine ait varyasyonların EAKR ile ilişkisinin araştırıldığı birçok çalışmaya rastlanmıştır. Bizim çalışmamızda da IL1A genine ait rs1800587 tekli nükleotit polimorfizmi başta olmak üzere, genetik veri tabanımızda bulunan tüm varyantlar ve olası yeni polimorfizler incelenmiştir. Yapılan genetik analiz sonucunda çalışmamıza dahil edilen 85 bireyden hiçbirinde bu gene ait bir polimorfizme rastlanmamıştır. Al-Qawasmi ve arkadaşlarının 35 Amerikalı aileyle yaptığı çalışmalarında da IL-1A için anlamlı bir bulgu bulunmadığı rapor edilmiştir (3). Linhartova ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada da EAKR ile IL-1A genindeki varyasyonların ilişkili olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (181). Sharab ve arkadaşlarının, Iglesias Lineras ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda ise bizim çalışmamızda olduğu gibi rs180058 polimorfizminden yola çıkılarak EAKR ile IL-1A genindeki mutasyonların arasındaki ilişki incelenmiş ve anlamlı bir ilişki olmadığı rapor edilmiştir (174,190).

Bizim çalışmamızdan farklı olarak Gülden ve arkadaşlarının Alman bireylerle yaptığı bir çalışmada IL1 A genindeki TT genotipinin EAKR için bir risk faktörü olabileceği vurgulanmıştır (154).

5.5.2. IL 1 BETA (IL-1 β) Genine Ait Bulguların Tartışılması

IL1 ailesinin bir sitokin üyesi olan IL-1 β , inflamatuvar yanıtın önemli bir aracısıdır ve hücre proliferasyonu, farklılaşması ve apoptoz dahil olmak üzere çeşitli hücresel aktivitelerde rol oynamaktadır. İnterlökinler, sitokin ailesindeki peptid hormonlarıdır ve bağışıklık sisteminde sinyal maddeleri olarak işlev görürler. IL-1, doğrudan veya dolaylı olarak osteoklast farklılaşmasını artırır ve böylece kök rezorpsiyonunu etkiler (156). Bu hipotez, ortodontik tedavi sırasında dişeti oluğu sıvısı ile dişeti dokusundaki IL-1 beta konsantrasyonunun belirgin şekilde daha yüksek olması ile desteklenmektedir (157). IL-1 β 'nın ortodontik tedavi sırasında kemik rezorpsiyonu ve osteoklastik hücre aktivasyonu için güçlü bir uyarıcı olduğu belirtilmektedir (158).

Literatür araştırması yapıldığında IL-1 β 'nın EAKR ile ilişkisinin incelendiği birçok çalışmaya rastlanmıştır (151, 154, 158,181). Bizim çalışmamızda IL-1 β genine ait rs1143634 tekli nükleotid polimorfizminden yola çıkılarak, ilgili gene ait veri tabanımızda bulunan tüm varyantlar ve olası yeni polimorfizmler incelenmiştir. Çalışma sonunda 85 bireyden hiçbirinde IL-1 β genine ait bir polimorfizme rastlanmamıştır.

Pereira ve arkadaşları, Linhartova ve arkadaşları ile Gül den ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalarda da bizim çalışmamızda olduğu gibi IL-1 β genine ait rs1143634 tekli nükleotid polimorfizmleri ile EAKR arasındaki ilişki incelenmiş ve anlamlı sayılabilecek bir ilişki olmadığı rapor edilmiştir (151, 154, 181).

Bastos-Lages ve arkadaşlarının Brezilyalı bireylerle yaptıkları çalışmalarında, Al-Qawasmi ve arkadaşlarının Amerikalı bireylerle yaptıkları çalışmalarında ve Iglesias-Linares ve arkadaşlarının İspanyol bireylerle yaptıkları çalışmalarında IL-1 β geninde görülen mutasyonların EAKR ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (3.158,190).

5.5.3. IL1 Reseptör Antagonisti (IL-1RN) Genine Ait Bulguların Tartışılması

IL-1A ve IL-1 β 'nın yanısıra antiinflatuar bir sitokin olan IL-1RN de IL 1 gen kümesi içinde yer alır. İnterlökin 1 reseptör antagonisti (IL-1RN), sinyal iletimini indüklemeyen IL1 reseptörlerine bağlanarak IL1 aktivitesini inhibe eden benzersiz, doğal olarak oluşan bir sitokindir (165).

IL-1RN, IL-1'in fonksiyonunu zayıflatmak için IL-1 reseptörüne kompetitif olarak bağlanır; bu durum ortodontik tedavi sırasında IL-1RN'nin, IL-1'in osteoklastları uyarmasını engelleyerek kök rezorbsiyonunu ve kemik absorpsiyonunu önleyici etki gösterebileceğini düşündürmektedir. Bazı araştırmacılar, IL-1RN gen polimorfizmlerinin yüksek IL-1RN ekspresyonu ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır; bu durum, IL-1RN gen polimorfizminin EARR ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (160).

Yapılan çalışmalar incelendiğinde; Guo ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalarında IL-1RN geninin rs419598'in genotipleri çok değişkenli lineer

regresyona dahil edilmemiş ve EAKR ile hiçbir anlamlı ilişki göstermediği belirtilmiştir (189).

İglesias-Lenares ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise, IL-1RN genindeki rs419598'in genotip varyantlarının EAKR için doğrudan bağlantılı olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte ortodontik tedavi sırasında eksternal apikal kök rezorpsiyonuna yatkınlığın sadece vital dişlerde değil, aynı zamanda endodontik tedavili dişlerde de bulunabileceği saptanmıştır. IL-1RN geninin genetik polimorfizmlerinin, kontralateral canlı dişlerden olan kontrol grubuna kıyasla, endodontik tedavili dişlerde ortodontik kök rezorpsiyonundan etkilenme riskinde artış ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (160).

Linhardtova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarında ise, Çek popülasyonuna ait örneklerde IL-1RN geninde özellikle kızlarda EAKR ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır (181). Ciurla ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışma da ise IL-1RN genindeki rs419598 olarak belirtilen tekli nükleotid polimorfizminin EAKR görülen bireylerde genetik bir yatkınlığa neden olduğu rapor edilmiştir (43).

Bizim çalışmamızda ise hızlı maksiller genişletme uygulan ve şiddetli kök rezorpsiyonu görülen bir hastamızda IL-1RN geninde rs114929884 genotipinde c.475 G>A nükleotid değişimi saptanmıştır. Bu mutasyona ait EAKR açısından literatürde herhangi bir bulguya rastlanmamıştır. Hastamız tekrar kliniğimize çağrılmış ve kendisine genetik danışmanlık önerilmiştir. Aynı hastanın kardeşi de kliniğimizde tedavi görmüş ve hızlı maksiller genişletme sonrası şiddetli kök rezorpsiyonu görülmüştür. Kardeşi için yapılan genetik analiz sonucunda ise P2RX7 geninde c.463T>C nükleotid değişimi saptanmıştır. Hastanın diğer aile bireylerine de genetik analiz için davet edilmiş ancak davetimiz kabul edilmemiştir.

5.5.4. IL- 6 (Interlökin 6) Genine Ait Bulguların Tartışılması

IL-6 ve reseptörleri esas olarak 2 sinyal yolunu aktive eder. Bu yollar; JAK kinaz, sinyal iletim ve transkripsiyonel aktivasyon (JAK / STAT) yolu ve mitojen aktive edici protein kinaz (MAPK) yoludur. STAT yolu antiproliferasyon, apoptoz ve osteoliz sinyallerine aracılık ederken, MAPK yolu mitojenik, antiapoptotik, antiosteojenik

veya antiosteogenetik sinyallere aracılık eder; bu 2 yol birbirinin etkisini inhibe eder (168).

Çalışmalar, ortodontik tedavi gören hastalarda diş eti oluşu sıvısındaki IL-6 seviyesinin arttığını bulmuştur (165). Han ve arkadaşlarının Wistar sıçanları üzerinde yapmış oldukları bir diğer çalışmada ise bir kök rezorpsiyonu modeli oluşturmuş ve IL-6 mRNA'sının esas olarak fibroblastlar, osteoblastlar, kemik hücreleri ve sementoblastlarda eksprese edildiğini; buna ek olarak IL-6 mRNA'nın rezorbe olan kök dokusunda anlamlı olarak arttığını ve normal dokudan daha yüksek miktarda bulunduğu tespit edilmiştir. Tüm bu çalışmalar IL-6'nın ortodontik tedavi sırasında alveolar kemik absorpsiyonu ile kök rezorpsiyonunda önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, IL-6'nın aracılık ettiği 2 sinyal yolunun bu süreçte nasıl çalıştığı ise hala belirsizdir (166).

Guo ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, IL-6 SNP rs1800796, Çinli bireylerde daha sık tespit edilen IL-6 tekli nükleotid polimorfizmlerinden biri olması nedeniyle tercih edilmiş olup, IL-6 SNP rs1800796 GC genotipinin EAKR için bir risk faktörü olduğunu gösterilmiştir. IL-6 SNP rs1800796'nın CC ve GC genotipleri arasında yapılan karşılaştırma yapıldığında GC genotipini taşıyan hastalarda meydana gelen kök rezorpsiyonunun CC genotipini taşıyan hastalarından daha fazla olduğunu gösterilmiştir (189).

Yapılan bir çalışmada, G allelini taşıyan insanların kanındaki IL-6 seviyesinin C allelini taşıyanlara göre daha düşük olduğunu ileri sürülmüştür (194). Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak, IL-6'nın ortodontik diş hareketi üzerinde bir inflamatuvar etkisi olduğu düşünülebilir. IL-6, bir yandan inflamatuvar etkili IL-1 gibi inflamatuvar faktörlerin salgılanmasını teşvik edebilirken, öte yandan anti-enflamatuvar etkili IL-1RN gibi anti-enflamatuvar faktörlerin oluşumunu da teşvik edebilir. Bununla birlikte, ortodontik diş hareketi kronik bir inflamatuvar süreçtir (195). Ortodontik kuvvet altında, basınç tarafındaki periodonsiyumda kan hücreleri bulunmaz ve böylece hiyalin dejenerasyonu meydana gelir; hiyalin dejenerasyon alanı kaybolduğunda diş hareket eder. Bu nedenle, basınç tarafındaki hiyalin dejenerasyon alanının absorpsiyonu engellendiğinde, basınç tarafındaki kök uzun süre yüksek basınç altında olur ve sonuç olarak kök rezorpsiyonu meydana gelir (4, 30).

Bizim çalışmamızda kan örnekleri alınan 85 bireyden hiçbirinde IL-6 genine ait bir polimorfizme rastlanmamıştır. Literatür taraması yapıldığında Guo ve arkadaşlarından sonra IL-6 genindeki polimorfizmlerin EAKR ile ilişkinin incelendiği ikinci çalışmanın bizim çalışmamız olduğu görülmektedir (189).

5.5.5. IRAK 1 (IL 1 Alıcı ile İlişkili Kinaz 1) Genine Ait Bulguların Tartışılması

Literatür taraması yapıldığında IRAK 1 geni ile ortodontik tedavi sonrası görülen eksternal apikal kök rezorpsiyonu arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmıştır. Pereira ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınladığı çalışmaya 195 ortodontik tedavi görmüş birey dahil edilmiştir. Bukkal bölgeden alınan sürüntülerle DNA izole edilmiş ve IL-1 β geninde rs315952, IL-1RN geninde rs315952 ve X'e bağlı IRAK1 geninde rs1059703 olarak belirlenen tekli nükleotid polimorfizmleri araştırılmıştır (175).

Çalışmanın amacı, EAKR oluşturma riskini öngören çok faktörlü integratif bir model elde etmek için genetik, klinik ve tedaviyle ilgili duyarlılık faktörlerinin (IL1 yolağının anahtar genlerinin üç fonksiyonel Tek Nükleotid Polimorfizmi arasından) katkısını analiz etmektir (175).

Çalışma sonucunda IRAK 1 geninin C varyantı için homozigotluk/heterozigotluk, eksternal apikal kök rezorpsiyonu için koruyucu bir faktör olduğunu kanıtlayarak önemli ölçüde negatif bir katkı gösterdiği rapor edilmiştir. IRAK1 sadece kadınlarda heterozigotların varlığını belirleyen Xq28 kromozomunda bulunur. IRAK1 lokusunun X inaktivasyonundan etkilenmesi gibi homozigot CC'ler, alel C için erkek hemizigotlar ile benzer bir serin izoformu ekspresyonuna sahiptir. Hatalı X kromozomu inaktivasyonu nedeniyle, bazı heterozigotların da korunacağı tahmin edilebilir. Çalışmada incelenen ve erkeklerde EAKR riskinin artması, erkeklerin %84,7'si T aleli için hemizigot olan daha yüksek risk genotipine sahip olduğu için kısmen IRAK1 polimorfizmi ile açıklanabilir (175).

Bizim çalışmamızda, çalışmaya katılan hiçbir bireyin genetik analizinde IRAK 1 genine ait bir bulguya rastlanmamıştır. Çalışmamız EAKR için IRAK 1 geninin

incelendiği Pereira ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan sonra yapılan ikinci çalışma olma özelliğini taşımaktadır (175).

5.5.6. Purinoreseptör P2RX (P2RX7) Genine Ait Bulguların Tartışılması

Eksternal apikal kök rezorpsiyonuna yatkınlıktan sorumlu tutulan bir diğer gen sitogenetik konumu 12q24.31 olan, ekstraselüler ATP'nin yüksek seviyelerine bağlı nonselektif bir iyon kanalı olan purinerjik reseptör P2X ligand kapılı iyon kanalı 7'yi kodlayan P2RX7'dir. P2RX7, osteoblastlarda ve osteoklastlarda eksprese edilir ve osteoblast işlevini aktive eden ve osteoklast apoptozu indükleyen pro-osteojenik bir etkiye sahiptir (169). Bu gen ayrıca bağışıklık hücreleri tarafından IL-1 β gibi enflamatuvar sitokinlerin salınmasını da uyarır (170).

Sharab ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınladıkları 460 bireyle yaptıkları çalışmalarında EAKR ile tedavi süresi, maksiller premolar çekimi, sefalometrik ölçümler ve P2RX7 genindeki rs208294, rs1718119 ve rs2230912 tekli nükleotid polimorfizmleri, Caspase-1 genindeki rs530537, rs580253, ve rs554344 tekli nükleotid polimorfizmleri, IL-1 β genindeki rs1143634 tekli nükleotid polimorfizmi, IL-1A genindeki rs180058 polimorfizmi ve IL-1RA genindeki rs419598 polimorfizmi ile arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışma sonunda uzun tedavi süresinin ve P2RX7 genindeki rs208294 tekli nükleotid polimorfizminin EAKR ile doğrudan ilişkili olduğu ve eksternal apikal kök rezorpsiyonu oluşumundan hem klinik hem de klinik değişkenlerin sorumlu olduğu ve genetiğin etkisinin %25 olabileceği sonucu rapor edilmiştir (174).

Pereira ve arkadaşlarının 195 birey ile yaptıkları bir diğer çalışma da ise P2RX7 geni için rs1718119 tekli nükleotid polimorfizmi, IL-1 β için rs1143634 tekli nükleotid polimorfizmi, OPG(TNFRSF11B) için rs3102735 tekli nükleotid polimorfizmi ve RANK (TNFRSF11A) için rs1805034 tekli nükleotid polimorfizmlerinin EAKR ile ilişkisi incelenmiştir. Çalışma sonunda klinik ve genetik değişkenlerin EAKR için bireyler arası farklılığın %30'unu açıkladığını ve EAKR için en önemli katkının cinsiyet ($p<0,05$), tedavi süresi ($p<0,001$), premolar diş çekimleri ($p<0,01$), RME ($P<0,001$) ve P2X7R için rs1718119 teklin nükleotid polimorfizminin ($p<0,01$) olduğu belirtilmiştir. Çalışma sonunda P2RX7 geninin EAKR'ye olası bir yatkınlık faktörü

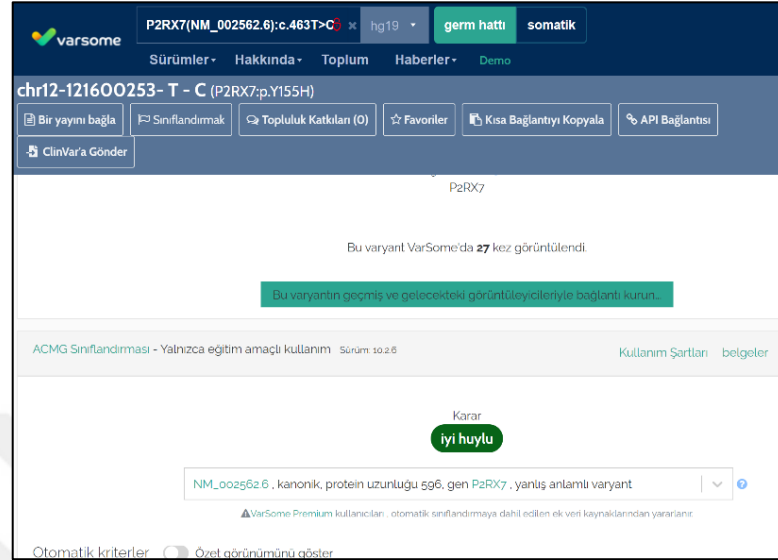
olduğu vurgulanmıştır. Bu gen için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmektedir (151).

Linhartova ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptıkları bir diğer çalışmaya ise ortodontik tedavi gören 99 Çek birey (69 kontrol,30 çalışma) dahil edilmiştir. Çalışmada İnterleukin-17 (IL-17), osteopontin (SPP1), purinoreseptör P2X7 (P2RX7) ve Tümör nekrozis faktör reseptör süper ailesi üyesi 11B (TNFRSF11B) genleri seçilerek bu genlerdeki tekli nükleotid polimorfizmleri ile EAKR arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışma sonunda P2RX7 geni için rs208294 ve rs1718119 tekli nükleotid polimorfizmlerinin EAKR oluşumu için bir risk faktörü olabileceği vurgulanmış ve sonuç olarak anlamlı bir korelasyon kurulduğu belirtilmiştir ($p<0,05$) (173).

Ciurla ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınladıkları bir diğer çalışmada ise, çalışmaya 61 kontrol ($0.90 \leq rRCR < 1.00$) ve 40 çalışma ($rRCR < 0.90$) grubu olmak üzere toplam 101 birey dahil edilmiştir. Çalışmada P2RX7 geni için rs208294 tekli nükleotid polimorfizmi ve IL-1RN geni için rs419598 tekli nükleotid polimorfizmlerinin EAKR ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışma sonunda hem P2RX7 geni için hemde IL-1RN geni için araştırılan tekli nükleotid polimorfizmleri ile EAKR arasında pozitif bir korelasyon görüldüğü rapor edilmiştir ($p<0,05$).Araştırmacılar göre EAKR yalnızca çevresel faktörlerden etkilenmeyen aynı zamanda genetiğin de rolünün fazlaca olduğu karmaşık bir durumdur ve genetiğin etkisinin araştırıldığı daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (43).

Bizim çalışmamızda ise ortodontik tedavi yöntemine göre (premolar diş çekimi yapılan, hızlı maksiller genişletme uygulanan, intermaksiller elastik kullanan) çalışma ve kontrol gruplarımızı oluşturan bireylerde P2RX7 geni için yapılan analizde bu gene ait daha önce literatürde tanımlanan (49, 159, 181, 182) rs1718119, rs208294, rs2230912 tekli nükleotid polimorfizmleri ile genetik veri tabanında bulunan tüm polimorfizm ve olası mutasyonlar araştırılmıştır. Araştırmamızın çalışma grubunu oluşturan şiddetli eksternal apikal kök rezorpsiyonu görülen 32 birey için P2RX7 geninde rs208294 (c.463T>C) tekli nükleotid polimorfizmi görülme oranı %34 ‘tür. Bu tekli nükleotid polimorfizmi diğer görülen polimorfizmlerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha fazla görüldüğü bulgusu elde edilmiştir ($p<0,05$). Bu varyant daha

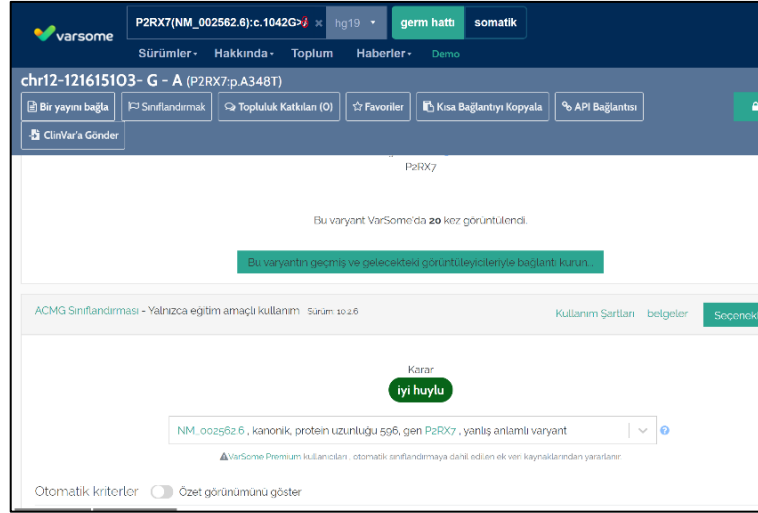
önce VarSome (Varsome The Human Genomics Community) da tanımlanmış olup, patojenik olmadığı belirtilmiştir (Şekil 30).



Şekil 30. P2RX7 genine ait rs208294 (c.463T>C) tekli nükleotid polimorfizmi varsome görüntüsü

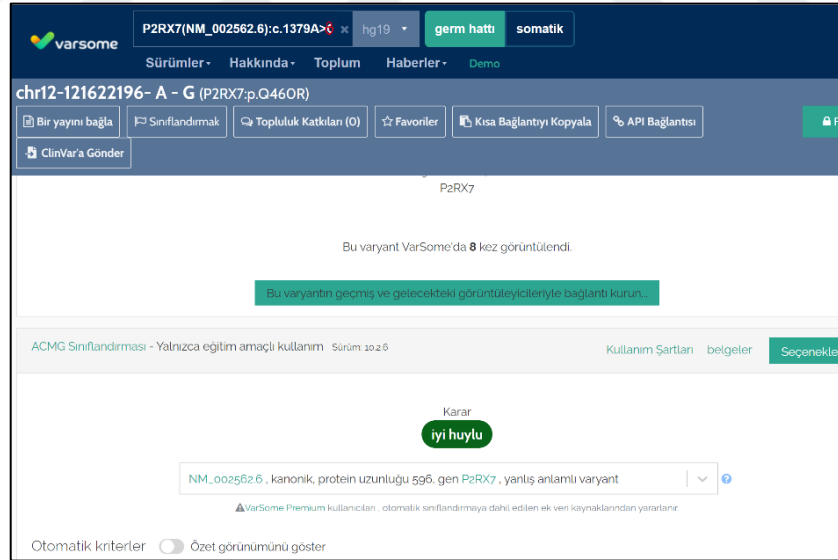
Bu bulgu diğer araştırmacıların P2RX7 geninin bu tekli nükleotid polimorfizmi için buldukları sonuçlarla pozitif korelasyon göstermektedir (49, 181, 182).

P2RX7 geni için çalışma grubumuza dahil edilen 32 bireyde rs1718119 (c.1042G>A)tekli nükleotid polimorfizmi görülme oranı %21 olup, Linhartova, Pereira ve Sharab'ın yaptığı çalışmalardaki sonuçlarla paralellik göstermektedir (151,173,174). Bu varyant daha önce VarSome (Varsome The Human Genomics Community) da tanımlanmış olup, patojenik olmadığı belirtilmiştir (Şekil 31).



Şekil 31. P2RX7 genine ait rs1718119 (c.1042G>A) tekli nükleotid polimorfizmi varsome görüntüsü

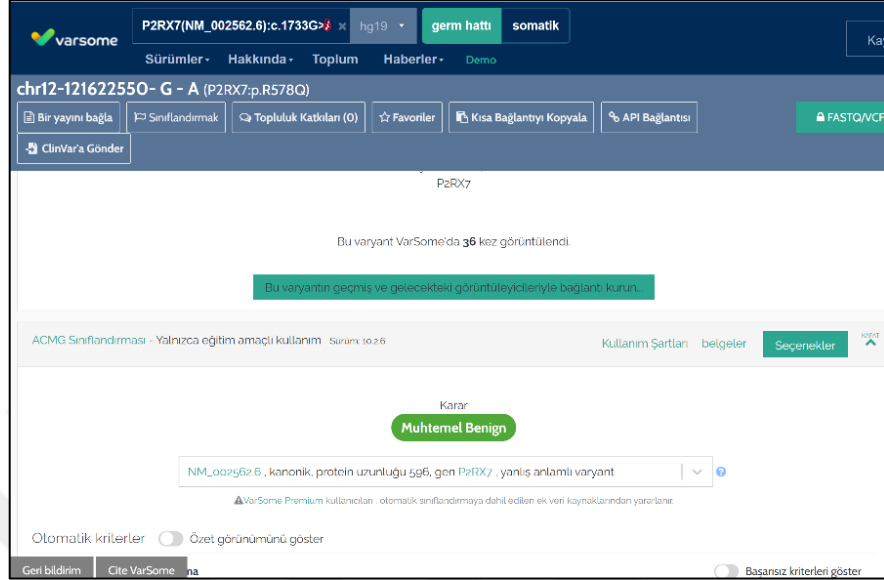
Çalışma grubumuzdaki 32 bireyden sadece 3 bireyde ise rs2230912 (c.1379A>G) tekli nükleotid polimorfizmi görülmüştür. Bu varyant daha önce VarSome (Varsome The Human Genomics Community) da tanımlanmış olup, patojenik olmadığı belirtilmiştir (Şekil 32).



Şekil 32. P2RX7 genine ait rs2230912 (c.1379 A>G) tekli nükleotid polimorfizmi varsome görüntüsü

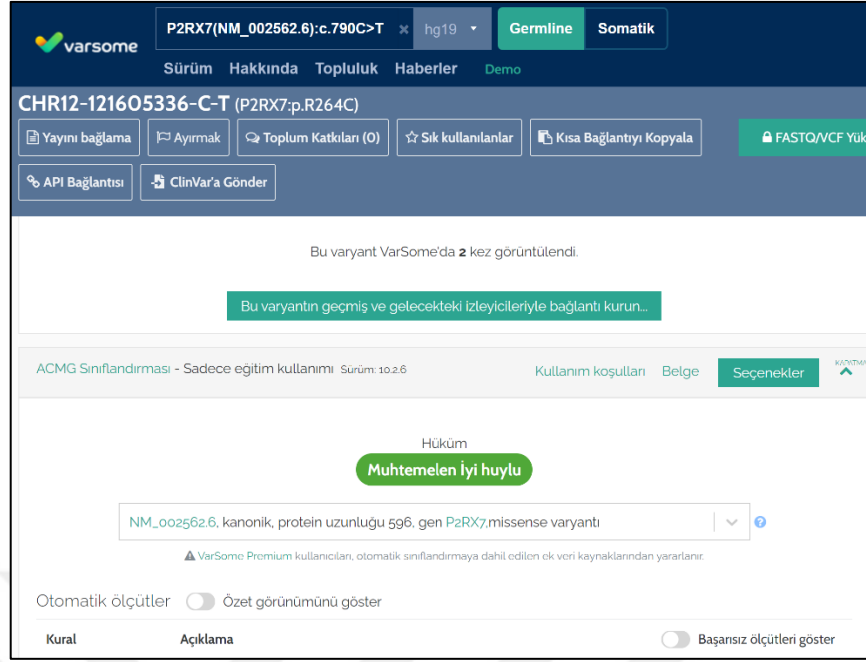
Ayrıca çalışma grubumuzda daha önce EAKR ile ilişkisi literatürde tanımlanmamış olan c.1733G>A (rs28360460) tekli nükleotid polimorfizmi 2 bireyde görülmüş olup, değişimin patojenitesinin net olmadığı belirtilmiştir (Şekil 33). Bu

hastalarımıza da diğer bütün hastalarımızda olduğu gibi aile bireylerinde genetik tarama ve klinik olarak değerlendirme yapılması önerilmiştir.



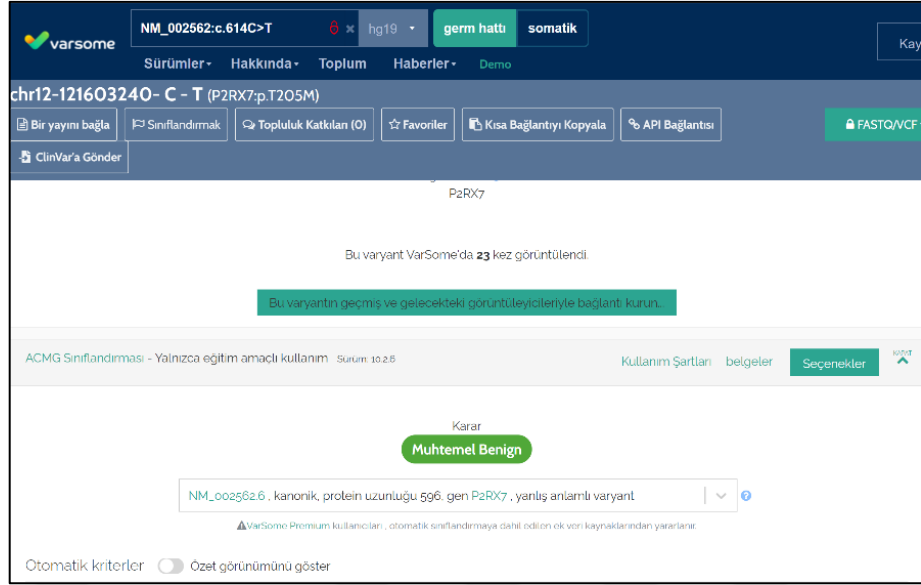
Şekil 33. P2RX7 genine ait rs28360460 (c.1733 G>A) tekli nükleotid polimorfizmi varsome görüntüsü

P2RX7 geninde c.790C>T (rs1018283790) tekli nükleotid polimorfizmi 1 bireyde görülmüş olup, bu varyant daha önce VarSome (Varsome The Human Genomics Community) da tanımlanmıştır. Değişimin patojenitesinin net olmadığı belirtilmiştir (Şekil 34). Bu hastamıza da ailesel tarama ve genetik danışmanlık önerilmiştir.



Şekil 34. P2RX7 genine ait rs1018283790 (c.790 C>T) tekli nükleotid polimorfizmi varsome görüntüsü

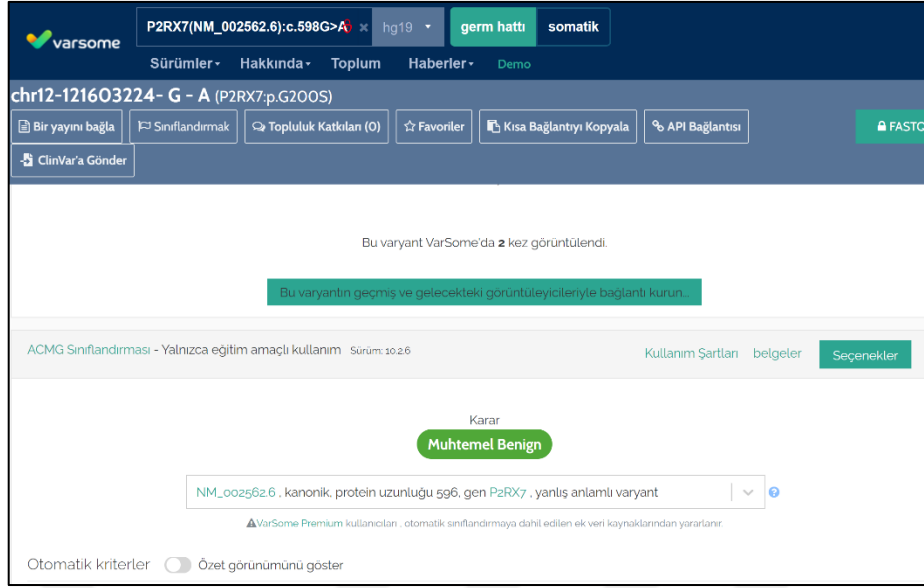
P2RX7 genine ait c.614C>T(rs140915863) tekli nükleotid polimorfizmi 1 bireyde görülmüştür. Bu varyant daha önce VarSome (Varsome The Human Genomics Comunity)'da tanımlanmış olup, değişimin patojenitesi net değildir (Şekil 35). Bu hastamıza da diğer bütün hastalarımızda olduğu gibi aile bireylerinde genetik tarama ve klinik olarak değerlendirme yapılması önerilmiştir.



Şekil 35. P2RX7 genine ait rs140915863 (c.614 C>T) tekli nükleotid polimorfizmi varsome görüntüsü

EAKR için yeni tanımlanan bu polimorfizmler için Türk toplumunda birey sayısını arttırıp yapılacak olan yeni çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz.

Araştırma grubumuzda ise (ortodontik tedavi görmeyen ve EAKR bulunmayan) iki bireyde P2RX7 geninde rs2230912 (c.1379 A>G) ve rs1718119 (c.1042 G>A) tekli nükleotid polimorfizmleri saptanmıştır. Diğer bir bireyde rs208294(c.463 T>C) tekli nükleotid polimorfizmi görülmüştür. Görülen 3 polimorfizm de çalışma grubumuzda görülen polimorfizmlerdendir. Bir bireyde ise daha önce EAKR ile ilişkisi literatürde belirtilmemiş olan rs200294314(c.598 G>A) tekli nükleotid polimorfizmi saptanmıştır. Bu varyant daha önce VarSome (Varsome The Human Genomics Comunity)'da tanımlanmış olup, değişimin patojenitesi net değildir (Şekil 36).



Şekil 36. P2RX7 genine ait rs200294314 (c.598 G>A) tekli nükleotid polimorfizmi varsome görüntüsü

P2RX7 genine ait, araştırma grubumuzda alınan sonuçlar anlamlı değildir ($p>0,05$) ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

5.5.7. RANK (TNFRSF11A- Tümör Nekroz Faktörü Alıcı Süper Ailesi üyesi; 11A): Genine Ait Bulguların Tartışılması

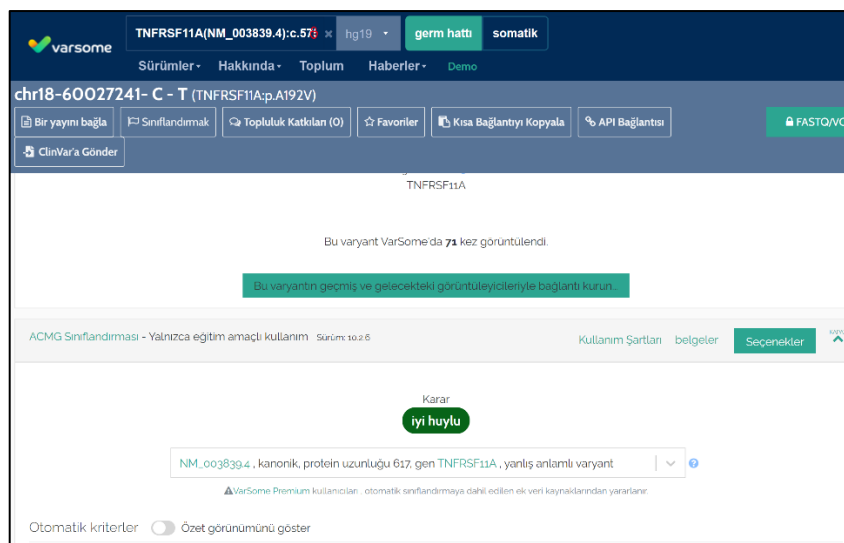
RANK (Tümör Nekroz Faktörü Alıcı Süper Ailesi üyesi ;11A) kemiğin yeniden şekillenmesi, osteoklastlar tarafından yapılan kemik rezorpsiyonunu ve osteoblastlar tarafından yapılan kemik yapımında görevli bir moleküldür. Osteoklast farklılaşma faktörü (ODF veya RANKL), osteoklastogenez için önemli bir sinyale aracılık eder. RANKL, osteoklastogenezini inhibe eden TNF ailesinin salgılanan bir üyesi olan osteoprotegerin (OPG) için bir liganttır (168). RANK, TNF reseptör süper ailesinin bir üyesidir. RANK ligantı ile birlikte osteoklastogenezise yol açan sinyalleşmede önemli rol oynar.

Pereira ve arkadaşlarının 2014 yılında yayınladıkları bir diğer çalışma da ise çalışmaya katılan ve ortodontik tedavisi tamamlanan 195 bireyde P2RX7, IL-1 β , TNFRSF11B (OPG), TNFRSF11A (RANK) genlerindeki polimorfizmler ile EAKR arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmada RANK genine ait rs1805035 tekli nükleotid polimorfizmi ile EAKR ilişkisi analiz edilmiştir. Çalışma sonunda RANK genindeki

bu polimorfizm ile EAKR arasında anlamlı bir ilişki kurulamadığı vurgulanmıştır (151).

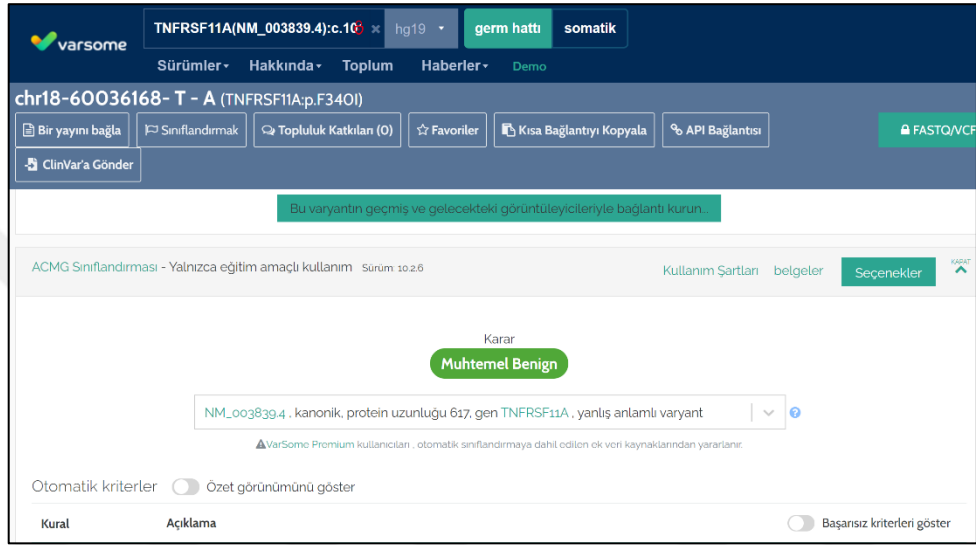
Al-Qawasmi ve arkadaşlarının 2003 yılında yayınladıkları çalışmalarında 38 Amerikalı Kafkas aile ve 79 kardeş birey eksternal apikal kök rezorpsiyonunun TNF- α , TNFRSF11A (RANK) ve TNSALP genlerindeki polimorfizmlerle olan ilişkisi açısından incelenmiştir. Çalışma sonunda TNFRSF11A genindeki D18S64 lokusu ya da bu lokusla bağlantılı diğer lokuslarda meydana gelebilecek polimorfizmlerin EAKR için anlamı sayılabilecek katkıda bulunabileceği sonucuna ulaşılmıştır (134).

Bizim çalışmamızda ise TNFRSF11A (RANK) genine ait rs1805034 tekli nükleotid polimorfizmi ile veri tabanında bulunan ilgili gene ait tüm polimorfizm ve olası mutasyonların EAKR ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda RANK genine ait hiçbir polimorfizm çalışma grubuna dahil edilen ve hızlı maksiller genişletme apareyi uygulanan bireylerde görülmemiştir. Şiddetli kök rezorpsiyonu görülen çalışma grubumuzda %15,62 oranında c.574C>T (rs1805034) tekli nükleotid polimorfizmi görülmüştür. Pereira ve arkadaşlarının RANK geni için çalıştıkları bu tekli nükleotid polimorfizmi bizim çalışmamızda da RANK geni için en fazla oranda görülen polimorfizm çeşidi olmuştur (151). Bu varyant daha önce VarSome (Varsome The Human Genomics Community)'da tanımlanmış olup, değişimin patojen olmadığı belirtilmiştir (Şekil 37).



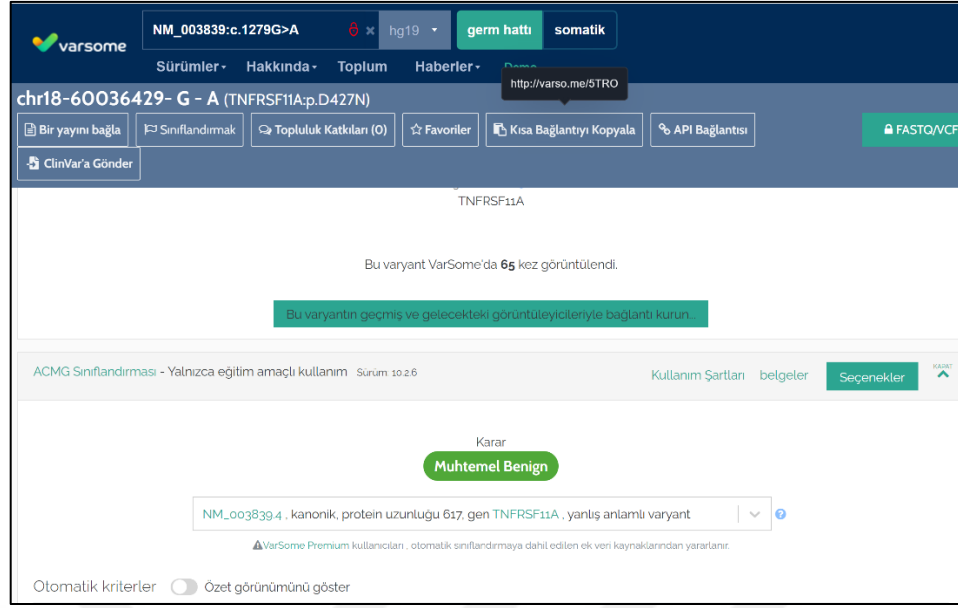
Şekil 37. RANK genine ait rs1805034 (c.575C>T) tekli nükleotid polimorfizmi varsome görüntüsü

Çalışma grubumuza dahil edilen bireylerden ikisinde c.1018T>A (rs764498229) tekli nükleotid polimorfizmi görülmüştür. Daha önce EAKR ile literatürde belirtilen bir ilişkisi bulunmayan bu polimorfizm, VarSome (Varsome The Human Genomics Comunity)'da tanımlanmış olup, değişimin patojenitesi net değildir. Bu hastalarımıza da aile bireylerinde genetik tarama ve klinik olarak değerlendirme önerilmiştir (Şekil 38).



Şekil 38. RANK genine ait rs764498229 (c.1018T>A) tekli nükleotid polimorfizmi varsome görüntüsü

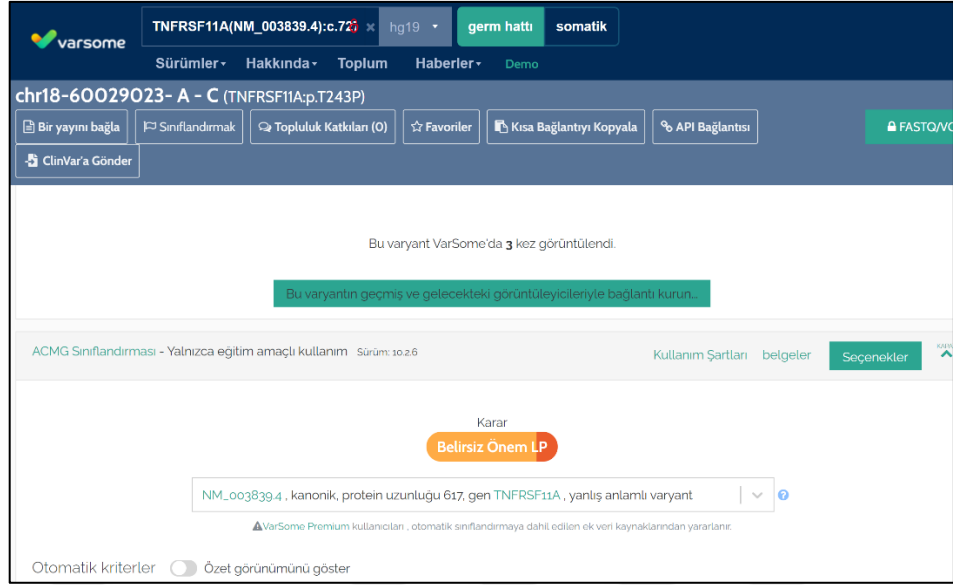
Çalışma grubumuza dahil edilen bireylerden birinde c.1279G>A (rs201402594) tekli nükleotid polimorfizmi görülmüştür. Daha önce EAKR ile literatürde belirtilen bir ilişkisi bulunmayan bu polimorfizm, VarSome (Varsome The Human Genomics Comunity)'da tanımlanmış olup, değişimin patojenitesi net değildir (Şekil 39).



Şekil 39. RANK genine ait rs201402594 (c.1279G>A) tekli nükleotid polimorfizmi varsome görüntüsü

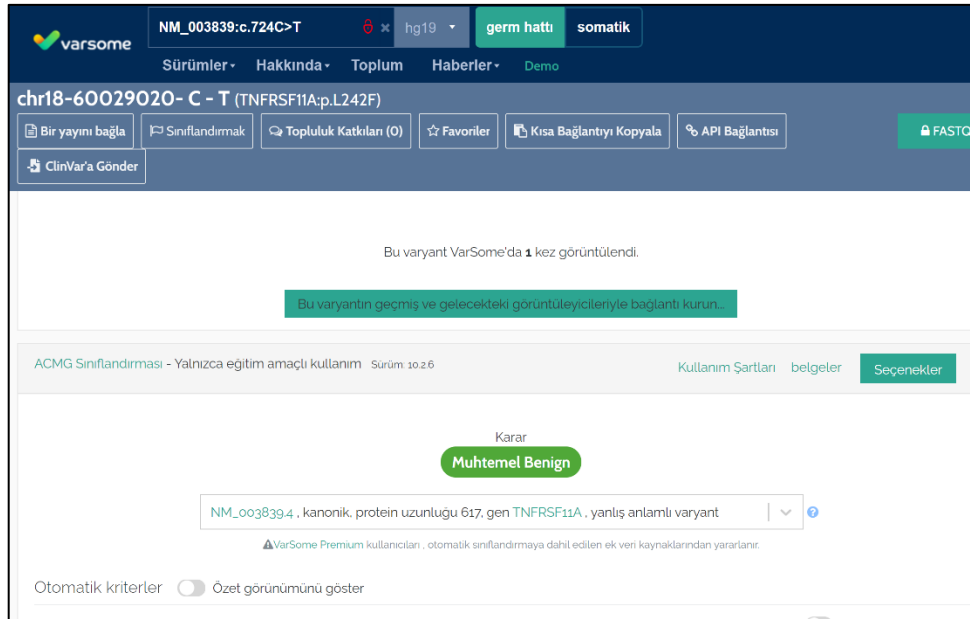
Çalışma grubumuza dahil edilen bireylerden bir kişide TNFRSF11A(NM_003839.3): c.1804G>C- p. Glu602Gln tekli nükleotid polimorfizmi görülmüştür. Bu değişim daha önce literatürde bildirilmemiş olmakla birlikte SIFT, PolyPhen in siliko parametrelerine göre patolojik etkisi olabileceği bildirilmiştir. Bu değişimin patojenik etkisinin olup, olmadığının anlaşılabilmesi için aile bireylerinde genetik tarama ve klinik olarak değerlendirme önerilmiştir.

Çalışma grubumuza dahil edilen bireylerden birinde c.727A>C (rs1207337886) tekli nükleotid polimorfizmi görülmüştür. Daha önce EAKR ile literatürde belirtilen bir ilişkisi bulunmayan bu polimorfizm, VarSome (Varsome The Human Genomics Community)'da tanımlanmış olup, değişimin patojenitesi belirsizdir (Şekil40). Hastamıza aile bireylerinde genetik tarama ve klinik olarak değerlendirme önerilmiştir.



Şekil 40. RANK genine ait rs1207337886 (c.727A>C) tekli nükleotid polimorfizmi varsome görüntüsü

Çalışma grubumuza dahil edilen bireylerden birinde ise c.724C>T (rs1344245859) tekli nükleotid polimorfizmi görülmüştür. Daha önce EAKR ile literatürde belirtilen bir ilişkisi bulunmayan bu polimorfizm, VarSome (Varsome The Human Genomics Community)’da tanımlanmış olup, değişimin patojenitesi belirsizdir (Şekil41).



Şekil 41. RANK genine ait rs1344245859 (c.724C>T) tekli nükleotid polimorfizmi varsome görüntüsü

Araştırma grubumuzda ise (ortodontik tedavi görmeyen ve EAKR bulunmayan bireyler) 2 bireyde daha önce açıklanan RANK genine ait rs1805034 (c.575 C>T) tekli nükleotid polimorfizmi saptanmıştır. Bir bireyde ise c.1804G>C değişimi saptanmıştır. Bu değişim daha önce literatürde bildirilmemiş olmakla birlikte SIFT, PolyPhen in siliko parametrelerine göre patolojik etkisi olabileceği bildirilmiştir. Bu hastamıza da aile bireylerinde genetik tarama ve klinik değerlendirme önerilmiştir. RANK genine ait, araştırma grubumuzda alınan sonuçlar anlamlı değildir ($p>0,05$) ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Ortodontik tedavinin en sık görülen komplikasyonlarından biri olan eksternal apikal kök rezorpsiyonuna genetik faktörlerin etkisinin, daha önceki çalışmalarda savunulmuş olan aday genlerde görülen mutasyon ve polimorfizmlerden başka, yeni mutasyon ve polimorfizmlerin araştırılmasıyla bu konuyla ilgili bir veri tabanının oluşturulması ve ortodontik tedavi görmeyen bireylerde aday genler için oluşabilecek yatkınlığın araştırılmasının amaçlandığı çalışmamızın sonuçlarını özetleyecek olursak;

- Çalışmamız Türk toplumu için EAKR ile genetik faktörlerin etkisinin incelendiği ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır.
- Ekstenal apikal kök rezorpsiyonun anlamlı olarak en fazla görüldüğü dişler sol üst lateral diş ve sağ alt santral diş olmuştur.
- Çalışma ve kontrol grubunda rölatif kuron kök oranlarına ait ölçüm ortalamalarının elastik, çekim ve RME gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişime sahip olmadıkları görülmüştür ($p>0,05$).
- Çalışmaya dahil edilen bireyler arasında yaş ve cinsiyet dağılımlarının EAKR ve gen polimorfizmleri açısından anlamlı bir fark görülmediği saptanmıştır ($p>0,05$).
- Çalışma ve kontrol gruplarımızı oluşturan bireyler arasında yapılan genetik analiz sonucunda; çalışma grubumuzu oluşturan ve şiddetli EAKR bulgusu olan bireylerde aday genlerde görülen mutasyon oranının kontrol grubumuza göre 32 kat daha fazla olduğunu belirtebiliriz.
- Çalışmamıza dahil edilen, şiddetli EAKR bulgusu olan hızlı maksiller genişletme uygulanan bir kadın bireyde IL-1RN geninde rs114929884 (c.475 G>A) tekli nükleotid polimorfizmi görülmüştür. Sadece bir hastamızda görülen bu polimorfizmle ilgili birey sayısının artırılıp yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.
- Kontrol grubumuzda ise sadece premolar diş çekimi uygulanan bir bireyde P2RX7 geninde rs2230912 (c.1379 A>G) ve rs1718119 (c.1042 G>A) tekli nükleotid polimorfizmleri saptanmıştır. Bu bulgu bizim çalışmamıza ışık

tutmuş ve şiddetli EAKR görülen bireylerde benzer yöntemlerle tedavi edildiklerinde genetik faktörlerin etkisinin azımsanmayacak kadar fazla olabileceğini göstermiştir. Toplumumuz için birey sayısının arttırılıp yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

- Çalışma ve kontrol grubumuza dahil edilen hiçbir bireyde, daha önce EAKR için aday gen olarak belirtilen IL-1A, IL1- β , IL-6 ve IRAK 1 genlerinde mutasyon ve polimorfizm saptanmamıştır.
- Çalışma grubumuzda (şiddetli ve orta şiddetli EAKR görülen bireyler) 7 aday gen içerisinde IL-1RN dışında sadece P2RX7 ve RANK geninde tekli nükleotid polimorfizimleri saptanmıştır. P2RX7 geni için rs208294 (c.463T>C) tekli nükleotid polimorfizmi, diğer görülen tüm polimorfizmler içinde anlamlı olarak daha fazla görülmüştür. RANK geni içinse çalışma grubumuzda 5 bireyde rs1805034 (c.575C>T) polimorfizmi saptanmış olup, sonuç açısından anlamlı değildir.
- Çalışmamızda daha önce literatürde rastlanmayan TNFRSF11A(NM_003839.3): c.1804G>C- p. Glu602Gln tekli nükleotid polimorfizmi bir kişide görülmüştür. SIFT, PolyPhen in siliko parametrelerine göre patolojik etkisi olabileceği bildirilmiştir. Bu polimorfizm için yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.
- Daha önce literatürde EAKR ile ilişkisi araştırılmamış olan P2RX7 geni için rs28360460(c.1733G>A), rs1018283790(c.790C>T),rs140915863(c.614C>T) tekli nükleotid polimorfizimleri saptanmıştır.Bizim toplumumuz için bu değişimlerden yola çıkılarak,birey sayısının arttırılıp yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.
- RANK geni için ise daha önce literatürde EAKR ile ilişkisi araştırılmamış olan rs764498229(c.1018T>A),rs201402594(c.1279G>A),rs1207337886(c.727A>C),rs1344245859(c.724C>T) tekli nükleotid polimorfizimleri saptanmıştır. Türk toplumu için birey sayısının arttırılıp yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.
- Ortodontik tedavi görmeyen ve EAKR bulgusu olmayan bireylerden oluşan araştırma grubumuzda ise sadece P2RX7 ve RANK genlerinde polimorfizmler

saptanmış olup, sonuç açısından anlamı bir değişim saptanmamıştır. Bu bireylerle yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

- EAKR ‘nin önceden tahmin edilebilirliği ve uygulanacak ortodontik tedavi yöntemi konusunda hem ortodontistin hem de bilgilendirme açısından hastalara ı ışık tutmasını amaçladığımız çalışmamız, toplumumuzda EAKR ile genetik faktörlerin etkisinin araştırıldığı ilk çalışma olmakla birlikte, bizden sonra yapılacak araştırmalara da yol gösterebileceğini düşünüyoruz.
- Bir bireyin tüm genlerinin araştırılmasını sağlayan yöntemin maliyetinin fazla olması nedeniyle, çalışmamızda sadece daha önce literatürde çalışılmış olan 7 aday gende analizler yapılmıştır. Bu konuyla ilgilenen araştırmacılara tavsiyemiz tüm ekzom sekanslama yöntemi ile EAKR ile daha önce aday gösterilen genlerle birlikte yeni aday genler ve tüm mutasyon ve polimorfizmleri, tüm aile bireyleri ve kardeş çiflerle birey sayılarının arttırılıp yapılmasını tavsiye ediyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Harris EF, Butler ML. Patterns of incisor root resorption before and after orthodontic correction in cases with anterior open bites. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1992; 101(2):112-119.
2. Brezniak N, Wasserstein A. Orthodontically Induced inflammatory root resorption-Part II: The clinical aspects. *Angle Orthod* 2002a; 72(2):180-184.
3. Al-Qawasmi RA, Hartsfield JK, Everett ET, Flury L, Liu L. Genetic predisposition to external apical root resorption. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2003a; 123(3):242-252.
4. Hartsfield JK, Everett ET, Al-Qawasmi RA. Genetic factors in external apical root resorption and orthodontic treatment. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004; 15(2):115-122.
5. Taithongchai R, Sookkorn K, Killiany DM. Facial and dentoalveolar structure and the prediction of apical root shortening. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1996; 110(3):296-302.
6. Linge L, Linge BO. Patient characteristics and treatment variables associated with apical root resorption during orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1991; 99(1):35-43.
7. Brezniak N, Wasserstein A. Orthodontically induced inflammatory root resorption-Part I: The basic science aspects. *Angle Orthod* 2002b; 72(2):175-179.
8. Sameshima GT, Sinclair PM. Predicting and preventing root resorption-Part I: Diagnostic factors. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2001; 119(5):505-510.
9. WG N. Possible etiologic factors in external root resorption. *Am J Orthod* 1975; 67:522-529.
10. Harris EF, Kineret SE, Tolley EA. A heritable component for external apical root resorption in patients treated orthodontically. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1997; 111(3):301-309.
11. Sahara N, Okafuji N, Toyoki A, Ashizawa Y, Deguchi T. Odontoclastic resorption of the superficial nonmineralized layer of predentine in the shedding of human deciduous teeth. *Cell Tissue Res* 1994; 277:19-26.
12. Roberts WE, Huja SS. *Bone Physiology, Metabolism and Biomechanics in Orthodontic Practise*. St Louis: Mosby; 2000.
13. Nieto-Nieto N, Solano JE, Yañez-Vico R. External apical root resorption concurrent with orthodontic forces: the genetic influence. *Acta Odontol Scand* 2017; 75(4):280-287.

14. Ten Cate's Oral Histology - 8th Edition <https://www.elsevier.com/books/ten-cates-oral-histology/nanci/978-0-323-07846-7>, 20.11.2021.
15. Michael GN, Takei HR, Klokkevold P, Carranza F. Newman and Carranza's Clinical Periodontology. 13th ed. Philadelphia: Saunders; 2018, 1573-1589.
16. Bosshardt DD, Selvig KA. Dental cementum: The dynamic tissue covering of the root. *Periodontol* 2000 1997;13(1):41-75.
17. Schroeder HE. The Periodontium. 1st ed. Berlin: Springer-Verlag; 1986, 54-64.
18. Lindhe J. Clinical Periodontology and Implant Dentistry. 4th ed. New Jersey: Blackwell Publishers; 2003, 31-34.
19. Heasman PA, Millett DT, Chapple IL. The Periodontium and Orthodontics in Health and Disease. 1st ed. Oxford: Medical Publications; 1996, 245-251.
20. Krishnan V, Davidovitch Z. Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2006; 129(4):469.e1-469.e32.
21. Proffit WR. Contemporary Orthodontics. 3th ed. St Louis: Mosby; 2000, 272-274.
22. Proffit WR, Fields HW, Sarver DM. Contemporary Orthodontics. 4th ed. St. Louis: Mosby Elsevier; 2007.
23. Proffit WR, Fields HW, Larson B, Sarver DM. Contemporary Orthodontics. 6th ed. St Louis: Mosby; 2019.
24. Brezniak N, Wasserstein A. Root resorption after orthodontic treatment-Part 1: Literature review. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1993; 103(1):62-66.
25. Ketcham AH. A preliminary report of an investigation of apical root resorption of permanent teeth. *Int J Orthod Oral Surg Radiogr* 1927; 13(2):97-127.
26. Brudvik P, Rygh P. Multi-nucleated cells remove the main hyalinized tissue and start resorption of adjacent root surfaces. *Eur J Orthod* 1994; 16(4):265-273.
27. Weltman B, Vig KWL, Fields HW, Shanker S, Kaizar EE. Root resorption associated with orthodontic tooth movement: A systematic review. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2010; 137(4):462-476.
28. Ne RF, Witherspoon DE, Gutmann JL. Tooth resorption. *Quintessence Int* 1999; 30(1):9-25.
29. Hellsing E, Hammarstrom L. The hyaline zone and associated root surface changes in experimental orthodontics in rats: A light and scanning electron microscope study. *Eur J Orthod* 1996; 18(1):11-18.

30. Brudvik P, Rygh P. The initial phase of orthodontic root resorption incident to local compression of the periodontal ligament. *Eur J Orthod* 1993; 15(4):249-463.
31. Takayanagi H. Osteoclast differentiation and activation. *Clin Calcium* 2007; 17(4):484-492.
32. Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93(2):165-176.
33. Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Res Ther* 2007; 9(Suppl 1):S1.
34. Tyrovola JB, Perrea D, Halazonetis DJ, Dontas I, Vlachos IS, Makou M. Relation of soluble RANKL and osteoprotegerin levels in blood and gingival crevicular fluid to the degree of root resorption after orthodontic tooth movement. *J Oral Sci* 2010; 52(2):299-311.
35. Linge BO, Linge L. Apical root resorption in upper anterior teeth. *Eur J Orthod* 1983; 5(3):173-183.
36. Nichols G. Bone resorption and calcium homeostasis: One process or two?. *Calcif Tissue Res* 1970; (Suppl):61-63.
37. Ishiguro K, Nakagaki H, Takeuchi K, Mukai M, Yoshika I. Distribution of fluoride in the dental tissues and their supporting mandibular bone from the same individual. *Arch Oral Biol* 1994; 39(6):535-537.
38. Stenvik A, Mjör IA. Pulp and dentine reactions to experimental tooth intrusion. A histologic study of the initial changes. *Am J Orthod* 1970; 57(4):370-385.
39. Harris EF. Root resorption during orthodontic therapy. *Semin Orthod* 2000; 6(3):183-194.
40. Levander E, Malmgren O. Evaluation of the risk of root resorption during orthodontic treatment: A study of upper incisors. *Eur J Orthod* 1988; 10(1):30-38.
41. Goldson L, Henrikson CO. Root resorption during Begg treatment: A longitudinal roentgenologic study. *Am J Orthod* 1975; 68(1):55-66.
42. Brezniak N, Goren S, Zoizner R, Dinbar A, Arad A. A comparison of three methods to accurately measure root length. *Angle Orthod* 2004; 74(6):786-791.
43. Ciurla A, Szymańska J, Płachno BJ, Bogucka-Kocka A. Polymorphisms of encoding genes IL1RN and P2RX7 in apical root resorption in patients after orthodontic treatment. *Int J Mol Sci* 2021; 22(2):1-13.

44. Luther F, Dominguez-Gonzalez S, Fayle SA. Radiographic diagnosis of root resorption in relation to orthodontics. *Br Dent J* 2001; 198(1):16–22.
45. Sharpe W, Reed B, Subtelny JD, Polson A. Orthodontic relapse, apical root resorption, and crestal alveolar bone levels. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1987; 91(3):252-258.
46. Ioannidou-Marathiotou I, Papadopoulos MA, Kondylidou-Sidira A, Kokkas A. Digital subtraction radiography of panoramic radiographs to evaluate maxillary central incisor root resorption after orthodontic treatment. *World J Orthod* 2010; 11(2):142-152.
47. Brin I, Tulloch JFC, Koroluk L, Philips C. External apical root resorption in Class II malocclusion: A retrospective review of 1-versus 2-phase treatment. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2003; 124(2):151-156.
48. Apajalahti S, Peltola JS. Apical root resorption after orthodontic treatment-a retrospective study. *Eur J Orthod* 2007; 29(4):408-412.
49. Kaley J, Phillips C. Factors related to root resorption in edgewise practice. *Angle Orthod* 1991; 61:125-132.
50. Llamas-Carreras JM, Amarilla A, Solano E, Velasco-Ortega E, Rodríguez-Varo L. Study of external root resorption during orthodontic treatment in root filled teeth compared with their contralateral teeth with vital pulps. *Int Endod J* 2010; 43(8):654-662.
51. Bille MLB, Kvetny MJ, Kjær I. A possible association between early apical resorption of primary teeth and ectodermal characteristics of the permanent dentition. *Eur J Orthod* 2008; 30(4):346-351.
52. Parker RJ, Harris EF. Directions of orthodontic tooth movements associated with external apical root resorption of the maxillary central incisor. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1998; 114(6):677-683.
53. Chan EKM, Darendeliler MA. Exploring the third dimension in root resorption. *Orthod Craniofacial Res* 2004; 7(2):64-70.
54. Laux M, Abbott PV, Pajarola G, Nair PNR. Apical inflammatory root resorption: A correlative radiographic and histological assessment. *Int Endod J* 2000; 33(6):483-493.
55. Sreeja R, Minal C, Madhuri T, Swati P, Vijay W. A scanning electron microscopic study of the patterns of external root resorption under different conditions. *J Appl Oral Sci* 2009; 17(5):481-486.
56. El-Bialy T, El-Shamy I, Graber TM. Repair of orthodontically induced root resorption by ultrasound in humans. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2004; 126(2):186-193.

57. Harris DA, Jones AS, Darendeliler MA. Physical properties of root cementum-Part 8: Volumetric analysis of root resorption craters after application of controlled intrusive light and heavy orthodontic forces: A microcomputed tomography scan study. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2006; 130(5):639-647.
58. Ballard DJ, Jones AS, Petocz P, Darendeliler MA. Physical properties of root cementum-Part 11: Continuous vs intermittent controlled orthodontic forces on root resorption. A microcomputed-tomography study. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2009; 136(1):8.e1-8.e8.
59. Wierzbicki T, El-Bialy T, Aldaghree S, Li G, Doschak M. Analysis of orthodontically induced root resorption using micro-computed tomography (Micro-CT). *Angle Orthod* 2009; 79(1):91-96.
60. Topal Kaya R. Üç Farklı Maksiller Genişletme Apareyinin Kök Rezorpsiyonuna Etkisi. Doktora Tezi, Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Diyarbakır; 2017.
61. Badea CT, Drangova M, Holdsworth DW, Johnson GA. In vivo small-animal imaging using micro-CT and digital subtraction angiography. *Phys Med Biol* 2008; 53(19):319-350.
62. Christiansen RL. Thyroxine administration and its effects on root resorption. *Angle Orthod* 1994; 64(5):399-400.
63. Loberg EL, Engstrom C. Thyroid administration to reduce root resorption. *Angle Orthod* 1994; 64(5):395-399.
64. Goldie RS, King GJ. Root resorption and tooth movement in orthodontically and lactating rats. *Am J Orthod* 1984; 85(5):424-430.
65. Tyrovola JB, Spyropoulos MN. Effects of drugs and systemic factors on orthodontic treatment. *Quintessence Int* 2001; 32(5):365-371.
66. Nishioka M, Ioi H, Nakata S, Nakasima A, Counts A. Root resorption and immune system factors in the Japanese. *Angle Orthod* 2006; 76(1):103-108.
67. McNab S, Battistutta D, Taverne A, Symons AL. External apical root resorption of posterior teeth in asthmatics after orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1999; 116(5):545-551.
68. Davidovitch Z, Krishnan V. Role of basic biological sciences in clinical orthodontics: A case series. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2009; 135(2):222-231.
69. Igarashi K, Mitani H, Adachi H, Shinoda H. Anchorage and retentive effects of a bisphosphonate (AHBuBP) on tooth movements in rats. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1994; 106(3):279-289.

70. Liu L, Igarashi K, Haruyama N, Saeki S, Shinoda H. Effects of local administration of clodronate on orthodontic tooth movement and root resorption in rats. *Eur J Orthod* 2004; 26(5):469-473.
71. Sekhavat AR, Mousavizadeh K, Pakshir HR, Aslani FS. Effect of misoprostol, a prostaglandin E1 analog, on orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2002; 122(5):542-547.
72. Seifi M, Eslami B, Saffar AS. The effect of prostaglandin E2 and calcium gluconate on orthodontic tooth movement and root resorption in rats. *Eur J Orthod* 2003; 25(2):199-204.
73. Wong A, Reynolds EC, West VC, Orth D. The effect of acetylsalicylic acid movement in the guinea pig orthodontic tooth. *Control* 1992; 102(4):360-365.
74. Villa PA, Oberti G, Moncada CA, Vasseur O, Jaramillo A. Pulp-dentine complex changes and root resorption during intrusive orthodontic tooth movement in patients prescribed nabumetone. *J Endod* 2005; 31(1):61-66.
75. Ashcraft MB, Southard KA, Tolley EA. The effect of corticosteroid-induced osteoporosis on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1992; 102(4):310-319.
76. Ong CKL, Walsh LJ, Harbrow D, Taverne AAR, Symons AL. Orthodontic Tooth Movement in the Prednisolone-Treated Rat. *Angle Orthod* 2000; 70(2):118-125.
77. Kjær I. Morphological characteristics of dentitions developing excessive root resorption during orthodontic treatment. *Eur J Orthod* 1995; 17(1):25-34.
78. Horiuchi A, Hotokezaka H, Kobayashi K. Correlation between cortical plate proximity and apical root resorption. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1998; 114(3):311-318.
79. Spurrier SW, Hall SH, Joondeph DR, Shapiro PA, Riedel RA. A comparison of apical root resorption during orthodontic treatment in endodontically treated and vital teeth. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1990; 97(2):130-134.
80. Marshall JA. The relation of malnutrition to dental pathology. *Int J Orthod Oral Surg Radiogr* 1931; 17(6):527-551.
81. Reitan TM, Vanarsdall RL. Biomechanical Principles and Retractions. Editors: Graber TM, Swain BF. *Current Orthodontic Principles and Techniques*. 3rd ed. St Louis: CV Mosby; 1985, 178.
82. Thilander B, Rygh P, Reitan K. Tissue Reactions in Orthodontics. Editors: Graber TM, Vanarsdall RL, Vig KWL. *Orthodontics: Current Principles and Techniques*. 4th ed. St. Louis: Mosby Elsevier; 2005, 145-219.

83. Harris EF, Baker WC. Loss of root length and creastal bone height before and during treatment in adolescent and adult orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1990; 98(5):463-469.
84. Rudolph CE. A comparative study in root resorption in permanent teeth. *J Am Dent Assoc* 1936; 23(5):822-826.
85. Darendeliler MA, Kharbanda OP, Chan EKM, Srivicharnkul P, Rex T. Root resorption and its association with alterations in physical properties, mineral contents and resorption craters in human premolars following application of light and heavy controlled orthodontic forces. *Orthod Craniofac Res* 2004; 7(2):79–97.
86. Dellinger EL. A histologic and cephalometric investigation of premolar intrusion in the *Macaca speciosa* monkey. *Am J Orthod* 1967; 53(5):325-355.
87. Owman-Moll P, Kurol J, Lundgren D. The effects of a four-fold increased orthodontic force magnitude on tooth movement and root resorptions. An intra-individual study in adolescents. *Eur J Orthod* 1996; 18(3):287-294.
88. Faltin RM, Faltin K, Sander FG, Arana-Chavez VE. Ultrastructure of cementum and periodontal ligament after continuous intrusion in humans: A transmission electron microscopy study. *Eur J Orthod* 2001; 23(1):35-49.
89. Mavragani M, Vergari A, Selliseth NJ, Bøe OE, Wisth PJ. A radiographic comparison of apical root resorption after orthodontic treatment with a standard edgewise and a straight-wire edgewise technique. *Eur J Orthod* 2000; 22(6):665-674.
90. Deng Y, Sun Y, Xu T. Evaluation of root resorption after comprehensive orthodontic treatment using cone beam computed tomography (CBCT): A meta-analysis. *BMC Oral Health* 2018; 18(1):1–14.
91. Dermaut L, Demunck A. Apical root resorption of upper incisors due to intrusive tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1986; 90(4):321-326.
92. VonderAhe G. Postretention status of maxillary incisors with root-end resorption. *Angle Orthod* 1973; 43:247-255.
93. Acar A, Canyürek Ü, Kocaaga M, Erverdi N. Continuous vs. discontinuous force application and root resorption. *Angle Orthod* 1999; 69(2):159-163.
94. Rygh P. Orthodontic root resorption studied by electron microscopy. *Angle Orthod* 1977; 47:1-16.
95. Kumasako-Haga T, Konoo T, Yamaguchi K, Hayashi H. Effect of 8-hour intermittent orthodontic force on osteoclasts and root resorption. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2009; 135(3):278-279.

96. Kameyama T, Matsumoto Y, Warita H, Soma K, Colbourne M. Inactivated periods of constant orthodontic forces related to desirable tooth movement in rats. *J Orthod* 2003; 30(1):21-22.
97. Owman-Moll P, Kurol J, Lundgren D. Continuous versus interrupted continuous orthodontic force related to early tooth movement and root resorption. Vol. 65, *The Angle orthodontist*. 1995a.
98. Reitan K. Initial tissue behavior during apical root resorption. *Angle Orthod* 1974; 44:68-82.
99. McFadden WM, Engstrom C, Engstrom H, Anholm JM. A study of the relationship between incisor intrusion and root shortening. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1989; 96(5):390-396.
100. Casa MA, Faltin RM, Faltin K, Sander F-G, Arana-Chavez VE. Root resorptions in upper first premolars after application of continuous torque moment intra-individual study. *J Orofac Orthop* 2001; 62(4):285-295.
101. Pandis N, Nasika M, Polychronopoulou A, Eliades T. External apical root resorption in patients treated with conventional and self-ligating brackets. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2008; 134(5):646-651.
102. Brezniak N, Wasserstein A. Root resorption following treatment with aligners. *Angle Orthod* 2008; 78(6):1119-1124.
103. Li Y, Deng S, Mei L, Li Z, Zhang X. Prevalence and severity of apical root resorption during orthodontic treatment with clear aligners and fixed appliances: A cone beam computed tomography study. *Prog Orthod* 2020; 21(1):1-8.
104. Al-Zainal MH, Anvery S, Al-Jewair T. Clear aligner therapy may not prevent but may decrease the incidence of external root resorption compared to full fixed appliances. *J Evid Based Dent Pract* 2020; 20(2):101438.
105. Fritz U, Diedrich P, Wiechmann D. Apikale wurzelresorption nach orthodontischer therapie mit lingualtechnik. *J Orofac Orthop* 2003; 64(6):434-442.
106. Pamukçu H, Polat-Özsoy Ö, Gülşahi A, Özemre MÖ. External apical root resorption after nonextraction orthodontic treatment with labial vs. lingual fixed appliances. *J Orofac Orthop* 2020; 81(1):41-51.
107. Erverdi N, Okar I, Küçükkeles N, Arbak S. A comparison of two different rapid palatalexpansion techniques from the point of root resorption. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1994; 106(1):47-51.
108. Odenrick L, Karlander EL, Pierce A, Fracds, Kretschmar U. Surface resorption following two forms of rapid maxillary expansion. *Eur J Orthod* 1991; 13(4):264-270.

109. Dindaroglu F, Doğan S. Evaluation and comparison of root resorption between tooth-borne and tooth-tissue borne rapid maxillary expansion appliances: A CBCT study. *Angle Orthod* 2016; 86(1):46-52.
110. de Freitas MR, Soares Beltrão RT, Janson G, Castanha Henriques JF, Chiqueto K. Evaluation of root resorption after open bite treatment with and without extractions. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2007; 132(2):143.e15-143.e22.
111. Kurnaz S, Buyukcavus MH. External root resorption in root-filled and vital teeth after extraction and non-extraction orthodontic treatments: A split-mouth retrospective study. *Acta Odontol Scand* 2021; 79(4):282-288.
112. Stuteville OH. Injuries caused by orthodontic forces and the ultimate results of these injuries. *Am J Orthod Oral Surg* 1938; 24(2):103-119.
113. Odenrick L, Brattström V. Nailbiting: frequency and association with root resorption during orthodontic treatment. *Br J Orthod* 1985; 12(2):78-81.
114. Brin I, Ben-Bassat Y, Heling I, Engelberg A. The influence of orthodontic treatment on previously traumatized permanent incisors. *Eur J Orthod* 1991; 13(5):372-377.
115. Huang GJ, Richmond S, Vig KWL. *Evidence-Based Orthodontics*. New Jersey: John Wiley & Sons; 2018.
116. Kuperstein R. External apical root resorption of the maxillary central incisor in anterior open bite malocclusion. In: Jacobson, A. (2005). Book reviews and article abstracts. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2005; 110(3):303-310.
117. Sringkarnboriboon S, Matsumoto Y, Soma K. Root resorption related to hypofunctional periodontium in experimental tooth movement. *J Dent Res* 2003; 82(6):486-490.
118. Beck BW, Harris EF. Apical root resorption in orthodontically treated subjects: Analysis of edgewise and light wire mechanics. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1994; 105(4):350-361.
119. Jung YH, Cho BH. External root resorption after orthodontic treatment: A study of contributing factors. *Imaging Sci Dent* 2011; 41(1):17-21.
120. Taner T, Ciger S, Sençift Y. Evaluation of apical root resorption following extraction therapy in subjects with Class I and Class II malocclusions. *Eur J Orthod* 1999; 21(5):491-496.
121. Wickwire NA, McNeil MH, Norton LA, Duell RC. The effects of tooth movement upon endodontically treated teeth. *Angle Orthod* 1974; 44(3):235-242.
122. Hamilton RS, Gutmann JL. Endodontic-orthodontic relationships: A review of integrated treatment planning challenges. *Int Endod J* 1999; 32(5):343-360.

123. Marques LS, Ramos-Jorge ML, Rey AC, Armond MC, de Oliveira Ruellas AC. Severe root resorption in orthodontic patients treated with the edgewise method: Prevalence and predictive factors. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2010; 137(3):384-388.
124. Oyama K, Motoyoshi M, Hirabayashi M, Hosoi K, Shimizu N. Effects of root morphology on stress distribution at the root apex. *Eur J Orthod* 2007; 29(2):113-117.
125. Kook YA, Park S, Sameshima GT. Peg-shaped and small lateral incisors not at higher risk for root resorption. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2003; 123(3):253-258.
126. Lee RY, Artun J, Alonzo TA. Are dental anomalies risk factors for apical root resorption in orthodontic patients?. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1999; 116(2):187-195.
127. King RC, Stansfield WD, Mulligan PK. *A Dictionary of Genetics*. 6th ed. New York: Oxford University Press; 2002.
128. Kuru M, Gözükar SE. *Genetik*. Ankara: Palme Yayıncılık; 2001, 24-58.
129. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K. *Molecular Biology of the Cell*. 5th ed. New York: Garland Science; 2002.
130. Lüleyap HÜ. *Moleküler Genetiğin Esasları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2008, 8-13,100-194.
131. Wikipedia. *Genetik*. <https://tr.wikipedia.org/wiki/Genetik>. 20.11.2021.
132. Sağlam Y. *Genlerinize göre nasıl birisiniz biliyor musunuz?* <https://www.yamansaglam.com/genlerinize-gore-nasil-birisiniz-biliyor-musunuz.html> 20.11.2021.
133. Steinberg MH, Rodgers GP. Pathophysiology of sickle cell disease: Role of cellular and genetic modifiers. *Semin Hematol* 2001; 38(4):299-306.
134. Al-Qawasmi RA, Hartsfield JK, Everett ET, Flury L, Liu L. Genetic predisposition to external apical root resorption in orthodontic patients: Linkage of chromosome-18 marker. *J Dent Res* 2003b; 82(5):356-360.
135. Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE. *Chromosomal Disorders: Principles and Practice of Medical Genetics*. New York: Churchill Livingstone Inc.; 1997.
136. Nussbaum, RL, McInnes RR, Huntington FW. *Thompson and Thompson Tıbbi Genetik çevirisi*. Çeviri Editörü: Alıkaşıoğlu M. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005.
137. Wang DG, Fan JB, Siao CJ, Berno A, Young P. Large-scale identification, mapping, and genotyping of single- nucleotide polymorphisms in the human genome. *Science* 1998; 280(5366):1077-1082.

138. Brookes AJ. The essence of SNPs. *Gene* 1999; 234(2):177-186.
139. Ekmekçi A, Konaç E, Önen HI. Gen polimorfizmi ve kansere yatkınlık. *Marmara Med J* 2008; 21(3):282-295.
140. Battaloğlu E, Başak AN. Kompleks hastalık genetiği: Güncel kavramlar ve nörolojik hastalıkların tanısında kullanılan genomik yöntemler. *Klinik Gelişim* 2010; 23:128-133.
141. Tobias ES, Connor M, Ferguson-Smith M. Tıbbi Genetiğin Esasları. Çeviri: Özbek U. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2014, 24-58.
142. Mahdieh N, Rabbani B. An overview of mutation detection methods in genetic disorders. *Iran J Pediatr* 2013; 23(4):375-388.
143. Özdoğan M. Polimeraz zincir reaksiyonu nedir? PCR tarihçesi, nasıl yapılır ve tıbbi önemi. 2020a. <https://www.drozdogan.com/polimeraz-zincir-reaksiyonu-nedir-pcr-tarihcesi-nasil-yapilir/> 20.11.2021.
144. Kahya S, Buyukcangaz E, Carli T, Reaction PC. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) optimizasyonu. *Uludağ Üniversitesi Vet Fakültesi Derg* 2014; 32(1):31-38.
145. Klug WS, Cummings MR, Spencer CA. Concepts of Genetics. 8th ed. New York: Pearson Education; 2006.
146. Dündar M, Doğan ME. Tıbbi Genetik ve Klinik Uygulamaları-Cilt 1. Kayseri: M Grup Matbaacılık; 2016, 1147-1162.
147. Öztürk M. DNA dizileme yöntemleri: Genleri nasıl diziliyoruz?. Evrim Ağacı. 2011. <https://evrimagaci.org/dna-dizileme-yontemleri-genleri-nasil-diziliyoruz-21> 20.11.2021.
148. Üstek D, Abacı N, Sırma S, Çakiris A. Yeni nesil DNA dizileme. *Deney Tıp Araş Enst Derg* 2011; 1(1):11-18.
149. Margulies M, Egholm M, Altman WE, Attiya S, Bader JS. Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors. *Nature* 2005; 437(7057):376-380.
150. Özdoğan M. Yeni nesil dizileme (next-generation sequencing, NGS) nedir? Onkolojide kullanımı. 2020b. <https://www.drozdogan.com/yeni-nesil-dizileme-next-generation-sequencing-ngs-nedir-kanserde/> 20.11.2021.
151. Pereira S, Lavado N, Nogueira L, Lopez M. Polymorphisms of genes encoding P2X7R, IL-1B, OPG and RANK in orthodontic-induced apical root resorption. *Oral Dis* 2014; 20(7):659-667.

152. Kalra S, Gupta P, Tripathi T, Rai P. External apical root resorption in orthodontic patients: molecular and genetic basis. *J Fam Med Prim Care* 2020; 9(8):3872-3882.
153. Furutani Y, Notake M, Fukui T, Ohue M, Nomura H. Complete nucleotide sequence of the gene for human interleukin 1 alpha. *Nucleic Acids Res* 1986; 14(8):3167-3179.
154. Gülden N, Eggermann T, Zerres K, Beer M, Meinelt A. Interleukin-1-polymorphismen im zusammenhang mit externen apikalen wurzelresorptionen (EARR). *J Orofac Orthop* 2009; 70(1):20-38.
155. Lopez-Castejon G, Brough D. Understanding the mechanism of IL-1 β secretion. *Cytokine Growth Factor Rev* 2011; 22(4):189-195.
156. Bakhiet M, Alhashimi N, Frithiof L, Brudvik P. Orthodontic tooth movement and de novo synthesis of proinflammatory cytokines. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2001; 119(3):307-312.
157. Grieve WG, Johnson GK, Moore RN, Reinhardt RA, DuBois LM. Prostaglandin E (PGE) and interleukin-1 β (IL-1 β) levels in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1994; 105(4):369-374.
158. Bastos Lages EM, Drummond AF, Pretti H, Costa FO, Lages EJP. Association of functional gene polymorphism IL-1 β in patients with external apical root resorption. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2009; 136(4):542-546.
159. Pociot F, Mølvi J, Wogensen L, Worsaae H, Nerup J. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 β (IL-1 β) gene correlates with IL-1 β secretion in vitro. *Eur J Clin Invest* 1992; 22(6):396-402.
160. Iglesias-Linares A, Yañez-Vico RM, Ballesta-Mudarra S, Ortiz-Ariza E, Mendoza-Mendoza A. Interleukin 1 receptor antagonist (IL1RN) genetic variations condition post-orthodontic external root resorption in endodontically-treated teeth. *Histol Histopathol* 2013; 28(6):767–73.
161. Arend WP. Interleukin 1 receptor antagonist a new member of the Interleukin I family. *J Clin Invest* 1991; 88:1445-1451.
162. Buchs N, Di Giovine FS, Silvestri T, Vannier E, Duff GW. IL-1B and IL-1Ra gene polymorphisms and disease severity in rheumatoid arthritis: Interaction with their plasma levels. *Genes Immun* 2001; 2(4):222-228.
163. Iglesias-Linares A, Yañez-Vico R, Ballesta-Mudarra S, Ortiz-Ariza E, Ortega-Rivera H. Postorthodontic external root resorption is associated with IL1 receptor antagonist gene variations. *Oral Dis* 2012; 18(2):198-205.

164. Blanchard F, Duplomb L, Baud'huin M, Brounais B. The dual role of IL-6-type cytokines on bone remodeling and bone tumors. *Cytokine Growth Factor Rev* 2009; 20(1):19-28.
165. Uematsu S, Mogi M, Deguchi T. Interleukin (IL)-1 β , IL-6, tumor necrosis factor- α , epidermal growth factor, and β 2-microglobulin levels are elevated in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. *J Dent Res* 1996; 75(1):562-567.
166. Han GL, He H, Hua XM, Wang SZ, Zeng XL. Expression of cathepsin K and IL-6 mRNA in root-resorbing tissue during tooth movement in rats. *Chinese J Stomatol* 2004; 39(4):320-323.
167. Wu F, Wang L, Huang Y, Guo W, Liu C. Risk of external apical root resorption in orthodontic treatment: A meta-analysis. *Genet ans Mol Res* 2014; 12(4):4678-4686.
168. Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily, Member 11A; TNFRSF11A. <https://www.omim.org/entry/603499?search=RANK&highlight=rank> 20.11.2021.
169. Li J, Liu D, Ke HZ, Duncan RL, Turner CH. The P2X7 nucleotide receptor mediates skeletal mechanotransduction. *J Biol Chem* 2005; 280(52):42952-42959.
170. Ferrari D, Pizzirani C, Adinolfi E, Lemoli RM, Curti A, Idzko M. The P2X7Receptor: A Key Player in IL-1 Processing and Release. *J Immunol* 2006; 176(7):3877-3883.
171. Viecilli RF, Katona TR, Chen J, Hartsfield JK, Roberts WE. Orthodontic mechanotransduction and the role of the P2X7 receptor. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2009; 135(6):694.e1-694.e16.
172. Buell GN, Talabot F, Gos A, Lorenz J, Lai EMM, Antonarakis SE. Gene structure and chromosomal localization of the human P2X7 receptor. *Recept Channels* 1998; 5(6):347-354.
173. Borilova Linhartova P, Cernochova P, Kastovsky J, Vrankova Z, Sirotkova M. Genetic determinants and postorthodontic external apical root resorption in Czech children. *Oral Dis* 2017; 23(1):29-35.
174. Sharab LY, Morford LA, Dempsey J, Falcão-Alencar G, Mason A, Jacobson E, et al. Genetic and treatment-related risk factors associated with external apical root resorption (EARR) concurrent with orthodontia. *Orthod Craniofacial Res.* 2015;18(S1):71–82.
175. Pereira S, Nogueira L, Canova F, Lopez M, Silva HC. IRAK1 variant is protective for orthodontic-induced external apical root resorption. *Oral Dis* 2016; 22(7):658-664.

176. Katona, T. R. (2006). Flaws in root resorption assessment algorithms: role of tooth shape. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 130(6), 698-e19.
177. Houston WJB. The analysis of errors in orthodontic measurements. *Am J Orthod* 1983; 83(5):382-390.
178. Fontana MLSSN, De Souza CMH, Bernardino JF, Hoette F, Hoette ML. Association analysis of clinical aspects and vitamin D receptor gene polymorphism with external apical root resorption in orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2012; 142(3):339-347.
179. Borges de Castilhos B, Machado de Souza C, Simas Netta Fontana MLS, Pereira FA, Tanaka OM. Association of clinical variables and polymorphisms in RANKL, RANK, and OPG genes with external apical root resorption. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2019; 155(4):529-542.
180. Fernandes LQP, Figueiredo NC, Antonucci CCM, Lages EMB, Andrade I. Predisposing factors for external apical root resorption associated with orthodontic treatment. *Korean J Orthod*. 2019;49(5):310–318.
181. Linhartova P, Cernochova P, Holla LI. IL1 gene polymorphisms in relation to external apical root resorption concurrent with orthodontia. *Oral Dis* 2013; 19(3):262-270.
182. Davide Mirabella A, Artun J. Risk factors for apical root resorption of maxillary anterior teeth in adult orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1995; 108(1):48-55.
183. Janson G, Niederberger A, Garib DG, Caldas W. Root resorption in Class II malocclusion treatment with Class II elastics. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2016; 150(4):585-591.
184. Vardimon AD, Levy T, Weinreb M. Maxillary incisor root resorption after rapid palatal expansion in *Felis catus*. *Eur J Oral Sci* 2005; 113:41-46.
185. Martins DC, Souki BQ, Cheib PL, Silva GAB, Reis IDG. Rapid maxillary expansion: Do banded teeth develop more external root resorption than non-banded anchorage teeth? *Angle Orthod* 2016; 86(1):39-45.
186. Owman-Moll P, Kurol J, Lundgren D. Repair of orthodontically induced root resorption in adolescents. *Angle Orthod* 1995b; 65:403-408.
187. Levander E, Bajka R, Malmgren O. Early radiographic diagnosis of apical root resorption during orthodontic treatment: A study of maxillary incisors. *Eur J Orthod* 1998; 20(1):57-63.

188. Dudic A, Giannopoulou C, Leuzinger M, Kiliaridis S. Detection of apical root resorption after orthodontic treatment by using panoramic radiography and cone-beam computed tomography of super-high resolution. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2009; 135(4):434-437.
189. Guo Y, He S, Gu T, Liu Y, Chen S. Genetic and clinical risk factors of root resorption associated with orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2016; 150(2):283-289.
190. Iglesias-Linares A, Yañez-Vico RM, Ortiz-Ariza E, Ballesta S, Mendoza-Mendoza A. Postorthodontic external root resorption in root-filled teeth is influenced by interleukin-1 β polymorphism. *J Endod* 2012; 38(3):283-287.
191. Silva ACO, Faria MR, Fontes A, Campos MS, Cavalcanti BN. Interleukin-1 beta and interleukin-8 in healthy and inflamed dental pulps. *J Appl Oral Sci* 2009; 17(5):527-532.
192. Girn HRS, Orsi NM, Homer-Vanniasinkam S. An overview of cytokine interactions in atherosclerosis and implications for peripheral arterial disease. *Vasc Med* 2007; 12(4):299-309.
193. Davidovitch Z. Tooth movement. *Crit Rev Oral Biol Med* 2015; 2(4):411-450.
194. Danis VA, Millington M, Hyland VJ, Grennan D. relationship to an IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) gene polymorphism. *Clin Exp Immunol* 1995; 99:303-310.
195. Hurme M, Santtila S. IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) plasma levels are coordinately regulated by both IL-1Ra and IL-1 β genes. *Eur J Immunol* 1998; 28(8):2598-2602.
196. Gu W, Du DY, Huang J, Zhang LY, Liu Q. Identification of interleukin-6 promoter polymorphisms in the Chinese Han population and their functional significance. *Crit Care Med* 2008; 36(5):1437-1443.
197. Reitan K. Clinical and histologic observations on tooth movement during and after orthodontic treatment. *Am J Orthod* 1967; 53(10):721-745.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Raporu



EK-2. Klinik Çalışmaya Katılmak İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu (18 yaşından küçükler için)

Değerli veli;

Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı tarafından yürütülecek olan bu çalışmaya çocuğunuzun katılmasını arzu ediyoruz. Aşağıda bu çalışma ile ilgili bazı bilgiler bulacaksınız. Bu bilgiler çocuğunuzun çalışmaya katılmasında kolaylık sağlanması ve tarafınızdan konunun öneminin açıkça anlaşılabilmesi için düzenlenmiştir. Bütün işlemler sadece deneysel amaçlar için yapılacak, bu araştırma sırasında kullanılacak materyallerin bedeli sizden istenmeyecektir ve araştırmanın bulguları size iletilecektir.

Çalışmanın yürütücüsü Dt. Duygu ÖZTÜRK'tür. İlgili kişiye sorularınız için ulaşabilirsiniz.

Bu çalışmanın amacı; ortodontik tedavi ile kök rezorpsiyonu görülen bireylerde, gen polimorfizmlerinin etkisinin incelenmesi ve kök rezorpsiyonuna yatkınlığın araştırılmasıdır.

Çalışmamıza dahil olacak bireylerden Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda kan örneği alınacak olup, Dicle Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda alınan kan örneklerinden bireylerin rezorpsiyona yatkınlığı araştırılacaktır. Sonuçlar tarafınıza bildirilecek olup, genetik danışmanlık gereken durumlarla ilgili bilgilendirileceksiniz.

Çalışma kapsamındaki bireylerin özel hayatını korumak amacıyla kod, güvenlik numarası vb. yöntemler uygulanacaktır. Bütün kayıtların saklanma süresi en az beş yıldır.

Bu araştırmaya katılmama ve/veya araştırma sürerken araştırmadan çıkma hakkına sahipsiniz. Araştırmadan çekilme kararınız Diş Hekimliği Fakültemizin ve/veya Ortodonti Anabilim Dalı'nın hizmetlerinden yararlanmanızı etkilemeyecek, tedavileriniz Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi kliniklerinde sürdürülecektir. Çalışmadan ayrılmanız sağlığınız için herhangi bir risk oluşturmayacaktır. Çalışmaya dahil olan bireylerin çalışma ile alakalı soruları en kısa sürede ve en anlaşılır biçimde

yanıtlanacaktır. Sorular doğrudan araştırmanın yürütücüsüne ve/veya yardımcı araştırmacılara sorulabilir.

Bu metni okudum ve anladım. Yapılacak işlemler hakkında bana yeterli yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Çocuğumun araştırmaya katılması konusunda bana baskı yapılmadı. Bu koşullar altında “Ortodontik tedavide görülen kök rezorpsiyonlarına genetik faktörlerin etkisinin incelenmesi” isimli klinik çalışmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın çocuğumun katılmasını kabul ediyorum.

Gönüllünün Velisinin Adı-Soyadı-İmzası-Adresi ve Telefonu:

Açıklamaları Yapan Araştırmacının Adı-Soyadı-İmzası ve Telefonu:

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin Adı-Soyadı-İmzası ve Görevi:

EK-3. Klinik Çalışmaya Katılmak İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu (18 yaşından büyükler için)

Değerli hastamız;

Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı tarafından yürütülecek olan bu çalışmaya katılmanızı arzu ediyoruz. Aşağıda bu çalışma ile ilgili bazı bilgiler bulacaksınız. Bu bilgiler çalışmaya katılmanıza kolaylık sağlanması ve tarafınızdan konunun öneminin açıkça anlaşılabilmesi için düzenlenmiştir. Bütün işlemler sadece deneysel amaçlar için yapılacak, bu araştırma sırasında kullanılacak materyallerin bedeli sizden istenmeyecektir ve araştırmanın bulguları size iletilecektir.

Çalışmanın yürütücüsü Dt. Duygu ÖZTÜRK'tür. İlgili kişiye sorularınız için ulaşabilirsiniz.

Bu çalışmanın amacı; ortodontik tedavi ile kök rezorpsiyonu görülen bireylerde, gen polimorfizmlerinin etkisinin incelenmesi ve kök rezorpsiyonuna yatkınlığın araştırılmasıdır.

Çalışmamıza dahil olacak bireylerden Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda kan örneği alınacak olup, Dicle Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda alınan kan örneklerinden bireylerin rezorpsiyona yatkınlığı araştırılacaktır. Sonuçlar tarafınıza bildirilecek olup, genetik danışmanlık gereken durumlarla ilgili bilgilendirileceksiniz.

Çalışma kapsamındaki bireylerin özel hayatını korumak amacıyla kod, güvenlik numarası vb. yöntemler uygulanacaktır. Bütün kayıtların saklanma süresi en az beş yıldır.

Bu araştırmaya katılmama ve/veya araştırma sürerken araştırmadan çıkma hakkına sahiptir. Araştırmadan çekilme kararınız Diş Hekimliği Fakültemizin ve/veya Ortodonti Anabilim Dalı'nın hizmetlerinden yararlanmanızı etkilemeyecek, tedavileriniz Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi kliniklerinde sürdürülecektir. Çalışmadan ayrılmanız sağlığınız için herhangi bir risk oluşturmaz. Çalışmaya dahil olan bireylerin çalışma ile alakalı soruları en kısa sürede ve en anlaşılır biçimde

yanıtlanacaktır. Sorular doğrudan araştırmanın yürütücüsüne ve/veya yardımcı araştırmacılara sorulabilir.

Bu metni okudum ve anladım. Yapılacak işlemler hakkında bana yeterli yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Araştırmaya katılmam konusunda bana baskı yapılmadı. Bu koşullar altında “Ortodontik tedavide görülen kök rezorpsiyonlarına genetik faktörlerin etkisinin incelenmesi” isimli klinik çalışmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-Soyadı-İmzası-Adresi ve Telefonu:

Açıklamaları Yapan Araştırmacının Adı-Soyadı-İmzası ve Telefonu:

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin Adı-Soyadı-İmzası ve Görevi:

EK-4. Orijinallik Raporu

4.02.2022 14:58

Turnitin

Doküman Görüntüleyici

Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme konu: 04-Şub-2022 14:38 +03
NUMARA: 1754800071
Kelime Sayısı: 31425
Gönderildi: 1

tez Duygu Öztürk tarafından

Benzerlik Endeksi	Kaynağa göre Benzerlik
%8	Internet Sources: %6 Yayınlar: %1 Öğrenci Ödevleri: %4

[alıntıları çıkar](#) [bibliyografayı dahil et](#) [küçük eşleşmeleri çıkar](#) mod:
raporu hızlı görüntüle (klasik) ▼ Change mode [yazdır](#) [yenile](#) [indir](#)

1% match (03-May-2020 tarihli öğrenci ödevleri) Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) on 2020-05-03	✕
1% match (23-Haz-2021 tarihli öğrenci ödevleri) Submitted to Konya Necmettin Erbakan University on 2021-06-23	✕
<1% match (02-Oca-2022 tarihli Internet) https://docplayer.biz.tr/19757509-Yeni-nesil-dna-dizileme-new-generation-dna-sequencing.html	✕
<1% match (12-Şub-2021 tarihli Internet) https://docplayer.biz.tr/36835128-Uzm-bio-nur-yildirim.html	✕
<1% match (28-Haz-2016 tarihli Internet) http://docplayer.biz.tr	✕
<1% match (01-Kas-2021 tarihli Internet) https://docplayer.biz.tr/48523907-Islam-aile-hukukunda-dna-parmak-izi-testi-ile-nesebin-subutu.html	✕
<1% match (08-Kas-2021 tarihli Internet) http://docplayer.biz.tr	✕
<1% match (28-Kas-2021 tarihli Internet) https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/113420/yokAcikBilim_10147505.pdf?isAllowed=y&sequence=-1	✕
<1% match (13-Oca-2022 tarihli Internet) https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/550019/yokAcikBilim_188500.pdf?isAllowed=y&sequence=-1	✕
<1% match (03-Şub-2022 tarihli Internet) https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/582251/yokAcikBilim_10175260.pdf?isAllowed=y&sequence=-1	✕
<1% match (03-Şub-2022 tarihli Internet) https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/256780/yokAcikBilim_10237522.pdf?isAllowed=y&sequence=-1	✕
<1% match (03-Şub-2022 tarihli Internet)	

https://www.turnitin.com/newreport_classic.asp?lang=tr&id=1754800071&ft=1&bypass_cv=1

1/55

https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/252549/yokAcikBilim_10257171.pdf;isAllowed=y&sequence=-1	✖
<1% match (03-Şub-2022 tarihli internet) https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/284384/yokAcikBilim_10126414.pdf;isAllowed=y&sequence=-1	✖
<1% match (03-Şub-2022 tarihli internet) https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/596343/yokAcikBilim_10232253.pdf;isAllowed=y&sequence=-1	✖
<1% match (18-Oca-2022 tarihli internet) https://acikbilim.yok.gov.tr/handle/20.500.12812/618987?show=full	✖
<1% match (03-Şub-2022 tarihli internet) https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/236463/yokAcikBilim_10129347.pdf;isAllowed=y&sequence=-1	✖
<1% match (03-May-2020 tarihli öğrenci ödevleri) Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) on 2020-05-03	✖
<1% match (29-Eki-2021 tarihli internet) http://acikerisim.dicle.edu.tr	✖
<1% match (22-Nis-2021 tarihli internet) http://acikerisim.dicle.edu.tr	✖
<1% match (13-Haz-2021 tarihli internet) http://acikerisim.dicle.edu.tr	✖
<1% match (31-Ağu-2021 tarihli internet) http://acikerisim.dicle.edu.tr	✖
<1% match (04-Ara-2021 tarihli internet) http://acikerisim.dicle.edu.tr	✖
<1% match (04-Ara-2021 tarihli internet) http://acikerisim.dicle.edu.tr	✖
<1% match (09-Eki-2021 tarihli internet) http://acikerisim.dicle.edu.tr	✖
<1% match (01-Haz-2021 tarihli internet) http://acikerisim.dicle.edu.tr	✖
<1% match (03-Ara-2021 tarihli internet) http://acikerisim.dicle.edu.tr	✖
<1% match (09-Ara-2015 tarihli öğrenci ödevleri) Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi on 2015-12-09	✖
<1% match (16-Kas-2019 tarihli internet) http://burkonturizm.com	✖
<1% match (17-Haz-2015 tarihli internet) http://www.dent.ege.edu.tr	✖
<1% match (13-Haz-2021 tarihli internet) https://bilgi90.com/post/blr-kromozomun-yapsinda-hangi-b%C3%B6l%C3%BCmler.p14425	✖
<1% match (03-Eki-2013 tarihli internet) http://nobel.gen.tr	✖

<1% match (17-Ara-2013 tarihli internet) http://yunus.hacettepe.edu.tr	✖
<1% match (13-Eki-2015 tarihli internet) http://library.cu.edu.tr	✖
<1% match (27-Oca-2016 tarihli internet) http://library.cu.edu.tr	✖
<1% match (09-Ağu-2017 tarihli internet) http://tbqder.org	✖
<1% match (03-Nis-2019 tarihli internet) http://tbqder.org	✖
<1% match (31-Eki-2020 tarihli internet) https://anfturkce.com/bilim-teknik/dna-mizdaki-hayaletler-114846	✖
<1% match (15-Nis-2019 tarihli internet) http://guncel.tgy.org.tr	✖
<1% match (07-Şub-2021 tarihli internet) http://www.aliburan.com	✖
<1% match (05-Ağu-2021 tarihli internet) https://vs1.doczz.cz/doc/26785/14.-sempozyum---t%C3%BCrk-ortodonti-derne%C4%9F	✖
<1% match (27-Ara-2020 tarihli internet) http://genderi.org	✖
<1% match (17-Oca-2022 tarihli internet) https://openaccess.firat.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/11508/13719/260541.pdf?isAllowed=y&sequence=1	✖
<1% match (20-Oca-2022 tarihli internet) https://tod.org.tr/wp-content/uploads/2020/01/Sempozyum-Kitap%C3%A7%C4%B1%C4%9F%C4%B1-2019.pdf	✖
<1% match (26-Oca-2022 tarihli internet) https://tr.agadir2013.org/145227-ii1f10-VOGMBC	✖
<1% match (08-Eyl-2018 tarihli internet) http://www.tod.org.tr	✖
<1% match (11-Oca-2016 tarihli öğrenci ödevleri) Submitted to TechKnowledge Turkey on 2016-01-11	✖
<1% match (29-Haz-2020 tarihli öğrenci ödevleri) Submitted to Istanbul Medeniyet Üniversitesi on 2020-06-29	✖
<1% match (07-Oca-2022 tarihli öğrenci ödevleri) Submitted to Istanbul Medeniyet Üniversitesi on 2022-01-07	✖
<1% match (23-Eyl-2020 tarihli internet) https://worldwidescience.org/topicpages/l/internal+root+resorption.html	✖
<1% match (03-Ara-2020 tarihli internet) https://tr.wikipedia.org/wiki/Mutasyonlar	✖
<1% match (yayınlar) Christina B. Pedersen, "The ACADS gene variation spectrum in 114 patients with short-chain acyl-CoA dehydrogenase (SCAD) deficiency is dominated by missense variations	✖

leading to protein misfolding at the cellular level", Human Genetics, 08/2008	✖
<1% match (23-Nis-2021 tarihli internet) http://ackkerisim.dicle.edu.tr:8080	✖
<1% match (11-Ara-2020 tarihli internet) https://www.slideserve.com/avram-carrillo/genet-k-teknoloj-s-n-n-tar-hsel-gel-m	✖
<1% match (06-Ara-2016 tarihli öğrenci ödevleri) Submitted to Kahramanmaraş Sütçü İmam University on 2016-12-06	✖
<1% match (22-Eyl-2021 tarihli internet) https://www.virtualdentistrycongress.com/program/sozlu-sunum-abstracts.pdf	✖
<1% match (08-Nis-2021 tarihli öğrenci ödevleri) Submitted to Munzur Üniversitesi on 2021-04-08	✖
<1% match (08-Haz-2020 tarihli öğrenci ödevleri) Submitted to Yüzüncü Yıl Üniversitesi on 2020-06-08	✖
<1% match (19-Ara-2021 tarihli internet) https://www.science.gov/topicpages/c/carrying+il-12+gene	✖
<1% match (11-Ara-2017 tarihli öğrenci ödevleri) Submitted to Napier University on 2017-12-11	✖
<1% match (22-Ara-2008 tarihli öğrenci ödevleri) Submitted to University of Glasgow on 2008-12-22	✖
<1% match (13-Eyl-2020 tarihli internet) https://www.yenibiyoloji.com/dna-yapisi-ve-ozellikleri-1723/	✖
<1% match (yayınlar) AMUK, Nisa Gül and KURT, Gökmen. "ORTODONTİK OLARAK İNDÜKLENMİŞ İLTİHABİ KÖK REZORPSİYONU OLUŞUMU VE TAMİRİ", Fırat Üniversitesi, 2017.	✖
<1% match (02-Ağu-2020 tarihli internet) http://docplayer.net	✖
<1% match (17-Mar-2021 tarihli internet) https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-klinisyenler-icin-mutasyon-ve-polimorfizm-54309.html	✖
<1% match (14-Haz-2019 tarihli internet) http://ackkerisim.aku.edu.tr	✖
<1% match (21-Oca-2022 tarihli internet) http://ackkerisim.nku.edu.tr	✖
<1% match (07-Haz-2020 tarihli internet) https://evrimagaci.org/polimorfizm-nedir-5540	✖
<1% match (26-Tem-2020 tarihli internet) https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02791693v2/document	✖
<1% match (yayınlar) Gokhan Celik, Murat Gunay, Asli Yural, Osman Kizilay, Yasemin Kendir Demirkol, Muhammet Kazim Erol. "Clinical evaluation of torpedo maculopathy in an infant population with additional genetic testing for NEXMIF mutation", Eye, 2021	✖
<1% match (21-Mar-2021 tarihli internet) https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/1155668	✖
<1% match (22-Ağu-2019 tarihli internet)	—

http://multicongress.net	✖
<1% match () Agata Ciurla, Crystal Marruganti, Tiziana Doldo, Jolanta Szymańska. "Association between Polymorphisms in the IL-1β, TNFRSF11B, CASP1, and IL-6 Genes and Orthodontic-Induced External Apical Root Resorption", Journal of Clinical Medicine	✖
<1% match (08-Tem-2019 tarihli internet) http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080	✖
<1% match (16-Mar-2019 tarihli internet) http://www.ukbk.org	✖
<1% match (08-Kas-2021 tarihli internet) https://9lib.net/document/6qm3me5y-profesyonel-sedanterlerde-anjiyotensin-doenuestuueruecue-insersiyon-pollmorfizminin-dagilimi-performansla.html	✖
<1% match (yayınlar) Fuat Aksoy, Havva Tezcan Unlu, Gulsah Cecener, Gamze Guney Eskiler et al. "Identification of CHEK2 germline mutations in BRCA1/2 and PALB2 negative breast and ovarian cancer patients", Human Heredity, 2022	✖
<1% match (yayınlar) Liz Helena Moraes Pinheiro, Ludmila Silva Guimarães, Leonardo Santos Antunes, Erika Calvano Küchler et al. "Genetic variation involved in the risk to external apical root resorption in orthodontic patients: a systematic review", Clinical Oral Investigations, 2021	✖
<1% match (yayınlar) PARLAK, Ebru Sengül, KARALIZLİ, Aysegül, ŞENTÜRK, Aysegül, HASANOĞLU, Hatice Canan, CEYLAN, Gülay Güleç and PARLAK, İzzet Selçuk. "Venöz Tromboemboli Hastalarında Gen Mutasyonları ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi", Ortadoğu Reklam ve Yayıncılık A.Ş., 2013.	✖
<1% match (19-May-2015 tarihli internet) http://acikerisim.istanbulbilim.edu.tr:8080	✖
<1% match (30-Tem-2021 tarihli internet) http://acikerisim.ybu.edu.tr:8080	✖
<1% match (10-Ara-2020 tarihli internet) https://dna-rna-tr.blogspot.com/2008/03/	✖
<1% match (26-May-2021 tarihli internet) https://fliphtml5.com/jeql/y1rh/basic	✖
<1% match (11-Haz-2014 tarihli internet) http://hsp90-inhibitors.com	✖
<1% match (23-Haz-2020 tarihli internet) https://paperity.org/p/219679879/second-academic-sport-congress	✖
<1% match (19-Eyl-2021 tarihli internet) https://www.acarindex.com/akademik-gastroenteroloji-dergisi/total-larenjektomi-uygulanmis-veya-organ-koruma-protokolune-alinmis-hastalarda-yasam-kalitesi-ve-konstipasyon-177983	✖
<1% match (08-Haz-2011 tarihli internet) http://www.supermed.com.cn	✖
<1% match (yayınlar) ŞİMŞEK, TARSUSLU Tülay, YUMİN, TÛTÛN Eylem, ÖZTÜRK, Asuman, SERTER, Meral and YUMİN, Murat. "Ev ortamında yaşayan yaşlı bireylerde ağrı ile sağlık durumu, mobilite ve günlük yaşam aktivite düzeyi arasındaki ilişki", TUBİTAK, 2011.	✖

<1% match (yayınlar)

[Agata Ciurla, Jolanta Szymańska, Bartosz J. Plachno, Anna Bogucka-Kocka, "Polymorphisms of Encoding Genes IL1RN and P2RX7 in Apical Root Resorption in Patients after Orthodontic Treatment", International Journal of Molecular Sciences, 2021](#)

<1% match (yayınlar)

[Mónica Guadalupe Herrera Chávez, Armando Montesinos Flores, Arcelia Meléndez Ocampo, "Incidencia de reabsorción radicular en pacientes terminados del Departamento de Ortodoncia de la División de Estudios de Postgrado e Investigación de la Facultad de Odontología UNAM, en el periodo 2010-2012", Revista Mexicana de Ortodoncia, 2015](#)

Ortodontik Tedavide Görülen Kök Rezorpsiyonlarına Genetik Faktörlerin Etkisinin

İncelenmesi Öğrencinin Adı ve Soyadı : Duygu ÖZTÜRK Danışmanı : Seher

GÜNDÜZ ARSLAN Anabilim Dalı : Ortodonti ÖZET Amaç: Eksternal apikal kök

rezorpsiyonu ortodontik tedavinin sık görülen, mekanik, inflamatuvar, otoimmün

veya enfeksiyöz bir uyarıya yanıt olarak dental kök yapısının kalıcı olarak

kaybedilmesi ile ilgili çok faktörlü patolojik bir süreçtir. Bu çalışmanın amacı

ortodontik tedavi gören bireylerde görülen eksternal kök rezorpsiyonlarına

genetik faktörlerin etkisinin incelenmesi, bireysel yatkınlığın araştırılması ve

genetik veri tabanı oluşturulmasıdır. Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Dicle

Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'na ortodontik tedavi

amacıyla başvuran ve ortodontik tedavisi tamamlanmış olan, ortodontik tedavi

başı ve sonunda yüksek kalitede panoramik radyografileri bulunan, premolar dış

çekimi uygulanan ve eksternal apikal kök rezorpsiyon miktarı göreceli kuron-kök

oranı (rRCR) rRCR <0,90 olan (Levander&Malmgren skorlamasına göre skor 3

veya 4 olan) 11 birey, intermaksiller elastik uygulanan 11 birey ve hızlı üst çene

genişletme aпараты uygulanan 10 birey çalışma grubu olarak; premolar dış

çekimi uygulanan ve kök rezorpsiyon miktarı göreceli kuron-kök oranı 0.90 ≤

rRCR < 1.00 olan (Levander&Malmgren skorlamasına göre skor 0, 1 veya 2

olan) 10 birey, intermaksiller elastik uygulanan 10 birey, hızlı üst çene

genişletme aпараты uygulanan 10 birey ise kontrol grubu olarak dahil edilmiştir.

Ayrıca kliniğimize ortodontik tedavi amacıyla başvuran ancak ortodontik tedavisi

henüz başlamayan 23 birey de araştırılan gen polimorfizmlerinin toplumdaki

sıklığını araştırmak ve bireysel yatkınlığa katkısını öngörebilmek amacıyla

çalışmamıza dahil edilmiştir. Çalışmamıza katılan 85 bireyden alınan kan

örneklerinde IL-1A geni için rs1800587, IL-1β için rs1143634, IL-1RN için

rs419598, rs315952, IL-6 için rs1800796, IRAK 1 için rs1059703, P2RX7 için

rs1718119, il rs208294, rs2230912 ve RANK(TNFRSF11A) için rs1805034 tekli

nükleotid polimorfizmleri ile Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve

Genetik Anabilim Dalı'nın veri tabanında bulunan ilgili genlere ait tüm

polimorfizm ve mutasyonlar da dâhil edilerek olası yeni mutasyonların varlığı

tespit edilmeye çalışılmış ve EAKR ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Bulgular: Yapılan

ölçümler sonucunda en fazla eksternal apikal kök rezorpsiyonu görülen dişler sol

üst lateral diş ve sağ alt santral diş olmuştur. Çalışma grubumuza dahil olan

bireylerde kontrol grubumuza göre P2RX7 ve RANK genlerinde anlamlı olarak

daha fazla tekli nükleotid polimorfizmi görülmüştür(p<0,05). Sonuç: P2RX7

genindeki rs208294 (c.463T>C) tekli nükleotid polimorfizmi çalışma

grubumuzdaki bireylerde anlamlı olarak en fazla görülen polimorfizm

olmuştur(p<0,05). Çalışma grubundaki bireyler arasında (çekim, intermaksiller

elastik, hızlı maksiller genişletme) görülen polimorfizmler için **anlamlı bir fark**

bulunamamıştır (p>0.05). Anahtar Kelimeler: Eksternal Apikal Kök

Rezorpsiyonu, Etiyoloji, Gen Polimorfizmi, Mutasyon, Ortodontik Tedavi iii

Investigation of the Effect of Genetic Factors on Root Resorption in Orthodontic

Treatment Student's Surname and Name Adviser of Thesis Department :

ÖZTÜRK Duygu : GÜNDÜZ ARSLAN Seher : Orthodontics ABSTRACT Aim:

External apical root resorption is a multifactorial pathological process associated

with permanent loss of dental root structure in response to a common

mechanical, inflammatory, autoimmune or infectious stimulus of orthodontic

treatment. The aim of this study is to examine the effects of genetic factors on

external root resorption seen in individuals undergoing orthodontic treatment, to

investigate individual predisposition and to establish a genetic database.