



T.C.

**TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİMDALİ**

**TEMPOROMANDİBULAR EKLEMDE REDÜKSİYONLU DİSK
DEPLASMANI OLAN HASTALARDA VİTAMİN D SEVİYESİNİN
HASTALIĞA ETKİSİNİN BİYOKİMYASAL VE GENETİK
YÖNTEMLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Araştırma Görevlisi Dt. Serkan YILDIZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mehmet Kemal TÜMER

TOKAT

2019

T.C.
TOKAT GAZIOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

TEMPOROMANDİBULAR EKLEMDE REDÜKSİYONLU DİSK DEPLASMANI OLAN
HASTALARDA VİTAMİN D SEVİYESİNİN HASTALIĞA ETKİSİNİN
BİYOKİMYASAL VE GENETİK YÖNTEMLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ.

Tezin Kabul Ediliş Tarihi: 28/06 /2019

Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı Soyadı)

Başkan : Prof.Dr.Derviş YILMAZ

Üye : Doç.Dr.Mehmet Kemal TÜMER

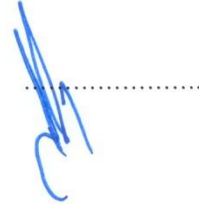
Üye: Dr.Öğr.Üyesi Esengül ŞEN

;

İmzası


Bu tez, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Yönetim Kurulunun 30/05/2019 tarih ve 16.03 sayılı oturumunda belirlenen jüri tarafından kabul edilmiştir.

Dekan V. : Prof. Dr. Ataç ÇELİK



ETİK SÖZLEŞME SAYFASI

T.C.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Bu belge ile bu tezdeki bütün bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak toplanıp sunulduğunu, bu kural ve ilkelerin gereği olarak, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yaptığımı ve kaynağını gösterdiğimi beyan ederim.

23.06/2017

Tezi Hazırlayan Öğrencinin

Adı ve Soyadı

Serkan YILMAZ

İmzası



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda desteğini benden esirgemeyen, bana özveriyle yol gösteren ve bilgi birikimiyle ufkumu açan çok değerli danışman hocam Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekan Yardımcısı ve Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı sayın Doç. Dr. Mehmet Kemal TÜMER'e, uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgilerini ve katkılarını benden esirgemeyen çok değerli hocalarım Doç. Dr. Nihat AKBULUT'a, Dr.Öğr. Üyesi Esengül ŞEN'e Dr. Öğr. Üyesi Ahmet ALTAN'a tezimin tıbbi biyoloji ve genetik aşamasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Serbülent YİĞİT'e istatistiksel danışmanlığını üstlenen Doç. Dr. Aydın RÜSTEMOĞLU'na uzmanlık eğitimim süresince hep yanımda olan ve desteklerini benden esirgemeyen değerli asistan arkadaşlarıma ve anabilim dalı çalışanlarına, uzmanlık eğitimim ve tezimin tamamlanması sürecinde maddi destek sağlayan Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Birimine, bugünlere gelmemi sağlayan, bana her zaman güvenerek, sonsuz desteklerini benden esirgemeyen eşim, annem, babam ve aileme sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Serkan Yıldız

ÖZET

Giriş

Genetik varyasyonlar temporomandibular eklem rahatsızlığı ve disk deplasmanları duyarlılığında rol oynayabilir. D vitamini reseptörü (VDR) gen polimorfizmlerinin kas rahatsızlıkları, disk dejenerasyonuna bağlı patolojiler, özellikle osteoartrit ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı, VDR polimorfizmlerinin ve serum d vitamini seviyesinin temporomandibular eklemden redüksiyonlu disk deplasmanına yatkınlığı olup olmadığını değerlendirmektir.

Yöntem

Çalışmaya Tmd/Tk sınıflamasına göre Tme'de redüksiyonlu disk deplasmanı tanısı almış 104 hasta (28.64 ± 10.11) ve 102 sağlıklı kontrol (31.48 ± 11.33) dahil edildi. Olguların periferik kan örneklerinden DNA izolasyonu yapılarak VDR BsmI genotipi belirlendi. Hasta ve kontrol grubundan serum d vitamini (25 oh)d değerleri ölçüldü.

Bulgular

Hasta grubunda sırasıyla bb, Bb, BB genotipi %30,7, %52,9, %16,4; kontrol grubunda ise sırasıyla bb, Bb, BB genotipi %16,7, %55, %28,3 sıklıkta görüldü. Sırasıyla bb ve BB genotipi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,022$ - $p=0,045$).

Allel frekansı ise hasta grubumuzda b alleli için %57,2, B alleli için %42,8 kontrol grubumuzda b alleli için %44,1, B alleli için %55,9 olarak saptandı. B ve b allelleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p=0,01$). D Vitamini seviyesi (25-OH D) hasta grubunda $13,2 \pm 11$ ng/ml, kontrol grubunda ise 18 ± 10 ng/ml 'dir. P değeri 0,05 ten küçük olduğu için (0,008) vitamini seviyesi ile tme'de redüksiyonlu disk deplasmanı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olabileceği belirlendi.

Tartışma ve Sonuç

Vitamin D reseptör geni BsmI polimorfizminde b alleli ve bb genotipinin redüksiyonlu disk deplasmanı için yatkınlık oluşturabileceği, B allelin ve BB genotipinin koruyucu olabileceğini belirledik. Yine serum D vitamini seviyesi dūşüklüğü ile tme'de redüksiyonlu disk deplasmanı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki belirledik. İleride yapılacak çok merkezli çalışmalarla Vdr polimorfizmi hastalıkta markır olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Tmd/tk, Vdr, BsmI Polimorfizm, Temporomandibular Bozukluklar, D Vitamini

ABSTRACT

Introduction

Genetic variations may play a role in the sensitivity of temporomandibular disorders and disc displacements. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms have been shown to be associated with muscle disorders, disc degeneration pathologies, especially osteoarthritis.

The aim of this study was to evaluate the susceptibility of VDR polymorphisms and serum vitamin d levels to disk displacement with reduction at the temporomandibular joint.

Material method

The study included 104 patients (28.64 ± 10.11) and 102 healthy controls (31.48 ± 11.33) who were diagnosed as having a disk displacement with reduction at the temporomandibular joint according to the Dc/Tmd classification. DNA isolation was performed from peripheral blood samples of the cases and VDR BsmI genotype was determined. Serum vitamin D (25 oh) d values were measured from the patient and control groups.

Results

In the patient group, respectively, bb, Bb, BB genotype was 30.7%, 52.9%, 16.4%; in the control group, respectively, bb, Bb, BB genotype was 16.7%, 55% and 28.3%.

The bb and BB genotypes were found to be statistically significant between the groups ($p = 0.022$ - $p = 0.045$). Allel frequency was 57.2% for b allele, 42.8% for B allele in our patient group, 44.1% for b allele and 55.9% for B allele in our control group. A statistically significant relationship was found between B and b alleles ($p = 0.01$).

Vitamin D level (25-OH D) was 13.2 ± 11 ng / ml in the patient group and 18 ± 10 ng / ml in the control group. Since P value was less than 0.05 (0.008), we found that there was a

statistically significant relationship between vitamin D level and disk displacement with reduction at the temporomandibular joint.

Discussion And Conclusion

We determined that vitamin D receptor gene B polymorphism could predispose to B-alleli and BB-genotype reduction disc displacement, and that b-Alleli and BB-genotype could be protective. We also found a statistically significant relationship between low serum vitamin D levels and disk displacement with reduction at the temporomandibular joint. Vdr polymorphism can be used as a marker in the future with multicentre studies.

Key Words: Dc/Tmd ,Vdr, Bsml Polymorphism, Temporomandibular Disorders, Vitamin D

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
ETİK SÖZLEŞME SAYFASI	I
TEŞEKKÜR	II
ÖZET	III
İNGİLİZCE ÖZET	V
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	X
ŞEKİLLER DİZİNİ	XII
KISALTMALAR	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TEMPORAMANDİBULAR EKLEMİN ANATOMİSİ	3
2.1.1. Kemik Yapılar	3
2.1.2. Kas Yapılar	4
2.1.3. Artiküler Disk	7
2.1.4. Ligamentler	8
2.1.5. Eklem Kapsülü	11
2.1.6. Sinovyal Membran ve Sinovyal Sıvı	12
2.1.7. TME'nin İnervasyonu ve Vaskülarizasyonu	13

2.1.8 Retrodiskal Dokular	13
2.2.TEMPORAMANDİBULAR EKLEMİN FİZYOLOJİSİ	14
2.3 TEMP. EKLEM HASTALIKLARININ SINIFLANDIRILMASI	15
2.3.1 Wilkes Sınıflaması	16
2.3.2 Okeson Sınıflaması	18
2.3.3 TMD/TK Sınıflaması	20
2.4 DİSK DÜZENSİZLİKLERİ	29
2.4.1 Redüksiyonlu Disk Deplasmanı	29
2.4.2 Aralıklı Kilitlenmeli Redüksiyonlu Disk Deplasmanı	31
2.5 D VİTAMİNİ	32
2.6 TEMPOROMANDİBULAR BOZUKLUKLARIN ETİYOLOJİSİNDE GENETİK FAKTÖRLERİN ROLÜ	39
2.7 D VİTAMİNİ RESEPTÖR GENİ	41
2.7.1 Lokusu	42
2.7.2 Varyantları	43
2.7.3 Protein Dizisi	43
2.7.4 VDR'nin Fonksiyonel Bölümleri	44
2.7.5 Dokulardaki İfadesi	45
2.7.6 VDR'nin Genomik Etkileri	45
2.7.7 VDR'nin Ekstragenomik Etkileri	46
2.7.8 VDR Ve Kemik Dokusu	47

2.8 GEN POLİMORFİZMLERİ	48
2.9 VDR BSMİ POLİMORFİZMİ	49
3. GEREÇ VE YÖNTEM	51
3.1. ÇALIŞMA GRUBU	51
3.2 YÖNTEM	53
3.2.1 Genomik Dna İzolasyonu	53
3.2.2Dna'nın Kalitatif Tayini	55
3.2.3Polimeraz Zincir Reaksiyonu Amplifikasyonu	56
3.2.3.1 Vitamin D Bsmi Polimorfizminde Uygulanan Pcr Protokolü	57
3.2.4 Pcr Ürünlerinin Elektroforezde Değerlendirilmesi	58
3.2.5 Pcr Ürünlerinin Agoroz Jele Yüklenmesi	60
3.3 İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	61
4. BULGULAR	62
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	69
6. KAYNAKLAR	84

TABLolar DİZİNİ	SAYFA
Tablo 3.1: Hastaların Ve Kontrol Grubundaki Kişilerin Araştırmaya Dahil Edilme Ve Edilmeme Kriterlerinin Gösterimi	52
Tablo3.2: Vdr BsmI Geni Polimorfizminin Analizinde Kullanılan Primerler Ve Hedef Gen Uzunluklarının Gösterimi	56
Tablo 3.3: Vdr BsmI Gen Bölgesi İçin Kullanılan Pcr Karışımının Gösterimi	57
Tablo 3.4: Vdr BsmI Gen Bölgesi İçin Kullanılan Pcr Programının Gösterimi	57
Tablo 3.5: Vdr BsmI (Rs1544410) Bölgesindeki Polimorfizmin Belirlenmesinde Kullanılan Kesim Enzim Koşulları	58
Tablo 4.1: Hasta Grubunun Ve Kontrol Grubunun Yaş Ve Cinsiyet Dağılımı	62
Tablo 4.2: Hasta Ve Kontrol Gruplarının Genotip Ve Allel Dağılımları	63
Tablo 4.3: Hasta Ve Kontrol Grubunun D Vitamini Karşılaştırması	64
Tablo 4.4 Hasta Ve Kontrollerin D Vitaminine Göre Gruplandırması	64
Tablo 4.5 Hasta Ve Kontrollerin D Vitamini Gruplandırmasına Göre Karşılaştırılması	65
Tablo 4.6: Hasta Grubunun Medeni Durum Dağılımı	65
Tablo 4.7: Hasta Grubunun Eğitim Durumu Dağılımı	66
Tablo 4.8: Hasta Grubunun Aylık Gelirlerine Göre Dağılımı	66
Tablo 4.9: Hasta Grubunun Mesleklerine Göre Dağılımı	67
Tablo 4.10: Hasta Grubunda Birlikte Yaşanan 18 Yaşından Büyük Çocuk Varlığı	67
Tablo 4.11: Hasta Grubunda Birlikte Yaşanan 18 Yaşından Küçük Çocuk Varlığı	68

ŞEKİLLER DİZİNİ	SAYFA
Şekil 2.1: Eklem Diskinin Sagital Kesitteki Görüntüsü	7
Şekil 2.2: Temporomandibular Eklem Ligamentleri	9
Şekil 2.3: Temporomandibular Eklem Onden Gorunus	11
Şekil 2.4: Ağız Kapalı İken Retrodiskal Dokuların Sagital Kesitteki Görüntüsü	14
Şekil 2.5: Tmd/Tk Muayene Formu-1	23
Şekil 2.6: Tmd/Tk Muayene Formu-2	24
Şekil 2.7: Dc Tmd Eksen 1 Demografik Bilgiler	26
Şekil 2.8: VDR Geni Sitogenetik Lokusu	42
Şekil 2.9: VDR Geni İntron, Ekzon Ve Polimorfizmlerin Bölgeleri	43

KISALTMALAR

TME: Temporomandibular Eklem

TMD/TK: Temporomandibular Düzensizlikler İçin Teşhis Kriterleri

TMD/ATK: Temporomandibular Düzensizlik/Araştırma Teşhis Kriterleri

MR: Manyetik Rezonans Görüntüleme

UVB: Ultraviyole B

TMD: Temporomandibular Düzensizlikler

AOAA: Amerikan Oral Ağrı Akademisi

MA: Miyofasiyal Ağrı

VDR: Vitamin D Reseptör

SRC: Steroid Reseptör Coaktivatör

OA: Osteoartrit

AP: Agresif Periodontitis

KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu



1-GİRİŞ

Çiğneme sisteminin temel bileşenlerinden olan Temporomandibular ekleme ait rahatsızlıklar toplumun %10'u gibi büyük bir kısmında görülmektedir. Bu hastalıkların teşhis ve muayenesine yönelik yaklaşımlar ise her geçen gün yenilenmektedir. Bu çabalar sonucunda 2013 yılından itibaren teşhis amacı ile kullanılan çalışma ise Schiffman ve ark. tarafından yayınlanan çalışmaya dayanmaktadır.¹

Bu çalışmaya göre Temporomandibular eklem rahatsızlıkları 5 ana başlıkta incelenmektedir. Hastalığın klinik teşhisi ile ilgili kriterler Temporomandibular Düzensizlikler için Teşhis Kriterleri (TMD/TK-DC/TMD) muayene formu, eksen 1 ve eksen 2 ile tespit edilmektedir.¹

D2 ve D3 adıyla 2 molekülden oluşan d vitamini yağda çözünür. D vitaminin kemik ve kalsiyum metabolizmasında etkili olduğu yıllardır bilinmektedir. D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin bazı ağrı sendromlarıyla alakalı olduğu tahmin edilmektedir. D vitamini eksikliği hasta olmayan insanlarda da, yaygın kas-iskelet ağrısı, bel-boyun ağrısı ve enflamatuvar olmayan artrit neden olabilir. 25(OH)D vücuttaki D vitamini seviyesini gösteren en iyi parametredir. Optimal D vitamini düzeyinin çelişkili olmakla birlikte 30-60 ng/ml arasında olması gerektiği düşünülmektedir.²

Kemik ve kıkırdak dokusunun yapım ve yıkım döngüsü genetik kontrol altında olup, bazı genlerdeki polimorfizmler tarafından belirlenmektedir. Bu polimorfik genlerden ilk tanımlanan VDR(vitamin d reseptör)genidir. 75 kb uzunluğunda 11 ekzon içeren VDR geni 12q12-14'de haritalanmıştır. VDR protein transkripsiyon düzenleyici faktörler grubuna giren

1,25-dihidroksi vitamin D3'ün biyolojik etkilerini kontrol eden bir reseptördür. VDR geni içinde üç önemli polimorfik bölge bulunmaktadır.²

Vitamin D'nin görevleri arasında endokrin ve kemik metabolizması, hücre proliferasyonunun kontrolü, immün sistem ve kontrolü vardır. VDR'nin, d vitamini sisteminde önemli rolü vardır ve bazı hormonlara yanıt veren genlerin kopyalanmasından sorumlu olan nükleer reseptörlerin steroid hormon ailesine dâhildir. VDR' deki polimorfizm D vitamini salınımını ve mRNA dengesini ciddi oranda değiştirmektedir. Fok1, Bsm1, Apa1 ve Taq1 son çalışmalarda gösterilen ve en çok bilinen VDR polimorfizm çeşitleridir.³⁻⁵

Bu çalışmanın hipotezi; serum D vitamini düzeyinin ve Vitamin D Reseptör gen polimorfizimlerinin Temporomandibular Düzensizlikler ile de ilişkili olabileceği yönündedir. Bu tanıyı Temporomandibuler Düzensizlikler için Teşhis Kriterlerini (TMD/TK, 2013) uygulayarak tespit etmekteyiz. Bu çalışmada TME'de redüksiyonlu disk deplasmanı olan hastalarda; serum D Vitamin seviyesinin ve Vitamin D Reseptör genindeki BsmI polimorfizimlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 TEMPOROMANDİBULAR EKLEMİN ANATOMİSİ

2.1.1 Kemik Yapılar

U şeklinde bir kemik olan mandibula, temporal kemik ile kondilinin artiküler yüzeyi vasıtasıyla eklem yapar. Kondilin artiküler yüzeyinin aşağısında ve iç yüzeyinde musculus pterygoideus lateralisin bağlanma yeri fovea pterygoidea bulunmaktadır.⁶

Mandibular kondilin üst ve ön kısımları, kondilin eklem yüzeyini oluşturmaktadır. Yukarıdan bakıldığında kondil başı yuvarlak ya da düz görünebilir. Yetişkinlerde kondil başı anteroposterior yönde 8-10 mm uzunluğunda, mediolateral yönde 15-20 mm kalınlığındadır. Kondil artiküler yüzeyi, avasküler fibrotik bağ dokusundan oluşmuştur. Artiküler yüzeyin yük gelen bölümlerindeki bu yapı daha kalındır. Eklem yüzeylerinin kalınlığının üzerlerine gelen kuvvetle bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Daha kalın yüzeyler, daha fazla kuvvete maruz kalan yüzeylerdir.⁷

Temporal kemiğin artiküler kısmı üç bölüme ayrılır:

1-Artiküler veya mandibular fossa

Mandibular fossa artiküler eminensin arkasında postglenoid çıkıntıya uzanan konkav bir yapıdır.

2-Artiküler eminens

Transvers bir kemik çıkıntısı şeklindedir. Artiküler eminens genellikle kalındır ve temporomandibular eklem(TME) majör fonksiyonel komponentidir.

3-Preglenoid düzlem

Artiküler eminensin önünde düz bir alandır.⁶

Temporal kemiğin artiküler eminensi eklemnin ön duvarını, dış kulak yolu ön kısmı ise arka duvarını oluşturur. Glenoid fossa, oldukça incedir ve önde artiküler eminens arkada postglenoid proses ile sınırlandırılmıştır⁷

2.1.2 Kas Yapılar

-Musculus Masseter

Superficialis ve profunda bölümlerinden oluşan kalın bir kastır. Superficialis kısmı, profunda kısmından daha büyüktür. Kalın tendinöz bir yapı ile maksilla'nın prosesus zygomaticus'undan başlar. Masseter kasının lifleri arkaya ve aşağı doğru uzanarak ramus mandibulada ve angulus mandibuladaki tuberositas masseterica da son bulur. Profunda kısmı, pars superficialis'den daha ufaktır ve daha kalın yapılıdır. Zygomatik arkın inferior kenarının iç ve arka kısmının tümünden başlar, ramus mandibula ile prosesus coronoideus'un dışına doğru uzanır. Masseter kası posteriordan glandula paratidea tarafından kısmi bir şekilde kaplanmıştır. N. mandibularis'in bir dalı olan N. Massetericus tarafından innerve olur.⁸

Bu kasın fonksiyonu, ağzı kapatmaktır. Yüzeysel bölümü ise mandibulanın öne doğru hareketine de katkı sağlar.⁶ Alt çeneyi kaldıran en güçlü kastır.⁹

-Musculus Temporalis:

Fossa temporalis'ten ve fascia temporalis'in lamina profunda'sından köken alan yelpaze şekilli bir kastır. Lifleri, arcus zygomaticus ile kafatasının yan dış yüzeyi arasından inerken birleşir. Processus coronoideus ve ramusun superior kısmına yapışır. Liflerin yönü ve fonksiyonlarına göre üç bölümde değerlendirilir. Ön bölüm dikey liflerden, orta bölüm oblik liflerden, arka bölüm ise yatay liflerden meydana gelir. M.Temporalis tümüyle kasıldığında

mandibula yükselir, alt ve üst dişler temasa gelir. Sadece ön bölümü kasıldığında mandibula yükselir ve geriye gider. Arka bölümün fonksiyonu tartışmalıdır.^{6,9}

N. Mandibularis'in dalı olan r. anterior ve posterior, n. temporalis profundus'dan innerve olur.⁸

-Musculus Pterygoideus Medialis:

Medial pterygoid kas alt çeneyi öne ve yukarı yönde hareket ettirir. Tek taraflı kasılması, mandibulayı aksi tarafa ileri pozisyona getirir.⁶

Medial pterygoid kas dörtgen şeklinde olup, proc. pterygoidei'nin iç tarafından, fossa pterygoidea'nın alt yarısından ve palatin kemiğin proc. pyramidalis'indeki oluktan baslar. Bu kasın küçük bir bölümü m.pterygoideus lateralis'in dış tarafında, esas bölümü ise iç tarafında bulunur. A. maxillaris, v. maxillaris, lig. sphenomandibulare, n.lingualis ile a. alveolaris inferior, v. alveolaris inferior ve n. alveolaris inferior medial pterygoid kasın üst bölümü ile mandibula arasından geçer. Bu kas m. tensor veli palatini ve m. constrictor pharyngis superior ile komşudur. N. mandibularis'in dalı olan n. pterygoideus medialis'ten innerve olur.⁸

Medial pterygoid kas, çeneyi kapatma fonksiyonunu sağlar. Ancak masseter kadar kuvvetli değildir.¹⁰

-Musculus Pterygoideus Lateralis:

Bu kas kalın ve kısadır. Horizontal yönde fossa infratemporalis'in ön duvarı ile mandibula kondili arasında olup, koniktir.⁸

İnferior ve superior olmak üzere iki bölümü vardır.

- Musculus pterygoideus lateralis inferior:

Lamina lateralis processus pterygoideiden başlar, geriye, yukarıya ve dışa doğru mandibular kondilin boynunda sonlanır. Sağ ve sol M.Pterygoideus Lateralis inferior birlikte çalıştığında, kondil aşağıya artiküler tüberküle hareket eder. Mandibula öne doğru hareket eder. Kasın tek taraflı kasılması, kondilin ortaya doğru hareketine neden olur. Bunun sonucunda,

mandibulanın karşıt yana doğru yan hareketi gerçekleşir. Bu kas, mandibulayı aşağı yönde hareket ettiren kaslarla birlikte fonksiyon görür.

- Musculus pterygoideus lateralis superior:

Sphenoid kemiğin ala majörünün infratemporal yüzeyinden başlayıp, yatay olarak laterale ve posteriora doğru uzanır. Liflerin yaklaşık olarak %30-40'ı artiküler diske, %60-70 kadarı kondil boynuna yapışır. Fonksiyon durumunda artiküler disk ve kondili mediale doğru çeker. Kondilin daha ileri gitmesi halinde, bu kasların mediale doğru çekimi artar.⁶

N. mandibularis'in dalı olan n. pterygoideus lateralis tarafından innerve olur. M. temporalis, m. masseter ve m. pterygoideus medialis birlikte kasılarak çeneyi kapatır. Kesici dişlerle ısırırken öncelikle m.masseter ve m.pterygoideus medialis kasılır. M. temporalis'in ön bölümü ise bir miktar katkıda bulunur. Molar dişlerle ısırma veya çiğneme hareketinde her üç kas tümüyle kontraksiyon yapar. Çenenin açılma hareketine öncelikle m.pterygoideus lateralis katılır. Yukarıda da izah edildiği gibi; mandibula başını öne çekerek tüberkülüm artikulare üzerine getirir. Bu esnada mandibula, angulus mandibula'lardan geçen transvers eksen etrafında hareket ederek, çene bir miktar açılmış olur. Bu açılma esnasında m. mylohyoideus, m. digastricus ve m. geniohyoideus gibi başka kasların da katkısı vardır. Dirence karşı çenenin açılması esnasında bu sayılan kaslara ilaveten, hiyoid altı kaslar da devreye girer. M.platysma bu hareketlerde görev yapmaz; ancak ağız köşesinin kuvvetlice arkaya çekilmesinde görev yapar. M. masseter ve m. pterygoideus medialis, biraz önden arkaya doğru seyretmeleri nedeniyle, m.pterygoideus lateralis'in çeneyi ön tarafa doğru çekmesi hareketine katkıda bulunurlar.⁸

-Digastrik Kas:

2 karınlı olan bu kas, çiğneme kası olarak görülmemektedir. Alt çene hareketlerinde önemli görev arz etmektedir.

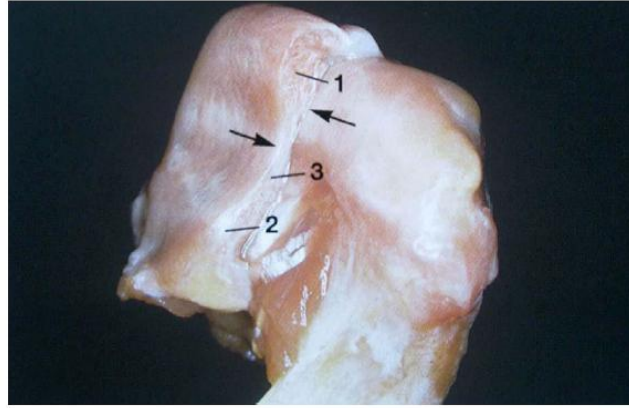
- Arka Karnı: Prosesus Masteideus'dan başlayan kasın lifleri ileriye ve aşağıya doğrudur ve intermediat tendonları yaratarak hiyoid kemiğe tutunur.

- Ön Karnı: Mandibulanın iç tarafından, bazisin üzerinden ve orta hattataki bir fossadan köken alır. Bu kas, çift taraflı kasıldığında infra ve suprahyoid kaslar hyoid kemiğini sabitlediğinde, alt çene aşağıya ve geriye doğru hareket ederek dişlerin oklüzyonunu engeller. Hyoid üstü ve altı kaslar ile digastrik kas, alt çene hareketsiz olduğunda mandibulayı yukarı doğru kaldırır.

Böylece yutkunma işleminin yapılabilmesi sağlanır.

2.1.3.Artiküler Disk

Eklem diski fibrözdür, esas olarak tip 1 kollajen içerir, birkaç çapraz bağlı elastin lifi barındırır ve elastin posterior bant kısmında daha yoğun bulunur. Elastin diskin hareketleri sonrası eski şeklini ve pozisyonunu almasını sağlamaktadır.¹¹



Şekil 2.1: Eklem Diskinin Sagital Kesitteki Görüntüsü (1.posterior band, 2. anterior band, 3. orta kısım). Okla gösterilen orta bölüm kondilin anteriosuperior çıkıntısının tam üzerindedir¹²
Temporomandibular disk, sagital kesitte fonksiyonlarına göre 3 kısma ayrılabilir:

1. Ön bölüm (anterior band, pars menisküs)

2. Merkez, orta bölüm (intermediate zone, pars grasilis): Diskin en ince bölümüdür.

3. Arka bölüm (Posterior band, pars posterior): Diskin en kalın kısmıdır. Sinir ve damar yapılarından oluşan retrodiskal alana yapışmaktadır.

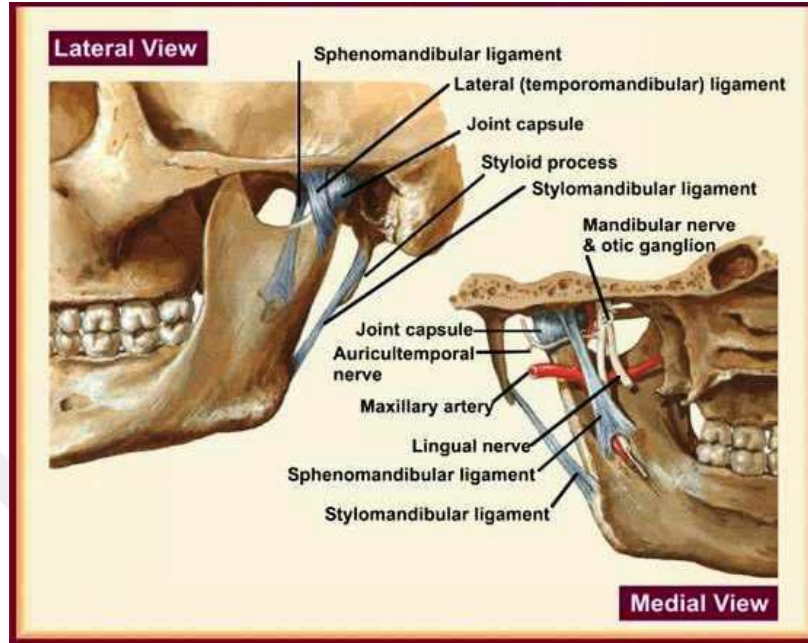
Yeni doğanlarda temporomandibular diskın tüm bölümleri aynı kalınlıktadır. Gelişimini tamamlamış diskın ön kenarı kalın, ortası ince ve arka kenarı ise daha kalındır. (yaklaşık kalınlık oranı 2:1:3 şeklindedir ancak bu oran artiküler eminensin dikliğine göre değişebilir) . Temporomandibular diskın orta bölümü kan damarlarından ve sinir liflerinden yoksunken, ön ve arka bölümlerinde kan damarlarına ve sinir liflerine rastlanmaktadır. Fonksiyon sırasında basınca en fazla maruz kalan ve stresleri karşılayıcı alan olarak görev yapan bölüm diskın orta bölümüdür. Diskın formu bikonkav olup, normal bir temporomandibular eklemden sentrik ilişki konumunda diskın orta bölümü, kondilin ön-arka yöndeki dışbükeyliği ile ve üst yüzeyi artiküler eminens ile uyum gösterecek şekilde biçimlenmiştir ve diskın ön bölgesi kondilin önünde yer almaktadır. Medial ve lateralde eklem diski, kondilin medial ve lateral kutuplarına sıkıca tutunmuştur. Kondil ile disk arasındaki bu düzen, diskın kondil başıyla birlikte uyumlu olarak hareket etmesini sağlamaktadır.¹²

Disk eklem boşluğunu alt eklem boşluğu ve üst eklem boşluğu olma üzere 2'ye böler. Üst eklem boşluğu, glenoid fossa ile disk arasında kalan bölgedir. Yaklaşık olarak 1,2 ml hacme sahiptir. Eklem diski ile kondil başı arasındaki 0,9 ml'lik bölgeye de alt eklem boşluğu adı verilir.⁶

2.1.4.Ligamentler

Kollojen bağ dokusundan oluşan ligamentler, eklem fonksiyonunda etkin bir şekilde rol almaz, ancak pasif olarak temporomandibular eklemi sınırlar. Kollateral, temporomandibular ve kapsüler ligamentler temporomandibular eklem fonksiyonel ligamentleridir.

Sfenomandibuler ve stilomandibuler ligamentler ise yardımcı ligamentler olarak sınıflandırılabilir.



Sekil 2.2 :Temporomandibular Eklem Ligamentleri⁸

Ligamentum Collaterale (diskal ligament):

Bu ligament medial ve lateral ligament şeklinde 2 tanedir.

Medial diskal ligament; artiküler diskin medial kenarını kaput mandibulanın medial kutbuna, lateral diskal ligament; artiküler diskin lateral kenarını kaput mandibulanın lateral kutbuna bağlar. Ligament, temporomandibular eklemi medio-lateral olarak alt eklem ve üst eklem olarak böler. Fonksiyonu diskin kaput mandibuladan uzaklaşmasını önlemektir. Kaput mandibula antero-posterior yönde kayarken, artiküler diskin kaput mandibula ile beraber pasif hareket etmesini sağlarlar.

Ligamentum Capsulare (kapsüler ligament):

Temporomandibular eklem kapsüler ligament ile çevrenmiştir. Lifler alt tarafta kondil boynuna üst tarafta artiküler tüberkül sınırlarında os temporalise yapışır.

Bu ligament; artiküler yüzeyleri ayıran ve bu yüzeyleri disloke etme eğilimindeki güçlere karşıdır, eklemi tamamen çevreleterek synovial sıvıyı içeride hapseder.

Ligamentum Laterale Temporomandibulare (Temporomandibuler ligament):

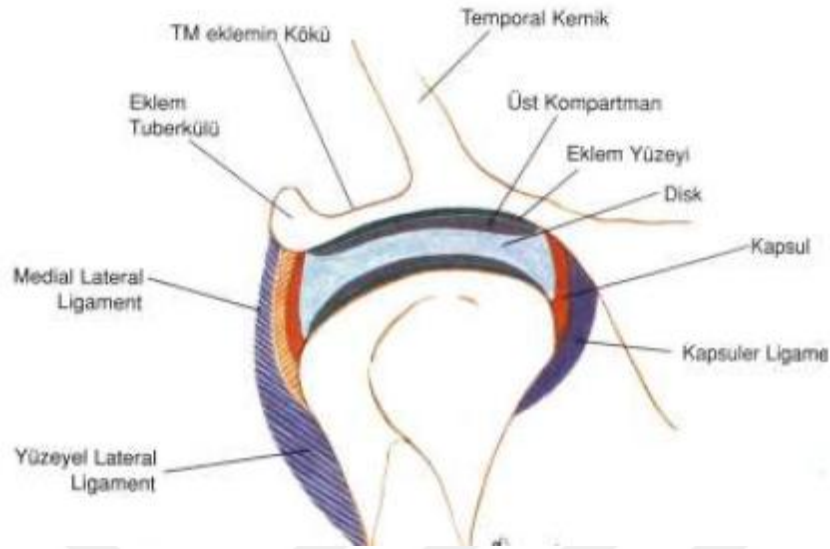
Oblik ve yatay olarak iki bölümden oluşur. Oblik bölüm (sappey ligamanı, arka fren); artiküler tüberkül ve processus zygomaticus'tan, kaput mandibulanın lateral kutbuna ve artiküler diskin posterior bandına, arka iç yönde uzanır. Yatay bölüm (petrequin ligamanı, ön fren); artiküler tüberkül ve processus zygomaticus'tan, kaput mandibulanın lateral kutbuna ve artiküler diskin posterior bandına yatay yönde uzanır. Oblik bölüm; kaput mandibulanın aşağıya doğru fazla inmesini engelleyerek ağzın çok açılmasında sınırlayıcı rol oynar. Yatay bölüm; kaput mandibulanın artiküler diskin posteriora hareketini sınırlayarak, retrodiskal dokuları, posterior yer değiştirme ile meydana gelen travmadan korur.

Ligamentum Sphenomandibulare (sphenomandibuler ligament):

Sphenoid kemiğin spinasından başlar, aşağı ve dışa yönelir, foramen mandibula'nın alt kenarı ve lingula mandibula ile birleşmek üzere yelpaze şeklinde yayılır. Bu ligamentin ağız açma-kapama sırasında, foramen mandibula'dan geçen sinir ve damarları gerilim stresinden koruduğu düşünülmektedir.

Ligamentum Stylomandibulare (stylomandibuler ligament):

Processus styloideus'dan başlar, aşağı ve ileri doğru yönelir, ramus mandibula'nın ortasına ve angulus mandibulaya yapışır. Bu ligament, ağız açık ve kapalı olduğu zamanlar gevşektir, sadece mandibulanın maksimum protrüzyon durumunda gerilerek aşırı protrüziv hareketleri sınırlar.⁶



Sekil 2.3 Temporomandibular Eklem Önden Görünüş⁸

2.1.5 Eklem Kapsülü

Eklem diski önde ve arkada eklem kapsülüne damardan zengin, sinir lifleri bulunan gevşek yapıdaki elastik fibriller aracılığı ile bağlanır ve bu yapı alt çene hareketleri sırasında eklem başı ile kapsülün birlikte hareket etmesini sağlamaktadır. Önde eklem diski ile kapsülü birbirinden ayırmak güçtür ve bu bölgede lateral pterigoid kas, disk ve kondile tutunmaktadır. Gevşek bağ dokusu yapısındaki ön kapsül duvarı aşırı kuvvetlere kapsülün diğer bölgeleri kadar dayanamaz. Temporomandibular eklem, fibröz ve ince bir bağ dokusundan oluşan kapsül ile çevrilidir. Eklem kapsülü fibrözdür ve artiküler eminense, mandibula kondil boynuna ve mandibular fossanın üzerine tutunmaktadır. Lateralde kapsüler ligament çok sıkı bir şekilde eklemi mandibula fonksiyonunda stabilize eder.¹²

2.1.6 Sinovyal Membran ve Sinovyal Sıvı

Kapsülün iç yüzeyini saran üst ve alt eklem boşluğunu örten sinovyal membran sinovyal sıvı üretimini sağlamaktadır. Eklem yüzeylerinde lubrikasyon, çene hareketleri yoluyla sinovyal sıvının bir bölgeden diğerine yer değiştirmesi ile ve kıkırdağın sınırlı miktarda sinovyal sıvıyı depolama özelliği ile sağlanmaktadır. Sinovyal sıvı, vasküler olmayan eklem yüzlerinin beslenmesini, atıkların uzaklaştırılmasını ve fonksiyon sırasında oluşan sürtünmenin azalması için eklem yüzeylerinin lubrikasyonunu sağlamaktadır. Hyaluronik asit, protein ve glukozaminoglikandan oluşan sinovyal sıvının sağlıklı bireyde miktarı ortalama 1,2 ml iken, alt kavitede 0,9 ml'dir. Sinovyal sıvının çok limitli olması nedeniyle aspire edilmesi zordur.¹²

Synovial membran tunica intima tabakası ve tunica subintima tabakasından meydana gelir.¹³ B tipi ya da S tipi hücreler olarak adlandırılan 1.hücre tipi; ışık mikroskopunun altında fibroblastlar gibi gözükmektedir. Bunların; subintimal kollajen, proteoglikanlar ve synovial sıvının glikoproteinlerini salgıladığı tahmin edilmektedir.¹³

A tipi ya da M tipi hücre yani 2. hücre tipi; makrofajlardır ve büyük miktarda lizozomlar, ribozomlar ve golgi kompleksinden meydana gelirler. Fagositoz yaparlar. Her iki tip hücre de kollojenaz ve elastazı synovial sıvı içine gönderebilir. Bu sayede eklem yüzeyleri fibröz adezyonlardan korunur.¹⁴

Synovial sıvı eklem yüzeyinin metabolizması için vaskülariteyi sağlar. Eklem yüzeyleri, synovial sıvı ve kapsülün kılcaları arasında hızlı ve serbest değişimler olur. Bunlara ek olarak synovial sıvı eklem hareketleri esnasında artiküler yüzeyler arasında kayganlaştırıcı görevi yaparak lubrikasyona katkıda bulunur. Diskin, kondilin ve fossanın artiküler yüzeyi fonksiyon esnasında sürtünmeyi azaltması amacıyla oldukça düzgün yapılıdır.¹³

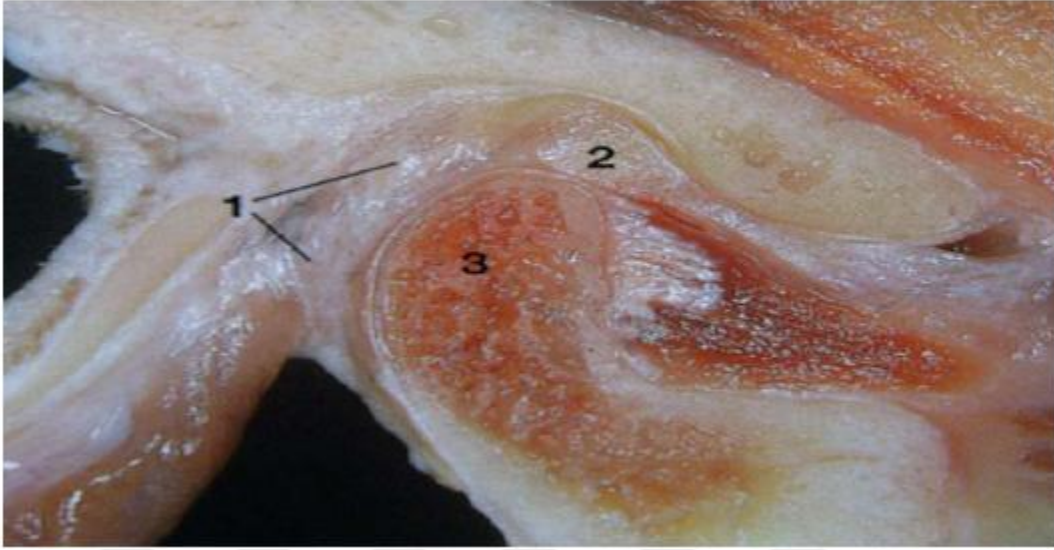
2.1.7 TME'nin İnervasyonu ve Vaskülarizasyonu

TME trigeminal sinir tarafından innerve edilir. Eklemi hareket ettiren kasların motor ve sensitif innervasyonundan da trigeminal sinir sorumludur. İnervesyon büyük oranda aurikulotemporal sinir ile sağlanır. Buna ilaveten derin temporal ve masseterik sinirler de innervasyonda rol oynar.

TME zengin bir kanlanmaya sahiptir. Posteriorndan yüzeysel temporal arter, anteriorndan meninge media, inferiorndan ise maksiller arter ile beslenir. Ayrıca derin auricular, anterior tympanic ve ascending faringeal arterler de eklem beslenmesinde rol oynarlar.⁶

2.1.8 Retrodiskal Dokular

Bu bölüm esnek ve deformasyona dirençsizdir. Alt ve üst lamina arasında çok sayıda damar, sinir ve yağ hücreleri içeren genuvasculosum ve gevşek fibroelastik bağ dokusu bulunmaktadır. TME'nin arka bölümü (retrodiskal alan) önde eklem diski ile bağlantılı olup arkada eklem kapsülünün arka duvarına yapışmaktadır. **(şekil 2.4)** Bu alan, üst (superior stratum) ve alt (inferiorstratum) bölüm olmak üzere iki fibröz laminadan oluşmaktadır. Eklem kapsülü ve retrodiskal alan, sinir ve damardan zengindir ve birçok proprioseptif ve nosiseptif reseptör içerdiğinden oldukça hassastır ve inflamatuvar kapasiteye sahiptir. Sinovyal zarla döşenmiş retrodiskal laminalar, diskin posterior sınırını oluşturmaktadır ve eklem diskini squamotimpanik fissür, eklem kapsülü ve kondile bağlamaktadır. Üst lamina (superior retrodiskal lamina) glenoid fossanın arka duvarına, dış kulak yolunun kemik, kıkırdak kısmına ve parotid bezinin fasyasına yapışmaktadır.¹²



Şekil 2.4: Ağız Kapalı İken Retrodiskal Dokuların Sagittal Kesitteki Görüntüsü (1. Gözenekli bağ dokusu, 2. Posterior band, 3. Kondil başı)¹²

2.2. Temporomandibular Eklem Fiziyojisi

Alt çene hareketleri sagittal, horizontal, koronal boyutlarla ilgili bütün mastikatör kaslarla ahenk içinde kasılmasıyla ve gevşemesiyle meydana gelir. Bu sırada TME’de rotasyon ve translasyon hareketleri oluşur. Alt çene hareketlerini sınırlayan yapılar arasında ligamentler, eklem yüzeyleri, dişlerin anatomik ve morfolojik yapısı, dizilimleri, kas boyları ve kasların başlama ve sonlanma yerleri vardır. Protrüzyon, lateral hareketler, açma, kapama, retrüzyon alt çenenin fonksiyonel hareketlerini oluşturur. Eklem dönme ve kayma hareketlerini yapabilmektedir. Daha çok eklem alt kısmında dönme hareketi üst kısmında ise kayma hareketi meydana gelir. İşte bu iki hareketten fonksiyonel hareketler meydana gelir.

Alt çene yukarı aşağı öne ve geri hareketlerde temporomandibular eklem her ikisi de simetrik vazife görür. Alt çenenin yan hareketlerinde ise, asimetrik eklem hareketleri vardır. Dönme ve kayma hareketleri birleşerek açma ve kapama hareketini oluşturur. Alt çenenin

kütlesi ve hyoid grubu kasların etkisiyle çene biraz açılır. Sonra alt çene lateral pterygoid kasın fonksiyonuyla hareket eder ve ağız maksimum ölçülerde açılır. Açma hareketinin zıttı olarak kapama hareketi olur. Masseter ve temporal kas fonksiyonlarıyla lateral pterygoid kasın gevşemesiyle alt çene kapanışa geçer. Alt çene öne hareket ettiğinde kondil diskle beraber hareket eder. Retrüzyon hareketi alt çenenin öne hareketinin tersidir. Kapsüler ligament retrüzyon hareketini sınırlar. Bennett hareketi mandibulanın lateral hareketi esnasında kondilin(hareketin olduğu)laterale doğru kayma ile beraber rotasyon yapmasıdır. Kontralateral taraf öne, mediale, aşağıya hareket eder. Glenoid fossa ile disk-kondil arasında kayma hareketi olur. Dönme hareketi disk ile kondil arasındaki tek fizyolojik harekettir. Dönme hareketini sınırlayan yapılar diskal ligament, retrodiskal ligament ve anterior kapsüler ligamentleridir. Lateral pterygoid kas, artiküler disk morfolojisi, kapsül içi basıncın derecesi ve süperior retrodiskal lamina rotasyon miktarını belirler. Mandibula kapanışta, kondili temporal kemikte fossa içinde yerini almışken artiküler diskin arka tarafı kondil başına göre superiordadır. Mandibulanın açılması esnasında lateral pterygoid kas fonksiyonuyla kondil artiküler tüberkülün ucuna doğru dönme ve kayma hareketi yapar. Bu esnada kondil ve artiküler disk birlikte hareket eder. Artiküler diskin kondil üstünde posteriora rotasyon yapmasıyla damar ve sinir içermeyen ince merkez kısmı kondil ile tüberkül arasında kalır. Üst lamel, artiküler diskin arka tarafa doğru dönme hareketi yapmasını sağlar. Üst lamel elastik bağ dokusu yapısındadır. Artiküler diskin ön bağlantısı, yeterince gevşek olduğu için kondil başının rahatlıkla rotasyonunu yapmasını sağlar.⁶

2.3 Temporomandibular Eklem Hastalıklarının Sınıflandırılması

Temporomandibular eklem rahatsızlığı olan hastaların çoğunda travma hikâyesi vardır. Bu akut bir makro travma veya zaman içinde gelişen düşük dereceli bir kronik mikro travma

olabilir. Makro travmaya örnek motorlu taşıt kazası veya spor aktivitesi sonucu oluşan direk bir darbe gösterilebilir. Diş gıcırdatma, kalem ısırma, tırnak yeme, aşırı sert çiğneme hareketleri veya normal sınırların ötesinde yapılan ağız açma hareketleri ise mikro travmadır. Travma dışında posterior dental destekteki eksiklik veya kayıp ile diş gıcırdatma gibi para fonksiyonel aktivitelerde göz önünde bulundurulmalıdır. Zira bunlar TME üzerindeki yükü artırdığı gibi anormal eklem fonksiyonuna önderlik edip, eklem yapılarının deformasyonu ile sonuçlanabilir.⁸

Artiküler disk, kondil ve eminens yüzeylelerinden dejenerasyona ve deformasyona daha yatkındır. Bu durum kan damarlarının yokluğundan dolayı hücrel remodeling kapasitesinin diskte olmamasından dolayı meydana gelebilir. Prematur kontaklar gibi, internal bozukluğun etiolojisindeki okluzal faktörlerin rolü tartışılır. Okluzal faktörler ve mastikator kas fonksiyonu arasında bir ilişki olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, okluzal faktörler ve internal bozukluklar arasında pozitif bir bağlantı çalışmalarda henüz gösterilememiştir. TME' yi içeren çeşitli hormonal düzensizlikler ile beslenme problemleri fonksiyonda bozukluğa önderlik edebilir. Genel anestezide entübasyonun yanısıra cerrahi prosedürlerin de TME semptomlarını başlatabildiği vakalarda rapor edilmiştir. Emosyonel gerilimin de TME'de kas tonusunu artırarak, intraartikuler basıncı çoğalttığı, dolayısıyla etiolojide rolü olabileceği belirtilmiştir.⁸

2.3.1 Wilkes Sınıflaması

Wilkes sınıflaması

Dönem Özellikleri

I- Erken

1. Ağrı veya çene hareketlerinde kısıtlanma yok.

2. ıgneme sırasında veya sonrasında resiprokal klik
3. Görüntülemede diskin hafif anterior deplasmanı

II -Erken/ara

1. Resiprokal klik sesi, periyodik kilitlenme
2. Hafif veya orta Őiddette ağrı, eklemdede hassasiyet
3. Görüntülemede diskin pozisyonunda değişiklik

III -Ara

1. Sık sık ağrı oluşması, eklemdede hassasiyet
2. Zaman zaman oluşan ve devam eden kilitlenme
3. Çene hareketlerinde kısıtlanma
4. Diskin pozisyonunda değişiklik, görüntülemede diskte deformasyon, adezyonlar

IV- Ara/geç

1. Kronik ağrı, zaman zaman Őiddetli ağrı oluşması
2. Çene hareketlerinde kısıtlanma
3. Diskin pozisyonunda ve Şeklinde değişiklik
4. Sert dokuda değişiklikler
5. Görüntülemede kondilin Şeklinde değişiklik
6. Çok sayıda adezyon

V- Geç

1. Zaman zaman ağrı oluşması
2. Çene hareketlerinin kronik Şekilde kısıtlanması

3. Krepitasyon
4. Diskin anteriora deplasmanı, morfolojisinde değişiklik, perforasyon
5. Anatomik olarak büyük deformasyon⁹

2.3.2 Okeson Sınıflaması

Bu sınıflandırma Okeson tarafından modifiye edilerek, çiğneme kası rahatsızlıkları, temporomandibular rahatsızlıklar, kronik mandibular hipomobilitate ve gelişimsel rahatsızlıklar olarak dört ana başlık altında toplanmıştır.

I. ÇİĞNEME KASLARINA AİT RAHATSIZLIKLAR

1. Koruyucu kontraksiyon
2. Lokal kas ağrısı
3. Miyofasial ağrı
4. Miyospazm
5. Merkezi yönlendirilmiş miyalji

II. TEMPOROMANDİBULAR EKLEM RAHATSIZLIKLARI

1. Kondil- disk kompleksinde düzensizlik
 - a. Redüksiyonlu disk deplasmanı
 - b. Ağız açmada kısıtlılık olmayan redüksiyonsuz disk deplasmanı
 - c. Ağız açmada kısıtlılık olan redüksiyonsuz disk deplasmanı
2. Eklem yüzeylerinin yapısal uyumsuzluğu

- a. Şekil değişiklikleri (diskte, kondilde, fossada)
- b. Adezyonlar (disk- kondil arasında, disk- fossa arasında)
- c. Subluksasyon (hipermobilite)
- d. Spontan dislokasyon

3. Eklem içi inflamatuvar hastalıklar

- a. Sinovit/ Kapsülit
- b. Retrodiskit
- c. Artrit
- d. Çevre yapıların inflamatuvar hastalıkları (temporal tendinit, stilomandibular ligamanın inflamasyonu)

III. KRONİK MANDİBULAR HİPOMOBİLİTE

1. Ankiloz

- a. Fibroz
- b. Kemiksel

2. Kas Kontraktürleri

- a. Miyostatik
- b. Miyofibrotik

3. Koronoid hiperplazisi

IV. GELİŞİM BOZUKLUKLARI

1. Konjenital ve gelişimsel kemik rahatsızlıkları

- a. Agenezi
- b. Hipoplazi
- c. Hiperplazi
- d. Neoplazi

2. Konjenital ve gelişimsel kas rahatsızlıkları

a. Hipotrofi

b. Hipertrofi

c. Neoplazi ¹²

2.3.3 Temporomandibuler Düzensizlikler için Teşhis Kriterleri (Tmd/Tk) Sınıflaması

Güncel temporomandibular düzensizlikler sınıflamasının, klinik olarak önemli fakat nadir rahatsızlıkları da kapsamak için genişlemeye ihtiyacı vardır. İlk aşamada amaç fikir birliğine dayalı sınıflandırma sistemi ve daha nadir düzensizlikler için klinik ve araştırma geçerliliğine sahip teşhis kriterlerinin geliştirilmesidir. ^{1,15}

Uzun vadeli amaç bu sınıflama sistemiyle ileride, veri toplamayı, geçerlilik denemelerini ve daha ileri kriterlerin gelişmesini hızlandıracak bir temel oluşturmaktır. Çalışma grubu, düzensizlikleri sınıflandırmaya almak için, içerdikleri klinik önemlerine, kriterlerin çalışmaya uygunluğuna ve fonksiyonelliğine ve makul klinik kriterlerinin varlığına göre inceledi. Düzensizlikler literatürden alındı ve gerektiğinde uzman görüşüne dayandırıldı. Düzensizlikler sadece hasta için değil, hem verimlilik kaybı ve hem de yüksek tedavi masrafını karşılamak zorunda kalan toplum için de önemli problemlerdir. Her temporomandibular düzensizliğin tanısı; semptom ve kanıtların değerlendirilmesiyle elde edildi ve sıklıkla Temporomandibular Düzensizlik/Araştırma Teşhis Kriterleri(TMD/ATK) ve Amerikan Orofasial Ağrı Akademisinin sınıflamalarına başvuruldu. İlk sınıflama sistemi TMD/ATK araştırmacılar için güvenilir bilgi oluşturan standartlaştırılmış sınırlı bir dizi temporomandibular düzensizlik için değerlendirme sağlarken, ikincisi aynı standartlaştırılmış yaklaşıma sahip değildir, daha geniş hastalık grubu içerir ve daha yaygın klinik kabulü vardır. Bu iki farklı, düzensizlikleri sınıflayan sistemlerin bağdaştırılması burada bahsedilen

sınıflama sisteminin geliştirilmesine sebep olmuştur. TMD/ATK net, kullanışlı veri toplama prosedürleri, özel teşhis kriterleri, teşhis güvenilirliği ve hastalar hakkında olduğu kadar düzensizlikler hakkında da bilgi toplamak için fiziksel, davranışsal ve psikososyal görüşlerin ikili değerlendirmesi açısından ağrıyla ilgili tempromandibular düzensizliklerin teşhislerinde en başarılı yaklaşımlardan biri olduğunu kanıtlamıştır. ^{1,15-18}

TMD/ATK protokolü 20 den fazla dile çevrilmiş ve çok fazla sayıda literatürde adı geçmektedir. Geçen 20 yıl boyunca dünya çapında geniş ölçekte deneysel, klinik ve toplum tabanlı yetişkin ve adölesanlar arasındaki çalışmalarda kullanılmıştır. TMD/ATK yayımlandığında yazarlar TMD/ATK'nın fiziksel teşhis için olan kriterlerinin daha fazla sınanması gerektiğini belirtmişlerdir, çünkü bu kriterler literatür yorumlanmasından, uzman görüşlerinden ve uzlaşmalardan türetilmiştir. 1992'deki yayımından beri TMD/ATK sınıflaması, temporomandibular düzensizliklerin teşhisleri hakkındaki önemli tartışmaları organize etmede başarılı olmuştur.

Bu tartışmalar ise kriterlerin 1. Eksen teşhis algoritmalarının geçerlilikleri, bazı tercih edilen palpasyon sahalarının verimliliği ve klinik şartlarda kullanışlılığı konularındadır. ^{1,15}

Bu sınıflama sisteminin değişimi 2001'de TMD/ATK'nin 1.ve 2. Eksen bileşenlerinin geçerliliği ve güvenilirliğini araştıran ve revizyonlar öneren çok sahalı geçerlilik projesi esnasında başlamıştır. Araştırmacılar geçerlilik projesinin sonuçlarını 2008 Toronto'daki oturum esnasında bir günlük sempozyumda sundu. Bütün TMD/ATK 1. eksen teşhis algoritmalarının yetersiz kriter geçerliliğine sahip olduğunu, bu yüzden de en yaygın düzensizlikler için yeniden düzenlenmiş TMD/ATK teşhis algoritmaları önerdiler. Bu sempozyumda, çalışmayla ilgili olmayan araştırmacılar da yeniden düzenlenmiş TMD/ATK' de olası değişikliklerle ilgili yorumlar sunmak için davet edildi. Bu, ilk defa, devam etmekte

olan bir sürece katkıda bulunabilmek adına bilim dalı için halka açık fırsattı ve bu geçerlilik çalışmasını bildiren makaleler sonradan (www.rdc-tmdinternational.org) yayınlandı.



TMD/TK Muayene formu

Dokümantasyonu tarihi (gg-aa-yyyy)

Hasta _____ Hekim _____

1a. Ağrının Yeri: Son 30 gün (Uygun olanların hepsini seçin)

SAĞ AĞRI	SOLAĞRI
<input type="radio"/> Yok <input type="radio"/> Temporalis <input type="radio"/> Diğer ç. kasları <input type="radio"/> Masseter <input type="radio"/> TME	<input type="radio"/> Yok <input type="radio"/> Temporalis <input type="radio"/> Diğer ç. kasları <input type="radio"/> Masseter <input type="radio"/> TME
Çiğneme dışı yapılar	Çiğneme dışı yapılar

1b. Baş Ağrısının Yeri: Son 30 gün (Uygun olanların hepsini seçin)

Yok Temporal Diğer Yok Temporal Diğer

2. İnzibal İlişkiler Rehber diş FDI #11 FDI #21 Diğer

Overjet Eğer aksil ise mm Overbite Eğer aksil ise mm Orta hat sapması Sağ Sol Yok mm

3. Açma Şekli (Ek; Uygun olanların hepsini seçin) Düzeltilmeyen Deviasyon

Düz Düzelen deviasyon Sağ Sol

4. Açma Hareketleri

A. Ağrısız Açma

mm

	SAĞ TARAF			SOL TARAF		
	Ağrı	Tanıdık Ağrı	Tanıdık Baş Ağrısı	Ağrı	Tanıdık Ağrı	Tanıdık Baş Ağrısı
Temporalis	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕
Masseter	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕
TME	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕
Diğer Ç. Kas.	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕
Çiğ. olmayan	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕

B. Maksimum Yardımsız Açma

mm

	SAĞ TARAF			SOL TARAF		
	Ağrı	Tanıdık Ağrı	Tanıdık Baş Ağrısı	Ağrı	Tanıdık Ağrı	Tanıdık Baş Ağrısı
Temporalis	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕
Masseter	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕
TME	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕
Diğer Ç. Kas.	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕
Çiğ. olmayan	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕

C. Maksimum Yardımlı Açma

mm

	SAĞ TARAF			SOL TARAF		
	Ağrı	Tanıdık Ağrı	Tanıdık Baş Ağrısı	Ağrı	Tanıdık Ağrı	Tanıdık Baş Ağrısı
Temporalis	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕
Masseter	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕
TME	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕
Diğer Ç. Kas.	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕
Çiğ. olmayan	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕

D. Sonlandırıldı mı? ⊕ ⊕

5. Lateral ve Protrüzyon Hareketleri

	SAĞ TARAF			SOL TARAF		
	Ağrı	Tanıdık Ağrı	Tanıdık Baş Ağrısı	Ağrı	Tanıdık Ağrı	Tanıdık Baş Ağrısı
Temporalis	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕
Masseter	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕
TME	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕
Diğer Ç. Kas.	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕
Çiğ. olmayan	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕

A. Sağ Lateral

mm

	SAĞ TARAF			SOL TARAF		
	Ağrı	Tanıdık Ağrı	Tanıdık Baş Ağrısı	Ağrı	Tanıdık Ağrı	Tanıdık Baş Ağrısı
Temporalis	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕
Masseter	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕
TME	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕
Diğer Ç. Kas.	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕
Çiğ. olmayan	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕

B. Sol Lateral

mm

	SAĞ TARAF			SOL TARAF		
	Ağrı	Tanıdık Ağrı	Tanıdık Baş Ağrısı	Ağrı	Tanıdık Ağrı	Tanıdık Baş Ağrısı
Temporalis	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕
Masseter	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕
TME	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕
Diğer Ç. Kas.	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕
Çiğ. olmayan	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕

C. Protrüzyon

mm

	SAĞ TARAF			SOL TARAF		
	Ağrı	Tanıdık Ağrı	Tanıdık Baş Ağrısı	Ağrı	Tanıdık Ağrı	Tanıdık Baş Ağrısı
Temporalis	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕
Masseter	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕
TME	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕
Diğer Ç. Kas.	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕
Çiğ. olmayan	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕

Eğer aksil ise

Şekil 2.5 : Tmd/Tk Muayene Formu-1

6. Açma ve Kapama Esnasında TME Sesleri

SAĞ TME					SOL TME						
	Hekim		Hasta	Klik ile	Tansdik		Hekim		Hasta	Klik ile	Tansdik
	Açma	Kapama		Ağn	Ağn		Açma	Kapama		Ağn	Ağn
Klik	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕		⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕
Krepitasyon	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕		⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕

7. Lateral ve Protrüzyü Hareketler Sırasında TME Sesleri

SAĞ TME					SOL TME						
	Hekim		Hasta	Klik ile	Tansdik		Hekim		Hasta	Klik ile	Tansdik
				Ağn	Ağn					Ağn	Ağn
Klik	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕		⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕
Krepitasyon	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕		⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕

8. Eklem Kilitlenmesi

SAĞ TME					SOL TME				
	Kilitlenme		Redüksiyon			Kilitlenme		Redüksiyon	
	Açarken	Geniş açma pozisyonu	Hasta	Hekim		Açarken	Geniş açma pozisyonu	Hasta	Hekim
Açarken	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕		⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕
Geniş açma pozisyonu	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕		⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕

9. Palpasyonla Oluplan Kas ve TME Ağrı

SAĞ TARAF					SOL TARAF				
(1 kg)		Tansdik	Tansdik	Yansıyan	(1 kg)		Tansdik	Tansdik	Yansıyan
	Ağn	Ağn	Baş Ağrısı	Ağn		Ağn	Ağn	Baş Ağrısı	Ağn
Temporalis (arka)	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	Temporalis (arka)	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕
Temporalis (orta)	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	Temporalis (orta)	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕
Temporalis (ön)	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	Temporalis (ön)	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕
Masseter (başlangıç)	⊕ ⊕	⊕ ⊕		⊕ ⊕	Masseter (başlangıç)	⊕ ⊕	⊕ ⊕		⊕ ⊕
Masseter (gövde)	⊕ ⊕	⊕ ⊕		⊕ ⊕	Masseter (gövde)	⊕ ⊕	⊕ ⊕		⊕ ⊕
Masseter (sonlangıç)	⊕ ⊕	⊕ ⊕		⊕ ⊕	Masseter (sonlangıç)	⊕ ⊕	⊕ ⊕		⊕ ⊕
TME		Tansdik	Yansıyan			Tansdik	Yansıyan		
Dış kutup (0,5 kg)	⊕ ⊕	Ağn	Ağn	⊕ ⊕	Dış kutup (0,5 kg)	⊕ ⊕	Ağn	Ağn	⊕ ⊕
Dış kutup çevresi (1 kg)	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	Dış kutup çevresi (1 kg)	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕

10. Palpasyonla Oluplan İleri Kas Ağrı

SAĞ TARAF				SOL TARAF			
(0,5 kg)		Tansdik	Yansıyan	(0,5 kg)		Tansdik	Yansıyan
	Ağn	Ağn	Ağn		Ağn	Ağn	Ağn
Posterior mandibuler bölge	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	Posterior mandibuler bölge	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕
Submandibuler bölge	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	Submandibuler bölge	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕
Dış pterigoid alan	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	Dış pterigoid alan	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕
Temporalis tendonu	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕	Temporalis tendonu	⊕ ⊕	⊕ ⊕	⊕ ⊕

11. Tanılar

Ağn Bozuklukları	Sağ TME Düzensizlikleri	Sol TME Düzensizlikleri
<input type="radio"/> Yok	<input type="radio"/> Yok	<input type="radio"/> Yok
<input type="radio"/> Kas ağrısı	<input type="radio"/> Disk deplasmanı (biri seçiniz):	<input type="radio"/> Disk deplasmanı (biri seçiniz):
<input type="radio"/> Yansıyan kas-fasya ağrısı	<input type="radio"/> Redüksiyonlu	<input type="radio"/> Redüksiyonlu
<input type="radio"/> Sağ eklem ağrısı	<input type="radio"/> Redüksiyonlu, analizi kilitlenme olan	<input type="radio"/> Redüksiyonlu, analizi kilitlenme olan
<input type="radio"/> Sol eklem ağrısı	<input type="radio"/> Redüksiyonsuz, kardi ağrı açıklığı olan	<input type="radio"/> Redüksiyonsuz, kardi ağrı açıklığı olan
<input type="radio"/> TMD'ye bağlı baş ağrısı	<input type="radio"/> Redüksiyonsuz, kardi ağrı açıklığı olmayan	<input type="radio"/> Redüksiyonsuz, kardi ağrı açıklığı olmayan
	<input type="radio"/> Dejeneratif eklem hastalığı	<input type="radio"/> Dejeneratif eklem hastalığı
	<input type="radio"/> Dislokasyon	<input type="radio"/> Dislokasyon

12. Yorumlar

Telif hakkı RDC/TMD Konsorsiyum Ağına aittir. <http://www.rdc-tmd.com> 'da mevcuttur.
Sürüm 12 Mayıs 2013. Çoğaltılmak, iletilemek, görüntülemek veya dağıtmak için izin gerekli değildir.

Şekil 2.6: Tmd/Tk Muayene Formu-2¹⁹

Bu çabaların sonucu: klinik ve araştırma şartlarında acil uygulamaya uygun ve biyopsikososyal sağlık modeline dayalı temporomandibular düzensizlik hastalarının kapsamlı değerlendirmesini içeren, kanıta dayalı TMD/TK 1. ve 2. Eksen tanı protokolüdür. TMD/TK 1.eksen protokolü, çiğneme sistemini etkileyen bir intraartikuler düzensizlik ve ağrıyla ilişkili düzensizlikler için en az, sırasıyla 0.70 ve 0.95 hedef değerlerinin üzerinde hassasiyet ve özgüllüğe sahip güvenilir ve geçerli tanı kriterlerinden oluşur. 2. eksen protokolü, yani psikososyal değerlendirme, TMD/ATK'den elde edilmiştir ve iki araştırma seçeneği vardır: bir dizi kısa basit tarama araçları ve bir dizi genişletilmiş değerlendirme araçları.

TMD/ATK TMD/TK'ya dönüşürken TMD/TK sınıflama sisteminin bu dönüşümünün ileri klinik oluşumlara ve rahatsızlıkların teşhis kriterlerini ciddi olarak değerlendiren bir sistem haline gelmesi istenmiştir. TMD/ATK'nin oluşumu ile birlikte, bu sınıflamanın daha geniş bir değerlendirme ve bozukluğun psikososyal yönlerini yani fenotip değerlendirmesini (yani ikinci eksen) içermesi gerekirken, sadece bir ekseni tarif eder (fiziksel teşhis). Gelecekte, geçerli objektif biyomarkırlar (3. Eksen) elde edildiğinde, mevcut bulgu ve semptomların kullanımıyla fiziksel teşhis değerlendirmesi gelişecektir.^{1,15}

Temporomandibuler Düzensizlikler için Teşhis Kriterleri
Demografik Bilgiler

1. Şu anki medeni durumunuz nedir?	<input type="checkbox"/> Evli <input type="checkbox"/> Boşanmış <input type="checkbox"/> Evli fakat ayrı yaşayan <input type="checkbox"/> Dul <input type="checkbox"/> Hiç evlenmemiş
2. Tamamlamış olduğunuz en yüksek eğitim seviyeniz (Eğitim durumunuz)?	<input type="checkbox"/> İlkokul <input type="checkbox"/> Ortaokul veya dengi <input type="checkbox"/> Lise veya dengi <input type="checkbox"/> Yüksekokul veya fakülte mezunu <input type="checkbox"/> Yüksek lisans veya doktora
3. Ailenizin şu anki mevcut aylık geliri nedir? Lütfen tüm aile üyelerinin gündelik, maaş, yatırım vb. tüm gelir türlerini dahil ediniz.	<input type="checkbox"/> 0 – 1499 TL <input type="checkbox"/> 1500 – 2499 TL <input type="checkbox"/> 2500 – 3499 TL <input type="checkbox"/> 3500 – 4499 TL <input type="checkbox"/> 4500 – 5999 TL <input type="checkbox"/> 6000 – 7999 TL <input type="checkbox"/> 8000 TL ya da daha fazla
4. Şu anki mesleğiniz nedir?	<input type="checkbox"/> Özel sektör çalışanı <input type="checkbox"/> Kamu çalışanı <input type="checkbox"/> Öğrenci <input type="checkbox"/> Ev hanımı <input type="checkbox"/> İşsiz <input type="checkbox"/> Malulen emekli <input type="checkbox"/> Yaş haddinden emekli
5. Sizinle birlikte yaşayan 18 yaşından <u>küçük</u> çocuğunuz var mı?	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır
6. Sizinle birlikte yaşayan 18 yaşından <u>büyük</u> çocuğunuz var mı?	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır

Şekil 2.7 : Dc Tmd Eksen 1 Demografik Bilgiler¹⁹

Temporomandibular Düzensizlikler için Genişletilmiş Sınıflama¹⁵

I.TEMPOROMANDİBULAR EKLEM BOZUKLUKLARI

1- EKLEM AĞRISI

A- Artralji

B- Artrit

2- EKLEM DÜZENSİZLİKLERİ

A -Disk Düzensizlikleri

1 Redüksiyonlu Disk Deplasmanı

2 Aralıklı Kilitlenmeli Redüksiyonlu Disk Deplasmanı

3 Ağız Açıklığı Kısıtlı Redüksiyonsuz Disk Deplasmanı

4 Ağız Açıklığı Kısıtlı Olmayan Redüksiyonsuz Disk Deplasmanı

B- Disk Düzensizlikleri Hariç Hipomobilité Bozuklukları

1- Adezyonlar/Adherens

2 -Ankiloz

a- Fibröz

b -Osseöz

C- Hipermobilité Düzensizlikleri

1 -Dislokasyonlar

a -Sublüksasyon

b- Lüksasyon

3 -EKLEM HASTALIKLARI

A -Dejeneratif Eklem Hastalığı

1 -Osteoartrozis

2-Osteoarthritis

B- Sistemik artritler

C- Kondilizis/İdiyopatik Kondil Rezorpsiyonu

D- Osteokondritis Dissekans

E -Osteonekroz

F- Neoplazm

G-Sinoviyal Kondromatozis

4 -KIRIKLAR

5 –KONJENİTAL-GELİŞİMSEL DÜZENSİZLİKLER

A- Aplazi

B-Hipoplazi

C-Hiperplazi

II-ÇİĞNEME KASLARI DÜZENSİZLİKLERİ

1-Kas Ağrısı

A -Myalji

1 -Lokal Myalji

2- Myofascial Ağrı

3 -Yansıyan Ağrılı Myofascial Ağrı

B -Tendonit

C- Myozit

D -Spazm

2 -Kontraktür

3- Hipertrofi

4- Neoplazm

5 -Hareket Düzensizlikleri

A- Orofacial diskinezi

B- Oromandibular distonia

6 -Sistemik/Santral Ağrı Bozuklukları İlişkili Çiğneme Kası Ağrısı

A- Fibromyalji/Yaygın Ağrı

III. BAŞ AĞRISI

1 -TMD'ye Bağlı Baş Ağrısı

IV. İLGİLİ YAPILAR

1- Koronoid Hiperplazisi

2.4 Disk Düzensizlikleri

2.4.1 Redüksiyonlu Disk Deplasmanı

Disk deplasmanı artiküler diskin arka bölümü incelendiğinde ve diskal ligament aşırı uzadığında artiküler diskin bulunduğu bölgeden anteriora hareket etmesi ve kondil başı tarafından anteriora zorlanmasıdır. Redüksiyonlu disk deplasmanı çenenin kapalı pozisyonda diskin kondilin anteriorunda veya anteromedialinde yerleşim göstermesi, açık pozisyonda ise kondile göre normal pozisyona dönmesidir. Sekonder çiğneme kası aktivitesi çoğunlukla sınırlı mandibula hareketlerine neden olabileceği gibi, ağrıya neden olan disk deplasmanı ile birlikte bulunabilir.

En karakteristik özelliği mandibulanın açılma ve kapanması sırasında ortaya çıkan klik sesidir. Rahatlıkla duyulabilen açılma kliği, kondil diskin posterior bandı boyunca disk ile daha normal ilişkiye geçerken translasyon siklusunun herhangi bir noktasında oluşabilir. Kapanma sırasında disk yeniden interküsPAL pozisyonda veya yakınında deplase olurken hafif bir kapanma kliği belirlenebilir. Resiprokal klik olarak da adlandırılır. Bu açma ve kapanma

esnasında duyulan sesler açma sırasında diskin redükte olduğunu yani normal konumuna geçtiğini, kapanma sırasında ise diskin tekrar deplase pozisyonuna dönmesini ifade eder.

Diğer bir yaygın klinik bulgu ise açma sırasında mandibular orta hattın etkilenen eklem tarafına doğru deviasyonudur. Bu deplase disk tarafından oluşturulan translasyondaki geçici duraklamanın bir sonucudur. Diskin redüksiyonu oluştuğunda kondiler translasyon normalleşir ve mandibula orta pozisyona doğru döner. Deviasyon terimi defleksiyon'dan ayırt edilmelidir. Deviasyonda hareketin sonucunda mandibula orta hatta geri döner. Defleksiyonda mandibular orta hat sürekli olarak etkilenen tarafa doğru deplasedir ve orta pozisyona geri dönmez. Deviasyon, hareket sırasında bir düzensizliğin göstergesidir ve anterior redüksiyonlu disk deplasmanının karakteristik bir bulgusudur. Hangi eklemden deplasman varsa diskin atlaması sırasında mandibular kondilin hareketi hızlanmıştır fakat deplase olmayan mandibular kondili normal hızında harekete devam eder. Defleksiyon ise anterior redüksiyonsuz disk deplasmanının bir bulgusudur. Anterior redüksiyonlu disk deplasmanı ile beraber ağrı varsa bu genellikle gerilmiş diskal ligamentlerden veya kondilin posterior ataçmanlara baskısı yüzünden ortaya çıkar. Mandibular hareketin büyüklüğü çoğunlukla normaldir ve gerçekte vertikal açılmanın miktarı normalden büyük olabilir. Eğer sınırlı açılma varsa bu çoğunlukla eklem ağrısı nedeniyle kasın sekonder refleks koruması sonucudur. Diskin mekanik engellemesi değildir. Redüksiyonlu disk deplasmanında ağrı varsa, eklem hareketi ile artar. Sürtünme sesi yoktur.¹⁰

Diskine yerine dönmesiyle klik haricinde patlama veya tıkırtı sesleri de oluşabilir. Çiğneme engellenmesi ile kapalı kilitlenme hikâyesi bu teşhisi ekarte eder.

Anamnezde aşağıdakilerden en az bir tanesi pozitiftir:

- Son 30 gün içinde çene hareketlerinde ve ya fonksiyonda eklem seslerinin olması
- Hasta muayene esnasında ses varlığını belirtir.

Muayenede aşağıdakilerden en az biri pozitifdir:

-Palpasyonla çenenin 3 açma kapama tekrarının en az birinde hem açmada hem de kapatmada klik, patlama, ve /veya tıkırtı sesi alınması veya

-Palpasyonla 3 açma ve ya kapatma tekrarının en az 1 inde klik, patlama ve /ve ya tıkırtı sesi alınması ve

-Palpasyonla sağ veya sol lateral hareket veya protrüziv hareketin 3 tekrarın en az 1'inde klik, patlama ve /veya tıkırtı sesi alınması

Görüntülemelerde bu teşhisin doğrulanması gerektiğinde, o zaman aşağıdakilerin her ikisi de eklem manyetik rezonans görüntülemelerde (MR) pozitifdir:

-Maksimum interkusal pozisyonda diskin posterior bandı 11:30 pozisyonunda önde konumlanır ve diskin intermediat zonu kondil başına göre ileridedir ve

-Tam açmada, diskin intermediat zonu kondil başı ve artiküler eminens arasında konumlanır.^{1,15}

2.4.2 Aralıklı Kilitlenmeli Redüksiyonlu Disk Deplasmanı

Kondil disk kompleksini içeren kapsül içi biyomekanik düzensizliktir. Kapalı ağız pozisyonunda disk kondil başına göre ileri pozisyonudadır ve disk aralıklı olarak ağız açılmasını kısıtlar. Disk ağzın açılmasıyla geri dönmezse aralıklı sınırlı mandibula açılması oluşur. Sınırlı açma oluşursa eklemi açmak için ekstra manevra gerekebilir. Diskin medial veya lateral deplasmanı bulunabilir. Diskin geri dönmesiyle klik, patlama, ve /veya tıkırtı sesleri oluşabilir.

Anamnez: Aşağıdakilerin her ikisi de pozitif olmalı:

- Son 30 günde çene hareketleri ve ya fonksiyonda herhangi bir eklem sesi varlığı.
- Muayene esnasında hastanın ses varlığını bildirmesi
- Son 30 günde sınırlı ağız açıklığı ile çenenin bir an da olsa kilitlenmesi ve sonra açılması

Muayene: aşağıdaki pozitif olmalı:

- Gerekli olmasa da, bu rahatsızlık klinik olarak mevcutsa, klinisyen veya hasta belirli bir manevra yapmadan, ağız normal miktarda açma yetersizliği bir an bile olsa pozitifdir.

Görüntüleme: Bu teşhisin onaylanması gerektiğinde:

Görüntüleme esnasında kilitlenme mevcut değilse görüntüleme kriteri redüksiyonlu disk deplasmanıdır.

Görüntüleme esnasında kilitlenme oluşursa görüntülemeye göre redüksiyonsuz disk deplasmanı tanısı düşünülecektir ve aralıklı kilitlenmeye geri döndüğü klinik olarak doğrulanmalıdır.^{1,15}

2. 5 D Vitamini

D Vitamini sadece bir besin kaynağı değildir, değişik biyolojik aktivitelere sahip hormondur. Steroid yapıdadır, hücre içi ve hücre dışı kalsiyum ve fosfor yoğunluğunun ayarlanmasında en etkili hormondur.²⁰

Vitamin d yaşam boyunca büyüme, gelişme ve normal bir kemik yapısı için önemi bilinen eski hormonlardandır. Bitki, insan ve hayvanlar güneş ışınları altında d vitamini sentezleyebilirler. Kemik sağlığı için önemli bir faktör d vitamininin diyetle yeterli oranda alınması ve sentezlenmesi gerçeğidir. Çocuklarda gelişmekte olan iskelet yapısının yetişkinlerde iskelet yapının remodelingi ve mineralizasyonu için fosfor ve kalsiyum metabolizması d vitamininin ana görevidir.²¹

Vitamin d steroidim yapıdadır. D2 ve D3 olmak üzere 2 molekülden meydana gelir. D vitamini sekosteroid yapıda yağda çözünen bir hormondur. Deride sentezi yapılan kolekalsiferol ve diyetle alınan ergokalsiferol vitamin d 'nin çeşitleridir. Her iki vitamin de D vitamini olarak adlandırılır.²²

Vitamin D'nin kalsiyum ve kemik metabolizmasındaki rolü çalışmalarla doğrulanmıştır. Günümüz bilimsel yayınları, vitamin d'nin daha çok hormonal fonksiyonlarını incelemektedir. D vitamininin görevleri arasında anjiogenez, apoptoz, hücre farklılaşması, proliferasyonu vardır. D vitamini eksikliğinin yıllardır riketse sebep olduğu bilinmektedir. Anti-proliferatif, pro-diferansiyatif, proapoptotik ve immünomodülatör etkileri vitamin d'nin iskelet sistemi haricindeki fonksiyonlarıdır.²²

Vitamin D eksikliği ve yetersizliği ülkemizde ve bütün dünyada yaygın bir sorundur. Belirlenmemiş vitamin d eksikliğinin dünyada epidemik olma durumu bulunmaktadır. Bazı ağrı sendromlarıyla vitamin d eksikliği ilişkisi olduğu tahmin edilmektedir. D vitamini eksikliği hasta olmayan insanlarda da yaygın kas-iskelet ağrısı, bel-boyun ağrısı, non-enflamatuar artrit ve eklem katılığına neden olabilmektedir.²

Vitamini d yetersizliği ve eksikliği, iskelet sistemi yapım yıkım hızında artma, osteoporoz ve osteomalazi, pelvis ve vücudun başka kemiklerdeki kırık insidansında artışa sebep olmaktadır. D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin sebepleri arasında ev içinde yaşam, insanların giyim şekilleri, yüksek faktörlü güneş kremi kullanım öyküsü, iklim ve mevsim değişiklikleri vardır. Güneş ışığı alımının azlığına bağlı olarak son zamanlarda D vitamini yetersizliği ve eksikliği daha sık görülmektedir.²¹

Bireylerin bedenlerinde var olan vitamin d'nin %90-95'i güneş ışınları sayesinde deride yapılır. D vitamini eksikliği ve yetersizliğine Ultraviyole B ışınlarının dünyaya ve insan epidermisine ulaşmasını kısıtlayan bir etken sebep olabilir. Epiderm iste aşırı melanin

pigmenti UVB ışınlarını aşırı fazla absorbe ederek vitamin d sentezini azaltır. Faktör seviyesi on beş ve üstündeki güneş kremlerin kullanılması %100' yakın oranında güneş ışınlarının epidermise ulaşmasına engel olmaktadır. Zenith açısı UVB ışınlarının yer yüzeyine ulaştığı açıdır ve d vitamini sentezinde önemli bir faktördür. Bu sebeple vitamin d yapımında ana kaynak güneş ışığıdır.²²

Ultraviyole b ışını sayesinde epidermiste provitamin D3'e fotokimyasal transformasyonla previtamin D3'e dönüşür. Ultraviyole b ışınına bağlı izomerizasyonla vitamin d3'e dönüştürülür. Reaksiyon vücut ısısında iki üç günde meydana gelir. En yüksek vitamin d sentezi 295 nm dalga boyunda meydana gelir. İdeal aralık 290-315 nm dalga boyudur. Güneş ışınlarının Dünya'ya geliş açısı yine dünyanın hareketleriyle değişir. Böylece yazın öğle vakitlerinde Ultraviyole ile deride vitamin d sentezlenmesi maksimum seviyededir.²⁰

Deride 290-310 nm dalga boyunda güneş ışınlarıyla beraber 7-dehidrokolesterol'un enzimsiz fotoliziyle previtamin D3 sentez edilir. Epidermisteki vitamin D3 sentezi vücudun ihtiyacına göre yapılır. Pre-vitamin D3'ün on-yirmi dakikada pro-vitamin D3 ten sentezi meydana gelir. Previtamin D3 ten d vitamininin meydana gelmesi uzun süren bir reaksiyondur, izomerizasyonla oluşur ve vücudun ihtiyacı tarafından belirlenir. Uzun süreler ultraviyole veya radyasyon alınması durumunda pre-vitamin D3 biyolojik olarak etkisiz lumisterol ve takisterol inaktif yan ürünlerine dönüşür. Epidermiste oluşan pre-vitamin D3, vitamin D3'e ve ya inaktif metabolitler şeklinde 2 ayrı yola gitmektedir. Böylece boş yere D vitamini yapımı önlenerek insan vitamin D intoksikasyonundan korunarak fizyolojik süreç işletilir.²²

"Vitamin D-Binding Protein" hayati sıvıda D vitamini metabolitleri sayesinde taşınmaktadır. Karaciğer Vitamin d metabolizmasında önemli görev üstlenmektedir. 25. karbon atomu hidroksilasyona uğrayarak yirmi beş hidroksikolekalsiferol oluşturulmaktadır.

İşte bu aşama sıkı bir metabolik regülasyon ile meydana geldiğinden kanda 25-OH D3 düzeyi vitamin d'nin en doğru belirteçidir. Vitamin D3'ün yarılanma süresi çok kısa olduğundan ve kandaki miktarı fazla olduğundan ölçümler her zaman bu kalsidiol'den belirlenmektedir.²⁰

Böbrekler vitamin d metabolizmasında önemli olan 2. organdır. Böbrekteki 25-OH-D3 1- α -hidroksilaz enzimi, D-vitamininin a-halkasının 1.karbon atomunun α pozisyonuna bir -OH grubu katar. Böylece aktif metabolit olan kalsitriol meydana gelmektedir. Oluşan metabolit 25-OH D3'den beş yüz kata kadar daha aktiftir. 1,25 (OH)₂D₃'ün böbrekte meydana gelmesi metabolizmanın kalsiyum ihtiyacına bağlıdır. Parathormon tarafından da kalsitriol yapımı kontrol altında tutulmaktadır. Parathormon doğrudan böbrek hücrelerini etkileyerek 1- α -hidroksilazı aktive eder. Diyetle elde edilen fosfor kalsitriol üretiminde önemli bir etkidir. Fosfatın besin olarak azaltılması ve hipofosfatemi kısa zamanda 1,25 (OH)₂ D₃'ün serum konsantrasyonunda yükselmeye sebep olmaktadır. Hâlbuki fosfatın fazla alınması 1,25 (OH)₂ D₃'ün serum miktarını azaltmaktadır. D vitamini mineral dengesinde önem arz etmektedir. D-vitamini, parathormon ve kalsitonin bağırsak, iskelet sistemi, paratiroid bezleri ve böbrekte ortak bir dengede etkilerini göstermektedirler.²⁰

Vitamin D'nin çok az bir kısmı serbest şekildedir. Vitamin d karaciğerde CYP27A1 ile 25-hidroksi D vitaminine sonra da böbrekte CYP27B1 enzimiyle aktif vitamin D ye dönüşerek dokulardaki reseptörlerinde etkili olur. Vitamin d sentezinde 25- hidroksilaza enzimi en önemli enzim olup, 25- hidroksilaza ait gendeki homozigot mutasyon vitamin d eksikliği ile sonuçlanarak belirtilerini gösterir. D vitamininin yarılanma ömrü on beş yirmi gündür. 25(OH)D, kişilerin bütün vitamin d havuzuyla ilgili değeri gösteren birincil parametredir. Hem 25(OH)D hem de 1,25(OH)₂D kanda DVBP'ye bağımlı taşınır. Yapılan bir hayvan deneyinde DVBP bulundurmayan sıçanlarda, normal sıçanlara göre serum parathormon ve kalsiyum seviyeleri normal aralıkta olmasına karşın hem 25(OH)D hem de 1,25(OH)₂D seviyelerinde azalma belirlenmiştir. Böylece DVBP'nin kanda bulunan aktif vitamin d

seviyesi için önem arz etmekle beraber; hücre içine giriş yapıp hedef organı etkileyerek aktif vitamin d havuzunda etkin olamadığını göstermiştir. Bu yüzden direkt kanda dolaşan aktif vitamin d seviyesinin belirlenmesinin aktif vitamin d'nin biyolojik aktivitesini göstermeyeceği belirtilmektedir. Ayrıca, 25(OH)D'nin 1-alfa hidroksilaz enzimi aracılığıyla 1,25(OH)2D'e dönüşmesinin yalnız böbreklerde olmadığı çoğu çalışmada belirtilmiştir. 1-alfa hidroksilaz enzimi geni ile vitamin d reseptör (VDR) geni renal hücre haricinde, akciğerde, deride, iskeletde, prostatda, paratiroidde, kalın bağırsakda, memede, monosit ve makrofajlarda yapılmaktadır. Bunlardan sentezlenenler kandaki aktif vitamin d seviyelerine hamilelik, kronik böbrek yetmezliği, sarkoidoz, verem ve romatoid hastalıklar gibi özel durumlar dışında katkı sağlamadığı bildirilmektedir. Örneğin; aktif makrofajlarda vitamin d sentezlenmesi granüloamatöz hastalıklarda (sarkoidoz ve tüberküloz) hiperkalsemi ve hiperkalsiüri oluşmasına sebep olmaktadır.²²

Kemikte meydana gelen remodeling, osteoklast rezorbsiyonunda hızlanma ve osteoblastların da dengeli biçimde yeni kemik formasyonu yapmasıyla sağlanmaktadır. İlk olarak "aktivasyon" sürecinde, kemik etrafını saran non-aktive osteoblastlar sitümile edilir. Verilen uyarılarla osteoklastlar oluşumunu tamamlar ve hareket ederler. Sonrasında osteoid dokuyu rezorbe etmeye başlarlar. Yeterine temizliği sağlanmış kemik etrafına osteoblast hücreleri gelir ve yeni kemik yapımını başlatırlar. Birtakım yerel ve sistemik hormonlar kemik döngüsü üzerinde etki göstermektedir. Kemik mineralizasyonu ve rezorbsiyonu için 1,25 (OH)2 D3 gerekli bir hormondur. Kalsitriol aracılığıyla iskelet dokunun gelişiminin uyarılması ve kemiğin mineralize olmasını muhtemelen osteoblastlar üzerine olan doğrudan etkisiyle sert doku matriksin oluşturulmasıyla ve de dolaylı etkisi ile bağırsaklardan absorbe edilen kalsiyum ve fosfat sayesinde sağlanmaktadır.²³

Vitamin d reseptör ligand bağlama bölgesi ile Vitamin D C1,C3 ve C25 karbonları, D vitamininin C1,C3 ve C25 karbonları üstündeki modifikasyonları etkisiyle hidrofobik bağ kurar. Reseptörün D vitaminine olan ilgisini modifikasyonlar artırır. Ayrıca, osteoblast hücreleri 1,25 (OH)₂ D₃ reseptörleri bulundurlar. Vitamin d osteoblastlar tarafından sentezlenen osteokalsin seviyesini artırırken, tip-1 kollajen üretimini azaltmaktadır. Kalsitriol osteoklast fonksiyonlarını değiştirmemekle beraber, osteoklastların sayısını artırır. Yapılan çalışmalarda kalsitriol'ün iskeletteki kısa süreli etkisi tespit edilmiştir. Kültür ortamına 1,25 (OH)₂ D₃ eklenmesinden sonraki bir iki saate kadar kemikten kalsiyum ekspresyonu olduğu belirlenmiştir. Böylece hormonların etkisiyle osteoklast sayısının fazlaştığı gösterilmiştir. Böbrekte 1,25 (OH)₂ D₃ sentezini katalizleyen 1- α -hidroksilaz enzimi parathormon tarafından uyarılmaktadır. Kanda 1,25 (OH)₂ D₃ düzeyinin artışı, VDR aracılığıyla promotorunda negatif VDRE dizisi bulunan preparatiroid hormon geninin aktivitesini düşürerek PTH sentez ve salınımını azaltır. Kronik böbrek yetmezliğinde paratiroid bezlerindeki 1,25 (OH)₂ D₃ reseptörlerinin sayısı azalmaktadır. Böylece d vitamininin parathormon üzerindeki negatif feedback mekanizması bozularak sekonder hiperparatiroidizm meydana gelmektedir. Kalsitriol'ün böbrek üzerindeki önemli bir etkisi de, 25-(OH)-D₃-1- α -hidroksilaz aktivitesini inhibe etmesidir. Böylece 1,25 (OH)₂ D₃ biyosentezinde azalma olmaktadır.²³

Bağırsaktan kalsiyum ve fosfat absorpsiyonunun artırması kalsitriol'ün en önemli etkilerindedir. Absorpsiyon 1,25 (OH)₂ D₃ ile bağırsaktaki membranöz VDR reseptörleri arasındaki etkileşim ve calbindin-D yapımının artırılması sayesinde olmaktadır. İntestinal Ca emilimi birçok etkene bağlıdır ve her etken belli bir bölgede daha etkilidir. D vitamini özellikle kalın bağırsakta olmak üzere tüm bağırsaklarda kalsiyum absorpsiyonunu artırmaktadır.²³

D vitamini eksikliği ve yetersizliği, çoğu coğrafyada bütün yaşlarda erkeklerin ve kadınların çoğunu etkilemektedir. Bunun sebepleri arasında kısıtlı güneş ışığına maruz kalma ve kalsiyumun diyetle eser miktarda alınmasıdır. Vitamin d'nin normal seviyesi tartışmalı olmakla birlikte, çoğu çalışma özellikle kışın olmak üzere dünya genelinde vitamin d yetersizliğinin yaygın olduğunu göstermiştir.²⁴

Yağlı balık türleri veya balık yağı gibi vitamin d için kaynak olabilecek az miktarda besin vardır. D vitamini sentezi esas olarak güneş ışınlarıyla karşılanabilir. Vitamin d sentezini güneş ışığında bulunan ultraviyole b deride başlatır.²⁵

Çalışmalarda vitamin d eksikliği ve yetersizliğinin kanserler, kalp ve damar hastalıkları, enfeksiyon ve otoimmün hastalıkları içeren çoğu kronik hastalıkla ilişki içinde olduğu belirlenmiştir. Hastalıkların yaygınlığı dikkat çekicidir ve çoğu endüstri ülkesine de kapsayan dünyanın kuzey bölgelerinde D vitamini eksikliği ve yetersizliği yaygındır. Vitamin d eksikliği ve yetersizliği günümüzde küresel bir salgın olarak kabul görmektedir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada son yıllarda başkent çevresinde %52 oranında vitamin d eksikliği ve %21 oranında vitamin d yetersizliği belirlenmiştir. İskelet sistemi, Ca ve P metabolizması, genel sağlık durumu için d vitamini normal aralıkta olması çok önemlidir. Vitamin d eksikliği ve yetersizliğinin, Dünya çapında sağlık problemi olarak geniş spektrumlu birçok hastalık için bir risk olması olasıdır.

İnsandaki D vitamini seviyesini belirlemek için yarılanma ömrü 2-3 hafta olan, hem D vitamini alımını hem de vücutta yapımını gösteren 25(OH)D seviyesine bakılmalıdır. Biyolojik olarak aktif form 1,25(OH)₂D iyi bir ölçüm değeri için uygun değildir. Bunun sebepleri arasında yarılanma ömrünün 4-5 saat kadar kısa ve serum seviyelerinin 25(OH)D'den 1000 kat daha az olmasıdır. Birçok çalışma vitamin D eksikliği ve

yetersizliğinin belirlenmesi ve 25(OH)D düzeyinin ideal seviyesinin saptanması konuları üzerine eğilim göstermiştir. Birçok çalışmaya göre; 25(OH)D düzeyi 20 ng/mL'den az ise D vitamini eksikliği, 21 ile 29 ng/mL arasında ise D vitamini yetersizliği, 30 ng/mL'den yüksek ise yeterli düzey (tercih edilen aralık 40-60 ng/mL) ve 150 ng/mL'den yüksek ise D vitamini intoksikasyonu kabul görmüştür. İdeal vitamin d seviyesinin kesin olmamakla beraber, 30-60 ng/ml arasında olması gerektiği düşünülmektedir.²

Vitamin d'nin fizyolojisi ve metabolizmasıyla alakalı bilgiler arttıkça vitamin d seviyelerinin tespit edilip değerlendirilmesi daha önem arz etmiştir. Vitamin d eksikliği, yetersizliği ve bunun bireylerin sağlığına etkisi tüm dünyanın ilgi odağındadır ve tartışılmaya devam edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü 20 ng/mL altındaki vitamin d seviyelerini yetersizlik ve 10 ng/mL altındaki vitamin d seviyelerini de eksiklik olarak belirlemiştir. Ayrıca; Pediatrik Endokrin Derneği, Endokrin Derneği ve Amerika Tıp Enstitüsü kuruluşları ise 10 ng/mL ile 30 ng/mL arasında değişmekte olan farklı D vitamini yetersizlik ve eksiklik sınır değerlerini benimsemişlerdir.²⁶

2.6 Temporomandibular Bozuklukların Etiyolojisinde Genetik Faktörlerin Rolü

Amerikan Orofasiyal Ağrı Akademisi(AOAA) tarafından tanımlandığı gibi, temporomandibular bozukluklar bir grup kas-iskelet sistemini ve temporomandibular eklemleri, çiğneme kaslarını ve ilişkili tüm dokuları içeren nöromusküler durumları kapsamaktadır. Bu tür bozuklukların etiyolojisi hala açık değildir ve bariz bir nedeni belirlenememiştir.²⁷

Geçmişte, dental oklüzyon gibi yapısal faktörlere, dental maloklüzyonun uygun kas ve TME fonksiyonunu değiştirebileceği ve bu nedenle de ağrı ve disfonksiyona yol açabileceği

hipotezine dikkat çekilmiştir. Bununla birlikte, daha yeni çalışmalar, TMD oluşumunda dental oklüzyonun etiyolojik rolünü güçlü bir şekilde desteklememektedir ve okluzal varyantların toplam katkısının TMD'ye özgü tanılarının sadece % 10-25'ini açıkladığı gösterilmiştir.²⁷

Vitamin d reseptör (VDR) genindeki polimorfizmlerin, osteoporoz, osteoartrit ve disk dejeneratif hastalık gibi kas-iskelet sistemi bozuklukları dâhil olmak üzere çeşitli hastalıklar için çok önemli olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.²⁸

Araştırmacılar tarafından farklı polimorfik lokustaki varyasyonun VDR fonksiyonel aktivitesi için gerekli olduğu kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, her lokusun ayrılma etkileri de dikkate alınmalıdır. Fonksiyonel sekans varyasyonlarının tanımlanması amacıyla, güncel çalışmalar VDR geninin 3' düzenleyici bölgesine odaklanmıştır. VDR geninin 3' çevrilmemiş bölgesinde (3'UTR) bulunan BsmI, diğer polimorfizmlerle güçlü bağlantı dengesizliği gösterir.

Bu varyant, VDR mRNA'nın transkripsiyonunu ve stabilitesini etkileyebilir. Temel olarak düşük BMD'nin neden olduğu osteoporoz, güçlü bir genetik bileşene sahip bir bozukluktur.²⁸

ApaI ve BsmI dâhil olmak üzere VDR genindeki çeşitli lokal polimorfizmlerin osteoporoz ile korele olduğu bildirilmiştir. Ancak, osteoporozun çoklu genetik faktörlerin, cinsiyetin, yaşın, ırkın, beslenmenin, endokrin faktörlerin ve çevresel faktörlerin etkileşiminden kaynaklanan sistemik bir hastalık olduğu unutulmamalıdır. Etnik gruplardaki farklılıkların insan hastalıklarına genetik yatkınlığı etkileyebileceği iyi bilinmektedir.²⁸

Çalışmalar, D vitamininin biyolojik işlevinin VDR aracılığıyla gerçekleştirildiğini göstermiştir. VDR reseptör genlerinin 200'den fazla polimorfizminin olduğu ve bu polimorfizmlerin en önemlilerin Fok, Tabı, BsmI ve ApaI olduğu bildirilmiştir.²⁹

Bugüne kadar VDR genlerinde çeşitli fonksiyonel polimorfizmler bildirilmiştir; ekson 2'de FokI (C / T, rs10735810), intron 8'de BsmI (G / A, rs1544410), intron 8'de ApaI (A / C, rs7975232), intron 8'de Tru9 I (G / A, rs757343) , ve ekzon 9'da TaqI (T / C, rs731236). 2001 yılında, Yoshihara ve ark. Bir Japon popülasyonunda VDR geni BsmI G / A(rs1544410) polimorfizmi ve agresif periodontitis arasında ilk ilişkiyi bildirmiştir.³⁰

2.7 D Vitamini Reseptör Geni

VDR, D Vitamin' nin hormonal fonksiyonlarının düzenlenmesini sağlayan ve D Vitamin' nin akışkanlığını sağlayan gendir. Kalsiyum metabolizması ile kemik hemostazının sağlanmasında önemli görevi vardır. VDR, D vitamininin başka görevi olan monosit değişiminin yapımında da görev alır. VDR'de oluşan değişiklikler, hücre ve doku hemostazının sağlanmasında önemli değerler oluşturarak sorunlara neden olabilir.³¹

Vitamin D reseptörü, östrojen, glukokortikoid, androjen, progesteron reseptörü gibi Tip1 Nükleer Reseptör grubunun üyesidir. Grubun yapı ve işleyişinde çok fazla benzerlikler bulunur.

2.7.1 Lokusu

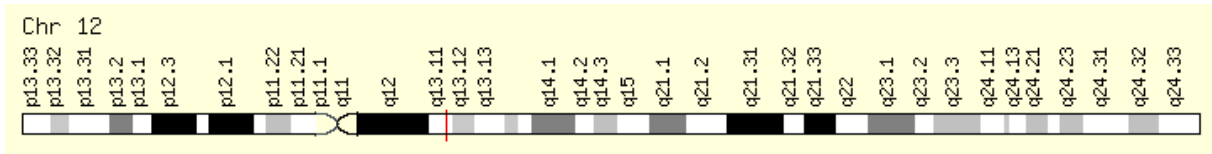
VDR geni onikinci kromozomun uzun kolunda bulunmaktadır.^{23,31}

VDR geni 12q12 – q14 kromozomunda bulunur ve 75 kb uzunluğundadır.^{32,33}

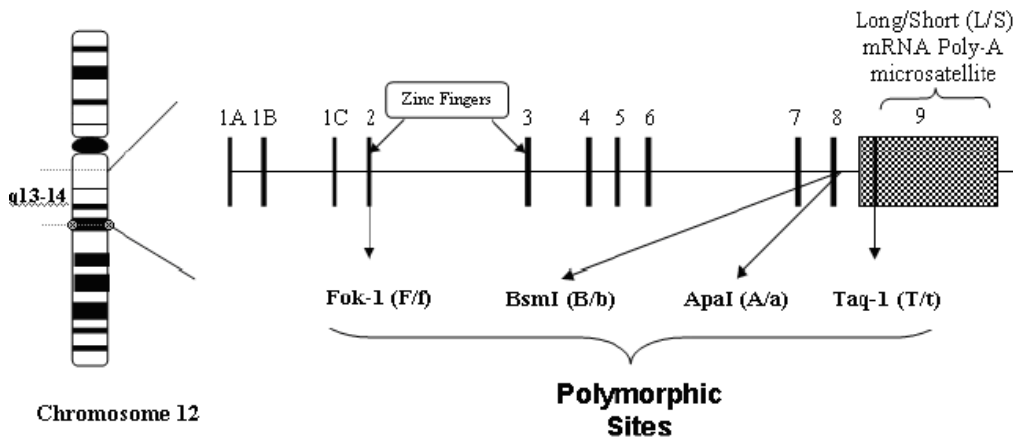
VDR kodlayan gen en az beş promoter bölgeyi, sekiz protein kodlama ekzonunu ve alternatif olarak eklenmiş altı translate edilmemiş eksonu içerir.³⁰

Çekirdekte ve sitoplâzma zarında bulunan kalsitriol bağlayan reseptörü kodlamaktadır. Ekzon 7-8-9 un kodladığı bölüm kalsitriol'ü bağlamaktadır.²³

VDR, 8 intron ve 9 eksondan oluşmaktadır. VDR geni üzerine yapılan çalışmalarda proteine çevrilmeyen 3' bölgesinde polimorfizm olduğu bildirilmektedir.³¹



Şekil 2.8: VDR Geni Sitogenetik Lokusu



Şekil 2.9 : VDR Geni İtron, Ekzon Ve Polimorfizmlerin Bölgeleri

2.7.2 Varyantları

Varyant üç en uzun proteini kodlamaktadır. Varyant iki 5'UTR ve kodlama kısmıyla varyant üçten ayrılır ve daha kısadır. Varyant bir ve iki aynı proteini kodlamaktadır. Birinci ve ikinci varyantların ayrımı, başlangıç kodonundaki bir SNP'den dolayı birinci metiyonin yerine dördüncü metiyoninin başlangıç kodonu olarak görülmesidir.²³

2.7.3 Protein dizisi

MEWRNKKRSDWLSMVLRTAGVEEAFGSEVSVRPHRRAPLGSTYLPPAPSG
 MEAMAASTSLPDPGDFDRNVPRICGVCGRATGFHFNAMTCEGCKGFFRRSMKRKA
 FTCPFNGDCRITKDNRRHCQACRLKRCVDIGMMKEFILTDEEVQRKREMILKRKEEE
 LKDSLRLPKLSEEQRIIAILLDAHHKTYDPTYSDFCQFRPPVRVNDGGGSHPSRPNSHT
 PSFSGDSSSSCSDHCITSSDMMDDSSSFSNLDLSEEDSDDPSVTLELSQLSMLPHLDLVS
 YSIQKVIGFAKMIPGFRDLTSEDQIVLLKSSAIEVIMLRSNESFTMDDMSWTCNQDYK
 YRVSDVTKAGHSLELIEPLIKFQVGLKKNLHEEEHVLLMAICIVSPDRPGVDAALIEA
 IQDRLSNTLQTYIRCRHPPPGSHLLYAKMIQKLADLRSLNEEHSKQYRCLFQPECSMK
 LTPLVLEVFGNEIS²³

İlk satırdaki kalın yazılı aminoasitler yalnız en uzun varyant olan varyant üçte vardır. 2. satırdan başlayan aminoasitler her 3 varyantta da ortaktır.

2.7.4 VDR'nin Fonksiyonel Bölümleri

Çekirdekte var olan VDR vitamin d'nin genomik tesirlerine, sitoplâzma zarında var olan mVDR ise non-genomik tesirlerine aracılık eder. Reseptörün N-terminal kısmında 2 çinko-parmak sahası vardır. Proksimal çinko-parmak reseptörün hedef genlerin promotor sahalarında varolan ve VDRE (vitamin D response element) olarak adlandırılan özgül DNA sırası ile bağlanma spesifitesinde etkili olmaktadır. VDR ile RXR'nin (retinoid x receptor) heterodimer yapmasında 2. çinko-parmak fonksiyon görmektedir. C- terminal sonlanma bölgesine doğru RXR ile heterodimer yapan saha, D vitamini bağlayan Ligand sahası ve VDR'nin fonksiyonunu modüle eden SRC (siteroid reseptör koaktivator) ve DRIP'in (D vitamin receptor interacting protein) bağlandığı AF2 (assosiated factor 2) bölgesi bulunmaktadır. Buradaki ko-aktivatörler reseptörle D vitamini ilişkideyken bağlanır ve RNA Polimeraz 2 ile VDR RXR birlikteliği arasında köprü kurar ve transkripsiyona aracılık etmektedirler. Siteroid reseptör koaktivator histon asetil transferaz aktivitesindedir ve transkripsiyonun olabilmesi için kromatindeki açılmayı sağlamaktadır.²³

VDR Nükleer Reseptör Tip 1 ailesi üyesidir ve bu aile üyelerinin reseptör yapı ve işleyişlerinde benzerlikler vardır. VDR'nin ligand yokken sitoplâzmada HSP (ısı şok proteini) ile bağlı reseptör monomerleri ligand bağlanmasıyla HSP'lerden ayrılarak dimerleşir. Bu ligand-dimer kompleksi nükleus membranından geçerek genomik DNA'ya ulaşır. Promotorunda VDRE (vitamin d yanıt elementi) dizisi taşıyan genler ile etkileşime geçer. Sonra transkripsiyonu yönlendiren diğer ko-aktivatörler-repressörlerle birlikte hedef genin ifadesini artırır ya da azaltırlar.²³

2.7.5 VDR'nin Dokulardaki İfadesi

Çekirdekdeki VDR D vitamininin genomik tesirlerine, sitoplâzma zarında bulunan VDR de non-genomik tesirlerine aracılık etmektedir. VDR bağırsak sistemi, böbrek, iskelet sistemi, beyin, kalp-damar sistemi, pankreas, deri, aktif B ve T lenfositler, yumurtalık, meme dokusu gibi çoğu dokuda saptansa da bütün dokularda düzgün ve simetrik dağılımlı olmamaktadır. Vdr en fazla paratroid dokusunda salınım olmaktadır. Kemik dokusundaki karşılığı, tüm ifadesine göreceli olarak %0,8'dir. Fakat etkileri bakımından düşünüldüğünde, VDR salınımının çekirdek reseptör olması sebebiyle 200 civarı genin ifadesini değiştirdiğini önemsemek gerekir.

2.7.6 VDR'nin Genomik Etkileri

VDR hedef genleri, promotorlarında varolan VDRE'ye bağlanıp transkripsiyonu artırır fakat promotorundan (n:negatif) VDRE sırası bulunan genlerin transkripsiyonunu azaltır.^{32,34,35} VDRE 3 nonspesifik nükleotit ile ayrılmış 6 nükleotitli 2 kısımdan oluşur. RXR üstte bulunan kısma bağlanır iken VDR altta bulunan kısma bağlanır.³⁶ VDRE nükleotit sırasında birçok varyasyonlar görülebilmektedir. VDRE'lerin yanında bulunan DNA sıraları veya dokuya özgü faktörler regülasyonun artma veya azalma şeklinde olmasını değiştirebilmektedir.³⁷

Hedef genlerin transkripsiyonunu RXR'e bağlanan ligandalar tarafından 2 yönde de değiştirilebilir. VDRE afinitesini fazlalaştırmak ve bağladığı ligandlarla hedef genlerin aktivasyonu düzenlemek RXR'lerin vazifesidir.³⁸

Renin, osteokalsin, osteopontin, beta 3-integrin ve vitamin d 24-hidroksilaz VDR'nin önde gelen hedef genleridir ve bu genlerin osteoblastik diferansiyasyon ve olgunlaşmada önemli

vazifeleri vardır. D vitamini VDR geninin D vitamini bağlayan sahasını kodlayan DNA sırasında mutasyon olduğunda reseptörüne bağlanamaz ve D vitaminine rezistans Rikets meydana getirir. İskelet sistemi VDR etkisiz kaldığında mineralize olamaz ve terminal maturasyonunu tamamlayamaz.

Sistemik dolaşımında DBP'e (vitamin D bağlayan protein) bağlıdır. Sitoplâzmaya hücre membranını aşarak ulaşmaktadır. 1,25(OH)2D3 sitoplâzmadaki serbest VDR'ye bağlanabilir ve ya 24 hidroksilaz enzimiyle katalizlenir. Elementinin tipine göre hedef genlerdeki yanıt mRNA transkripsiyonu artırıp düşürür. Hücresel metabolizmayı, değişimi ve hücresel büyümeyi düzenlemeyi.200'den fazla genin ekspresyonunu değiştirerek yapar.

İkiyüzyirmi genin up-regülasyon, seksen genin down-regülasyona uğraması oligonükleotit mikroarraylerle hazırlanan analizlerde belirlenmiştir.³⁹ Dokulardaki devamlı sağını ve tesirlerinden dolayı kanser, otoimmün ve alerjik hastalıklar, diyabet, iskelet sistemi hastalıkları, boy uzunluğu, kısalığı, obezite gibi varyasyonlar daha pek çok hastalıkla ilişkisini sorgulayan çalışmalar yapılmıştır.⁴⁰

2.7.7 VDR'nin Ekstragenomik Etkileri

D vitamini ekstragenomik tesirlerini sitoplâzma zarında olan ve çok az karakterize edilmiş olan mVDR (membranöz) üstünden gösterir. Hepatosit, osteoblast, kas ve bağırsak hücrelerinde reseptörün tesirleri belirtilmektedir ve hücre içine ani bir kalsiyum girişi vardır. D vitamini bağlanırsa mVDR sayesinde fosfolipaz C etkili hale gelir. Aktifleşen PLC fosfatidil inositol bi fosfat'ı inositol 3-fosfat ve 2-açıl gliserole katalize eder. Sekonder haberciler hücre içindeki organellerde olan kalsiyumun ekspresyonunu ve kalsiyum kanal aktivitesini uyararak dışarıdan kalsiyum gelişini artırır. Bağırsak ve böbrek hücrelerinde kalsiyum, lümen tarafına bakan fırçamsı taraftan girerken basolateral bölgeden hücreden

ayrılır ve transsellüler kalsiyum geçişi meydana gelerek kalsiyum emilimi tamamlanır. Başka hücrelerde kalsiyum girişi yeterli düzeye ulaştığında bir geri bildirim sistemi ile kalsiyum akışı durur.

2.7.8 VDR ve Kemik Dokusu

Yassı kemikler intramembranöz şekilde osteoprogenitor hücrelerin proliferasyonu sonucunda tip1 kollejen zengin osteoid matriks yapımının peşinden farklılaşarak osteoblastlara dönüşüp matriks içinde kalsiyum fosfat kristalleri birikimiyle oluşmaktadır. Sonraları yassı kemikler remodelizasyonla lameller kemiklere dönüşür.

Uzun kemikler endokondromatöz şekilde oluşmaktadır. İlk önce mezenşimal kök hücrelerden diferansiyasyonla proteoglikandan tip 2 kollajen matriks yapan kondrositlere dönüşür. Sonra tip 10 kollajen yapan hipertrofik kondrositlere farklılaşıp, devamında bozulan bu hücrelerin veziküller içinde alkalen fosfataz, fosfolipaz, metalloproteinaz ve enzimleri eksprese ederek kalsifiye olmasıyla meydana gelir. Vasküler invazyon, bozulan matriksten eksprese edilen VEGF'nin stimülasyonu ile meydana gelir. VDR genindeki mutasyonlar D vitamini rezistans rikets'e sebep olmaktadır.⁴¹

2.8 Gen Polimorfizmleri

İnsan DNA'sında gen dizisinin yaklaşık olarak %99.9'u birbirine benzemektedir. İnsanlar arasındaki farklılığa kalan %0.1'lik çeşitlilik sebep olmaktadır. Polimorfizm aynı türün değişik bireyleri arasında 2 yada daha fazla farklı dizinin varlığının olmasıdır. Bir popülasyondaki sıklığı en az %1'dir. Bundan daha az rastlanan aleller mutasyon olarak adlandırılır. Polimorfizmlerin DNA replikasyonu esnasında meydana gelen hatalar sonucu oluştuğu düşünülmektedir. İki ana grupta incelenirler; tek nükleotid polimorfizmleri (Single nucleotide polymorphism: SNP) ve mikrosatellit tekrarları. (Variable number tandem repeat:

VNTR) Tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) tüm genetik varyasyonların %90'ını oluşturmaktadır ve belirli bir baz pozisyonunda oluşan tek nükleotid değişikliğidir. SNP'ler en sık görülen polimorfizmlerdir. İnsan genomunda 10-30 milyon SNP olduğu düşünülmektedir. Mikrosatellitler (VNTR) tekli, ikili, üçlü, dördü tekrar edilen ardışık DNA dizileridir.⁴²

Polimorfizmlerin etkisi çeşitlidir. Sessiz olabilirler yani gen fonksiyonlarını, kalıtılan özellikleri etkilemezler. SNP'lerin çoğu bu gruba dâhildir. Protein kodlayan sahada oluşan değişiklikler protein dizisini etkileme ihtimali olduğundan protein yapısı ile fonksiyonu değişebilir. Promoter bölgesinde oluşan polimorfizmler transkripsiyon etkenlerinin bağlanmalarını yâda bağlanma etkinliklerini değiştirebilir. Böylece genin transkripsiyon fonksiyonu artabilir yâda azalabilir. 3'UTR bölgesindeki polimorfizmler ise mRNA kalıcılığını düzenlemekte olan proteinlerin mRNA'ya bağlanmasına ve eksprese edilen protein sayısının değişmesine sebep olabilmektedir.⁴²

2.9 VDR BsmI Polimorfizmi

Allel bir genin DNA dizilimi olarak birbirinden farklı olan formlarına denilmektedir. SNP yani tek nükleotit polimorfizmi ise alleller arasında farkın yalnızca sadece tek bir nükleotit den olduğunda verilen isimdir. SNP'nin olabilmesi için toplumda var olma frekansının %1'den fazla olması gerekmektedir. VDR'nin intron sekiz kısmındaki bu varyasyon önce kesim enzimlerinin kullanılmasıyla tanımlanmıştır. Kesim enzimleri 3 gruptur. 2. gruptakiler restriksiyon endonükleazlardır ve ekzonükleazlardan farklı olarak çift zincirli DNA'nın herhangi bir kısmındaki özgün diziyi tanıyıp yapışkan yâda künt terminaller yapan kesimler meydana getirebilir. Çoğu zaman enzimin kestiği allel küçük harf ile kesmediği allel ise büyük harf ile temsil edilir. Kesim enzimleri oluşturuldukları canlıya göre adlandırılır. BsmI kesim enzimi *Bacillus stearothermophilus* (NUB 36 -N. Welker) bakterisinden elde

edilmektedir. VDR BsmI (Rs1544410) polimorfizminde yapışkan uçlar meydana gelir. İnsan Genom Projesinin açığa çıkardıklarından biri de insanların DNA dizilerinin %99,9'unun aynı olduğu, tüm genomunun 0,001'lik miktarıyla diğer insanlardan ayrıldıklarıdır. SNP farklılığın en önemli bölümüdür. SNP'ler genom süresince ortalama 1331 nükleotitte bir görülür. Fakat genomdaki yoğunlukları kromozomlar arasında farklılık gösterir. Mesela otozomal kromozomlarda ortalama 1300 nükleotitte bir, X kromozomunda 2130, Y kromozomunda 6624 nükleotitte bir görülür. Bütün genomda 3.2 milyar nükleotit varolduğuna ve ortalama 1330 nükleotitte bir SNP görüldüğüne göre bir insan genomunda $3.2 \text{ milyar} / 1330 = 2.4$ milyon SNP mevcuttur. Bir numunede milyonlarca SNP mikroarray yöntemi ile o esnada belirlenebilmekte ve hastalıkla alakalı SNP'lerin Genom çapında beraberlik araştırmaları yapılabilmektedir. SNP 'lerin tesirleri gen sahasıyla ilişkili olarak birbirinden farklı olabilmektedir. Ekzon ve kırılma (splicing) kısmındaki bir SNP protein ürününü değiştirebilmektedir.(non-sinonim). Promotor kısımdaki bir SNP genin fonksiyonunu ve ifadesini değiştirebilmektedir. BsmI polimorfizmi intron kısmında olduğundan reseptörün protein dizisini değiştirememektedir. İlk başlarda etki şekliyle ilgili bir fikir bulunamasa da daha sonra hücredeki VDR mRNA düzeyini azaltarak etkili olduğu gösterilmiştir. VDR'deki bu azalma VDR'nin hedef genlerindeki fonksiyonunu değiştirmekte böylece BsmI polimorfizmi etkili olabilmektedir. SNP'ler ile mutasyonların farkı Snp'lerin hastalıklara sebep olmamasıdır. Snp'ler hastalıklara yatkınlığa sebep olabilmektedirler. Çoğu zaman birliktelik çalışmalarında kullanılmaktadırlar. SNP'ler fenotip olarak farklı hasta yâda kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı olacak bir oranda farklı frekansta görüldüğünde; hastalığa yatkınlık ya da korunma oluşturan bir genetik marker belirlenmiştir. VDR BsmI polimorfizminin değişik ırklara sahip topluluklardaki frekansı değişmektedir. Birliktelik çalışmaları planlanırken topluluklardaki sağlıklı kişilerdeki prevalans karşılaştırma kriteri olarak kesin dikkate alınmalıdır. BsmI, VDR ile alakalı şimdiye kadar ilk saptanan ve

hakkında en çok çalışma yapılan polimorfizmdir. VDR'nin tesirleri yaygındır. Onkolojik çalışmalarda, immun sistem ve romatolojik hastalıklarda, tüberküloz ve osteoporoz hastalıklarında birçok araştırma yapılmıştır. Aktif Vitamin D3'ün osteoblast ve osteoklastlarda iskelet sistemi rezorpsiyonunu önlediği ve VDR'nin ana amaç genlerinden osteokalsin ekspresyonunu fazlalaştırarak ideal kemik formasyonunu desteklediği gösterilmiştir.²³

Ergenlik dönemi bütün kemik miktarının %45'inin yapıldığı kritik bir dönemdir ve bu evrede D vitamini eksikliği olan ergenlerin amaçlanan en yüksek kemik miktarına varamadıkları gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda VDR polimorfizminin VDR mRNA seviyesini düşürüp VDR tesirini düşürerek hastalığa yatkınlık oluşturduğu tespit edilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Cerrahisi Anabilim Dalına başvuran TMD/TK muayene kriterlerine göre Temporomandibular Ekleme Redüksiyonlu Disk Deplasmanı tanısı alan hepsi 18 yaş üzerinde kişilerden meydana gelen, birbirleriyle akraba olmayan 30 erkek 74 kadın toplam 104 hasta çalışmamıza dâhil edildi.

Çalışmamıza gönüllü olarak dâhil olmak isteyen sağlıklı kişiler ya da başka nedenlerle; Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'na başvuran TMD/TK testi ile muayene edilip redüksiyonlu disk deplasmanı veya tme'de herhangi kas veya eklem hastalığı olmadığı görülen, iskelet sistemi hastalığı bulunmayan, birbirleri arasında akrabalık bulunmayan, 44 erkek 58 kadın toplam 102 gönüllü bireyden kontrol grubu oluşturuldu.

Hasta ve kontrol grubundaki erişkin bireylerin çalışmayla ilgili bilgiler bulunan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu'na yazılı olarak onayları alındı. Hastaların TMD/TK muayene formuna göre muayeneleri yapılarak, katılımcıların izni ve bilgisi dâhilinde, çalışmada rutin tetkikler için alınan kanlardan arta kalan kısım kullanıldı. TMD/TK eksen 1 den demografik bilgiler, klinik muayene formu kullanıldı. Hastaların rutin olarak alınan 25-OH Vitamin D seviyeleri kaydedildi. Hastaları ve kontrol grubundaki bireylerin çalışmaya dâhil edilip edilmeme kriterleri Tablo 3.1 'de verilmiştir. Bu çalışma için, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'ndan 06.06.2017 tarihinde görüşülen 18-KAEK-050 kayıt numarası ile onay alındı. Çalışmanın tamamı

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Cerrahisi Anabilim dalı ve Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Laboratuvarı'nda yapıldı

Tablo 3.1 Hastaların ve Kontrol Grubundaki Kişilerin Araştırmaya Dâhil Edilme ve Edilmeme Kriterlerinin Gösterimi

Çalışma grubu sayısı	104
Kontrol grubu sayısı	102
Araştırmaya dâhil edilme kriterleri	18 yaşından büyük olanlar Tmd /tk ya göre redüksiyonlu disk deplasmanı tanısı alan hastalar ve sağlam olan gönüllüler
Araştırmaya dâhil edilmeme kriterleri	18 yaş sınırı altında olanlar Birbirleriyle akraba olanlar Romatoid artrit , ankilozan spondilit gibi sistemik kas-eklem rahatsızlığı olanlar Ortognatik , çene yüz travma cerrahisi geçirenler D vitamini kullanma hikayesi olanlar

3.2. Yöntem

3.2.1. Genomik DNA İzolasyonu

Çalışma grubundaki bireylerden EDTA (Etilen Diamin Tetra Asetik Asit) içeren tüplere alınan kan örnekleri, çalışma yapılincaya kadar buzdolabında +4°C'de saklandı. Bu kandan 200 µl alınarak GeneAll DNA izolasyon kiti (Lot: 10817L05079) ile hasta ve kontrol gruplarının DNA'ları elde edildi.

DNA İzolasyonu Öncesi ve Sonrası Kullanılan Cihazlar:

1. Buzdolabı (Vestel, BZP-L3302W)
2. Vorteks (Velp Scientifica, F20220176)
3. Mikrosantrifüj (Zentrifugen, D-78 532)
4. Su banyosu (Nüve BM 302)
5. Etüv (Memmert, Beschickung-Loading 100- 800)
6. Otoklav (HMC Hirayama, HV-25L)
7. Elektroforez

DNA İzolasyonu İçin Kullanılan Kimyasal Maddeler:

1. Genomic DNA Purification Kit (GeneAll Exgene Clinic SV mini 250 preps
Seoul –KOREA LOT NO:10817L05079)
2. Proteinaz K (Thermo Scientific, lot: 00200657)
3. RNaz (Thermo Scientific, lot: 1383185)
4. BL Buffer (lot:BL017K16010)

5. Etanol (99,8%) (SIGMA-ALDRICH LOT: SZBF1240V)
6. BW Buffer (lot: BW 017K14012)
7. TW Buffur (lot: TW017J25013)
8. AE Buffer (lot: AE017K16010)

DNA İzolasyonu İçin Kullanılan Sarf Malzemeler:

1. Filtreli tüpler
2. Receiver tüpleri
3. Eppendorf tüpleri
4. Otomatik pipetler (10–100 µl ve 100–1000 µl)
5. Steril pipet uçları
6. 1.5 ml'lik Eppendorf tüpleri
7. Steril eldiven
8. Rak
9. Etiket

DNA İzolasyonunda Uygulanan Protokol:

EDTA'lı tüpler homojen hale gelmesi için vortekslenilir.

1. EDTA'lı tüplerden 200 µl kan eppendorf tüplere aktarılır.
2. Üzerine 20 µl proteinaz K ile 20 µl RNaz her bir tüpe eklenir. Eppendorf tüpler kısa bir şekilde vortekslenir.
3. 200 µl BL Buffer Lysis solüsyonu eklenerek vortekslenir. 55°C'de su banyosunda 10 dakika inkübe edilir.

4. Üzerine 200 µl Ethanol (% 96-% 100) eklenir, Spin filtreler, Recevier tüplerine yerleştirilir, karışım aktarılır.
5. 11.000 rpm'de 1 dakika boyunca filtreli tüpler santrifüje edilir. Filtreler, Recevier tüplerinden çıkarılır. Filtreler tekrar Recevier tüplerine yerleştirilir.
6. Filtrelerin üzerine 600 µl BW Buffer Wash Buffer I eklenir ve 11.000 rpm'de 1 dakika santrifüje edilir. Tekrar filtreler, Recevier tüplerinden çıkarılır. Filtreler tekrar Recevier tüplerine yerleştirilir.
7. Filtrelerin üzerine 700 µl TW Buffer Wash Buffer II eklenir ve 13.000 rpm'de 3 dakika boyunca filtreli tüpler santrifüje edilir ve Recevier tüpleri boşaltılarak filtreler Eppendorf tüplerine alınır.
8. AE Buffer Elution Buffer her örnek için 200 µl olmak üzere filtrelerin üzerine bırakılır. 13.000 rpm'de 1 dakika santrifüje edilir.
9. Eppendorf tüplerine hasta ve kontrol grubu numaraları yazılarak DNA izolasyon aşaması bitirilir.
10. PCR işlemi yapılana kadar buzdolabında -20°'de saklanır.

3.2.2. DNA'nın Kalitatif Tayini

1,4 gr agaroz, 70 ml 1×TBE içerisinde mikrodalgada kaynatılarak çözündürüldü, 70°C'ye kadar soğutulduktan sonra 3,5 µl etidyum bromür (10mg/ml) eklendi. Sıvı haldeki jel, tarakları yerleştirilmiş olan agaroz jel elektroforez kabına dökülerek donmaya bırakıldı. Toplam hacim 5 µl DNA, olacak şekilde 10×yükleme tamponu ile karıştırılarak jele yüklendi. Örnekler 1×TBE tamponu içerisinde, 125 voltta (v) 20 dakika yürütüldükten sonra jel, UV altında incelendi ve genomik DNA'nın kalitesi analiz edildi.

3.2.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu(pcr) Amplifikasyonu

3.2.3.1 Vit D BsmI Gen Polimorfizminde Uygulanan PCR Protokolü

Çalışmamızda Vdr BsmI polimorfizmini araştırmak için Hong ve arkadaşlarının ,kullandığı primer çiftleri tercih edilmiştir. (Tablo 3.2.)

Tablo3.2 VDR BsmI Geni Polimorfizminin Analizinde Kullanılan Primerler ve Hedef Gen Uzunluklarının Gösterimi

Gen	Spesifik Primerler	Ürün Uzunluğu (bç)
FORWARD İLERİ	5'-CAA CCA AGA ACT ACA AGT ACC GCG TCA GTG A 3'	825bp
GERİ REVERSE	5'-AAC CAG CGG AAG AGG TCA AGG G 3'	

PCR için doğal DNA replikasyonu sırasında gerekli olan temel bileşenler kullanılmaktadır (Tablo 3.3.)

Tablo 3.3. *VDR BSMI* Gen Bölgesi İçin Kullanılan PCR Karışımının Gösterimi

PZR Bileşenleri	µl/Tüp (Tek örneklik)
Steril bidistile Su	15,3 µl
10×Tampon(Buffer)	2,5 µl
MgCl ₂	2 µl
dNTP	1 µl
Forward primer	1 µl
Revers primer	1 µl
Taq DNA polimeraz (5 Ünite /1 µl)	0,2 µl
Hedef DNA	2 µl
Toplam	25 µl

Thermal Cycler (Techne, TC 4000, TC 412) PCR cihazı, kullanılarak tabloda gösterilen PCR programı uygulanmıştır (Tablo 3.4)

Tablo 3.4. *VDR BsmI* Gen Bölgesi İçin Kullanılan PCR Programının Gösterimi

	Sıcaklık (°C)	Zaman (sn)	Döngü Sayısı
İlk denatürasyon	94°C	3dk	33
Denatürasyon	94°C	30sn	
Bağlanma	62°C	30sn	
Uzama	72 °C	1dk	
Final Uzama	72 °C	5dk	

Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) Analizi:

Bu çalışmada, VDR BSMI gen polimorfizmi için PCR programı ile çoğaltılmış polimorfik noktasını içeren PCR ürünleri restriksiyon enzim kesimi aşağıdaki şekilde gerçekleştirildi.

VDR BSMI gen polimorfizmini belirlemek için Tablo 3.5' de belirtilen oranda restriksiyon enzim karışımı hazırlandı ve Mva 1269I restriksiyon enzimi ile 37 C'de 24 saat kesime bırakıldı.

Tablo 3.5. VDR BsmI (rs1544410) Bölgesindeki Polimorfizmin Belirlenmesinde Kullanılan Kesim Enzim Koşulları

Buffer	2,5 µl	
BsmI/Mva 1269I enzimi	0,5 µl	
Green Buffer	1 µl	
dH ₂ O	2 µl	
PCR ürünü	14 µl	
Toplam	20 µl	

Restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (RFLP) ürünleri elektroforezde değerlendirildi.

3.2.4 PCR Ürünlerinin Elektroforezde Değerlendirilmesi

Elektroforezde Kullanılan Solüsyonlar

- **EDTA Solüsyonu (Amresco; Lot: 3228B038) (0,5 M) Hazırlanışı:** 18,16 gr Na₂EDTA×2H₂O 80 ml distile su içerisinde manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Çözülmenin oluşabilmesi için 2,0 gr NaOH (Riedel-de Haen, Lot:70440) karışma

eklendi (pH: 8,0 olacak). pH ayarlaması HCl ile yapıldı ve 100ml'ye tamamlandı (distile su ile). pH metre (HANNA, 507702) ile pH 8'e ayarlandıktan sonra hazırlanan EDTA solüsyonu, otoklavlanıp (121°C 20 dk) oda sıcaklığında saklandı.

- **5×TBE (Tris-Borat-EDTA) Tamponu:** 54 gr Trisma Base (Sigma; Lot:SLBF2582V), 27,5 gr Borik Asit (Carlo Erba; Lot: 0L057180L) ve 20 ml EDTA 500 ml distile su içerisinde manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Homojen olunca 1 litreye distile su ile tamamlanarak çözüldü. Çözelti oda ısısında saklandı.
- **Etidyum Bromid (EtBr) Solüsyonu (Serva, 090107) (10mg/ml):** 0,1 gr EtBr 10 ml distile su içerisinde bir gece boyunca manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Kullanılacak tüpler alüminyum folyo ile kaplandı. Hazırlanan solüsyon +4°C'de saklandı.
- **Elektroforez Yürütme Tamponu:** 5×100 ml TBE tamponu 400 ml distile su ile seyreltilerek 1×TBE hazırlandı.

%2'lik Agaroz Jel ve % 3'lük nüsvli Jel Hazırlanması (100ml)

Agaroz Jel ve Nüsvli Jel Hazırlanması ve Görüntülenmesinde Kullanılan Cihazlar

1. Mikrodalga Fırın (Arçelik İntellowave, MD 554)
2. Manyetik Karıştırıcı (Velp Scientifica,F20520162)
3. Hassas Terazı (Kern, ABJ 220-4M)
4. Mikropipet Seti (Thermo Scientific)
5. Jel Tarakları
6. Elektroforez Tankı (Cleaver Scientific, MSCHOICE)
7. Elektroforez Güç Kaynağı (Thermo Scientific, EC 300 x L)
8. Jel Görüntüleme Sistemi (Quantum-ST4, 1000/20M- 09200806)

9. Bilgisayar (Exper, Intelcore2)

PCR ürünlerinin yükleneceği kutucukların oluşması için elektroforez tankına konan jel kasetinin tarakları takılır. 2 gr agaroz (Prona, Lot: 134527PR) hassas terazide tartılıp, 100 ml 1×TBE erlenmayer içerisine eklenir ve karıştırılır. Mikrodalga fırında 2 dakika ısıtılarak çözünmesi sağlanır. Çözelti sıcaklığı yaklaşık 60-70°C'de olacak şekilde soğumaya bırakılır. 3,5 µl Et-Br (10mg/ml) soğuyan çözeltiliye eklenir, hızlı bir şekilde iyice karıştırılır. Et-Br; jel görüntüleme cihazında, UV ışını altında agaroz jeldeki çift zincirli DNA'nın bazları arasına girerek PCR ürünlerinin görünmesini sağlar. Hazır halde bekletilen jel kasetinin içerisine jel çözeltisi dökülerek donması için yaklaşık 25 dakika beklenilir. Jel donduktan sonra taraklar çıkartılır. Hazırlanan %2'lik agaroz jel, kaset içerisinde elektroforez tankına yerleştirilir.

%3'lik Nüsvli Jel Hazırlanması (100ml)

2 gr agaroz, 1 gr nüsv 100 ml 1×TBE içerisinde mikrodalgada kaynatılarak çözüldürüldü, 70 °C'ye kadar soğutulduktan sonra 3,5 µl etidyum bromür (10mg/ml) eklendi. Sıvı haldeki jel, tarakları yerleştirilmiş olan agaroz jel elektroforez kabına dökülerek donmaya bırakıldı. Örnekler 1×TBE tamponu içerisinde kuyucuklara 10 µl yüklendi, 125 voltta (v) 20 dakika yürütüldükten sonra jel, UV altında incelendi ve genomik DNA'nın kalitesi analiz edildi.

3.2.5 PCR Ürünlerinin Agaroz Jele Yüklenmesi

Elektroforez tankının içerisine, elektroforez güç kaynağı özelliğinden yararlanmak için jel içerisinde DNA'nın (-) kutuptan (+) kutba doğru göç etmesini sağlayan ve elektriksel ortam için gerekli olan 1×TBE çözeltisinden konulur.

VDR BsmI, PCR ürünlerinden ayrı ayrı 10 µl alınır. PCR ürünleri elektroforez tank içerisindeki jel kutucuklarına yüklenir. Jelin son kuyucuğa ürünün bant boyutunu belirleyebilmek için, uzunluğu bilinen kontrol (marker) (Thermo Scientific; Lot:00151816) yüklenir. PCR ürünleri 125 volt'ta 20 dakika yürütülür. Yürütme işleminden sonra jel, jel görüntüleme cihazında UV ışığı altında görüntülenir.

3.3. İstatistiksel Yöntemler

Analizlerde hazır istatistik programı IBM SPSS 19 (IBM SPSS Statistics 19, SPSS inc. an IBM Co., Somers, NY) kullanıldı. Ortalama değerler "aritmetik ortalama ± standart sapma" olarak verildi. Vdr bsmI ile klinik ve demografik özellikler arasındaki anlamlılık ve farklar Ki-kare, Fisher exact yapılarak belirlendi. Risk faktörlerinin belirlenmesi için Olasılıklar Oranı (OR) ve %95 Güven Aralığı (CI) kullanıldı. Hasta ve kontrol grupları arasındaki allel ve genotip frekanslarını karşılaştırmak için ki kare testi kullanılarak P değerleri hesaplandı. P değeri $P < 0.05$ için anlamlı, $P > 0.05$ için ise anlamsız kabul edildi.

Belirlenen genotip sıklıklarında, Hardy-Weinberg dengesinden yararlanarak hastalarda sapma olup olmadığı; kontrollerde ise uyumlu olup olmadığı Ki-kare (χ^2) testi ile belirlendi.

4-BULGULAR

Hasta grubunu 74 kadın (%71,1), 30 erkek (%28,9) olmak üzere 104 birey oluşturmaktadır. Kontrol grubunda ise 58 kadın (%57) 44 erkek (%43) olmak üzere toplam 102 birey vardır. Hasta grubunun yaş ortalaması 28.64 ± 10.11 dir. Kontrol grubunun yaş ortalaması da 31.48 ± 11.33 tür.(Tablo 4.1)

Tablo 4.1: Hasta Grubunun Ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Yaş Ve Cinsiyet Dağılımı

		Hasta (104 kişi)	Kontrol (102 kişi)
Cinsiyet	Kadın	74	58
	Erkek	30	44
Yaş (St. S.) (yıl)		28.64 ± 10.11	31.48 ± 11.33
Toplam		104	102

Hasta grubunda b alleli 119 (%57,2), B alleli 89 (%42,8) olguda bulundu. Kontrol grubunda ise b alleli 90 (%44,1) B alleli 114 (%55,9) olguda görüldü. P değerinin $(0,01) < 0,05$ olması nedeniyle hasta ve kontrol grubu arasında allelik frekans açısından istatistiksel olarak anlamlı kabul edilebilecek bir fark olduğu sonucuna ulaşıldı. Hasta grubunda 104 hastada 32 bb genotipi (%30,7), 55 Bb genotipi (%52,9), 17 BB genotipi (%16,4), kontrol grubunda ise 17 bb genotipi (%16,7), 56 Bb genotipi (%55), 29 BB genotipi (%28,3) sıklıkta görülmüştür. BB ve bb genotipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Hesaplanan p değerinin

her iki grup için de $> 0,05$ olması genotip dağılımlarının Hardy-Weinberg dengesi ile uyumlu olduğu şeklinde değerlendirildi. İlgili istatistiksel değerler tablo 4.2 'de gösterilmiştir.

		Grup		P	OR,95%CI
		Hasta(n)	Kontrol(n)		
Genotip	BB	17	29	0.045	0.49, 0.25-0.96
	Bb	55	56	0.782	0.92, 0.53-1.59
	bb	32	17	0.022	2.22, 1.14-4.31
Alleller	b	119	90	0.01	1.69, 1.15-2.50
	B	89	114		
HWE		0.414	0.252		

Tablo 4.2 Hasta ve Kontrol Gruplarının Genotip ve Allel Dağılımları

Serum D Vitamini seviyesi (25-OH D) hasta grubunda $13,2 \pm 11$ ng/ml, kontrol grubunda ise 18 ± 10 ng/ml 'dir. P değeri 0,05 ten küçük olduğu için (0,008) d vitamini seviyesi ile tme de redüksiyonlu disk deplasmanı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olabileceği tespit edildi.(tablo 4.3).

Tablo 4.3 Hasta ve Kontrol Grubunun D Vitamini Karşılaştırması

	Grup	N	Ortalama D Vitamini Seviyesi	Std. Sapma	Std. hata	T	p
D VİTAMİNİ	hasta	104	13,2005ng/ml	11,02129	1,38855	-2.684	0.008
	kontrol	102	18,4365ng/ml	10,03300	1,35285		

Tablo 4.4 Hasta Ve Kontrollerin D Vitaminine Göre Gruplandırması

	D vitamini gruplar				Toplam
	0-10 ng/ml	10-20 ng/ml	20-30 ng/ml	30+ng/ml	
	Ciddi eksiklik	Eksiklik	Yetersizlik	Normal	
Hasta: n	53	38	10	3	104
Kontrol: n	22	41	26	13	102
Total:	75	79	36	16	206

Tablo 4.5 Hasta Ve Kontrollerin D Vitamini Gruplandırmasına Göre Karşılaştırılması

Gruplar	Hasta sayısı	Kontrol sayısı	P	OR, 95%CI
1	53	22	>0.001	3,78, 2.06-6.28
2	38	41	<0.05	0.86, 0.49-1.50
3	10	26	0.003	0.31, 0.14-0.68
4	3	13	0.009	0.20, 0.06-0.73

Hasta ve kontrol grubundaki bireyler d vitamini seviyelerine göre 0-10 ng/ml 1. Grup, 10-20 ng/ml 2.grup, 20-30 ng/ml 3.grup, 30+ ng/ml 4.grup olarak ayrıldı. Hasta ve kontrol grupları ki kare testine göre karşılaştırıldığında grup 1,3,4 de istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlendi. Hasta grubunun %51 i ciddi eksiklik,%37 si eksiklik % 9 u yetersizlik %3 ü normal aralıkta idi. Buna karşın kontrol grubunun %22 si ciddi eksiklik,%41 i eksiklik % 26'sı yetersizlik %13 ü normal aralıkta idi(Tablo 4.4-4.5)

Hasta grubunda yapılan tmd/tk demografik anket kayıtlarında redüksiyonlu disk deplasmanı teşhisi konulmuş 99 hastanın medeni durumları tablo 4.6' dadır. Hastaların %53 ü hiç evlenmemiş % 45 i ise evli durumdadır.

Tablo 4.6 Hasta Grubunun Medeni Durum Dağılımı

	Medeni Durumu			Toplam
	evli	dul	hiç evlenmemiş	
Hasta Grubu	45	1	53	99

Hasta grubunda yapılan tmd/tk demografik anket kayıtlarında redüksiyonlu disk deplasmanı teşhisi konulmuş 99 hastanın eğitim durumları tablo 4.7' dedir.% 36 ile yüksekokul ve üniversite mezunlarında hastalığın görülme miktarı dikkat çekicidir.

Tablo 4.7 Hasta Grubunun Eğitim Durumu Dağılımı

	Eğitim Durumu					Toplam
	ilkokul	ortaokul	lise	Yüksekokul- üniversite	Yüksek lisans- doktora	
Hasta Grubu	17	11	33	36	2	99

Hasta grubunda yapılan tmd/tk demografik anket kayıtlarında redüksiyonlu disk deplasmanı teşhisi konulmuş 99 hastanın aylık gelirleri tablo 4.8' dedir.

Tablo 4.8 Hasta Grubunun Aylık Gelirlerine Göre Dağılımı

	Aylık Gelir							Total
	0- 1499tl	1500-2499tl	2500-3499tl	3500-4499tl	4500-5999tl	6000-7999tl	8000+	
Hasta Grubu	19	31	25	13	5	2	4	99

Hasta grubunda yapılan dc tmd demografik anket kayıtlarında redüksiyonlu disk deplasmanı teşhisi konulmuş 99 hastanın meslekleri tablo 4.9' dadır.

Tablo 4.9 Hasta Grubunun Mesleklerine Göre Dağılımı

	Meslek					Toplam
	Özel sektör	Kamu çalışanı	Öğrenci	Evhamımı	İşsiz	
Hasta Grub	13	15	44	23	4	99

Hasta grubunda yapılan dc tmd demografik anket kayıtlarında redüksiyonlu disk deplasmanı teşhisi konulmuş 99 hastanın 18 yaşından büyük ve küçük çocuk varlığı tablo 4.10 ve 4.11 dedir.

Tablo 4.10: Hasta Grubunda Birlikte Yaşanan 18 Yaşından Küçük Çocuk Varlığı

	Birlikte yaşanan 18 yaşından küçük çocuk		Toplam
	var	yok	
Hasta Grub İp	39	60	99

Tablo 4.11: Hasta Grubunda Birlikte Yaşanan 18 Yaşından Küçük Çocuk Varlığı

	Birlikte yaşanan 18 yaşından büyük çocuk		Toplam
	var	yok	
Grup hasta	13	86	99
Total	13	86	99

5-TARTIŞMA VE SONUÇ

Temporomandibular eklem bozukluğu temporomandibular eklemi, çiğneme kas sistemini ve çevresindeki yapıları içeren bir klinik durumdur. Semptomatik tme hastalarının yaklaşık olarak % 80'inin temporomandibular eklem iç düzensizlik olduğu gösterilmiştir. Bu, disk yer değiştirmeleri gibi artiküler disk-kondil kompleksi içeren intra-kapsüler bozuklukları içerir. Redüksiyonlu anterior disk deplasmanı ağız açıldığında diskin normal pozisyonu döndüğü ağız kapalı iken ise diskin deplase olması ile karakterizedir.⁴³

Temporomandibular bozukluklar ve orofasiyal ağrı yetişkinlerin % 10-15'ini etkiler. Prospektif bir çalışmaya dayanan ilk başlangıçlı TMD'lerin yıllık insidansının neredeyse % 4 olduğu bildirilmiştir. Kesin olan, TMD'lerin tanımlanması için kullanılan birçok farklı teşhis sisteminin tutarlı tanı konusunda anlaşmaya varma zorluklarına katkıda bulunmasıdır. Son yirmi yılda en çok kullanılan uluslararası teşhis araçları AOAA'ya göre TMD/ATK sınıflandırması olmuştur, ancak 2014 yılında TMD/ATK'den geliştirilen yeni bir tanı sınıflandırma sistemi TMD/TK başlatılmıştır. TMD/TK'ların güncellenmesinin sebeplerinden bazıları, uygulamasının klinik ortamlarda kullanım için pratik olmadığı tespit edilmesi, TMD alt tiplerinin tanımlarının güncellenmesi gerektiğine ve muayene prosedürlerinde şartnamelerin açıkça belirtilmesi ile ilgili talimatlara ihtiyaç olmasıdır. Bunun arkasındaki amaç klinik ve araştırma ortamlarında geniş kullanım için bir tanı aracı üzerinde anlaşmaktır.⁴⁴

Redüksiyonlu disk deplasmanın genel popülasyonunda görülme sıklığı ile ilgili net bir kaynak görülmemektedir. Çoğu hastalığın belirli genetik durumların birleşip, belli bir sınırı aşması sonucunda oluştuğu düşünülmektedir. Bahsedilen poligenik doğası sebebiyle çoğu gen

polimorfizmleriyle alakalı birliktelik çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalardan birisi de VDR BsmI polimorfizmidir. VDR geni iskelet sistemi dokusunun etkili düzenleyicileri arasında yer alır. Klasik etkisi olan Ca ve P absorpsiyonuna ilave, başka genlerin ifadesini de değiştirerek genel bir tesir oluşturmaktadır. BsmI polimorfizminin osteopeni ve osteoporoz ile alakasını belirleyen çalışmalar vardır.⁴⁵⁻⁴⁷

Yakın zamanda, 2008 kılavuzlarında AOAA, TMD etiyojisine adanmış bölümde gen polimorfizminin ağrı duyarlılığı ve miyogenöz TMD gelişimi üzerindeki etkisini vurgulayan bir çalışmanın ışığında genetik faktörler ortaya koymuştur.²⁷

TMD etiyojisinde genetik faktörlerin rolüne ilişkin ilk rapor 1980'de yayınlanmıştır. Bu çalışma, benzer sonuçlar elde eden monozigotik ve dizigotik ikizlerde miyofasiyal ağrının (MA) prevalansını karşılaştırmıştır. Aynı bulgular ile birlikte, TMD semptomlarının ortaya çıkışını değerlendiren Matsuka ve artrojen TMD prevalansını değerlendiren Michalowicz tarafından neredeyse iki benzer çalışma gerçekleştirilmiştir. Söz konusu çalışmaların yazarları, TMD için hiçbir genetik yatkınlığın olmadığı sonucuna varmışlardır. Benzer sonuçlar Raphael ve ark. ve Liljestro ve ark. tarafından bildirilmiştir. Birincisi, MA hastalarının birinci derece akrabalarının, asemptomatik kontrol deneklerinin birinci derece akrabalarından daha yüksek MA semptomları göstermediğini gösterdi; İkincisi, annenin ve çocuğun TMD belirtileri arasında ilişki bulunamamıştır. Daha sonra, TMD'nin semptomlarının genel olarak bilinmesini sağlamak yerine, bazı yazarlar TMD'nin başlangıcını etkileyen gen bölgelerinin farklı polimorfik varyantlarını tanımlamışlardır. Serotonin aktivitesi ve metabolizmasına bağlı genlerin polimorfizmleri daha yüksek ve daha düşük TMD riski ile ilişkilidir. Dâhil olan genlerdeki 8 tek nükleotid polimorfizminin (SNP) bir kombinasyonu T hücre reseptörü yolu, yaygın ağırlı TMD'nin bir prediktörüdür. Ayrıca, katekolaminlerin aktivitesine ve metabolizmasına katılan genlerin polimorfizmleri, daha yüksek ve daha düşük TMD riski ile korelasyon göstermiştir. Ayrıca östrojen reseptör-alfa polimorfizmi ve Folat

metabolizması ve glutasyon aktivitesine dâhil olan genlerin kodlama enzimlerinin polimorfizmi, TMD'nin daha yüksek riski ile ilişkiliydi. Homozigot gen polimorfik varyantları, redüksiyonsuz disk deplasmanı ile daha yüksek riski ilişkiliydi.²⁷

TMD etiolojisinde genetik faktörlerin rolüne ilişkin ilk raporlar, monozigotik ve dizigot ikizlerde TMD'nin bulgu ve semptomlarının birlikte ortaya çıkması ve aynı aile içindeki deneklerin değerlendirilmesiyle gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalar iki değişken arasındaki herhangi bir ilişkiyi doğrulayamadı ve yazarlara TMD için hiçbir genetik yatkınlığın olmadığı sonucuna vardılar. Bununla birlikte, bu çalışmaların, yaygın bozukluklar için genetik faktörleri tanımlamak için yetersiz istatistiksel gücü vardı.²⁷

VDR BsmI polimorfizmi ile tme'de redüksiyonlu disk deplasmanını veya tme'de herhangi bir patoloji ilişkisini irdeleyen bizim bildiğimiz çalışma yapılmamıştır. PubMed 'disc displacement with reduction' ve 'VDR' terimleri ile analiz edildiğinde Mayıs 2019 itibariyle bir makale karşımıza çıkmaktadır. O çalışmada da farklı gen bölgelerine (ApaI ve TaqI) az sayıda hasta ve kontrol grubunda bakılmıştır. Ayrıca temporomandibular eklem hastalıklarının teşhisi için bir sınıflama kullanılmamıştır. Çalışmamız bizim bildiğimiz kadarıyla konu ile ilgili Türkiye'de ve Dünya da yapılan 2. çalışmadır. Çalışma gruplarımızın allelik ve genotip frekans dağılımları analiz edildiğinde bariz farklılıklar belirlenmiştir. 104 bireylik hasta grubunda bb genotipi %30,7, Bb genotipi %52,9, BB genotipi %16,4, kontrol grubunda ise bb genotipi %16,7, Bb genotipi %55, BB genotipi %28,3 sıklıkta görülmüştür.

Allel frekansı ise hasta grubumuzda b alleli için %57,2, B alleli için %42,8 kontrol grubumuzda b alleli için %44,1, B alleli için %55,9 olarak tespit edilmiştir. İki grup arasındaki allelik frekans farklılıkları ve genotipik frekans farklılıkları istatistiksel olarak, anlamlı bulunmuştur. Literatürde VDR BsmI ile tmd birlikteliğini inceleyen herhangi bir çalışma bulamadık. Bir çalışma VDR ApaI ve TaqI ile tmd ilişkisini incelemiş ve istatistiksel olarak ilişkisiz oldukları sonucuna varmıştır.

Polimorfizmler toplumlarda farklı frekanslarda görülmektedirler. BsmI'nin dağılımları ırklar arasında büyük varyasyonlar göstermektedir. Çin Halk Cumhuriyetinde etnik grupların en büyüğü olan Han ırkında B alleli başka ülkelerle kıyaslandığında daha seyrek. Japon ırkındaki prevalans Çinlilerininki gibidir biraz daha artmış olabilir. Çinlilerde B allelinin seyrek olması sebebiyle, polimorfizm araştırmalarında hastalarda belirlenecek polimorfizm frekansı ufak bir yükseliş gösterse de, istatistiksel analiz sonucunda daha anlamlı bir fark oluşabilecektir. Bu yüzden Çin'de yapılan makaleler fazla olabilir.²³

Yaklaşık 35 civarında makale Türkiye'de VDR BsmI polimorfizmi ile değişik hastalıkların alakasını irdelemiştir. Makalelerdeki gruplar incelendiğinde bb genotipi için en düşük ortalama %33; Bb genotipi için ortalama %50; BB genotipi için ortalama % 17 olduğu belirlenmiştir. Varyant B allelinin, sonuçlar tüm ülkelerin ortalaması ile kıyas edildiğinde ülkemizdeki frekansı daha fazladır. Türkiye'deki değişik topluluklarda prevalansta önemli varyasyonlar görülmektedir. Bunun sebebinin; Anadolu'nun jeopolitik konumu, yıllardır bu bölgeye göç edip burada yaşamış etnik grupların çeşitliliği veya çalışılan vaka gruplarının yerel olması olabilir.²³

Tanrıöver ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, menopoz sonrası 50 osteoporoz hastası kadın ve 50 osteoporoz bulunmayan kadının VDR BsmI polimorfizmi sıklığı açısından karşılaştırılmışlardır. Kontrol grubunun genotipik sıklıkları BB %38, Bb %14, bb %38, olarak belirlenmiştir. Bb genotipi osteoporoz grubunda daha sık görülmüştür.²³

Sonuçta ırklardan ırklara, ülkelere ve araştırmadan araştırmaya farklı ve çelişkili değerler mevcuttur. Mevcut farklılıklar polimorfizmlerin irksal popülasyonlarda değişik frekanslarda bulunması ve poligenik-multifaktöriyel kalıtım gösteren özelliklerle alakalı biyogenetik araştırmalarda araştırmaya dâhil olmamış diğer genetik tesirlerin de üzerinde durulması gerektiğini vurgulamaktadır.²³

D vitamininin kıkırdak ve kemik metabolizmalarında rol oynadığı bilinmektedir. VDR gen polimorfizmleri tanımlandığından ve analiz edildiğinden, osteoartrit, kanser, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, virüs enfeksiyonları, tüberküloz, periodontitis ve otoimmün hastalıkları gibi çok çeşitli hastalıklar ile ilişkileri değerlendirilmiştir. D vitamini homeostasis değişiklikleri özellikle osteoartrit ve diz kıkırdağı, intervertebral disk dokusu, lumbar disk içeren disk dejenerasyonuna bağlı patolojilerle ilişkilidir. D vitamini endokrin sistemi vitamin D steroid hormonu, VDR reseptörü ve metabolize edici enzimler içerir. VDR geni, D vitamini sistemi ile iyi bilinen ilişkisi nedeniyle kıkırdak ve kemik hastalıkları çalışmalarında en çok araştırılan genlerden biridir. Son yirmi yılda yapılan araştırmalar, 1,25-dihidroksivitamin D3'ün (1,25 (OH) 2D3) çeşitli biyolojik etkilerinin, gen ifadesinde spesifik değişiklikleri başlatan hücre içi VDR tarafından aracılık edildiğini ortaya koymuştur.²³

Colombini ve ark. VDR polimorfizmlerini ve kıkırdaklı doku hastalıklarını (diz, kalça ve intervertebral disk, lumbar disk OA'sı) inceleyen vaka kontrol ve popülasyon tabanlı çalışmalarını araştırmışlardır. Çalışmaların büyük çoğunluğu, lomber disk dejenerasyonu ile bir ilişki bulurken, çalışmaların neredeyse yarısı osteoartrit ile bir ilişki bulmuştur.²³

SNP olarak bilinen bir genin polimorfik alelleri, bir genin ürünü üzerinde fonksiyonel olarak derin etkilere sahip olabilir ve bunlar hastalık ilişkilendirme çalışmalarında çok faydalıdır. Bir hastalığa karşı duyarlılık, hem çevresel hem de genetik faktörlerle karakterize edilen insan genomundaki genetik varyasyonlarla açığa çıkarılabilir. Epidemiyolojik verileri moleküler kavrayışlarla ilişkilendiren genetik araştırmalar, osteokondral hastalıklarla ilgili araştırmalarda oldukça ilgi çekmiştir. VDR gen polimorfizmleri, çeşitli kıkırdak dokularında OA ile ilişkili olarak geniş çapta araştırılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları, OA riski ve herhangi bir VDR polimorfizmi arasındaki ilişki hakkında henüz kesin bir sonuca varılamadığının bir sonucudur. Temporomandibular eklem hastalıkları, etiyolojik olarak farklı olsa da benzer semptomlara yol açabilen birtakım koşulları içerir. Bireyler TMD'ye eşit

derecede duyarlı olmadıkça, bozukluğun ilerlemesi bireyin benzersiz genetik yapısının bir sonucu olarak görünmektedir. Bu nedenle, TMD'ye genetik katkının belirlenmesinin, terapilerin iyileştirilmesinde gerekli bir adım olabileceği önerilmiştir. Bizim bildiğimiz kadarıyla, bu, VDR ile Tme'de redüksiyonlu disk deplasmanı ilişkisini değerlendiren ikinci çalışmadır. Bu çalışmada, VDR bsmI polimorfizmlerinin dc tmd ye göre redüksiyonlu disk deplasmanı hastaları ile olan dağılımı ve ilişkisini değerlendirdik. Daha büyük gruplar ve etnik kökenli çalışmalar için sonuçları genelleştirmek için, çalışmalar yapılmalıdır. Ayrıca literatürde, TME de redüksiyonlu disk deplasmanı VDR bsmI arasındaki ilişkiyi karşılaştırdığımız başka çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte, diğer eklem ve dokuların sonuçları ile karşılaştırılabilir. Literatür araştırıldığında, vaka kontrol çalışmalarının çelişkili sonuçları ve meta-analiz raporları vardı.²³

Muraki ve ark. radyografik diz OA'daki ilişkiyi incelediler ve Fok1, Cdx2 ve ApaI polimorfizmleri ve diz OA arasında bir korelasyon bulamamışlardır.⁴⁸

140 bireyden oluşan bir popülasyonda (osteoartritli 95 hasta ve 45 sağlıklı kontrol), ApaI ve TaqI polimorfizmlerinin genotip dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Yazarlar, TaqI ve ApaI'nın, çalışılan Türk nüfusunda OA'nın gelişimine katılmadığı sonucuna varmışlardır. Benzer şekilde, Japon kadınlarında BsmI, TaqI ve ApaI polimorfizmleri ile el, kalça ve diz OA arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma, anlamlı olmayan bulgular bildirmiştir.⁴⁹

TaqI, BsmI ve ApaI polimorfizmleri ile diz, lomber, omurga, el ve kalça OA arasındaki ilişkiyi inceleyen literatürdeki on çalışmanın bir meta-analizi (toplam 1591 OA hastası ve 1781 kontrol) SNP'lerin herhangi biri ile OA'ya yatkınlık arasındaki ilişkiyi desteklemek için kanıt göstermedi. Ek olarak, çalışmalar etnik gruplar (Avrupa veya Asya) olarak gruplandırıldığında hiçbir ilişki bulunmamıştır.⁵⁰

Aksine, Zhu ve ark. OA hastalarını (n = 2104) ve kontrolleri (n = 2939) içeren toplam 13 ilgili çalışmayı analiz etmişlerdir. VDR TaqI ve BsmI polimorfizmleri ve OA arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Apa ve Taq polimorfizmlerinde sınırlı sayıda makalede istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur.⁵¹

Solovieva ve ark. VDR polimorfizmlerini, 45-63 yaş arası Finli kadınlarda el OA ile incelediler ve VDR gen polimorfizmlerinin simetrik el OA etiyolojisinde rol oynadığını buldular. Ayrıca, VDR geni ve OA arasındaki ilişki kalsiyum alımı ile değiştirilebileceğini belirttiler.⁵²

Tutarsız bulgular, çalışılan farklı anatomik eklemler, etnik kökenler ve VDR fonksiyonunu potansiyel olarak etkileyen diğer genetik faktörlerden kaynaklanabilir.

Eklem kıkırdağı dejenerasyonunun, dokunun homeostazındaki bir dengesizliğin sonucu olduğu bilinmektedir. Diğer bir deyişle Bu, doku hipertrofinine neden olan anabolik süreçlere ağır basan katabolik süreçlere bağlıdır. VDR'ler hasarlı kıkırdaklarda aşırı derecede eksprese edilir. D vitamini VDR'lere bağlandığında, ilgili sinyalleşme kaskadı aktive edilir ve bu Matriksmetalloproinaz olarak bilinen dokudaki parçalayıcı enzimlerin ekspresyonunu yukarı regüle eder.⁵³ Duyarlılık allelleri, bireyin riskine veya önleyici allellere bağlı olarak bu aşamada olabilir.

698 vaka ve 721 kontrol içeren dokuz çalışma, Çin popülasyonunda VDR BsmI polimorfizm ve osteoporoz riski arasındaki ilişkiyi tanımladı, anlamlı bir sonuç gözlenmedi. Bulgular, VDR polimorfizmleri ile osteoporoz arasındaki ilişkinin henüz çözülmemiş bir konu olduğunu ve yukarıdaki polimorfizmlerle etkileşime giren diğer olası genetik-çevresel risk faktörlerinin araştırılması gerektiğini göstermiştir. 2013 yılında VDR BsmI polimorfizm ve osteoporoz arasındaki ilişki için iki meta analiz gerçekleştirilmiştir; biri, VDR BsmI polimorfizminin osteoporoz gelişimine karşı koruyucu bir role sahip olabileceğini

düşündürmektedir. Bir diğeri ise, genel popülasyonlarda, Kafkasyalılar ve Asyalılar'da VDR BsmI B / b gen polimorfizmi ve osteoporozun birlikteliğini bulmamıştır. Sonuç olarak, VDR gen polimorfizmleri ve osteoporoz arasındaki ilişki üzerine yapılan çalışma çok popülerdir, ancak mevcut sonuç çelişkilidir.⁵⁴

2001 yılında, Yoshihara ve ark. Bir Japon popülasyonunda VDR geni BsmI G / A (rs1544410) polimorfizmi ve agresif periodontitis arasında ilk ilişkiyi bildirmiştir. VDR genindeki BsmI, TaqI, FokI ve Apa polimorfizmleri ile genel popülasyondaki kronik periodontitis duyarlılığı arasında bir ilişki bulamamışlardır. Ayrıca, sınırlı örneklem büyüklüğü nedeniyle, daha geniş ölçekli, çeşitli VDR gen polimorfizmleri ile kronik periodontitis riski arasındaki genetik ilişkiyi daha da netleştirmek için çok ırksal ilişki çalışmaları gerekmektedir. Sonuçlar VDR genindeki BsmI, TaqI, FokI ve Apa polimorfizmlerinin toplam popülasyonda kronik periodontit riski ile ilişkili olmayabileceğini göstermektedir.³⁰

Bir meta-analiz, VDR Apal polimorfizminin vitiligo duyarlılık riskini arttırdığını ve serum 25 (OH) D eksikliği ile vitiligo insidansı arasında pozitif bir ilişki olduğunu ortaya koydu. Sonuç olarak, bu meta-analiz VDR Apal lokusunun vitiligo hastalarının riskini arttırdı. Serum 25 (OH) D eksikliği vitiligo insidansı ile pozitif ilişkiliydi. Ancak, bu çalışmanın kısıtlamaları nedeniyle, sonucu dikkatle yorumlanmalıdır. Bu nedenle gen-gen ve gen-çevre etkileşimlerini dikkate alan daha büyük örneklem büyüklüğüne sahip araştırmalara bu nedenle doğrulamak için bulgular gereklidir. Popülasyondaki D vitamini takviyesinin vitiligo prognozunu iyileştirip iyileştiremeyeceğini belirlemek için ileriye yönelik çalışmalara da ihtiyaç vardır.³²

Bu çalışma VDR bsmI polimorfizminde BB ve bb genotiplerinde tme'de redüksiyonlu disk deplasmanı duyarlılık riskini artıran ve serum 25(OH) D eksikliği ile redüksiyonlu disk deplasmanı insidansı arasında pozitif bir ilişki ortaya koyan çalışmamızla uyumludur.

Mısırlıoğlu ve ark. Agresif periodontitis(AP) olgularında kalıtılan tek veya daha fazla genin hastalıkla ilgili olabileceğini düşünmektedir. Agresif periodontitisin özelliklerinden alveol kemiği kaybı, hastalık olduğunda kemik hemostazı göstergeleriyle VDR'deki polimorfizimlerin beraber gösterilmesine imkân sunmuştur. Çalışmada Agresif periodontitisle VDR genindeki ApaI ve TaqI polimorfizimlerinin ilişkisine bakılmıştır. Çalışma 46 hasta ve 49 sağlıklı kontrol grubundan olmak üzere toplam 95 bireyden oluşmaktadır. Hasta ve kontrol grubu arasında genotip dağılımı veya allel sıklığı arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.³¹

İskelet sisteminin değerli biyogenetik düzenleyicilerinden VDR geni üstündeki polimorfizimlerin D vitamini sisteminin fonksiyonunu bozarak osteopeniye sebep olduğu düşünülmüştür. Kemik mineral yoğunluğu(KMY) ile VDR polimorfizimlerinin ilişkisini irdeleyen makaleler yayınlanmış ve çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Morrison ve ark. yaptığı bir araştırmada BsmI BB alleli ile düşük kemik mineral yoğunluğu arasında anlamlı ilişki bulmuştur. Aksine Lim ve arkadaşlarının Güney Kore'de yapmış oldukları ve BB genotipli hiç osteoporoz hastası saptayamamışlardır. İskoçya'da Houston ve arkadaşlarının BB genotipli bireylerin bb genotiplilere göre daha fazla femur boynu kemik mineral yoğunluğuna sahip olduğunu buldukları araştırmaları mevcuttur.²³

Amerika'da Latin kızlarda yapılan başka bir araştırmada bb genotipli bireylerin, BB genotipli bireylere kıyasla %4 daha fazla kemik mineral yoğunluğu olduğu belirtilmiştir. Ferrari'nin yaptığı diğer araştırmada BB genotipiyle alçak kemik mineral yoğunluğu ve artmış parathormon ile ilişki saptanmıştır.²³

Türkiye'de yapılan 50 osteoporoz ve 50 osteoporoz olmayan postmenapozal 100 kadın hastayla oluşturulan araştırmada Bb genotipi osteoporotik grupta kontrol grubuna göre daha fazla belirlenmiş (%38'e %18) ve Bb genotipiyle osteoporoz arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. (p= 0,022). Aynı hastalıkla ilgili başka çalışmalarda BsmI polimorfizmi ile

KMY arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Türkiye'deki çalışmaların da sonuçları birbirleriyle çelişmektedir.²³

Çalışmamızda VDR'nin yanında hasta ve kontrol gruplarında serum d vitamini seviyelerine baktık. D Vitamini seviyesi (25-OH D) hasta grubunda ortalama $13,2 \pm 11$ ng/ml, kontrol grubunda ise 18 ± 10 ng/ml 'dir. P değeri 0,05 ten küçük olduğu için (0,008) d vitamini seviyesi ile tme'de redüksiyonlu disk deplasmanı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olabileceği tespit edildi. Hasta ve kontrol grupları ki kare testine göre karşılaştırıldığında grup 1,3,4 de istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlendi. Hasta grubunun %51 i ciddi eksiklik,%37 si eksiklik % 9 u yetersizlik %3 ü normal aralıkta idi. Buna karşın kontrol grubunun %22 si ciddi eksiklik,%41 i eksiklik % 26 sı yetersizlik %13 ü normal aralıkta idi. Hasta grubunda %88 'lif d vitamini eksikliğine karşın kontrol grubunda da %63 lük d vitamini eksikliği olması dikkatimizi çekmiştir. Bu durum güneşlenme süresi, giyim tarzı ve d vitaminin ölçüldüğü aylarla ilişkilendirilebilir.

Jagur ve ark. d vitamini seviyesi ve kemik mineral dansitesini karşılaştırdıkları çalışmasında TME radyografik değişikliklerinin ve diş kaybının düşük KMY ve 25 (OH) D seviyesi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Düşük bir 25 (OH) D seviyesi de TME kemik yıkımını öngörebilir. Bu nedenle, TME'deki mineralize dokuların yıkımı, hastanın 25 (OH) D seviyelerinin düzeltilmesiyle yavaşlatılabilir veya azaltılabilir.⁵⁵

Şahin ve arkadaşları ultraviyole ışınların cilde ulaşımını engelleyen etkenlerden kıyafet tercihinin serum 25(OH)D vitamini seviyesi üzerine tesirini tespit etmek için çalışma yapmışlardır. 1. grupta yazın ve kışın kapalı giyim tarzlı 32 birey, 2. grupta yaz aylarında açık giyinen 22 birey belirlenmiştir. Her iki gruptan kasım - mart ayları arasında kan numuneleri temin edildi. Bireylerin diyet çeşitlilikleri, aktif güneşlenme zamanları belirlendi.

Vitamin d, alkalin fosfataz, Ca, P seviyeleri belirlendi. Vitamin d 1. Grupta ortalama 5 nmol/L, 2. grupta da 17 nmol/L idi. Her iki hasta grubunda da vitamin d seviyeleri ideal değerlerin altındaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bir değerdi. Güneşte kalma zamanıyla vitamin d seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Araştırmanın sonucunda iki grupta da vitamin d düşüklüğü görülmüş ve sebebinin kış- mart aylarında çok çok az vitamin d sentezi olduğu düşünülmüştür. Kış aylarında her iki grubun da kıyafet tarzının aynı olmasına karşın 1. Grubun d vitamini seviyesinin daha düşük çıkma sebebinin, bir önceki yaz aylarındaki giyim tarzının güneş ışığını engelleyici tesiri olduğunu tahmin etmişlerdir.⁵⁶

Öğüş ve ark. yaptıkları araştırmada d vitaminiyle yaş, cinsiyeti, mevsimsel değişiklikleri karşılaştırıp değerlendirmiştir. Hastaların % 76'sında vitamin d seviyelerinde eksiklik tespit edilmiştir. Kadınlarda d vitamini seviyesi daha düşüktür ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu çalışma vitamin d ihtiyacı olan bireylerde mevsim değişikliklerinin etkisini gündeme getirmiştir. Toplam 4168 hasta çalışmaya dâhil edilmiş ve yaş, cinsiyet, vitamin d seviyelerine ve aylara göre gruplandırılmıştır. Araştırmada % 78 kadın ve %22 oranda erkek birey vardı. Bireylerin vitamin d seviyeleri ortalama $22,80 \pm 13,27$ ng/mL, kadınlarda $22,49 \pm 13,88$ ng/mL, erkeklerde $23,75 \pm 10,57$ ng/mL idi. Bireylerin % 48'inde 20 ng/mL'den düşük D vitamini düzeyleri bulunmaktaydı. Vitamin d eksikliği ve yetersizliğinde mevsimleri araştırmak için vitamin d seviyelerinin ortalamaları kıyaslandığında bütün gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edildi. ($p < 0,001$). Sonuçta hastalar yaş cinsiyet ve aylara göre kıyaslandığında, vitamin d seviyeleri arasında anlamlı fark olduğunu göstermiştir.²¹

Çidem ve ark. araştırmalarında genel kas ve eklem ağrıları bulunan hastaların D vitamini eksikliği prevalansı ile risk etkenlerini incelediler. Araştırmaya yaygın kas-eklem ağrıları olan ortalama yaş 46.7 yıl olan 8457 hasta (7772 kadın, 685 erkek) alındı. D vitamini seviyeleri

ELİZA yöntemiyle tespit edildi. Bireyler vitamin d eksikliği olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Sınır değeri olarak 20 ng/ml belirlendi. Vitamin d eksikliği prevalansı %72 olarak belirlendi. İkili lojistik regresyon analizi d vitamini seviyesi azlığı ile cinsiyet, yaş ve aylar ile ilişkili olduğunu gösterdi. Vitamin d eksikliği riski, kadınlarda 2,1 kat, Mart ayında 1,5 kat, Nisan ayında 1,5 kat daha yüksek tespit edildi. Araştırma sonucunda genel kas-eklem ağrısı olan hastalarda vitamin d yetersizliği ve eksikliğini araştırılmasını ve yazın güneş banyosu yapmanın d vitamini eksikliği ve yetersizliğini engelleyebileceği belirtilmiştir.²⁵

Yapılan bir çalışmada vitamin d eksikliği tespit edilen vaka adedi 6067(%72) idi. Vitamin d eksikliğini kadınlarda ve yaş daha genç olanlarda daha fazla olduğu saptandı. Mart ve Nisan ayında vitamin d eksikliğini tavan yaptığı belirlendi. İkili lojistik regresyon analizi yaş cinsiyet ve ayların d vitamini seviyesindeki eksiklik için önemli birer risk faktörü olduğunu açığa çıkardı. Vitamin d seviyesindeki düşüklük için riskin kadınlarda 2,15 kat fazla olduğu belirlendi. Riskin, Mart ayında 1,5 kat ve Nisan ayında 1,56 kat fazla olduğu belirlendi. D vitamini seviyesi mevsimsel değişim göstermekte ve yazın en yüksek seviyeye ulaşmaktadır.⁵⁷

Ülkelerin coğrafik konumları nedeniyle içinde bulunulan “enlemler”, vitamin d seviyesinin mevsimsel değişiminde en önemli etkidir. 37°Kuzey enlemi ve üzerinde yer alan ülkelerde, Kasım-Şubat ayları boyunca Dünyaya gelen güneş ışınlarının açısı oblik olup, çoğunluğu atmosferin ozon tabakasında absorbe olur. Kış aylarında Dünya yüzeyine daha az UVB ışını ulaştığı için 37° ve üzerindeki enlemlerde yaşayanlarda D vitamini eksikliğine eğilim yüksektir.²⁵

İran’ın enlemi 36°00’ kuzeydir. Bu ülkede D vitamini serum düzeyinde mevsimsel olarak anlamlı değişim olmadığı bildirilmektedir.⁵⁸ Oysaki 56°00’ kuzey enleminde bulunan

Danimarka’da Kış-İlkbahar periyodunda D vitamini eksikliğinin sık olduğu rapor edilmektedir.⁵⁷

Ülkemiz, İnan ve Danimarka arasında 39°57’ Kuzey enleminde bulunmaktadır. Araştırmanın sonuçlarına göre D vitamini eksikliği İlkbahar aylarında daha yaygındır. Erişkin popülâsyonda D vitamin eksikliği kadınlarda ve görece olarak daha genç yaşlarda daha sık görülmektedir.⁵⁹

Başka bir araştırmada bulunan sonuçlar aynı yöndedir. D vitamini eksikliğinin bu popülâsyonda daha sık olmasının önemli bir nedeni günlük yaşamları sırasında kapalı alandaki iş aktivitelerinin daha fazla olması olabilir. Çünkü modern şehir yaşantısı nedeniyle insanlar bahçeli –müstakil evler yerine apartman dairelerinde yaşamak zorunda kalmaktadır. Yine modern iş yaşamı, gün içinde insanların 10-12 saat kapalı alanda kalmasına neden olmaktadır. Bu araştırmanın yapıldığı hastanenin bulunduğu bölgede tekstil sektörü oldukça gelişmiş olup, bu sektörde çalışanların çoğunluğu kadın ve genç yaş grubunda yer almaktadır. Bu insanların gün boyu kapalı alanda kalması, yeterince güneşlenememesine ve buna bağlı olarak artmış D vitamini eksikliği riskine neden olabilir.²⁵

Shen ve ark. yaptığı hayvan deneyinde d vitamini yetmezliğine yaşa bağlı çeşitli hastalıklarla ilişkili görünmektedir. Yetersiz serum 25-OH D seviyelerinin, osteoartrit (OA) ilerlemesine yol açtığı ve bunun altında yatan biyolojik mekanizmaların büyük oranda bilinmediği gösterilmiştir. Sonuçlar, mandibular kondillerde kemik mineral yoğunluğu ve subkondral kemik hacminin azaldığını, eklem yüzeylerinin daraltıldığını, eklem kıkırdak ve kıkırdak matriks protein bolluğunun aşamalı olarak azaldığını ve sonuçta maniküler kondillerin erozyona neden olduğunu gösterdi. Ayrıca DNA hasarı, hücrel yaşlanma ve yaşlanma ile ilişkili enflamatuar sitokinlerin üretimini farelerde önemli ölçüde arttığı bulundu. Bu çalışma, 1,25 (OH) 2B eksikliğinin DNA hasarı, hücrel yaşlanma ve yaşlanma

ile ilişkili enflamatuar sitokinlerin üretimini indükleyerek TME OA fenotipine neden olduğunu göstermektedir. Sonuçlar 1,25 (OH) 2D'nin OA'nın gelişmesini ve ilerlemesini önlemede önemli bir rol oynadığını göstermektedir.⁶⁰

Uçar ve ark. Ankara'da yaptıkları çalışmada hastalarda yüksek oranda (%51.8) oranda vitamin D eksikliği ve %20.7 oranında vitamin D yetersizliği tespit edilmiştir. D vitamini eksikliği ve yetersizliği tespit edilmiş olup, bu durumun kısıtlı güneş ışığına maruz kalma ve diyetel faktörlerle ilişkili olacağı düşünülerek, kişilere diyetel destek ve D vitamini takviyesi yapılmasının uygun olacağı düşünülmüştür. Ayrıca güneşlenmenin önemi ve diyetel içerik hakkında hasta eğitimi de tedaviye katkı sağlayabilir.²⁴

SONUÇ

Artiküler kıkırdak bozulma ve osteoartrit progresyonunun genetik ve moleküler mekanizmalarının çözülmesi, önemli bir araştırma konusu olmuştur. VDR bsmI gen polimorfizmleri ve d vitamini seviyesi (25ohd3) sonuçlarımıza göre tme'de redüksiyonlu disk deplasmanına karşı duyarlılık göstermektedir. Sonuç olarak, çalışılan polimorfizmlerin ve d vitamininin tme'de redüksiyonlu disk deplasmanında bireysel duyarlılığı doğrudan etkilemesine rağmen, VDR polimorfizmlerinin ve d vitamininin tme'de redüksiyonlu disk deplasmanı etiolojisinde yer alması büyük bir kohort çalışmasında daha fazla değerlendirilmelidir. Ayrıca d vitamininin değerini etkileyen mevsim, kıyafet, giyinme tarzı, güneşlenme süresi gibi faktörleri dikkate alarak çok merkezli çalışmalar yapılmalıdır. Bu ilişkilerin daha fazla araştırılması için genler arasındaki etkileşim ve çevresel etkilerin değerlendirilmesi gerekmektedir. D vitamininin biyokimyasal ve vdr ile genetik değerlendirilmesi Tmd/Tk'nın eksen 3 kısmına katkıda bulunabilir.

KAYNAKLAR

1. Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, et al. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: Recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network* and Orofacial Pain Special Interest Group†. *J Oral Facial Pain Headache*. 2014;28(1):6-27. doi:10.11607/jop.1151.
2. Sarıfakıoğlu B, Yalbuздаđ ŐA, Güzelant AY, AfŐar Sİ, Ustaömer K. Orijinal Araştırma / Original Investigation D Vitamini ile İlişkili Kas-İskelet Sistemi Bulguları Vitamin D Related Musculoskeletal System Findings z. 2015;49:113-117. doi:10.4274/tod.48378.
3. Uitterlinden G, Fang Y, Meurs JBJ Van, Pols HAP, Leeuwen JPTM Van. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. 2004;338:143-156. doi:10.1016/j.gene.2004.05.014.
4. Ma W, Trusina A, El-Samad H, Lim WA, Tang C. Defining Network Topologies that Can Achieve Biochemical Adaptation. *Cell*. 2009;138(4):760-773. doi:10.1016/J.CELL.2009.06.013.
5. Audi L, Garcı M, Carrascosa A. Genetic Determinants of Bone Mass. 1999;0(3340):105-123.
6. BLTE M. Mikro-Sensör İle Tme Hastalıklarının Tedavisinde Koruyucu Plak Kullanan Hastaların Kullanım Srelerinin Ve Tedavi BaŐarısının Karşılaştırılması. 2016.
7. SİPAHİ A. Semptomatik Tme İnternal Düzensizliklerinde İnterartikler Uygulanan Morfin Ve Tramadolün Ağrı zerine Etkilerinin KarŐılaŐtırılmalı Olarak İncelenmesi. 2010.
8. ALDEMİR K. Ağrılı Tme Hastalıklı Bireylerde Stabilizasyon Splint Tedavilerinde Masseter Kasındaki Değisikliklerin Ultrasonografik İncelenmesi. 2008.

9. DAMLAR İ. Tme İç Düzensizliklerinde Glukozamin Ve Kondroitin Sülfat Kombinasyonu İle Tramadol'un Eklem Sıvısındaki Il-1B, Il-6, Tnf α Ve Pge2 Seviyelerine Etkisi. 2011.
10. ÇAĞLI H. Temporomandibuler Eklem (Tme) İnternal Düzensizliği Olan Hastalarda Splint Tedavisi Öncesi Ve Sonrası Klinik, Kemik Sintigrafisi Ve Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Değerlendirilmesi. 2009.
11. Fouda AA. Change of site of intra-articular injection of hypertonic. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2018;(2017). doi:10.1016/j.bjoms.2018.07.022.
12. UÇAN MS. Temporomandibuler Eklem (Tme) Ağrı Disfonksiyon Sendromlu, Redüksiyonlu Ve Redüksiyonsuz Disk Deplasmanlı Hastalarda, Düşük Enerjili Lazer Tedavisi Öncesi Ve Sonrası Klinik, Kemik Sintigrafisi Ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (Mrg) Bulgularının Değerlendirildi. 2010.
13. GÖRÜR İD. Temporomandibuler Eklemde (Tme) Disk Deplasmanlarının Düşük Enerji Seviyeli Laser İle Tedavisinin Subjektif Ve Objektif Olarak Değerlendirilmesi. 2009.
14. Dijkgraaf LC, Bont LGMDE, Boering G, Liem RSB. Structure of the Normal Synovial Membrane of the Temporomandibular Joint : A Review of the Literature. 1996:332-338.
15. Peck CC, Goulet J, Lobbezoo F, Schiffman EL. O ral Rehabilitation Expanding the taxonomy of the diagnostic criteria for temporomandibular disorders. 2014;(1):2-23. doi:10.1111/joor.12132.
16. Manfredini D, Chiappe G, Bosco M. Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (RDC / TMD) axis I diagnoses in an Italian patient population. 2006;(14). doi:10.1111/j.1365-2842.2006.01600.x.
17. Aksoy S. Temporomandibular Eklemde Disk Deplasmanları. 27(1):65-73.

18. Lawrence HP. Prevalence of Temporomandibular Disorders in an Adult Brazilian Community Population Using the Research Diagnostic Criteria (Axes I and II) for Temporomandibular Disorders (The Maringá Study). 2015:600-609. doi:10.11607/ijp.4026.
19. POLAT S. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders : Assessment Instruments (Turkish) Temporomandibuler Düzensizlikler için Teşhis Kriterleri : Değerlendirme Araçları. 2016.
20. TÜRKYILMAZ AK. Fibromiyalji Hastalarında Kemik Mineral Yoğunluğu İle Serum D Vitamini Düzeyinin Ağrı Ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi. 2009.
21. Ögüş E, Sürer H, Kılınç AŞ, Fidancı V, Yılmaz G. D Vitamini Düzeylerinin Aylara, Cinsiyete ve Yaşa Göre Değerlendirilmesi Evaluation of Vitamin D Levels by Months, Sex and Age. 2015;15(1):1-5. doi:10.17098/amj.88875.
22. Özkan B, Döneray H, Üniversitesi A, Fakültesi T, Profesörü P, Doçenti P. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. 2011:99-119.
23. Uyanık L. İdiyopatik Adölesan Skolyozunda Vitamin D Reseptör Geni Bsmı Polimorfizmi. 2012.
24. Fatma Uçar1, Mine Yavuz Taşlıpınar1, Ayşe Özden Soydaş1 NÖ. Ankara Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesine Başvuran Hastalarda 25-OH Vitamin D Düzeyleri. 2012:0-3.
25. Kara S. Yaygın kas-iskelet ağrısı olan hastalarda D vitamini eksikliği prevalansı ve risk faktörleri. 2013;4(4):488-491. doi:10.5799/ahinjs.01.2013.04.0330.
26. Vurgun E, Training O, Training O. Kanıta Dayalı Laboratuvar : D Vitamini Yetersizlik Sınırlarının Belirlenmesi Evidence-Based Laboratory : Determining the Insufficiency Level of Vitamin D. 2016;(June 2017). doi:10.4274/haseki.2854.
27. Melis M, Giosia M Di. The role of genetic factors in the etiology of

- temporomandibular disorders : a review. 2014:1-9.
doi:10.1179/2151090314Y.0000000027.
28. Dai J, Jun L, Cheng P, Fang H. Association between polymorphisms in vitamin D receptor gene and adolescent idiopathic scoliosis : a meta - analysis. *Eur Spine J*. 2018;(123456789). doi:10.1007/s00586-018-5614-0.
 29. Mahyar A, Ayazi P, Afshar AS, Farivar TN, Sahmani M, Oveisi S. Vitamin D receptor gene (FokI , TaqI , BsmI , and ApaI) polymorphisms in children with urinary tract infection. *Pediatr Res*. 2018;(January). doi:10.1038/s41390-018-0092-y.
 30. Mashhadiabbas F, Neamatzadeh H, Nasiri R, Foroughi E, Farahnak S, Piroozmand P. Association of vitamin D receptor BsmI , TaqI , FokI , and ApaI polymorphisms with susceptibility of chronic periodontitis : A systematic review and meta - analysis based on 38 case – control studies. 2018:155-165.
 31. Misirlioğlu M, Görgün PS. Agresif Periodontitis ' li Türk Hastalarda Vitamin D Reseptör Geni Apa I ve Taq I Polimorfizmlerinin Görülme Sıklığı The Frequency of Apa I and Taq I Polymorphisms of the Vitamin D Receptor Gene in Turkish Patients with Localized Aggressive Periodontitis. 2007:79-84.
 32. Zhang J, Wang M, Ding Y, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism, serum 25-hydroxyvitamin D levels, and risk of vitiligo. 25.
 33. DAYANGAÇ D. Sağlıklı Türk Popülasyonunda Vitamin D Reseptör (Vdr) Gen Polimorfizm Analizi. 2002.
 34. Liu SM, Russell J. Characterization of a Response Element in the 5 ' -Flanking Region of the Avian (Chicken) PTH Gene that Mediates Negative Regulation of Gene Transcription dihydroxyvitamin D , and Binds the Vitamin D , Receptor. 2015;(October):206-215.
 35. Peptide PH, Kremer R, Sebag M, et al. Cell Biology and Metabolism : Identification

- and Characterization of Repressor Sequences in the Rat D₃-responsive Repressor Sequences in the Rat Parathyroid Hormone-related Peptide Gene *. 1996.
doi:10.1074/jbc.271.27.16310.
36. Lemon BD, Freedman LP. Selective Effects of Ligands on Vitamin D₃ Receptor- and Retinoid X Receptor-Mediated Gene Activation In Vivo. 1996;16(3):1006-1016.
 37. Alroy I, Towers TL, Freedman LP. Transcriptional Repression of the Interleukin-2 Gene by Vitamin D₃ : Direct Inhibition of NFATp / AP-1 Complex Formation by a Nuclear Hormone Receptor. 1995;15(10):5789-5799.
 38. Racz A, Lin GC, Barsony J. Dimerization with Retinoid X Receptors Promotes Nuclear Localization and Subnuclear Targeting of Vitamin D Receptors *. 2000;275(52):41114-41123. doi:10.1074/jbc.M003791200.
 39. Kawata H, Kamiakito T, Takayashiki N. Vitamin D₃ Suppresses the Androgen-Stimulated Growth of Mouse Mammary Carcinoma SC-3 Cells by Transcriptional Repression of Fibroblast Growth Factor 8. 2006;799(January):793-799.
doi:10.1002/jcp.
 40. Valdivielso JM, Fernandez E, Blood R. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. 2006;371:1-12. doi:10.1016/j.cca.2006.02.016.
 41. Hughes MR, Malloy PJ, Kieback DG, et al. Associated with Hypocalcemic Rickets. 1987;242(1986):8-11.
 42. ÇAĞNIS BS. Ürolitiazisi olan hastalarda vitamin d reseptör gen polimorfizmleri.
 43. Dilara A, Duygu Y, Ayşegül Y, Tüzüner M, Erkan Ö, Gülden Y. Vitamin D receptor gene polymorphisms (Apa1 and Taq1) in temporomandibular joint internal derangement / osteoarthritis in a group of Turkish patients. *Mol Biol Rep*. 2018;0(0):0.
doi:10.1007/s11033-018-4330-5.
 44. SI M, Frid P, Mustafa M, Ros A. DC / TMD Examiner Protocol : Longitudinal

- Evaluation on Interexaminer Reliability. 2018;2018.
45. MORRISON NA. Prediction Of Bone Density From Vitamin D Receptor Alleles. 2010.
 46. Meta-analysis OAP, Langdahl BL, Lips P, et al. Annals of Internal Medicine Article The Association between Common Vitamin D Receptor Gene Variations. 2017.
 47. Tanriover MD, Tatar GB, Uluturk TD. Evaluation of the effects of vitamin D receptor and estrogen receptor 1 gene polymorphisms on bone mineral density in postmenopausal women. 2010:1285-1293. doi:10.1007/s10067-010-1548-6.
 48. Muraki S, Dennison E, Jameson K, et al. Association of vitamin D status with knee pain and radiographic knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil.* 2011;19(11):1301-1306. doi:10.1016/j.joca.2011.07.017.
 49. Huang J, Ushiyama T, Inoue K, Kawasaki T, Hukuda S. Vitamin D receptor gene polymorphisms and osteoarthritis of the hand , hip , and knee : a case – control study in Japan. 2000:79-84.
 50. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Vitamin D receptor TaqI , BsmI and ApaI polymorphisms and osteoarthritis susceptibility : A meta-analysis. *Jt Bone Spine.* 2009;76(2):156-161. doi:10.1016/j.jbspin.2008.06.011.
 51. Zhu Z, Jin X, Zhang W, et al. Meta-analysis Associations between vitamin D receptor gene polymorphisms and osteoarthritis : an updated. 2014;(February):998-1008. doi:10.1093/rheumatology/ket418.
 52. Solovieva S, Hirvonen A, Siivola P, et al. Research article Vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility of hand osteoarthritis in Finnish women. 2006;8(1):1-9. doi:10.1186/ar1874.
 53. Garfinkel RJ, Dilisio MF, Agrawal DK, Itm MS. Vitamin D and Its Effects on Articular Cartilage and Osteoarthritis. 2017:1-8. doi:10.1177/2325967117711376.

54. Wang Q. Lack of association between vitamin D receptor BsmI , ApaI polymorphisms and osteoporosis risk : A pooled analysis on Chinese individuals. 2018.
doi:10.1111/1756-185X.13282.
55. Jagur O, Kull M, Leibur E, Kallikorm R. Relationship between radiographic changes in the temporomandibular joint and bone mineral density : A population based study. 2017;(January 2011).
56. Kumbasar F, Yaman V. Kış Mevsiminde D Vitamini Düzeyi Üzerine Giyim Tarzının Etkisi. 25:6-9.
57. Brot C, Vestergaard P, Kolthoff N, Gram J, Hermann AP, Sørensen OH. Vitamin D status and its adequacy in healthy Danish perimenopausal women : relationships to dietary intake , sun exposure and serum parathyroid hormone. 2001.
doi:10.1079/BJN2001345.
58. HEİDARİ B. Seasonal variations in serum vitamin D according to age and sex. (Md):13-16.
59. Hovsepian S, Amini M, Aminorroaya A, Amini P, Iraj B. Prevalence of Vitamin D Deficiency among Adult Population of Isfahan City , Iran. 2011;29(2):149-155.
60. Shen M, Luo Y, Niu Y, et al. 1 , 25 (OH) 2 D de fi ciency induces temporomandibular joint osteoarthritis via secretion of senescence-associated in fl ammatory cytokines. 2013;55:400-409. doi:10.1016/j.bone.2013.04.015.

ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Tokat'da doğdum. İlköğretim ve lise eğitimimi Tokat'da tamamladım. 2010 yılında Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nden mezun oldum. Yaklaşık 2 yıl özel muayenecilik yaptıktan sonra 1 yıl yedek subay olarak askerlik görevimi yerine getirdim. 2 yıl kamu da diş hekimi olarak çalıştıktan sonra 2016 yılında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Cerrahisi Anabilimdalında uzmanlık öğrencisi olarak göreve başladım. Uluslararası kongrelerde sözlü sunum ve çok sayıda bildirimim bulunmaktadır. Evli ve 1 çocuk babasıyım.