TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SINIF II ve YÜKSEK VERTİKAL YÜZ BOYUTUNA SAHİP TEMPOROMANDİBULAR EKLEM HASTALIĞI OLAN BİREYLERDE MMP1 RS1799750 POLİMORFİZMİ ve TGF-ß RS1800470 POLİMORFİZMİNİN İNCELENMESİ

BEGÜM TURAN

UZMANLIK TEZİ

ORTODONTİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN:
DR. ÖĞR. ÜYESİ ELVAN ÖNEM ÖZBİLEN

EŞ DANIŞMAN
DR. ÖĞR. ÜYESİ BESTE TACAL ASLAN

İSTANBUL - 2023

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SINIF II ve YÜKSEK VERTİKAL YÜZ BOYUTUNA SAHİP TEMPOROMANDİBULAR EKLEM HASTALIĞI OLAN BİREYLERDE MMP1 RS1799750 POLİMORFİZMİ ve TGF-ß RS1800470 POLİMORFİZMİNİN İNCELENMESİ

BEGÜM TURAN

UZMANLIK TEZİ

ORTODONTİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN:
DR. ÖĞR. ÜYESİ ELVAN ÖNEM ÖZBİLEN

EŞ DANIŞMAN
DR. ÖĞR. ÜYESİ BESTE TACAL ASLAN

İSTANBUL - 2023

I.TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca benden desteğini hiç esirgememiş, tüm tecrübelerini ve bilgisini içtenlikle aktarmış, karşılaştığım tüm zorluklarda yanımda olan, çalışma azmine, bilgisine hayran olduğum, sadece hekimliği ile değil aynı zamanda kişiliği ile de bana örnek teşkil eden öğrencisi olmaktan gurur duyduğum ve hep duyacağım değerli hocam, danışmanım ve ablam gibi olan Dr. Öğr. Üyesi Elvan ÖNEM ÖZBİLEN'e üzerimdeki emekleri için teşekkür ederim.

Fakültedeki eğitim hayatımız boyunca bilgi ve tecrübelerini paylaşarak eğitimimize ve öğretimimize katkıda bulunan, bizlere her konuda destek olan kıymetli hocalarım Prof. Dr. Sibel BİREN, Prof. Dr. Ahu ACAR, Prof. Dr. Fulya ÖZDEMİR ve anabilim dalı başkanımız sayın Doç. Dr. Murat TOZLU'ya bizlere göstermiş oldukları sabır ve verdikleri emekler için çok teşekkür ediyorum.

Klinikte çok yoğun zamanlarımızda dahi bizden sıkılmadan, bunalmadan, her sorumuzu sabırla dinleyip bize kilinik bilgilerini ve deneyimlerini aktaran, işimizin en iyisini yapmamız için bize her daim yol gösteren, Doç. Dr. Hanife Nuray YILMAZ, Doç Dr. Yasemin Bahar ACAR, Dr. Öğr. Üyesi Ece BAŞAL ve Dr. Öğr. Üyesi Gülden KARABİBER'e üzerimdeki emekleri için çok teşekkür ederim.

Tez araştırmam süresi boyunca genetiğe dair hiçbir sorumu cevapsız bırakmayan, ve süreç boyunca yardımını esirgemeyen eş danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Beste TACAL ASLAN'a çok teşekkür ederim.

Fakültedeki asistanlık sürecine beraber başladığımız ve beraber bitirdiğimiz; sevincimizi, üzüntümüzü, kızgınlığımızı beraber yaşadığımız; iş arkadaşı olmaktan öte olan 10'lu grubumuz Solmaz KARAKULLUKÇU, Selin Kayhan, Bengül ÇİNTAY MUTLU, Gamze YILDIRIM, Burak GÜLEÇ, Emre TÜZÜNTÜRK, Sergen EKENEL, Elif Aslıhan YAYLACI ve Büşra ORUÇ' a çok teşekkür ederim.

Klinikte bana her türlü desteği ve sevgisini gösteren, beni yalnız bırakmayan, çalıştığım ortamı bana evim gibi hissettiren tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Zaman zaman zorlayıcı ve bunaltıcı süreçleri her zaman kolaylaştıran, her türlü nazımızı çeken çalışma arkadaşından öte, abi ve ablam olan Özcan SARICA ve Özgül YATAR'a emekleri için teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemi sağlayan şüphesiz en büyük emeği ve desteği gösteren canım ailem; Nilgün TURAN, Hasan TURAN ve en büyük destekçim biricik kardeşim Bora TURAN'a benim ailem oldukları için teşekkür ederim.

Asistanlık ve tez sürecini atlatırken başını ağrıttığım, beraber gülüp beraber ağladığım tüm arkadaşlarıma en çok da kendime, sabır edip mutlu sona ulaştığımız için teşekkür ederim.

Uzmanlık tezimi hayatıma dokunan değerli insanlarıma armağan ediyorum.

BEYAN

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

BEGÜM TURAN

İmza

II. İÇİNDEKİLER

1. ÖZET **1**
2. SUMMARY **2**
3. GİRİŞ VE AMAÇ **3**
4. GENEL BİLGİLER **5**
4.1. Temporomandibular Eklem Anatomisi 5
4.1.2. Mandibular kondil 5
4.1.3. Eklem kapsülü 6
4.1.4. Eklem diski 6
4.1.5. Sinoviyal membran ve sinoviyal sıvı 8
4.1.6. Temporomandibular eklemin ligamentleri 9
4.1.7. Temporomandibular eklem kasları 12
4.2. Temporomandibular Eklem Rahatsızlıkları 15
4.2.1. Temporomandibular rahatsızlıkların epidemiyolojisi 15
4.2.2. Temporomandibular rahatsızlıkların sınıflandırılması 16
4.2.3. Temporomandibular rahatsızlıklar için araştırma teşhis kriterleri (TMR/ATK) 18
4.3. Temporomandibular Eklemin İnternal Düzensizlikleri 20
4.3.1. Kondil disk kompleksinde düzensizlik 21
4.4. Temporomandibular Rahatsızlık ile Kraniofasiyal Morfoloji Arasındaki İlişki 24
4.5. Temporomandibular Bozuklukların Etiyolojisi 27
4.5.1. Temporomandibular bozuklukların etiyolojisinde genetik faktörlerin rolü 27
4.6. Genetik 28
4.6.1. Genetik terminoloji 28
4.6.2. Genetik analiz metodları 30
4.7. Temporomandibular Rahatsızlıklar ile İlişkili Genler 31
4.7.1. MMP-1 reseptör geni 31
4.7.2. *TGF Beta 1* reseptör geni 34
5. GEREÇ VE YÖNTEM **36**
5.1. Etik Kurul İzninin Alınması 36
5.2. Çalışmaya Katılacak Bireylerin Seçimi 36
..... 38

5.3. Sefalometrik Analiz 39
5.4. Eklem Muayenesi Prosedürü 42
5.4.1. Anamnez formunun kullanımı 42
5.4.2. Muayene formu kullanımı 45
5.4.3 Oklüzal Muayene Formu Kullanımı 49
5.4.4 Hastaların klinik teşhisi 53
5.5. DNA Toplama Prosedürü 55
5.5.1. Bukkal sürüntü örneği toplama protokolu 55
5.6. DNA İzolasyonu ve Genotipleme 56
5.7. İstatistiksel İncelemeler 57
6. BULGULAR 58
7. TARTIŞMA 76
7.1. Amacın Tartışılması 76
7.2. Yöntemin tartışılması 80
7.3. Bulguların Tartışılması 82
7.3.1. *TGF-β1* Gen Polimorfizmi 84
7.3.2. *MMP1* Gen Polimorfizmi 86
8. SONUÇ 91
9. KAYNAKÇA 92
10. ÖZGEÇMİŞ 110
11. EKLER 112

III. KISALTMALAR

°: Derece

µl: mikrolitre

DNA: Deoksiribonükleikasit

DD: Disk deplasmanı

ECM: Ekstraselüler matris

KIBT: Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi

mm: milimetre

MMP1: Matriks metalloproteinaz 1

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

OA: Osteoartrit

PG: Prostoglandin

PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

TGF β1: Dönüştürücü Büyüme Faktörü

TME: Temporomandibular Eklem

TMR: Temporomandibular Rahatsızlıklar

IV. RESİMLER VE TABLOLAR LİSTESİ

Şekil 1: Çalışma protokolü

Şekil 2: Lateral sefalometrik film analizinde kullanılan noktalar

Resim 1: Ağız dışı palpasyon bölgeleri: a. Temporalis (arka), b. Temporalis (orta), c. Temporalis (ön)

Resim 2: Ağız dışı palpasyon bölgeleri: a. Masseter (başlangıç), b. Masseter (gövde), c. Masseter (yapışma yeri)

Resim 3: Temporal eklemin palpasyonu: a. Lateral kutup ve b. Posterior bağlantı

Resim 4: a. Ağrısız yardımsız ağız açma, b. Maksimum yardımsız ağız açma, c. Maksimum yardımlı ağız açma

Resim 5: Overbite miktarının ölçümü

Resim 6: Overjet miktarının ölçümü

Resim 7: Maksimum sağ ve sol lateral hareket miktarının ölçümü

Resim 8: Maksimum interkaspasyon ve maksimum protruziv hareket

Resim 9: Sürüntü çubuğu

Resim 10: Bukkal sürüntü örneğinin toplanması (sağ ve sol)

Tablo 1: Hasta dağılımı

Tablo 2: *TGF-β1* rs1800470 polimorfizminin genotipik ve allelik dağılımı

Tablo 3: *MMP1* rs1799750 polimorfizminin genotipik ve allelik dağılımı

Tablo 4: Gruplar arasında *TGF-β1* ve *MMP1* polimorfizminin değerlendirilmesi

Tablo 5: Sefalometrik değerler açısından çalışma grupları arası değerlendirmeler

Tablo 6: Sefalometrik değerler açısından çalışma grupların ikili karşılaştırması

Tablo 7: Sefalometrik değerler açısından *TGF-β1* rs1800470 polimorfizminin farklı genotip grupları arası değerlendirmeleri

Tablo 8: Sefalometrik değerler açısından *TGF-β1* rs1800470 polimorfizminin farklı genotip gruplarının ikili karşılaştırması

Tablo 9: Sefalometrik değerler açısından *MMP1* rs1799750 polimorfizminin farklı genotip grupları arası değerlendirmeleri

Tablo 10: Sefalometrik değerler açısından *MMP1* rs1799750 polimorfizminin farklı genotip gruplarının ikili karşılaştırması

Tablo 11: *MMP* gen polimorfizmine ait yapılan çalışmalar

Tablo 12: *TGF-β1* gen polimorfizmine ait yapılan çalışmalar

1. ÖZET

Tezin başlığı : Sınıf II ve yüksek vertikal yüz boyutuna sahip temporomandibuler eklem hastalığı olan bireylerde MMP1 rs1799750 polimorfizmi ve *TGF-β* rs1800470 polimorfizminin incelenmesi
Öğrencinin Adı, Soyadı : Begüm Turan
Danışmanın Adı, Soyadı : Elvan Önem Özbilen

Amaç: Çalışmanın amacı *MMP1* geninin rs1799750 1G/2G polimorfizmi ve temporomandibular disk deplasmanı arasındaki ve *TGF-β1* geninin rs1800470 T/C polimorfizmi ile iskeletsel gelişim arasındaki ilişkilerin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimize başvuran bireylerin sefalometrik değerlendirmeleri sonrasında, "Temporomandibular Rahatsızlıklar için Araştırma Teşhis Kriterleri"ne (TMR/ATK) göre temporomandibular rahatsızlıkların belirti ve bulgularının değerlendirilmesi sonucunda 22'şer bireyden oluşan üç grup oluşturulmuştur. Sınıf II, hiperdiverjan bireylerden TMR (+) bulgulara sahip olduğu saptanan bireyler Grup 1'e, TMR (-) bulgulara sahip bireyler ise Grup 2'ye; Sınıf I, normodiverjan, TMR (-) bulgular gösteren bireyler ile Grup 3'e dahil edilmiştir. Tüm bireylerden mukoza sürüntü örneği toplanıp, genotip incelemesi yapılmıştır.

Bulgular: Grup 2'de 2G allel görülme oranı (%72,7), diğer gruplardan anlamlı düzeyde yüksektir. MMP1 geni 1G/1G genotipinin ANB açısı ve Wit's ortalaması, 1G/2G ve 2G/2G'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. *TGF*-β1 TT genotipinin SNB ortalaması, TC'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. TT'nin Co-Gn ortalaması, CC'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Sonuç: MMP1 geninin 1607 1G/2G polimorfizminin 2G alleli ile bireylerin disk deplasmanı geliştirme riski arasında bir ilişki bulunmaktadır. *TGF-β1* geninin 29 T/C polimorfizminin C alleli varlığında mandibular gelişimi negatif yönde etkilediği saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Temporomandibular eklem, Temporomandibular eklem rahatsızlıkları, MMP1, *TGF- β1*

2. SUMMARY

Title of Thesis: Investigation of *MMP1* rs1799750 polymorphism and *TGF-β* rs1800470 polymorphism in individuals with Class II hyperdivergent deformities with temporomandibular joint disease

Student Name, Surname: Begüm Turan

Supervisor Name, Surname: Elvan Önem Özbilen

Objective: This study aimed to evaluate the relationships between the rs1799750 1G/2G polymorphism of the *MMP1* gene and temporomandibular disc displacement, and between rs1800470 T/C polymorphism of *TGF-β1* gene and skeletal development.

Materials and Methods: Sixty-six individuals who applied to our clinic were examined radiographically prior to evaluation of the signs/symptoms of temporomandibular disorders according to the "Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders" (RDC/TMD). Class II, hyperdivergent individuals with TMD (+) were assigned to Group 1, and individuals with TMD (-) were included in Group 2; while Class I, normodivergent individuals with TMD (-) were included in Group 3. Oral mucosa swab samples were collected and genotype analysis was performed.

Results:. The incidence of 2G alleles in group 2 (72.7%) was significantly higher than the other groups ($p<0,05$). ANB angle and Wit's mean of 1G/1G genotype of *MMP1* gene were found to be statistically significantly lower than 1G/2G and 2G/2G. Go-Gn mean of *MMP1* gene 1G/1G genotype was found to be statistically significantly higher than 1G/2G. The mean SNB of *TGF-β1* TT genotype was found to be statistically significantly higher than TC. The mean Co-Gn of TT was found to be statistically significantly higher than CC.

Conclusion: A relationship was found between the 2G allele of rs1799750 1G/2G polymorphisms of the *MMP1* gene and the risk of individuals developing disc displacement. It was found that rs1800470 29 T/C polymorphisms of *TGF-β1* gene negatively affected mandibular development in the presence of C allele.

Keywords: Temporomandibular joint, Temporomandibular joint disorders, *MMP1*, *TGF-β1*

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Vücuttaki en karmaşık eklemlerden biri olan temporomandibular eklem (TME), çiğneme sisteminin en önemli komponentlerinden biridir ve mandibulanın temporal kemik ile oluşturduğu bir eklemdir. Vücutta çok önemli bir fonksiyonu olmasına rağmen hastalar ve hekimler tarafından ihmal edilmiş bir yapıdır.

Temporomandibular eklem rahatsızlıkları (TMR); TME ve ilgili çiğneme kaslarını ilgilendiren ve bu bölge kaslarında ağrı, hareket sırasında ses ve ağız açmada kısıtlılık gibi septomları olan genel bir terimdir. Bu tarz disfonksiyonlara erişkinlerde daha çok rastlanılmasına rağmen genç yetişkin ve çocuklarda giderek artan sayıda görülmeye başlanmıştır. Hasta çoğunlukla eklem ve çevresinde ağrı, eklem sesi ve kaslarda hassasiyet gibi şikâyetlerle kliniklere başvurmaktadır. Yapılan pek çok araştırma, çeşitli sebeblerle meydana gelen eklem içi düzensizliklerinin TME fonksiyonlarının patogenezinde etkili olduğunu göstermektedir. Fakat etiyolojisi kesin olarak belirlenememiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda genetik faktörlerin eklem rahatsızlığı geliştirme konusunda belirleyici bir faktör olduğunu gösteren çalışmalar hız kazanmıştır.

Temporomandibular eklem rahatsızlığı olan hastalar ortodontik açıdan incelendiğinde, Sınıf II maloklüzyon ve yüksek vertikal boyuta sahip olan hastaların oranının daha fazla olduğu görülmüştür. İskeletsel Sınıf II ve/veya hiperdiverjan deformiteleri olan deneklerde, cinsiyetten bağımsız olarak TME disk deplasmanı olasılığının yüksek olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (Jung ve ark., 2013;Paknahad ve ark., 2016).

Çalışmamızda genetik faktörlerin temporomandibular eklem rahatsızlığı gelişimine ve mandibular gelişime dair etkileri araştırılmak istenmiştir. Temporomandibular eklem rahatsızlıkları çok yaygın olmakla beraber bu konunun etyolojisi henüz aydınlatılamamıştır. TMR ve genetik üzerine olan çalışmalar çok yenidir ve bu hastalığın gelişimiiçin daha fazla gen çalışması yapılması gerekmektedir. Bu sebeple çalışmamızda iki farklı gen polimorfizmi ve TMR arasındaki ilişki araştırılmak istenmiştir. Aynı zamanda literatürde kraniyofasiyal gelişim ve genetik çalışmaları

henüz çok eksiktir, bu konuda pek çalışma bulunmamaktadır. *TGF-β1'*in büyüme ve gelişmeyi yönlendiren bir gen olduğu çalışmalarla desteklenmektedir. Çalışmamızda ise bu genin kraniyofasiyal gelişme ve büyüme üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Temporomandibular Eklem Anatomisi

Temporomandibular eklem vücuttaki en karmaşık eklemlerden biri olup, çiğneme sisteminde çok önemli bir role sahiptir. Temporal kemik ve mandibular kemik bir araya gelerek temporomandibular eklemi oluştururlar. Menteşe hareketi yapmasıyla ginglimoid, ve bununla beraber yaptığı kayma hareketi sebebiyle de artroidal olarak sınıflandırılır. Menteşe ve kayma hareketini beraber yaptığı için de ginglimoartroidal eklem olarak kabul edilmektedir (Gross ve ark., 2009).

Temporomandibular eklem, temporal kemiğin mandibular fossası, mandibular kondil arasında yer almaktadır. Yoğun fibröz bağ dokuya sahip olan bir eklem diski bu iki kemik yapının birbiriyle olan direk temasını engellemektedir. Temporomandibular eklem diski komplike hareketlerin gerçekleşmesini sağlayan üçüncü bir kemik olarak işlev görür ve bu sebeple bileşik eklem olarak kabul edilir. Bilateral bir eklemdir ve kontralateralinden bağımsız hareket edememektedir. Bu özellik, TME'yi diğer eklemlerden ayıran en önemli özelliğidir. Bu nedenle, kraniomandibular eklem olarak da adlandırılmaktadır (Okeson, 2003).

Temporomandibular kemiğin temporal kemikteki kısımları mandibular fossa ve artiküler eminensten oluşmaktadır. Mandibular fossa, glenoid foss veya artiküler fossa olarak da adlandırılmaktadır. Bu yapı; arkada dış kulak yolu ve petrotimpanik fissürden önde artiküler eminensin posterioruna kadar uzanmaktadır. Yüzey yapısı oldukça incedir. Artiküler eminens, TME'nin önemli bir fonksiyonel komponentidir (Fletcher ve ark., 2011). Artiküler eminens, daha çok olarak kollajenlerden ve kısmen de elastic liflerden oluşan yoğun, fibröz yapının koruması altındaki kalın kompakt bir kemikten oluşur. Artikuler eminens, glenoid fossanın aksine işlev gördüğü sırada yüke maruz kalmaktadır (Fonseca, 2000;Bumann ve Lotzmann, 2009).

4.1.2. Mandibular kondil

Mandibula, mandibular kondil ile TME'nin yapısına katılmaktadır. Boyutları ve şekli kişiler arasında değişiklik göstermektedir (Solberg ve ark., 1985;Scapino, 1997).

Kondilin total mediolateral uzunluğu 15 ila 20 mm arasında olup, anteroposterior genişliği ise 8 ila 10 mm kadardır (Okeson, 2003). Sagital düzlemde yer alan konkavite, frontal düzlemdeki konkavitesine göre daha belirgindir. Artiküler fossanın iç bükey alanına oturarak bu yapı ile eklem oluşturmaktadır. Mandibular kondil yoğun kompakt bir kemiktir ve eklem yüzeyi yoğun bir fibröz bağ dokusuyla kaplıdır. Eklem yüzeyindeki kıkırdak, sıkıştırıcı kuvvetleri eşit olarak subkondral kemiğe iletirken eklem yapılarının sürtünmesiz şekilde hareket etmesine izin vermektedir (Radin ve ark., 1971).

Eklem yüzeyinde oluşan yıkıcı değişiklikler, eklemin maruz kaldığı fizyolojik olmayan kuvvetlerin süresine, büyüklüğüne, frekansına bağlı olarak değişmektedir. (Karaharju-Suvanto ve ark., 1996).

4.1.3. Eklem kapsülü

Temporomandibular ekleme katılan disk ve kemikler, dışarıdan eklem kapsülü tarafından sarılmaktadır. Eklem kapsülü, yüksek oranda damarlanma ve sinir ağına sahip yoğun bir bağ dokusundan meydana gelen, ince fibroelastik bir yapıdır. Bir huni şeklinde olan eklem kapsülünün geniş kısmı yukarıya doğru bakmaktadır. Medialde mandibular fossanın lateral duvarına, lateralde ise zigomatik tüberkül, glenoid fossanın lateral duvarı ve postglenoid tüberküle tutunmaktadır. Kapsülün üst kısmı önde artiküler tüberkülü, arkada ise petrotimpanik fissürü dışarıda bırakacak şekilde, mandibular fossayı çevrelemektedir. Kapsülün alt kısmı kondil boynunun periostuna, anterior kısmı diske ve superior lateral pterigoid kasa yapışmaktadır (Rames, 1975). Eklem diski, kapsüle anterior ve posteriorda damar ve sinirden zengin gevşek yapıdaki elastik fibriller aracılığı ile bağlanmaktadır. Bu yapı alt çene hareketleri sırasında kondil ile kapsülün birlikte hareket etmesini sağlar (Fonseca, 2000).

4.1.4. Eklem diski

Mandibular kondil ve temporal kemik arasındaki boşlukta temporomandibular eklem diski yer almaktadır. Eklem diski, sinir lifi ve kan damarlarından yoksun, fibröz, yoğun bir bağ dokusundan oluşur (Ichikawa ve ark., 1989;Wink ve ark., 1992).

Sagital düzlemde incelendiğinde, kalınlığına göre anterior bölge (anterior zone), orta bölge (intermediate zone) ve posterior bölge (posterior zone) olmak üzere 3 bölgeye ayrılır. Orta bölge merkezde yer alır ve eklem diskinin en ince kısmıdır. Anterior ve posteriorda ise disk önemli ölçüde kalınlaşır ve genellikle posterior bölge, anteriordan daha kalındır. Kondilin eklem yüzeyi normal şartlar altında diskin orta bölgesi üzerinde bulunur. Diskin şekli, glenoid fossa ile mandibular kondilinin morfolojisine uyumlu olarak belirlenir. Eklem yüzeylerinin fonksiyonel hareketlerine uyum sağlayacak derecede esnek bir yapıya sahip olan disk, eklemde normal olmayan kuvvetler veya yapısal değişiklikler oluşmadıkça da morfolojisini korumaktadır. Yükü eşit oranda dağıtmak ve sürtünmeyi azaltmak diskin primer görevidir (Scapino, 1997). Diskin ekstraselüler matriksi Tip I ve II kolajenden oluşmaktadır. Eğer disk aşırı yüke maruz kalırsa bu alanlarda kolajen demetleri kalınlaşır (Mills ve ark., 1994). Orta bölgesinde yoğun olarak bulunan ve sagittal doğrultuda seyreden kolajen lif demetleri, anterior ve posterior bölgelerdeki transvers lifler ile iç içe geçerler (Takisawa ve ark., 1982). Elastik lifler eklem diskinin tüm kısımlarına dağılmış olmalarına rağmen anterior bölgede ve eklemin medial kısmında daha fazla miktarda bulunmaktadır (Luder ve Bobst, 1991;Nagy ve Daniel, 1991). Elastik liflerin asıl görevi, basınç yok olduğunda diskin asıl şekline geri dönmesini sağlamaktır (Christensen ve Nassimbene, 1975).

Temporomandibular eklem diski, eklem boşluğunu iki kısma ayırır. Bunlar alt ve üst eklem boşluğudur. Üst eklem boşluğu diskin üst yüzeyi ve artiküler fossa arasında yer alırken, alt eklem boşluğu kondil ile eklem diskinin alt yüzeyi arasında yer almaktadır (Okeson, 1998). Fizyolojik olarak normal TME'de diskin posterior bölgesi, mandibular kondilin superior parçasının üstünde yer alır. Kondil sentrik pozisyondayken diskin orta bölgesi, kondilin anterosuperior konveksitesi ile artiküler protüberens arasında konumlanır (VanBlarcom, 1994). Anterior bölge kondilin önünde uzanır (Wright ve Moffett, 1974;Scapino, 1983). Disk, anterior ve posterior bölgelerdeki tranvers kolajen fibriller aracılığı ile kondilin medial ve lateral kutuplarına yapışır. Kondil ile disk arasındaki bu anatomik uyum, aktif mandibular hareketlere olanak sağlamaktadır. Sıkıştırma kuvvetleri altındaki disk viskoelastik özellikler göstermektedir ve diskin kuvvetler karşısında gösterdiği direnç kolajen fibriller sayesinde güçlenmektedir (Shengyi ve Xu, 1991).

Diskin posteriorunda, zengin damarlanma ve sinir ağına sahip retrodiskal bölge ya da bilaminar zone olarak adlandırılan gevşek bağ dokusu bölgesi bulunmaktadır. Bu dokular da kendi içerisinde iki gruba ayrılmaktadır. Çok sayıda elastik lif içeren gevşek bağ dokusu tabakası olan kısım superior retrodiskal lamina ve esas olarak yoğun kolajen liflerden oluşan kısım ise inferior retrodiskal lamina olarak adlandırılır. Bu iki tabakanın lifleri eklem diskinin posterior kısmına doğru devam eder; burada orta bölgenin sagital lifleri ve posterior bölgenin transvers lifleri ile birleşir (Scapino, 1983).

İnferior retrodiskal lamina, diskin posterior kenarının alt sınırını kondilin eklem yüzeyinin posterior kenarına bağlar, Asıl görevi eklem diskinin mandibular kondil üzerinde stabilizasyonunu sağlamaktadır. Anterior disk deplasmanı, inferior retrodiskal lamina aşırı gerildiğinde ortaya çıkar. Superior retrodiskal lamina ise, çene kapatma hareketinin ilk aşamalarında, diskin geriye doğru olan hareketinden sorumludur. Anteriora deplase olmuş diskin oluşumunda inferior retrodiskal laminaya göre daha az etkilidir (Eriksson ve ark., 1992). Retrodiskal dokuların posterior kısmında, mandibular kondil hareket ettikçe kanlanan büyük bir venöz pleksusa yer almaktadır (Westesson ve ark., 1989;Sahler ve ark., 1990).

4.1.5. Sinoviyal membran ve sinoviyal sıvı

Sinoviyal membran, temporomandibular eklemin iç kısmı ve disk ligamentlerinin artikülasyona gelmeyen yüzeylerini örter. Histolojik olarak, sinoviyal membran 2 tabakadan oluşur, bunlar; intima ve subintima tabakalarıdır. Sinoviyal döşemeyi oluşturan özelleşmiş endotelyal hücreler kavitelerin iç yüzeylerini çevrelemektedir. Bu döşeme, retrodiskal dokuların anterior kenarında yerleşmiş olan özelleşmiş sinoviyal saçak boyunca tüm eklem kavitelerini doldurarak sinoviyal sıvı üretmektedir.

Sinoviyal sıvının görevleri genel olarak aşağıda belirtildiği gibidir:

1. Artiküler yüzeyde damar bulunmamakta ve metobolik ihtiyaçlarını karşılamak için sinoviyal membrana ihtiyaç duymaktadır. Artiküler dokular, sinoviyal sıvı ve kapsülün damarları arasında hızlı ve serbest değişimler olmakta ve böylece beslenme görevini gerçekleştirmektedir.

2. Eklem boşluğunda biriken artık maddeleri bu bölgeden uzaklaştırıp temizleyici olarak görev yapmaktadır.
3. Fonksiyonel hareketler gerçekleşirken artiküler yüzeylerin sürtünmesini azaltmak amacıyla kayganlaştırıcı görevini üstlenir. Eklem diski, mandibular kondil ve artiküler fossa yüzeyleri oldukça düzgün olup sürtünme minimumdur, sinoviyal sıvı da buna destek olmaktadır. (Okeson, 2003)

4.1.6. Temporomandibular eklemin ligamentleri

Ligamentler, eklem yapısını korumada önemli rollere sahiptirler. Belli uzunluklara sahip kollajen lif demetlerinden oluşmaktadırlar. Yapıları sebebiyle ligamentlerde gerilme olmaz. Eğer ani kuvvetlere ve uzun süren kuvvetlere maruz kalırlar ise uzama eğilimi gösterirler. Bu sebeple anormal basınç ve gerilimler ligamentin fonksiyonunu tehlikeye sokarak eklem fonksiyonunu değiştirmekte ve bozmaktadır. Dahası, damarlanması kısıtlı olması sebebiyle zarar gören ligamentlerin iyileşme olasılığı düşüktür. Temporomandibular eklemin ligamentleri eklem fonksiyonuna aktif olarak katılmayz ve eklemdeki hareketleri daha çok sınırlandırıcı rol üstlenmektedirler. Ayrıca eklemi oluşturan yapıların stabilizasyonunu da sağlamaktadır (Okeson, 2013).

Ligamentler 2 ana gruba ayrılırlar;

1. Fonksiyonel Ligamentler

    a. Kollateral (diskal) ligament

    b. Temporomandibular ligament

    c. Kapsüler ligament

2. Aksesuar Ligamentler

    a. Sphenomandibular ligament

    b. Stylomandibular ligament

4.1.6.1. Fonksiyonel ligamentler

a. Kollateral (diskal) ligament

Kollateral/diskal ligament, mandibular kondile artikuler diskin lateral ve medial kenarlarından yapışmaktadır ve eklem diskinin bu kısımlarını mandibular kondile bağlamaktadır. Bu ligament iki farklı bölümde incelenmektedir. Medial kollateral bağ, eklem diskinin medial kenarını mandibular kondilin medial kısmına bağlar. Lateral kollateral bağ ise diskin lateral kenarını kondilin lateral kısmına bağlar. Bu iki ligament temporomandibular eklemi mediolateral olarak, alt ve üst eklem boşlukları olmak üzere ikiye ayırmaktadır.

Kollateral ligament, kolajen konnektif doku liflerinden oluşan ve gerilmeye izin vermeyen gerçek bir ligamenttir. Kollateral ligamentin asıl fonksiyonu eklem diskinin, mandibular kondilden ayrılmasını engellemektir. Ayriyeten, bu ligament anteroposterior yöndeki kayma hareketlerinde eklem diskinin mandibular kondille uyumunu sağlayacak şekilde hareketi yapmasına yardımcı olmaktadır. Diskal ligament mandibular kondilin artikülasyona gelen yüzeyinde, eklem diskinin anterior ve posterior olan rotasyon hareketlerine imkan sağlamaktadır. Bu ligament mandibular kondil ve eklem diskinin beraber yaptığı TME'nin menteşe hareketinden gerçekleşmesini sağlar (McKay ve ark., 1992).

b. Kapsüler Ligament

Temporomandibular eklemin tamamı kapsüler ligament tarafından çevrelenmiştir. Kapsüler ligamentin lifleri, üstte mandibular fossa ve artiküler eminensin eklem yüzeyleri boyunca temporal kemiğe, altta ise kondil boynuna bağlanır. Kapsüler ligament, eklem yüzeylerinin birbirinden ayrılmasını veya dislokasyonunu önleyecek şekilde çalışır. Temporomandibular eklemi adeta bir zarf gibi sarması ve sinoviyal sıvının burada hapsedilmesi kapsüler ligamentin en önemli özelliklerinden birisidir. Kapsüler ligamentin innervasyonu iyidir, eklemin hareketleri ve pozisyonu ile ilgili proprioseptif geri bildirim buradan sağlanmaktadır (Mohl ve ark., 1988;Ash ve Ramfjord, 1995;Okeson, 1998;Yengin, 2000;Kang ve ark., 2006;Norton, 2007;Güven, 2008)

c. Temporomandibular ligament

Temporomandibular ligament, iki kısımdan oluşmaktadır. Bunlar dış oblik kısım ve iç horizontal kısımdır. Dış parça çenenin açılma miktarını sınırlarken, iç parça eklem diski ve mandibular kondilin geriye doğru olan hareketini sınırlamaktadır.

Dış oblik kısım, artiküler tüberkül'ün dış yüzünden ve zigomatik çıkıntıdan başlayıp, arkaya aşağıya doğru ilerler ve kondilin hemen altındaki boyun kısmına tutunur. Ağız açılmaya başladığında, bu ligament iyice gerilinceye kadar, mandibular kondil sabit bir nokta etrafında rotasyon yapabilir. Eğer bu sınırdan daha fazla ağız açılırsa kondil öne ve aşağı bir harekete ihtiyaç duyar. Mandibular kondil, fossadan ayrılmadan ortalama 20-25 mm'ye kadar açılabilir. Eğer daha fazla açılma gerçekleşirse mandibular kondil fossadan ayrılır. Ileri seviyede olan açılmalarda ise temporomandibular ligamentin bu oblik kısmı ağzın ileri derecede açılma hareketini sınırlar.

Temporomandibular ligamentin iç kısmı, artiküler tüberkülün dış yüzünden ve zygomatik çıkıntıdan başlayıp arkaya doğru horizontal olarak uzanır ve kondilin lateraline tutunur. Kondile posterior yönde bir yük uygulandığında bu ligament gerilir ve mandibular kondilin fossanın posterior kısmına doğru hareketini engeller. Böylece kondilin posterior yönde yer değiştirmesi ile oluşan travmadan retrodiskal dokular korunmuş olur. İç horizontal kısım aynı zamanda lateral pterigoid kası da aşırı yüklenme ve gerilmelere karşı korur (McKay ve ark., 1992).

4.1.6.2. Aksesuar ligamentler

a. Sphenomandibular ligament

Sfenoid kemiğin spinasından başlayıp aşağıya doğru uzar ve genişler. Ramusun iç yüzeyinde bulunan lingula mandibula'ya tutunur. Kuvvetli bir ligament olan sphenomandibular ligament ince ve yassı bir görünüme sahiptir. Komşuluklarında, dış yüzünde pterigoid lateral kas, iç yüzünde ise medial pterigoid kas bulunur. Bu ligament, mandibular hareketleri herhangi bir şekilde sınırlamaz (McKay ve ark., 1992;Türker ve Yücetaş, 1999).

b. Stylomandibular ligament

Styloid prosesten başlayıp aşağıya doğru ramusun posterior kenarına ve angulus mandibulaya uzanır. Derin parotid fasyanın kalınlaşmış şeklidir ve eklemin arkasında bulunur. Mandibula protrüziv hareket gerçekleştirdiğinde gerginleşir. Yapısı semi-rijittir. Bu ligament ağzın açılma hareketi sırasında gevşer bu nedenle alt çenenin fazla öne olan hareketi engellenmiş olur (Türker ve Yücetaş, 1999;Gross ve ark., 2009).

4.1.7. Temporomandibular eklem kasları

Temporomandibular eklemi hareket ettiren en önemli yapılar olan çiğneme kasları 4 adet çift kastan oluşmaktadır. Bunlar masseter, temporal, medial pterigoid ve lateral pterigoid kaslardır. Bu kaslar trigeminal sinirin mandibular dalı tarafından innerve olmaktadır (Miloro ve ark., 2004). Bu kasların bir kısmı açma kapama hareketinden sorumluyken, bir kısmı ise lateral hareketlerden sorumludur. Bazı kaslar ise ileri ve geri yönde hareketlerden sorumludurlar. Fakat, genellikle mandibular hareketler sırasında, tüm kas grupları uyumlu bir şekilde çalışmalıdır. Bir kısmı tamamen aktifken, bu sırada diğerleri istirahat halinde veya bir diğeri hafifçe aktif olabilir. Yani, alt çene fonksiyonu esnasında kasılan kasın dışındakiler, antagonist olarak hareket ederler.

Çeneyi Kapatan Kaslar

1. Masseter Kası

2. Temporal Kas

3. Medial (İç) Pterigoid Kas

Çeneyi Açan Kaslar

1. Lateral (Dış) Pterigoid Kas

2. Anterior Digastrik Kas

Çeneyi İleri Geri Hareket Ettiren Kaslar

1. Lateral (Dış) Pterigoid Kas

2. Medial (İç) Pterigoid Kas

3. Temporal Kasın Posterior Bandı

4.1.7.1. Masseter kası

Bu uzun, dikdörtgen kas, zigomatik kemerden başladıktan sonra mandibulanın alt kenarının lateral kısmına bağlanır. Güçlü bir kastır. İki tip lif vardır: iç lifler ve yüzey lifleri. Derin lifler dikey olarak hareket ederken, yüzeysel lifler geriye ve aşağıya doğru hareket eder. Bu kas kasıldığında mandibula yukarı doğru hareket eder, alt çene kapanır ve dişler tıkanır. Çiğneme için gereken enerjiyi sağlar. Alt çene yüzeysel lifler sayesinde ilerleyebilir (Ide ve ark., 1991;Okeson, 2008).

4.1.7.2. Temporal kas

Temporal fossadan çıkan yelpaze şeklinde bir kastır ve kafatasının lateral tarafından zigomatik kemere birleştikten sonra bir tendon aracılığıyla koronoid çıkıntıya bağlanır. Bu kas kasıldığında mandibula yukarı doğru hareket eder, ağız kapanır ve dişler kapanır. Alt çene, belirli kısımları çalıştığında kasılmış kısım yönünde hareket eder (Ide ve ark., 1991;Okeson, 2008).

4.1.7.3. Medial pterigoid kas

Medial pterigoid kas, ramus mandibulanın iç tarafında bulunur. Şekil bakımından massetere benzer ve lifleri aynı yönde uzanmaktadır. Dikdörtgen şeklinde olan bu kas, Lamina lateralis pterigoid proçes'nin iç yüzünden, pterigoid fossa'nın alt yarısından ve palatal kemiğin piramidal proçes'indeki oluktan başlar. Küçük bir lif demeti de pyramidal proçes'in dış yüzünden ve tüber maksillanın alt kısmından başlar. Bu kasın küçük bir bölümü lateral pterigoid kasın dış tarafında, esas bölümü ise iç tarafında bulunur. Lifleri arkaya, aşağı ve dışa doğru uzanarak, kuvvetli tendinöz bir yapı ile angulus mandibulanın iç yüzünde pterigoid tüberosite'de sonlanır. Bu kasın üst bölümü ile mandibula arasından sfenomandibular ligament, maksiller arter ve ven,

lingual sinir ile inferior alveolar arter, inferior alveolar ven ve inferior alveolar sinir geçer. Kasın iç yüzü tensor veli palatini kası ve superior faringeal konstriktör kas ile yakın komşuluk yapar ve çeneyi kapatır. Mandibular sinir'in dalı olan medial pterigoid sinir ile innerve olur (Kaplan ve Assael, 1991;Arıncı ve Elhan, 1993;Pertes ve Gross, 1995).

4.1.7.4. Lateral pterigoid kas

Lateral pterigoid kas inferior ve superior olmak üzere iki karından oluşur. Bu iki karnın fonksiyonları farklıdır (Ide ve ark., 1991;McNeill, 1993;McNamara ve ark., 1995).

1. İnferior lateral pterigoid kas: Pterigoid çıkıntının dış yan laminasının dış yüzünden başlar geriye ve yukarı uzanarak kondil boynuna yapışır. Sağ ve sol taraf birlikte kasıldığında kondili aşağı çeker ve alt çeneyi öne götürür, tek taraflı kasıldığında ise kondile mediotrusive hareket yaptırırken alt çeneyi karşı tarafa doğru hareket ettirir. Bu kas alt çenenin depressör kasları birlikte çalıştığında, mandibula aşağı doğru giderken kondiller de artiküler eminens üzerinde ileri ve aşağı doğru hareket eder (McNeill, 1993;Costen, 1997;Carlsson ve Magnusson, 1999;Okeson, 2008).
2. Superior lateral pterigoid kas: İnferior karına göre daha küçüktür. Büyük sfenoid kanadın infratemporal yüzeyinden başlar, yatay olarak geriye ve dışa doğru uzanarak artiküler kapsül, eklem diski ve kondilin boynuna yapışır. Superior lateral pterigoid kasın tam olarak diske yapışması tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar hiç bağlanmadığını bildirse de, superior lateral pterigoid kasın liflerinin büyük çoğunluğu (%60-70) kondil boynuna bağlanırken küçük bir kısmı (%30-40) diske bağlanmaktadır (Ide ve ark., 1991;McNeill, 1993;Okeson, 2008).

Ağız açılırken inferior lateral pterygoid kas kasılır, ancak çeneyi kapatan diğer kaslar kasılana kadar superior lateral pterygoid kas kasılmaz. Ağız kapanması, retrüzyon ve laterotrüzyon sırasında, superior lateral pterygoid kası kondil-disk kompleksini eminensin eğimine karşı desteklemek için çok çalışır. Ek olarak, bu kas tipik olarak dişler oklüzyondayken çiğneme veya diş sıkmadan kaynaklanan dirence karşı alt mandibulanın kapanmaya zorlanması gerektiğinde aktiftir. Tip I kolajen lifleri lateral

pterygoid kas liflerinin büyük kısmını (%80) oluşturur. Bu nedenle lateral pterygoid kası yorulmaya karşı dayanıklıdır (Ide ve ark., 1991;Korfage ve ark., 2005). Sonuç olarak lateral pterigoid kasın inferior kısmı ağız açarken, superior kısmı ise kapama esnasında aktifleşir ve bu iki kas demetinin karşılıklı fonksiyonları bu kasın hareketini oluştur (Ide ve ark., 1991;McNeill, 1993;McNeill, 1997).

4.1.7.5. Digastrik kas

Ön ve arka kısımları, üst hyoid grubundaki kaslardan biri olan digastrik kası oluşturur. Çiğneme kası olarak kabul edilmemesine rağmen sindirim süreçlerinde önemli bir rol oynar (Bumann ve Lotzmann, 2002;Norton, 2011).

4.2. Temporomandibular Eklem Rahatsızlıkları

Yıllar boyunca temporomandibular eklem bozukluklarıyla ilgili çeşitli sınıflamalar ve isimlendirmeler bulunmaktadır. 1989 yılında Bell tarafından önerilen 'Temporomandibular Rahatsızlıklar' (TMR) terimi, yalnızca temporomandibular eklem ile ilişkili patolojileri değil, çevresindeki doku patolojilerini ve çiğneme kaslarına ile ilgili hastalıkları da içeren genel bir terminolojiyi anlatmaktadır. Bu terim, Amerikan Diş Hekimleri Birliği (ADA) tarafından da kabul edilir ve günümüzde de sıkça kullanılan bir terimdir (Kurt, 2005). Temporomandibular rahatsızlıkların en sık görülen semptomları arasında çiğneme kası ağrıları, özellikle TME ve kulak bölgesiyle sınırlı ağrılar sayılabilir. Bütün bunlara ek olarak bazı zamanlarda ağız açıklığında kısıtlanma ile beraber eklem fonksiyonunun belirgin kaybı görülebilir. Toplumda yaygın olarak görülen bir rahatsızlık olmakla beraber hayat kalitesinde ciddi bir düşüşe sebep olmaktadır (Güven ve ark., 2007).

4.2.1. Temporomandibular rahatsızlıkların epidemiyolojisi

Temporomandibular eklem rahatsızlıkların yaygınlığına yönelik olarak yapılan ve çeşitli popülasyonları da içeren çalışmalar sonucunda, popülasyonun büyük bir çoğunluğunda TMR belirtileri görülürken sadece %3,6-7'sinin tedaviye ihtiyacı olduğu bildirilmiştir (Greene ve Marbach, 1982). Toplumda, TME düzensizlikleri semptomlarından en az birinin görülme sıklığı %33'tür (De Kanter ve ark., 1993). Yaptıkları çalışmada Lipton ve arkadaşları, popülasyonun yaklaşık %6 ila %12'sinin TMR'nin klinik semptomlarını yaşadığını göstermiştir (Lipton ve ark., 1993).

Temporomandibular rahatsızlıkların semptomları geniş bir yaş aralığında görülmesine karşın hasta yoğunluğu 20 ila 40 yaş aralığında daha fazladır (Manfredini ve ark., 2011).

Temporomandibular rahatsızlıkların semptomları kadınlarda erkeklerden daha yaygındır. Menopoz sonrasında kadınlarda kalp hastalığı ve inme gibi rahatsızlıkların bilinen artmış sağlık riskinin aksine, kadınlar menopoz öncesindeki yıllarda TMR geliştirme eğilimindedir (Wadhwa ve Kapila, 2008). TMR prevalansındaki cinsel dengesizliğin arkasındaki nedenler tam olarak açık değildir, ancak bazı çalışmalar hormonal etkilerin olabileceğini göstermiştir. Aslında, hem hayvan hem de insan çalışmaları, seks hormonlarının TME disfonksiyonuna ve kıkırdak yıkımına yatkınlık oluşturabileceğini öne sürmüştür (Abubaker ve ark., 1993).

4.2.2. Temporomandibular rahatsızlıkların sınıflandırılması

Welden E. Bell 1986 yılında ortopedik mekanik modele dayanarak bir sınıflandırma tasarlamıştır. Bu sınıflandırma da çiğneme kaslarının ağrısı, alt çene hareketlerinde kısıtlılık, akut maloklüzyon gibi TME hastalıklarının kısımlarını açıklamaktadır. Ayrıca miyozit, kas spazmı, myofasiyal ağrı ve gecikmiş kas irritasyonu ve koruyucu kas kasılması da tanımlanmıştır (Poveda Roda ve ark., 2007).

1990 yılında Amerikan Orofasiyal Ağrı Akademisi'nin TME hastalıkları için hazırladığı sınıflandırma, Uluslararası Baş Ağrısı Birliği'nin baş ağrısı rahatsızlıkları, kraniyal nevralji ve yüz ağrılarının sınıflandırılması içinde yer almıştır.

Okeson bu sınıflamayı 2008 yılında modifiye ederek TMR'yi klinik özelliklerine göre 4 kategori altında incelemiştir (Okeson, 2008).

- Çiğneme kasları ile ilgili rahatsızlıklar
- Temporomandibular eklem iç düzensizlikleri
- Kronik mandibular hipomobilite
- Gelişim bozuklukları

Her kategori klinik farklılıklarına göre kendi içinde alt gruplara ayrılmaktadır.

I. Çiğneme kasları ile ilgili rahatsızlıklar

a) Reaksiyonel kas kasılması
b) Miyospazm
c) Miyozit
d) Miyofasiyal ağrısı

II. Temporomandibular eklem iç düzensizlikleri

a) Kondil-disk uyumu düzensizlikleri
    1. Redüksiyonlu disk deplasmanı (ADDWR- Anterior Disc Displacement with Reduction)
    2. Redüksiyonsuz disk deplasmanı (ADDWoR- Anterior Disc Displacement without Reduction)
b) Eklem yüzeylerinin yapısal bozuklukları
    1. Adezyonlar
    2. Sublüksasyonlar
    3. Spontan dislokasyonlar
    4. Eklem yüzeyindeki şekil değişiklikleri
c) Temporomandibular eklem inflamatuar hastalıkları
    1. Sinovit veya kapsülit
    2. Retrodiskit
    3. Dejeneratif eklem hastalığı
    4. İnflamatuar artrit

III. Kronik mandibular hipomobilite

a) Kas kontraksiyonu
    1. Miyostatik
    2. Miyofibrotik
b) Kapsüler fibrozis
c) Koronoid engellemesi
d) Ankiloz
    1. Fibröz ankiloz

2. Kemiksel ankiloz

IV. Gelişimsel Bozukluklar

a) Konjenital ve gelişimsel kemik rahatsızlıkları
    1. Agenezi
    2. Hipoplazi
    3. Hiperplazi
    4. Neoplazi
b) Konjenital ve gelişimsel kas rahatsızlıkları
    1. Hipotrofi
    2. Hipertrofi
    3. Neoplazi

4.2.3. Temporomandibular rahatsızlıklar için araştırma teşhis kriterleri (TMR/ ATK)

Temporomandibular rahatsızlıkların teşhisi için günümüze kadar birçok yöntem kullanılmıştır. Bunların arasında manyetik rezonans görüntüleme (MRG) en güvenilir yöntem olmakla beraber maliyetinin yüksek olması, uzun zaman alması, kas rahatsızlıklarının teşhisinde yetersiz olması sebebiyle tek başına kullanımı uygun değildir. Klinik muayene sırasında çeşitli yöntemler kullanılmıştır fakat bu yöntemlerin bir standardizasyonunun olmaması ve kişiden kişiye değişecek sonuçlar vermesi sebebiyle daha güvenilir ve standardize bir yöntem arayışına gidilmiştir.

TMR/ATK sınıflandırması Samuel F. Dworkin ve Linda LeReche yönetiminde on dört bilim insanından oluşan bir grup tarafından oluşturulmuştur. (Schiffman ve ark., 2014). O zamanki TMR bilgisiyle, bu sınıflandırmanın amacı gelecekteki çalışmalar için bazı standart kriterler oluşturmaktı. TMR/ATK sistemini geliştirmenin ilk amacı, çok yaygın bozukluklar için tek tip tanı standartları oluşturmaktı. Geçmişte bu tür standartların bulunmadığı göz önüne alındığında, TMR/ATK sisteminin bu alanda önemli bir açığı kapattığı söylenebilir (Kursoğlu, 1999;Mumcu, 2006).

TMR/ATK formu, bazı durumları tanımlamak ve teşhis etmek için kullanılabilecek kriterler içermesine rağmen, sınıflandırılmayan daha nadir durumları hariç tutmaz. Basitçe, şu anda tanıları için güvenilir bir kaynak bulunmadığından, bu koşullar için

standartlaştırılmış kılavuzlar henüz geliştirilmemiştir. Bu formda iki bölüm bulunmaktadır. İlk bölümde TME ve çiğneme kaslarının anormal çalışıp çalışmadığını belirlemeye yönelik 20 faktör yer almaktadır. Çalışmalara ve klinik gözlemlere göre, TME'de kronik ağrı olduğunda hastanın ağrısının derecesi ve dokulardaki patolojik değişikliklerin büyüklüğü uyumsuzdur. Bu nedenle, yalnızca dokulardaki yapısal değişikliklere dayanarak tanı koymak yetersizdir. İkinci bölümde ağrı şiddeti, ağrıya bağlı bozulma, psikolojik ve sosyal durum ile ilgili sorular sorulmaktadır (Kursoğlu, 1999;Mumcu, 2006).

Araştırma teşhis kriterlerine göre TMR 3 ana gruba ayrılmıştır.

Grup I: Kas rahatsızlıkları

a. Miyofasiyal ağrı
b. Ağız açmada kısıtlılık olan miyofasiyal ağrı

Grup II: Disk deplasmanları

a. Redüksiyonlu disk deplasmanı
b. Ağız açmada kısıtlılık olan redüksiyonsuz disk deplasmanı
c. Ağız açmada kısıtlılık olmayan redüksiyonsuz disk deplasmanı

Grup III: Artralji, artrit, artroz

a. Artralji
b. Temporomandibular eklemin osteoartriti
c. Temporomandibular eklemin osteoartrozu

Çok sayıda araştırma TMR/ATK'nin MRG sonuçlarıyla uyumlu olduğunu göstermiştir. Rammelsberg ve arkadaşları ile Yatani ve arkadaşları yaptıkları araştırmalarda MRG ile klinik olarak teşhis edilen azalmış disk yer değiştirmeleri arasında %81-90 oranında uyum bulmuşlardır. (Rammelsberg ve ark., 1997;Yatani ve ark., 1998).

Taşkaya Yilmaz ve Ogutcen-Toller yaptıkları bir çalışmada klinik bulgular ile MRG bulgularını karşılaştırmışlar ve MRG bulguları ile klinik bulgularının çok iyi korole

olduğunu ve MRG gibi pahalı teşhis yöntemlerinin cerrahi prosedürlerde veya patolojik durum teşhisinin çok daha zor olduğu vakalarda kullanılmasının daha faydalı olacağını söylemişlerdir (Taşkaya-Yýlmaz ve Oğütcen-Toller, 2002).

Öte yandan Emshoff ve arkadaşları, redüksiyonlu disk deplasmanının TMR/ATC kullanılarak doğru bir şekilde teşhis edilemeyeceğini bulmuşlardır. Farklı bir araştırmada, TMR/ATC ve MRG tanı yöntemlerini kullanarak redüksiyonlu ve redüksiyonsuz disk deplasmanı tanısını karşılaştırmışlar ve sonuçların uyumsuz olduğunu bulmuşlardır (Emshoff ve ark., 2003;Emshoff ve ark., 2003).

MRG kullanılarak yapılan araştırmalarda asemptomatik olan bireylerde disk deplasmanı teşhisinin %12-35 oranında görüldüğü bulunmuştur (Larheim ve ark., 2001;Haiter-Neto ve ark., 2002). Slater ve ark. ise MRG bulguları ile klinik bulguların tıklama olan eklemlerde çelişkili olduğunu ancak fonksiyon esaslı teşhiste iyi bir klinik muayenenin yeterli olacağını bildirmişlerdir (Huddleston Slater ve ark., 2004).

4.3. Temporomandibular Eklemin İnternal Düzensizlikleri

Tez grubundaki hasta bireyleri internal düzensizlikleri olan bireyler arasından seçildiği için bu bölümde sadece eklemin internal düzensizliklerinden bahsedilecektir.

Temporomandibulareklem yüzeyi, eklem diski, mandibular kondil ve artiküler fossa arasında gerçekleşen fonksiyonel ve anatomik ilişki bozulduğu zaman başlayan ve genellikle ilerleyen, disfonksiyonun ilk işaretleriyle başlayan osteoartritle sonuçlanabilen olaylar dizisine temporomandibular eklemın internal düzensizlikleri denmektedir. Bu olaylar genellikle belli bir sıra ile gerçekleşir;

1. Normal, sağlıklı eklem,

2. Makrotravma sonucu diskal ligamentlerin uzaması ve sürtünmesiz hareketi azaltan mikrotavma sonucu eklem yüzeylerinde oluşan değişikliğe bağlı olarak normal olan mandibular kondil- eklem diski ilişkisinin bozulması,

3. Mnadibular kondil ve eklem diski arasında gerçekleşen normal olmayan translasyon hareketi,

4. Diskin posterior bandında gerçekleşen incelme,

5. Diskal ve inferior retrodiskal ligamentlerde gerçekleşen uzamanın meydana gelmesi,

6. Disk fonksiyonel olarak yer değiştirmesi – Redüksiyonlu disk deplasmanı (Klik/Popping/Resiprokal klik) – Redüksiyonsuz disk deplasmanı (Kapalı kilitlenme),

7. Retrodiskit,

8. Osteoartrit (Okeson, 2003).

4.3.1. Kondil disk kompleksinde düzensizlik

Toplam nüfusun %30ila 50'sinde TME klik sesi bulunmasına rağmen, ağrı ve çenedeki kilitlenme, klik sesi görülen tüm hastalarda bulunmayabilir. Temporomandibular eklemin en sık görülen problemi olan kondil-disk ilişkisindeki düzensizlik, eklem hareketlerinde anlık yakalama hissi, klik sesi ve kilitlenmeye sebep olan mandibular kondil ve eklem diskini uyumundaki bozulmadır. Hastaların kulak bölgesinin önünde yer alan ağrı, klik sesi, baş ağrıları, kulak ağrıları, tinnitus ve boyun bölgesindeki ağrı gibi şikayetler ile doktora başvurmaktadırlar (Özcan, 2005).

Mandibular kondil ve eklem diski kompleksindeki bozukluklar, eklem diski ve kondil arasındaki normal ilişkinin bozulmasıyla oluşmaktadır. Sağlıklı bir artiküler disk, morfolojisi ve artiküler iç basıncın etkisiyle hareket sırasında kondil üzerindeki yerini korumaktadır. Disk ile kondil arasındaki diskal bağlar, diskin kondil üzerinde translasyon hareketi yapmasına izin vermemektedir, dolayısıyla kondil ile disk arasında gerçekleşen tek hareket rotasyondur. Translasyon hareketi ise, kondil-disk kompleksi ile mandibular fossa arasında gerçekleşmektedir. Diskin morfolojisi değişir ve diskal ligamentler uzarsa, disk kondilin artiküler yüzeyi boyunca kaymaya başlar. Bu tür bir patolojik hareketin derecesi, diskin morfolojisinde meydana gelen değişikliklere ve diskal bağların uzama miktarına bağlıdır. Ligamentler, kolajen fibrillerden oluştuğu için esnek değildir ve gerilmezler. Bu nedenle ligamentler uzadığı zaman eklemin biyomekaniği sıklıkla değişmektedir ve bu değişiklik çoğunlukla kalıcı olmaktadır (Okeson, 2013).

Kondil-disk kompleksi düzensizlikleri şu şekilde gruplanabilir:

1. Disk dislokasyonu
2. Redüksiyonlu disk deplasmanı
3. Redüksiyonsuz disk deplasmanı

4.3.1.1. Disk dislokasyonu

Eklem diskinin ileriye doğru olan hareketi, diskal ligamentlerin uzunluğuna ve diskin posterior bandının kalınlığına göre belirlenmektedir. Superior lateral pterigoid kasın disk üzerinde anteromedial yöndeki kuvveti uzun süre devam ederse diskin posterior bandında incelme olur ve disk anteromedial yönde daha fazla yer değiştirir. Bu durumda kondil diskin posterior bandında konumlanmaya başlar ve bu durum anterior disk dislokasyonu olarak adlandırılır (Foucart ve ark., 1998;Okeson, 2013).

Eklem diskinin dislokasyonu genel olarak hastalar tarafından mandibular hareket esnasında oluşan ağrı olmayan ve anlık bir his olarak belirtilmektedir. Eklem diskinin normaldeki pozisyonuna göre daha anteromedial konumda yer alan pozisyonu, eklemin fonksiyonu bozmaktadır. Ağız açılma esnasında mandibular kondil öne doğru hareket ederken, mandibular kondil ve eklem diskinin arasında bir translasyon hareketi oluşur. Bu hareketin devamı sırasında, kondil diskin posterior bandından kayıp diskin orta bölgesine yerleşir ve daha sonra mandibular kondil ile eklem diski birlikte hareket etmeye başlarlar. Hareket sırasında artan artiküler iç basıncın da etkisiyle, kondilin normal olan kondil-disk ilişkisini tekrardan sağlamak için eklem diski boyunca öne doğru bir miktar yer değiştirmesi bu fonksiyonel ilişkinin en önemli özelliğidir. Genelde bu ani hareket sırasında ‘klik’ sesi meydana gelir. Disk ve kondil arasındaki bu normal ilişki klik sesiyle beraber tekrardan sağlanmış olur ve bu ilişki daha sonrasında bozulmadan devam eder.

İnternal düzensizliğin ilk aşamalarında yalnızca açma hareketi esnasında gelen klik sesi gözlemlenir. Şayet bu durum tedavi edilmez ve devam ederse internal düzensizliğin ikinci aşama olan, diskin lateral pterigoid kasın kuvveti ile sürekli olarak anteromedial pozisyonda konumlanması, inferior retrodiskal laminanın ve diskal ligamentlerin uzaması, diskin posterior bandının giderek incelmesi ve kondilin daha

posteriorda konumlanması durumu gerçekleşir (Westesson ve ark., 1985;Taşkaya-Yýlmaz ve Oğütcen-Toller, 2002;Güler ve ark., 2003). Disk ve çevresindeki dokuların morfolojik değişikliklerine bağlı olarak, ağız kapanmadan hemen önce ikinci bir klik sesi alınır. Bu aşamada oluşan ses 'resiprokal klik' olarak tanımlanmaktadır (Farrar ve McCarty, 1979).

Bu normal dışı kondil-disk hareketi sırasındaki klik, belki sadece ağız açma esnasında (tek klik) veya hem ağız açma hem de kapama esnasında (resiprokal klik) duyulacaktır. Resiprokal kliğin açılma komponenti açma hareketinin her evresinde duyulurken, kapanma komponenti daima ağzın tam kapalı pozisyonuna çok yakın olarak duyulur (Bourbon, 1995).

4.3.1.2. Redüksiyonlu disk deplasmanı

İnferior retrodiskal lamina ve diskal kollateral ligamentlerde uzama miktarı arttıkça ve diskin posterior parçası yeterince incelmişse disk ağız açılırken yer değiştirir. Eğer normal mandibular kondil ve eklem diski arasındaki ilişki 2 mm ve daha fazla birbirinden ayrılmış ise bu durumda artık disk yer değiştirmiş denir. Ağız açılırken disk kondil üzerine fizyolojik olarak yerleşirse ve mandibular kondil eklem diskini yakalayabiliyorsa buna "redüksiyon" denir ve bu durum "Redüksiyonlu disk deplasmanı" olarak isimlendirilmektedir.

Eklem diski, mandibular kondilin üzerinde tekrardan konumlanıncaya kadar ağız açılmasında kısıtlılık bulunmaktadır, kondil ve disk eski konumuna yerleştikten sonraysa ağız açma yolunda deviasyon gerçekleşir ve ardından normal miktarda ağız açılabilir. Genelde eklem diski mandibular kondil üzerine yerleşirken bir klik sesi duyulur ama bu ses duyulmadan da disk yakalanabildiği görülümştür. Normal kondil-disk ilişkisi, ağız tam olarak kapatılmadan hemen önce yeniden ilkinden daha hafif bir tıklama olana kadar gözlenir. Bu ikinci klikten sonra disk tekrar öndeki pozisyonuna geri dönmektedir (McNeill, 1993;Okeson, 2008).

4.3.1.3. Redüksiyonsuz disk deplasmanı

Redüksiyonlu disk deplasmanının tedavi edilmez veya ilerler ise redüksiyonsuz disk deplasmanı gerçekleşir. Kapalı kilitlenme olarak da adlandırılan bu durumda, kondil disloke olmuş olan diski artık yakalayamaz. Diskin anteriorda yer alan konumu

mandibular kondilin translasyon hareketi sırasında normal hareketine engel olur. Ağzın açıklığı, maksimum rotasyon halinde 25-30 mm kadardır. Genelde tek taraflı olarak gözlenmesi sebebiyle kendine has bir hareket paterni vardır. Etkilenen taraftaki redükte olmayan eklem diski mandibular kondilin translasyon hareketine engel olur, diğer tarafta ise normal fonksiyon devam etmektedir. Bütün bulara bağlı olarak ağız açılırken alt çenede etkilenen tarafa doğru alt çenenin kayması (deviasyon) görülmekte ve orta hat etkilenen taraf yönüne doğru sapmaktadır. Etkilenen taraftaki hareketler doğru bir şekilde ve normal lateral hareketini sağlayabilirken, kontralateral tarafa doğru olan lateral harekette kısıtlanma gerçekleşir. Ağrı bu duruma her zaman eşlik etmemekle beraber hasta bireylerde, alt çene hareketleri kısıtlandığı zaman ağrı görülebilmektedir (McNeill, 1997;McNeill, 1997;Okeson, 2008).

4.4. Temporomandibular Rahatsızlık ile Kraniofasiyal Morfoloji Arasındaki İlişki

Temporomandibular eklemin fonksiyonel önemi nedeniyle eklemin yapısal özellikleri ile kraniofasial morfoloji arasındaki ilişkiyi belirleyebilmek için çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Son zamanlarda yayınlanan çok sayıda makale, TME bozuklukları ile değişmiş kraniyofasiyal morfoloji arasındaki bağlantı lehine kanıtlar sunmuştur. Araştırmacılar, hangisinin önce gerçekleştiğini ve birinin büyümesinin diğerinin gelişimini etkileyip etkilemediğini belirlemenin zor olduğuna dikkat çekmişlerdir (Nebbe ve ark., 1998;Byun ve ark., 2005;Hwang ve ark., 2006).

Vertikal iskeletsel boyut, ortodontik tanı ve tedavi planlamasında önemli bir faktördür. Kondil pozisyonu ve morfolojisi de vertikal iskeletsel patern ile ilişkilidir. Kondiler boyut ve şekil, genç erişkinlerde mandibular diverjans ile pozitif bir korelasyona sahiptir (Saccucci ve ark., 2012). Hiperdiverjan büyüme paterni gösteren bireyler azalmış superior eklem boşluğu ve posteriora açılı kondillere sahip olurken, normal veya hipodiverjan büyüme paternine sahip olan bireyler ise, artmış superior eklem boşluğu ve anteriora açılı kondillere sahiptirler (Burke ve ark., 1998). Hiperdiverjan yüz morfolojisi, daha küçük anteroposterior ve mediolateral kondil genişliğinin yanı sıra kondiler eksen ile orta sagital düzlem arasındaki daha küçük açı ile ilişkilidir. Bu

bulgularla birlikte kondil pozisyonunun ve morfolojisinin vertikal yüz morfolojisine göre değişiklik gösterdiği düşünülmektedir (Park ve ark., 2015).
Korpus, ramus ve kondil dahil olmak üzere mandibula boyutu, kondil büyümesinin zamanlaması ve miktarı ve kondilin fonksiyonel uyaranlara adaptasyonu (Katsavrias, 2006) bireyler arasında önemli ölçüde değişkenlik gösterir (Pirttiniemi ve ark., 2009). Bireysel varyasyonda buna potansiyel olarak katkıda bulunan faktörler ise, dikey yüz modeline göre değişen çiğneme kuvveti ve genetik yatkınlığın değişkenliğidir (Custodio ve ark., 2011).

Temporomandibular eklem, normal koşullar altında fonksiyonel ve mekanik yüzeyleri koruyan sürekli bir yeniden şekillenme durumundadır (Arnett ve ark., 1996). TME'deki dejeneratif değişiklikler, iskeletsel çene uyumsuzluğu olan bireylerde daha sık görülür ve klinik olarak benzer maloklüzyonu olanlarda bile geniş varyasyonlar gözlenir (Krisjane ve ark., 2012). Kondillerin anterosuperior yüzeyinde meydana gelen endokondral kondiler büyüme, mandibular büyümeyi saat yönünün tersine doğru yönlendirir. Fibrokartilaj veya TME büyüme bozuklukları (dejeneratif bozukluklar, inflamatuar bozukluklar ve kırıklar) gibi durumlar, endokondral kemik oluşumunu azaltır veya durdurur ve bu nedenle, saat yönünün tersine mandibular büyümeyi azaltır veya mandibulanın aşağı ve geriye doğru büyümesine neden olur (Tamimi ve Hatcher, 2016;Kau ve ark., 2020).

Ahn ve ark. 2006 yılında 134 kadın denek üzerinde yaptıkları çalışmada iki taraflı normal eklemleri olan kişileri, bir tarafta normal eklemleri olup diğer tarafta azalma olan kişileri, iki taraflı azalmış disk yer değiştirmesi olan kişileri, iki taraflı azalmamış disk yer değiştirmesi olan kişileri ve bir tarafta azalmış disk yer değiştirmesi olup diğer tarafta azalmamış disk yer değiştirmesi olan kişileri karşılaştırmışlardır. Araştırma sonucunda, disk deplasmanının derecesi arttıkça mandibulanın saat yönünde hareket ettiği, alt kesici dişlerin öne doğru eğildiği ve overjetin önemli ölçüde arttığı sonucuna varmışlardır. Bu sonuçların en çok göze çarptığı grup ise iki taraflı disk deplasmanının azalmadığı grup oldu. Diskriminant analizinin bulguları da overjeti artmış ve Frankfort yatay düzlemi ile alt kesici dişler arasındaki açı artmış olanlarda disk deplasmanı olasılığının çok yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Araştırmacılara göre, bazı

sefalometrik veriler, TMR'ye sahip olabilecek kişileri bulmak için tanısal faktörler olarak yararlı olabilir (Ahn ve ark., 2006).

Ahn ve ark., 2007 yılında ortodontik tedavi için başvuran 46 kadın üzerinde yapmış oldukları bir diğer çalışmada, bireyleri iki taraflı normal ekleme sahip kontrol grubu, iki taraflı redüksiyonlu disk deplasmanına sahip grup ve iki taraflı redüksiyonsuz disk deplasmanına sahip grup olarak 3 grupta incelemiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre iki taraflı redüksiyonsuz disk deplasmanına sahip grupta dikey ve sagital iskeletsel ölçüm farklılıkları, sağlıklı gruba ve iki taraflı redüksiyonlu disk deplasamanına sahip bireylere oranla daha fazla olarak hesaplanmıştır (Ahn ve ark., 2007).

Farklı bir çalışmada, Byun ve arkadaşları, anterior açık kapanış ve intra-temporomandibular eklem disfonksiyonu olan 51 kadın hastanın dentofasiyal morfolojisini araştırmak için sefalometrik tekniği kullanmıştır. Üç hasta grubu oluşturulmuştur: normal, her iki bilateral diskte redüksiyonlu disk deplasmanı ve redüksiyonsuz disk deplasmanı. Sefalometrik analiz şu sonuçları vermiştir: eklem içi bozukluklar arka yüz yüksekliğinin azalması, ramus uzunluğunun azalması, posterior rotasyon ve alt çenenin posterior pozisyonu ile ilişkili olabilir (Byun ve ark., 2005).

Nebbe ve ark. göre, ortodontik tedavi gören bilateral disk deplasmanlı 17 yetişkin kadın hasta ile aynı yaş aralığındaki bireylerden oluşan bir kontrol grubunun açısal ve doğrusal sefalometrik ölçümleri arasında anlamlı farklılıklar vardı. Disk deplasmanlı hasta grubunda toplam posterior yüz yüksekliğinde ve ramus uzunluğunda azalma, orta-anterior yüz yüksekliğinde hafif bir artış ve posterior kafa tabanının dikey yüksekliğinde azalma görülmüştür (Nebbe ve ark., 1998).

Bosio ve ark. bilateral disk deplasmanı olan ve olmayan aynı sayıda semptomatik kişiyi 32 asemptomatik kişiyle (25 kadın ve 7 erkek) karşılaştırmıştır. Bilateral disk kayması olan semptomatik kişilerde alt çenenin kafatası tabanının arkasında konumlandığını ve SNB değerlerinin diğer iki gruptan daha düşük olduğunu kaydetmişlerdir. Tüm gruplarda, kadınların erkeklerden daha büyük ANB değerlerine sahip olduğu ve alt çenelerinin üst çenelerinden daha geride olduğu tespit edilmiştir. (Bósio ve ark., 1998).

4.5. Temporomandibular Bozuklukların Etiyolojisi

TME hastalıklarının etiyolojisi ile ilgili birçok teori öne sürülmüştür. Mekanik deplasman teorisi, nöromuskuler teori, kas teorisi, psikofizyolojik teori ve psikolojik teoriler bunlardan bazılarıdır. Ancak bu teoriler tek başına etiyolojiyi açıklayamadığı için etiyolojinin kompleks ve aynı zamanda multifaktoryel olduğu kabul edilmiştir (De Boever ve ark., 2000).

Bazı faktörler hastalığı hazırlayıcı etki göstererek TMR riskini artırır ve bunlara predispozan faktörler denir. Hastalığı başlatan nedenler başlatıcı, bulguları artıran nedenler ise sürekli faktör olarak etki gösterir (McNeill, 1997;Okeson, 2013).

Temporomandibular rahatsızlıklar, çene ve yüz bölgesindeki kasları ve TME'yi ilgilendiren problemlerin tümünü içerir. Temporomandibular rahatsızlıkların etiyolojisinde yaş, cinsiyet, oklüzal durum, travma, parafonksiyonel alışkanlıklar, emosyonel stres, iatrojenik yaralanmalar, gelişimsel bozukluklar, dejeneratif eklem rahatsızlıkları ve otoimmun hastalıkların rol oynadığı düşünülmektedir (Okeson, 2013;Nidal, 2016). Bu etkenlerden, parafonksiyonel alışkanlıklar hazırlayıcı, uygunsuz restorasyonlar başlatıcı ve sistemik, psikolojik rahatsızlıklar devam ettirici etkenlerdir.

4.5.1. Temporomandibular bozuklukların etiyolojisinde genetik faktörlerin rolü

Amerikan Orofasiyal Ağrı Akademisi (AOAA) tarafından tanımlandığı gibi, temporomandibular rahatsızlıklar bir grup kas-iskelet sistemini, temporomandibular eklemleri, çiğneme kaslarını ve ilişkili tüm dokuları içeren nöromusküler durumları kapsamaktadır. Bu tür rahatsızlıkların etiyolojisi henüz net bir şekilde açıklanabilmiş değildir ve bariz bir nedeni belirlenememiştir (Melis ve Di Giosia, 2016).

Ekstraselüler matriks molekülleri temporomandibular eklemin karmaşık yapısını oluşturur. TME'nin artiküler bileşeni glikoproteinler, kolajenler ve kıkırdak proteoglikanları içerir. Kolajenler dokuların şeklini korumaya yardımcı olur ve onları gerilme kuvvetlerine karşı dirençli hale getirir. Temporal kemik ve mandibular kondilin eklem yüzeyinin fibrokartilajında bulunurlar ve eklem diskinin işlevi için önemlidirler. TME'nin ekstraselüler matriksi hem enzimatik hem de enzimatik olmayan süreçlerle bozulur (Fonseca, 2000).

Çevresel faktörlere bağlı olanlar dışındaki genetik varyasyonlar da, TMR'nin başlangıcında rol oynayabilir (Meloto ve ark., 2011). Bireyler TMR'ye farklı derecelerde yatkınlık gösterirler ve anormal mekanik yüklenme, yaşlanma ve cinsiyet etkileri gibi benzer etkileri bulunan risk faktörlerine karşı farklı biyolojik yanıtlar verebilirler (Livne, 1994).

Redüksiyonlu disk deplasmanı olan hastalar, patolojik süreç sırasında farklı adaptif yetenekler gösterir ve bu da farklı klinik sonuçlara yol açar. Örneğin, hastalığa duyarlı bir bireyde redüksiyonlu disk deplasmanı değişiklikleri meydana geldiğinde, TME redüksiyonsuz disk deplasmanına ve hatta osteoartrite kadar ilerleyebilir. Bununla birlikte, redüksiyonsuz ve redüksiyonlu disk deplasmanı olan bazı diğer hastalar, çok uzun yıllarca semptomsuz ve hastalık ilerlemeden yaşayabilir (Roh ve ark., 2012). Aynı faktörler altında bakıldığında hastalığa duyarlı olan bireyler, proinflamatuar sitokinlerin, nöropeptitlerin, serbest radikallerin ve matrisi parçalayan enzimlerin (MMP-1, 2,3, 9, vb.) salınımı veya aşırı ekspresyonu ile gerçekleşen uyumsuz moleküler tepkilere karşı daha hassastır (Milam, 2005). Temporomandibular eklemin dejeneratif hastalığında bulunan proteinlerin tanımlanması, hangi proteinlerin ağrıya, disk dejenerasyonuna, ağrılı tıklamaya veya kilitlenmeye neden olabileceğini belirlemeye yardımcı olabilir (Herr ve ark., 2011).

Nötrofiller ve makrofajlar gibi fagositik hücreler tarafından serbest radikallerin ve reaktif oksijen türlerinin üretilmesi doku yıkımına neden olur. Miyeloperoksidaz, süperoksit anyonu, demir iyonu, hidrojen peroksit, hidroksil radikali ve peroksinitrit anyonu, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz (NADPH) ve nitrik oksit (NO) gibi başlıca oksidan üreten yolların ürünleridir. Semptomatik eklemleri olan hastalarda, serbest radikaller ve reaktif oksijen türleri (ROT) yanlışlıkla keşfedilmiştir (Aghabeigi ve ark., 1997).

4.6. Genetik

4.6.1. Genetik terminoloji

Genetik ile ilgili olan konuların anlaşılabilmesi için genetik terminolojisinde sık kullanılan terimlere hakim olmak gerekmektedir. Bireyin ya da bir hücrenin taşıdığı tüm genetik materyale genom denmektedir. İnsan genomunda yaklaşık 3 milyar baz

çifti ve proteinlerin sentezi hakkında bilgi taşıyan genler bulunmaktadır. Genomun sadece %3'ü genlerden oluşup protein kodalaması yaparken; geride kalan kısmı henüz görevini bilmediğimiz ve hiçbir proteini kodlamayan yapıdadır. Yapılan çalışmalar sonucunda; insan gen veri tabanının, yaklaşık 20-25 bin gen içerdiği düşünülmektedir (Willyard, 2018).

Deoksiribonükleik asit (DNA) organizmaların canlılığı için gerekli işlevler ve biyolojik gelişim için ihtiyaç duyulan genetik bilgiyi taşıyan moleküldür (Watson ve Crick, 1953). DNA, hücre çekirdeğinde kromozom denen ve hücre bölünmesi aşamasında görünür hale gelen ipliksi yapılar üzerinde yer alır. Birbirini tamamlayıcı ikili sarmal yapıda uzun bir polimer olan DNA'nın temelini şeker, fosfat grupları ve şeker yapısına bağlanan nitrojen içeren nükleotid bazları olan adenin (A), guanin (G), sitozin (C) ve timin (T) oluşturmaktadır. Nükleotid baz çiftlerinin farklı diziler halinde sıralanması ile genetik bilgi oluşmaktadır (Lüleyap, 2008).

DNA çift sarmal yapıdadır ve bu replikasyon ve genetik bilginin geçişinin gerçekleşmesini sağlar (Saxena ve ark., 2005). DNA yapısının aydınlatılmasıyla, modern genetiğin gelişimi başlamış ve bu sayede gen yapısı ve işlevi moleküler düzeyde anlaşılır hale gelmiştir (Watson ve Crick, 1953)

Organizmaların karakteristiklerini, fonksiyonunu ve hatta bazen davranışını belirleyen proteinler; hücreler ve dokular için yapı malzemesi teşkil etmekte ve aynı zamanda gerekli kimyasal reaksiyonlar için de özel enzimler oluşturmaktadır. Genlerimizin kodladığı proteinler sayesinde, besinleri ne kadar efektif metabolize edeceğimiz, vücudumuzu zehirlerden ne kadar arındırabileceğimiz ve enfeksiyonlara karşı nasıl savunacağımız belirlenmektedir (Kinane ve Hart, 2003). Proteinler 20 farklı amino asidin değişik kombinasyonlarından oluşur ve her proteinde birkaç yüz amino asit bulunmaktadır (Neumaier ve ark., 1998;Kinane ve Hart, 2003). Genlerin asıl görevi bu amino asitlerin dizisini belirleyip, proteinleri oluşturmaktır (Neumaier ve ark., 1998).

DNA'da saklı olan bilginin bir protein dizisini belirleyebilmesi için başka bir makromolekül olan Ribonükleikasit (RNA)'e ihtiyaç duyulur. DNA ve RNA'daki bilgi, polinükleotid zincirindeki pürin ve pirimidin baz sekansında bulunmaktadır. Pürin ve pirimidinler amino asit sekansını kodlarlar ve her üç baz, bir amino asit

kodlamak ile görevlidir. Hücre bölünürken, genetik bilginin de bölünmesi üç basamaktan oluşmaktadır. Bunlar; replikasyon, transkripsiyon ve translasyondur. (Orita ve ark., 1989;Pol, 2011)

İnsanlar, DNA'larının %99'u aynı olmasına rağmen, birbirlerinden çok farklı görünmektedirler. Bunu farklılığı sağlayan ise geri kalan %1'lik DNA'dır (Orita ve ark., 1989;Pol, 2011).

Hücrelerdeki sarmal bir yapıda olan kromozomlar, genlerin bulunduğu yerdir. Çeşitli organizmalarda farklı sayılarda kromozom bulunmaktadır. İnsan genomunu 23 kromozom seti oluşturur (toplamda 46). Her insan hücresini 6x109 baz çifti oluşturur ve her kromozom, uzunluğu boyunca sarmal kaplı çift iplikli bir DNA sarmalına sahiptir. Bir kromozomun DNA'sı yayılarak uzatılacak olsaydı 25 mil uzunluğunda olduğu görülürdü (Lewin, 2000).

Bir genin kromozom üzerindeki yerine o genin "lokus"u denmektedir (Nussbaum ve ark., 2001). Sperm ve yumurta hücreleri haricindeki hücrelerde, her kromozomdan biri anneden birisi de babadan gelir ve bu kromozomlara "homolog kromozom"lar denilmektedir. Bu nedenle bireyler her lokusta biri anneden birisi de babadan olan iki allel taşımaktadırlar (Lewin, 2000).

Polimorfizmler, DNA diziliminde popülasyonda %1'den daha sık meydana gelen varyasyonlardır, oysa mutasyonlar zamanın sadece %1'inden daha az sıklıkta meydana gelir. Tipik olarak gen dizilerinin dışındaki DNA bölgelerinde bulunan ve herhangi bir hastalığa neden olmadığı söylenen polimorfik dizi varyantları, bunun yerine belirli hastalıklarla benzerlik gösterdiklerinde genetik belirteçler olarak kullanılır. SNP'ler, farklı insanların DNA modellerinde bulunan tek nükleotid varyasyonlarıdır. SNP, sentezlenen protein miktarında bir değişikliğe veya proteindeki amino asitte bir farklılığa neden olabilir. (Lüleyap, 2008).

4.6.2. Genetik analiz metodları

Genetik temelli multifaktöriyel hastalıkların anlaşılmasının zor olmasından dolayı araştırmacılar bir hastalığın genetik temellerini tespit etmek, genetik temelli hastalıkları tanımlamak ve değerlendirmek için farklı çalışmalar yapmaktadır. (Werneck ve ark., 2010; Kinane ve Hart, 2003):

1- Bakteri genetiğinin araştırılması,
2- Konak genetiğinin araştırılması,
   a) Deneysel hayvan çalışmaları
   b) Gözlemsel araştırmalar
      - Ailesel yığılım araştırmaları
      - İkiz çalışmaları
   c) Bağlantı ve ilişki analizleri
      - Hayvan çalışmaları
      - İnsan çalışmaları (Gen polimorfizmi çalışmaları).

Sıklıkla SNP olarak adlandırılan tek nükleotid polimorfizmleri, insanlar arasında en yaygın genetik varyasyon türüdür. Her SNP, nükleotit adı verilen tek bir DNA yapı taşındaki farkı temsil eder. Örneğin, bir SNP, belirli bir DNA dizisinde nükleotit sitozini (C) nükleotid timin (T) ile değiştirebilir. En yaygın olarak, SNP'ler DNA'da genler arasında bulunur. Bilim adamlarının hastalıkla ilişkili genleri bulmasına yardımcı olan biyolojik belirteçler olarak hareket edebilirler. SNP'ler bir gen içinde veya bir genin yakınındaki bir düzenleyici bölgede meydana geldiğinde, genin işlevini etkileyerek hastalıkta daha doğrudan bir rol oynayabilirler (https://medlineplus.gov/genetics/understanding/genomicresearch/snp/, erişim tarihi: Mart,2022).

Natıonal Institues of Health (NIH) 2006 yılında Orofasiyal Ağrı Prospektif Değerlendirmesi ve Risk Değerlendirmesi (OPPERA) adlı bir genomik projeyi finanse etmiştir. Genotiplerden psikolojik faktörlere ve ağrı artışının fenotiplerinden, çevresel etkilere kadar çeşitli varsayılan risk faktörleri ölçülmüştür. On yıl sonra, 4346 katılımcının kaydolduğu proje, yetişkinlerde TMR hakkında çok sayıda kanıt üretti - daha önce söz konusu olan bazı risk faktörlerini doğrulamıştır, diğerlerini çürütmüş ve TMR etiyolojisine yeni bir ışık tutmuştur (Slade ve ark., 2016).

4.7. Temporomandibular Rahatsızlıklar ile İlişkili Genler

4.7.1. *MMP-1* reseptör geni

Matriksmetalloproteinazlar (MMP), eklem diski ve kıkırdağın ekstraselüler matrisinin (ECM) yeniden şekillenmesine veya bozulmasına aracılık eden moleküllerdir. MMP-

1 reseptör geni, insanda MMP gen takımının 11. kromozomun, q22.3 lokusuna lokalize olan parçasıdır. Alternatif splicing (kesim) birçok transkript varyantlarının oluşmasına sebep olur (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4312, erişim tarihi: 8 Ocak 2023).

Matriksmetalloproteinazlar, TMR'nin patolojik mekanizmasında önemli işlevlere sahiptir (Leonardi ve ark., 2008). Günümüze kadar, insanlarda 23 *MMP* geni tanımlanmıştır ve bunların çoğu birden fazla alana etki eden proteinlerdir (Nagase ve ark., 2006). Bunların aktiviteleri sadece gen ekspresyon düzeyinde değil, aynı zamanda *MMP*'ye özgü bir aile olan, metalloproteinazların doku inhibitörleri (TIMP'ler) tarafından da düzenlenir (Peng ve ark., 2012).

Matriksmetalloproteinazlar, normal metabolizma sırasında doku inhibitörleri olan TIMP'ler ile fonksiyonel olarak dengededir (Visse ve Nagase, 2003). Bu, ekstraselüler matriksin homeostazını ve eski veya hasarlı hücrelerin değiştirilmesini sağlar. Dejeneratif temporomandibular bozukluklardaki ana karakteristik değişiklik, bu dengedeki değişimdir, bu da ekstraselüler matris kolajeninin aşırı bozulmasına neden olur (Planello ve ark., 2011).

Çeşitli MMP'lerin yüksek aktivitelerinin matriks parçalanmasında yüksek oranda rol oynadığına inanılmaktadır (Visse ve Nagase, 2003;Peng ve ark., 2012). Bu sitokinler sinoviyuma sızabilir, bu da sinoviyal sıvı viskozitesini değiştirebilir ve eklem kıkırdağı ve diskinin yağlanması ve beslenmesinde bozulmaya yol açabilir (Jiang ve ark., 2013).

Özellikle, MMP-1, kıkırdak ekstraselüler matriksinin (ECM) ana bileşenlerini (kolajen tip I, II, III, VII, VIII, X ve andagrekan) parçalar (Ala-aho ve Kähäri, 2005). TME diski ve kondiler kıkırdak, ECM'si esas olarak kolajen tip I, proteoglikanlar ve sudan oluşan fibrokartilajlardır (Landesberg ve ark., 1996). Kolajen tip I, biçim değiştirme yeteneği, gerilme dayanıklılığı ve sertliği gibi özellikler kazandırarak TME kıkırdağını oluşturur; bu şekilde, kıkırdak stresi emebilir ve dağıtabilir, ayrıca TME'yi korumak için sürtünmeyi azaltabilir (Kuroda ve ark., 2009). Kolajen tip I bozunmasının TME kıkırdağında enzimatik olarak başlatıldığı bildirilmektedir ve bu süreç, artmış bir MMP-1 aktivitesinden kaynaklanmaktadır (Kapila ve ark., 2009). MMP-1'in aktivite ve ekspresyon seviyesi, kolajen tip I'in bölünmesini ve kondrositlerin apoptozunu

doğrudan etkiler (Vincenti, 2001;Vincenti ve Brinckerhoff, 2002). Sinoviyal sıvıda saptanan MMP-1'in aşırı ekspresyonu, TMR'deki, özellikle TME Osteoartrit'teki (OA) değişiklikleri tahmin etmek için kullanılan bir belirteçtir (Srinivas ve ark., 2001).

Literatürde bir başka çalışmada *MMP-1*'in kemik hücrelerindeki osteoblastik aktivitesinden bahsedilmiştir. Hücresel düzeyde, büyüme plakasında MMP-1 (kolajenaz-1) saptanmazken, hipertrofik bölgedeki kondrositlerde pozitif immün boyanması, bu genin insanlarda doğum sonrası büyümede varlığını doğrular niteliktedir. Yapışan kemik dokusunun osteoblastlarında daha belirgin bir şekilde yer alır ve bu, tip I kolajenin degradasyonundaki rolüne işaret eder (Patil ve ark., 2012).

Moleküler seviyede *MMP-1*, insülin benzeri büyüme faktörünü (IGFBP-3) bağlayan proteinleri ayırır ve böylece IGF-1'in biyolojik aktivitesini arttırır. Sadece doğum öncesi büyümede değil, aynı zamanda muhtemelen bir dizi ECM ve ECM olmayan proteini sindirerek doğum sonrası longitudinal büyümeyi uyarmada da önemli bir role sahiptir. Bu, *MMP-1*'in amplifikasyonunun *MMP-13*'ün amplifikasyonunun birçok katı olduğu genç tavşanlar söz konusu olduğunda bir gerçek gibi görünmektedir, muhtemelen ECM'si farelerde veya sıçanlarda bulunan kolajen zenginliğine karşı PG türevli moleküler varlıklar açısından zengindir (Fowlkes ve ark., 1994).

MMP-1'in ekspresyonu transkripsiyondan kısmen etkilenir. *MMP-1* promotörleri, pozitif düzenleyiciler açısından zengindir (Landesberg ve ark., 1996;Vos ve ark., 2014). Bu promotörler, Ets transkripsiyon faktörleri ailesinin üyeleri için bağlanma bölgeleridir (Rutter ve diğ., 1998). Ets transkripsiyon faktörleri ailesinin üyeleri için bir çekirdek bağlanma bölgesi oluşturan *MMP-1* geninin promotör bölgesindeki rs1799750 tek nükleotid polimorfizmi (SNP), *MMP-1*'in transkripsiyonunu etkileyebilir. Bu SNP, 5-GAT-3'den 5-GGAT-3 değişikliğini indüklemek için 1607 pozisyonunda bir guanin bazının (G) sokulmasından elde edilir (Rutter ve ark., 1998). 2G alleli, normal fibroblastlarda 1G alleline göre önemli ölçüde daha yüksek bir transkripsiyon seviyesi gösterir; 2G alleli ayrıca 1G alleline göre daha yüksek miktarlarda nükleer ekstraktı ve rekombinant Ets-1'i bağlar, böylece *MMP-1*'in transkripsiyonunu arttırır (Rutter ve diğerleri, 1998). *MMP-1* geninin 1607 1G/2G polimorfizmi intervertebral disk dejenerasyonu, ateroskleroz ve periodontitis gibi

dejeneratif hastalıklarla ilişkili olması muhtemeldir (Pirhan ve ark., 2008;Román-García ve ark., 2009;Jacobsen ve ark., 2013).

4.7.2. *TGF Beta 1* reseptör geni

Transforme edici büyüme faktörü (*TGF*) beta 1 reseptör geni (*TGF-β1*), insanda *TGF Beta* gen takımının 19. Kromozomun, q13.1 lokusuna lokalize olan parçasıdır. *TGF-β1* geninin 29. nükleotidindeki bir T→C (timin→sitozin) geçişi, sinyal peptidinin 10. amino asidinde bir Leu→Pro (lösin→prolin) değişimi ile sonuçlanır (Yokota ve ark., 2000). Çalışmalarda *TGF-β1* (29 T/C, rs1982073) polimorfizmi daha yüksek serum seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur (Grainger ve ark., 1999;Yokota ve ark., 2000).

TGFβ molekülü, özdeş zincirden oluşan moleküler ağırlığı 25 kilo Dalton (kDa) olan bir dimerdir. *TGFβ*, tip II kolajen sentezleme ve proteoglikan indükleme işlevi ile kondrogenezin tüm basamaklarının güçlü uyarıcıları olarak kabul edilen *TGF-β1*, *TGF-β2* ve *TGF-β3* olmak üzere üç izoformdan oluşmaktadır (Madry ve ark., 2014). *TGFβ* sinyal iletimi zara bağlı heteromerik reseptörlere (Tip I ve Tip II) bağlıdır. Sinyal molekülünün tip II reptöre bağlanması tip I reseptörünü fosforiller ve böylece sinyal kaskatında *TGFβ*'ya özgü Smad (Smad 2 ve 3) proteinleri fosforillenerek aktifleşir (Coricor ve Serra, 2016). Ayrıca Smad bağımsız yolakta, p38 mitojenle aktive edilmiş protein kinaz (MAPK), hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (Erk) ve stresle aktive olan protein kinaz / c-Jun NH2 terminal kinaz (SPK/JNK) gibi yolaklarda *TGFβ* ile aktive edilebilir (Derynck ve Zhang, 2003). Smad yolu *TGFβ*'nın antiproliferatif özellikleri için kritik bir rol oynamaktadır (Hahn ve ark., 1996).
TGFβ, mezenkimal öncü hücrelerin (MKH) kondrogenezinin; MKH'nin kondrosite farklanması için gerekli olan ana başlatıcılarından birisidir. Çok sayıda araştırma, *TGFβ* ailesinin eklem kıkırdağı yenilenmesi ve homeostazında düzenleyici etkileri olduğunu göstermiştir. *TGFβ* yolağının aktifleşmesi ile N-kaderin ekspresyonu indüklenir bunun sonucuyla artan adezyon ve agregasyon molekülleri hücre proliferasyonu, farklanması ve kıkırdağa özgü ECM proteinlerinin depolanmasını teşvik eder (Kim ve ark., 2016). *TGF-β1* ve *TGF-β3*'ün kıkırdak defekti sonrası kıkırdak onarımına etkisi çok sayıda çalışmada test edilmiştir. *TGF-β2* ve *TGF-β3*'ün kıkırdak farklanması çalışmalarında *TGF-β*1'den daha etkili olduğu söylemesine rağmen bu üç isoform arasında kıkırdak farklanmasını teşvik etme yeteneklerinde

önemli bir fark yoktur (Richter, 2009;Patil ve ark., 2011). *TGF-β1*, *2* ve *3*'ün, MKH 'lerde Sox-9 ekspresyonunu indüklediği ve kıkırdak ECM üretimini arttırdığı gösterilmiştir (Fortier ve ark., 2011;Cals ve ark., 2012). Fan H. ve ark, in vitro çalışmalarında, *TGF-β3* ile çapraz bağlanmış bir yapı iskelesinin MKH proliferasyonunu ve bol miktarda ECM üretimini kolaylaştırdığı göstermiştir ve ayrıca in vivo hayvan modeli çalışmaları da doku iskeleleri üzerinde kondrojenik farklanmayı desteklemektedir (Fan ve ark., 2010). Ek olarak *TGF-β*'nın, kolajen genlerinin ekspresyonunu indüklediği ve plazminojen aktivatör inhibitörü üretimini uyardığı bulunmuştur (Agrotis ve Bobik, 1996).

TGF-β2 eksikliğinin, kraniyofasiyal, uzuv, omurga, iç kulak anomalileri dahil olmak üzere birçok gelişimsel patolojiye yol açtığı görülmüştür (van der Kraan, 2018). Ayrıca *TGF-β* sinyali bloke edildiğinde (*TGF-β* reseptör inhibisyonu 1 kinaz), otonom kıkırdak benzeri doku oluşumu azalmıştır (Tekari ve ark., 2015). İn-vitro çalışmalarda *TGF-β*2'nin kolajen yıkımını baskıladığı ve kıkırdak matriksinin korunmasına yardımcı olduğu gösterilmiştir.

Bhattacherjee ve ark., *TGF-β*'nin embriyonik maksiller mezenkimal hücrelerin primer kültürlerinde in vivo gelişen orofasiyal dokuda aktif olduğunu göstermiştir. Embriyonik maksiller mezenkimal hücreler üzerindeki başlıca fizyolojik etkileri, ekstraselüler matrisin metabolizmasının modülasyonu ve büyümesinin durdurulmasıdır (Bhattacherjee ve ark., 2003). TGF-ß1, doğum sonrası gelişim boyunca domuz mandibular kondil kıkırdağında da bulunmuştur (D'Angelo ve ark., 1994;Moroco ve ark., 1997) ve mandibular kondillerin ve izole edilmiş kondil hücrelerinin metabolizmasını in vitro olarak düzenlediği gösterilmiştir (Blumenfeld ve ark., 2000).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Etik Kurul İzninin Alınması

Çalışma protokolü Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 'İlaç Dışı Klinik Araştırmalar' kategorisinde değerlendirilerek 09.2021.280 etik protokol numarası ve 11/02/2022 tarihi ile onaylanmıştır (Ek 1). Hazırlanan bilgilendirilmiş gönüllü onam formları çalışmaya dahil edilen her katılımcıya imzalatılmıştır (Ek 4).

5.2. Çalışmaya Katılacak Bireylerin Seçimi

Çalışma örneklemi 51 kadın, 15 erkek olmak üzere 66 bireyden oluşmaktadır. Örneklem sayısı kurulan hipotezin anlamlılık seviyesi ve etki büyüklüğü dikkate alınarak G-Power 3.1.9.4 (Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Germany) programı ile önceki bir çalışma referans alınarak belirlenmiştir (Rosales ve ark., 2020). Buna göre her bir grup için gerekli olan minimum katılımcı sayısı 22 olarak hesaplanmıştır (etki büyüklüğü: 0,56; güç: 0,95; α: 0,05).

Bu tez, Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi Komisyonu Başkanlığı tarafından 10523 numaralı proje ile desteklenmiştir (Ek 2).

Etik kurul onay tarihi (11/02/2022) ile 11/10/2022 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi hastanesine başvuran 13-40 yaş aralığındaki kadın ve erkek bireylerde rutin ağız içi muayenesi sonrasında temporomandibular eklem muayenesi yapılmıştır. Temporomandibular eklem muayenesi sırasında TMR/ATK formuna (Ek 3) bağlı kalınarak her hastanın muayenesi standardize edilmiştir. Aynı zamanda kliniğimize ortodontik tedavi için başvuran hastalardan rutin olarak alınan sefalometrik filmler incelenmiş olup, her hasta iskeletsel paternine göre gruplandırılmıştır. Buna göre hastalar 22'şer kişiden oluşan 3 gruba ayrılmıştır; 1. Grup TME rahatsızlığı olan Sınıf II, yüksek vertikal yüz boyutuna sahip hastalar, 2. Grup TME rahatsızlığı olmayan Sınıf II, yüksek vertikal yüz boyutuna sahip olan hastalar ve 3. Grup ise TME rahatsızlığı bulunmayan Sınıf I, normal vertikal yüz boyutuna sahip olan hastalardan oluşmaktadır.

Tablo 1: Hasta dağılımı.

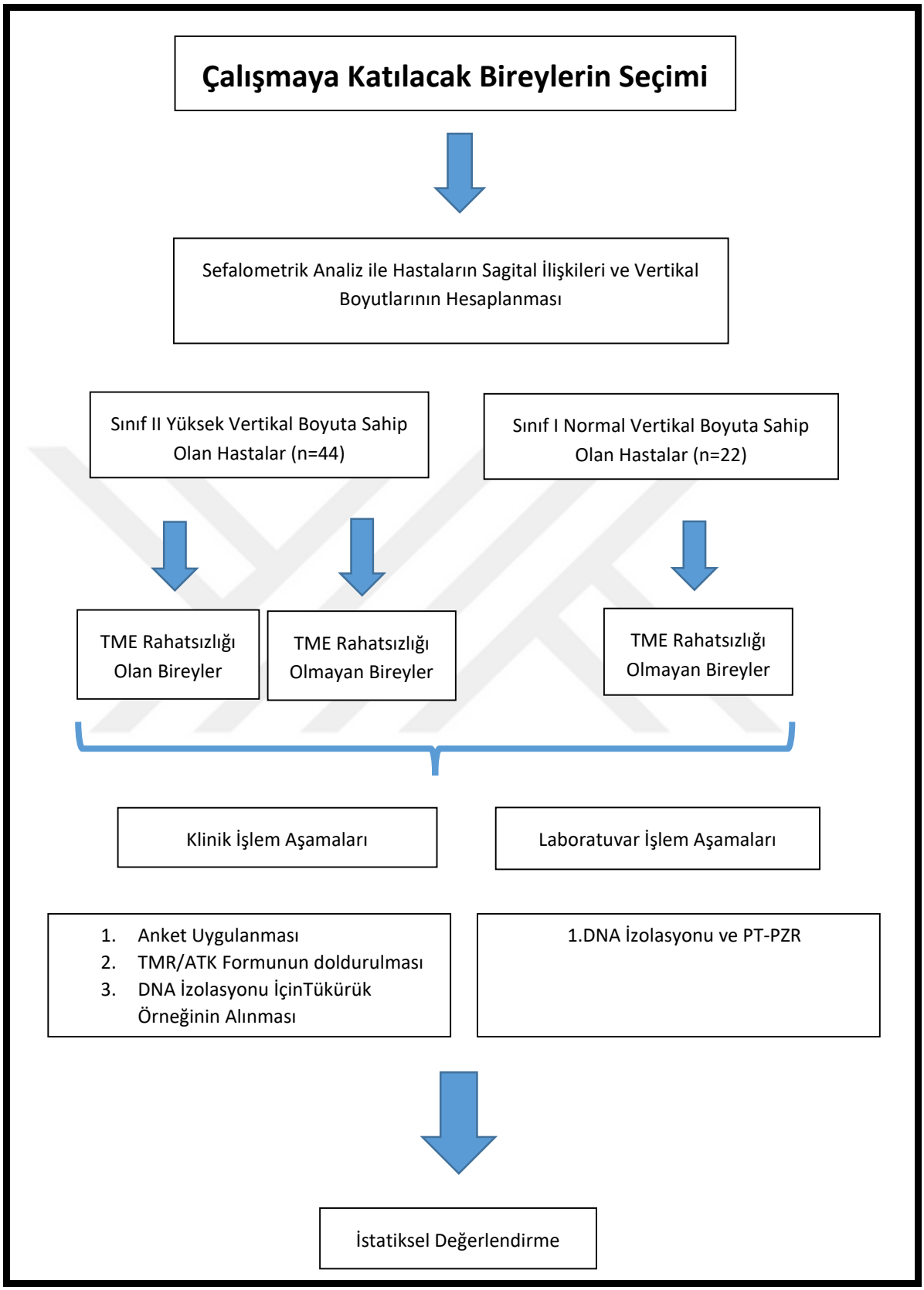
GRUPLAR	CİNSİYET		YAŞ	TOPLAM
	KADIN	ERKEK	ORTALAMA	
SINIF II YÜKSEK VERTİKAL BOYUTA SAHİP TMR(+)	20	2	20,2723±0,65	22
SINIF II YÜKSEK VERTİKAL BOYUTA SAHİP TMR (-)	16	6	18,5070±0,59	22
SINIF I NORMAL VERTİKAL BOYUTA SAHİP TMR (-)	15	7	22,2465±0,61	22

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

- Temporomandibular eklem rahatsızlığı olan hastalar,
- Sınıf II, yüksek vertikal yüz boyutuna sahip olan hastalar,
- Sınıf I, normal vertikal yüz boyutuna sahip olan hastalar
- Ailesinde ve kendisinde genetik bir hastalığı bulunmayan hastalar.

Hastaların araştırmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Daha önceden ortodontik tedavi görmüş olan hastalar,
- Dudak-Damak Yarığına sahip olan hastalar,
- Kraniyofasiyal Sendromu bulunan hastalar,
- Ortognatik cerrahi ya da plastik cerrahi geçirmiş olan hastalar,
- Temporomandibular eklemde osteoartrit bulunan hastalar,
- Romatizmal hastalık bulunan hastalar
- Ailesinde ve kendisinde genetik bir hastalığı bulunan hastalar.



Şekil 1: Çalışma Protokolü

5.3. Sefalometrik Analiz

Çalışmamızda hastalarımızdan ortodontik tedavi öncesi alınan sefalometrik radyografiler kullanılmıştır. Tüm sefalometrik radyografiler NemoStudio NX-Pro 10.4.2 (Software Nemotec, Madrid, İspanya) kullanılarak aynı araştırmacı tarafından (B.T) incelenmiştir ve analizde kullanılan noktalar ve ölçümler aşağıda belirtilmiştir.

Sefalometrik noktalar

Lateral sefalometrik filmlerin değerlendirilmesinde kullanılan sefalometrik noktalar şunlardır:

1. Sella (S): Sella tursikanın orta noktasıdır.

2. Nasion (N): Frontonazal suturun sagital yöndeki en ön noktasıdır.

3. Porion (Po): Dış kulak yolunun en üst noktasıdır.

4. Orbitale (Or): Göz çukuru alt kenarının en alt noktasıdır.

5. Basion (Ba): Oksipital kemiğin baziller parçasının en uç noktasıdır.

6. Pterigoid Nokta (Pt): Pterigomaksiller fissür görüntüsünün en arka ve en üst noktalarının orta noktasıdır.

7. Spina Nasalis Anterior (ANS): Anterior nazal spinanın en ön ve en uç noktasıdır.

8. Spina Nasalis Posterior (PNS): Sert damağın en arka noktasıdır.

9. A Noktası (A): Spina nasalis anteriorun altında kalan alveolar kemik konturu üzerindeki en derin noktadır.

10. B Noktası (B): Pogonion'un üzerinde kalan alveolar kemik konturu üzerindeki en derin noktadır.

11. Supra Pogonion (Pm): B noktası ile pogonion arasındaki eğrinin iç bükeyden dış bükeye dönüştüğü noktadır.

12. Pogonion (Pg): Mandibula simfisizinin dış konturu üzerinde yer alan en ileri noktadır.

13. Gnathion (Gn): Mandibula simfisizinin en ön ve en alt noktalarının orta noktasıdır.

14. Menton (Me): Mandibula simfisizinin en alt noktasıdır.

15. Gonion (Go): Mandibular ramusun arka kenarına ve korpusun alt kenarına çizilen teğetlerin oluşturduğu açının açıortayının mandibula üzerindeki iz düşümüdür.

16. Artikülare (Ar): Mandibular kondilin arka dış sınırı ile temporal kemiğin kesiştiği noktadır.

17. Condylion (Co): Mandibular kondil başının tepe noktasıdır.

18. Ü1 Kesici Ucu: Üst en ileri orta keser dişin kesici uç noktasıdır.

19. Ü1 Apeksi: Üst en ileri orta keser dişin kök ucudur.

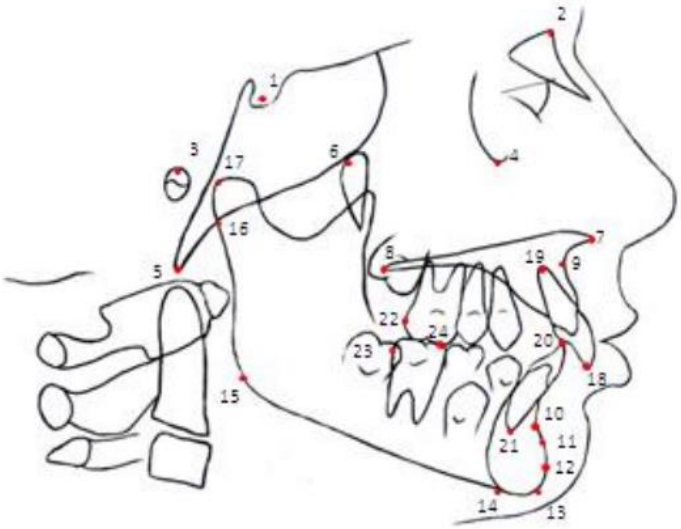
20. A1 Kesici Ucu: Alt en ileri orta keser dişin kesici uç noktasıdır.

21. A1 Kesici Apeksi: Alt en ileri orta keser dişin kök ucudur.

22. Ü6 Distal Konturu: Üst birinci molar dişin kronunun distal konveksitesinin en çıkıntılı noktasıdır.

23. A6 Distal Konturu: Alt birinci molar dişin kronunun distal konveksitesinin en çıkıntılı noktasıdır.

24. Ü6 Mezial Tüberkül Tepesi: Üst birinci molar dişin meziobukkal tüberkülünün tepesidir.



Şekil 2: Lateral sefalometrik film analizinde kullanılan noktalar

Bu sefalometrik noktalar kullanılarak oluşturulan düzlemlerden yararlanılarak yapılan ölçümler şunlardır:

Maksillaya ait ölçümler

1. SNA açısı (°)

2. Maksiller derinlik açısı (°)

3. N ⊥ A (mm)

Mandibulaya ait ölçümler

4. SNB açısı (°)

5. Pog-NB mesafesi (mm)

6. Co-Gn mesafesi (Efektif mandibular uzunluk) (mm)

7. Ar-Go mesafesi (Ramus yüksekliği) (mm)

8. Go-Gn mesafesi (Korpus uzunluğu) (mm)

9. Co-Pog mesafesi (Mandibular uzunluk) (mm)

10. Go-Co mesafesi (Ramus uzunluğu) (mm)

Maksillomandibular ilişkiye ait ölçümler

11. ANB açısı (°)

12. Wit`s (mm)

Vertikal yön ölçümleri

13. GoGnSN açısı (°)

14. FMA açısı (°)

15. Y aksı açısı (°)

16. İç açılar toplamı (Saddle açısı, Gonial açı ve Artiküler açının toplamı) (°)

17. ANS-Me mesafesi (Alt ön yüz yüksekliği) (mm)

18. S-Go mesafesi (Posterior yüz yüksekliği) (mm)

19. Na-Me mesafesi (Anterior yüz yüksekliği) (mm)

20. Jarabak oranı (S-Go/N-Me)

21. Yüz Aksı Açısı (°)

22. Gonial oran

5.4. Eklem Muayenesi Prosedürü

Kliniğe başvuran hastaların sefalometrik incelemesi yapıldıktan sonra, çalışmaya dahil edilme kriterlerine sahip hastaların eklem muayenesi yapılmıştır.

Hastaların klinik muayenesi ve değerlendirme aşamalarında Temporomandibular Rahatsızlıklar / Araştırma Teşhis Kriterleri – TMR/ATK (Research Diagnostic Criteria / Temporomandibular Disorders) formunun Türkçesi kullanılmıştır. Kullanılan anamnez ve muayene formları Dr. Funda ÇALIŞIR'ın "Temporomandibular Rahatsızlığı Olan Hastaların Morfolojik Özelliklerinin Sefalometrik Yöntemle İncelenmesi" başlıklı İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalında 2009 yılında yapılan Doktora tezinden alınmıştır (Çalışır, 2009). Klinik muayeneye başlamadan önce hastalara soru formları doldurtulmuştur ve formlar incelenmeden klinik muayeneye geçilmiştir. Muayene formları muayene sırasında hekim tarafından doldurulmuştur. Eklem muayenesi yapıldıktan sonra, tedavisi için de kullanılmak üzere temporomandibular eklem rahatsızlığı olan hastalardan gerekli görüldüğünde konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (KIBT) ve/veya MRG görüntülemesi istenmiştir.

5.4.1. Anamnez formunun kullanımı

Dworkin ve ark. tarafından hazırlanan TMR/ATK formunun Türkçesi kullanılarak muayene tamamlanmıştır (Dworkin ve LeResche, 1992).

31 sorudan oluşan bu anamnez formu 5 farklı grupta sınıflandırılmıştır.

Birinci Grup: Bu gruptaki sorular hastanın TMR belirtileri gösterip göstermediğini sorgulayan sorulardır ve klinik muayene ile desteklenirse teşhise yardımcı olabilir (3, 14, 16 ve 17. sorular).

İkinci Grup: İki gruptan oluşur: a) 7-13. sorular: Hastada var olan kronik ağrı durumunun değerlendirildiği 7 adet soru bulunmaktadır. b) 20. soru: Depresyon ve somatizasyonun değerlendirildiği 32 maddeden oluşur.

Üçüncü Grup: Hastanın sosyal durumunu değerlendiren sorulardan oluşur (4 ve 23-31. sorular).

Dördüncü Grup: Hastanın genel sağlığı ve fiziksel özelliklerinin değerlendirildiği maddelerden oluşur (1, 2, 15e, 15f, 15g, 21 ve 22. sorular).

Beşinci Grup: TMR ile ilişkilendirilebilecek parametrelerin değerlendirildiği maddelerdir (5, 6, 15a, 15b, 15c, 15d ve 20. sorular).

Formdaki sorulara verilen cevapların değerlendirilmesi Dworkin ve ark.'nın önerdiği şekilde yapılmıştır (Dworkin ve LeResche, 1992).

5.4.1.1. Ağrının değerlendirilmesi

Ağrının Hasta Tarafından Derecelendirilmesi

Görsel analog skala (Visual Analogue Scale; VAS) kullanılarak, 0 (hiç ağrı yok) ile 10 (olabilecek en kötü ağrı) arasında değişen derecelendirme sistemi ile hastalardan hissettikleri ağrı için puanlama yapmaları istenmiştir.

Kronik Ağrı Şiddetinin Hesaplanması

Ağrı Yoğunluğu

Anamnez formundaki 7, 8 ve 9. soruların cevapları üzerinden aşağıdaki formül ile yapılan hesaplama sonucunda 0-100 arasında bir puan elde edilmektedir.

Hesaplama: Hissedilen ağrının anamnez formu doldurulduğu andaki değeri, en fazla olduğu zamanki değeri ve ortalama değeri toplanıp aritmetik ortalaması alınır ve on ile çarpılır.

Ağrı Nedeniyle Kısıtlılık

Kronik ağrı varlığı durumunda, ağrının derecesi değerlendirilirken sadece ağrı yoğunluğunun bilinmesi yeterli olmamaktadır. Ağrının hayatımızı ne ölçüde etkilediği, günlük hayatın işlerinden ne kadar alıkoyduğu da önemlidir. Bunun için bir hesaplama sistemi oluşturulmuştur. Hesaplama sonucunda yetersizlik puanları elde edilir. Ağrı sebebiyle günlük yaşamın kaç gün aksadığı ve ağrı sebebiyle oluşmuş olan kısıtlılık değeri değerlendirilerek yetersizlik puanı elde edilir.

Hesaplama: Ağrı sebebiyle kısıtlılık değeri, anamnez formundaki 11, 12 ve 13. soruların değerlerinin toplanıp aritmetik ortalaması alınıp on ile çarpılır.

Kısıtlılık Günleri

Anamnez formunun 10. sorusunun cevabıdır. Günlük işlerin ağrı sebebiyle sonraya bırakıldığı veya yapılamadığı günlerin sayısını anlatmaktadır.

5.4.1.2. Depresyon ve Somatizasyonun Değerlendirilmesi

Depresyon ve somatizasyon değerleri, Dworkin ve ark.'nın soru formundaki 20. sorunun 32 maddesinin cevaplanması ile hesaplanmıştır. Bu maddeler "Symptom checklist-90, SCL 90" formunun düzenlenmiş hali olan SCL90-R'den alınmıştır.

Depresyon Değerinin Hesaplanması:

20. sorunun b, e, f, g, h, i, k, l, m, n, r, y, bb, cc, dd, ee, ff maddelerine verilen cevaplardaki değerlerin aritmetik ortalaması alınarak hesaplanmıştır.

Somatizasyon Değerinin Hesaplanması:

a) Ağrı ile İlgili Maddelerle Beraber Somatizasyon Değeri:

20. sorunun a, c, d, j, o, p, s, t, u, v, z, aa maddelerine verilen cevaplardaki değerlerin aritmetik ortalaması alınarak hesaplanmıştır.

b) Ağrı ile İlgili Maddeler Olmadan Somatizasyon Değeri:

Somatizasyonun ağrı ile ilgili olan değerleri (a, d, j, o, p) dahil edilmeden c, s, t, u, v, z, aa maddelerine verilen cevaplardaki değerlerin aritmetik ortalaması alınarak hesaplanmıştır.

5.4.2. Muayene formu kullanımı

Klinik muayene verilerinin kaydedilmesi için TMR/ATK'de önerilmiş olan muayene formu kullanılmıştır. Hastaların yönlendirilmesi, muayene bölgelerinin tanımı ve kullanılan ölçüm yöntemleri TMR/ATK'da önerildiği gibi yapılmıştır. Bu öneriler aşağıda liste olarak belirtilmiştir.

Klinik Muayene İçin TMR/ATK Formundaki Genel Yönlendirmeler

1) Anamnez formu doldurulurken ve muayene işlemleri yapılırken hasta ile iş birliği içinde olarak süreç tamamlanmalıdır.

2) Ölçümler yapılırken çene kasları kasılmış olmamalı, bütün kaslar pasif durumda olmalıdır. Eklem bölgesi hiçbir zaman ek ağırlık veya basınç altında bırakılmamalıdır.

3) Tüm milimetrik kayıtlar tek veya çift, tam sayı olacak şekilde yapılmalıdır.

4) Hasta muayene sırasında koltukta dik olarak oturacak şekilde pozisyon almalıdır.

5) Muayene sırasında eldiven kullanılmalıdır.

6) Denek ağzında bir hareketli protez taşıyorsa protezleriyle muayene edilmeli; ancak ağız içi palpasyon yapılırken, mukoza ve diş etleri muayene edilirken protezleri çıkarılmalıdır. Üzerinde yapay diş bulunmayan apareyler muayene sırasında çıkartılmalıdır.

7) Muayene esnasında anatomik bölgelerin palpasyonunu güçleştirici fiziksel engelleri varsa boyunluk gibi bunlar belirtilmelidir.

8) Muayene işlemi formdaki sıraya göre takip edilmeli ve bütün ölçümler formda ayarlanmış olan uygun yere yazılarak kayıt altına alınmalıdır.

9) Ağız açma ölçümleri yapıldıktan sonra overbite miktarı bu ölçümün sonucuna eklenerek gerçek ağız açma miktarı hesaplanmalıdır.

10) Lateral hareketlerin miktarları hesaplanırken; varsa orta hattaki kayma miktarı dikkate alınmalıdır.

Muayene Formunun Doldurulması

Hastalar muayene formunda bulunan aşağıdaki sorulara göre muayene edilmiş olup uygun cevaplar formda işaretlenmiştir.

Ağız açma yolu: Hastadan dişleri hafif bir temas halindeyken çenesini konforlu bir pozisyonda tutması istenir. Orta hattaki sapmaları farkedebilmek için dudaklar parmak yardımı ile baskı uygulamadan uygun bir şekilde ekarte edilerek anterior dişlerin görünmesi sağlanır. Ağrı hissetse bile ağzını açabildiği kadar maksimum açması söylenir. Bu işlem işlem 3 defa tekrarlanarak mandibulanın hareketleri gözlemlenir..

a) Düz: Ağız açılırken hareket boyunca herhangi bir deviasyon veya defleksiyon gözlenmemesidir.

b) Sağa veya sola defleksiyon: maksimum ağız açıklığında defleksiyon görülen taraf belirlenerek not edilir.

c) Sağa veya sola deviasyon: Ağız açılırken sağa veya sola doğru bir kayma vardır, ağız maksimum yardımsız açıldığında veya öncesinde alt çenede orta hatta geri dönme mevcuttur. Bu hareket izlenerek mandibulanın hangi tarafa doğru deviye olduğu not edilir.

Ağız Açma Miktarı: Hastaların ağız açıklığı kapasiteleri, alt-üst kesiciler arası mesafenin cetvel ile ölçülmesiyle mm cinsinden elde edilir. Daha sonra elde edilen bu değerlere overbite miktarı eklenir.

a) Ağrısız yardımsız ağız açma: Hastadan alt çenesini rahat bir pozisyona getirerek dışarıdan herhangi bir müdahale olmadan ağrı hissetmediği bir noktaya kadar ağzını açması istenir. Eğer bu aşamalarda ağrı hissedilecek olursa hastadan ağrının başladığı noktada hareketi sonlandırması istenir.

b) Maksimum yardımsız ağız açma: Hastadan alt çenesini rahat hissettiği bir pozisyona getirmesi istenir. Hastaya bir müdahale yapmadan ağzını maksimum derecede açabildiği kadar açması söylenir. Alt ve üst anterior dişlerin kesici kenarları referans alınarak aradaki mesafe cetvel yardımıyla ölçülür ve kayıt edilir.

c) Maksimum yardımlı ağız açma: Hastadan alt çenesini rahat hissettiği bir pozisyona getirmesi istenir. Hasta ağrı hissediyor olsa dahi ağzını açabildiği kadarmaksimum seviyede açması söylenir. Sonrasında ise başparmak üst santrallerin kesici kenarına, işaret parmağı da alt santrallerin kesici kenarına konumlandırılarak hastanın ağzını biraz daha açmak üzere dişere hafif miktarda bir kuvvet uygulanır. Aynı şekilde cetvel ile ölçüm yapılır ve bu ölçüm not edilir.

Alt Çenenin Eksentrik Hareketlerinin Ölçümü

a) Sağ/sol lateral hareket ve ölçümün yapılması: Hasta ağzını az bir miktar açarak mandibulasını rahatsızlık hissetse bile götürebildiği kadar maksimum miktarda sağa/sola doğru götürmesi söylenir. Lateral hareket maksimuma ulaşınca üst ve alt kesicilerin orta hatları arasındaki mesafe cetvel yardımıyla ölçülür ve kayıt edilir.

b) Protrüzyon ve ölçümün yapılması: Hasta ağzını az bir miktar açarak alt çenesini rahatsızlık hissetse bile götürebildiği kadar öne doğru götürmesi istenir. Eğer hastada kutu kapanış bulunuyor ise, üst kesici dişlerle alt kesici dişler arasında interferens olmaması için ağzı normalden bir miktar daha fazla açarak problemsiz bir şekilde protrüzyon hareketi gerçekleştirilerek insizal kenarlar arası ölçümler yapılır.

Çiğneme Kasları ve Eklem Bölgesinin Palpasyonu

Bütün palpasyon aşamaların sonunda, hastalardan hissettikleri rahatsızlığı ya da ağrıyı 0'dan 3'e kadar puanlaması istenir (ağrı ya da rahatsızlık hissi için; 0: yok, 1: az, 2: orta, 3: çok).

a) Temporal Kas: Hasta koltukta dik bir pozisyonda gerilimsiz bir şekilde otururken temporal kasın başlangıç-bitim bölgeleri ve kasın ön karın bölgesi çift taraflı olarak palpe edilir ve hastanın puanlaması not edilir.

b) Masseter Kası: Hasta koltukta dik bir pozisyonda gerilimsiz bir şekilde otururken masseter kasının başlangıç-bitim bölgeleri ve kas gövdesi çift taraflı olacak şekilde palpe edilir. Kaslar pasif durumda iken belirlenen bölgeler üzerine işaret ve orta parmaklarının parmak ucu ile sadece belirli bir miktar basınç uygulanır. Hastanın alt çenesinin istirahat pozisyonunda olmasına ve dişlerin birbirine değmemesine dikkat edilir. Palpasyon esnasında hasta ağrı mı duyuyor yoksa sadece basınç mı hissediyor tespit etmek adına, aynı kas bilateral olarak palpe edilerek hastalara karşılaştırma imkanı sağlanır.

c) Lateral Pterigoid Bölge: Hastadan ağzını açarak muayene edilecek tarafa doğru çenesini yönlendirmesi istenir. Serçe parmak ile üst azıların üstünde alveol kretinin dış yan kısmına yerleştirilir. Parmak geriye, yukarıya ve içe doğru hareket ettirilir. Fakat yapılan çalışmalarda lateral pterigoid kasın muayenesinin zor olduğu bu sebeple kullanılmaması söylenmektedir (Dimitroulis ve ark., 1995).

d) Temporal Tendon: Lateral pterigoid bölgenin palpasyonunu tamamladıktan sonra serçe parmak ile koronoid çıkıntıya doğru yönlenilir. Hastaya ağzını açması söylenir ve serçe parmağı yukarıya koronoid çıkıntının önüne hareket ettirilir. Koronoid çıkıntının en üst kısmı palpe edilir.

e) Lateral kutup: İşaret parmağı kulak tragusunun tam önüne ve hasta bireyin ekleminin üzerine yerleştirilir. Hastadan ağzını, öne doğru kayan kondilin lateral kutbunu hissedene kadar biraz açması söylenir. Bir elle baş desteklenirken, diğer el ile palpe edilen yere basınç uygulanır.

f) Posterior Bağlantı: Palpe edildiği bölge dış kulak yoludur. Serçe parmak ucu dış kulak yoluna yerleştirilerek hastaya ağzını açması söylenir. Eklemdeki hareketleri daha iyi hissetmek için hastadan gerekirse ağzını daha büyük açması istenebilir.

Çiğneme Kası Olmayan Kasların Palpasyonu

"Trapezius" ve "Sternocleidomasteideus" kaslarının temporomandibular eklem fonksiyonlarına doğrudan bir etkisi olmamasından ötürü bu kaslar TMR/ATK formunda yer almamalarına rağmen; ağrılı olan durumlarda bazen yüz bölgesine yansıyan ağrılara neden olabilmektedirler.

a) Sternocleidomastoideus (SCM): Palpasyon kulak arkasından mastoid fossanın dış yüzeyindeki yapışma yerinden başlanarak klavikula üzerindeki bitim yerine kadar bütün kas hizası boyunca yapılır. Her iki kas için sağ sol tekrarlanır.

b) Trapezius: SCM kasın hemen arkasında üst bölümünden palpasyona başlanır ve aşağıya, yana doğru kasın bitim bölgesine doğru palpe edilir. Bu palpasyon sırasında ağrı hissedip hissetmediği hastaya sorularak puanlama not edilir. Sağ ve sol, her iki kas için tekrarlanır.

Ağız açma kapama sırasında palpasyon ile hissedilen TME sesleri:

Fonksiyon esnasında ya da ağız açılıp kapatılırken eklem seslerinin varlığı ve ses varsa tipini belirlemek amacıyla sol işaret parmağı deneğin sağ TME'sinin üstüne, sağ işaret parmağı deneğinin sol TME'sinin üstüne yerleştirilerek eklem bölgesisi palpe edilir. Hastadan ağrı hissetse bile ağzını yavaşça açabildiği kadar açması ve kapatması istenir. Kapatırken dişlerin tamamen maksimum interkaspasyona getirilmesine dikkat edilir. Bu işlem 3 defa tekrarlanır. Tespit edilen sesler aşağıdaki tanımlamaya göre kaydedilir:

0: Ses yok

1: Klik: Başlangıç ve bitiş net bir şekilde belli olan, kısa sürelive anlık, genellikle klik veya tıklama şeklinde olan bir sestir.

2: Krepitasyon: Daha uzun süren, çene hareketi boyunca görülen sürtünme sesidir. İki kemiğin birbirine sürtme sesi olarak duyulabilir.

5.4.3 Oklüzal Muayene Formu Kullanımı

Klinik muayene formunda son işlem olan oklüzal ilişkilerin değerlendirilmesi ve verilerin kaydedilmesi için oklüzal muayene formu doldurulmuştur.

Angle Sınıflaması: Hastalardan dişlerini maksimum interküspal pozisyonda kapatmaları istenir ve Angle sınıflamasına göre dental ilişki değerlendirmesi yapılır. Sagital düzlemde sağ ve sol taraftan üst birinci molar dişin alt birinci molar diş ile olan ilişkisine incelenir. Buna göre;

Sınıf I: Üst birinci molar dişin mesio-bukkal tüberkülü alt birinci moların anterior bukkal girintisi ile kapanıştadır.

Sınıf II: Üst birinci molar diş sabit kabul edilip alt molar bu dişe göre distalde yer almaktadır. Alt birinci moların üst birinci molara göre en az yarım tüberkül genişliği kadar geride olma durumudur.

Sınıf III: Alt birinci moların üst brinci molara oranla en az yarım tüberkül genişliği kadar ileride olma durumudur. Alt çene konum olarak üst çeneye göre ileridedir ya da üst çene alt çeneye göre geridedir.

Diş Eksikliği: Hastaların ağız içi muayeneleri esnasında kaybedilen dişleri ve lokalizasyonları kaydedilir.

Posterior Bölgede Temasta Olan Dişler: Hastalar dişlerini maksimum interküspasyonda kapatırken dişlerin birbiriyle olan temasları incelenir.

Overbite-Overjet Miktarlarının Ölçümü:

Overbite miktarı ölçümü: Hastanın dişleri maksimum interkaspasyonda ikeniken üst ve alt anterior dişlerin kesici kenarları baz alınarak aradaki mesafenin vertikal yöndeki ölçümü yapılmıştır.

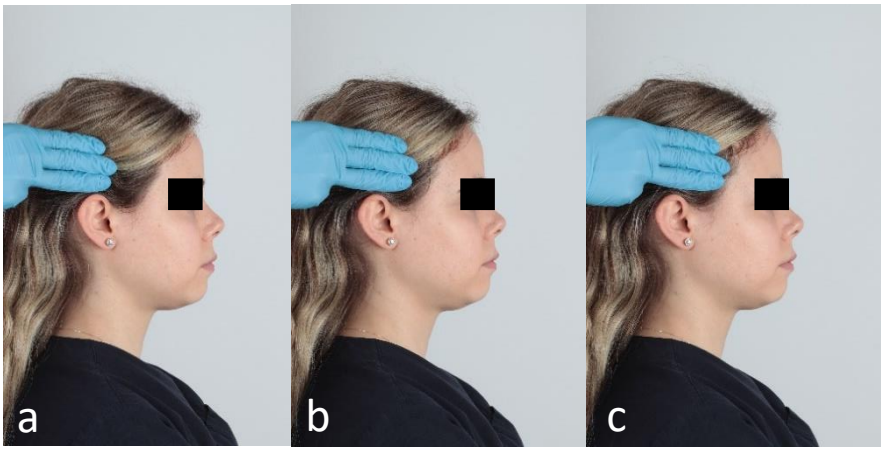
Overjet miktarı ölçümü: Hastaların dişleri maksimum interkaspasyonda iken üst ve alt anterior dişlerin kesici kenarları referans alınıp aradaki mesafenin sagital yöndeki ölçümü yapılmıştır.

Çalışan Taraf Temasları: Hastalar dişlerini maksimum interkaspasyona getirdikten sonra lateral hareketi gözlemleyebilmek için dişler hafifçe temas ederken mandibulayı sağ tarafa veya sol tarafa doğru kaydırmaları istenir. Lateral yöndeki rehberlik net bir şekilde gözleniyorsa aşağıdaki sınıflamaya göre işaretlenir. Artikülasyon kağıdı ile de gerekli kontroller yapılır.

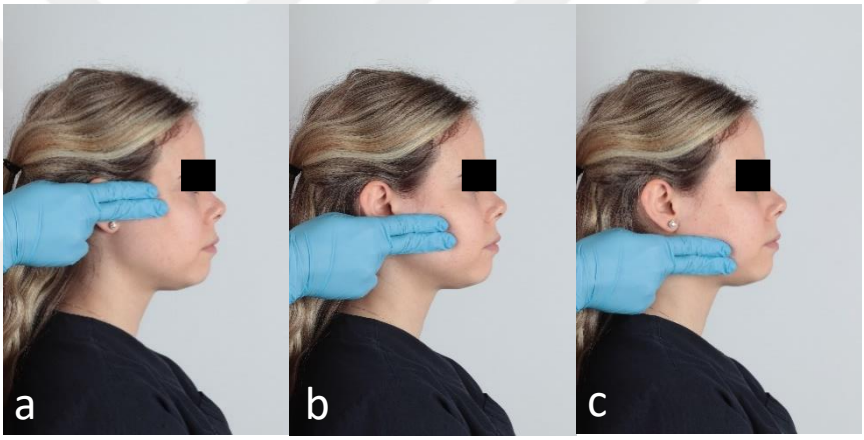
1: Kanin rehberliği

2: Grup Fonksiyon

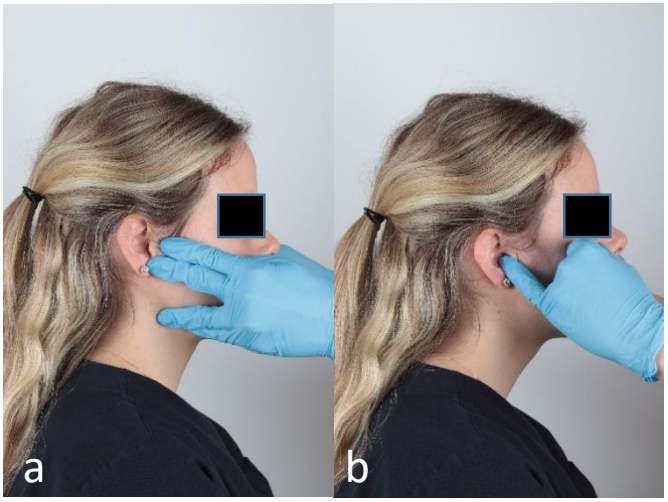
3: Diğer



Resim 1: Ağız dışı palpasyon bölgeleri: **a.**Temporalis (arka), **b.**temporalis (orta), **c.**temporalis (ön)



Resim 2: Ağız dışı palpasyon bölgeleri: **a.** Masseter (başlangıç), **b.** Masseter (gövde), **c.** Masseter (yapışma yeri)



Resim 3: Temporal eklemin palpasyonu: **a.** Lateral kutup ve **b.** Posterior bağlantı



Resim 4: a. Ağrısız yardımsız ağız açma, **b.** Maksimum yardımsız ağız açma, **c.** Maksimum yardımlı ağız açma



Resim 5: Overbite miktarının ölçümü



Resim 6: Overjet miktarının ölçümü



Resim 7: Maksimum sağ ve sol lateral hareket miktarının ölçümü



Resim 8: a. Maksimum interkaspasyon ve **b.** maksimum protruziv hareket

5.4.4 Hastaların klinik teşhisi

Klinik incelemeler ve TMR/ATK teşhis ve muayene formu doldurulan bireylerin rahatsızlıkları aşağıdaki teşhis kriterlerine göre sınıflandırılmıştır:

Redüksiyonlu Disk Deplasmanı

1.Ağız açarken veya kapatma sırasında, farklı pozisyonlarda meydana gelen tıklama sesi olan,

2.Lateral veya protrüziv hareketler sırasında oluşan tıklama sesi olan,

3.Alt çene protrüziv pozisyonda iken ağız açılıp kapatıldığında tıklamanın kaybolduğu,

4. Ağız açma sırasında etkilenen tarafa doğru deviasyonu olan,

5. Ağız açma tıklamasından önce kontralateral tarafa sınırlı lateral hareketi ve eklem hareketleri sırasında artan ağrısı olan,

6. Disk kondil üzerinde konumlandıktan sonra yani iki tıklama arasında kondil-disk ilişkisi normale döndüğünden dolayı bütün çene hareketlerini hiçbir kısıtlama olmadan yapabilen bireylere redüksiyonlu disk deplasmanı ön teşhisi konulmuştur.

Redüksiyonsuz Disk Deplasmanı

1. Ağız açma miktarında kısıtlılık 25-30 mm ya da hastada ağız açmada kısıtlılık hikayesi olan,

2. Alt çenede etkilenen tarafa defleksiyonu olan,

3. Maksimum ağız açıklığının sonunda sert bir sonlanma hissi varlığı olan,

4. Etkilenen tarafa olan eksentrik hareketler normal iken karşı tarafa olan harekette kısıtlılık varlığı bulunan,

5. Ağız açmaya zorlandığında ağrısı olan,

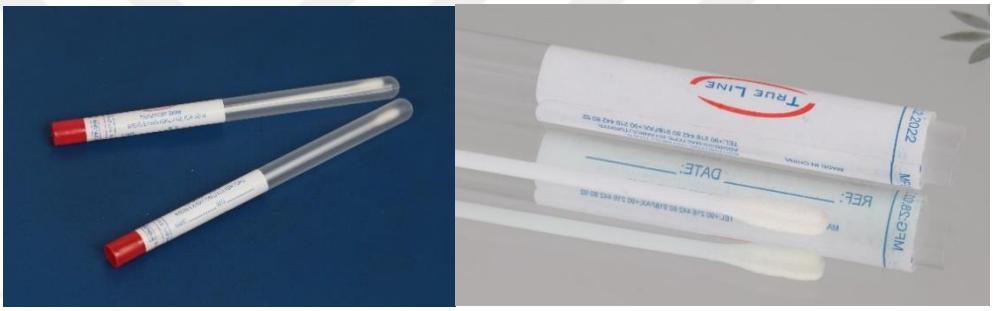
6. Kilitlenme ile kesilen tıklama hikayesi olan,

7. Etkilenen taraftaki eklemin palpasyonunda ağrısı olan bireylere redüksiyonlu disk deplasmanı ön teşhisi konulmuştur.

5.5. DNA Toplama Prosedürü

Gönüllülerden, DNA örneği toplama amacı ile bukkal sürüntü yöntemi kullanılmıştır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) sürüntü yöntemi düşük maliyet, az miktarda örnek hacmi gerektirmesi, analiz için gerekli olan DNA örneğinin kolay toplanması, hasta için konforlu olması ve uzun süre arşivlenebilmesi gibi avantajlara sahip olduğu için tercih edilmiştir (van Wieren-de Wijer ve ark., 2009).

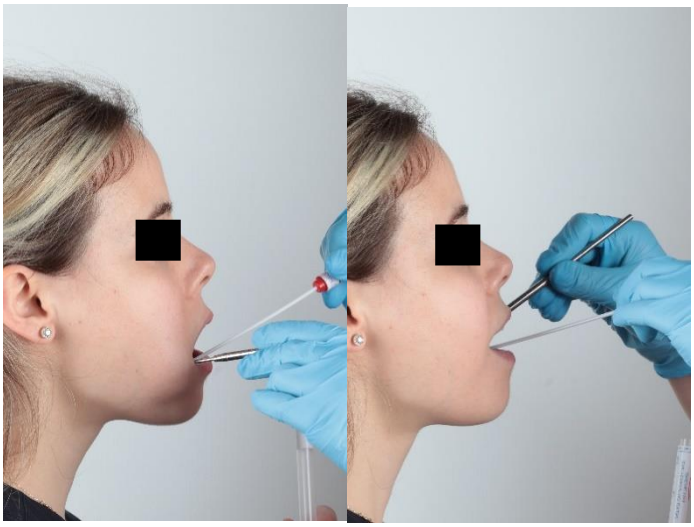
Çalışmaya katılan gönüllülerden aydınlatılmış onam formları alınıp, bilgilendirildikten sonra gönüllülerin bukkal mukoza hücrelerinden DNA örnekleri izole edilmiştir. Gönüllüler örnekler toplanmadan en az 30 dk. önce yiyecek ve içecek tüketmemeleri istenmiştir.



Resim 9: Sürüntü çubuğu

5.5.1. Bukkal sürüntü örneği toplama protokolu

1) Gönüllüden örnek alınacak tüpün üzerine hasta adı, numune alım tarihi ve hastanın dahil olduğu grubun adı yazılmıştır.
2) Gönüllünün su ile ağzını çalkalaması istenmiştir.
3) Sürüntü çubukları plastik tüpten çıkarılmıştır.
4) Gönüllünün ağız içerisinde sürüntü çubuğu, yanağın içinde ve ardından mandibular ve maksiller bukkal sulkusta dairesel hareketler ile kuvvetlice 30-60 sn. boyunca gezdirilmiştir.
5) Sürüntü çubuğu plastik tüpe dikkatlice geri yerleştirilmiştir.



Resim 10: Bukkal sürüntü örneğinin toplanması (sağ ve sol)

5.6. DNA İzolasyonu ve Genotipleme

Çalışmamıza gönüllü olarak katılan bireylerden ağız içi epitel hücreleri DNA toplama çubukları yardımıyla toplanmış, sonrasında PureLink DNA izolasyon kiti PureLink DNA izolasyon kiti (Invitrogen, Van Allen Way Carlsbad, CA, USA) kullanılarak DNA izolasyon işlemi tamamlanmıştır. Kısaca, 200 µL elde edilen DNA izolasyonu üzerine, 20 µL proteinaz K, 10 µL RNAaz eklenerek vortekslenmiştir. Oda sıcaklığında 2 dk. beklettikten sonra 200 µL bağlanma tamponu eklenerek karıştırılmış ve homojen hale getirilmiştir. 10 dk. 55°C su banyosunda inkübe edildikten sonra 200 µL etanol ilave edilmiştir. Karışım 5 sn. vortekslendikten sonra filtreli tübe alınarak 13000 rpm'de 2 dk. santrifüj edilmiştir. Süpernatant kısmı atılarak pellet kısmı üzerine 500µL yıkama tamponu eklenmiştir. 13000 rpm'de 2 dk santrifüj edildikten sonra yine süpernatant kısmı alınarak üzerine 500 µL 2. yıkama tamponu ilave edilmiş ve 2 dk. maksimum hızda santrifüj edilmiştir. 125 µL elüsyon tamponu eklenerek inkübe edilmiştir. Maksimum hızda 1 dk. santrifüj edildikten sonra saf DNA elde edilmiştir. Her örnekten ortalama toplam 20 ng DNA izole edilmiş ve izole edilen DNA'lar OD260/280 spektrofotometrik oranına göre değerlendirilmiştir. İlgili gen bölgelerinin analiz işlemleri tamamlanana kadar, elde edilen DNA örnekleri -20°C'de saklanmıştır.

TGF-β1 rs1800470 ve *MMP1* rs1799750 polimorfizmlerin genotiplenmesi, StepOnePlus (Thermo Fisher Scientific, Inc.) cihazında Real-Time PCR ve üreticilerin protokollerine göre (kat. no. 4371355, Thermo Fisher Scientific, Inc.) Taqman SNP genotipleme kitleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Toplam 10 µl reaksiyon hacmi

için, 5 µl Genotyping Master Mix (Applied Biosystems, Foster City, CA), 3,5 µl nükleaz içermeyen H_2O (Thermofisher, ABD), 0,5 µl genotipleme testi (Applied Biosystems) ve 1 µl DNA kullanılmıştır.

5.7. İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (Statistical Packages of Social Sciences, IBM Corp., NY, ABD) programı kullanılmıştır. Temporomandibular eklem rahatsızlığı olan Sınıf II, yüksek vertikal yüz boyutuna sahip olan hastalar ile kontrol grupları arasındaki genotip ve allel frekans dağılımı $\chi 2$ (ki-kare) testi ile gerçekleştirilmiştir.

Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilks testleri ile değerlendirilmiş ve parametrelerin normal dağılıma uygun olduğu saptanmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin tedavi grupları arası ve gen allelleri arası karşılaştırmalarında tek yönlü Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Tukey HDS testi kullanılmıştır. Anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

6. BULGULAR

Tablo 2: *TGF-β1* rs1800470 polimorfizminin genotipik ve allelik dağılımı.

	Genotip			**Allelik Frekans**	
	TT	**TC**	**CC**	**T**	**C**
Örneklem (66)	20	20	26	60	72
Yüzde	%30,3	%30,3	%39,4	%45,5	%54,5

Tablo 3: *MMP1* rs1799750 polimorfizminin genotipik ve allelik dağılımı.

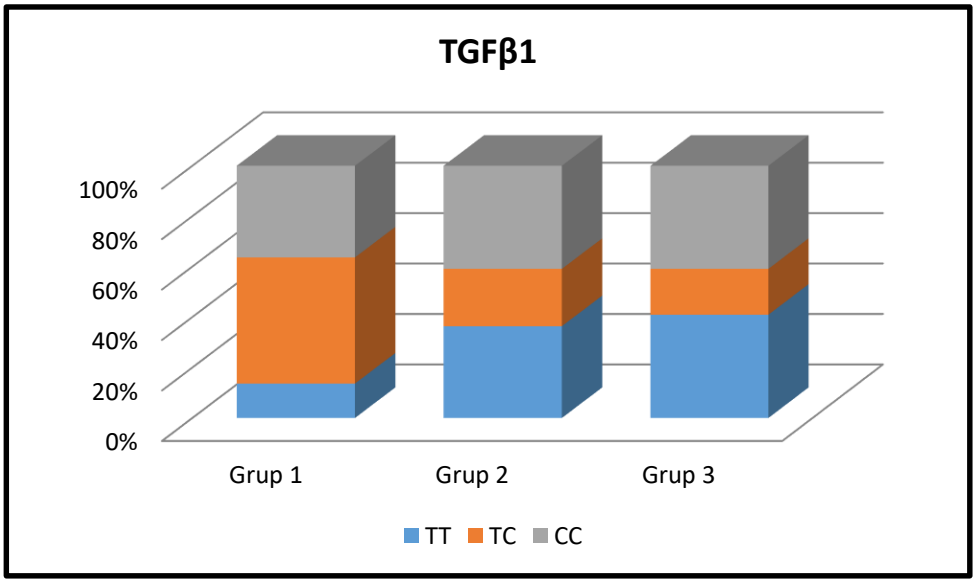
	Genotip			**Allelik Frekans**	
	1G1G	**1G2G**	**2G2G**	**1G**	**2G**
Hasta (66)	17	25	24	59	73
Yüzde	%25,7	%37,9	%36,4	%44,7	%55,3

Tablo 4: Gruplar arasında *TGF-β1* ve *MMP1* polimorfizminin değerlendirilmesi

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	
		n (%)	n (%)	n (%)	p
TGFβ1	TT	3 (%13,6)	8 (%36,4)	9 (%40,9)	0,113
	TC	11 (%50)	5 (%22,7)	4 (%18,2)	
	CC	8 (%36,4)	9 (%40,9)	9 (%40,9)	
TGFβ1 (Allel)	T	17 (%38,6)	21 (%47,7)	22 (%50)	0,526
	C	27 (%61,4)	23 (%52,3)	22 (%50)	
MMP1	1G/1G	6 (%27,3)	2 (%9,1)	9 (%40,9)	0,058
	1G/2G	11 (%50)	8 (%36,4)	6 (%27,3)	
	2G/2G	5 (%22,7)	12 (%54,5)	7 (%31,8)	
MMP1 (Allel)	1G	23 (%52,3)	12 (%27,3)	24 (%54,5)	0,017*
	2G	21 (%47,7)	32 (%72,7)	20 (%25,5)	

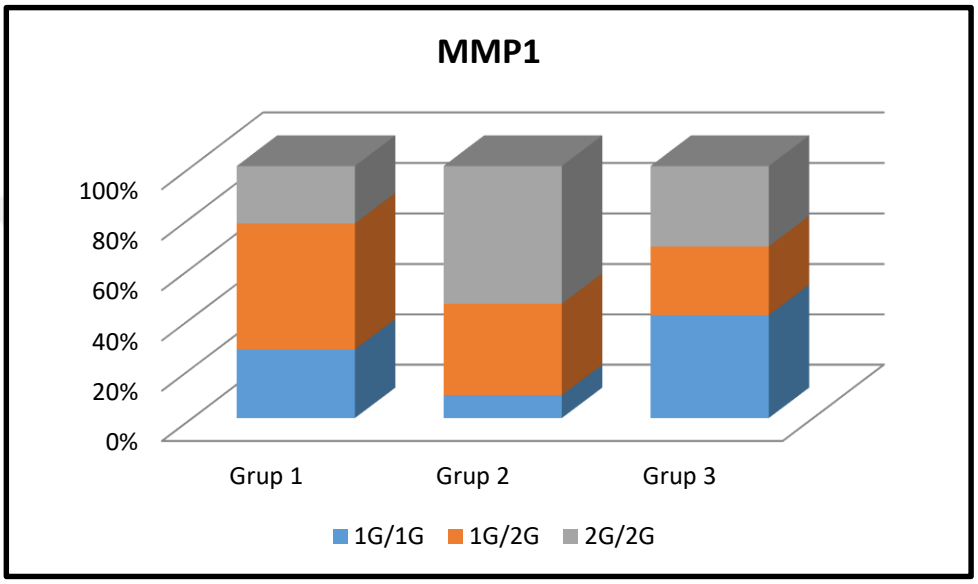
Ki-kare test *p<0,05

Gruplar arasında *TGF-β1* rs1800470 polimorfizminin dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05) (Tablo 4).



Gruplar arasında *TGF-β1* allel sayılarının dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05) (Tablo 4).

Gruplar arasında MMP1 rs1799750 polimorfizminin dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05) (Tablo 4).



Gruplar arasında *MMP1* allel sayılarının dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.017; p<0,05). Grup 2'de 2G allel görülme oranı (%72.7), grup 1 (%47.7) ve Grup 3'ten (%25.5) anlamlı düzeyde yüksektir (p<0,05). grup 1 ve grup 3 arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05) (Tablo 4).

Tablo 5: Sefalometrik değerler açısından çalışma gruplar arası değerlendirmeler.

	Grup 1	**Grup 2**	**Grup 3**	
	Ort±SS	**Ort±SS**	**Ort±SS**	**p**
SNA (º)	77,82±2,82	80,09±3,41	79,27±3,12	0,058
SNB (º)	72,14±2,66	73,64±3,71	77,73±2,69	0,001*
ANB (º)	5,77±2,2	6,32±1,43	1,73±1,45	0,001*
Wit`s (mm)	2,41±3,67	3,31±3,49	-0,54±1,84	0,001*
N ⊥ A (mm)	-1,95±3,37	-1,31±2,55	-1,75±3,92	0,810
Ön kafa kaidesi uzunluğu (mm)	64,4±4,21	66,37±2,95	68,74±3,45	0,001*
Mandibular uzunluk (mm)	66,57±5,69	69,42±5,9	73,94±7,47	0,001*
Maksiller derinlik (º)	88,05±3,21	88,77±2,43	88,32±3,98	0,758
İç açılar toplamı (Σ) (º)	403,73±3,97	402,45±5,25	390,42±3,8	0,001*
GoMe – SN (º)	45,36±3,85	44,27±4,77	33,27±3,25	0,001*
ANSMe/NMe	54,88±2,59	55,38±3,03	55,31±2,09	0,790
Jarabak oranı	61,83±4,23	62,42±4,3	68,27±2,96	0,001*
FMA (º)	35±3,06	35,41±4,64	24,14±3,78	0,001*
Maksiller yükseklik (º)	63,59±2,82	62,86±3,41	61±3,79	0,037*
Gonial oran	133,23±6,02	132,55±9,06	124,41±6,46	0,001*
Y aksı açısı (º)	66,14±3	66,18±2,46	59,27±3,51	0,001*
Yüz aksı açısı (º)	79,59±3,83	80,95±4,27	88,32±3,7	0,001*
Go-Co (mm)	51,64±4,61	54,15±6,03	58,05±6,42	0,002*
Co-Gn (mm)	104,85±7,21	109,35±7,16	112,3±7,24	0,004*
Go-Gn (mm)	65,45±5,05	67,5±4,91	71,48±5,5	0,001*
S-Go (mm)	70,35±6,22	73,54±6,63	77,08±7,93	0,009*

Tek yönlü ANOVA Testi, *p<0,05

Tablo 6: Sefalometrik değerler açısından çalışma grupların ikili karşılaştırması.

	Grup 1-Grup 2	Grup 1-Grup 3	Grup 2-Grup 3
	p	p	p
SNA (º)	0,059	0,278	0,662
SNB (º)	0,242	0,001*	0,001*
ANB (º)	0,552	0,001*	0,001*
Wit`s (mm)	0,602	0,007*	0,001*
N ⊥ A (mm)	0,802	0,979	0,899
Ön kafa kaidesi uzunluğu (mm)	0,169	0,001*	0,079
Mandibular uzunluk (mm)	0,309	0,001*	0,058
Maksiller derinlik (º)	0,742	0,959	0,890
Σ (º)	0,597	0,001*	0,001*
GoMe – SN (º)	0,641	0,001*	0,001*
ANSMe/NMe	0,803	0,846	0,996
Jarabak oranı	0,869	0,001*	0,001*
FMA (º)	0,935	0,001*	0,001*
Maksiller yükseklik (º)	0,755	0,035*	0,166
Gonial oran	0,949	0,001*	0,001*
Y aksı açısı (º)	0,999	0,001*	0,001*
Yüz aksı açısı (º)	0,488	0,001*	0,001*
Go-Co (mm)	0,322	0,001*	0,069
Co-Gn (mm)	0,104	0,003*	0,368
Go-Gn (mm)	0,394	0,001*	0,034*
S-Go (mm)	0,290	0,006*	0,218

Post-hoc Tukey HSD testi, *p<0,05

Gruplar arasında SNA ve maksiller derinlik açıları ortalamaları ve N ⊥ A, ANSMe/NMe ölçümleri ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05) (Tablo 6).

Gruplar arasında SNB açısı ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.001; p<0,05) (Tablo 6). İkili karşılaştırmalar sonucunda grup 3'ün SNB açısı ortalaması, Grup 1 ve Grup 2'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0,05). Grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Gruplar arasında ANB açısı ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.001; p<0,05) (Tablo 6). İkili karşılaştırmalar sonucunda Grup 3'ün ANB açısı ortalaması, grup 1 ve grup 2'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p<0,05). Grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Gruplar arasında Wit's ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.001; p<0,05) (Tablo 6). İkili karşılaştırmalar sonucunda grup 3'ün Wit's ortalaması, grup 1 ve grup 2'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p<0,05). Grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Gruplar arasında ön kafa kaidesi uzunluğu ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.001; p<0,05) (Tablo 6). İkili karşılaştırmalar sonucunda Grup 1'in ACB ortalaması, grup 3'ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p<0,05). Grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05). Grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Gruplar arasında mandibular uzunluk ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.001; p<0,05) (Tablo 6). İkili karşılaştırmalar sonucunda Grup 1'in mandibular uzunluk ortalaması, grup 3'ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p<0,05). Grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05). Grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Gruplar arasında iç açılar toplamı (Σ) ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.001; p<0,05) (Tablo 15). İkili karşılaştırmalar sonucunda grup 3'ün Σ ortalaması, grup 1 ve grup 2'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük

bulunmuştur (p<0,05). Grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Gruplar arasında GoMe-SN ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.001; p<0,05) (Tablo 6). İkili karşılaştırmalar sonucunda Grup 3'ün GoMe-SN ortalaması, grup 1 ve grup 2'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p<0,05). Grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Gruplar arasında Jarabak oranı ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.001; p<0,05) (Tablo 6). İkili karşılaştırmalar sonucunda grup 3'ün Jarabak oranı ortalaması, grup 1 ve grup 2'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0,05). Grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Gruplar arasında FMA ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.001; p<0,05) (Tablo 6). İkili karşılaştırmalar sonucunda grup 3'ün FMA ortalaması, grup 1 ve grup 2'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p<0,05). Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Gruplar arasında maksiller yükseklik açısı ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.037; p<0,05) (Tablo 6). İkili karşılaştırmalar sonucunda Grup 1'in maksiller yükseklik açısı ortalaması, Grup 3'ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0,05). Grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05). Grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Gruplar arasında gonial oran ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.001; p<0,05) (Tablo 6). İkili karşılaştırmalar sonucunda Grup 3'ün gonial oran ortalaması, grup 1 ve grup 2'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p<0,05). Grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Gruplar arasında Y aksı açısı ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.001; p<0,05) (Tablo 6). İkili karşılaştırmalar sonucunda grup 3'ün Y aksı açısı ortalaması, grup 1 ve grup 2'den istatistiksel olarak anlamlı

düzeyde düşük bulunmuştur (p<0,05). Grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Gruplar arasında yüz aksı açısı ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.001; p<0,05) (Tablo 6). İkili karşılaştırmalar sonucunda grup 3'ün yüz aksı açısı ortalaması, grup 1 ve grup 2'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0,05). Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Gruplar arasında Go-Co ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.002; p<0,05) (Tablo 6). İkili karşılaştırmalar sonucunda Grup 1'in Go-Co ortalaması, grup 3'ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p<0,05). Grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05). Grup 2 ve Grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Gruplar arasında Co-Gn ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.004; p<0,05) (Tablo 6). İkili karşılaştırmalar sonucunda Grup 1'in Co-Gn ortalaması, grup 3'ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p<0,05). Grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05). Grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Gruplar arasında Go-Gn ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.001; p<0,05) (Tablo 6). İkili karşılaştırmalar sonucunda Grup 3'ün Go-Gn ortalaması, grup 1 ve grup 2'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0,05). Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Gruplar arasında S-Go ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.009; p<0,05) (Tablo 6). İkili karşılaştırmalar sonucunda grup 1'in S-Go ortalaması, grup 3'ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p<0,05). Grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05). Grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Tablo 7: Sefalometrik değerler açısından *TGF-β1* rs1800470 polimorfizminin farklı genotip grupları arası değerlendirmeleri.

	TT	**TC**	**CC**	
	Ort±SS	**Ort±SS**	**Ort±SS**	**p**
SNA (º)	79,7±3,26	78,1±2,79	79,31±3,44	0,260
SNB (º)	75,95±2,52	72,8±4,02	74,69±4,15	0,030*
ANB (º)	3,8±2,67	5,45±2,86	4,58±2,44	0,150
Wit`s (mm)	1,06±3,49	1,58±4,24	2,36±2,79	0,446
N ⊥ A (mm)	-1,18±2,85	-1,98±3,53	-1,82±3,49	0,716
Ön kafa kaidesi uzunluğu (mm)	68±3,93	65,45±4	66,17±3,72	0,106
Mandibular uzunluk (mm)	72,09±7,56	69,36±6,49	68,83±6,85	0,267
Maksiller derinlik (º)	88,9±2,67	87,95±3,38	88,31±3,56	0,650
Σ (º)	396,59±6,73	401,83±7,71	398,34±7,23	0,072
GoMe – SN (º)	39,2±6,19	44,1±6,55	39,92±6,78	0,041*
ANSMe/NMe	55,58±1,91	55,46±2,15	54,69±3,23	0,442
Jarabak oranı	65,39±4,47	62,42±5,3	64,58±4,46	0,128
FMA (º)	29,95±5,62	34,1±5,47	30,73±7,43	0,094
Maksiller yükseklik (º)	63±4,23	63,35±3,23	61,42±2,86	0,131
Gonial oran	129,75±9,95	129,6±6,27	130,65±8,44	0,896
Y aksı açısı (º)	63,05±3,91	65,3±3,99	63,38±4,96	0,215
Yüz aksı açısı (º)	84±5,35	80,25±5,18	84,23±5,23	0,027*
Go-Co (mm)	56,82±5,67	53,7±5,3	53,62±7,07	0,168
Co-Gn (mm)	112,55±7,09	107,85±5,86	106,74±8,65	0,030*
Go-Gn (mm)	70,52±5,94	67,56±5,05	66,77±5,54	0,071
S-Go (mm)	75,98±6,77	72,97±7,56	72,41±7,59	0,240

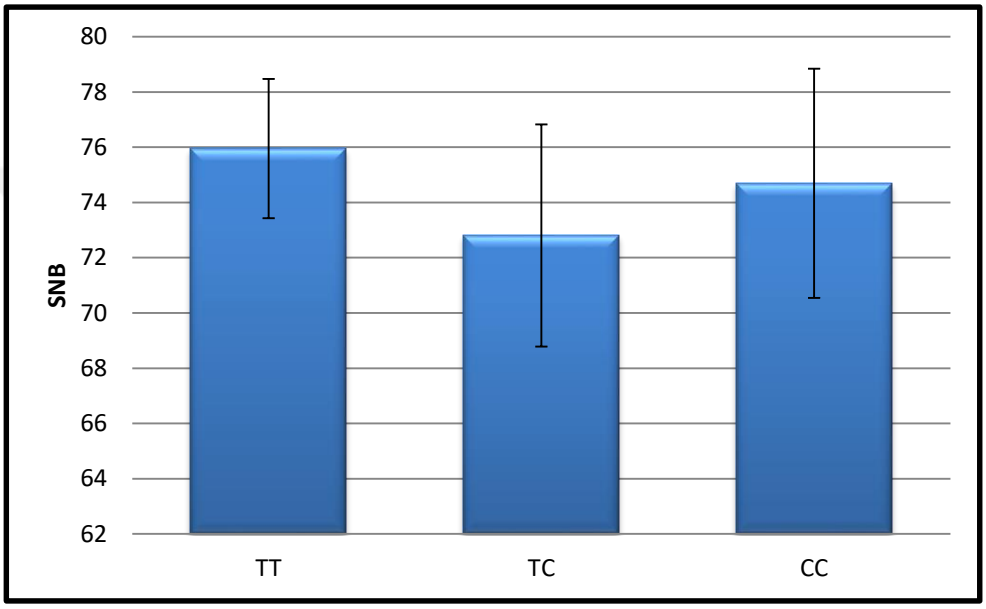
Tek yönlü ANOVA Testi, *p<0,05

Tablo 8: Sefalometrik değerler açısından *TGF-β1* rs1800470 polimorfizminin farklı genotip gruplarının ikili karşılaştırması.

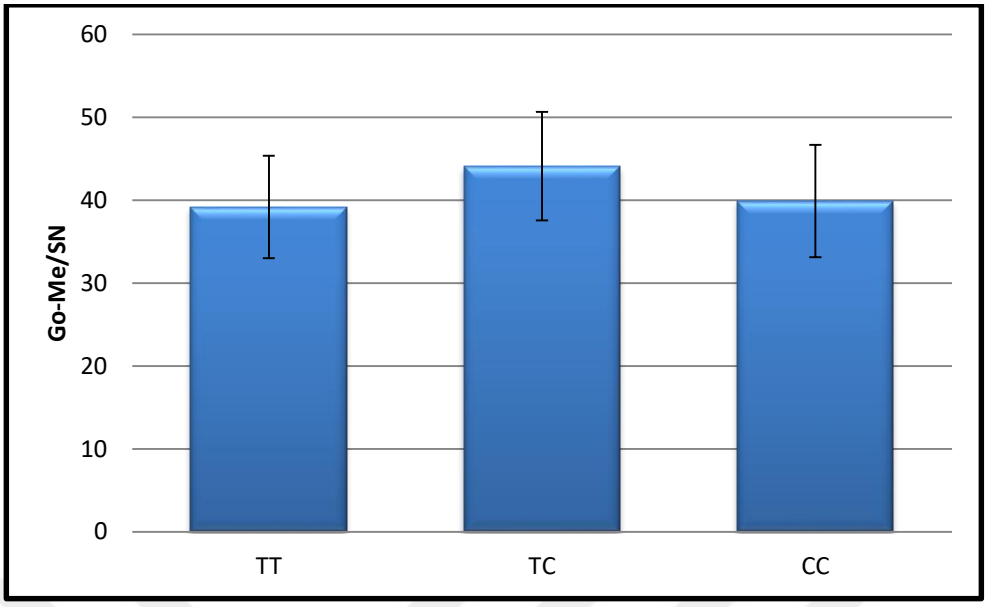
	TT-TC	**TT-CC**	**TC-CC**
	p	**p**	**p**
SNA (º)	0,261	0,911	0,418
SNB (º)	0,024*	0,490	0,204
ANB (º)	0,126	0,586	0,510
Wit`s (mm)	0,883	0,424	0,733
N ⊥ A (mm)	0,725	0,792	0,986
Ön kafa kaidesi uzunluğu (mm)	0,102	0,257	0,809
Mandibular uzunluk (mm)	0,435	0,265	0,965
Maksiller derinlik (º)	0,629	0,815	0,928
Σ (º)	0,064	0,695	0,244
GoMe – SN (º)	0,044*	0,927	0,088
ANSMe/NMe	0,989	0,483	0,575
Jarabak oranı	0,125	0,837	0,280
FMA (º)	0,106	0,910	0,184
Maksiller yükseklik (º)	0,944	0,278	0,151
Gonial oran	0,998	0,930	0,906
Y aksı açısı (º)	0,243	0,964	0,312
Yüz aksı açısı (º)	0,069	0,988	0,035*
Go-Co (mm)	0,254	0,198	0,999
Co-Gn (mm)	0,121	0,029*	0,870
Go-Gn (mm)	0,215	0,066	0,882
S-Go (mm)	0,403	0,240	0,965

Post-hoc Tukey HSD testi, *p<0,05

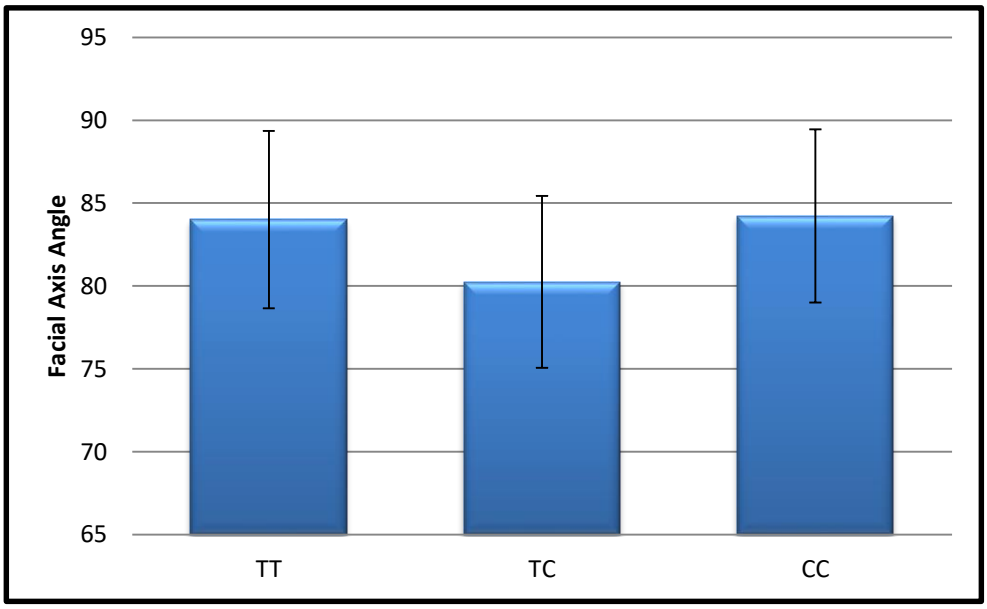
TGF-β1 rs1800470 polimorfizminin farklı genotip grupları arasında SNB açısı ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.030; p<0,05) (Tablo 7). İkili karşılaştırmalar sonucunda TT'nin SNB ortalaması, TC'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0,05). TT ve CC arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05). TC ve CC arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05) (Tablo 8).



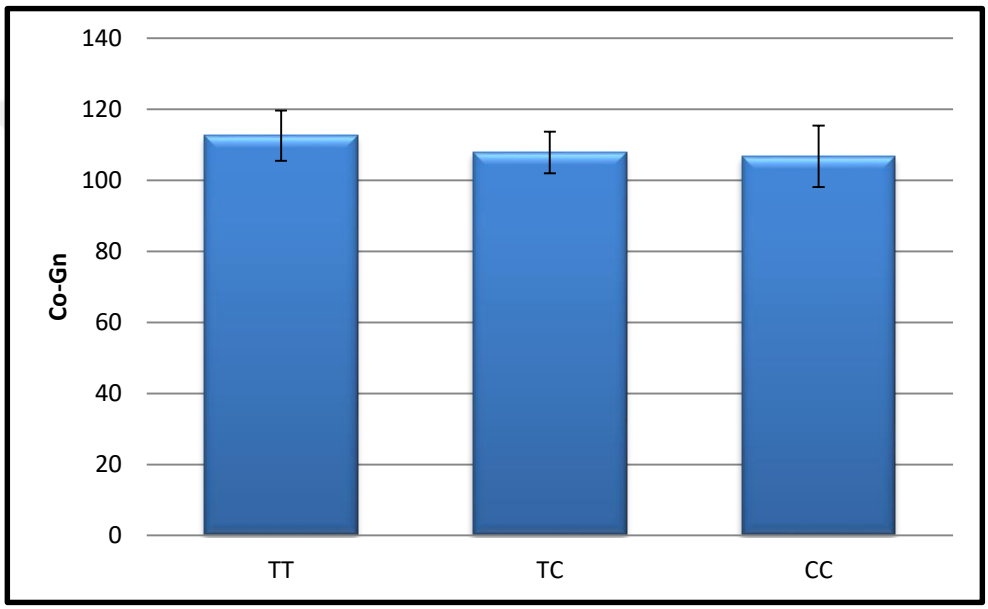
TGF-β1 rs1800470 polimorfizminin farklı genotip grupları arasında GoMe-SN ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.041; p<0,05) (Tablo 7). İkili karşılaştırmalar sonucunda TT'nin GoMe-SN ortalaması, TC'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p<0,05). TT ve CC arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05). TC ve CC arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05) (Tablo 8).



TGF-β1 rs1800470 polimorfizminin farklı genotip grupları arasında yüz aksi açısı ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.027; p<0,05) (Tablo 7). İkili karşılaştırmalar sonucunda TC'nin facial axis angle açısı ortalaması, CC'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p<0,05). TT ve CC arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05). TT ve TC arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05) (Tablo 8).



TGF-β1 rs1800470 polimorfizminin farklı genotip grupları arasında Co-Gn ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.030; p<0,05) (Tablo 7). İkili karşılaştırmalar sonucunda TT'nin Co-Gn ortalaması, CC'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0,05). TT ve TC arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05). TC ve CC arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05) (Tablo 8).



TGF-β1 rs1800470 polimorfizminin farklı genotip grupları arasında diğer parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05) (Tablo7).

Tablo 9: Sefalometrik değerler açısından MMP1 rs1799750 polimorfizminin farklı genotip grupları arası değerlendirmeleri.

	1G/1G	1G/2G	2G/2G	
	Ort±SS	**Ort±SS**	**Ort±SS**	**p**
SNA (º)	78,35±3,50	78,72±3,2	79,92±2,98	0,250
SNB (º)	75,35±3,82	73,56±3,39	74,88±4,23	0,281
ANB (º)	3,18±2,58	5,08±2,48	5,13±2,68	0,036*
Wit`s (mm)	-0,43±2,26	2,32±4,26	2,64±2,67	0,010*
N ⊥ A (mm)	-2,17±4,21	-2,0±3,06	-0,98±2,77	0,437
Ön kafa kaidesi uzunluğu (mm)	68,02±4,05	65,69±3,84	66,28±3,84	0,163
Mandibular uzunluk (mm)	72,13±7,33	67,84±5,9	70,68±7,49	0,124
Maksiller derinlik (º)	88,0±4,27	88,08±2,9	88,96±2,74	0,551
Σ (º)	395,98±7,8	400,14±6,67	399,58±7,67	0,173
GoMe – SN (º)	38,76±7,28	42,04±6,53	41,42±6,57	0,286
ANSMe/NMe	55,64±2,09	54,46±2,89	55,63±2,44	0,201
Jarabak oranı	65,55±4,93	63,4±4,95	64,0±4,57	0,359
FMA (º)	28,76±6,73	32,52±5,64	32,42±6,86	0,128
Maksiller yükseklik (º)	61,82±3,05	62,88±3,35	62,54±3,98	0,633
Gonial oran	127,65±8,31	131,24±6,55	130,54±9,66	0,365
Y aksı açısı (º)	61,76±4,58	64,8±3,7	64,38±4,68	0,069
Yüz aksı açısı (º)	84,53±5,15	82,28±5,3	82,54±5,86	0,388
Go-Co (mm)	55,97±6,75	53,13±5,46	55,2±6,58	0,302
Co-Gn (mm)	111,24±6,96	106,23±6,27	109,85±9,03	0,085
Go-Gn (mm)	70,82±5,38	66,16±4,06	68,3±6,63	0,030*
S-Go (mm)	74,72±8,59	71,9±6,53	74,74±7,3	0,323

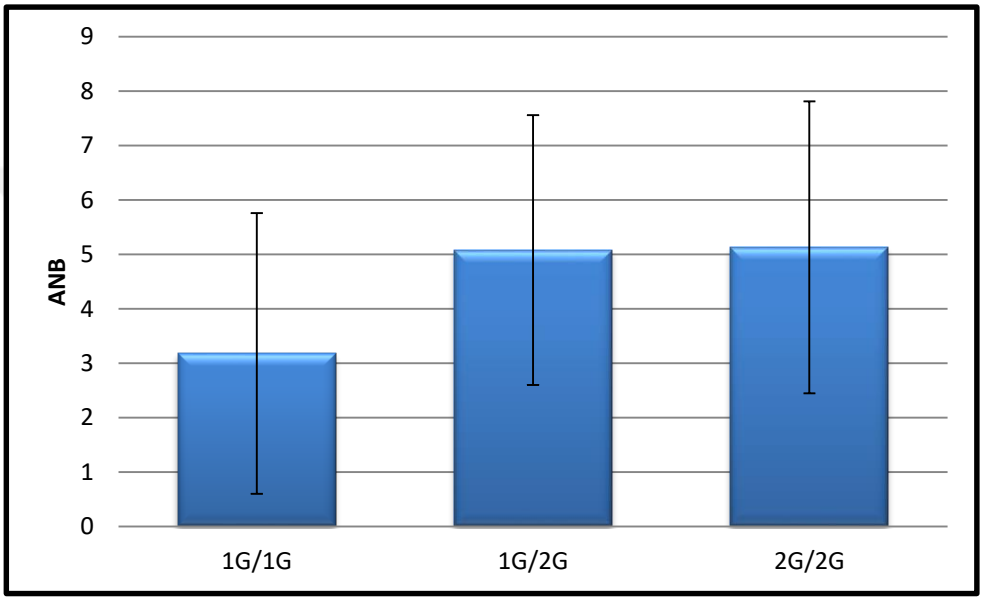
Oneway ANOVA Test *p<0,05

Tablo 10: Sefalometrik değerler açısından *MMP1* rs1799750 polimorfizminin farklı genotip gruplarının ikili karşılaştırması.

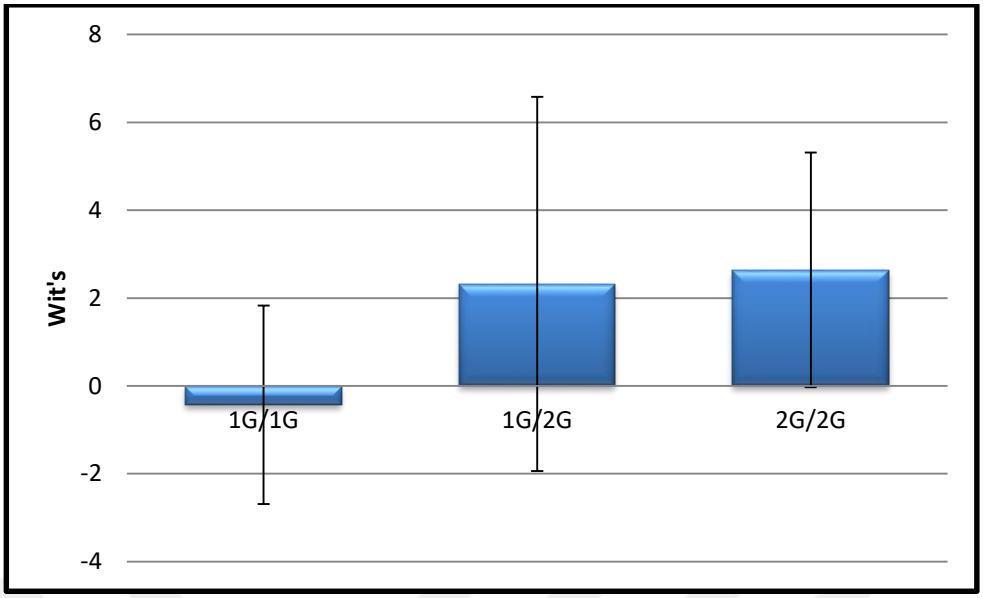
	1G/1G	**1G/1G**	**1G/2G**
	1G/2G	**2G/2G**	**2G/2G**
	p	**p**	**p**
SNA (º)	0,929	0,279	0,396
SNB (º)	0,302	0,918	0,455
ANB (º)	0,046*	0,042*	0,998
Wit`s (mm)	0,026*	0,012*	0,940
N ⊥ A (mm)	0,984	0,495	0,533
Ön kafa kaidesi uzunluğu (mm)	0,147	0,341	0,860
Mandibular uzunluk (mm)	0,126	0,785	0,326
Maksiller derinlik (º)	0,997	0,624	0,614
Σ (º)	0,177	0,277	0,961
GoMe – SN (º)	0,277	0,434	0,944
ANSMe/NMe	0,311	1,000	0,252
Jarabak oranı	0,334	0,568	0,899
FMA (º)	0,156	0,177	0,998
Maksiller yükseklik (º)	0,608	0,797	0,940
Gonial oran	0,354	0,513	0,953
Y aksı açısı (º)	0,072	0,143	0,936
Yüz aksı açısı (º)	0,397	0,490	0,985
Go-Co (mm)	0,320	0,919	0,480
Co-Gn (mm)	0,096	0,830	0,222
Go-Gn (mm)	0,023*	0,317	0,360
S-Go (mm)	0,446	1,000	0,373

*p<0,05

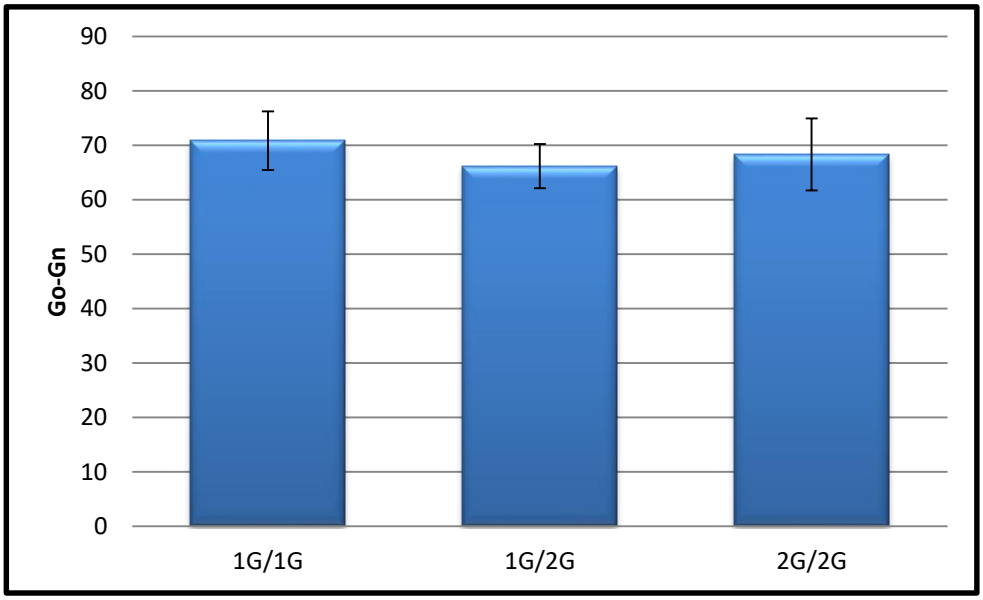
MMP1 rs1799750 polimorfizminin farklı genotip grupları arasında ANB açısı ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.036; p<0,05) (Tablo 9). İkili karşılaştırmalar sonucunda 1G/1G'nin ANB açısı ortalaması, 1G/2G ve 2G/2G'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p<0,05). 1G/2G ve 2G/2G arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05) (Tablo 10).



MMP1 rs1799750 polimorfizminin farklı genotip grupları arasında Wit's ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.010; p<0,05) (Tablo 9). İkili karşılaştırmalar sonucunda 1G/1G'nin Wit's ortalaması, 1G/2G ve 2G/2G'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p<0,05). 1G/2G ve 2G/2G arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05) (Tablo 10).



MMP1 rs1799750 polimorfizminin farklı genotip grupları arasında Go-Gn ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.030; p<0,05) (Tablo 9). İkili karşılaştırmalar sonucunda 1G/1G'nin Go-Gn ortalaması, 1G/2G'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0,05). 1G/1G ve 2G/2G arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05). 1G/2G ve 2G/2G arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05) (Tablo 10).



MMP1 rs1799750 polimorfizminin farklı genotip grupları arasında diğer parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 9).

7. TARTIŞMA

7.1. Amacın Tartışılması

Temporomandibular eklem rahatsızlıkları toplumda çok yaygın görülen bir hastalık türüdür (Costa ve ark., 2008) ve farklı toplumlarda prevelansı ve sıklığı epidemiyoljik çalışmaların konusu olmuştur. Genel yetişkin popülasyondaki olguların %40-75'inde eklem disfonksiyonuna ait en az bir belirtinin bulunmakta olduğu ve bu olguların %33'ünde fasiyal ve artiküler ağrılar gibi disfonksiyonlardan kaynaklanan semptomların bulunduğu ortaya konmuştur. Sağlıklı genel popülasyonda bireylerin %50'sinde ses ve ağız açmada asimetri gibi yaygın bulgular görülmektedir (Dworkin ve ark., 1990). Bireylerde %19 oranında artiküler yapılar, %23 kas ve %27'sinde ise her ikisi beraber etkilenmiştir (Goulet ve ark., 1995). TME hastalıkları tüm yaş gruplarında görülebilirken, genç bireyler ve ergenlerde de TMR belirtileri kaydedilmiş ve yaygınlığının yetişkinlere göre daha yüksek oranda olduğu görülmüştür. (Carlsson, 1999). Semptomların prevelansı cinsiyetler arasında eşit olarak dağılmıştır. Bazı araştırmacılar semptomların kadınlarda erkeklerden 4 kat, tedavi arayışının 3 kat fazla olduğunu ve semptomlar ayrı ayrı değerlendirildiğinde kadınlarda daha sık başağrısı, klik ve eklem-kas hassasiyeti olduğunu kaydetmişlerdir (Carlsson, 1999;Poveda Roda ve ark., 2007). Çalışmamızda temporomandibular rahatsızlığı olan kadın bireylerin sayısının fazla olması da bu durumu destekler niteliktedir. Farklı popülasyonlar ve klinik kriterlerin farklı olmasına bağlı olarak TME hastalıklarının görülme insidansı %6-93 arasında değişmektedir (Magni ve ark., 1994).

Türk popülasyonunda TME rahatsızlıkları semptomlarının görülme insidansına dair yapılan epidemiyolojik bir çalışmada da 1253 bireyin %31'inde eklem ağrısı, %8,4'ünde açmada ağrı, %27,3'ünde eklem sesi bildirilmiştir (Nekora-Azak ve ark., 2006).

Temporomandibular eklem hastalıklarının etiyolojisi ile ilgili mekanik deplasman teorisi, nöromuskuler teori, kas teorisi, psikofizyolojik teori ve psikolojik teori gibi birçok teori öne sürülmüş ancak bunların tek başına etiyolojiyi açıklayamadığı ve etiyolojinin kompleks, multifaktöriyel olduğu kabul edilmiştir (De Boever ve ark.,

2000). Temporomandibular bozuklukların etiyolojisi ve tedavisi yıllar içerisinde çok değişim göstermiştir. Onlarca yıldır TMR'nin etiyolojisinin aşırı kapalı dikey boyut, kondiler malpozisyon, sıkışmış çeneler, oklüzal uyumsuzluk ve nöromüsküler dengesizlik problemlerinin bir sonucu olduğuna inanılıyordu ve çeşitli invaziv ve geri dönüşümü olmayan tedavi yöntemlerine başvuruluyordu (Greene ve Laskin, 2000).

Araştırmacılar ve klinisyenler, TMR ile ortak özellikleri paylaşan klinik durumlarda olduğu gibi, genetik varyasyonun TMR başlangıcı ve ağrı algısında rol oynayabileceği ihtimalinin giderek daha fazla farkına varmışlardır. Birçok çalışma, genetik polimorfizmleri fibromiyalji (Greene ve Laskin, 2000;Matsuda ve ark., 2010) ve bel ağrısı (Mishra ve ark., 2007;Karppinen ve ark., 2009) gibi kas-iskelet sistemi durumları ile ilişkilendirmektedir ve bu, TMR patofizyolojisinin de genetik koşullardan önemli ölçüde etkilenebileceğini kuvvetle düşündürmektedir.

Yapılan çalışmaların çoğu, Sınıf II sagital iskeletsel ilişki ve yüksek vertikal büyüme paterninin temporomandibular eklem rahatsızlığı gelişimi için daha yüksek riskle ilişkili koşullar olduğunu bildirmiştir (Byun ve ark., 2005;Bertram ve ark., 2012;Jung ve ark., 2013). Bulgular, disk deplasmanı veya dejeneratif eklem hastalığının, hem ergen hem de yetişkin hastalarda alt çene büyümesinde azalma ile ilişkili olarak sıklıkla rapor edildiğini düşündürmektedir. TME bozukluklarıyla ilişkili iskeletsel paternler arasında kısa ramus yüksekliği ve mandibular uzunluk, dik mandibular düzlem açısı, artmış profil konveksisitesi ve mandibular retrognatizm yer alır (Sun ve ark., 2011). Manfredini ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise genel olarak, iskeletsel Sınıf II, retrognatik mandibula ve hiperdiverjan büyüme paterninin TME disk yer değiştirmesi ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca, bu tür iskeletsel anomalilerin ciddiyetinin, eklem patolojisinin ciddiyeti ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (Manfredini ve ark., 2016). Mevcut tez çalışmasında, gruplarının ikisinde Sınıf II yüksek vertikal yüz boyutuna sahip olan hastalar olduğu için, bu iki grup arasında kıyas yaparken iskeletsel büyüme paterninin eklem rahatsızlığına sebep olma faktörü ekarte edilmiştir. Üçüncü gruptaki bireyler ise Sınıf I iskeletsel ilişkiye ve normal yüz yüksekliğine sahip TMR olmayan hastalardır. Bu grubun normal iskeletsel ve vertikal değerlere sahip bireylerden oluşmasının sebebi ise araştırılan gen polimorfizmleri ile iskeletsel ilişki arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Artan sayıdaki kanıtlar, matris metalloproteinazların (MMP'ler), dahili peptit bağlarının bölünmesiyle ECM proteininin parçalanmasından sorumlu olan bir çinko bağımlı endopeptidaz ailesi ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Hopps ve Caimi, 2015;Ferreira ve ark., 2016). Bunlar, fizyolojik dokunun yeniden şekillenmesinde yer alırlar, ancak bazı durumlarda MMP'lerin aşırı ekspresyonu doku yıkımıyla sonuçlanır (Srinivas ve ark., 2001). Gerçekten de, TME eklem sıvısı patolojik koşullarında bazı MMP'lerin yukarı regülasyonu gözlenmiştir, bu da matriks döngüsünde yer alan birincil enzimlerle sonuçlanmıştır (Kubota ve ark., 1997;Leonardi ve ark., 2008;Leonardi ve ark., 2011). Eklem bölgesinde internal bozukluğu olan hastaların sinoviyal sıvısını analiz eden TME diski ile ilgili çalışmalar, *MMP*'lerin aşırı ekspresyonu ile TME dejenerasyonu arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir ve bu, bunun patolojiler için olası bir belirteç olduğunu göstermektedir (Mizui ve ark., 2001;Srinivas ve ark., 2001;Leonardi ve ark., 2008;Jiang ve ark., 2013;Loreto ve ark., 2013).

2011 yılında Planello ve ark., *MMP1* polimorfizmi ile manyetik rezonans görüntüleme tekniği kullanılarak teşhis konulan hastalarda TME'nin dejeneratif bozuklukları arasında bir ilişki bulmuştur (Planello ve ark., 2011). Luo ve ark. ise temporomandibular osteoartriti olan ve olmayan hastalarda bu polimorfizm ile redüksiyonsuz disk deplasmanı arasında bir ilişki bulmuşlardır (Luo ve ark., 2015). TME'nin ana bileşenlerinden biri olan Tip 1 kollajen çoğunlukla tip 1 metalloproteinaz tarafından parçalanır. Bu çalışmaya dahil edilen *MMP1*–1607 2G/2G genotipine sahip hastalar, artan MMP1 konsantrasyonları gösterebilir, bu da daha yüksek kollajen bozulmasına yol açar ve potansiyel olarak disk deplasmanı geliştirme riskini artırır. Bu nedenle çalışmamızın amacı, kliniğimize başvuran bireylerde, *MMP1* geninin 1607 1G/2G polimorfizmi ile disk deplasmanı arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Bu bilgilerin ışığı doğrultusunda çalışmamızda 3 grup hastada *MMP1* geninin polimorfizmi araştırılmak istenmiştir.

TGF-β ise, kondrositlerin proliferasyonu ve farklılaşmasından (Quintana ve ark., 2009) ve ECM'nin sentezinin ve degradasyonunun kontrolünden sorumludur (Blaney Davidson ve ark., 2007). Detamore ve Athanasiou (Detamore ve Athanasiou, 2005), *TGF-β*'yı değerlendirmek amacıyla bir in vitro çalışma yürütmüş ve domuz TME

kültürlerinde *TGF-β*'nın, ECM bileşenleri olan kolajen ve glikozaminoglikan üretimini önemli ölçüde etkilediğini bulmuşlardır.

Kemik matriksinde en bol bulunan sitokinlerden biri olan TGF-β1'in (Bismar ve ark., 1999), osteoprogenitörlerin göçünü, çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenleyerek ve olgun osteoklastlar tarafından kemik rezorpsiyonunu uyararak kemiğin yeniden şekillenmesinde merkezi bir rol oynadığı kanıtlanmıştır (Janssens ve ark., 2005;Jian ve ark., 2006;Tang ve ark., 2009). TGF-β1, salgılanmasının ardından ilk olarak kemik matriksindeki gecikmeyle ilişkili proteine (LAP) inaktif, gizli bir kompleks olarak bağlanır (Pfeilschifter ve ark., 1990;Pedrozo ve ark., 1999). Osteoklastik kemik rezorpsiyonu sırasında, TGF-β1 LAP'tan ayrılır, kemik matriksinden kemik iliğine salınır ve burada kemik hücreleri üzerinde etki eder (Janssens ve ark., 2005). Bhattacherjee ve ark., *TGF-β*'nın embriyonik maksiller mezenkimal hücrelerin primer kültürlerinde in vivo gelişen orofasiyal dokuda aktif olduğunu göstermiştir. Embriyonik maksiller mezenkimal hücreler üzerindeki başlıca fizyolojik etkileri, ECM metabolizmasının modülasyonu ve büyümesinin durdurulmasıdır (Bhattacherjee ve ark., 2003). TGF-β1, doğum sonrası gelişim boyunca domuz mandibular kondil kıkırdağında da bulunmuştur (D'Angelo ve ark., 1994;Moroco ve ark., 1997) ve mandibular kondillerin ve izole edilmiş kondil hücrelerinin metabolizmasını in vitro olarak düzenlediği gösterilmiştir (Blumenfeld ve ark., 2000).

TGF-β1 geninin 29. nükleotidindeki bir timin nükleotidinin sitozin nükleotidine geçişi, sinyal peptidinin 10. amino asidinde lösinin proline değişimiyle sonuçlanır (Yokota ve ark., 2000). Çalışmalarda *TGF-β1* (29 T/C, rs1800470) polimorfizmi daha yüksek serum seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur (Grainger ve ark., 1999;Yokota ve ark., 2000). Bu çalışmaya dahil edilen *TGF-β1* CC genotipine sahip hastalar, artan TGF-β1 konsantrasyonları gösterebilir, bu da büyümeyi durdurucu bir etkiye yol açar ve potansiyel olarak Sınıf II iskeletsel ilişki geliştirme ihtimalini artırır. Bu nedenle çalışmamızda, kliniğimize başvuran bireylerde *TGF-β1* geninin T→C polimorfizmi ile iskeletsel gelişim arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi de amaçlanmıştır.

Son yıllarda, *TGF-β*'nın, OA patogenezindeki rolü giderek artan bir ilgi çekmektedir (Shen ve ark., 2014). Diz eklemi OA'sında artan *TGF-β1* sinyal aktivitesinin, ciddi kıkırdak dejenerasyonuna ve kondrositlerde yüksek düzeyde TGF-β1 görülmesine

sebep olduğu gösterilmiştir (Zhao ve ark., 2016). TGF-β1 ve fosforile Smad2/3'ün (p-Smad2/3) protein seviyelerinin, OA'nın genetik bir formunun TME'sindeki dejeneratif kıkırdakta arttığı görülmüştür (Long ve ark., 2016). Bu nedenle, eklem kıkırdağında *TGF-β1* sinyalinin kesintiye uğraması, eklem ve kondiler kıkırdak dejenerasyonuna yol açabilmektedir (Fang ve ark., 2017).

Hasta gruplarımızda osteoartit bulunan hastalarımız olmasa da, temporomandibular eklem rahatsızlığı olan hastaların *TGF-β1* açısından değerlendirilmesi, bunun temporomandibular rahatsızlıklar açısından bir genetik belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağı da araştırılmak istenmiştir.

7.2. Yöntemin tartışılması

Hariç tutma kriterlerini takiben nihai örneklemde 15 erkek ve 51 kadın olmak üzere iki farklı iskeletsel paterne sahip toplam 66 hasta bulunmaktadır. Çalışmamızda parametrelerin ölçümü için Marmara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı arşivinden temin edilen sefalometrik radyografiler kullanılmıştır. Sefalometrik yöntemi çalışmamızda kullanılmasının nedeni, ortodontistlere tedavi planlamasında ve ortodontik vakaların teşhisinde yardımcı olan ucuz ama güçlü bir araç olmasıdır. Derece ve lineer ölçümlere dayalı olarak yüzün dikey yüksekliği ve aynı zamanda maksilla ve mandibula arasındaki sagital ilişki hakkında bilgi verir.

Sefalometrik röntgenin tek dezavantajı, 3 boyutlu bir yapının 2 boyutlu bir görüntüsünü vermesidir, ancak yine de tekrarlanabilir olması ve değişiklikleri doğru bir şekilde göstermesi avantajları arasında yer alır. Çalışmamızda daha güvenilir kabul edilen ve insan hatasını en aza indirgeyen dijital yöntem, el ile çizme yöntemine tercih edilmiştir. Dijital çizim daha az zaman alır, süperimpozisyon doğruluğu yüksektir ve sonuçlar karşılaştırılabilir. Çelik ve ark. tarafından yapılan çalışmada da dijital çizimin kolay ve zaman kazandıran özelliklerinden dolayı tercih edildiği bildirilmektedir (Celik ve Cebi, 2009). Albarakati ve ark. ise sefalometrik ölçümlerin karşılaştırılmasında geleneksel ve dijital yöntemlerin eşit derecede güvenilir olduğu sonucuna varmıştır (Albarakati ve ark., 2012).

Çalışmamızda eklem rahatsızlığı olan ve olmayan bireylerin ayrımı TMR/ATK formu ile yapılmıştır. Bireylere TMR tanısı konduktan sonra ortodontik tedavisi için gerekli

ise hastalardan MRG veya KIBT gibi ileri görüntülemeler talep edilmiştir. Rammelsberg ve ark. ile Yatani ve ark. yaptıkları çalışmalarda, klinik olarak teşhis edilen redüksiyonlu disk deplasmanlarını MRG ile karşılaştırdıklarında aralarında %81-90 uyumluluk olduğunu bildirmişlerdir (Rammelsberg ve ark., 1997;Yatani ve ark., 1998). Bazı çalışmalar ise TMR/ATK formunun eklem rahatsızlıklarının tespitinde yetersiz kaldığını ve ileri görüntüleme tekniklerine ihtiyaç duyulduğunu öne sürmektedir. Emshoff ve ark., redüksiyonlu disk deplasmanı teşhisinde TMR/ATK formunun kullanımının güvenilir bir yöntem olmadığını belirtmişlerdir (Emshoff ve ark., 2003). Başka bir çalışmalarında ise redüksiyonlu ve redüksiyonsuz disk deplasmanı teşhisini TMR/ATK ve MRG teşhis yöntemleriyle karşılaştırmışlar ve verilerin birbiriyle uyumlu olmadığını bildirmişlerdir (Emshoff ve ark., 2003). Fakat çalışmamızda etik değerler göz önünde bulundurularak şikayeti olmayan ve muayene sırasında hastalık tespit edilmeyen bireylerden ileri görüntüleme talep edilmemiştir.

Ağız içerisindeki tükürük, ağızda bulunan çeşitli tükürük bezlerinin tümünün salgılarının bir karışımıdır. Ağızdaki mikro yaralanmalardan gelen kan, diş etlerinden gelen serum salgıları, yiyecek ve hücresel sıvıları içerebilir. Tükürükteki DNA, ağzın iç mukozasından dökülen hücrelerden ve beyaz kan hücrelerinden kaynaklanır. Aynı zamanda ağız içerisindeki tükürük, ağızdaki mikropların DNA'sını da içerebilir. Bu DNA içeren hücreler toplanıp ve daha sonra DNA çeşitli yöntemlerle ekstrakte edilebilir (Quinque ve ark., 2006).

Yapılan birkaç çalışma, ağız içerisine dökülmüş bukkal epitel hücrelerinin umut verici alternatif DNA kaynakları olduğunu bulmuştur (Cozier ve ark., 2004;Vidal-Taboada ve ark., 2006) Genomik DNA elde etmek için farklı protokoller değerlendirilmiştir. Bazı çalışmalar gargara örneklerinin yüksek miktarlarda ve yüksek kaliteli genomik DNA verdiğini bulmuştur (Feigelson ve ark., 2001;Le Marchand ve ark., 2001). Bununla birlikte, gargara numunelerinin dezavantajı, donörlerin alkol içeren bir gargara solüsyonunu çalkalamak ve tükürmek zorunda olmalarıdır. Bunun bireylerde rahatsız edici bir hisse (Mulot ve ark., 2005) ve ağızda yanma hissine neden olduğu bildirilmiştir (García-Closas ve ark., 2001).

Quinque ve ark.'nın yaptığı çalışmada non-invaziv olması, yeterli DNA örneği elde edilmesi ve işlemin kolay olması ile sürüntü ile DNA örneği ekstraksiyonu başarılı bulunmuştur (Quinque ve ark., 2006).

Çalışmamızda bütün bu bilgiler dahilinde sürüntü örneği alınması hem kolay olması hem invaziv olmaması hem de yeterli DNA örneği elde edilebildiği için alternatif yöntemlere tercih edilmiştir.

Hangi genlerin hastalığa neden olduğunu bulmak için kullanılan bağlantı analizi, ilişkilendirme çalışmaları, sib-pair analizleri gibi birkaç yöntem vardır, ancak bunların tümü, toplanacak büyük bir hasta örneğine dayanır ve genellikle spesifik patolojik mutasyonu değil, yalnızca ilgili geni tanımlar. Bunun gibi küçük ölçekli çalışmalarda, olası nedensel gen bilindiğinde, spesifik mutasyonlar hakkında herhangi bir bilgi edinmenin en iyi yöntemi genomik dizidir. Sebepsel mutasyonlar için genomik verilerin bulunmaması nedeniyle, mutasyonlarda farklı fenotipik sonuçlar aramak imkansız olmuştur.

7.3. Bulguların Tartışılması

Temporomandibular rahatsızlıkların multifaktöriyel doğası, her biri hastalığın seyrini ve sonucunu belirlemek için çevresel etkenlerle etkileşime giren küçük etkilere katkıda bulunan bir dizi farklı genetik lokusun rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Diatchenko ve ark., 2006).

Kraniyofasiyal kompleksin büyümesi ve gelişmesi bir çok faktörden etkilenir, ancak genetik etkilerin baskın bir rolü olduğu görülmektedir. Büyüme faktörü genleri, kraniyofasiyal gelişimi aydınlatmak için araştırılmıştır (Manjusha ve ark., 2017).

Yaygın olarak ortaya çıkan genetik varyantlar en iyi şekilde, polimorfik genetik varyantların frekanslarının vakalar ve kontroller arasında karşılaştırıldığı allelik ilişkilendirme yöntemleri kullanılarak araştırılmaktadır. Aday gen çalışmaları, birkaç genin TMR ve kraniyofasiyal büyüme ile ilişkili olduğunu bulmuştur.

Yapılan literatür taramasında 'temporomandibular disorders', 'genetic', '*MMP1*', '*TGF-β1*', 'mandibular growth' anahtar kelimeleri kullanılarak PubMed veritabanında Ocak 2000 - Ağustos 2022 yılları arasında *MMP1* ve *TGF-β1* gen polimorfizmlerine

ait ulaşılan araştırma makaleleri Tablo 11 ve Tablo 12'de gösterilmiştir. *MMP*'leri bu hastalık için bir belirteç olarak doğrulamak veya doğrulamamak için prospektif ve yüksek kanıt düzeyine sahip ileri çalışmaların yapılması gerektiği belirtilmiştir (Ferreira ve ark., 2016).

Tablo 11: MMP gen polimorfizmine ait yapılan çalışmalar

Çalışma	Popülasyon	Gen lokasyon	Sonuç
Yoshida ve ark 2006	**G1:44 HASTA** **G2:15 KONTROL**	*MMP-2* *MMP-9*	√ √
Leonardi ve ark. 2008	**G1:10 HASTA**	*MMP13*	√
Planello ve ark. 2011	**G1:115 HASTA** **G2:117 KONTROL**	*MMP1* *MMP3* *MMP9*	√ **X** **X**
Loreto ve ark. 2023	**G1:25 HASTA** **G2:4 KONTROL**	*MMP7* *MMP9*	√ √
Rosales ve ark. 2020	**G1:67 HASTA** **G2:90 KONTROL**	*MMP1*	√
Luo ve ark. 2015	**G1:185 KONTROL** **G2:141 HASTA** **G3:321 HASTA**	*MMP1*	√

Tablo 12: *TGF-β1* gen polimorfizmine ait yapılan çalışmalar

Çalışma	Popülasyon	Gen lokasyon	Sonuç
Cavalcante, Bergamaschi ve ark 2020	**144 Birey**	*TGF-β1* *EGF*	√ √
Bhattacherje ve ark. 2003	-	*TGF-β1* *EGF*	√ √
Jiao ve ark. 2014	-	*TGF-β1*	√
Zheng ve ark. 2018	-	*TGF-β1*	√

7.3.1. *TGF-β1* Gen Polimorfizmi

7.3.1.1. Eklem rahatsızlığı açısından değerlendirme

Gruplar arasında *TGF-β1* rs1800470 polimorfizminin ve allel sayılarının dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.

Yapılan bir çalışmada rs1800470 T/C polimorfizmi ile hip displazisi/osteoartriti arasında arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Čengić ve ark., 2015). Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da grup 1'de heterozigot TC ve homozigot CC bireylere diğer gruplara oranla daha fazla rastlanmaktadır. Literatürde C allelinin varlığının osteoartrit, hip displazisi ve romatoid artrit gibi hastalıklara sebep olduğu rapor edilmiştir (Kolundžić ve ark., 2011;Iriyoda ve ark., 2022). Bu sebeple grup 1'deki hastaların TMR hastaları olmaları ve C alleli varlığının yüzdesel olarak diğer iki gruptan yüksek çıkması mantıklı olabilmektedir. Jiao ve ark. fareler üzerinde yaptıkları çalışmada *TGF-β1*'in TME osteoartriti geliştirmesi açısından önemli bir belirteç olabileceğini öne sürmüşlerdir (Jiao ve ark., 2014). Literatürde *TGF-β1* rs1800470 polimorfizmi ile eklem rahatsızlıkları arasındaki ilişkiyi araştıran herhangi

bir çalışma bulunmamaktadır. Daha yüksek örneklem sayısı ile yapılacak çalışmalar ile sonuçların kesinleşmesi literature daha fazla katkı sağlayabilir.

7.3.1.2. Kraniyofasiyal gelişim açısından değerlendirme

SNB açısı ortalamaları incelendiğinde *TGF-β1* genotip alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır. İkili karşılaştırmalar sonucunda TT'nin SNB ortalaması, TC'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

TGF-β1 genotip alt grupları arasında Co-Gn ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. İkili karşılaştırmalar sonucunda TT'nin Co-Gn ortalaması, CC'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. TT ve TC arasında ve TC ve CC arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Co-Gn efektif mandibular uzunluğu gösteren lineer bir değerdir. TT genotipinde Co-Gn ölçümü 112,55±7,09 mm iken, CC genotipinde bu değer 106,74±8,65 mm olarak bulunmuştur. Ayrıca TT genotipindeki Co-Gn ölçümü istatistiksel olarak anlamlı olmasa da TC genotipindekinden (107,85±5,86 mm) yüksek bulunmuştur. Bu bilgiler ışığında C allelinin varlığının mandibular büyümeyi negatif yönde etkilediğini destekleyen bir sonuç çıkarılabilir.

TGF-β1 genotip alt grupları arasında GoMe-SN ortalamaları açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır. İkili karşılaştırmalar sonucunda TT'nin GoMe-SN ortalaması, TC'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. TT ve CC arasında ve TC ve CC arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. GoMe-SN değeri bize yüzün büyüme yönü hakkında bilgi vermektedir ve normal değer aralığı 32±7°'dir. TT genotipinde bu değer 39,2±6,19° olarak bulunmuştur, yani normal sınırlar dahilindedir. TC genotipinde ise bu değerin artış gösterdiği olarak görülmektedir (44,1±6,55°). Bu sonuç TC genotipine sahip heterozigot bireylerde daha çok vertikal büyüme görüldüğünü düşündürmektedir.

Yüz aksi açısı ortalamaları açısından *TGF-β1* genotip alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır. İkili karşılaştırmalar sonucunda TC'nin yüz aksı açısı ortalaması, CC'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. TT ve CC arasında ve TT ve TC arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Yüz aksı açısı da vertikal yöndeki büyümeye dair bilgi veren bir

açıdır ve azalan değerleri bize vertikal yönde büyümeyi gösterir. TC genotipine sahip bireylerde bu değer diğer iki gruba göre daha düşük değerde bulunmuş olması, çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da heterozigot bireylerde vertikal büyüme görüldüğünü düşündüren diğer bir değerdir.

TGF-β1 genotip alt grupları arasında Go-Co ve S-Go ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Fakat değerler incelendiği zaman TT genotipine sahip bireylerin, TC ve CC genotiplerine kıyasla daha yüksek mandibular ramus uzunluğuna ve posterior yüz yüksekliğine sahip oldukları gözlenmiştir.

Go-Gn değerleri incelendiğinde de TT (70,52±5,94 mm) genotipine sahip bireylerde istatistiksel olarak analamlı olmasa da bu lineer değer daha yüksek bulunmuştur. TC (67,56±5,05 mm) ve CC (66,77±5,54 mm) genotipine sahip bireylerin korpus uzunluğu ortalama olarak daha küçük bir değerdedir. Cavalcante ve ark. yaptıkları çalışmada CC ve TC genotipi arasında anlamlı bir fark bulmuşlardır. Go-Pog arasındaki uzunluğun heterozigot TC bireylere kıyasla homozigot CC genotipine sahip bireylerde 2.1 mm kadar daha kısa olduğunu belirtmişlerdir (Cavalcante ve ark., 2020). Bu sonuç, çalışmamızdaki sonuçları destekler niteliktedir.

Yaptığımız çalışma literatürde *TGF-β1* rs1800470 gen polimorfizmi ve kraniyofasiyal gelişim karşılaştırılması açısından yapılan ilk çalışmadır. Bulduğumuz sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da C alleli varlığının mandibula büyümesini negatif yönde etkilediği düşündürebilir. İstatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaşmak için gelecek çalışmalarda örneklem sayısı arttırılarak bu lineer ve açısal değerlere bakılması mandibular gelişim hakkında literature katkı sağlayabilir. Gelecekte bireylerin genetik olarak iskeletsel deformiteleri hakkında fikir sahibi olmak tedavi planlamalarında büyümeyi yönlendirmek adına bize ışık tutabilir.

7.3.2. *MMP1* Gen Polimorfizmi

7.3.2.1. Eklem rahatsızlığı açısından değerlendirilmesi

Çalışmamızda üç grubun arasında MMP1 rs1799750 polimorfizminin allelik frekansı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Grup 2'de 2G allel görülme oranı grup 1 ve grup 3'ten daha yüksektir. Planello ve ark., Luo ve ark.,

Rosales ve ark. yaptıkları çalışmalarda temporomandibular rahatsızlığı olan gruptaki bireylerde 2G allelini daha yüksek oranda bulmuşlardır (Planello ve ark., 2011;Luo ve ark., 2015;Rosales ve ark., 2020). Bizim çalışmamızda ise Sınıf II, yüksek vertikal yüz boyutuna sahip kontrol grubu olan grup 2'deki bireyler daha yüksek oranda 2G alleline sahiplerdir. Grup 2'deki Sınıf II, yüksek vertikal yüz boyutuna sahip bireylerin yaş ortalamasının daha genç olmasına bağlı eklem rahatsızlığının çok başlangıç düzeyde olması ile disk deplasmanı tanısının koyulamamış olması ihtimal dahilindedir. Paknahad ve ark.'nın yaptığı çalışmada kondiller, Sınıf II iskelet paterni olan hastalarda Sınıf I ve III iskelet paternine sahip hastalara göre anteriorda konumlanmıştır. Sınıf I ve Sınıf III denekler arasında kondiler pozisyonda önemli bir fark saptanmamıştır (Paknahad ve ark., 2016). Dadgar-Yeganeh ve ark. ise yaptıkları çalışmada uzun bir yüz tipinin dejeneratif TME bozuklukları ve buna bağlı kondiler büyüme bozuklukları bulguları ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu dejeneratif durumlar ve büyüme değişiklikleri, daha küçük kondiler proçes, mandibular ramus, alt kesici diş bölgesinde daha ince alveoler kemik ve daha küçük hava yolu kesit alanı ile sonuçlanan spesifik iskelet ve dentofasiyal adaptasyonlara katkıda bulunabilir (Dadgar-Yeganeh ve ark., 2021). Çalışmalar arası farklılıkların bir diğer sebebi de TMR teşhisindeki yetersizlikler olabilir. Bu çalışmada eklem rahatsızlığı tanısını koyarken TMR/ATK formu kullanılmıştır. Emshoff ve ark., redüksiyonlu disk deplasmanı teşhisinde TMR/ATK formunun kullanımının güvenilir bir yöntem olmadığını belirtmişlerdir ve ileri görüntüleme tekniklerine ihtiyaç duyulduğunu öne sürmektedirler (Emshoff ve ark., 2003). Yine Emshoff ve ark. başka bir çalışmalarında redüksiyonlu ve redüksiyonsuz disk deplasmanı teşhisinin TMR/ATK ve MRG teşhis yöntemleriyle karşılaştırmışlar ve verilerin birbiriyle uyumlu olmadığını bildirmişlerdir (Emshoff ve ark., 2003). MRG kullanılarak yapılan araştırmalarda asemptomatik olan bireylerde disk deplasmanı teşhisinin %12-35 oranında görüldüğü bulunmuştur (Larheim ve ark., 2001;Haiter-Neto ve ark., 2002). Çalışmamızda hasta gruplandırmasını bu forma göre yaptığımız için grup 2'de aslında eklem rahatsızlığı olan fakat etik nedenlerle ileri görüntülemeler almadığımız için eklem rahatsızlığını tespit edemediğimiz hastalar olmuş olabilir. Slater ve ark. ise MRG bulguları ile klinik bulguların tıklama olan eklemlerde çelişkili olduğunu ancak fonksiyon esaslı teşhiste

iyi bir klinik muayenenin yeterli olacağını bildirmişlerdir (Huddleston Slater ve ark., 2004).

Ayrıca, TMR'nin nedenleri üzerine birçok hipotez oluşturulmasına rağmen bunları destekleyici bilimsel kaynakların olmaması sebebiyle De Boever'in önerdiği multifaktoriyel etiyolojik yaklaşım günümüzde de geçerliliğini korumaktadır (DeBoever, 1979). Ortopedik instabilite, eklem hipermobilitesi ve oklüzal anomaliler gibi yapısal faktörler, mikro ve makrotravma, diş sıkma alışkanlığı, doğru olmayan vücut postürü, uygun olmayan pozisyonda çalışma ve okuma alışkanlıkları, boyun-yüz-ense kaslarının gereğinden fazla zorlanması gibi davranışsal faktörler, stres, zihinsel gerginlik, kaygı, depresyon gibi duygusal faktörler, ortodontik tedavi, ağzın uzun süre açık kalmasına neden olacak dental işlemler ve ağız içi cerrahi girişimler gibi iyatrojenik faktörlerin her biri predispozan faktörler olup TMR gelişme riskini arttırabilirler (Chisnoiu ve ark., 2015). Bu sebeple grup 2'deki hastalarda bahsedilen çevresel faktörlerin olmaması ile de aslında genetik olarak daha yatkın olmalarına rağmen temporomandibular rahatsızlık gelişmemiş olabilir.

MMP1 polimorfizmi çalışma grupları arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Literatürde, Luo ve ark. da yaptıkları çalışmada sağlıklı bireyler ve redüksiyonlu disk deplasmanı olan bireyler arasında bizim çalışmamızda olduğu gibi istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulamamışlardır. (Luo ve ark., 2015).

Genotipik incelemede, *MMP1* 1G1G genotipi en çok Sınıf I, normal vertikal yüz yüksekliğine sahip olan fakat TMR bulunmayan grup 3'teki bireylerde görülmektedir. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamı olmamakla birlikte literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumludur. Luo ve ark.'nın yaptığı çalışmada kontrol grubu, redüksiyonlu disk deplasmanı (DD) grubu, redüksiyonsuz DD grubu ve osteoartrit (OA) grubu olmak üzere 4 grup bulunmaktadır ve 1G1G genotipi sırası ile %34,1 oranında kontrol, %27,7 oranında redüksiyonlu DD, %26,1 oranında redüksiyonsuz DD ve %23,8 oranında OA grubunda bildirilmiştir (Luo ve ark., 2015). Bizim çalışmamızda ise 1G1G genotipi grup 1'de %27,3, grup 2'de %9,1 ve grup 3'te %40,9 olacak şekilde en çok grup 3'te gözlenmiştir. Sonuçlarımıza göre 1G1G genotipine sahip bireylerin sıklıkla TME olarak sağlıklı ve Sınıf I iskeletsel gelişime sahip bireyler olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda grup 1'deki TMR olan bireylerin genotip yüzdeleri kıyaslandığında en yüksek oran %50 ile heterozigot 1G2G bireylerdir. Rosales ve ark.'nın yaptığı çalışmada vakalardaki polimorfizmin genotipik sıklığına bakıldığında, redüksiyonlu disk deplasmanı ile en sık ilişkilendirilen genotip 1G2G (%68,7) olmuştur, bunu 2G2G (%25,4) ve 1G1G (%6,0) izlemiştir. Kontrol grubunda en sık gözlenen genotipler %55,5 ile 1G2G, %26,6 ile 1G1G ve %17,7 ile 2G2G'dir. 2G alleli en çok deney grubunda yaygındır (Rosales ve ark., 2020). Bu sonuçlar ile bizim çalışmamızdaki sonuçlar karşılaştırıldığında hasta bireylerde en çok 1G2G genotipine rastlanması örtüşmektedir fakat bunu takip eden sıralama çalışmamızda 1G1G ve 2G2G genotipi şeklinde olmaktadır. Planello ve ark. ise yaptıkları çalışmada çalışmamızın aksine sadece homozigot 2G2G genotipine sahip bireylerin TMR geliştirme riskine sahip olduğunu belirtmişlerdir ve 1G allelinin varlığının TME üzerinde koruyucu bir etki oluşturduğundan bahsetmişlerdir (Planello ve ark., 2011).

Çalışmamızda hasta bireylerden oluşan grup 1 ve sağlıklı Sınıf I, normal vertikal yüz değerlerine sahip olan grup 3'teki bireyleri karşılaştırıldığında bu çalışmalarla uyumlu bir sonuç elde ederken, grup 1 hasta ve grup 2 sağlıklı fakat Sınıf II, yüksek vertikal yüz boyutuna sahip olan hastaları karşılaştırdığımızda sonuçlar literatür ile uyumlu olmamaktadır. Daha anlamlı sonuçlara ulaşmak için örneklem sayısının arttırılması gerekebilir.

7.3.2.2. Kraniyofasiyal gelişim açısından değerlendirme

Çalışmamızda grup 1 %27,3, grup 2 %9,1 ve grup 3 %40,9 ile 1G1G genotipine sahiptir. 1G1G genotipi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da en çok Sınıf I, normal vertikal boyuta sahip olan grup 3'teki bireylerde görülmektedir. Yani homozigot 1G1G genotipi iskeletsel olarak normal bir gelişim gösteren bireylerde daha sık gözüküyor olabilir.

MMP1 genotip alt grupları arasında ANB açısı ve Wit's değeri ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır. İkili karşılaştırmalar sonucunda 1G1G'nin ANB açısı ve Wit's değeri ortalamaları, 1G2G ve 2G2G'den anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Wit's ortalaması ve ANB değerleri bireylerde iskeletsel gelişim yönü hakkında bilgi vermektedirler ve bu değerlerin yüksek olması Sınıf II iskeletsel ilişki varlığını gösterir. 1G1G homozigot genotipe sahip olan bireylerde bu

değerlerin düşük çıkması, *MMP1*'in iskeletsel gelişime dair bize bilgi verebileceği gibi; eklem rahatsızlığına sahip olma açısından riskli grup olan iskeletsel Sınıf II bireyler ve iskeletsel Sınıf I bireyler arasında böyle bir genotip farkı olması, eklem rahatsızlığı gelişimine dair 2G allelinin bir risk faktörü olduğunu düşündürebilir.

MMP1 genotip alt grupları arasında Go-Gn ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. İkili karşılaştırmalar sonucunda 1G/1G'nin Go-Gn ortalaması, 1G/2G'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Mandibular korpus uzunluğu hakkında bize bilgi veren Go-Gn lineer değerine bakıldığında, 1G1G genotipine sahip bireylerde mandibular korpus uzunluğunun heterozigot 1G2G genotipine sahip bireylere kıyasen daha uzun olduğu söylenebilir.

Çalışmamız Türk toplumunda *MMP1* gen polimorfizminin incelenmesi bakımından ilk olma özelliğini taşımaktadır. Dahası, hastaların sefalometrik değerlere göre sınıflandırılıp *MMP1* genetik polimorfizminin incelenmesi bakımından ise yapılan ilk çalışmadır. Gelecekte bu konuda yeni çalışmaların yapılması ve örneklem sayılarının arttırılması sonuçların kesinleşmesine ve literatürde eksik bir konunun aydınlatılmasına daha fazla katkı sağlayacaktır.

8. SONUÇ

1. *MMP1* allel sayısı dağılımı incelendiğinde 2G allelinin görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde en fazla Sınıf II, yüksek vertikal yüz boyutuna sahip TMR bulunmayan (grup 2) bireylerde görülmüştür.
2. Çalışmamızda *MMP1* 1G2G heterozigot genotipi en çok Sınıf II, yüksek vertikal yüz boyutuna sahip TMR bulunan (grup 1) hastalarda gözlenmiştir.
3. Çalışmamızda *MMP1* 1G1G genotipi en çok Sınıf I iskeletsel ilişkiye sahip TMR bulunmayan (grup 3) bireylerde gözlenmiştir.
4. Çalışmamızda *MMP1* 2G2G genotipi en çok grup 2'de gözlenmiştir.
5. Temporomandibular eklem rahatsızlığı olan grup 1'deki bireylerde *TGF-β1* TC heterozigot genotipine sağlıklı olan gruplara kıyasla daha fazla rastlanmıştır.
6. *TGF-β1* allel sayısı dağılımı incelendiğinde C allelinin görülme oranı en fazla Sınıf II, yüksek vertikal yüz boyutuna sahip TMR bulunan (grup 1) hastalarda görülmüştür.
7. *MMP1* 1G1G genotipine sahip bireylerde ANB açısı ve Wit's değeri ortalamaları diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur.
8. *MMP1* 1G1G genotipine sahip bireylerde Go-Gn değeri ortalaması 1G2G genotipine kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
9. *TGF-β1* TT genotipine sahip bireylerde SNB açısı ortalaması TC genotipine kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
10. *TGF-β1* TT genotipine sahip bireylerde GoMe-SN açısı ortalaması TC genotipine kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur.
11. *TGF-β1* TT genotipine sahip bireylerde Co-Gn değeri ortalaması CC genotipine kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
12. *TGF-β1* TC genotipine sahip bireylerde yüz aksı açısı ortalaması CC genotipine kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

9. KAYNAKÇA

Abubaker AO, Raslan WF, Sotereanos GC. Estrogen and progesterone receptors in temporomandibular joint discs of symptomatic and asymptomatic persons: a preliminary study. J Oral Maxillofac Surg 1993;51(10):1096-1100.

Aghabeigi B, Haque M, Wasil M, Hodges SJ, Henderson B, Harris M. The role of oxygen free radicals in idiopathic facial pain. Br J Oral Maxillofac Surg 1997;35(3):161-165.

Agrotis A, Bobik A. Vascular remodelling and molecular biology: new concepts and therapeutic possibilities. Clin Exp Pharmacol Physiol 1996;23(5):363-368.

Ahn SJ, Lee SJ, Kim TW. Orthodontic effects on dentofacial morphology in women with bilateral TMJ disk displacement. Angle Orthod 2007;77(2):288-295.

Ahn SJ, Baek SH, Kim TW, Nahm DS. Discrimination of internal derangement of temporomandibular joint by lateral cephalometric analysis. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2006;130(3):331-339.

Ala-aho R, Kähäri VM. Collagenases in cancer. Biochimie 2005;87(3-4):273-286.

Albarakati SF, Kula KS, Ghoneima AA. The reliability and reproducibility of cephalometric measurements: a comparison of conventional and digital methods. Dentomaxillofac Radiol 2012;41(1):11-17.

Arıncı A, Elhan A. Anatomi 1.Baskı. Ankara, Ankara Üniv. Basımevi. 1993

Arnett GW, Milam SB, Gottesman L. Progressive mandibular retrusion--idiopathic condylar resorption. Part I. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1996;110(1):8-15.

Ash M, Ramfjord S Occlusion. 4th edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company 1995**:** 10.

Bertram S, Moriggl A, Neunteufel N, Rudisch A, Emshoff R. Lateral cephalometric analysis of mandibular morphology: discrimination among subjects with and without temporomandibular joint disk displacement and osteoarthrosis. J Oral Rehabil 2012;39(2):93-99.

Bhattacherjee V, Greene RM, Michele Pisano M. Divergence of epidermal growth factor - transforming growth factor beta signaling in embryonic orofacial tissue. In Vitro Cell Dev Biol Anim 2003;39(5-6):257-261.

Bismar H, Klöppinger T, Schuster EM, Balbach S, Diel I, Ziegler R, Pfeilschifter J. Transforming growth factor beta (TGF-beta) levels in the conditioned media of human bone cells: relationship to donor age, bone volume, and concentration of TGF-beta in human bone matrix in vivo. Bone 1999;24(6):565-569.

Blaney Davidson EN, van der Kraan PM, van den Berg WB. TGF-beta and osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2007;15(6):597-604.

Blumenfeld I, Gaspar R, Laufer D, Livne E. Enhancement of toluidine blue staining by transforming growth factor-beta, insulin-like growth factor and growth hormone in the temporomandibular joint of aged mice. Cells Tissues Organs 2000;167(2-3):121-129.

Bósio JA, Burch JG, Tallents RH, Wade DB, Beck FM. Lateral cephalometric analysis of asymptomatic volunteers and symptomatic patients with and without bilateral temporomandibular joint disk displacement. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1998;114(3):248-255.

Bourbon B Craniomandibular examination and treatment. Manuel of Physical Therapy Practice. Saunders. Philadelphia, WB. Saunders Co 1995**:** 669-715.

Bumann A, Lotzmann U. Color Atlas of Dental Medicine: TMJ Disorders and Orofacial Pain. Stuttgard, Germany, Thieme. 2002

Bumann A, Lotzmann U. Temporomandibuler Eklem Bozuklukları, Fonksiyonel Tanı ve Tedavi Prensipleri. Ankara, Palme Yayıncılık. 2009

Burke G, Major P, Glover K, Prasad N. Correlations between condylar characteristics and facial morphology in Class II preadolescent patients. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1998;114(3):328-336.

Byun ES, Ahn SJ, Kim TW. Relationship between internal derangement of the temporomandibular joint and dentofacial morphology in women with anterior open bite. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2005;128(1):87-95.

Cals FL, Hellingman CA, Koevoet W, Baatenburg de Jong RJ, van Osch GJ. Effects of transforming growth factor-β subtypes on in vitro cartilage production and mineralization of human bone marrow stromal-derived mesenchymal stem cells. J Tissue Eng Regen Med 2012;6(1):68-76.

Carlsson G, Magnusson T. Management of Temporomandibular Disorders in the General Dental Practice. Chicago, Quintessence Publishing Co. Inc. 1999

Carlsson GE. Epidemiology and treatment need for temporomandibular disorders. J Orofac Pain 1999;13(4):232-237.

Cavalcante RC, Bergamaschi IP, Sebastiani AM, Meger M, Signorini L, Costa DJD, Küchler EC, Scariot R. Association between facial measurements and polymorphisms in human epidermal growth factor and transforming growth factor β1. Br J Oral Maxillofac Surg 2020;58(2):214-219.

Celik M, Cebi S. Analytical HFACS for investigating human errors in shipping accidents. Accid Anal Prev 2009;41(1):66-75.

Čengić T, Trkulja V, Pavelić SK, Ratkaj I, Markova-Car E, Mikolaučić M, Kolundžić R. Association of TGFB1 29C/T and IL6 -572G/C polymorphisms with developmental hip dysplasia: a case-control study in adults with severe osteoarthritis. Int Orthop 2015;39(4):793-798.

Chisnoiu AM, Picos AM, Popa S, Chisnoiu PD, Lascu L, Picos A, Chisnoiu R. Factors involved in the etiology of temporomandibular disorders - a literature review. Clujul Med 2015;88(4):473-478.

Christensen GJ, Nassimbene RD. Attitudes of Colorado dentists concerning expanding the functions of dental auxiliaries. J Colo Dent Assoc 1975;53(2):15-20.

Coricor G, Serra R. TGF-β regulates phosphorylation and stabilization of Sox9 protein in chondrocytes through p38 and Smad dependent mechanisms. Sci Rep 2016;6(38616.

Costa AL, D'Abreu A, Cendes F. Temporomandibular joint internal derangement: association with headache, joint effusion, bruxism, and joint pain. J Contemp Dent Pract 2008;9(6):9-16.

Costen JB. A syndrome of ear and sinus symptoms dependent upon disturbed function of the temporomandibular joint. 1934. Ann Otol Rhinol Laryngol 1997;106(10 Pt 1):805-819.

Cozier YC, Palmer JR, Rosenberg L. Comparison of methods for collection of DNA samples by mail in the Black Women's Health Study. Ann Epidemiol 2004;14(2):117-122.

Custodio W, Gomes SG, Faot F, Garcia RC, Del Bel Cury AA. Occlusal force, electromyographic activity of masticatory muscles and mandibular flexure of subjects with different facial types. J Appl Oral Sci 2011;19(4):343-349.

Çalışır F. Temporomandibular Rahatsızlığı Olan Hastaların Morfolojik Özelliklerinin Sefalometrik Yöntemle İncelenmesi. Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, İstanbul Üniversitesi 2009.

D'Angelo M, Chen JM, Ugen K, Greene RM. TGF beta 1 regulation of collagen metabolism by embryonic palate mesenchymal cells. J Exp Zool 1994;270(2):189-201.

Dadgar-Yeganeh A, Hatcher DC, Oberoi S. Association between degenerative temporomandibular joint disorders, vertical facial growth, and airway dimension. J World Fed Orthod 2021;10(1):20-28.

De Boever JA, Carlsson GE, Klineberg IJ. Need for occlusal therapy and prosthodontic treatment in the management of temporomandibular disorders. Part II: Tooth loss and prosthodontic treatment. J Oral Rehabil 2000;27(8):647-659.

De Kanter RJ, Truin GJ, Burgersdijk RC, Van 't Hof MA, Battistuzzi PG, Kalsbeek H, Käyser AF. Prevalence in the Dutch adult population and a meta-analysis of signs and symptoms of temporomandibular disorder. J Dent Res 1993;72(11):1509-1518.

DeBoever J Functional disturbances of the temporomandibular joint. Temporomandibular Joint Function and Dysfunction. Carlsson. Copenhagen: Munksgaard 1979**:** 193-214.

Derynck R, Zhang YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signalling. Nature 2003;425(6958):577-584.

Detamore MS, Athanasiou KA. Evaluation of three growth factors for TMJ disc tissue engineering. Ann Biomed Eng 2005;33(3):383-390.

Diatchenko L, Anderson AD, Slade GD, Fillingim RB, Shabalina SA, Higgins TJ, Sama S, Belfer I, Goldman D, Max MB, Weir BS, Maixner W. Three major haplotypes of the beta2 adrenergic receptor define psychological profile, blood pressure, and the risk for development of a common musculoskeletal pain disorder. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2006;141b(5):449-462.

Dimitroulis G, Gremillion HA, Dolwick MF, Walter JH. Temporomandibular disorders. 2. Non-surgical treatment. Aust Dent J 1995;40(6):372-376.

Dworkin SF, LeResche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. J Craniomandib Disord 1992;6(4):301-355.

Dworkin SF, Huggins KH, LeResche L, Von Korff M, Howard J, Truelove E, Sommers E. Epidemiology of signs and symptoms in temporomandibular disorders: clinical signs in cases and controls. J Am Dent Assoc 1990;120(3):273-281.

Emshoff R, Rudisch A, Bösch R, Strobl H. Prognostic indicators of the outcome of arthrocentesis: a short-term follow-up study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2003;96(1):12-18.

Emshoff R, Brandlmaier I, Bertram S, Rudisch A. Relative odds of temporomandibular joint pain as a function of magnetic resonance imaging findings of internal derangement, osteoarthrosis, effusion, and bone marrow edema. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2003;95(4):437-445.

Eriksson L, Westesson PL, Macher D, Hicks D, Tallents RH. Creation of disc displacement in human temporomandibular joint autopsy specimens. J Oral Maxillofac Surg 1992;50(8):869-873.

Esmaeelinejad M, Sohrabi M Surgical Approaches to the Temporomandibular Joint 2018.

Fan H, Tao H, Wu Y, Hu Y, Yan Y, Luo Z. TGF-β3 immobilized PLGA-gelatin/chondroitin sulfate/hyaluronic acid hybrid scaffold for cartilage regeneration. J Biomed Mater Res A 2010;95(4):982-992.

Fang J, Xiao L, Chen R, Zhao Z. Conditional removal of the canonical TGF-β1 signaling delays condylar cartilage degeneration induced by a partial discectomy in mice. PLoS One 2017;12(5):e0177826.

Farrar WB, McCarty WL, Jr. The TMJ dilemma. J Ala Dent Assoc 1979;63(1):19-26.

Feigelson HS, Rodriguez C, Robertson AS, Jacobs EJ, Calle EE, Reid YA, Thun MJ. Determinants of DNA yield and quality from buccal cell samples collected with mouthwash. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001;10(9):1005-1008.

Ferreira LM, Moura Á F, Barbosa GA, Pereira HS, Dos Santos Calderon P. Do matrix metalloproteinases play a role in degenerative disease of temporomandibular joint? A systematic review. Cranio 2016;34(2):112-117.

Fletcher M, Piecuch J, Lieblich S Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery. 3rd edition. Hamilton, Ontario, BC Decker Inc 2011.

Fonseca R. Oral and Maxillofacial Surgery. Philadelphia, WB Saunders Company 2000**:** 220-271.

Fortier LA, Barker JU, Strauss EJ, McCarrel TM, Cole BJ. The role of growth factors in cartilage repair. Clin Orthop Relat Res 2011;469(10):2706-2715.

Foucart JM, Carpentier P, Pajoni D, Marguelles-Bonnet R, Pharaboz C. MR of 732 TMJs: anterior, rotational, partial and sideways disc displacements. Eur J Radiol 1998;28(1):86-94.

Fowlkes JL, Enghild JJ, Suzuki K, Nagase H. Matrix metalloproteinases degrade insulin-like growth factor-binding protein-3 in dermal fibroblast cultures. J Biol Chem 1994;269(41):25742-25746.

García-Closas M, Egan KM, Abruzzo J, Newcomb PA, Titus-Ernstoff L, Franklin T, Bender PK, Beck JC, Le Marchand L, Lum A, Alavanja M, Hayes RB, Rutter J, Buetow K, Brinton LA, Rothman N. Collection of genomic DNA from adults in epidemiological studies by buccal cytobrush and mouthwash. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001;10(6):687-696.

Goulet JP, Lavigne GJ, Lund JP. Jaw pain prevalence among French-speaking Canadians in Québec and related symptoms of temporomandibular disorders. J Dent Res 1995;74(11):1738-1744.

Grainger DJ, Heathcote K, Chiano M, Snieder H, Kemp PR, Metcalfe JC, Carter ND, Spector TD. Genetic control of the circulating concentration of transforming growth factor type beta1. Hum Mol Genet 1999;8(1):93-97.

Greene CS, Marbach JJ. Epidemiologic studies of mandibular dysfunction: a critical review. J Prosthet Dent 1982;48(2):184-190.

Greene CS, Laskin DM. Temporomandibular disorders: moving from a dentally based to a medically based model. J Dent Res 2000;79(10):1736-1739.

Gross J, Fetto J, Rosen E Musculoskeletal Examination. 3rd edition, Blackwell Science Inc 2009**:** 82-95.

Güler N, Yatmaz PI, Ataoglu H, Emlik D, Uckan S. Temporomandibular internal derangement: correlation of MRI findings with clinical symptoms of pain and joint sounds in patients with bruxing behaviour. Dentomaxillofac Radiol 2003;32(5):304-310.

Güven O. A clinical study on treatment of temporomandibular joint chronic recurrent dislocations by a modified eminoplasty technique. J Craniofac Surg 2008;19(5):1275-1280.

Güven O, Tekin US, Durak I, Keller EE, Hatipoglu M. Superoxide dismutase activity in synovial fluids in patients with temporomandibular joint internal derangement. J Oral Maxillofac Surg 2007;65(10):1940-1943.

Hahn SA, Schutte M, Hoque AT, Moskaluk CA, da Costa LT, Rozenblum E, Weinstein CL, Fischer A, Yeo CJ, Hruban RH, Kern SE. DPC4, a candidate tumor suppressor gene at human chromosome 18q21.1. Science 1996;271(5247):350-353.

Haiter-Neto F, Hollender L, Barclay P, Maravilla KR. Disk position and the bilaminar zone of the temporomandibular joint in asymptomatic young individuals by magnetic resonance imaging. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002;94(3):372-378.

Herr MM, Fries KM, Upton LG, Edsberg LE. Potential biomarkers of temporomandibular joint disorders. J Oral Maxillofac Surg 2011;69(1):41-47.

Hopps E, Caimi G. Matrix metalloproteases as a pharmacological target in cardiovascular diseases. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2015;19(14):2583-2589.

Huddleston Slater JJ, Lobbezoo F, Chen YJ, Naeije M. A comparative study between clinical and instrumental methods for the recognition of internal derangements with a clicking sound on condylar movement. J Orofac Pain 2004;18(2):138-147.

Hwang CJ, Sung SJ, Kim SJ. Lateral cephalometric characteristics of malocclusion patients with temporomandibular joint disorder symptoms. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2006;129(4):497-503.

Ichikawa H, Wakisaka S, Matsuo S, Akai M. Peptidergic innervation of the temporomandibular disk in the rat. Experientia 1989;45(3):303-304.

Ide Y, Nakazawa K, Kamimura K. Anatomical Atlas of the Temporomandibular Joint. Chicago, Illinois, Quintessence Publishing Co. Inc. 1991

Iriyoda TMV, Flauzino T, Costa NT, Lozovoy MAB, Reiche EMV, Simão ANC. TGFB1 (rs1800470 and rs1800469) variants are independently associated with disease activity and autoantibodies in rheumatoid arthritis patients. Clin Exp Med 2022;22(1):37-45.

Jacobsen LM, Schistad EI, Storesund A, Pedersen LM, Espeland A, Rygh LJ, Røe C, Gjerstad J. The MMP1 rs1799750 2G allele is associated with increased low back pain, sciatica, and disability after lumbar disk herniation. Clin J Pain 2013;29(11):967-971.

Janssens K, ten Dijke P, Janssens S, Van Hul W. Transforming growth factor-beta1 to the bone. Endocr Rev 2005;26(6):743-774.

Jian H, Shen X, Liu I, Semenov M, He X, Wang XF. Smad3-dependent nuclear translocation of beta-catenin is required for TGF-beta1-induced proliferation of bone marrow-derived adult human mesenchymal stem cells. Genes Dev 2006;20(6):666-674.

Jiang Q, Qiu YT, Chen MJ, Zhang ZY, Yang C. Synovial TGF-β1 and MMP-3 levels and their correlation with the progression of temporomandibular joint osteoarthritis combined with disc displacement: A preliminary study. Biomed Rep 2013;1(2):218-222.

Jiao K, Zhang M, Niu L, Yu S, Zhen G, Xian L, Yu B, Yang K, Liu P, Cao X, Wang M. Overexpressed TGF-β in subchondral bone leads to mandibular condyle degradation. J Dent Res 2014;93(2):140-147.

Jung WS, Kim H, Jeon DM, Mah SJ, Ahn SJ. Magnetic resonance imaging-verified temporomandibular joint disk displacement in relation to sagittal and vertical jaw deformities. Int J Oral Maxillofac Surg 2013;42(9):1108-1115.

Kang H, Bao GJ, Qi SN. Biomechanical responses of human temporomandibular joint disc under tension and compression. Int J Oral Maxillofac Surg 2006;35(9):817-821.

Kapila S, Wang W, Uston K. Matrix metalloproteinase induction by relaxin causes cartilage matrix degradation in target synovial joints. Ann N Y Acad Sci 2009;1160(322-328.

Kaplan A, Assael L. Temporomandibular Disorders. Philadelphia, W.B. Saunders Company. 1991

Karaharju-Suvanto T, Peltonen J, Laitinen O, Kahri A. The effect of gradual distraction of the mandible on the sheep temporomandibular joint. Int J Oral Maxillofac Surg 1996;25):152-156.

Karppinen J, Solovieva S, Luoma K, Raininko R, Leino-Arjas P, Riihimäki H. Modic changes and interleukin 1 gene locus polymorphisms in occupational cohort of middle-aged men. Eur Spine J 2009;18(12):1963-1970.

Katsavrias EG. Morphology of the temporomandibular joint in subjects with Class II Division 2 malocclusions. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2006;129(4):470-478.

Kau CH, Almakky O, Louis PJ. Team approach in the management of revision surgery to correct bilateral temporomandibular joint replacements. J Orthod 2020;47(2):156-162.

Kim IG, Ko J, Lee HR, Do SH, Park K. Mesenchymal cells condensation-inducible mesh scaffolds for cartilage tissue engineering. Biomaterials 2016;85(18-29.

Kinane DF, Hart TC. Genes and gene polymorphisms associated with periodontal disease. Crit Rev Oral Biol Med 2003;14(6):430-449.

Kolundžić R, Trkulja V, Mikolaučić M, Kolundžić MJ, Pavelić SK, Pavelić K. Association of interleukin-6 and transforming growth factor-β1 gene polymorphisms with developmental hip dysplasia and severe adult hip osteoarthritis: a preliminary study. Cytokine 2011;54(2):125-128.

Korfage JA, Koolstra JH, Langenbach GE, van Eijden TM. Fiber-type composition of the human jaw muscles--(part 2) role of hybrid fibers and factors responsible for inter-individual variation. J Dent Res 2005;84(9):784-793.

Krisjane Z, Urtane I, Krumina G, Neimane L, Ragovska I. The prevalence of TMJ osteoarthritis in asymptomatic patients with dentofacial deformities: a cone-beam CT study. Int J Oral Maxillofac Surg 2012;41(6):690-695.

Kubota E, Imamura H, Kubota T, Shibata T, Murakami K. Interleukin 1 beta and stromelysin (MMP3) activity of synovial fluid as possible markers of osteoarthritis in the temporomandibular joint. J Oral Maxillofac Surg 1997;55(1):20-27; discussion 27-28.

Kuroda S, Tanimoto K, Izawa T, Fujihara S, Koolstra JH, Tanaka E. Biomechanical and biochemical characteristics of the mandibular condylar cartilage. Osteoarthritis Cartilage 2009;17(11):1408-1415.

Kursoğlu P. Genç Popülasyonda Temporomandibular Rahatsızlıkların Sıklığı ve Dağılımı. Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı. İstanbul, İstanbul Üniversitesi 1999.

Kurt H. Redüksiyonlu disk deplasmanın tedavisinde kullanılan konservatif tedavi yöntemlerinin etkinliklerinin değerlendirilmesi. İstanbul İstanbul Üniversitesi 2005.

Landesberg R, Takeuchi E, Puzas JE. Cellular, biochemical and molecular characterization of the bovine temporomandibular joint disc. Arch Oral Biol 1996;41(8-9):761-767.

Larheim TA, Westesson P, Sano T. Temporomandibular joint disk displacement: comparison in asymptomatic volunteers and patients. Radiology 2001;218(2):428-432.

Le Marchand L, Lum-Jones A, Saltzman B, Visaya V, Nomura AM, Kolonel LN. Feasibility of collecting buccal cell DNA by mail in a cohort study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001;10(6):701-703.

Leonardi R, Almeida LE, Loreto C. Lubricin immunohistochemical expression in human temporomandibular joint disc with internal derangement. J Oral Pathol Med 2011;40(7):587-592.

Leonardi R, Loreto C, Barbato E, Caltabiano R, Lombardo C, Musumeci G, Lo Muzio L. MMP-13 (collagenase 3) localization in human temporomandibular joint discs with internal derangement. Acta Histochem 2008;110(4):314-318.

Lewin B. Genes VII. 1st ed. Oxford, Oxford University Press. 2000

Lipton JA, Ship JA, Larach-Robinson D. Estimated prevalence and distribution of reported orofacial pain in the United States. J Am Dent Assoc 1993;124(10):115-121.

Livne E. Matrix synthesis in mandibular condylar cartilage of aging mice. Osteoarthritis Cartilage 1994;2(3):187-197.

Long E, Motwani R, Reece D, Pettit N, Hepworth J, Wong P, Reynolds P, Seegmiller R. The role of TGF-ß1 in osteoarthritis of the temporomandibular joint in two genetic mouse models. Arch Oral Biol 2016;67(68-73.

Loreto C, Leonardi R, Musumeci G, Pannone G, Castorina S. An ex vivo study on immunohistochemical localization of MMP-7 and MMP-9 in temporomandibular joint discs with internal derangement. Eur J Histochem 2013;57(2):e12.

Luder HU, Bobst P. Wall architecture and disc attachment of the human temporomandibular joint. Schweiz Monatsschr Zahnmed 1991;101(5):557-570.

Luo S, Deng M, Long X, Li J, Xu L, Fang W. Association between polymorphism of MMP-1 promoter and the susceptibility to anterior disc displacement and temporomandibular joint osteoarthritis. Arch Oral Biol 2015;60(11):1675-1680.

Lüleyap H. Moleküler Genetiğin Esasları. Nobel Kitabevi. 2008

Madry H, Rey-Rico A, Venkatesan JK, Johnstone B, Cucchiarini M. Transforming growth factor Beta-releasing scaffolds for cartilage tissue engineering. Tissue Eng Part B Rev 2014;20(2):106-125.

Magni G, Moreschi C, Rigatti-Luchini S, Merskey H. Prospective study on the relationship between depressive symptoms and chronic musculoskeletal pain. Pain 1994;56(3):289-297.

Manfredini D, Guarda-Nardini L, Winocur E, Piccotti F, Ahlberg J, Lobbezoo F. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: a systematic review of axis I epidemiologic findings. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2011;112(4):453-462.

Manfredini D, Segù M, Arveda N, Lombardo L, Siciliani G, Alessandro R, Guarda-Nardini L. Temporomandibular Joint Disorders in Patients With Different Facial Morphology. A Systematic Review of the Literature. J Oral Maxillofac Surg 2016;74(1):29-46.

Manjusha KK, Jyothindrakumar K, Nishad A, Manoj KM. Growth and Development of Dentofacial Complex influenced by Genetic and Environmental Factors using Monozygotic Twins. J Contemp Dent Pract 2017;18(9):754-758.

Matsuda JB, Barbosa FR, Morel LJ, França Sde C, Zingaretti SM, da Silva LM, Pereira AM, Marins M, Fachin AL. Serotonin receptor (5-HT 2A) and catechol-O-methyltransferase (COMT) gene polymorphisms: triggers of fibromyalgia? Rev Bras Reumatol 2010;50(2):141-149.

McKay GS, Yemm R, Cadden SW. The structure and function of the temporomandibular joint. Br Dent J 1992;173(4):127-132.

McNamara JA, Jr., Seligman DA, Okeson JP. Occlusion, Orthodontic treatment, and temporomandibular disorders: a review. J Orofac Pain 1995;9(1):73-90.

McNeill C. Temporomandibular Disorders: Guidelines for Classification, Assessment, and Management. Chicago, Quintessence Publishing Co.Inc. 1993

McNeill C. Management of temporomandibular disorders: concepts and controversies. J Prosthet Dent 1997;77(5):510-522.

McNeill C. History and evolution of TMD concepts. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1997;83(1):51-60.

McNeill C. Science and Practice of Occlusion. Chicago, Quintessence Publishing Co, Inc. 1997

Melis M, Di Giosia M. The role of genetic factors in the etiology of temporomandibular disorders: a review. Cranio 2016;34(1):43-51.

Meloto CB, Serrano PO, Ribeiro-DaSilva MC, Rizzatti-Barbosa CM. Genomics and the new perspectives for temporomandibular disorders. Arch Oral Biol 2011;56(11):1181-1191.

Milam SB. Pathogenesis of degenerative temporomandibular joint arthritides. Odontology 2005;93(1):7-15.

Mills DK, Fiandaca DJ, Scapino RP. Morphologic, microscopic, and immunohistochemical investigations into the function of the primate TMJ disc. J Orofac Pain 1994;8(2):136-154.

Miloro M, Larsen P, Waite P. Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery. 2nd edition. Hamilton, Ontario, Canada, B.C. Decker Inc. 2004

Mishra BK, Wu T, Belfer I, Hodgkinson CA, Cohen LG, Kiselycznyk C, Kingman A, Keller RB, Yuan Q, Goldman D, Atlas SJ, Max MB. Do motor control genes contribute to interindividual variability in decreased movement in patients with pain? Mol Pain 2007;3(20.

Mizui T, Ishimaru J, Miyamoto K, Kurita K. Matrix metalloproteinase-2 in synovial lavage fluid of patients with disorders of the temporomandibular joint. Br J Oral Maxillofac Surg 2001;39(4):310-314.

Mohl N, Zarb G, Carlsson G, Rugh J A Textbook of Occlusion. Illinois, Chicago, Quintessence Publishing Company Inc 1988**:** 202-235.

Moroco JR, Hinton R, Buschang P, Milam SB, Iacopino AM. Type II collagen and TGF-betas in developing and aging porcine mandibular condylar cartilage: immunohistochemical studies. Cell Tissue Res 1997;289(1):119-124.

Mulot C, Stücker I, Clavel J, Beaune P, Loriot MA. Collection of human genomic DNA from buccal cells for genetics studies: comparison between cytobrush, mouthwash, and treated card. J Biomed Biotechnol 2005;2005(3):291-296.

Mumcu E. Redüksiyonlu Disk Deplasmanları Tedavisinde Kullanılan Stabilizasyon ve Ön Konumlandırma Splintlerinin Çiğneme Kasları Üzerine Etkisinin Elektromiyografik Yöntemle İncelenmesi. Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı. İstanbul, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü 2006.

Murphy MK, MacBarb RF, Wong ME, Athanasiou KA. Temporomandibular disorders: a review of etiology, clinical management, and tissue engineering strategies. The International journal of oral & maxillofacial implants 2013;28(6):e393-414.

Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. Cardiovasc Res 2006;69(3):562-573.

Nagy NB, Daniel JC. Distribution of elastic fibres in the developing rabbit craniomandibular joint. Arch Oral Biol 1991;36(1):15-23.

Nebbe B, Major PW, Prasad NG. Adolescent female craniofacial morphology associated with advanced bilateral TMJ disc displacement. Eur J Orthod 1998;20(6):701-712.

Nekora-Azak A, Evlioglu G, Ordulu M, Işsever H. Prevalence of symptoms associated with temporomandibular disorders in a Turkish population. J Oral Rehabil 2006;33(2):81-84.

Neumaier M, Braun A, Wagener C. Fundamentals of quality assessment of molecular amplification methods in clinical diagnostics. International Federation of Clinical Chemistry Scientific Division Committee on Molecular Biology Techniques. Clin Chem 1998;44(1):12-26.

Nidal G. Concepts of TMD etiology; effects on diagnosis and treatment. IOSR J Dent Med Sci 2016;15(25-42.

Norton N Temporomandibular Joint. In: Netter's Head and Neck Anatomy for Dentistry. N. NS. Philadelphia, Saunders 2007**:** 255-265.

Norton N Netter's Head and Neck Anatomy for Dentistry. 2nd edition. Philadelphia, Saunders, Elsevier Incorporation 2011**:** 67-193.

Nussbaum R, McInnes R, Willard H Thompson and Thompson Genetics in Medicine. 6th ed. Philadelphia, USA, W.B. Saunders Company 2001**:** 175-205.

Okeson J Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion. 4th edition. St Louis, Mosby Year Book Inc. 1998**:** 211-296.

Okeson J. Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion. 4th edition. St Louis, Mosby Year Book Inc. 1998

Okeson J Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion, 5th edition. St Louis, Mosby Year Book Inc 2003**:** 223-312.

Okeson J Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion 5th edition. St Louis, Mosby Year Book Inc. 2003**:** 191-245.

Okeson J Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion 6th edition. St. Louis, Elsevier Mosby 2008**:** 131-301.

Okeson J. Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion. 6th edition. St. Louis, Mosby-Year Book, Inc. 2008

Okeson J Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion 7th edition. St. Louis, USA, Elsevier Mosby 2013**:** 2-222.

Okeson J Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion. 7th edition. St Louis, Elsevier Mosby Inc 2013**:** 375-398.

Orita M, Suzuki Y, Sekiya T, Hayashi K. Rapid and sensitive detection of point mutations and DNA polymorphisms using the polymerase chain reaction. Genomics 1989;5(4):874-879.

Özcan B. Bruksizme eşlik eden miyofasyal ağrı sendromlu ve temporomandibular rahatsızlığı olan hastalarda oklüzal splint ve TENS tedavilerinin klinik ve ağrı eşiği üzerine olan etkinliklerinin karşılaştırılması. istanbul, Şişli Etfal Hastanesi 2005.

Paknahad M, Shahidi S, Abbaszade H. Correlation between condylar position and different sagittal skeletal facial types. J Orofac Orthop 2016;77(5):350-356.

Park IY, Kim JH, Park YH. Three-dimensional cone-beam computed tomography based comparison of condylar position and morphology according to the vertical skeletal pattern. Korean J Orthod 2015;45(2):66-73.

Patil A, Sable R, Kothari R. Genetic expression of MMP-Matrix-mettalo-proteinases (MMP-1 and MMP-13) as a function of anterior mandibular repositioning appliance on the growth of mandibular condylar cartilage with and without administration of Insulin like growth factor (IGF-1) and Transforming growth factor-B (TGF-β). Angle Orthod 2012;82(6):1053-1059.

Patil AS, Sable RB, Kothari RM. An update on transforming growth factor-β (TGF-β): sources, types, functions and clinical applicability for cartilage/bone healing. J Cell Physiol 2011;226(12):3094-3103.

Pedrozo HA, Schwartz Z, Robinson M, Gomes R, Dean DD, Bonewald LF, Boyan BD. Potential mechanisms for the plasmin-mediated release and activation of latent transforming growth factor-beta1 from the extracellular matrix of growth plate chondrocytes. Endocrinology 1999;140(12):5806-5816.

Peng WJ, Yan JW, Wan YN, Wang BX, Tao JH, Yang GJ, Pan HF, Wang J. Matrix metalloproteinases: a review of their structure and role in systemic sclerosis. J Clin Immunol 2012;32(6):1409-1414.

Pertes R, Gross S Temporomandibular Disorders and Orofacial Pain. Illinois, Quintessence Pub 1995.

Pfeilschifter J, Bonewald L, Mundy GR. Characterization of the latent transforming growth factor beta complex in bone. J Bone Miner Res 1990;5(1):49-58.

Pirhan D, Atilla G, Emingil G, Sorsa T, Tervahartiala T, Berdeli A. Effect of MMP-1 promoter polymorphisms on GCF MMP-1 levels and outcome of periodontal therapy in patients with severe chronic periodontitis. J Clin Periodontol 2008;35(10):862-870.

Pirttiniemi P, Peltomäki T, Müller L, Luder HU. Abnormal mandibular growth and the condylar cartilage. Eur J Orthod 2009;31(1):1-11.

Planello AC, Campos MI, Meloto CB, Secolin R, Rizatti-Barbosa CM, Line SR, de Souza AP. Association of matrix metalloproteinase gene polymorphism with temporomandibular joint degeneration. Eur J Oral Sci 2011;119(1):1-6.

Pol J. [Association of the polymorphism of MUC7 gene encoding the low-molecular-weight mucin MG2 with susceptibility to caries]. Ann Acad Med Stetin 2011;57(2):85-91.

Poveda Roda R, Bagan JV, Díaz Fernández JM, Hernández Bazán S, Jiménez Soriano Y. Review of temporomandibular joint pathology. Part I: classification, epidemiology and risk factors. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2007;12(4):E292-298.

Quinque D, Kittler R, Kayser M, Stoneking M, Nasidze I. Evaluation of saliva as a source of human DNA for population and association studies. Anal Biochem 2006;353(2):272-277.

Quintana L, zur Nieden NI, Semino CE. Morphogenetic and regulatory mechanisms during developmental chondrogenesis: new paradigms for cartilage tissue engineering. Tissue Eng Part B Rev 2009;15(1):29-41.

Radin E, Paul I, Weisser P Joint lubrication with artificial lubricants. Arthritis Rheum 1971**:** 126-129.

Rames P. [The mandibular joint, development, structure and function]. Fysiatr Revmatol Vestn 1975;53(2):94-99.

Rammelsberg P, Pospiech PR, Jäger L, Pho Duc JM, Böhm AO, Gernet W. Variability of disk position in asymptomatic volunteers and patients with internal derangements of the TMJ. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1997;83(3):393-399.

Richter W. Mesenchymal stem cells and cartilage in situ regeneration. J Intern Med 2009;266(4):390-405.

Roh HS, Kim W, Kim YK, Lee JY. Relationships between disk displacement, joint effusion, and degenerative changes of the TMJ in TMD patients based on MRI findings. J Craniomaxillofac Surg 2012;40(3):283-286.

Román-García P, Coto E, Reguero JR, Cannata-Andía JB, Lozano I, Avanzas P, Morís C, Rodríguez I. Matrix metalloproteinase 1 promoter polymorphisms and risk of myocardial infarction: a case-control study in a Spanish population. Coron Artery Dis 2009;20(6):383-386.

Rosales AS, Rodríguez EAV, González CLL, Arellano EDR, Rubio SAG, Cobián TAG. Association Between -1607 1G/2G Polymorphism of MMP1 and Temporomandibular Joint Anterior Disc Displacement with Reduction. Braz Dent J 2020;31(2):152-156.

Rutter JL, Mitchell TI, Butticè G, Meyers J, Gusella JF, Ozelius LJ, Brinckerhoff CE. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 promoter creates an Ets binding site and augments transcription. Cancer Res 1998;58(23):5321-5325.

Saccucci M, Polimeni A, Festa F, Tecco S. Do skeletal cephalometric characteristics correlate with condylar volume, surface and shape? A 3D analysis. Head Face Med 2012;8(15.

Sahler LG, Morris TW, Katzberg RW, Tallents RH. Microangiography of the rabbit temporomandibular joint in the open and closed jaw positions. J Oral Maxillofac Surg 1990;48(8):831-834.

Saxena D, Li Y, Caufield PW. Identification of unique bacterial gene segments from Streptococcus mutans with potential relevance to dental caries by subtraction DNA hybridization. J Clin Microbiol 2005;43(7):3508-3511.

Scapino R Morphology and mechanism of the jaw joint. Science and Practice of Occlusion. I. M. C. Chicago, Quintessence 1997**:** 23-40.

Scapino RP. Histopathology associated with malposition of the human temporomandibular joint disc. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1983;55(4):382-397.

Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, Look J, Anderson G, Goulet JP, List T, Svensson P, Gonzalez Y, Lobbezoo F, Michelotti A, Brooks SL, Ceusters W, Drangsholt M, Ettlin D, Gaul C, Goldberg LJ, Haythornthwaite JA, Hollender L, Jensen R, John MT, De Laat A, de Leeuw R, Maixner W, van der Meulen M, Murray GM, Nixdorf DR, Palla S, Petersson A, Pionchon P, Smith B, Visscher CM, Zakrzewska J, Dworkin SF. 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.

Scrivani S, Keith D. Temporomandibular disorders. Dent Today 2000;19(78-87.

Shen J, Li S, Chen D. TGF-β signaling and the development of osteoarthritis. Bone Res 2014;2(14002-.

Shengyi T, Xu Y. Biomechanical properties and collagen fiber orientation of TMJ discs in dogs: Part 1. Gross anatomy and collagen fiber orientation of the discs. J Craniomandib Disord 1991;5(1):28-34.

Slade GD, Ohrbach R, Greenspan JD, Fillingim RB, Bair E, Sanders AE, Dubner R, Diatchenko L, Meloto CB, Smith S, Maixner W. Painful Temporomandibular Disorder: Decade of Discovery from OPPERA Studies. J Dent Res 2016;95(10):1084-1092.

Solberg WK, Hansson TL, Nordström B. The temporomandibular joint in young adults at autopsy: a morphologic classification and evaluation. J Oral Rehabil 1985;12(4):303-321.

Srinivas R, Sorsa T, Tjäderhane L, Niemi E, Raustia A, Pernu H, Teronen O, Salo T. Matrix metalloproteinases in mild and severe temporomandibular joint internal derangement synovial fluid. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001;91(5):517-525.

Sun ZP, Zou BS, Zhao YP, Ma XC. Craniofacial morphology of Chinese patients with bilateral temporomandibular joint osteoarthrosis. Chin J Dent Res 2011;14(1):21-27.

Takisawa A, Ihara K, Jinguji Y. Fibro-architectonics of human temporomandibular joint. Okajimas Folia Anat Jpn 1982;59(2-3):141-166.

Tamimi D, Hatcher D. Specialty Imaging: Temporomandibular Joint. 1st ed. Sacramento, CA, Elsevier Publishing. 2016

Tang Y, Wu X, Lei W, Pang L, Wan C, Shi Z, Zhao L, Nagy TR, Peng X, Hu J, Feng X, Van Hul W, Wan M, Cao X. TGF-beta1-induced migration of bone mesenchymal stem cells couples bone resorption with formation. Nat Med 2009;15(7):757-765.

Taşkaya-Yýlmaz N, Oğütcen-Toller M. Clinical correlation of MRI findings of internal derangements of the temporomandibular joints. Br J Oral Maxillofac Surg 2002;40(4):317-321.

Tekari A, Luginbuehl R, Hofstetter W, Egli RJ. Transforming growth factor beta signaling is essential for the autonomous formation of cartilage-like tissue by expanded chondrocytes. PLoS One 2015;10(3):e0120857.

Türker M, Yücetaş Ş Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi, Atlas Kitapçılık 1999**:** 55-56,575-611.

van der Kraan PM. Differential Role of Transforming Growth Factor-beta in an Osteoarthritic or a Healthy Joint. J Bone Metab 2018;25(2):65-72.

van Wieren-de Wijer DB, Maitland-van der Zee AH, de Boer A, Belitser SV, Kroon AA, de Leeuw PW, Schiffers P, Janssen RG, van Duijn CM, Stricker BH, Klungel OH. Determinants of DNA yield and purity collected with buccal cell samples. Eur J Epidemiol 2009;24(11):677-682.

VanBlarcom C. The glossary of prosthodontic terms. The Academy of Prosthodontics. J Prosthet Dent 1994;71(1):41-112.

Vidal-Taboada JM, Cucala M, Mas Herrero S, Lafuente A, Cobos A. Satisfaction survey with DNA cards method to collect genetic samples for pharmacogenetics studies. BMC Med Genet 2006;7(45.

Vincenti MP. The matrix metalloproteinase (MMP) and tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP) genes. Transcriptional and posttranscriptional regulation, signal transduction and cell-type-specific expression. Methods Mol Biol 2001;151(121-148.

Vincenti MP, Brinckerhoff CE. Transcriptional regulation of collagenase (MMP-1, MMP-13) genes in arthritis: integration of complex signaling pathways for the recruitment of gene-specific transcription factors. Arthritis Res 2002;4(3):157-164.

Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. Circ Res 2003;92(8):827-839.

Vos LM, Kuijer R, Huddleston Slater JJ, Bulstra SK, Stegenga B. Inflammation is more distinct in temporomandibular joint osteoarthritis compared to the knee joint. J Oral Maxillofac Surg 2014;72(1):35-40.

Wadhwa S, Kapila S. TMJ disorders: future innovations in diagnostics and therapeutics. J Dent Educ 2008;72(8):930-947.

Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. Nature 1953;171(4356):737-738.

Westesson PL, Bronstein SL, Liedberg J. Internal derangement of the temporomandibular joint: morphologic description with correlation to joint function. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1985;59(4):323-331.

Westesson PL, Kurita K, Eriksson L, Katzberg RW. Cryosectional observations of functional anatomy of the temporomandibular joint. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1989;68(3):247-251.

Willyard C. New human gene tally reignites debate. Nature 2018;558(7710):354-355.

Wink CS, St Onge M, Zimny ML. Neural elements in the human temporomandibular articular disc. J Oral Maxillofac Surg 1992;50(4):334-337.

Wright DM, Moffett BC, Jr. The postnatal development of the human temporomandibular joint. Am J Anat 1974;141(2):235-249.

Xiong X, Ye Z, Tang H, Wei Y, Nie L, Wei X, Liu Y, Song B. MRI of Temporomandibular Joint Disorders: Recent Advances and Future Directions. J Magn Reson Imaging 2021;54(4):1039-1052.

Yatani H, Sonoyama W, Kuboki T, Matsuka Y, Orsini MG, Yamashita A. The validity of clinical examination for diagnosing anterior disk displacement with reduction. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1998;85(6):647-653.

Yengin E Temporomandibular Rahatsızlıklarda Teşhis ve Tedavi. D. Matbaacılık. İstanbul 2000**:** 234-239.

Yokota M, Ichihara S, Lin TL, Nakashima N, Yamada Y. Association of a T29-->C polymorphism of the transforming growth factor-beta1 gene with genetic susceptibility to myocardial infarction in Japanese. Circulation 2000;101(24):2783-2787.

Zhao W, Wang T, Luo Q, Chen Y, Leung VY, Wen C, Shah MF, Pan H, Chiu K, Cao X, Lu WW. Cartilage degeneration and excessive subchondral bone formation in spontaneous osteoarthritis involves altered TGF-β signaling. J Orthop Res 2016;34(5):763-770.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı	Begüm	Soyadı	Turan
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu	T.C.	Tel	
E-mail			

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı	Halen
Lisans	Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2017

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1	Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi/Ortodonti Anabilim Dalı	2018-Halen
2		
3		

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

Yabancı Dil Sınav Notu #								
YDS	TIP-DİL	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
70	96							

	Sayısal	**Eşit Ağırlık**	**Sözel**
ALES Puanı			
DUS Puanı	71,357		

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma Becerisi

NemoCeph	Çok iyi
Microsoft Office	Çok iyi

*****Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendiriniz.

11. EKLER

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
Diş Hekimliği Fakültesi

YÖNETİM KURULU KARARI

Toplantı Tarihi: 23.02.2022
Toplantı Sayısı: 780

Karar:2022/780-08- Fakültemiz Ortodonti Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimi alan Arş. Gör. Dt. Begüm TURAN'ın tez konusunun aşağıda belirtildiği şekilde kabul edilmesine oy birliğiyle karar verildi.

Tez Başlığı : "Sınıf II ve yüksek vertikal yüz boyutuna sahip temporomandibuler eklem hastalığı olan bireylerde MMPI rsl 1799750 polimorfizmi ve TGF-B rs 1800470 polimorfizminin incelenmesi"

Marmara Üniversitesi
Başıbüyük Sağlık Yerleşkesi
Diş Hekimliği Fakültesi 34854
Başıbüyük / Maltepe / İST.

0 (216) 421 16 21
0 (216) 421 02 91 (Faks)

dishekimligi@marmara.edu.tr
http://dental.marmara.edu.tr

Ayrıntılı bilgi için: M.Zeki ZİREKOĞLU
Bilgisayar İşletmeni

Ek 2: BAP Beyanı

T.C. Marmara Üniversitesi
Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
Lisansüstü Tez Projeleri BEYAN FORMU

DANIŞMAN BİLGİLERİ			
Projenin Yürütücüsü (Tez Danışmanı)	Dr. Öğr. Üyesi Elvan Onem Özbilen		
Birimi, Bölümü, ABD	Ortodonti Anabilim Dalı		
Dahili Telefon	(0216) 777 51 00	**Mobil Telefon**	05358783400
E-posta	elvanonem89@gmail.com		

TEZ BİLGİLERİ: Tüm alanları eksiksiz doldurunuz.

Tezin Başlığı: Sınıf II ve yüksek vertikal yüz boyutuna sahip temporomandibuler eklem hastalığı olan bireylerde MMP1 rs1799750 polimorfizmi ve TGF-ß rs1800470 polimorfizminin incelenmesi	
Öğrencinin Adı Soyadı	Begüm Turan
Çalışmanın Yürütüldüğü Enstitü/ABD	Ortodonti Anabilim Dalı
Normal Tez Süresinin* Başlama Tarihi	25.05.2018
Normal Tez Süresinin* Bitiş Tarihi	25.11.2022
Tez Çalışmasının Durumu	(x) Normal Süresi İçerisinde ( ) Uzatmalı
Tezin Türü	( ) Yüksek Lisans ( ) Doktora ( ) Sanatta Yeterlik ( ) Tıpta Uzmanlık (x) DHU ( ) ECZU ( ) VHU

LİSANSÜSTÜ TEZ PROJELERİ DESTEKLEME İLKELERİ

1- Yalnızca **normal eğitim öğretim*** süresi içerisinde bulunan tez çalışmaları için destek sağlanır.
2- Normal sürelerini aşmış tez çalışmaları destek kapsamı dışındadır ve bu durumda olan projeler için herhangi bir harcama gerçekleştirilemez.
3- Lisansüstü Tez Projelerinin başvurusu, tez konusunun ilgili enstitü veya birimlerin yetkili organları tarafından kabul edilmesinden sonra gerçekleştirilebilir.
4- ÖYP Programı kapsamında öğrenim görmekte olan lisansüstü tez öğrencilerinin projeleri kapsamında:
   a. ÖYP bütçelerinde yer alan harcama kalemleri için mükerrer destek sağlanmaz.
   b. Başvuru aşamasında ÖYP Kapsamındaki bütçelerini gösteren belgenin de sisteme yüklenmesi ve desteklenmesi uygun görülen projeler için ilgili belgenin Birime teslim edilmesi zorunludur.
5- Desteklenen lisansüstü tez projelerinin sonuçlarının, en geç iki yıl içinde Uygulama Esasları Dokümanında belirtilen nitelikte bir yayına dönüştürülmesi zorunludur. Yeni bir tez projesi başvurusunda bulunacak proje yürütücülerinin yayın koşulunu sağlamış olması gerekir.

YÜRÜTÜCÜ (TEZ DANIŞMANI) BEYANI	**LİSANSÜSTÜ TEZ ÇALIŞMASININ YÜRÜTÜLDÜĞÜ ENSTİTÜ/DEKANLIK ONAYI**
Destek başvurusunu BAP Birimi Uygulama Yönergesi, Uygulama Usul ve Esasları ile yukarıda belirtilen ilkelere uygun olarak gerçekleştirdiğimi, aksi takdirde ortaya çıkabilecek yasal sorumlulukları üstlendiğimi beyan ederim. 23 /01 /2023	Yukarıda belirtilen bilgilerin doğru olduğunu onaylarım. / /20

* Beyan Formu, ekinde "Tez Konusunun Onaylandığını Gösteren Kurul Kararı" ile birlikte ilgili Enstitü /Fakülte'nin onayına sunulmalı ve her iki belgede başvuru aşamasında sisteme yüklenmelidir.

Destek talebi kabul edilen projeler için Beyan Formunun imzalı aslı ve Tez Konusuna Yönelik Enstitü/Fakülte kurul kararının örneği BAP Koordinasyon Birimine teslim edilmelidir.

Ek 3.1: TMR/ATK Ağrı Bilgi Formu

AĞRI BİLGİ FORMU

TMR/ATK
S.F. Dworkin, L. LeResche

Lütfen soruları dikkatle okuyunuz ve yalnızca bir seçeneği işaretleyiniz. Bu soru formu şikayetiniz hakkında daha fazla bilgi edinmeyi amaçlamaktadır. Kesinlikle bir sınav değildir ve soruların herhangi bir doğru cevabı yoktur.

1) Genel sağlığınız nasıl?

Mükemmel	1
Çok iyi	2
İyi	3
Orta	4
Kötü	5

2) Genel olarak ağız sağlığınızı nasıl buluyorsunuz?

Mükemmel	1
Çok iyi	2
İyi	3
Orta	4
Kötü	5

3) Geçen bir ay içerisinde yüzünüzde, çenenizde, alın bölgesinde, kulak içinde veya çevresinde ağrınız oldu mu?

0: Hayır 1: Evet

Eğer ağrınız yoksa 14. soruya geçiniz.

Eğer ağrınız varsa

4) Ağrılarınız ilk defa kaç yıl veya ay önce başladı

(.....ay)
(.....yıl)

5) Ağrının karakteri nasıl?

1-İnatçı
2-Tekrarlayan
3-Belli zamanda hissedilen

6) Ağrı nedeni ile daha önce tıp doktoruna veya diş hekimine gittiniz mi?

1-Hayır
2-Evet son 6 ay içinde
3-Evet 6 aydan önce

7) Şu anda eğer 0 (sıfır) 'ı ağrı yok olarak kabul edersek ve 10 rakamının da tahmin edilebilecek en yüksek ağrıyı gösterdiğini varsayarsak şu anki ağrınız aşağıdaki cetvel üzerinde nerededir? lütfen işaretleyiniz.

Hiç yok — En yüksek
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

8) Geçen 6 ay içinde en kötü ağrınız hangi şiddetteydi ? Lütfen yukarıdaki soruya benzer olarak aşağıdaki cetvel üzerinde işaretleyiniz.

Hiç yok — En yüksek
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

9) Geçen 6 ay içinde ağrınız ortalama olarak kaç şiddetindeydi ? Lütfen cetvel üzerinde işaretleyiniz.

Hiç yok — En yüksek
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

10) Geçen 6 ay içerisinde ağrı nedeni ile kaç gün normalde yaptığınız işleri yapamadınız? (İşe veya okula gidememek gibi)
(.....)

11) Geçen 6 ay içerisinde yüz ağrınız günlük işlerinizi ne derecede etkiledi?

Hiç etkilemedi — Aşırı etkilendi
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

1

Ek 3.2: TMR/ATK Ağrı Bilgi Formu

12) Geçen 6 ay içinde yüz ağrınız sosyal (Örneğin: Sinema tiyatroya gitme, arkadaş ziyareti)ve aile ilişkilerinizi ne kadar etkiledi.

Hiç etkilemedi — Aşırı etkiledi
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

13) Geçen 6 ay içinde ağrı normalde yapmakta olduğuz işleri hangi oranda etkiledi? (Ev işleri dahil)

Hiç etkilemedi — Aşırı etkiledi
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

14a) Daha önce çeneniz hiç kilitlendi mi?

0: Hayır 1: Evet

Cevap hayır ise 15. soruya geçiniz.

14b) Ağzınızı açmakta çektiğiniz güçlük, yemek yemenize engel olacak kadar ciddi miydi?

0: Hayır 1: Evet

15a) Ağzınızı açıp kapatırken veya yemek yerken çenenizden ses geliyor muydu?

0: Hayır 1: Evet

15b) Ağzınızı açıp kapatırken veya yemek yerken çenenizden gıcırtı benzeri bir ses geliyor muydu?

0: Hayır 1: Evet

15c) Daha önce gece uyurken dişlerinizi gıcırdattığınızı veya sıktığınızı fark ettiniz mi, veya bunu başkası size söyledi mi?

0: Hayır 1: Evet

15d) Gün içerisinde dişlerinizi gıcırdatır veya sıkar mısınız?

0: Hayır 1: Evet

15e) Sabah kalktığınızda ağzınızı açmada güçlük çekar mısınız?

0: Hayır 1: Evet

15f) Kulak çınlamanız veya başka sesler duyduğunuz oluyor mu?

0: Hayır 1: Evet

15g) Dişlerinizi birleştirdiğinizde normalden farklı olarak rahatsızlık duyuyor musunuz?

0: Hayır 1: Evet

16a) Eklem romatizması (Romatoid artrit), Lupus veya sistemik eklem şikayetiniz var mı?

0: Hayır 1: Evet

16b) Ailenizde yukarıdaki hastalıklardan birisine sahip olan var mı?

0: Hayır 1: Evet

16c) Şu anda çene ekleminizden farklı eklemlerinizde şişlik veya ağrı var mı, veya hiç oldu mu?

0: Hayır 1: Evet

16d) Böyle bir ağrı oldıysa, bu ağrı en az bir yıldır devam ediyor mu?

0: Hayır 1: Evet

17a) Yüzünüze veya çenenize darbe aldınız mı veya kaza geçirdiniz mi?

0: Hayır 1: Evet

Hayır ise 18. soruya geçiniz.

17b) Darbeden önce çenenizde ağrınız var mıydı?

0: Hayır 1: Evet

2

Ek 3.3: TMR/ATK Ağrı Bilgi Formu

18) Son 6 ay içerisinde baş ağrısı veya migren ile ilgili probleminiz oldu mu?

0: Hayır 1: Evet

19) Var olan çene probleminiz sizin hangi aktivitelerinizi kısıtlıyor veya önlüyor?

19a) Çiğneme

0: Hayır 1: Evet

19b) İçme

0: Hayır 1: Evet

19c) Egzersiz

0: Hayır 1: Evet

19d) Sert gıdaları yeme

0: Hayır 1: Evet

19e) Yumuşak gıdaları yeme

0: Hayır 1: Evet

19f) Gülümseme/Gülme

0: Hayır 1: Evet

19g) Seksüel aktivite

0: Hayır 1: Evet

19h) Diş fırçalama veya yüz yıkama

0: Hayır 1: Evet

19i) Esneme

0: Hayır 1: Evet

19j) Yutkunma

0: Hayır 1: Evet

19k) Konuşma

0: Hayır 1: Evet

19l) Genel yüz görünümü

0: Hayır 1: Evet

20) Geçen ay aşağıdakilerden hangisinden ne derece sıkıntı duydunuz?

(Lütfen soruları aşağıdaki değerlere göre cevaplayınız.)

Hiç	Biraz	Orta	Oldukça fazla	Çok/Aşırı
0	1	2	3	4

20a) Baş ağrısı

0 1 2 3 4

20b) Seksüel zevkin veya isteğin kaybedilmesi

0 1 2 3 4

20c) Baygınlık veya baş dönmesi

0 1 2 3 4

20d) Kalp veya göğüste ağrı

0 1 2 3 4

20e) Enerjide azalma hissetme

0 1 2 3 4

20f) Ölmeyi veya ölümü düşünme

0 1 2 3 4

20g) Zayıf iştah

0 1 2 3 4

20h) Kolaylıkla ağlama

0 1 2 3 4

3

Ek 3.4: TMR/ATK Ağrı Bilgi Formu

(Lütfen soruları aşağıdaki değerlere göre cevaplayınız.)

Hiç Biraz Orta Oldukça fazla Çok/Aşırı
0 1 2 3 4

20i) Bazı şeyler için kendini suçlama

0 1 2 3 4

20j) Sırt aşağısında ağrı

0 1 2 3 4

20k) Yalnız hissetme

0 1 2 3 4

20l) Sıkılma (Neşesiz olma)

0 1 2 3 4

20m) Bazı şeyler için çok fazla üzülme

0 1 2 3 4

20n) Hiç bir şeye ilgi hissetmemek

0 1 2 3 4

20o) Mide bozulması veya mide bulantısı

0 1 2 3 4

20p) Ağrılı kaslar

0 1 2 3 4

20q) Uyumada problem

0 1 2 3 4

20r) Nefes almada problem

0 1 2 3 4

20s) Sıcak veya soğuk nöbet

0 1 2 3 4

20t) Vücudun herhangi bir bölümünde uyuşukluk veya sızlama

0 1 2 3 4

20u) Boğazda düğümlenme

0 1 2 3 4

20v) Gelecek hakkında umutsuzluk

0 1 2 3 4

20w) Vücudun bazı bölgelerinde güçsüzlük hissi

0 1 2 3 4

20x) Bacak ve kollarda ağırlık hissi

0 1 2 3 4

20y) Hayatına son verme düşüncesi

0 1 2 3 4

20z) Fazla yemek yemek

0 1 2 3 4

20aa) Sabah çok erken uyanmak

0 1 2 3 4

20bb) Rahatsız uyumak

0 1 2 3 4

20cc) Her şeyin bir çaba olduğunu hissetmek

0 1 2 3 4

20dd) Kendini değersiz hissetmek

0 1 2 3 4

20ee) Kendini yakalanmış veya tuzağa düşmüş hissetmek

0 1 2 3 4

4

Ek 3.5: TMR/ATK Ağrı Bilgi Formu

20ff) Kendini suçlu hissetmek

0 1 2 3 4

21) Genel sağlığınızı korumak için harcadığınız çabaların yeterli olduğunu düşünüyor musunuz?

Mükemmel	1
Çok iyi	2
İyi	3
Orta	4
Kötü	5

22) Ağız sağlığınızı korumak için harcadığınız çabaların yeterli olduğunu düşünüyor musunuz?

Mükemmel	1
Çok iyi	2
İyi	3
Orta	4
Kötü	5

23) Doğum tarihiniz nedir?

Ay/Gün/Yıl (____/____/_____)

24) Cinsiyetiniz?

1-Bayan 2-Erkek

25) Bitirdiğiniz en yüksek dereceli okul nedir?

1-Hiç gitmedim	
2-İlkokul	1 2 3 4 5
3-Ortaokul	6 7 8
4-Lise okul	9 10 11
5-Üniversite	12 13 14 15 16 17
6-Master	18
7-Doktora	19

26a) Son iki hafta içinde ev harıcında herhangi bir işte çalıştınız mı?

1-Evet (27. soruya geçiniz)
2-Hayır

26b) Son iki hafta içinde çalışmamanıza rağmen herhangi bir işiniz var mı?

1-Evet 2-Hayır

26c) Bu iki hafta boyunca iş aradınız mı veya işten çıkartıldınız mı?

Evet iş aradım	1
Evet işten çıkartıldım	2
İşten çıkartıldım ve iş aradım	3
Hayır	4

27) Evlilikle ilgili durumunuz nedir?

Evliyim, eşim benimle yaşıyor	1
Evliyim, eşimle ayrı yaşıyoruz	2
Eşimi kaybettim	3
Boşandım	4
Hiç evlenmedim	6

5

Ek 3.6: TMR/ATK Muayene Formu

2. MUAYENE FORMU

1. Yüzünüzde ağrı var mı?

Hayır yok 0
Sağda 1
Solda 2
Her iki tarafta 3

2. Ağrı hissettiğiniz yeri gösterebilir misiniz?

Sağ tarafta ağrı
Yok 0
Çene eklemi 1
Kaslar 2
Her ikisi de 3

Sol tarafta ağrı
Yok 0
Çene eklemi 1
Kaslar 2
Her ikisi de 3

3. Ağız açma yolu

Düz 0
Sağa defleksion 1
Sağa deviasyon 2
Sola defleksion 3
Sola deviasyon 4
Diğer 5
Tanımlayınız .....

4. Ağız açma kapasitesi

a) Ağrısız yardımsız ağız açma __mm
b) Maksimum yardımsız ağız açma __mm
c) Maksimum yardımla ağız açma __mm
d) Overbite __mm
e) Overjet __mm

Kas Ağrısı

Yok	Sağ	Sol	Her iki taraf
0	1	2	3
0	1	2	3

TM Eklem Ağrısı

Yok	Sağ	Sol	Her iki taraf
0	1	2	3
0	1	2	3

5. Eklem Sesleri (palpasyon)
a) Ağız Açmada

	Sağ	Sol
Ses yok	0	0
Tıklama	1	1
Kaba krepitus	2	2
İnce krepitus	3	3

Ağız açma tıklaması __mm __mm

b) Ağız kapamada

	Sağ	Sol
Ses yok	0	0
Tıklama	1	1
Kaba krepitus	2	2
İnce krepitus	3	3

Ağız kapama tıklaması ___mm ___mm

c) Karşılıklı tıklama protruziv ağız açmada yok oluyor

	Sağ	Sol
Hayır	0	0
Evet	1	1
Karşılıklı tıklama yok	9	9

6. Eksentrik hareketler
a) Sağ lateral hareket __ mm
b) Sol lateral hareket __ mm

Kas Ağrısı

Yok	Sağ	Sol	Her iki taraf
0	1	2	3
0	1	2	3

TM Eklem Ağrısı

Yok	Sağ	Sol	Her iki taraf
0	1	2	3
0	1	2	3

c) Protrusiv hareket __ mm
d) Orta hatta kayma __ mm

Sağ	Sol
1	2

Ek 3.7: TMR/ATK Muayene Formu

7. Eksentrik hareketlerde eklem sesleri

Sağ TME	Ses yok	Tıkla ma	Kaba krepitus	İnce krepitus
Sağ lateral h.	0	1	2	3
Sol lateral h.	0	1	2	3
Protrusiv h.	0	1	2	3

Sol TME	Ses yok	Tıkla ma	Kaba krepitus	İnce krepitus
Sağ lateral h.	0	1	2	3
Sol lateral h.	0	1	2	3
Protrusiv h.	0	1	2	3

8. 10.madde için yönlendirme
0= Ağrı yok, sadece basınç
1= Hafif ağrı
2= Orta dereceli ağrı
3= Ciddi seviyede (şiddetli) ağrı

8. Ağız dışı palpasyon bölgeleri

	Sağ	Sol
a) Temporal (arka)	0 1 2 3	0 1 2 3
b) Temporal (orta)	0 1 2 3	0 1 2 3
c) Temporal (ön)	0 1 2 3	0 1 2 3
d) Masseter (başlangıç)	0 1 2 3	0 1 2 3
e) Masseter (gövde)	0 1 2 3	0 1 2 3
f) Masseter (yapışma)	0 1 2 3	0 1 2 3
g) Arka mandibular bölge	0 1 2 3	0 1 2 3
h) Mandibula altı bölgesi	0 1 2 3	0 1 2 3

9. TME palpasyonu

a) Lateral kutup	0 1 2 3	0 1 2 3
b) Posterior	0 1 2 3	0 1 2 3

10. Ağız içi palpasyon bölgeleri

a) Lateral pterygoid bölge	0 1 2 3	0 1 2 3
b) Temporal tendon	0 1 2 3	0 1 2 3

* Çiğneme kası olmayan kasların palpasyonu

a) Sternocleidomastoideus (SCM)	0 1 2 3	0 1 2 3
b) Trapezius	0 1 2 3	0 1 2 3

*TMR/ATK formuna araştırma için eklenmiştir.

Ek 3.8: Okluzyon Formu

3. OKLUZYON FORMU*

(TMR/ATK' nın devamı değildir.Araştırmada kullanılmak üzere hazırlanmıştır.)

Eksik dişler

8 7 6 5 4 3 2 1 1 2 3 4 5 6 7 8
8 7 6 5 4 3 2 1 1 2 3 4 5 6 7 8

Çapraz Kapanış

8 7 6 5 4 3 2 1 1 2 3 4 5 6 7 8
8 7 6 5 4 3 2 1 1 2 3 4 5 6 7 8

Angle Sınıflaması

( ) Sınıf I ( ) Sınıf II ( ) Sınıf III

Çalışmayan taraf temasları

8 7 6 5 4 3 2 1 1 2 3 4 5 6 7 8
8 7 6 5 4 3 2 1 1 2 3 4 5 6 7 8

Çalışan taraf temasları

( ) Kanin ( ) Grup Fonksiyonu ( ) Diğer

Sentrik okluzyon (SO) – İnterküspal pozisyon (IKP) arasında kayma

___YOK (SO = IKP)
___VAR

Ek 4.1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Velisi Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ VELİSİ ONAM FORMU

ÇALIŞMANIN ADI:

Sınıf II ve yüksek vertikal yüz boyutuna sahip temporomandibuler eklem hastalığı olan bireylerde MMP1 rs1799750 polimorfizmi ve TGF-β rs1800470 polimorfizminin incelenmesi

Aşağıda bilgileri yer almakta olan bir araştırma çalışmasına çocuğunuzun katılması istenmektedir. Çocuğunuzun, çalışmaya katılıp katılmaması ile ilgili karar tamamen size aittir. Çocuğunuzun araştırmaya katılmasını isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını, çocuğunuza ait bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neleri içerdiğini, olası yararları ve risklerini ya da rahatsızlık verebilecek yönlerini anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. Eğer çocuğunuzun çalışmaya katılmasına karar verirseniz, **Çalışmaya Katılma Veli Onayı Formu**'nu imzalayınız. Çocuğunuz çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürdür. Çocuğunuz çalışmaya katıldığın için size herhangi bir ödeme yapılmayacak ya da sizden herhangi bir maddi katkı/malzeme katkısı istenmeyecektir. Araştırmada kullanılacak tüm malzemeler ve yapılabilecek tüm harcamalar araştırmacı tarafından karşılanacaktır.

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI:

Çocuğunuzun araştırmaya davet edilme nedeni kliniğimizde tedavi görmek üzere başvuran genetik herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı bir birey olmasıdır. Bizler, Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalında bireylerin yüz ve dişlerinde meydana gelen normalden sapmaların nedenlerini ortaya çıkaracak bir bilimsel araştırma planladık. Çocuğunuz için olmasa bile çocuğunuzun katılımı araştırmanın başarısı için ve bilimsel olarak gelecek nesiller için önemlidir. Bu araştırmada çocuğunuzdaki çene ve diş anomalilerine neden olabilecek genetik yatkınlıklar analiz edilecektir. Daha sonra elde edilen sonuçlar, çocuğunuza ait diş ve yüz özellikleri ile karşılaştırılıp çocuğunuzun genetik özelliklerinin, çocuğunuzun yüz ve diş yapısına olan etkileri araştırılacaktır.

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:

Çocuğunuzdan, araştırmamızda kullanacağımız DNA örneğini içeren epitel hücresi talep etmekteyiz. Bunun için uzun ve ucu pamuklu bir çubukla yanak iç yüzeyinden sürüntü alma işlemi uygulanacaktır. Bu işlem yaklaşık 1 dakika sürmekte olup, herhangi bir rahatsızlığa neden olmamaktadır. Temin edilen örnekler aynı gün laboratuvarda DNA izolasyonu için kullanılacaktır. Elde edilen DNA'lar numaralandırılarak, Marmara Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'nda saklanacaktır. Genetik materyalinize, bizden başka kimse erişemeyecektir. Daha sonra DNA örneklerinizden moleküler teknikler kullanılarak genetik parametreleriniz analiz edilecektir. Çocuğunuzun bu çalışmaya dahil olmasının çocuğunuza ve sabit ortodontik tedavisine herhangi bir yararı ya da riski bulunmamaktadır.

Ek 4.2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Velisi Onam Formu

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN OLASI YARARLARI NELERDİR?

Bu çalışma ile çocuğunuzun diş, çene ve yüz yapısının altında yatan genetik faktörlerin nedenleri araştırılacaktır. Bu çalışma çocuğunuzdan daha ziyade gelecek nesillere fayda sağlayacaktır. Çocuğunuzdan elde edilecek veriler sayesinde gelecek nesiller için, daha büyüme gelişim sırasında, büyüme sonrasında çene ve dişlerin ne durumda olacağı bilinerek doğru tedavilere yönlendirilmeleri mümkün olacaktır. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmeyeceksiniz, ayrıca size de bir ödeme yapılmayacaktır. Çocuğunuzun kimlik bilgileri hiçbir şekilde açıklanmayacaktır.

COCUĞUMUN KİŞİSEL BİLGİLERİ NASIL KULLANILACAK?

Çocuğunuzun genetik bilgileri çalışma ekibi dışında kimse ile paylaşılmayacaktır. Çocuğunuzun genetik bilgileri, isim ve kimlik belirtilmeden bu çalışmada veri olarak kullanılacak, bilimsel toplantılarda da aynı şekilde bilimsel poster veya sunum şeklinde sunulabilecektir.
Çocuğunuzun bu çalışmaya katılmasını reddedebilirsiniz. Bu çalışmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz taktirde çocuğunuza uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekme hakkına da sahipsiniz. Eğer çocuğunuzun örneğinin imha edilmesine karar verirseniz, bu isteğinizden önce üretilmiş her türlü veri ve yapılmış analiz ortadan kaldırılmayacak ama daha fazla analiz yapılmayacaktır.

SORU VE PROBLEMLER İÇİN BAŞVURULACAK KİŞİLER :

4. Dr. Öğr. Üyesi Elvan ÖNEM ÖZBİLEN — Tel: 0532 283 43 11
5. Prof. Dr. Korkut ULUCAN — Tel: 0532 692 19 22
6. Arş. Gör. Dt. Begüm Turan — Tel: 0554 869 19 18

Sayın Dr. Elvan ÖNEM ÖZBİLEN tarafından Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya çocuğum "katılımcı" (denek) olarak davet edildi.
Eğer çocuğum bu araştırmaya katılırsa hekim ile arasında kalması gereken çocuğuma ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında çocuğumun kişisel bilgilerinin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden çocuğum araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için çocuğumun araştırmadan çekileceğini önceden bildirmenin uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca çocuğumun tıbbi durumuna herhangi bir zarar verilmemesi amacıyla araştırmacı tarafından araştırmadan çıkartılabileceğini de biliyorum. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek çocuğumla ilgili herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğimi biliyorum.

Ek 4.3: Bilgilendirilmiş Gönüllü Velisi Onam Formu

Araştırma sırasında çocuğum bir sağlık sorunu ile karşılaştığında; herhangi bir saatte, Dr. Elvan ÖNEM ÖZBİLEN'e Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'nda 0216 421 16 21 numaralı telefondan ulaşabileceğimi biliyorum. Çocuğum bu araştırmaya katılmak zorunda değildir ve katılmayabilir. Çocuğumun araştırmaya katılması konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmasını reddedersem, bu durumun çocuğumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkisine herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde çocuğumun "katılımcı" (denek) olarak yer alması kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde çocuğum adına kabul ediyorum. İmzalanmış bulunduğum bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ VELİSİ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllü velisine araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya çocuğumun, kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, katılmasını kabul ediyorum.

Gönüllü Adı Soyadı:		*Tarih ve İmza:*
Adres: *Telefon:*		

Veli-Vasi[1] Adı Soyadı:		*Tarih ve İmza:*
Adres: *Telefon:*		

Araştırmacı[2] Adı Soyadı:		*Tarih ve İmza:*
Adres: *Telefon:*		

Tanık[3] Adı Soyadı:		*Tarih ve İmza:*
Adres: *Telefon:*		

1: Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasi olan kişi
2: Gönüllüyü araştırma hakkında bilgilendiren kişi

Ek 4.4: Bilgilendirilmiş Gönüllü Velisi Onam Formu

3: Gönüllünün bilgilendirilme işlemine başından sonuna dek tanıklık eden kişi

TANI VE TEDAVİ AMAÇLI MATERYAL ALIMI İÇİN VELİ ONAM FORMU

Tanı ve tedavi amaçlı uygulanan işlemler sırasında, çocuğunuzdan elde edilecek bazı materyaller (genetik tanılar için alınan örnekler gibi) ve veriler daha sonra tedavinizin değerlendirilmesi için gerekebilecek uygulamalar ya da geriye dönük incelemeler için saklanmaktadır.
Tanı koymak ya da tedaviyi yönlendirmek amacıyla saklanacak olan bu veri ve materyallerin, **eğitim ve araştırma amacıyla da** kullanılmasına izin verip vermediğinizi lütfen belirtiniz. İzin vermeniz durumunda, çocuğunuzun kimlik bilgileri kesinlikle gizli tutulacak ve araştırma için kullanılması durumunda ilgili kurullardan ayrıca izin alınacaktır. **İstediğiniz zaman bu izinden vazgeçme hakkına sahipsiniz.**

b) İzin veriyorum

b) İzin vermiyorum

Gönüllü / Hastanın Adı Soyadı:

Veli Adı Soyadı:

Protokol (dosya) no :

İmzası:

Gönüllü / Hastanın adresi ve telefonu:

Tarih:...../...../.....