T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AĞIZ, DİŞ, ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

TEMPOROMANDİBULAR DÜZENSİZLİĞİ OLAN BİREYLERİN TRİPTOFAN HİDROKSİLAZ GEN POLİMORFİZMİ VE AĞRI ALGISI AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

DOKTORA TEZİ

Osman A. ETÖZ

Danışman

Doç. Dr. Hanife ATAOĞLU

KONYA–2006

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ……...……...……..…1-2

2.LİTERATÜR BİLGİ...……...….3-25

2.1. Temporomandibular Bölgenin Fonksiyonel Anatomisi ve Biyomekaniği…….3

2.2. TMD'nin Tanımı.....…….……..……..……6

2.3. TMD'nin Tarihçesi.....7

2.4. TMD'nin Epidemiyolojisi.....…….....……...8

2.5. TMD'nin Nedenleri.....….....10

2.6. TMD'nin Teşhisi…….....12

2.7. TMD'nin Sınıflandırılması..……..……....……..13

2.7.1. Eklem İçi Disk Düzensizlikleri.....13

2.7.2. Osteoartrit.....14

2.7.3. Myofasiyal Ağrı.....14

2.8. TMD'de İzlenecek Yol ve Prognoz.....15

2.8.1. Prognoz.....16

2.9. Ağrı.....16

2.9.1. Ağrının Tanımlanması.....16

2.9.2. TMD'de Ağrı.....17

2.9.3. Ağrı Eşiği.....18

2.9.4. Ağrı Medyatörleri.....19

2.9.5. Serotonin.....19

2.10. Triptofan Hidroksilaz (TPH) Enzimi ve Genel Özellikleri.....20

2.11. Polimorfizmin Tanımı.....22

2.12. TPH'nın Genetik Özellikleri ve Polimorfizmleri.....23

3.MATERYAL ve METOT…...……...……...26-29

3.1. Araştırma ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması.....26

3.1. Genetik Parametrelerin Çalışılması.…...…….....…….....27

3.2. Elektroforezde Yürütme İşlemi.....…….....…….28

3.3. İstatistiksel Analiz.....…….....…….....29

4. BULGULAR…...……...…….30-37

5. TARTIŞMA ve SONUÇ……...…….....….....38-48

6. ÖZET……..……49-51

7. SUMMARY…….....52-53

8. KAYNAKLAR……..…….....…54-70

9. EKLER.....71-74

9.1. Anamnez Formu.....71

9.2. Muayene Formu.....73

10. ÖZGEÇMİŞ…….....….....…75

11. TEŞEKKÜR…….....76

KISALTMA LİSTESİ

5-HT	5-Hidroksitriptamin
5-HTP	5-Hidroksitriptofan
BAE	Basınç Ağrı Eşiği
BT	Bilgisayarlı Tomografi
DNA	Deoksiribonükleikasit
EDTA	Etilendiamin Tetraasetikasit
GABA	Gama Aminobütirik Asit
GAÖ	Görsel Analog Ölçütü
HLA	Human Leukocyte Antigens (Doku Uygunluk Antijenleri)
MRG	Magnetik Rezonans Görüntüleme
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polimer Zincir Reaksiyonu)
RDC	Research Diagnostic Criteria (Araştırma Tanı Ölçütleri)
RDYD	Redükte Olabilen Disk Yer Değiştirmesi
RFLP	Restriction Fragment Length Polymorphism (Restriksiyon Enzimi Uzunluk Polimorfizmi)
RODYD	Redükte Olamayan Disk Yer Değiştirmesi
TH	Tirozin Hidroksilaz
TMD	Temporomandibular Düzensizlik
TME	Temporomandibular Eklem
TNP	Tekli Nükleotid Değişim Polimorfizmi
TPH	Triptofan Hidroksilaz

TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunda bireylerin yaş ve cinsiyete göre dağılımı .....…….....30

Tablo 4.2. Hasta grubunda TMD'in dağılımı……..…….....31

Tablo 4.3. Hasta grubundaki bireylerin GAÖ değerleri…….....31

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin genotip dağılımı……...….....33

Tablo 4.5. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin BAE değerleri …….…….....35

Tablo 4.6. Hasta grubundaki bireylerin BAE ve GAÖ değerlerine göre dağılımı.....36

Tablo 4.7. Hasta grubunda ağız açıklığı ile BAE arasındaki ilişki…….....37

ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ

Şekil 2.1. Serotonin Sentezinde TPH'nin Rolü.....21

Şekil 3.1. Algometre (A) ve algometrenin uygulandığı hipotenar bölge (B)….....……7

Grafik 4.1. Hasta grubunda bireylerdeki çeşitli bulguların yüzde olarak dağılımı.....32

Grafik 4.2. Hasta ve kontrol grubunda "A" ve "C" alellerinin yüzde olarak dağılımı.....33

Grafik 4.3. Farklı TMD teşhislerinin "C" aleli bulundurma oranları.....34

1. GİRİŞ

Temporomandibular düzensizlikler (TMD), toplumda yaygın olarak görülen ve çoğu disiplin tarafından ele alınan, temporomandibular eklem (TME), çiğneme kasları ve ilgili yapıların ağrılı ve/veya disfonksiyonlu rahatsızlığı olarak bilinmektedir. TMD üzerine çok çalışmalar yapılmasına karşın TMD'nin nedenleri ve mekanizması halen netlik kazanmış değildir. TMD'li birey genellikle kliniğe TME bölgesinde veya çiğneme kaslarında ağrı, hareket kısıtlanması veya değişik eklem sesleri gibi şikayetler nedeniyle başvurur.

Yukarıda bahsedilen bulgulardan ağrı, çoğunlukla hastanın asıl şikayetidir. Ağrı, sadece TMD için değil çoğu hastalık için hastayı hekime götüren ana neden olarak kabul edilebilir. Bununla birlikte ağrı öznel bir bulgu olup kişiden kişiye değişen bir unsurdur. Her bireyin ağrı eşiği, ağrıyı algılaması ve ağrıya karşı toleransı farklıdır. Bu durum, araştırmacıları, ağrıyı nesnel olarak ölçebilmeye ve kişiden kişiye değişen bu önemli ögeyi standardize etmeye yönelik çalışmalar yapmaya itmiştir.

5-Hidroksitiriptamin (5-HT) olarak da bilinen serotonin, ağrı, iştah uyku, cinsel fonksiyon gibi bireyin gündelik yaşamında önemli rolü olan bir nörotransmitter olarak bilinir. Ayrıca serotonin, depresyon, anksiyete bozukluğu, obsesif-kompulsif bozukluklar, psikoz, yeme bozuklukları, madde bağımlılığı gibi çoğu psikiyatrik bozuklukların mekanizmasında yer aldığı gibi fibromiyalji, migren ve TMD gibi ağrılı rahatsızlıklarda da rol oynadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte TMD'li bireylerin psikolojik durumunun sağlıklı bireylere göre farklı olduğu bilinmektedir.

5-HT, trombositlerde, santral sinir sisteminde ve ince bağırsakta miyenterik pleksusta bulunan triptofandan sentezlenir. Serotonin sentezi, triptofanın, triptofan hidroksilaz (TPH) enzimi ile 5-hidroksitriptofana (5-HTP) dönüştürülmesiyle başlar. Daha sonra 5-HTP aminoasit dekarboksilaz enzimi ile 5-HT ye dönüşür.

TPH, serotonin sentezinin hız kısıtlayıcı basamağında önemli bir enzim olarak görev yapar. Serotonerjik sistemin birçok hastalıkta rol oynadığı düşünüldüğünde TPH enzimi önem kazanmaktadır. TPH enzimi, 11. kromozomda lokalize olan gen bölgesi tarafından kodlanmakta olup bu genin polimorfizmi, serotonin konsantrasyonunda değişikliklere neden olmaktadır. 12 adet TPH gen polimorfizmi tanımlanmasına rağmen intron 7 deki A218C polimorfizminin gen ekspresyonunu etkileyebileceği düşünülmüştür. Psikiyatrik ve davranışsal birçok hastalıkla bu gen arasındaki ilişki araştırılmış ve çoğu hastalıkla arasında ilişki bulunmuştur.

Serotonerjik sistemin TMD ile ilişkisi göz önüne alındığında TPH gen polimorfizmi TMD'nin etyolojisinde bir etkiye sahip olabilir.

Bu çalışmanın amacı toplumda ağrılı TMD'li bireyler ile sağlıklı bireyler arasında TPH gen polimorfizmi açısından bir farklılık olup olmadığının araştırılması ve ağrılı TMD'li bireylerin genel ağrı algısı açısından değerlendirilmesidir.

2. LİTERATÜR BİLGİ

2.1. Temporomandibular Bölgenin Fonksiyonel Anatomisi ve Biyomekaniği

Temporomandibular eklem (TME), temporal kemik ile mandibuladan oluştuğu kadar özel yoğun bir fibröz yapıya sahip olan artiküler disk birkaç ligament ve ilişkili birçok kastan oluşmaktadır. TME, anatomik olarak sınıflandırılabildiği kadar fonksiyon olarak da incelenebilen karmaşık bir yapıya sahiptir (Fletcher ve ark 2004).

Anatomik olarak TME, iki kemiğin devamsız bir artikülasyonundan oluşan ilgili kasların izin verdiği ölçüde serbestçe hareket edebilen ve ligamentler tarafından sınırlandırılan diartroidal bir eklemdir. Eklemi saran fibröz bağ dokusu kapsülü iyi inerve olduğu kadar iyi de damarlanmış olup eklem yüzeylerindeki kemik kenarlarına yapışmıştır. TME, aynı zamanda kapsül içindeki sinoviyal membranından sinoviyal sıvı salgılanan sinoviyal bir eklemdir. Bu sinoviyal sıvı, eklemin yağlanmasını sağladığı gibi kapsül içi damarlanmamış eklem yapılarının da beslenmesini sağlamaktadır (Fletcher ve ark 2004).

Aynı zamanda ağız ve çene eklemi sisteminin omurga ve dizle kıyasladığında dişlenme, kapanış, çift taraflı TME fonksiyonları ve ilişkili kas yapısıyla benzersiz olduğu bilinmektedir. Çift taraflı TME, ayrıca eklem yüzeylerinin hiyalinle değil yoğun fibröz bağ dokusu ile kaplı olması ve bu nedenle hızlı bir tamir yeteneğine sahip olmasından dolayı da diğer sinoviyal eklemlere göre benzersizdir (Okeson 1996).

Fonksiyonel olarak TME, dört adet eklem yüzeyi bulunan karmaşık bir eklemdir. Bu yüzeyler, temporal kemik ile mandibular kondil arası ve artiküler diskin süperior ve inferior yüzeyleridir. Artiküler disk, eklemi alt ve üst kompartman olmak üzere ikiye ayırır. Alt kompartman, menteşe veya rotasyonel harekete izin verir ki “gingylmoid” olarak adlandırırlır. Üst kompartman ise, “artroidal” olarak isimlendirilebilen kayma (translasyon) hareketine izin verir. Böylece TME, bir bütün olarak “gingylmoartroidal” bir eklemdir (Fletcher ve ark 2004).

Temporal kemik ve mandibulanın ilgili kısımları temporomandibular kompleksin kemiksel yapılarını oluştururlar. Temporal kemiğin glenoid (artiküler veya mandibular) fossa olarak adlandırılan kısmı artiküler eminensin posteriorundan başlayıp fossa ile dış akustik kanal arası bağlantı yapan postglenoid yapıya kadar olan bölümüdür. Fossanın artiküler yüzeyi çok ince olup bazı kadavra modellerinde saydam bile görülebilir. Bununla birlikte mandibular fossa, eklemin asıl kuvvet karşılayıcı kısımı değildir. Temporal kemiğin eklemle ilgili bir diğer bir kısmı ise artiküler eminenstir. Artiküler eminens, genelde kalın olup eklemle ilgili fonksiyon yapan ana elemanlardan bir tanesidir. Preglenoid düzlem, TME ile ilgili temporal kemiğin bir diğer unsuru olup, eminensin anteriorunda yer alan düzleşmiş alanı ifade eder (Fletcher ve ark 2004).

TME iç yapılarına bakılacak olursa tüm sinoviyal eklemlerde olduğu gibi eklem içi sert dokular artiküler kartilaj ve sinoviyum tabakaları bulunmaktadır. Kartilaj ve sinoviyum arasındaki boşluğu sinoviyal boşluk adı verilir ve bu boşluk sinoviyal sıvı ile doludur (Fletcher ve ark 2004).

Sinoviyal sıvı, süzülmüş plazma olarak kabul edilebilen (Albright ve Brand 1987) yüksek oranda hyalüronik asit içeriğine sahip eklemin yağlanması, hareketlerin kolaylaşması ve artıkların fagosite edilmesinden sorumlu eklem sıvısıdır. Sağlıklı bir insanda yaklaşık 2 ml bulunur (Fletcher ve ark 2004).

Artiküler disk, mandibula ile kafatası arasında yüksek oranda kollojen ve kıkırdak dokudan oluşan damarsız ve sinirsiz dokudur (Kang ve ark 2006). Diskin arkasında bilaminar zon olarak da bilinen damar ve sinirden zengin sinoviyal sıvı salgılanmasından sorumlu retrodiskal doku vardır (Fletcher ve ark 2004).

Mandibular kondil ve diskin hareketlerini sınırlandıran bazı ligamentler mevcuttur. Bu ligamentlerin 3 tanesi (kollateral, kapsüler ve temporomandibular ligament) kollateral ligamentler olarak değerlendirilmektedir çünkü bunlar eklemlerin asıl anatomik yapılarından kabul edilmektedir. Diğer 2 ligament ise sfenomandibular ligament ve stilomandibular ligament olup mandibular hareketlerin pasif sınırlandırıcılarıdır ve askesuar ligamentler olarak bilinmektedir (Fletcher ve ark 2004). Temporal, masseter, lateral ve medial pterigoid kaslar, suprahyoid ve infrahyoid kas grupları temporomandibular eklem ve çiğneme sisteminin kas yapısını oluşturan kaslardır (Putz ve Pabst 1994).

Mandibulanın karmaşık serbest hareketleri dört ayrı eklemin hareketleri tarafından oluşturulur. Bunlar çift taraflı olarak alt ve üst eklemlerdir. TME'de rotasyon ve translasyon olmak üzere iki tip hareket vardır (Fletcher ve ark 2004). Alt eklemler kondil ve diskten oluşmakta olup menteşe hareketi olarak bilinen dönme hareketinden sorumludur. Dönme hareketinin merkezi kondil başlarından geçen yatay düzlemdir (Okeson 1989). Menteşe hareketi, ön dişlerin arası 2.5 cm açılana kadar devam eder. Bununla birlikte çoğu eklem hareketi üst eklemin unsurları olan disk ve glenoid fossa arasında oluşur. Mandibula ve disk beraber hareket ederler çünkü kollateral ligamentlerle birbirlerine bağlıdırlar (Fletcher ve ark 2004).

Simetrik olsun veya olmasın tüm çene hareketleri kondil, disk ve eminens arasındaki yakın ilişkiyle olurlar. Fossa içinde kondil ve disk arasındaki temas kadar disk ve eminens arasındaki ilişki de çiğneme kaslarının çalışmasıyla idame ettirilir. TME ile ilgili ligamentler eklemi hareket ettiremezler. Kasların hareketleriyle uzayıp kısalırlar (Fletcher ve ark 2004).

2.2. TMD'nin tanımı

Temporomandibular düzensizlikler (TMD), TME ve ilgili yapılarla çiğneme kaslarını da içerebilen bir dizi klinik durumun tanımı olup, kas-iskelet düzensizliklerinin bir alt grubu olarak da tanımlanabilir. TMD'yi oluşturan çeşitli klinik durumları; kulak önünde, TME'de veya çiğneme kaslarında ağrı, çene hareketlerinde sapma veya kısıtlanma, TME hareketlerinde sesler (klik, krepitasyon, pat sesi) şeklinde sayılabilir. Sık hasta şikayetleri arasında baş, boyun, yüz ve kulak ağrısı tanımlanabilir. Açıklanamayan diğer şikayetler ise kulak çınlaması, kulak tıkanıklığı ve işitme kaybı olabilir (McNeill 1997).

TMD sıklıkla ağrılı ve/veya disfonksiyonlu çiğneme kaslarını ve TME'yi de içerebilen bir dizi durumu içeren özel olmayan bir teşhistir. Ancak, TMD'nin çoğu yönü tartışmalıdır (LeResche ve ark 1993). TMD, geniş anlamda ağrılı ve/veya disfonksiyonlu çene halini ifade eden belirli olmayan bir terimdir (Okeson 1996). Bu durumlar çiğneme kaslarının, TME'nin, sinir sisteminin ve davranışının bozukluklarını ve semptomlarını içerebilir. Çoğu TMD vakaları, orta dereceli, etkin tedavi gerektirmeden kendi kendine sınırlandırılabilen düzensizlikler olarak bilinir (Goldstein 1999).

Geçerli olan TMD terimi, "çiğneme kaslarını, TME'yi ve/veya ilgili yapıları içeren bir dizi klinik problemi ifade eden müşterek bir terim" olarak tanıtılmıştır (Suvinen ve ark 2005). Ayrıca TMD, orofasiyal bölgenin dişten kaynaklanmayan ağrısının asıl sebebi olarak kas-iskelet sorunlarının bir alt grubu olarak da tarif edilmektedir (Okeson 1996).

2.3. TMD'nin tarihçesi

Tarihsel olarak TME'nin glenoid fossa içindeki konumu, TMD'ye neden olacak başlıca sebep olarak değerlendirilmektedir. Önceleri, TMD'nin işaret ve bulguları arka dişlerin kaybından sonra TME'lerin çift taraflı olarak fossa içinde distale doğru konumlanması ve aurikolotemporal sinire gelen baskı ile açıklanmaya çalışılmıştır (Prentiss 1918, Monson 1921, Goodfriend 1933, Costen 1934). Anatomik olarak bu düşünce çürütülse de, daha sonradan "temporomandibular artikülasyonda mekanik yer değiştirme teorisi" olarak bilenecek olan kavramın temelini oluşturacaktır (De Boever ve Adrianes 1983).

1959 yılında Scwartz tarafından temporomandibular alanda ağrı ve disfonksiyonu başlatan ana etken olarak kas spazmı telaffuz edilmiştir. Ayrıca Scwartz, hastanın psikolojik durumunun da önemini vurgulamıştır ki şu anda "psikofizyolojik teori" olarak bilinen teorinin başlangıcını oluşturmaktadır. Bu teoriye göre kas spazmı ağrı disfonksiyonunun sorumlusudur (Laskin 1969).

Diski de içeren eklem yapısının yumuşak dokularının yapı ve fonksiyonlarındaki bozulma ise TMD'nin önemli nedenleri olarak görülecektir (Farrar 1978). Bütün bu süreç, özellikle yumuşak dokudaki görüntüleme tekniklerindeki ilerlemeye bağlı olduğu halde elde edilen verilerin klinik duruma yansıması ise halen belirsizlik göstermektedir (Chu ve ark 2001).

Diğer yandan Zarb ve Speck (1979), ağız-çene sistemindeki patolojik süreci dolayısıyla TMD'yi başlatan temel prensip olarak mikro/makro travma olgusunu ortaya atmışlardır. Bu teoriye göre, kapsülit veya spazma neden olacak makro-travma; aşırı mandibular hareketler, esneme, çok büyük nesnelerin çiğnenmesi, ani baskı, uzun süren diş tedavileri gibi nedenlerle ortaya çıkarken, diş sıkma ve gıcırdatma, parafonksiyonel alışkanlıklar, kapanıştaki bozukluklar, stres ve sistemik iltihabi durumlar da mikro-travmatik nedenler olarak değerlendirilmektedir.

Benzer şekilde Reade (1984) TMD'nin nedeni olarak travma olgusunu destekleyecek nitelikte bir teori ortaya atmıştır. Buna göre, tıpkı bilek burkulması gibi travma neticesinde eklem içi yumuşak dokuların burkulması sonucu ağrı ve kas spazmı ortaya çıkmaktadır.

1990 yılında Amerikan Orofasiyal Ağrı Akademisi tarafından TMD teşhis sınıflama ölçütü ortaya konulmuştur (McNeill 1997). Daha sonra 1992 yılında çok merkezli bir araştırma grubu Araştırma Teşhis Ölçütleri (Research Diagnostic Criteria - RDC) adında daha özel bir form hazırlandı. Halen güncel kullanımda olan RDC, uluslararası bir takım tarafından çift yönlü bir kavram içeren bir sınıflama sistemidir. Birinci yönü myofasiyal ağrının fiziksel teşhisi, diskin yer değiştirmesi ve artritis açısından olan değerlendirmeleri içerir. Teşhisin ikinci ayağı ise, ağrıyla ilişkili bozukluklar ve psikolojik durumların değerlendirilmesidir (Dworkin ve LeResche 1992, McNeill 1997).

2.4. TMD'nin Epidemiyolojisi

Ağrı ile uğraşan kliniklerde yaklaşık %40 oranıyla en çok baş boyun bölgesi ağrıları görüldüğü bildirilmiştir (Crook ve ark 1984, McNeill 1997). TMD, dişle ilişkili olmayan en sık görülen kronik orofasiyal ağrı durumudur. Amerikada yapılan bir araştırmaya göre toplumun %6 sında son 6 ay içinde en az bir TMD bulgusu gözlenmektedir (Lipton ve ark 1993, McNeill 1997).

Bazı epidemiyolojik çalışmalara göre toplumun %75'inde en az bir disfonksiyon belirtisi (eklem sesi, çene hareketlerinde sapma, kilitlenme) bulunurken, toplumun %33 ünde en az bir TMD bulgusu (yüz ağrısı, çene ağrısı) görüldüğü rapor edilmiştir (Okeson 1996). McNeill (1997) in yaptığı araştırmaya göre TMD'nin işaret ve bulgularının sıklık ve şiddeti hayatın 2. ve 4. on yılları arasında artmaktadır. TME bölgesinde şikayetle kliniğe başvurma ise kadınlarda erkeklere oranla 4 kat daha fazladır.

Bununla birlikte toplumun büyük kısmında görülen TMD bulgusu gösteren bireylerin aslında sadece %5 ila %6 sı tedavi gerektirmektedir.

Davant ve ark (1993) ve Katzberg ve ark (1996) nın bildirdiğine göre TMD'nin çoğu işaret ve bulgusu, toplumun önemli bir kısmında normal hasta olmayan kişilerde görülmektedir, mesela insanların yaklaşık %33 ünde ağrı ve disfonksiyon olmadan TME'de "klik" sesi görülmektedir (Goldstein 1999).

Suvinen ve ark (2005) a göre birçok araştırmacı tarafından, tanı ölçütleri ve metotlarındaki farklılardan dolayı, TMD'nin bulgu ve/veya işaretlerinin yaygınlığının %6 dan %93 e kadar değişkenlik gösterdiği, bu bireylerin sadece %3.6 ila %7 inin tedaviye ihtiyacı olduğu tahmin edilmektedir (Dworkin ve ark 1990, De Kanter ve ark 1993, Okeson 1996, Macfarlane ve ark 2002).

TMD'den kaynaklanan ağrı, yetişkinler arasında %10 görülebilen toplumsal sağlık açısından önem taşıyan bir durum olarak kabul edilmektedir (LeResche 1997, John ve ark 2005). Lobbezoo ve ark'nın (2004) yayınladıkları derleme sonuçlarına göre TMD'nin:

- Ergenlerdeki oluşma oranı yüksektir.
- Çocuklarda düşük yaygınlık göstermektedir
- Kadınlarda daha yaygındır.
- Yaşlandıkça meydana gelmesi azalmaktadır.
- Ara ara duraksayıp ara ara ilerleyen bir doğası vardır

2.5. TMD'nin Nedenleri

TMD'nin nedenleri ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Bazı eşlik eden faktörler sadece risk faktörleridir. Bu faktörler yatkınlık kazandıran faktörler, başlatıcı (ve hızlandırıcı) ve TMD'nin ilerleyişinde sürdürücü etki gösteren faktörler olarak sınıflandırılabilir. Yatkınlık kazandıran faktörler, TMD'nin ortaya çıkmasında risk artırıcı olarak yapısal metabolik ve/veya psikolojik durumları içerir (McNeill 1997).

Dişlerin kapanışının yatkınlık kazandıran bir rolü olduğuna dair kesin bir inanç olsa da kapanış bozukluğu ile TMD arasında doğrudan bir ilişki gösteren bilimsel bir kanıt henüz yoktur (McNeill 1997).

Bununla birlikte aşırı ön açık kapanış, 6-7 mm den fazla yatay kapanış, dişlerin temas noktalarının arasında uyumsuzluk, kasplar arası mesafenin 2 mmden fazla olması, 5 ya da daha fazla arka diş eksikliği ve çocuklardaki lingual çapraz kapanış gibi durumların TMD ile ilişkili olabileceği rapor edilmiştir (McNamara ve ark 1995). Ayrıca Ash (2001), kapanışın TMD için bir risk faktörü olabileceğindan bahsederken Racich (2005) de kapanışın TMD'de muhtemel bir değişken olduğunu bildirmiştir.

Bulguların ardarda gelmesine etki eden başlatıcı faktörler travma ve çiğneme kaslarına gelen aşırı kuvvetlerdir. Çene kemiğine gelen açık bir travma, darbe yaralanmasından kaynaklanan travma, yemek yeme, esneme veya uzun süren bir diş tedavisi sırasında oluşan travma da başlatıcı faktörlerden sayılabilir. İkinci bir travma çeşidi ise çiğneme sisteminde uzun süren tekrarlayan yan etki gösteren parafonksiyondur. Ancak halen parafonksiyon ile TMD arasındaki ilişki net olmadığı bildirilse de (Rugh ve ark 1988, McNeill 1997) Israel ve ark (1999), parafonksiyonel aktivitelerin TMD'nin oluşmasında etkili olabileceğini bildirmişlerdir.

TMD'nin nedenleri, travmatik yaralanmalardan bağışıklık sistemi merkezli bozukluklara, neoplastik büyümelerden tam olarak anlaşılamamış nörobiyolojik mekanizmalara kadar değişiklik gösterir (Milam ve Schmitz 1995, Kopp 1998). TMD'in tıbbi nedeni çoğu örnekte şekillenmemiştir (Okeson 1996). Daha az sık ancak daha iyi anlaşılabilir TMD nedenleri (I) mandibular kondil kırıkları gibi geniş bir yelpazede ele alınabilecek direkt yaralanmalar (II) bağışıklık sistemi merkezli sistemik hastalıklar (III) büyüme bozuklukları (IV) ve tümörler (Goldstein 1999).

Ortodontik tedavinin TMD'ye neden olduğuna dair bir kanıt bulunmadığı gibi ortodontik mekaniğin veya çekimli ortodontik tedavinin TMD'nin nedeni olduğu da ispatlanmış değildir (Turp ve McNamara 1997). Ayrıca George (2006), ortodontik tedavi ile artmış TMD ağrısı arasında bir ilişki bulamamıştır.

Uzun süren diş tedavileri, zor diş çekimleri genel anestezi için yapılan endotrakeal entubasyon, ortodontik tedavi, ortognatik cerrahi gibi dental-medikal yaklaşımların TMD'ye neden olabileceği iddia edilse de bu gibi yaklaşımların TMD'ye neden olduğuna dair bilimsel bir bulgu ortaya konmamıştır (Goldstein 1999).

Dworkin (1995), önemli biyopsikososyal faktörlerin TMD'nin nedenleri arasında yer aldığı kadar kas gerilim başağrısı, kronik sırt ağrısı, geniş kronik ağrılı durumlar ve fibromiyalji (FM) gibi durumlarda da yer aldığını bildirmiştir (Goldstein 1999). Suvinen ve ark (2005) ise TMD'nin etyolojisinde bireyin psikolojik durumunun önemli olduğunu belirtirken Ferrando ve ark (2004) yaptıkları çalışmada TMD'li bireylerin sağlıklı kontrollere göre değişik psikolojik özellikleri olduğunu bulmuşlardır.

Anatomik açıdan bilimsel olarak ortaya konmuş TMD ile ilgili bir risk mevcut değildir. Depresyon, anksiyete, sakız çiğneme gibi geniş dağılım gösteren faktörler TMD bulgularını fiziksel, çevresel ve ve/veya nörobiyolojik açıdan ilerletebildiği düşünülmektedir (Goldstein 1999).

2.6. TMD'nin teşhisi

TMD teşhisi standart olarak şunları içerir (I) hasta hikayesi, (II) çoğu kronik vakalarda fiziksel muayene (III) davranışsal ve psikolojik değerlendirme (Dworkin ve LeResche 1992). Bu değerlendirmeler, kesici dişler arası ağız açıklığı, açma yönü eksentrik çene hareketlerinin yönü gibi nesnel bulguları içerdiği kadar detaylı ağrı ve çene fonksiyon hikayesini de içermelidir. TME sesleri tanımlanmalı ve bulgularla ilişkilendirilmedir. Psikolojik ve davranışsal faktörlerin fiziksel değişimler kadar önemli olduğu unutulmamalıdır ki psikolojik ve davranışsal faktörler şimdiki ağrı anlayışıyla özel olarak ilişkilidir (Dworkin ve LeResche 1992, Turk 1997). Kas, eklem ve diskteki fiziksel bulgular kadar davranış ve psikolojik durumun da değerlendirildiği "çift yönlü teşhis" yaklaşımı TMD'nin doğru teşhisinde şimdiki bilimsel temelli standardı oluşturur (Dworkin ve LeResche 1992, Goldstein 1999).

Panoramik radyografi, TMD'de kemiksel çene yapısının değerlendirilmesinde standart görüntüleme yöntemi olup, bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi daha ileri tetkikler, klinik bulgular ışığında panoramik radyografi temelinde yardımcı olabilir (Brooks 1997). MRG son zamanlarda sıkça kullanılan eklem fonksiyonunun direkt olarak görüntülenmesine ve diskin posizyonunun değerlendirilmesine imkan veren invaziv olmayan bir metottur (Chen ve ark 2000, Lobbezoo ve ark 2004).

2.7. TMD'nin sınıflandırılması

TMD, doğumsal ve gelişimsel artiküler düzensizlikler, disk düzensizlikleri, dislokasyonlar, enflamatuar düzensizlikler, osteoartritik düzensizlikler, çiğneme kaslarıyla ilgili düzensizlikler ve diğer (ankiloz ve kırık) olarak alt gruplara ayrılabilir (McNeill 1997). Okeson (1997) tarafından da araştırma amaçlı en iyi sınıflandırmayı ortaya koyduğu öne sürülen RDC/TMD nin 1. ayağına göre TMD:

- Miyofasiyal ağrı
- Eklem içi düzensizlikler
- Artralji, osteoartrit

Şeklinde basitçe sınıflandırılabilir. Ayrıca John ve ark (2005) da bu sistemin oldukça güvenilir bir sınıflandırma sistemi olduğunu bildirmişlerdir.

2.7.1. Eklem içi düzensizlikler

Disk düzensizlikleri, disk-kondil ilişkisinin bozukluğu olarak nitelendirilip redüksiyonlu disk yer değiştirmesi (RDYD) ve redükte olmayan disk yer değiştirmesi (RODYD) olarak ikiye ayrılır. RDYD, kondil ile ilişkisini kayma hareketi esnasında aniden düzelten, düzeltirken de bir "klik" ya da "pat" sesi çıkaran geçici olarak yer değiştirmiş, yanlış konumlanmış diski ifade eder. Respirokal klik ise pek görülen bir bulgu olmamakla beraber diskin tekrar yer değiştirdiği anda duyulan ikinci bir klik sesidir. RODYD, kapalı kilitlenme olarak da bilinir. Kayma hareketi sırasında konumunu sürdüren değişmiş ve yanlış yapılanmış disk-kondil ilişkisini ifade eder. Hareket esnasında ses olmaması ve ağız açıklığında kısıtlanma ile belirgindir. Çok ağrılı olabilen akut evresinden sonra genelde ağrısız biraz azalmış ama normale yakın bir ağız açıklığı gösterir (McNeill 1997).

30 yıllık takip içeren çalışmasında Levitt ve ark (1994) zaman geçtikçe yer değiştirebilen disklerin az miktarının RODYD'ye dönüştüğünü ancak RODYD vakalarının ise ilerde yapısal kemik değişikliklerine neden olduğunu göstermişlerdir.

2.7.2. Osteoartrit

TME'nin osteoartritleri enflamatuvar olmayan birincil ve ikincil osteoartrit olarak sınıflandırılabilir. Birincil osteoartrit, aşırı gerilme sonucu eklemin yeniden şekillenmesiyle oluşan eklem yüzeylerindeki değişikliklerdir (Stegenga ve ark 1991). Birincil olarak nitelendirilmesinin nedeni, bölgesel veya sistemik bir nedensel faktörün bulunmayışıdır. Klinik çalışmalar göstermiştir ki, hastalığın ileri dönemleri fonksiyon sırasında çok az ağrılı veya ağrısız, oldukça selim bir durumdur (de Leeuw ve ark 1994).

İkincil osteoartritte ise, aynı artiküler yıkım ve yeniden şekillenme ile belirgin, ancak yeniden şekillenme mekanizmasını olumsuz etkileyen önceden meydana gelmiş bir aşırı yüklenme hikayesi mevcuttur. Osteoartrit çok az ağrılı veya ağrısız olabilir ancak ikincil olarak bir iltihabın varlığı ağrıyı artırır krepitasyon sesi duyulur ve radyografik olarak kemiksel yıkımlar mevcuttur. Fonksiyon esnasında ilgili tarafa sapma, sınırlı ağız açıklığı görülür (McNeill 1997).

2.7.3. Myofasiyal ağrı

Myofasiyal ağrı, bölgesel kasın içinde belirli hassas noktalar içeren tendonlarda fasiyada, muayene sırasında ağrıyla tanımlıdır. Bölgesel hassasiyet ve bölgesel yansıyan ağrıya neden olmasıyla, genel bir durum olan fibromiyaljiden ayırt edilebilir. Mense'e (1993) göre kas ağrısı, bölgesel iskemi, periferal nosiseptif sinir uçlarındaki histokimyasal değişiklerle ilişkili olabilir. Ayrıca sempatik sinir sistemindeki artmış aktitiviteye neden olabilecek durumlar ya da psikolojik ve çevresel etkiler de bir neden olarak gösterilebilir (McNeill 1997).

2.8. TMD'de izlenecek yol ve prognoz

Tüm tedaviler doğru teşhis gerektirir. Ayrıca tüm tedavi planları hastaların bireysel ihtiyaçları temel alınarak yapılmalı, özel tedavi için beklentilere uygun sonuçlar elde edilmelidir. Sık karşılaşılan kronik ve yapısal olmayan TMD'nin güncel ele alınması çok disiplinli bilişsel davranış terapisi ile birlikte kasların rahatlatılmasına dayanır (Suvinen ve ark 2005). Bu hastaların ele alınmasında diş hekimliğinin yardımcı, koordinatör ve destekleyici görevleri vardır. Hastaların eğitimi ve öneriler çok önemlidir çünkü; TMD'li hastaların çoğunda ağız ya da dişlerle ilişkili bir sorun görülmez. TME sesleri ağrı ve disfonksiyon olmaksızın tedavi gerektirmez, planlanan tedavi ise ağrı ve/veya disfonksiyonun ortadan kaldırılmasına yöneliktir (Okeson 1996).

Goldstein'ın (1999) bildirdiğine göre TMD'nin en sık tedavi yöntemlerinden birisi splint veya interokluzal ilişkiyi düzeltmeye yönelik aygıtlardır. Güncel tedavi standartlarında ise splintin çene veya diş ilişkilerini daimi olarak değiştirmediği görüşü hakimdir (McNamara ve ark 1995). Splintin kendisini bir tedavi yöntemi olarak görmektense iyileşmeye yardımcı bir destek olarak düşünülmelidir (Dao ve Lavigne 1998).

Malokluzyonun TMD'de önemli bir faktör olarak görülmemesinden dolayı kapanış düzeltmeleri, ortodontik tedaviler ve restoratif girişimler, TME'nin ve dişlerin ilişkilerini düzeltmeye yönelik cerrahi girişimler de TMD'nin başlangıç sürecinde ele alınmasında yer almayan girişimlerdir (National Institutes of Health Technology Assessment Conference 1996).

Fizik tedavi de TMD'de kullanılan bir tedavi şeklidir. Fizik tedavi gören TMD hastalarındaki gelişmenin klasik TMD girişimlerinden daha iyi sonuç verdiği rapor edilmiştir (Feine ve ark 1997, Feine ve Lund 1997).

TMD için genel olarak kesinleşmiş bir cerrahi prosedür bulunmamaktadır. Bununla birlikte TMD tedavisi için cerrahi girişim en son tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir. Ortognatik cerrahi girişimlerin de eklem içi düzensizliklerde ve kas ağrılarında olumlu sonuçlar verdiği bilimsel olarak kanıtlanmamıştır. Artroskopik cerrahi ve TME irrigasyonu da eklem içi düzensizlikler ve disfonksiyon tedavisi için kullanılan yöntemlerdir (Goldstein 1999).

2.8.1. Prognoz

Genel olarak TMD'li bireylerde herhangi bir müdahale olmaksızın düzelme görülebilir. Tedavi sonuçlarının belirleyicileri fiziksel ve yapısal faktörlerden çok davranışsal, psikolojik ve psikososyal durumlardır (Friction ve Olsen 1996). Klinik bulgulardan bağımsız ağrı ile ilgili uzun dönem sonuçlardaki düzelme psikolojik durumun düzelmesiyle uyum gösterir (Ohrbach ve Dworkin 1998). Tedavinin kötü sonuçlanmasının belirleyicisi depresyon, somatizasyon bozukluğu, anksiyete ve kişinin özgüven eksikliğidir. Bununla birlikte TMD'den korunmanın bilimsel temelli bir yöntemi mevcut değildir (NIH Conference: Management of Temporomandibular Disorders 1996).

2.9. Ağrı

2.9.1. Ağrının Tanımlanması

Ağrı, genellikle doku hasarına bir cevap olarak oluşan, kendisini oluşturan uyarandan kaçmak için güdülenme ve uyanıklığa yol açan hoş olmayan bir duyu olarak kabul edilir. Melzack' a (1999) göre ağrı, çok boyutlu, hoş olmayan bir duyu ve duygusal deneyimdir. The International Assosiaciton for the Study of Pain tarafından ağrı ; doku hasarı veya potansiyel doku hasarı ile birlikte olan ya da böyle bir hasar süresince tanımlanan duyusal ve duygusal bir deneyim olarak tanımlanmıştır (Raj 1992).

2.9.2. TMD'de Ağrı

Kronik ağrının çağdaş anlayışında kronik TMD, çevresel ve fiziksel stres uyaranlarına karşı santral sinir sisteminin çevresel, psikolojik ve nöroendokrin cevapları hafifleten psikofizyolojik bir düzensizliği olarak tanımlanmış olup, merkezi ağrı düzenleyici sistemlerin düzensizlikleri TMD 'i olan bireylerde gösterilmiştir (Maixner ve ark 1997).

Çoğu TMD vakasında bölgesi ve yoğunluğu değişen kas ağrıları görülebilir ancak bunların bir kısmı herhangi bir müdahale olmadan ortadan kaybolur. Bu vakaların çoğunda TMD, puberteden orta yaşa kadar görülür. Çiğneme kaslarındaki ağrının yaşla birlikte arttığı söylenemez. Yüz ağrısı ise yaşlı insanlarda gençlere oranla daha azdır, bu ise TMD'nin yaşla birlikte ortaya çıkan sistemik hastalıklardan ayrıldığının bir göstergesidir (Stohler 1997).

Çoğu çalışma göstermiştir ki, ağız-çene sisteminin kas-iskelet düzensizlikleri, genel kas-iskelet ve ağrı düzensizlikleriyle benzerlik gösterir (Okeson 1996, Walker ve ark 2004).

Son zamanlarda kranyofasiyal ağrı ve motor fonksiyonlarını içeren birbirleriyle ilişkisini tartışan, gelecekteki tedavi yaklaşımlarına taban oluşturma amaçlı makaleler yayınlanmıştır (Browne ve ark 1998, Svenson ve Graven-Nielsen 2001, Lobbezoo ve ark 2002). Mesela, gelişmiş elektropsikososyal, nöroanatomik ve nörogörüntüleme yöntemleriyle çoğu araştırmacı periferal trigeminal ağrı ile enflamasyonun orofasiyal motor fonksiyonu etkileyebildiğini göstermişlerdir (Svensson ve Graven-Nielsen 2001, Lobbezoo ve ark 2002). Bu bozukluklar santral sinir sisteminde kronik ağrı sendromlarının nedeninde rol oynayabileceği düşünülen nöroplastik değişikliklere ve malfonksiyonlara neden olabilir

İnsanlarda ağrı ile ilgili yapılan çalışmalar, hastadan hastaya değişebilen duygusal sistem, kavrayış, öğrenme, ağrı davranışı ve sosyal ve çevresel faktörleri de içerebilen ağrının anlaşılması ve değerlendirilmesiyle ilgili daha karmaşık konular hakkında bilgi vermelidir (Melzack 1999).

TMD'li bireylerde baş ağrısından kulak ağrısına, çenelerde ve kaslardaki ağrı ve fonksiyon bozukluğuna kadar çoğu bulgu bir arada görülebilir. Genel olarak, bireyin çenede, özellikle TME bölgesinde ve/veya çiğneme kaslarında ağrı/disfonksiyon, TME sesleriyle birlikte veya yalnız çene fonksiyonlarında kısıtlılık gibi bulguların ikisinin bulunması o bireyin TMD'li olarak sınıflandırılabilir anlamına gelir (Okeson 1996).

Psikolojik faktörlerin TMD'ye neden olup olmadığı ya da TMD'li bireyi nasıl etkilediği tam bilinmemekle beraber insidans çalışmaları TMD ağrısının, psikolojik ve psikososyal faktörlerin ilerleyişi üzerinedir. Diğer bir deyişle, hem duyusal hem çeşitli psikolojik etkileri içeren unsurlar, ağrı algısı, ağrı değerlendirmesi ve ağrı davranışı açısından önemlidir. Genel olarak, TMD'nin psikolojik kavramsallaştırılmasında hastanın kişisel psikolojik yapısı, temporomandibular bölge gibi belli bir bölgedeki bulguları ile ilişkilidir (Suvinen ve ark 2005).

Ağrı TMD'li bireyin tedavi için başvurmasının asıl nedenidir. TMD, diğer kronik ağrı durumlarında sık görülen durumları barındıran biyopsikososyal bakış açısıyla ele alınması gereken birincil olarak bir kronik ağrı durumu olarak görülen bir durumdur (Dworkin 1995). TMD'den kaynaklanan ağrı, yetişkinler arasında %10 görülebilen toplumsal sağlık açısından önem taşıyan bir durum olarak kabul edilmektedir (LeResche 1997).

2.9.3. Ağrı eşiği

Ağrı eşiği, bireyin artarak devam eden fiziksel uyarıya karşı ağrının hissedildiği nokta olarak tarif edilmiştir. Ağrı subjektif bir bulgudur. Nitekim Libman (1934), bireylerin standart uyaran karşısında farklı miktarlarda ağrı hissettiğini gösteren ilk araştırmacı olarak bilinir (Young ve Miller 1997). Ağrının nesnel olarak ölçülmesi amacıyla geliştirilen değişik testler arasında basınç algometreleri ile ağrı eşiğinin değerlendirilmesi hastaya en az sıkıntı veren kolay bir yöntem olarak bildirilmiştir (Young ve Miller 1997)

2.9.4. Ağrı medyatörleri

Ağrının nöral mekanizmasında birçok kimyasal madde rol oynar. Ağrı nöromedyatörleri birincil merkezlerde ara nöronlarda yer alır. Bu kimyasal maddelerin başında serotonin (5HT), P maddesi, gama amino butirik asit (GABA), kolesistokinin, dopamin, noradrenalin, somatostatin, asetilkolin ve nörotensindir. Ayrıca prostoglandinler, bradikinin ve histamin gibi maddeler de etkilidir. Ağrı uyarıları, spinal korddan ve beyin sapından geçerek talamus ve hipotalamusa ulaşırlar. Dokulardaki yaralanmayı takiben bradikinin, histamin, serotonin, prostoglandinler ve P maddesi gibi endojen kimyasal medyatörler salınır (Wall ve Melzack 1994).

2.9.5. Serotonin

5 Hidroksitiriptamin (5-HT) olarak da bilinen serotonin, trombositlerde, santral sinir siteminde ve ince bağırsakta miyenterik pleksusta yüksek oranda bulunan gerekli bir aminoasit olan L-triptofandan sentezlenir. Sentezlendikten sonra dolaşıma katılan 5-HT plateletlerde depolanır. Az bir kısmı ise dolaşımda serbest olup biyolojik olarak aktif bir şekilde plazmada bulunur (Ernberg ve ark 2000).

Bir ağrı inhibitörü olarak rol oynayan serotoninin sentezi, tiriptofanın tiriptofan hidroksilaz enzimi ile 5-hidroksitiriptofana (5-HTP) dönüştürülmesiyle başlar. Bu basamak serotonin sentezinin hız kısıtlayıcı basamağıdır. 5-HTP, daha sonra vitamin B6 ya bağımlı olan aminoasit dekarboksilaz enzimi ile 5-hidroksitiriptamine (5-HT) yani serotonine dönüşür.(Birdsall 1998, Juhl 1998).

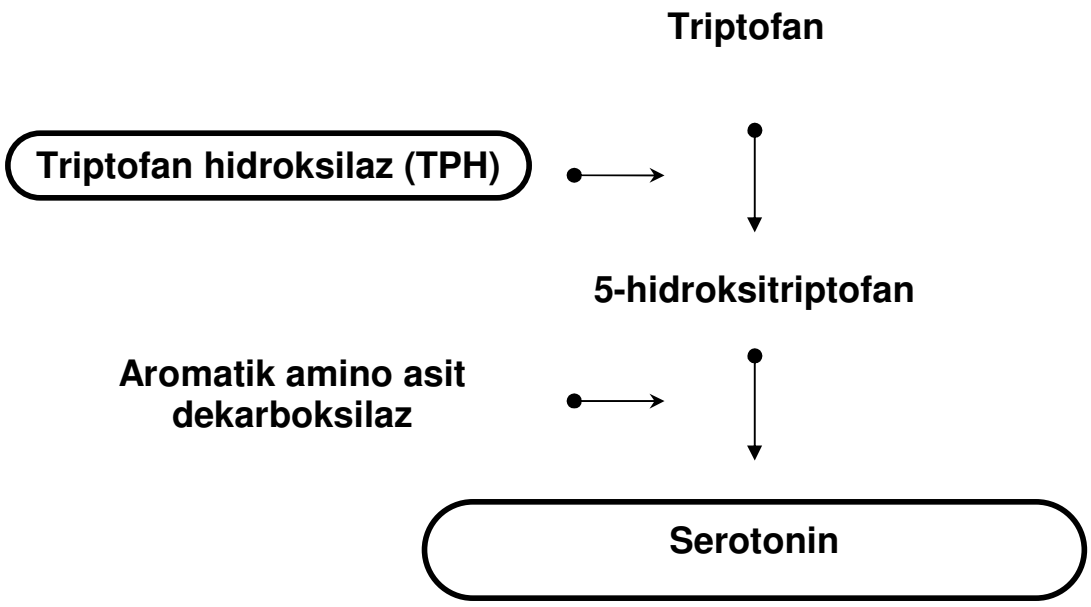
Serotonin, TMD'deki ağrı ve iltihabın esas medyatörlerinden biri olarak bildirilmiştir (Dworkin ve LeResche 1992). Ernberg ve ark (1999), masseter kasına serotonin enjeksiyonunun sağlıklı bireylerde ağrı oluşturduğunu bildirmişler ve masseter kasında normalde düşük yoğunlukta bulunan serotoninin fibromiyaljili hastalarda ağrıyla ilişkili olarak yüksek oranda bulunduğunu belirtmişlerdir.

2.10. Triptofan Hidroksilaz (TPH) Enzimi ve Genel Özellikleri

Triptofan hidroksilaz (TPH, EC 1.14.16.4), serotonin (5-HT) biyosentezinde hız kısıtlayıcı enzim olarak görev alır. TPH, triptofan-5-monooksijenaz, triptofan 5-hidroksilaz olarak da adlandırılır. TPH veya TRPH olarak bilinir (Nielsen ve ark 1997).

Serotonerjik nöronlar triptofanı 5-hidroksitriptofana dönüştüren TPH enzimini içerirler. 5-hidroksitriptofan da dekarboksilazla serotonin nörotransmitterine çevrilir (Şekil 1). TPH için gen ifadesi ve dolayısı ile TPH'nin üretimi birkaç özel doku ile sınırlıdır. Bu dokular rafe hücreleri, pinealositler, mast hücreleri, mononükleer lökositler, Langerhans adacıklarının beta hücreleri ve bağırsak ve pankreasın enterokromafin hücreleridir. Bu enzim sadece serotonin sentezleyen hücrelerde bulunur (Nielsen ve ark 1997, Miller ve ark 1988).

Beyinde serotonin, TPH enzimini içeren nöronlarda sentez edilir. Triptofanın bu enzim aracılığıyla hidroksilasyonu, serotonin sentezinin başlangıcı ve hız kısıtlayıcı basamağıdır. L-triptofan, triptofan hidroksilaz ile 5-hidroksi triptofana (5-HTP) ve 5-HTP aromatik–L-aminoasit dekarboksilaz ile triptofana dönüştürülür. Triptofan hidroksilaz oksijene ve indirgenmiş kofaktör olan pterine gereksinim duyar (Nielsen ve ark 1997, Miller ve ark 1988).



Şekil 2.1. Serotonin sentezinde TPH'nin rolü

Psikotropik ilaçlar; serotonini

1- Serotonerjik nöronun depolama kapasitesini azaltarak,

2- Serotonin sentezini inhibe ederek,

3- Serotonini metabolize eden monoamin oksidaz enzimini inhibe ederek ya da,

4- Gerialım taşıyıcılarını inhibe ederek etkileyebilir.

Birçok ilaç; serotonin ve norepinefrin sentezini, depolanmasını, salınmasını ve gerialımını çeşitli yerlerde etkiler (Miller ve ark 1988).

2.11. Polimorfizmin Tanımı

Bir toplumda sadece tekrarlayan mutasyonlarla sürdürülemeyecek oranlarda varolan, nadir sıklıktaki, devamlılık göstermeyen iki veya daha fazla genetik özelliğin birlikte oluşumuna polimorfizm denilmektedir. Eğer toplumun %2 veya daha fazlası nadir bir alleli taşıyorsa, bu durum polimorfiktir. Polimorfizm tanımına uygun bir allel sıklığına ulaşmaya, seleksiyon neden olabilir. İnsanda polimorfik olan genetik özelliklere örnek olarak, Y kromozomu sentromerik heterokromatin boyutu, kan grupları, doku uygunluk antijenleri (Human Leukocyte Antigens - HLA), Deoksiribonükleik Asit'i (DNA) belirli noktalarda kesen ve farklı uzunluklarda DNA parçalarının oluşmasına neden olan restriksiyon enzimi uzunluk polimorfizmleri (restriction fragment length polymorphism – RFLP) verilebilir (Akın 2003).

Polimorfizmler insan genetik araştırmalarında anahtar bir işlev üstlenmiştir. Bir genin farklı kalıtım kalıplarının öngörülebilmesi veya genomun farklı segmentlerinin birbirinden ayırdedilebilmesi önemli bir konudur. Bu açıdan şu anda DNA polimorfizm çalışmalarında ve bulunan polimorfizm sayısında bir patlama yaşanmaktadır. Polimorfizm bu bakımdan bir genetik işaretleyici gibi görev yapmaktadır. Bu açıdan şu alanlarda kullanıma girmiştir; ebeveynlik testi, suçluların tanımlanması, organ nakilleri için doku tiplemesi, yetişkin bireylerin diyabet ve kanser gibi toplumda sık görülen hastalıklara yatkınlıklarının düşük veya yüksek risk tarzında belirlenmesi, genetik hastalıklarının heterozigot taşıyıcılarının tespiti, bir kromozomun özel bir bölgesindeki bir genin bağlantı analizi ile haritalanması (Kruglyak 1997, Shen ve ark 2002).

2.12. TPH'nın Genetik Özellikleri Ve Polimorfizmleri

TPH enzimi, 11p15.3-p14'de (11. kromozomun ilgili kısmı) yerleşik gen bölgesi tarafından kodlanır. Bu gen polimorfizmi bölgesel triptofan yoğunluğunun artışına ve serotonin yoğunluğunun azalmasına neden olur. TPH geni 29 kilobaz (kb) uzunluğunda olup tek promoter (genin kopyalanmasına imkan tanıyan DNA dizisi) ve tek kopyalama başlama dizisi olan 11 eksondan (DNA'nın protein sentezi için bilgi kodlayan kısımları) oluşmuştur (Serretti ve ark 2001) .

Ledley ve ark. (Ledley ve ark 1987) yaptığı bir çalışmada TPH geninin 11. kromozomda olduğunu tespit etmişler ve 11p15.5'te yerleşik tirozin hidroksilaz (TH) ve 12q24.1'de yerleşik fenilalanin hidroksilazı da içeren aromatik aminoasit hidroksilaz üst ailesinin oluşumunu tartışmışlardır. Ledley ve ark (1987) bu çalışmalarında en az 3 farklı genetik olayın meydana geldiğini göstermiştir. Daha sonra TPH'nin 11p15.3-p14'te olduğu gösterilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada da TPH'nin D11S151 ve D11S134 arasında olduğu gösterilmiştir (Miller ve ark 1988).

Hayvan deneyleri TPH geni olmayan fareler üretilerek yapılmış ve TPH'nin serotonin aktivitesini nasıl etkilediği araştırılmıştır. Yapılan çalışma sonunda fare beyninde TPH2'nin predominant izoform olduğu açıklanmıştır (Miller ve ark 1988, Ledley ve ark 1987).

TPH geni üzerinde bugüne kadar yapılan çalışmalarda 12 tane polimorfizm tanımlanmış olup bunlar 7 başlık altında sınıflandırılmışlardır:

1. TPH promoter (TPH-P) bölgesinde, TPH gen kodlanmasını düzenleyen polimorfizmler:
    - -7180. pozisyonda T→G dönüşümünün neden olduğu tekli nükleotid değişim (Single Nücleotid Polymorphism) polimorfizmi (TNP).
    - -7065. pozisyonda C→T dönüşümünün neden olduğu tekli nükleotid değişim polimorfizmi.
    - -6526. pozisyonda A→G dönüşümünün neden olduğu tekli nükleotid değişim polimorfizmi.
    - -5806. pozisyonda G→T dönüşümünün neden olduğu tekli nükleotid değişim polimorfizmi.
2. İntron (genlerin kodlamaya katılmayan bölümleri) 1b'de iki polimorfizm:
    - 4 (GTT) üçlüsü içinde bir (GTT) delesyonuna (silinmesine) karşılık gelen 2581. (-GTT) polimorfizmi.
    - 3792. pozisyonda T→A dönüşümünün neden olduğu tekli nükleotid değişim polimorfizmi.
3. Ekson 1c'de 3804. pozisyonda T→C dönüşümünün neden olduğu tekli nükleotid değişim polimorfizmi.

4. İntron 7'de güçlü bir eşitlik gösteren biallelik polimorfizmler:
    - 218. pozisyonda A→C dönüşümünün neden olduğu tekli nükleotid değişim polimorfizmi.
    - 779. pozisyonda A→C dönüşümünün neden olduğu tekli nükleotid değişim polimorfizmi.
5. İntron 8'de -465. pozisyonda T→C dönüşümünün neden olduğu tekli nükleotid değişim polimorfizmi.
6. İntron 9'da –160. pozisyonda C→T dönüşümünün neden olduğu tekli nükleotid değişim polimorfizmi.
7. 3' bölgesinde $[(CT)_n\ (CA)_n\ (CT)_n]$ polimorfizmi, ekson 11'den 5657 bp uzakta bulunan polimorfizm.

Yapılan çalışmalar sonucu belirlenen polimorfizmlerden A218C, GATA kodlama faktör bağlama bölgesinde yerleşik olduğundan gen ifadesini etkileyebileceği düşünülmektedir. Bu nedenle psikiyatrik ve davranışsal hastalıklarla daha çok bu gen arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. Yapılan bir çalışmada intron 7'deki TPH gen polimorfizmleri arasında güçlü bir denge olduğu bulunmuştur (Shen ve ark 2002).

İntron 7'deki A218C polimorfizmine göre belirlenen genotipler A/A, C/C ve A/C olarak değerlendirilmektedir. Kesici enzim içeren polimorfik allel C alleli (L alleli), kesici enzim içermeyen polimorfik allel A alleli (U alleli) olarak belirtilmiştir (Ledley ve ark 1987, Sun ve ark 2004).

3. MATERYAL ve METOT

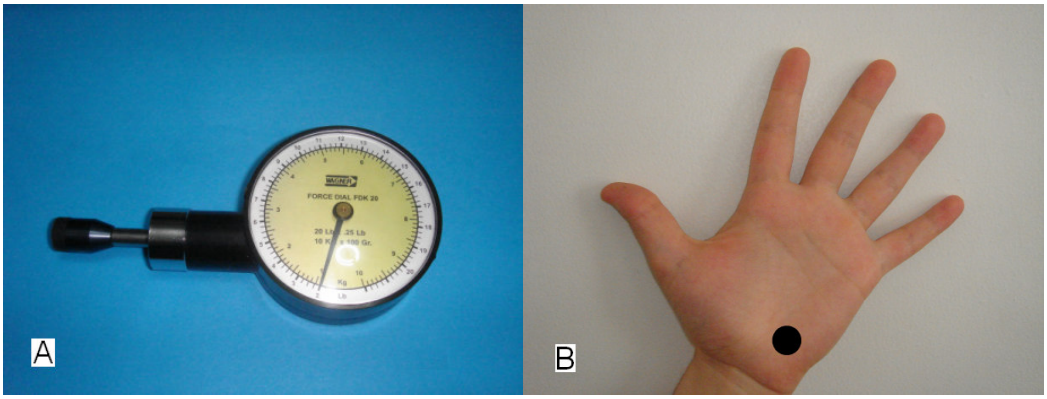
3.1. Araştırma ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'nda yürütülmüştür. Araştırma grubunu oluşturan Temporomandibular eklem (TME) bölgesinde ağrı şikayeti ile kliniğe başvuran 9'u erkek (%18) 41'i bayan (%82) 50 birey ile kontrol grubunu oluşturan herhangi bir rahatsızlığı olmayan 8'i erkek (%17,8) 37'si bayan (%82,2) 45 gönüllü birey çalışmaya dahil edilmiştir. Araştırma grubunun yaş ortalaması 23,2 iken kontrol grubunu oluşturan bireylerin yaş ortalaması 22,4 olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.1).

Çalışmaya katılan tüm bireyler çalışma konusunda bilgilendirildi, sözlü ve yazılı onayları alındı. Çalışma için S.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Herhangi bir sistemik hastalığı olan bireyler ve TME ile ilgili ağrısız şikayeti olan bireyler çalışma dışı tutuldu. Kontrol grubunu oluşturan bireyler ise herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, temporomandibular bölgeden ağrılı veya ağrısız herhangi bir şikayeti ya da problemi olmayan, devamlı bir ilaç kullanmayan bireylerden seçildi.

Araştırma grubundaki bireylerin ayrıntılı klinik muayeneleri yapıldı (Ek 9.1, Ek 9.2). Majör kemiksel değişikliklerin görüntülenmesi için klasik panoramik radyograflar ve disk pozisyonunun tespiti için manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniklerinden yararlanıldı. Tüm klinik ve radyografik değerlendirmeler eşliğinde bireylere TMD teşhisi kondu.

Tüm bireylere, ağızlarını açabildikleri kadar açtıklarındaki öznel ağrılarının değerlendirilmesi amacıyla işaretlemeleri için 100 mm'lik görsel analog ölçeği (GAÖ) verildi. Ayrıca tüm bireylerin sağ ellerinin hipotenar bölgesine uygulanan mekanik basınç algometresi (Wagner Instruments, Greenwich CT, ABD, Şekil 3.1) ile genel ağrı eşikleri ölçüldü. Bu işlem 3 defa tekrarlanarak elde edilen ortalama değer bireyin basınç ağrı eşiği (BAE) olarak kabul edildi.



Şekil 3.1. Algometre (A) ve algometrenin uygulandığı hipotenar bölge (B).

Tüm bireylerden 7 ml venöz kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri 1 ml etilendiamin tetraasetikasit (EDTA) içeren tüplere konulduktan sonra -80 C°'de saklanıp, genetik değerlendirme, Mersin Üniverstiesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'na yapıldı.

3.2. Genetik Parametrelerin Çalışılması

TPH geninin intron 7'deki 218. pozisyonda A→C dönüşümünün neden olduğu polimorfizm, PCR yöntemiyle belirlendi. TPH geninin intron 7'deki 1024 bp'lik tekli nükleotid değişim polimorfizmi için belirlenen primerler kullanıldı. Bu primerler şunlardır (McKinney ve ark 2004):

Forward 5' TTC CAT CCG TCC TGT GGC TGG TTA 3'

Reverse 5' TTT GAA CAG CCT CCT CTG AAG CGC 3'

Thermal Cycler cihazı 60 örnek kapasitesindedir. Her 10 örnek için PCR reaksiyon karışımı aşağıdaki gibi hazırlandı.

Bidistile su.....175 µl

10x PCR tampon ($NH_2(SO_4)$).....25 µl

2 mM dNTP karışım.....25 µl

Primer F.....5 µl

Primer R.....5 µl

Taq DNA Polimeraz ($MgCl_2$)..... 2 µl

Hedef DNA.....0,9 µl

Elde edilen bu karışım vortekste karıştırıldıktan sonra her bir örneğe ait numaralı, steril 0,5 ml'lik PCR tüplerine 22'şer µl konuldu. Thermal cycler cihazında, önce 1 döngü 3 dakika 95^{o}C de ilk denatürasyon gerçekleştirildi. Sonra, 35 döngü; 45 saniye 95 ^{o}C'de denatürasyon, 45 saniye 68^{o}C'de bağlanma ve 1 dakika 72^{o}C'de sentez aşamaları gerçekleştirildi. Son olarak, 1 döngü 7 dakika 72^{o}C'de son sentez aşaması gerçekleştirildi. PCR ürünleri elektroforez işlemlerinde kullanılmak üzere +4^{o}C'de buzdolabında saklandı (McKinney ve ark 2004).

3.3. Elektroforezde Yürütme İşlemi

PCR'da amplifiye edilen gen bölgelerinin uzunluğunu saptamak için agaroz jel elektroforez tekniği kullanıldı. Jel elde etmek için önce 2.1 g agaroz, 140 ml 1X Tris borat EDTA solüsyonu içinde, mikrodalga fırında şeffaflaşana kadar ısıtıldı. Isıtma işlemi bitince yaklaşık 200 dev/dak, 10-15 dakika karıştırıldı. Karıştırma sırasında 14 µl Etidyum Bromür eklendi. Erimiş haldeki jel uygun ısıya düşünce tarakların yerleştirildiği jel tepsisine yavaşça döküldü. Jel içerisinde hava kabarcıklarının kalmamasına dikkat edildi. Jel soğuduktan sonra elektroforez tankına yerleştirilerek PCR örneklerinin yüklenmesine hazır hale getirildi (Sun ve ark 2004, McKinney ve ark 2004).

Daha önceden PCR işlemi yapılmış örnekler alınıp üzerlerine 9 µl Orange-G eklendi. Birkaç saniye 3500 rpm'de mikro santrifüjde iyice karışması için santrifüj edildi. Daha sonra bir mikropipet yardımıyla jelin kuyucuklarına örnekler konuldu. DNA parçalarının boylarının tespiti için DNA işaretleyicisi konuldu. Daha sonra 120 V elektrik akımı kullanılarak elektroforez işlemi yapıldı. Örnekler 40-45 dakika yürütüldü (McKinney ve ark 2004, Lavigne ve ark 1997).

PCR ürünleri görüntüleme cihazı kullanılarak belirlendi. PCR ürünlerinin boylarına göre değerlendirme yapıldı (Parker ve Parker 2003). Kesme işlemi sonunda A alleline sahip gen bölgeleri kesilmezken C alleline sahip gen bölgeleri kesildi. Görüntüleme sisteminde marker ile kıyaslama yapıldığında 1024 bp, 660 bp ve 364 bp'lik fragmentler gözlendi. Örneklere ait 1024 bp hizasında tek bir bant varsa A/A; 1024bp, 660 bp ve 364 bp hizasında üç bant varsa A/C; 660 bp ve 364 bp hizasında bir bant varsa C/C olarak genotiplendirme yapıldı ve kaydedildi (McKinney ve ark 2004, Lavigne ve ark 1997).

3.4. İstatistiksel Analiz

Hasta ve kontroller arasındaki TPH genotipleri ve alellerinin dağılım farklılıkları ki-kare analizi ile değerlendirilmiştir. Ağrı eşiği gibi nicelik değişkenlerin ortalamalarının ikili grup karşılaştırmalarında ise verilerin dağılımına göre Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Anlamlılık limiti 0,05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Hasta ve kontrol grupları, yaş ortalaması ve cinsiyet açısından benzer dağılım göstermekteydi ($p>0.05$, Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunda bireylerin yaş ve cinsiyete göre dağılımı

		Cinsiyet		**Yaş**
	N	Erkek	Kadın	
Hasta Grubu	50	9 (%18)	41 (%82)	23.2±6.6
Kontrol Grubu	45	8 (%17.8)	37 (%82.2)	22.4±3.3
Toplam	95	17 (%17.9)	78 (%82.1)	22.8±5.3

Klinik ve radyografik değerlendirmeler sonucunda hastaların %22'sinde herhangi bir disk patolojisine rastlanmaksızın ağrı şikayeti varken , %78'inin ağrı şikayeti ile birlikte en az bir ekleminde eklem içi disk düzensizliği mevcuttu (Tablo 4.2). Tüm hastalarda ağzı açmada ağrı olup, görsel analog ölçütü (GAÖ) ile değerlendirilen öznel ağrı değerleri Tablo 4.3'te gösterilmiştir. Ayrıca hasta grubundaki bireylerin önemli bir kısmında parafonksiyon, stres, eklem sesi ve ağız açıklığında kısıtlanma gibi çeşitli bulgular mevcuttu (Grafik 4.1).

Tablo 4.2. Hasta grubunda TMD'nin dağılımı

Toplam			**TMD**									
			Miyofasiyal ağrı			**RDYD[a]**			**RODYD[b]**			
N		%	**N**		%	**N**		%	**N**		%	
♂	♀		♂	♀		♂	♀		♂	♀		
9	**41**	100	**1**	**10**	22	**5**	**12**	34	**3**	**19**	44	

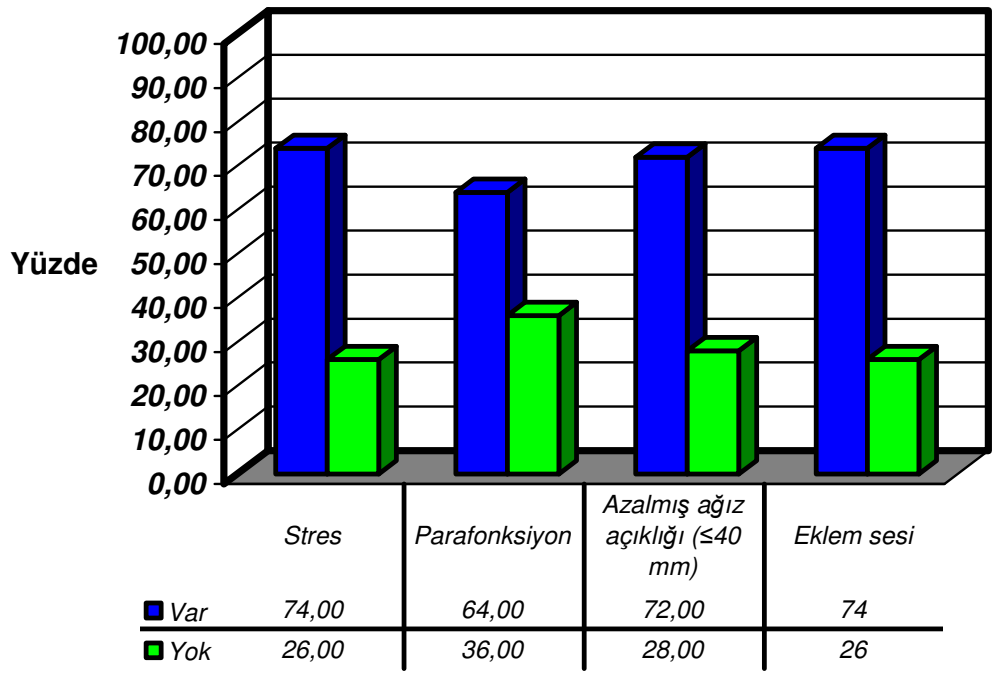
[a]redükte disk yer değiştirmesi

[b]redükte olmayan disk yer değiştirmesi

Tablo 4.3. Hasta grubundaki bireylerin GAÖ değerleri

	GAÖ (mm)					
	Erkek		**Kadın**		**Toplam**	
	N	**Ortalama**	**N**	**Ortalama**	**N**	**Ortalama**
Hasta Grubu	9	**50.8±31.4**	41	**55.6±23.4**	50	**54.7±24.7**
Kontrol grubu	8	**0**	37	**0**	45	**0**

Grafik 4.1. Hasta grubunda bireylerdeki çeşitli bulguların yüzde olarak dağılımı



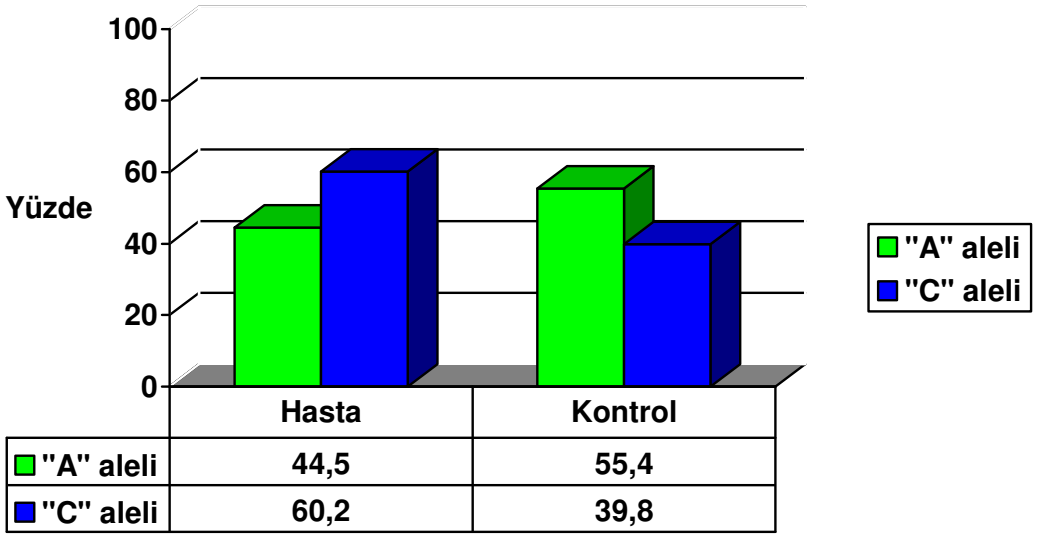
Hasta ve kontrol grupları TPH genotipi açısından değerlendirildiğinde "CC" genotipine sahip bireylerin sayısı hasta grubunda anlamlı derecede fazla görülmüştür ($p<0.05$, Tablo 4.4). Ayrıca hasta grubundaki "C" alelinin oranı kontrol grubuna göre daha fazla görülmüştür ($p<0.05$, Grafik 4.2).

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin genotip dağılımı

		TPH		
	N	**AA**	**AC**	**CC[a]**
Hasta Grubu	50	**11 (%22)**	**19 (%38)**	**20 (%40)**
Kontrol Grubu	45	**13 (%28.9)**	**25 (%55.6)**	**7 (%15.6)**
Toplam	95	**24 (%25.3)**	**44 (%46.3)**	**27 (%28.4)**

[a] $\chi^2 = 7.000$ p=0.03

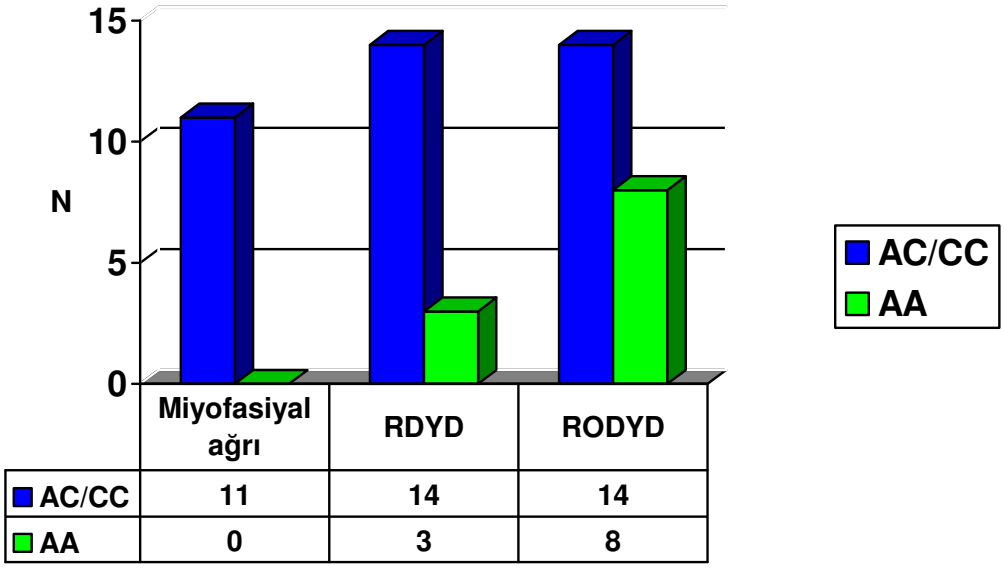
Grafik 4.2. Hasta ve kontrol grubunda "A" ve "C" alellerinin yüzde olarak dağılımı



$\chi^2 = 4.665$ p=0.031

Hasta grubunda farklı TMD teşhisi konmuş bireyler homozigot ve/veya heterozigot "C" aleli bulundurma açısından değerlendirildiğinde herhangi bir eklem içi disk düzensizliği bulunmayan miyofasiyal ağrılı bireylerin hepsinin homozigot veya heterozigot "C" alelini bulundurdukları görülmektedir. Bununla birlikte RDYD görülen bireylerin %82.4'ünde, RODYD görülen bireylerin %63.6'sında en az bir "C" aleli bulunmaktaydı (Grafik 4.3).

Grafik 4.3. Farklı TMD teşhislerinin "C" aleli bulundurma oranları



Bireylerin basınç ağrı eşik (BAE) değerleri karşılaştırıldığında hasta grubundaki bireylerin ağrı eşiklerinin kontrol grubundan düşük olduğu görülürken ($p<0.01$), erkeklerin ağrı eşiklerinin de kadınlardan hem gruplar içinde hem de gruplar arasında kadınlarınkinden daha yüksek olduğu ($p<0.05$) bulunmuştur (Tablo 4.5). Ayrıca hasta grubundaki kadınların ağrı eşikleri kontrol grubundaki kadınlardan; hasta grubundaki erkeklerin ağrı eşikleri de kontrol grubundaki erkeklerden daha düşük bulunmuştur ($p<0.05$, $p<0.01$ Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin BAE değerleri

	Ortalama BAE (kg/cm^2) değerleri					
	N	**Kontrol**	**N**	**Hasta**	**Z**	**P**
Erkek	8	**9.7±1.1**	9	**7.6±2.7**	2.694	**0.006**
Kadın	37	**8.5±1.5**[a]	41	**5.9±1.1**[b]	6.310	**<0.000**
Toplam	45	**8.6±2.3**	50	**6.2±1.6**	6.821	**<0.000**

[a] kontrol grubu erkek ve kadınlar Z = 2.212 p = 0.025

[b] hasta grubu erkek ve kadınlar Z = 2.437 p = 0.013

Hasta grubunda, bireylerin BAE değerleri ile GAÖ değerleri arasında istatistiksel olarak bir ilişki olmamakla birlikte BAE değerleri 0.0-6.0 kg/cm^2 arası olan bireylerin çoğunluğunun GAÖ değerlerinin 0-50 mm arası olduğu görülürken BAE değerleri 6.0 kg/cm^2'den yükek olanların ise hemen hemen yarısının GAÖ değerinin 0-50 mm arası diğer yarısının GAÖ değerinin ise 51-100 mm arası olduğu görüldü.

Tablo 4.6. Hasta grubundaki bireylerin BAE ve GAÖ değerlerine göre dağılımı

BAE (kg/cm^2)	**GAÖ (mm)**		
		0-50	**51-100**
0.0-6.0	23 (%100)	6 (%26.1)	17 (73.9)
6.1≤	27 (%100)	14 (51.9)	13 (%48.1)

Hasta grubunda, şikayetleri arasında ağız açıklığında kısıtlanma olan bireylerin BAE değerleri ağız açıklığında kısıtlanma olmayan bireylerin BAE değerlerinden yüksek olarak bulunmuştur ($p<0.01$, Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hasta grubunda ağız açıklığı ile BAE arasındaki ilişki

Azalmış ağız açıklığı (≤40 mm)	**N**	**N**	**N**	**BAE (kg/cm^2)**
	Erkek	**Kadın**	**Toplam**	
Var	6 (%12)	30 (%60)	**36** (%72)	5.8±1.1[a]
Yok	3 (%6)	11 (%22)	**14** (%28)	7.2±2.3

[a] Z = 2.780 p = 0.005

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

TMD, çiğneme kasları ve/veya TME'in bir dizi karmaşık sorununu içeren ve kronik ağrı ile belirgin bir durumdur (Korszun ve ark 1998). Ayrıca TMD, orofasiyal bölgede diş kökenli olmayan ağrının ana nedeni olarak da tanımlanmaktadır (Okeson 1996). TMD'nin ana özellikleri iki temel alanda toplanabilir: ağrı ve fonksiyon bozukluğu. Bu iki durum kişiden kişiye değişkenlik gösterebilir (Suvinen ve ark 2005).

Ağrı, TMD'nin tedavi gerektiren tek nedeni olmasa bile ana nedeni olarak gösterilmiştir. Bununla birlikte TMD hastaları, ağrılı ve ağrısız TMD olarak ayrıldığında teşhis güvenilirliğinin yüksek olduğu bildirilmiştir (John ve ark 2005).

Bu bilgiler ışığında ağrı, TMD hastasının kliniğe başvurmasının temel nedeni olarak kabul edilebilir. Bu çalışmada, asıl şikayeti temporomandibular bölgede ağrı olan bireyler çalışmaya dahil edilmiş ve bu bireylerin bulgularına yönelik rutin tedavileri ve takipleri yapılmıştır.

Levitt ve McKinney (1994), 10000 hasta üzerinde yaptıkları epidemiyolojik çalışmada kadınların fiziksel ve psikolojik belirtilerinin erkeklerden daha yaygın ve şiddetli olduğunu göstermişlerdir. Nekora-Azak (2004) TMD'nin patogenezisi ile kadınlardaki hormonal olaylar arasında muhtemel bir bağlantı olabileceğinden bahsetmiştir.

LeResche (1997), TMD'nin kadınlarda erkeklerden 1.5-2 kat daha fazla görüldüğünü ve tedavi için başvuran hastaların %80 inin bayan olduğunu öne sürmüştür. Bununla birlikte Meisler (1999), TMD'li hastalar için en belirgin cinsiyet farkının 20-40 yaşları arasında olduğunu belirtmiştir Bonjardim ve ark (2005). Dworkin ve LeResche de (1992) ağrılı TMD için kliniğe başvuranların %75 ila %80 inin kadınlardan oluştuğunu rapor etmişlerdir.

McNeill (1997), 1505 birey üzerindeki araştırmasında TMD işaret ve semptomlarının genellikle sıklık ve şiddetinin hayatın 2. ve 4. on yılları arasında arttığını ve 4:1 oranında kadınlarda daha çok görüldüğünü bildirmiştir. Lobbezoo ve ark (2004), TMD vakalarının en çok erken yetişkin dönemlerinde oluştuğunu ve bayanlarda daha yaygın olarak meydana geldiğini rapor etmişlerdir.

Stohler (1997), TMD'nin çoğunun ergenlik ve orta yaş arası bireylerde sık görüldüğünü, çiğneme kaslarında ağrı şikayetiyle gelen TMD'li bireylerin de şikayetlerinin yaş ile artmadığını ve yüz ağrısının gençlerde, yaşlılardan daha sık görüldüğünü ve bu nedenle yüz ağrısı ile başvuran yaşlı bireylerde TMD dışında altta yatan sebeplerin araştırılması gerektiğini bildirmiştir.

Bu çalışmada da hasta grubunun yaş ortalaması 23.2 olarak hesaplanmış olup, hasta grubunun %82'si bayanlardan oluşmaktaydı. Bu yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı literatürdeki epidemiyolojik çalışmalarla uyum arzetmektedir.

Goldstein ve arkadaşları 1999 yılında yaptıkları bir çalışmada TMD'nin teşhisinde ağız açıklığı, açılış yönü, sentrik ve eksentrik çene hareketleri kadar ayrıntılı ağrı ve çene fonksiyon hikayesinin de ele alınması gerektiğini bildirilmişlerdir. Aynı zamanda özel TMD teşhisinde çene kaslarının, kemik ve kartilaj dokunun disk ve sinoviyum gibi eklemin yumuşak elemanlarının ve çene hareketlerinin yanısıra ağrı bozukluğunun ve özel olarak bireyin davranışlarının değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır. Final teşhisin ise romatoid artrit, artralji, dejeneratif kondil hastalığı, açık kapanış deformitesi gibi, veya davranışsal bozuklukla birlikte kronik ağrı, miyofasiyal ağrı ve redükte olabilen/olamayan eklem içi disk düzensizlikleri olarak değerlendirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir.

John ve ark (2005) ise güncel ve geniş bir kullanım alanına sahip olan iki teşhis sisteminden birinin RDC/TMD diğerinin ise Amerikan Orofasiyal Ağrı Akademisi (AAOP) tarafından Okeson kriterleri olarak da bilinen sistemin olduğunu belirtirken RDC/TMD nin oldukça güvenilir bir teşhis kriteri olduğunu rapor etmişler ve bu kritere göre en sık görülen TMD alt grubunun ağız açıklığında kısıtlılık ile birlikte miyofasiyal ağrı ve eklem içi disk düzensizlikleri olduğunu bildirmişlerdir.

Bu çalışmada da Okeson'un anamnez ve muayene protokolüne göre teşhis konmuştur (Okeson 1996). Araştırma grubunu oluşturan hastalar miyofasiyal ağrı ile birlikte eklem içi disk düzensizliği bulunan veya herhangi bir eklem içi disk düzensizliği olmayıp miyofasiyal ağrılı bireylerden oluşmaktaydı (Tablo 4.2). Ayrıca hasta grubunu oluşturan bireylerin %72 sinde ağız açıklığında kısıtlanma mevcuttu (Grafik 4.1)

Goldstein ve ark'nın (1999) bildirdiğine göre TME sesleri de değerlendirme yapılırken bulgularla ilişkilendirilmesi gerektiği belirtilmiş olup insanların yaklaşık %33 ünde herhangi bir ağrı ve disfonksiyon bulgusu olmadan TME sesi bulunduğu da rapor edilmiştir (Davant ve ark 1993, Katzberg ve ark 1996). Bu çalışmada da hasta grubunu oluşturan bireylerin %74' ünde eklem sesi vardı (Grafik 4.1).

McNeill (1997), TMD'li hastaların değerlendirilirken anamnez sırasında davranışsal ve psikolojik durumun da ele alınması gerektiğini bildirmiş ve hastanın hikayesi alınırken sosyal, çevresel ve psikolojik faktörlerin sorulması gerektiğini vurgulamıştır. Suvinen ve ark (2005), da TMD nin etyolojisinde psikolojik ve psikososyal kavramların da yer aldığını belirtmişlerdir. Ferrando ve ark (2004) ise miyofasiyal ağrılı bireylerin anksiyete ve depresyon seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Bu çalışmada ise hastaların davranışsal ve psikolojik boyutlarının profesyonel olarak ele alınmamasına rağmen hasta grubunu oluşturan bireylerin %74'ünün (Grafik 4.1) anamnezlerinde stresli bir yaşam sürdükleri görülmüştür.

Okeson (1996), parafonksiyonel alışkanlıkların daha çok çene kaslarıyla ilgili bir dizi belirtilerle, daha az da eklem içi disk düzensizlikleriyle klinik olarak ilişkili olduğunu belirtmiştir. Glaros ve ark (1998) da kronik parafonksiyonel alışkanlıkların TMD ile ilişkili olduğunu ve deneysel olarak parafonksiyonun akut TMD'ye neden olduğunu bildirmiştir. Buna karşın Goldstein (1999), parafonksiyonun TMD'nin nedeni olmaktan çok ilerletici bir faktör olduğunu ileri sürmüştür. Camparis ve Siqueira (2006), 100 adet bruksizmi olan birey üzerinde yaptığı araştırmada bu bireylerin %70'inin orofasiyal ağrı şikayetleri olduğunu tespit etmiş ve parafonksiyon ile orofasiyal ağrının ilişkisini vurgulamıştır. Bu çalışmada da hasta grubunun %64'ünde en az bir parafonksiyonel alışkanlık mevcuttu (Grafik 4.1).

Brooks ve arkadaşları 1997 yılında TME'nin görüntülenmesinde klasik panoramik radyografilerin majör kemiksel değişikliklerin değerlendirilmesinde standart görüntüleme tekniği olduğunu ve ileri görüntüleme tekniklerinin de panoramik radyografi temelinde yapılması gerektiğini, Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntülemenin de (MRG) TME'in sert ve yumuşak dokularının görüntülenmesinde güncel ve artık standart haline gelmiş yöntemler olduğunu bildirmişlerdir (Brooks ve ark 1997).

Liedberg ve ark (1996), MRG'nin, TME disk pozisyonunun değerlendirilmesinde uygun bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca Tasaki ve Westesson (1993), 55 kadavra üzerinde yaptıkları çalışmada MRG'nin disk pozisyonun görüntülenmesinde %95, kemiksel değişikliklerin değerlendirilmesinde de %93 oranında bir keskinliğe sahip olduğunu göstermişlerdir.

Diğer taraftan Tallents ve ark (1993) toplumda asemptomatik bireylerde de yüksek oranda TME sesleri bulunduğundan TMD'nin cerrahi olmayan tedavisinde TMD'li bireyin değerlendirilmesi için MRG'nin nadir olarak gerekli olup tedavi seçeneğini çok değiştirmeyeceğini bildirmiştir (McNeill 1997).

Bu çalışmada da TME'deki majör kemiksel unsurlar, klasik panoramik radyografilerle, disk pozisyonu ve eklem içi yumuşak dokular da MRG ile değerlendirilmiştir.

TMD'nin esas belirtilerinden biri olan ve çoğunlukla TMD'li bireyi kliniğe yönlendiren temel neden olan ağrının öznel olarak değerlendirilmesinde çeşitli yöntemler olmakla beraber görsel analog ölçeği (GAÖ) sıkça kullanılmaktadır. Price ve ark (1983) tarafından uzun yıllardır kullanılmakta olan ağrının GAÖ ile değerlendirilmesi, güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmektedir (Goddard ve ark 2004). Bu çalışmada da hastaların öznel ağrı derecelerini GAÖ ile değerlendirilmiştir (Tablo 4.3).

Young ve Miller (1997), klinik pratikte ağrının sayısal olarak ölçülemediğini, ağrı ile ilgili ölçümlerin genellikle öznel verilerin nesnel düşüncelerle değerlendirilmesinin sıkça yapıldığından bahsetmişlerdir. Bununla birlikte ağrının nesnel olarak ölçülmesi amacıyla basınç ağrı eşiği (BAE), basınç ağrı tolerans testi, soğuk ve sıcak testi gibi çeşitli yöntemler de bildirilmiştir. (Korszun ve ark 1998 ve Bragdon ve ark 2002)

Basınç algometreleri, çoğu çalışmada bireyin ağrı eşiğinin objektif olarak ölçülmesinde kullanılmaktadır. Algometreler mekanik olabildiği gibi elektronikleri de mevcuttur. Cihaz türü ve yöntemden bağımsız olarak vücudun değişik bölgelerinde olduğu kadar çenelerde ve ekstremitelerde çokça kullanılmaktadır (Baba ve ark 2001). Young ve Miller (1997), basınç algometrelerinin çabuk ve hastaya en az rahatsızlık vererek ağrıyı ölçen cihazlar olduğunu bildirmişlerdir.

Prud'homme ve Curran (1999), mekanik algometrelerin basit ve kolay uygulanabilir ve klinikte günlük uygulama alanına sahip cihazlar olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte cihazın mekanik olmasından dolayı etkinliğinin zamanla kaybolabileceğini ve uygulanan kuvvetin otomatik olarak ölçülmesinin zorluklarından bahsetmişlerdir.

Baba ve ark (2001) tarafından kas ağrısından yakınan hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük BAE görüldüğü bildirilmiştir (Reid ve ark 1994, Kim ve ark 1995, Jensen ve ark 1998). Bragdon ve ark (2002), TMD'li bireylerle sağlıklı kontrollerin ağrı algısı açısından farklılık gösterdiğini bildirmişlerdir. Ayrıca ağrının düzenlenmesi açısından cinsiyetler arasında olduğu kadar TMD'li bireylerle sağlıklı bireyler arasında da bazı farklılıklar olduğunu doğrulayan deneysel bulguların mevcut olduğunu söyleyen yazarlar, ağrılı TMD'li bireylerin ağrısız sağlıklı bireylerle kıyaslandığında da ağrılı termal uyaranlara karşı yüzde ya da önkolda veya önkol iskemik ağrısı açısından yükselmiş hassasiyete sahip olduklarını bildirmişlerdir.

Ayrıca Maixner ve ark (1998), TMD'li bireylerde kraniyofasiyal alanın dışında fazik ve tonik uyaranlara karşı artmış cevabın olduğuna dair bulgular elde etmişlerdir.

Svensson ve ark da (2001) TMD'li bireylerin hem masseter kaslarında hem de anterior tibial bölgelerinde daha düşük BAE olduğunu, bunun ise TMD'li bireylerde orofasiyal alanda daha belirgin olmakla birlikte uyarana karşı genel bir artmış cevaptan kaynaklandığını belirtmişlerdir.

Sipila ve ark (2005), fasiyal ağrılı bireyler üzerinde yaptıkları araştırmada el bileğinden yaptıkları BAE ölçümlerine dayanarak fasiyal ağrılı bireylerin fasiyal bölge dışında da daha düşük BAE değerlerine sahip olduklarını bildirmişlerdir.

Sherman ve ark (2005), TMD'li bayanlar üzerinde yaptıkları araştırmada TMD'li bayanların yüksek derecede palpasyon ve iskemik ağrı yoğunluğuna ve düşük BAE değerlerine sahip olduklarını bulmuşlardır.

Bu çalışmada da mekanik bir basınç algometresi kullanılarak Komiyama ve De Laat (2005) ın uygulamasına benzer şekilde bireylerin sağ ellerinin hipotenar bölgesine algometre 3 kez uygulanıp bireylerin genel ağrı eşikleri ölçüldü. Bu çalışmanın bulgularına göre de TMD'li bireyler sağlıklı bireylere göre daha düşük BAE değerlerine sahipti.

Bazı araştırmacılardan farklı olarak bireylerin orofasiyal bölgelerinden herhangi bir ölçüm yapılmadı çünkü bizim çalışmamızda araştırma grubunu oluşturan TMD'li bireylerin hepsi temporomandibular bölgede ağrı şikayeti ile geldiklerinden orofasiyal bölgelerinde zaten hassasiyetleri mevcuttu. Biz ise bu çalışmada bireyler arasında genel ağrı algısı açısından farklı olup olmadığının değerlendirilmesini amaçladık.

Jensen ve ark (1992), 740 birey üzerinde yaptıkları çalışmada bayanların erkeklere oranla daha düşük BAE değerlerinde sahip olduklarını bulmuşlardır (Baba ve ark 2001).

Bragdon ve ark'na (2002) göre çoğu araştırmacı da bu bilgiyi destekler nitelikte sonuçlara varmışlardır (Feine ve ark 1991, Meh ve Denislic 1994, Fillingim ve ark 1996). Bununla birlikte Lautenbacher ve Rollman (1993), 20 kadın ve 20 erkek üzerinde yaptıkları çalışmada ekstremitelerde sıcak ağrısı, ılık ve soğuk eşikler açısından fark bulamazken elektriksel uyarana karşı ağrı ve tolerans eşikleri açısından kadınların daha düşük eşiklere sahip olduğunu belirtmişlerdir. Bragdon ve ark (2002) ise 22 erkek ve 20 kadın üzerinde yaptıkları çalışmada ağrılı termal uyaranlara karşı kadınlarda daha düşük eşik ve tolerans olduğunu bulmuşlardır. Ağrı uygulama metotlarındaki farklılık bu sonucu açıklayan nedenlerden biri olabilir.

Bununla birlikte Baba ve ark (2001), BAE ile ilgili yapılan çalışmalarda daha doğru sonuçlar elde etmek için gruplar arasında kadın-erkek sayıları açısından farklılık olmaması gerektiğini vurgulamışlardır. Bu çalışmada da hasta ve kontrol gruplarındaki erkek ve kadın sayıları arasında anlamlı fark olmamakla birlikte erkeklerin BAE değerleri hem gruplar içinde hem de gruplar arasında anlamlı derecede kadınlarınkinden daha yüksek bulunmuştur. Kadınların genel ağrı eşiklerinin erkeklerinkinden daha düşük olması hormonal, fiziksel ve psikolojik boyutların yanısıra TMD'nin kadınlarda daha çok görülmesinin altında yatan nedenlerden biri olarak düşünülebilir.

Bu çalışmadaki diğer bir bulguya göre BAE değerleri 0.0-6.0 kg/cm^2 arası olan hastaların %73.9 unun GAÖ değerlerinin 50 mm'den yüksek olması (Tablo 4.6) bireyin öznel olarak daha şiddetli ağrı hissettiğini bildirmesinin nedeninin, rahatsızlığın şiddetinin yanısıra bireyin düşük genel ağrı eşiğinden kaynaklandığını da akla getirebilir. Ayrıca ağız açıklığında kısıtlılığı olan bireylerin genel ağrı eşiklerinin anlamlı derece düşük olması (Tablo 4.7) da bireylerin düşük ağrı eşiği nedeniyle hareketlerinde daha çok kısıtlanma olabileceğini düşündürebilir.

TPH, serotonin sentezinde hız kısıtlayıcı ilk basamak olan triptofanın 5-hidroksitriptofana (5-HTT) dönüştürülmesini sağlayan enzimdir (Mockus ve Vrana 1998). Arango ve ark (2003), TPH'nin serotoninin miktarını belirleyen serotonin sentezinin kritik bir elemanı olduğunu ve değişken serotonin sentez ve iletiminin çeşitli psikiyatrik, davranışsal ve ağrı ile ilgili bozukluklara yol açmasından dolayı TPH enzimindeki değişikliklerin serotonin seviyesinde önemli değişimlere neden olacağını bildirmişlerdir. Bu nedenle TPH gen polimorfizmi ile çeşitli psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişki araştırılmıştır.

TPH geninin ikiuçlu bozukluk (Bellivier ve ark 1998, Rietschel ve ark 2000, Serretti ve ark 2001a), dürtüsel-öfkeli davranışlar (Staner ve ark 2002), antidepresan tedaviyle aktivite değişikliği (Serretti ve ark 2001b), intihar davranışı (Nielsen ve ark 1997, Zalsman ve ark 2001, Bellivier ve ark 2004), şizofreni (Hong ve ark 2001), nikotin bağımlılığı ve sigara içme davranışı (Lerman ve ark 2001) ve migren (Estevez ve ark 2004, Erdal ve ark 2004) ile ilişkilendirme çalışmaları yapılmıştır.

Ancak TPH geni ile TMD arasındaki muhtemel ilişkiyi saptamaya yönelik herhangi bir çalışma mevcut değildir. Bununla birlikte Herken ve ark (2001), 48 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada Türklerde serotonerjik sistemin önemli elemanlarından serotonin transporter gen polimorfizmi ile TMD arasında bir ilişki bulamamışlar ancak ilgili gende intron 2.10 daki homozigot varlığı olan bireylerin TMD açısından genetik yatkınlığı olabileceğinden bahsetmişlerdir. Mutlu ve ark (2004) ise 5-HT2A reseptör gen polimorfizmini araştırdıkları 63 TMD'li birey üzerindeki çalışmalarında CC genotipinin TMD'li bireylerde daha çok olduğu kanısına varmışlardır. Bununla birlikte Öz (2002), 50 TMD'li birey üzerinde yaptığı çalışmada TMD'nin etyolojisinde psikolojik faktörlerin rolü olduğunu vurgularken serotonin transporter gen polimorfizmi açısından TMD'li bireylerle sağlıklı bireyler arasında anlamlı bir fark bulamamıştır. Biz de serotonerjik sistemin elemanlarını kontrol eden gen polimorfizmleri ile TMD arasında muhtemel bir ilişki olabileceğini düşünmekteyiz. Bu çalışma da TMD ile TPH gen polimorfizmi arasındaki ilişkinin araştırıldığı ilk çalışmadır.

TPH ile çeşitli psikiyatrik bozukluklar arasında yapılan bazı çalışmalarda, Nielsen ve ark (1994), 70 Finli saldırgan alkolik ve 20 sağlıklı kontrol grubu üzerinde TPH gen polimorfizmi açısından yaptıkları çalışmada "C" aleli ile intihara eğilim arasında pozitif bir ilişki bulmuşlardır. Mann ve ark (1997), depresif intihar girişiminde bulunan beyaz ırktan 51 birey üzerinde yaptıkları çalışmada TPH gen polimorfizmi açısından "A" alelinin intihara girişimle ilişkisini bulmuşlardır ancak bu sonucun depresyon ile değil intihara girişimle ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir. Bellivier ve ark (2004), TPH gen polimorfizmi ile intihar girişimi arasındaki ilişkiyi saptamaya yönelik beyaz ırk üzerinde yapılan 9 çalışmanın meta-analizini yaptıkları araştırmada "A" alelinin intihara girişim açısından bir risk olduğunu belirmişlerdir.

You ve ark (2005), Çinli bireylerde TPH gen polimorfizmi ile generalize kaygı bozukluğu arasında bir ilişki bulamamışlardır.

Hong ve ark (2001), Tayvanlı şizofreni hastaları ile sağlıklı bireyleri TPH gen polimorfizmi açısından karşılaştırdıklarında "A" alelinin şizofreni açısından bir risk faktörü olabileceğinden bahsetmişlerdir.

Staner ve ark (2002) ise Fransa ve Almanya'da yaşayan saldırgan kişilikli yatan hastalar ile sağlıklı kontroller üzerinde yaptıkları çalışmada TPH gen polimorfizmi açısından bir fark bulamamalarına rağmen "C" alelinin bu kişilik bozukluğu ile ilişkisi olduğunu bulmuşlardır.

Serretti ve ark (2001), majör psikotik bozukluk nedeniyle hastanede yatan 1424 İtalyan hasta üzerinde yaptıkları araştırmada TPH gen polimorfizmi açısından iki uçlu bozuklukla "A" alelinin bir ilişkisi olabileceğini gösterirken "A" aleli içeren genotipe sahip bireylerin "C" aleli içeren genotipe sahip bireylere göre daha az depresif belirtiler gösterdikleri bildirilmiştir. Yazarlar, "A" alelinin depresif belirtiler açısından koruyucu bir faktör olabileceğinden söz etmişlerdir.

Souery ve ark. (2001), 9 farklı etnik kökenden tekuçlu ve ikiuçlu duygudurum bozukluğu olan hastalarda TPH A218C polimorfizminin farklı olmadığını, ancak intihar girişimi hikayesi olan tekuçlu duygudurum bozukluğu hastalarında kontrol grubuna oranla CC genotipinin daha fazla tespit edildiğini bildirmiştir.

Bu çalışmada da hasta grubunu oluşturan bireylerde CC genotipi anlamlı derecede çoğunlukta idi (Tablo 4.4). Ayrıca hasta grubunu oluşturan bireylerde "C" aleli daha fazla görüldü (Grafik 4.2). Bununla birlikte çalışmamızda belirgin bir eklem içi disk düzensizliği olmaksızın miyofasiyal ağrılı olan bireylerin hepsinde "C" aleli bulunmaktaydı (Grafik 4.3). Bu bulgular, literatürde beyaz ırk üzerinde yapılan çeşitli pskiyatrik bozukluklarla TPH arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarla genel bir uyum arzetmektedir.

Bizim düşüncemize göre, disk patolojisi gibi nesnel bir durumdan, bir başka deyişle mekanik bir etkenden bağımsız miyofasiyal ağrının etyolojisinde "C" alelinin muhtemel etkisi

akla gelebileceği gibi, CC genotipi ve "C" aleli de TMD'nin oluşması açısından bir risk faktörü olarak düşünülebilir. Literatürdeki çelişkili sonuçlar çalışmaların farklı etnik gruplar üzerinde yapılmış olması ve denek sayıları ile ilişkili olabilir.

Bizim çalışmamızda sonuç olarak:

- Ağrı ile gelen TMD'li bireylerde genel ağrı algısı açısından sağlıklı bireylere göre daha düşük ağrı eşik değerleri saptanmıştır.
- Hem TMD'li hem de sağlıklı bireylerde kadınların ağrı eşikleri erkeklerden daha düşük bulunmuştur.
- Kadınların daha düşük ağrı eşiğine sahip olmaları TMD'nin kadınlar arasında daha yaygın olmasının nedenlerinden biri olarak gösterilebilir.
- Düşük ağrı eşiği, bireyin daha şiddetli ağrı tariflemesinin nedenlerinden biri olabilir.
- TMD'li bireyler ile sağlıklı bireyler arasında TPH gen polimorfizmi açısından farklılık bulunmuştur.
- TPH gen polimorfizminde "C" aleli TMD açısından bir risk faktörü olarak düşünülebilir.
- Bireylerin ağrı eşikleri ile genotipleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.
- Serotonerjik sistemdeki farklılıklar, TMD'nin etyolojisinde önemli role sahip olabilirler.

Bütün bu sonuçlardan yola çıkarak bu çalışmanın; gelecekte yapılması gereken birey sayısının artırılıp hastaların psikolojik özelliklerinin de değerlendirildiği serotonerjik sistem ve temporomandibular düzensizlik arasındaki ilişkinin araştırılacağı genetik çalışmalara ışık tutacağına inanıyoruz.

6. ÖZET

S. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ/KONYA 2006

Osman A. ETÖZ

Temporomandibular Düzensizliği Olan Bireylerin Triptofan Hidroksilaz Gen Polimorfizmi ve Ağrı Algısı Açısından Değerlendirilmesi

Temporomandibular düzensizlikler (TMD), çene eklemi ve/veya çiğneme kaslarında ağrı ve/veya fonksiyon bozukluğu ile karakterize geniş bir yelpazede ele alınan, toplumda yaygın olarak görülen bir rahatsızlıktır. Ne var ki, TMD'nin nedenleri halen netlik kazanmadığı gibi kesinleşmiş bir tedavi yöntemi de söz konusu değildir. Ağrı, TMD'li bireyin esas bulgularından bir tanesidir. Ancak ağrı, öznel bir bulgu olup nesnel olarak değerlendirilmeye ihtiyacı vardır.

5 Hidroksitriptamin (5-HT) olarak da bilinen serotonin bir ağrı inhibitörü olarak görev aldığı gibi ağrının yanısıra iştah, uyku, cinsel fonksiyon gibi bir çok hayati aktivitenin düzenlenmesinde de önemli rol oynar. TMD'de de önemli rolü olduğu bildirilen serotonin, triptofandan, triptofan hidroksilaz (TPH) enzimi ile sentezlenir. Bu basamak serotonin sentezinin hız kısıtlayıcı basamağı olup TPH enzimini kontrol eden genin polimorfizminin serotonin sentezini etkilediği kanıtlanmıştır. TPH geni 11. kromozomda yer almakta olup bu gen ile ilgili birçok polimorfizm tanımlanmıştır. Ancak, intron 7'deki A218C polimorfizminin pekçok psikiyatrik ve davranışsal rahatsızlıklarla ilişkili olduğu saptanmış olup gen ifadesinde önemli rol, olduğu bildirilmiştir.

Bu çalışmanın amacı, TMD'li bireylerin TPH gen polimorfizmi açısından değerlendirilmesinin yanısıra TMD'li bireylerle sağlıklı bireyler arasında genel ağrı algısı açısından farklılık olup olmadığının araştırılmasıdır.

Araştırma grubunu oluşturacak temporomandibular bölgede ağrı şikayeti dışında herhangi bir sistemik rahatsızlığı olmayan 50 birey (9 erkek, 41 kadın) ile kontrol grubunu oluşturacak 45 sağlıklık birey (8 erkek, 37 kadın) çalışmaya dahil edildi. Klinik ve radyografik değerlendirmeler sonucunda bireylere TMD teşhisi kondu. Bireylerin öznel ağrıları 0-100 mm'lik görsel analog ölçülü (GAÖ) ile değerlendirildi. Yazılı ve sözlü onayları alındıktan sonra bireylerden 7 ml kan örneği alınıp PCR yöntemi ile TPH genotipleri belirlendi. Ayrıca bireylerin sol ellerinin hipotenar bölgesinden mekanik bir algometre ile üç kez basınç ağrı eşikleri (BAE) ölçüldü ve kg/cm^2 olarak hesaplanan ortalama değer bireyin genel ağrı eşiği olarak kabul edildi.

Araştırma grubundaki bireylerin 11 tanesinde myofasiyal ağrı, 17 tanesinde ağrı ile birlilkte redükte olabilen disk yer değiştirmesi (RDYD), 22 tanesinde ise redükte olamayan disk yer değiştirmesi (RODYD) mevcuttu. Ayrıca hasta bireyler TPH gen polimorfizmi açısından değerlendirildiğinde 11 tanesinin "AA", 19 tanesinin "AC" ve 20 tanesinin de "CC" genotipinde oldukları görüldü. Kontrol grubunda ise 13 tane "AA", 25 tane "AC" ve 7 tane "CC" genotipinde birey bulunmaktaydı. "CC" genotipi ve "C" aleli hasta grubundaki bireylerde anlamlı derecede fazla görüldü ($p<0.05$). Bireyler ağrı algısı açısından değerlendirildiğinde TMD'li bireylerin genel ağrı eşiklerinin sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur ($p<0.01$). Ayrıca kadınların ağrı eşiklerinin de erkeklerden daha düşük olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Bunun yanısıra, araştırma grubundaki bireylerden ağız açıklığında kısıtlanma olanların ağrı eşiklerinin kısıtlanma olmayanlardan düşük olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Bireylerin genotipleri ve ağrı eşikleri arasında bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$). Araştırma grubundaki bireylerin GAÖ değerleri ile BAE

değerleri arasında bir ilişki bulunmamasına rağmen GAÖ değerleri 50 mm'den büyük olanların çoğunluğun (%73.9) BAE değerlerinin 6.0 kg/cm^2'den düşük olduğu tespit edilmiştir.

Yukarıdaki sonuçlara göre serotonerjik sistemin önemli bir elemanı olan TPH gen polimorfizminin TMD'nin etyolojisinde önemli bir etken olabileceği düşünülmektedir. "CC" genotipi ve "C" aleli, TMD açısından bir risk faktörü olarak değerlendirilebilir. TMD'li bireyin kliniğe başvurmasının sebebi olan ağrı ve/veya fonksiyon bozukluğu gibi bulguların altında yatan neden, fiziksel unsurların yanısıra bireyin düşük ağrı eşiği de olabilir. Bir başka deyişle bireyin şiddetli ağrı tariflemesinin nedenlerinden biri düşük ağrı eşiğine sahip olması olabilir. Bireyin ağrı algısı ve genetik özellikleri, bireyin TMD açısından değerlendirilmesinde göz önünde bulundurulmalıdır.

7. SUMMARY

Evaluation of Patients with Temporomandibular Disorders in Terms of Tryptophan Hydroxylase Gene Polymorphism and Pain Perception

Temporomandibular disorders (TMD) are wide-spread among population and characterized with pain and/or dysfunction within temporomandibular joints and/or masticator muscles. However, underlying mechanisms of TMD are still unclear as well as no definitive cure is suggested. Pain is one of the major symptoms of patient with TMD. However pain is a subjective finding which is needed to be quantified objectively.

Serotonin, which has been defined as 5 Hydroxytryptamine (5-HT) is known as a pain inhibitor and plays role on regulation of many vital activities such sleep, appetite and sexual behavior. Serotonin which has been reported to have a role on TMD is synthesized from tryptophan by the enzyme tryptophan hydroxylase (TPH). This is the rate-limiting step of serotonin synthesis and the effect of TPH gene polymorphisms on serotonin synthesis has been shown. TPH gene is located on 11. chromosome and several polymorphisms of this gene have been identified. However, A218C polymorphism in intron 7 has been related with many psychiatric and behavioral disorders and reported to play critical role on gene expression

The aim of this study is to evaluate patients with TMD in terms of TPH gene polymorphism and investigate whether patients with TMD are different in point of pain perception.

50 individuals (9 men, 41 women) with no systemic disease except pain complaint within temporomandibular region and 45 healthy volunteers (8 men, 37 women) were conducted for this study. Subsequent clinical and radiographic examinations TMD diagnosis was achieved. Individuals were given a visual analogue scale (VAS) of 100 mm to assess subjective pain. After verbal and written approvals were obtained from subjects, 7 cc venous blood was drawn from each subject and samples were analyzed via PCR technique in order to

determine TPH gene polymorphisms. Additionally, pressure pain thresholds (PPT) of individuals were measured with a mechanical algometer. The device was applied onto hypothenar region of left hand three times and mean value in kg/cm^2 was considered as general pain threshold of individual.

Eleven subjects in experimental group had myofacial pain while 17 had pain with disc displacement with reduction and 22 had pain with disc displacement without reduction respectively. Genetic evaluation of patients revealed that 11 patients had "AA" genotype, 19 had "AC" genotype and 20 had "CC" genotype. On the other hand genotype of 13 subjects was determined as "AA", 25 was "AC" and 7 was "CC" in control group. "CC" genotype and "C" allele were significantly prevalent among patients ($p<0.05$). Comparison of pain perceptions of subjects showed that, patients with TMD had significantly lower PPT values than controls ($p<0.05$). In addition, men had higher PPT values than women ($p<0.05$). In patient group, subjects with limited mouth opening had significantly lower PPT values than subjects without limited mouth opening ($p<0.05$). No association was found between pain perception and genotype ($p>0.05$). Although no relationship exists between VAS scores and PPT values of patients, in experimental group, most of the subjects (73.9%) with a VAS score of higher than 50 mm had PPT scores lower than 6.0 kg/cm^2.

According to the results of this study, gene polymorphism of TPH enzyme which is considered as a crucial component in serotonin synthesis might have an effect on TMD etiology. "CC" genotype and "C" allele might be considered as a risk factor in TMD. Besides severity of physical conditions lower pain threshold of individual might be an underlying reason of symptoms such as pain and dysfunction which make patient request treatment. In other words severe pain expression might be related with individual pain threshold. Genetic basis and pain perception should be considered in assessment of TMD.

8. KAYNAKLAR

Akın H (2003) *Tıbbi Genetik Terimleri Sözlüğü. "Tıp Terimleri Sözlüğü", Sendrom III,* Logos Tıp Yayınları, 1, 1-24.

Albright JA, Brand RA (1987) *The scientific basis of osthopedics 2nd Edition, 373-386,* Appleton and Lange Norwalk (CT). Alınmıştır, Fletcher MC, Piecuch JF, Lieblich SE (2004) *Anatomy and Pathophysiology of the temporomandibular joint In "Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery 2nd Edition" Ed. By Michael Miloro,* 933-947, BC Decker Inc Hamilton London

Arango V, Huang Y, Underwood MD, Mann JJ (2003) *Genetics of serotonergic system in suicidal behavior,* J Psychiatric Research, 37, 375-386.

Ash MM (2001) *Paradigmatic shifts in occlusion and temporomandibulat disorders,* J Oral Rehabil, 28, 1-13.

Baba K, Tsukiyama Y, Yamazaki M, Clark GT (2001) *A review of temporomandibular disorder diagnostic techniques,* J Prosthet Dent, 86, 184-194.

Bellivier F, Chaste P, Malafosse A (2004) *Association between the TPH gene A218C polymorphism and suicidal behavior: A meta-analysis,* Am J Med Gen Part B (Neuropsych Gen), 124B, 87-91.

Bellivier F, Leboyer M, Courtet P, Buresi C, Beaufils B, Samolyk D et al (1998) *Association between the tryptophan hydroxylase gene and manic-depressive illness,* Arch Gen Psychiatry, 55, 1-5.

Birdsall TC (1998) *5-Hydroxytryptophan: A clinically effective serotonin precursor,* Altern Med Rev, 3, 271-280.

Bonjardim LR, Gaviao MBD, Pereira LJ, Castelo PM, Garcia RCMR (2005) *Signs and symptoms of temporomandibular disorders in adoloscents,* Pesqui Odontol Bras, 19, 93-98.

Bragdon EE, Light KC, Costello NL, Sigurdsson A, Bunting S, Bhalang K, Maixner W (2002) *Group differences in pain modulation: pain-free women compared to pain-free men and to women with TMD,* Pain, 96, 227-237.

Brooks SL, Brand JW, Gibbs SJ, Hollender L, Lurie AG, Omnell KA et al (1997) *Imaging of the temporomandibular joint : A position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Radiology,* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Oral Endod, 83, 609-618.

Browne PA, Clark GT, Kuboki T, Adachi NY (1998) *Concurrent cervical and craniofacial pain : A review of empiric and basic science evidence,* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Oral Endod, 86, 633-640.

Camparis CM, Siqueira JTT (2006) *Sleep bruxism: Clinical aspects and characteristics in patients with and without chronic orofacial pain,* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Oral Endod, 101, 188-193.

Chen YJ, Gallo LM, Meier F, Palla S (2000) *Dynamic magnetic resonance imaging technique for the study of the temporomandibular joint,* J Orofacial Pain, 14, 65-73.

Chu SA, Suvinen TI, Clement JG, Reade PC (2001) The effect of interocclusal appliances on temporomandibular joints as assessed by 3D reconstruction of MRI scans, Aust Dent J, 46, 18-23

Collins JV 1993, Principles of Anesthesiology. Third Edition, Lea & Febiger. Malvern, Pennsylvania

Costen JB (1934) *A syndrome of ear and sinus symptoms dependent upon disturbed function of the temporomandibular joint,* Ann Odontol, 43, 1-15. Alınmıştır, Suvinen TI, Reade PC, Kemppainen P, Könönen M, Dworkin SF (2005), *Review of aetiological concepts of temporomandibular pain disorders: towards a biopsychosocial model for integration of physical disorder factors with psychological and psychosocial illness impact factors,* European Journal of Pain 9, 613-633

Crook J, Rideout E, Browne G (1984) *The prevalance of pain complaints in the general population,* Pain, 18, 299-314. Alınmıştır, McNeill C (1997) *Management of Temporomandibular disorders: concepts and controversies,* J Prosthet Dent, 77, 510-522.

Dao TT, Lavigne GJ (1998) *Oral splints: the crutches for temporomandibular disorders and bruxism ?,* Crit Rev Oral Biol Med, 9, 345-361.

Davant TS, Greene CS, Perry HT, Lautenschlager EP (1993) *A quantitative computer-assissted analysis of fisc displacement in patients with internal derangement using sagittal view magnetic resonance imaging,* J Oral Maxillofac Surg, 51, 974-979.

De Boever JA, Adrianes PA (1983) *Occlusal relationship in patients with pain-dysfunction symptoms in temporomandibular joints,* J Oral Rehab, 10, 1-7. Alınmıştır, Suvinen TI, Reade PC, Kemppainen P, Könönen M, Dworkin SF (2005), *Review of aetiological concepts of temporomandibular pain disorders: towards a biopsychosocial model for integration of physical disorder factors with psychological and psychosocial illness impact factors,* European Journal of Pain 9, 613-633.

De Kanter RJ, Truin GJ, Burgersdijk RC, Van't Hof MA, Battistuzzi PG, Kalsbeek H et al (1993) *Prevalence in the Dutch adult population and a meta-analysis of signs and symptoms of temporomandibular disorders,* J Dent Res 72, 1509-1518. Alınmıştır, Suvinen TI, Reade PC, Kemppainen P, Könönen M, Dworkin SF (2005), *Review of aetiological concepts of temporomandibular pain disorders: towards a biopsychosocial model for integration of physical disorder factors with psychological and psychosocial illness impact factors,* European Journal of Pain 9, 613-633.

De Leeuw R, Boering G, Stegenga B, De Bont LG (1994), *Clinical signs of TMJ osteoarthrosis and internal derangement 30 years after nonsurgical treatment,* J Orofacial Pain 8, 18-24. Alınmıştır, McNeill C (1997) *Management of Temporomandibular disorders: concepts and controversies,* J Prosthet Dent, 77, 510-522.

Dworkin SF (1995) *Behavioral characteristics of chronic temporomandibular disorders: diagnosis and assessment. In Sessle BJ, Bryant PS, Dionne RA Temporomandibular disorders and related pain conditions progress in pain research and management vol 4 IASP press 175-192* Seattle. Alınmıştır, Goldstein BH (1999) *Temporomandibular disorders a review of current understanding,* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 88, 379-385.

Dworkin SF, Huggins KH, LeResche L, VonKorff M, Howard J, Truelove E et al (1990) *Epidemiology of signs and symptoms in temporomandibular disorders: clinical signs in cases and controls,* JADA, 120, 273-281. Alınmıştır, Suvinen TI, Reade PC, Kemppainen P, Könönen M, Dworkin SF (2005), *Review of aetiological concepts of temporomandibular pain disorders: towards a biopsychosocial model for integration of physical disorder factors with psychological and psychosocial illness impact factors,* European Journal of Pain 9, 613-633.

Dworkin SF, LeResche L (1992) *Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders. Review, criteria examinations and specifications, critique, J Craniomandib Disord,* 6, 301-355. Alınmıştır, McNeill C (1997) *Management of Temporomandibular disorders: concepts and controversies,* J Prosthet Dent, 77, 510-522.

Erdal N, Erdal ME, Çamdeviren H, Gökdoğan T, Herken H (2004) *Bir grup sağlıklı gönüllüde katekol-O-metiltransferaz (COMT) gen polimorfizmi,* Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 2, 20-23.

Ernberg M, Hedenberg-Magnusson B, Alstergren P, Kopp S (1999) *The level of serotonin in the superficial masseter muscle in relation to local pain and allodynia,* Life Sciences 65, 313-325.

Estevez M, Estevez AO, Cowie RH, Gardner KL (2004) *The voltage-gated calcium channel UNC-2 is involved in stress-mediated regulation of tryptophan hydroxylase,* J Neurochem, 88, 102-113.

Farrar WB (1978) *Characteristics of the condylar path in internal derangements of the TMJ,* J Prosthet Dent, 39, 319-323. Alınmıştır, Suvinen TI, Reade PC, Kemppainen P, Könönen M, Dworkin SF (2005), *Review of aetiological concepts of temporomandibular pain disorders: towards a biopsychosocial model for integration of physical disorder factors with psychological and psychosocial illness impact factors,* European Journal of Pain 9, 613-633.

Feine JS, Bushnell MC, Miron D, Duncan GH (1991) *Sex differences in the perception of noxius heat stimuli,* Pain, 44, 255-262. Alınmıştır, Bragdon EE, Light KC, Costello NL, Sigurdsson A, Bunting S, Bhalang K, Maixner W (2002) *Group differences in pain modulation: pain-free women compared to pain-free men and to women with TMD,* Pain, 96, 227-237.

Feine JS, Lund JP (1997) *An assessment of the efficacy of physical therapy and physical modelities for the control of chronic musculoskeletal pain,* Pain, 71, 5-23.

Feine JS, Widmer CG, Lund PL (1997) *Physical therapy: a critique,* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Oral Endod, 83, 123-127.

Ferrando M, Andreu Y, Galdon MJ, Dura E, Poveda R, Bagan JV (2004) *Psychological variables and temporomandibular disorders: distress, coping, and personality,* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Oral Endod, 98, 153-160.

Fletcher MC, Piecuch JF, Lieblich SE (2004) *Anatomy and Pathophysiology of the temporomandibular joint* In "Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery 2nd Edition" Ed. By Michael Miloro, 933-947, BC Decker Inc Hamilton London.

Fillingim RB, Keefe FJ, Light KC, Booker DK, Maixner W (1996) *The influence of gender and psychological factors on pain perception,* J Gender Culture Health, 1, 21-36. Alınmıştır, Bragdon EE, Light KC, Costello NL, Sigurdsson A, Bunting S, Bhalang K, Maixner W (2002) *Group differences in pain modulation: pain-free women compared to pain-free men and to women with TMD,* Pain, 96, 227-237.

Friction JR, Olsen T (1996) *Predictors of outcome for treatment of temporomandibular disorders,* J Orofacial Pain, 10, 54-65.

George ML (2006) *The association between orthodontic treatment and temporomandibular diorders in adolescents,* Am J Orhod Dentofacial Orhop, 129, 121.

Glaros AG, Tabacchi KN, Glass EG (1998) *Effect of parafunctional clenching on TMD pain,* J Orofacial Pain, 12, 145-152.

Goddard G, Karibe H, McNeill C (2004) *Reproducibility of Visual Analog Scale (VAS) Pain Scores to Algometer Pressure,* Cranio, 22, 250-256.

Goldstein BH (1999) *Temporomandibular disorders a review of current understanding,* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 88, 379-385.

Goodfriend DJ (1933) *Symptomatology and treatment of abnormalities of the mandibular articulation,* Dent Cosmos, 75, 844-852. Alınmıştır, Suvinen TI, Reade PC, Kemppainen P, Könönen M, Dworkin SF (2005), *Review of aetiological concepts of temporomandibular pain disorders: towards a biopsychosocial model for integration of physical disorder factors with psychological and psychosocial illness impact factors,* European Journal of Pain 9, 613-633.

Herken H, Erdal E, Mutlu N, Barlas Ö, Cataloluk O, Oz F et al (2001) *Possible association of temporomandibular joint pain and dysfunction with a polymorphism in the serotonin transporter gene,* Am J Orhod Dentofacial Orhop, 120, 308-313.

Hong CS, Tsai SJ, Wang YC (2001) *Association between tryptophan hydroxylase gene polymorphism (A218C) and schizoprenic disorders,* Schizophr Res, 49, 59-63.

Israel HA, Diamond B, Saed-Nejad F, Ratcliffe A (1999) *The relationship between parafunctional masticatory activity and arthroscopically diagnosed temporomandibular joint pathology,* J Oral Maxillofac Surg, 57, 1034-1039.

Jensen R, Bendtsen L, Olesen J (1998) *Muscular factors are of importance in tension-type headache,* Headache 38, 10-17.

John MT, Dworkin SF, Mancl LA (2005) *Reliability of clinical temporomandibular disorder diagnoses,* Pain, 118, 61-69.

Juhl JH (1998) *Fibromyalgia and the serotonin pathway,* Altern Med Rev, 3, 367-373.

Kang H, Bao G.-j, Qi S.-n (2006) *Biomechanical responses of human temporomandibular joint disc under tension and compression,* Int. J. Oral Maxillofac. Surg, 35, 817-821.

Katzberg RW, Westesson P-L, Tallents RH, Drake CM (1996) *Anatomic disorders of the temporomandibular joint disc in asymptomatic subjects,* J Oral Maxillofac Surg, 34, 147-153.

Kim HS, Chung SC, Kim YK, Lee SW (1995) Pain-pressure thresholds in the head and neck region of episodic tension-type headache patients, J Orofacial Pain, 9, 357-364.

Komiyama O, De Laat A (2005) *Tactile and pain thresholds in the intra- and extra-oral regions of symptom-free subjects,* Pain, 115, 308-315.

Kopp S (1998) *The influence of neuropeptides, serotonin, and interleukin 10 on temporomandibular joint pain and inflammation,* J Oral Maxillofac Surg, 56, 189-191.

Korszun A, Papadopoulos E, Demitrack M, Engleberg C, Crofford L (1998) *The relationship between temporomandibular disorders and stress-assocaited syndromes,* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Oral Endod, 86, 416-420.

Kruglyak L (1997) *The use of a genetic map of biallelic markers in linkage studies.* Nat Genet 1997; 17: 21-24.

Laskin DM (1969) *Etiology of the pain-dysfunction syndrome,* JADA, 79, 147-153. Alınmıştır, Suvinen TI, Reade PC, Kemppainen P, Könönen M, Dworkin SF (2005), *Review of aetiological concepts of temporomandibular pain disorders: towards a biopsychosocial model for integration of physical disorder factors with psychological and psychosocial illness impact factors,* European Journal of Pain 9, 613-633.

Lautenbacher S, Rollman GB (1993) *Sex differences in responsiveness to painful and nonpainful stimuli are dependent upon stimulation method,* Pain, 53, 25-64. Alınmıştır, Bragdon EE, Light KC, Costello NL, Sigurdsson A, Bunting S, Bhalang K, Maixner W (2002) *Group differences in pain modulation: pain-free women compared to pain-free men and to women with TMD,* Pain, 96, 227-237.

Lavigne JA, Helzlsouer KJ, Huang HY, Strickland PT, Bell DA, Selmin O et al (1997) *An association between the allele coding for a low activity variant of catechol-O-methyltransferase and the risk for breast cancer,* Cancer Res, 57, 5493-5497.

Ledley FD, Grenett HE, Bartos DP, van Tuinen P, Ledbetter DH, Woo SL (1987) *Assignment of human tryptophan hydroxylase locus to chromosome 11: gene duplication and translocation in evolution of aromatic amino acid hydroxylases,* Somat Cell Mol Genet 13,575-80.

LeResche L (1997) *Epidemiology of temporomandibular disorders: implications for the investigation of etiologic factors,* Crit Rev Oral Biol Med, 8, 291-305. Alınmıştır, John MT, Dworkin SF, Mancl LA (2005) *Reliability of clinical temporomandibular disorder diagnoses,* Pain, 118, 61-69.

LeResche L, Truelove EL, Dworkin SF (1993) *Temporomandibular disorders: a survey of dentists' knowledge and beliefs,* J Am Dent Assoc, 124, 90-106

Lerman C, Caporaso NE, Bush A, Zheng YL, Audrain J, Main D, et al (2001) *Tryptophan hydroxylase gene variant and smoking behavior,* Am J Med Gen (Neuropsych Gen), 105, 518-520.

Levitt SR, McKinney MW (1994) *Validating the TMJ scale in a national sample of 10000 patietns: demographic and epidemiological characteristics,* J Orofacial Pain 8, 25-35. Alınmıştır, Goldstein BH (1999) *Temporomandibular disorders a review of current understanding,* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 88, 379-385.

Libman E (1934) *Observations on individual sensitiveness to pain; wirh special reference to abdominal disorders,* J Am Med Assoc, 102, 335-341. Alınmıştır, Young AJ, Miller RA (1997) *The preoperative evaluation of pain management – a new approach!,* Ambulatory Surgery, 5, 179-181.

Liedberg J, Panmekiate A, Petersson A, Rohlin M (1996) *Evidence-based evaluation of three imaging methods for the temporomandibular disc,* Dentomaxillofac Radiol, 25, 234-241.

Lipton JA, Ship JA, Larach-Robinson D (1993) *Estimated prevalence and distribution of reported orofacial pain in the United States,* J Am Dent Assoc 124, 115-121. Alınmıştır, McNeill C (1997) *Management of Temporomandibular disorders: concepts and controversies,* J Prosthet Dent, 77, 510-522.

Lobbezoo F, Drangsholt M, Peck C, Sato H, Kopp S, Svensson P (2004) *Topical review: new insights into the pathology and diagnosis of disorders of the temporomandibular joint,* J Orofacial Pain, 18, 181-191.

Lobbezoo F, Trulsson M, Jacobs R, Svensson P, Cadden SW, van Steenberghe D (2002) *Topical review: modulation of trigeminal sensory input in humans: mechanisms and clinical implications,* J Orofacial Pain, 16, 9-21.

Macfarlane TV, Blinkhorn AS, Davies RM, Kincey J, Worthington HV (2002) *Oro-facial pain in community: prevalence and associated impact,* Comm Dent Oral Epidem, 30, 52-60.

Maixner W, Fillingim R, Kincaid S, Sigurdsson A, Harris MB (1997) *Relationship between pain sensitivity and resting arterial blood pressure in patients with painful temporomandibular disorders,* Psychosom Med, 59, 503-511.

Maixner W, Fillingim R, Sigurdsson A, Kincaid S, Silva S (1998) *Sensitivity of patients with painful temporomandibular disorders to experimentally evoked pain: evidence for altered temporal summation of pain,* Pain 76, 71-81.

Mann JJ, Malone KM, Nielsen DA, Goldman D, Erdos J, Gelernter J (1997) *Possible association of a polymorphism of the tryptophan hyroxylase gene with suicidal behavior in depressed patients,* Am J Psychiatry, 154, 1451-1453.

McKinney J, Knappskog PM, Pereira J, Ekern T, Toska K, Kuitert BB et al (2004) *Expression and purification of human tryptophan hydroxylase from Escherichia coli and Pichiapastoris,* Protein Expr Purif, 33, 185-94.

McNamara JA Jr, Seligman DA, Okeson JP (1995) *Occlusion, orhodontic treatment, and temporomandibular disorders: a review,* J Orofacial Pain, 9, 73-90

McNeill C (1997) *Management of Temporomandibular disorders: concepts and controversies,* J Prosthet Dent, 77, 510-522.

Meh D, Denislic M (1994) *Quantitative assessment of thermal and pain sensitivity,* J Neurol Sci, 20, 164-169. Alınmıştır, Bragdon EE, Light KC, Costello NL, Sigurdsson A, Bunting S, Bhalang K, Maixner W (2002) *Group differences in pain modulation: pain-free women compared to pain-free men and to women with TMD,* Pain, 96, 227-237.

Melzack R (1999) *From the gate to the neuromatrix,* Pain, 6, S121-126.

Meisler JG (1999) *Chronic pain conditions in women,* J Womens Health, 8, 313-320. Alınmıştır, Bonjardim LR, Gaviao MBD, Pereira LJ, Castelo PM, Garcia RCMR (2005) *Signs and symptoms of temporomandibular disorders in adoloscents,* Pesqui Odontol Bras, 19, 93-98.

Mense S (1993) *Nociception from skeletal muscle in relation to clinical muscle pain,* Pain 54, 241-289. Alınmıştır, McNeill C (1997) *Management of Temporomandibular disorders: concepts and controversies,* J Prosthet Dent, 77, 510-522.

Milam SB, Schmitz JP (1995) *Molecular biology of the temporomandibular joint disorders: proposed mechanisms of disease,* J Oral Maxillofac Surg, 1448-1454.

Miller SA, Dykes, DD, and Polesky HF (1988) *A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells,* Nucleic Acids Research, 16, 1215-1217.

Mockus SM, Vrana KE (1998) *Advances in the molecular characterization of tryptophan hydroxylase,* J Mol Neurosci, 10, 163-179.

Monson (1921) *Impaired function as a result of closed bite,* J Nat Dent Assoc, 8, 833-839. Alınmıştır, Suvinen TI, Reade PC, Kemppainen P, Könönen M, Dworkin SF (2005), *Review of aetiological concepts of temporomandibular pain disorders: towards a biopsychosocial model for integration of physical disorder factors with psychological and psychosocial illness impact factors,* European Journal of Pain 9, 613-633.

Mutlu N, Erdal ME, Herken H, Oz G, Bayazıt YA (2004) *T102C polymorphism of the 5-HT2A receptor gene may be associated with temporomandibular dysfunction,* Oral Diseases, 10, 1-4.

National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement (1996) *Management of temporomandibular disorders, April 29-May 1,* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 83, 177-183.

Nekora-Azak A (2004) *Temporomandibular disorders in relation to female reproductive hormones: A literature review,* J Prosthet Dent, 91, 491-493.

Nielsen DA, Goldman O, Virkkunen M, Tokola A, Rawlings A, Linnoila M (1994) *Suicidality and 5-hydroxyindoleacetic acid concentration associated with a tryptophan hydroxylase polumorphism,* Archives of General Psychiatry, 51, 34-38. Alınmıştır, Arango V, Huang Y, Underwood MD, Mann JJ (2003) *Genetics of serotonergic system in suicidal behavior,* J Psychiatric Research, 37, 375-386.

Nielsen DA, Jenkins GL, Stefanisko KM, Jefferson KK, Goldman D (1997) *Sequence, splice site and population frequency distribution analyses of the polymorphic human tryptophan hydroxylase intron 7,* Mol Brain Res, 45, 145-148.

Ohrbach R, Dworkin SF (1998) *Five-year outcomes in TMD: relationship of changes in pain to changes in physical and psychological variables,* Pain, 74, 315-326.

Okeson JP (1989) *Management of temporomandibular disorders and occlusions* 2nd Edition, 3-26 C.V. Mosby Louis (MO) petersondan

Okeson JP (1996) *Editor Orofacial Pain, Guidelines for assessment, diagnosis, and management,* Carol Stream, Illınois, Quintessence Publishing

Okeson JP (1997) *Current terminology and diagnostic classification schemes,* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 83, 61-64.

Öz G (2002) *Temporomandibular disfonksiyonlu hastaların genetik ve psikometrik açıdan değerlendirilmesi,* Doktora Tezi, Selcuk Üni Sağlık Bil Ens.

Parker G, Parker K (2003) *Which antidepressants flick the switch?* Aust N Z J Psychiatry, 37, 464-468.

Prentiss HJ (1918) *Preliminary report upon the temporomandibular articulation in the human,* Dent Cosmos 60, 505-512. Alınmıştır, Suvinen TI, Reade PC, Kemppainen P, Könönen M, Dworkin SF (2005), *Review of aetiological concepts of temporomandibular pain disorders: towards a biopsychosocial model for integration of physical disorder factors with psychological and psychosocial illness impact factors,* European Journal of Pain 9, 613-633.

Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B (1983) *The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain.* Pain 1983; 17: 45-56.

Prud'homme PJ, Curran MJ (1999) *A preliminary study of the use of an algometer to investigate whether or not patients benefit when podiatrists enucleate corns,* The Foot, 9, 65-67.

Putz R, Pabst R (1994) *Sobotta İnsan Anatomisi Atlası Cilt 1 Baş, Boyun ve Üst Ekstremiteler, Çev: Arıncı K,* Beta Basım Yayın A.Ş. İstanbul

Racich MJ (2005) Orofacial pain and occlusion: Is there a link? An overview of current concepts and the clinical implications, J Proshtet Dent, 93, 189-96.

Raj PP 1992, Practical Management of Pain. Second Edition, Mosby Year Book. St. Louis

Reade PC (1984) *An approach to the treatment of temporomandibular joint pain-dysfunction syndrome,* J Prosthet Dent, 51, 91-96. Alınmıştır, Suvinen TI, Reade PC, Kemppainen P, Könönen M, Dworkin SF (2005), *Review of aetiological concepts of temporomandibular pain disorders: towards a biopsychosocial model for integration of physical disorder factors with psychological and psychosocial illness impact factors,* European Journal of Pain 9, 613-633.

Reid KI, Gracely RH, Dubner RA (1994) *The influence of time, facial side, and location on pain-pressure thresholds in chronic myogenous temporomandibular disorder,* J Orofac Pain, 8, 258-265.

Rietschel M, Schorr A, Albus M, Franzek E, Kreiner R, Held T, et al (2000) *Association study of the tryptophan hydroxylase gene and bipolar affective disorder using family-based internal controls,* Am J Med Gen (Neuropsych Gen), 96, 310-311.

Rugh JD, Harlan J (1988) *Nocturnal bruxism and temporomandibular disorders,* Adv Neurol, 49, 329-341. Alınmıştır, McNeill C (1997) *Management of Temporomandibular disorders: concepts and controversies,* J Prosthet Dent, 77, 510-522.

Scmitter M, Kress B, Rammelsberg P (1996) *Temporomandibular joint pathosis in patients with myofascial pain: A comparative analysis of magnetic resonance imaging and a clinical ezamination based on a spesific set of criteria,* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Oral Endod, 97, 318-324.

Serretti A, Lilli R, Lorenzi C, Lattuada E, Cusin C, Smeraldi E (2001) *Tryptophan hydroxylase gene and major psychoses,* Psych Res, 103, 79-86.

Serretti A, Zanardi R, Cusin C, Rossini D, Lorenzi C, Smeraldi E (2001) *Tryptophan hydroxylase gene associated with paroxetine antidepressant activity,* Eur Neuropsychophar, 11, 375-380.

Shen P, Buchholz M, Sung R, Roxas A, Franco C, Yang W-H et al (2002) *Population genetic implications from DNA polymorphism in random human genomic sequences,* Human Mutat, 20, 209-217.

Shermann JJ, LeResche L, Mancl LA, Huggins K, Sage JC, Dworkin SF (2005) *Cyclic effects on experimental pain response in women with temporomandibular disorders,* J Orofacial Pain, 19, 133-134.

Sipila K, Zitting P, Siira P, Niinimaa A, Raustia AM. (2005) *Generalized pain and pain sensitivity in community subjects with facial pain: a case-control study,* J Orofac Pain, 19, 127-132.

Souery D, Van Gestel S, Massat I, Blairy S, Adolfsson R, Blackwood D et al (2001) *Tryptophan hydroxylase polymorphism and suicidality in unipolar and bipolar affective disorders: a multicenter association study,* Biol Psychiatry, 49, 405-407.

Staner L, Uyanık G, Correa H, Tremeau F, Monreal J, Crocq MA, et al (2002) *A dimensional impulsive-aggressive phenotype is associated with the A218C polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene: A pilot study in well-characterized impulsive inpatients,* Am J Med Gen (Neuropsych Gen), 114, 553 -557.

Stegenga B, De Bont LG, Boering G, van Willigen JD (1991) *Tissue responses to degenerative changes in the temporomandibular joint: a review,* J Oral Maxillofac Surg 49, 1079-1088. Alınmıştır, McNeill C (1997) *Management of Temporomandibular disorders: concepts and controversies,* J Prosthet Dent, 77, 510-522.

Stohler CS (1997) *Phenomenology, epidemiology, and natural progression of the muscular temporomandibular disorders,* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Oral Endod, 83, 77-81.

Sun HS, Tsai HW, Ko HC, Chang FM, Yeh TL (2004) *Association of tryptophan hydroxylase gene polymorphism with depression, anxiety and comorbid depression and anxiety in a population-based sample of postpartum Taiwanese women,* Genes Brain Behav, 3, 328-36.

Suvinen TI, Reade PC, Kemppainen P, Könönen M, Dworkin SF (2005), *Review of aetiological concepts of temporomandibular pain disorders: towards a biopsychosocial model for integration of physical disorder factors with psychological and psychosocial illness impact factors,* European Journal of Pain 9, 613-633.

Svenson P, Graven-Nielsen T (2001) *Craniofacial muscle pain: review of mechanisms and clincial manifestations,* J Orofacial Pain, 15, 117-145.

Svensson P, List T, Hector G (2001) *Analysis of stimulus-evoked pain in patients with myofascial temporomandibular pain disorders,* Pain, 92, 399-409

Tallents RH, Hatala MA, Westesson P-L, Katzberg RW, Murphy W, Proskin H (1993) *Temporomandibular joint sounds in asymptomatic volunteers,* J Prosthet Dent, 69, 298-304. Alınmıştır,McNeill C (1997) *Management of Temporomandibular disorders: concepts and controversies,* J Prosthet Dent, 77, 510-522.

Tasaki MM, Westesson PL (1993) *Temporomandibular joint: diagnostic accuracy with saggital and coronal MR imaging,* Radiology, 186, 723-729.

Turk DC (1997) *Psychosocial and behavioral assessment of patients with temporomandibular disorders: diagnostic and treatment implications,* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Oral Endod, 83, 65-71.

Turp JC, McNamara JA (1997) *Orthodontic treatment and temporomandibular disorders: is there a relationship?, 2: clinical implications,* J Orofac Orthop, 58, 136-143.

Walker JG, Jackson HJ,Littlejohn GO (2004) *Models of adjustment to chronic illness: Using the example of rheumatoid arthritis,* Psychol Rev, 24, 461-488.

Wall PD Melzack R (1994), *Textbook of Pain. Third Edition,* Chirchill Livingstone. London

You JS, Hu SY, Chen B, Zhang HG (2005) *Serotonin transporter and tryptophan hydroxylase gene polymorphisms in Chinese patients with generalized anxiety disorder,* Psychiatr Genet, 15, 7-11.

Young AJ, Miller RA (1997) *The preoperative evaluation of pain management – a new approach!,* Ambulatory Surgery, 5, 179-181.

Zalsman G, Frisch A, King RA, Pauls DL, Grice DE, Gelernter J, et al (2001) *Case control and family-based studies of tryptophan hydroxylase gene A218C polymorphism and suicidality in adolescents,* Am J Med Gen (Neuropsych Gen), 105, 451-457.

Zarb GA, Speck JE (1979) *The treatment of mandibular dysfunction.* In: Zarb GA, Carlsson GE editors. Temporomandibular joint function and dysfunction. Copenhagen Munksgaard. Alınmıştır, Suvinen TI, Reade PC, Kemppainen P, Könönen M, Dworkin SF (2005), *Review of aetiological concepts of temporomandibular pain disorders: towards a biopsychosocial model for integration of physical disorder factors with psychological and psychosocial illness impact factors,* European Journal of Pain 9, 613-633.

9. EKLER

9.1. Anamnez Formu

ADI SOYADI: TARİH: YAŞ/CİNSİYET:

DOSYA NO: EĞİTİM SEVİYESİ: TELEFON: ADRES:

ŞİKAYET/ŞİKAYETİN HİKAYESİ:

ESAS ŞİKAYETLER: (BAŞLANGIÇ, LOKALİZASYON, SIKLIK, YOĞUNLUK,

KARAKTER) ŞİKAYETİ: ŞİKAYET 1:

ŞİKAYET 2:

ŞİKAYET 3: ŞİKAYET 4:

Eklem rahatsızlığınızın nedeni olabileceğini düşündüğünüz herhangi bir olay yaşadınız mı?

KAZA TRAVMA: DENTAL TEDAVİ:

CERRAHİ: STRES:

DİĞER:

Ağrınız var mı? Varsa ne zamandan beri var? Devamlı mı, aralıklı mı?

Çenenizi hareket ettirmek canınızı yakıyor mu? Çiğnemek ?

Ağrı/problem fonksiyonlarınızı kısıtlıyor mu? Kısıtlıyorsa nasıl?

Ağrı ne zaman en kötü durumda? Sabah Öğle Akşam Diğer zamanlar:

Yaptığınız herhangi bir şey ağrıyı arttırıyor mu? Azaltıyor mu?

Ekleminizde ses oluyor mu? Varsa ne zamandan beri?

Ne çeşit bir ses klik(tıkırdama), krepitasyon(sürtünme sesi)?

Çeneniz açıkken hiç kilitlendi mi? Çeneniz kapalıyken hiç kilitlendi mi?

Şimdi kullandığınız ilaçlar ve dozu: Geçmişte kullandığınız ilaçlar ve dozu:

Geçmişte yapılan test ve radyolojik tetkikler:

SOYGEÇMİŞİ: ÖZGEÇMİŞİ:

Daha önce aşağıdaki problemlerden birini yaşadınız mı? Yada yaşıyormusunuz?

Sinüs problemi:	Alerji:
Duyarlı diş:	İşitme problemi:
Periodontal hastalık:	Kulak çınlaması:
Baş ağrısı:	Omuz ağrısı:
Migren:	Artrit:
Boyun ağrısı:	Cilt rahatsızlığı:
Kulak ağrısı:	Depresyon:
Ev stresi:	İş stresi:
Evlilikle ilgili problem:	Uyku problemi:
Mide problemi:	Diğer:

SİSTEMİK PROBLEMLER:

Parafonksiyonel alışkanlıklar:

Diş sıkma:	Parmak emme:
Gıcırdatma:	Ağızdan solunum:
Tırnak yeme:	Telefon görüşmesi:
Dudak yeme:	Bilgisayar kullanımı:

Stres EVET HAYIR

Nedeni:

Yaşamınızdaki son değişiklik:

NOTLAR:

9.2. Muayene Formu

KAS MUAYENESİ VE PALPASYON: 0=AGRI YOK 1=HAFIF 2=ORTA 3=ŞIDDETLI

	SAG	SOL
TEMPORAL		
MASSETER		
MEDİAL PTERİGOİD		
LATERAL PTERİGOİD		
STERNOKLEİDOMASTOİD		
TRAPEZIUS		
POSTERİOR SERVİKAL		

TME DEĞERLENDİRİLMESİ:

TME PALPASYONU	SAG	SOL
LATERAL STATİK		
LATERAL HAREKET ESNASINDA		
POSTERİOR STATİK		
POSTERİOR HAREKET ESNASINDA		

MAKSİMUM AĞIZ AÇIKLIĞI RAHAT POZİSYONDA ...mm /Dev . mm /Ağrı ..... mm

MAKSİMUM AĞIZ AÇIKLIĞI ZORLAYARAK: ..... mm/ Dev ..... mm/ Ağrı.. ..... mm

PROTRUZİV HAREKET:.....mm

SAG LATERAL AÇIKLIK:.....mm SOL LATERAL AÇIKLIK: ..... mm

AĞIZ AÇILIRKEN	DÜZ	DEVİASYON	DEFLEKSİYON
AĞIZ KAPANIRKEN	DÜZ	DEVİASYON	DEFLEKSİYON

OSKULTASYON:

KLIKİNG: AĞIZ AÇILIRKEN:	SAG	SOL
AĞIZ KAPANIRKEN:	SAG	SOL

KREPITASYON:

RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME:

PANAROMİK- CT- MRI - SAĞ TME - SOL TME

SONUÇ:

TEDAVİ PLANLAMASI:

SPLİNT: SENTRİK İLİŞKİ SPLİNTİ / PROTRÜZİV İLİŞKİ SPLİNTİ / GECE PLAĞI

MEDİKAL TEDAVİ: CERRAHİ TEDAVİ/ ARTROSENTEZ:

DENTAL TEDAVİ:

NOTLAR:

10. ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Kayseri'de doğdu. İlk ve orta öğrenimini Konya'da tamamladı. 1997 yılında Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesini kazandı 2002 yılında mezun oldu. Aynı yıl Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıklar ve Cerrahisi Anabilim Dalı'nda doktora eğitimine başladı. 2005 yılı Ocak-Nisan ayları arasında ABD'de Mayo Klinik Maksillofasiyal Cerrahi Bölümü'nde gözlemci klinisyen olarak çalıştı. İngilizce bilmektedir. Evli ve bir çocuk babasıdır.

11. TEŞEKKÜR

Maddi ve manevi desteklerini hep yanımda hissettiğim eşime ve aileme; tez çalışmam süresince destek ve hoşgörüsünü esirgemeyen tez danışmanım sayın Doç. Dr. Hanife Ataoğlu'na; genetik analizlerin yapılmasındaki katkılarından dolayı sayın Prof. Dr. M.Emin Erdal'a; her zaman yanımda olan sayın Doç. Dr. Hasan Herken'e; çalışma arkadaşlarım sayın Dt. Korhan Küçük ve Dt. Hüseyin Gülen'e; örneklerin alınmasında ve saklanmasındaki yardımlarından dolayı sayın Havva Güven, Nimet Celepçi ve Niyazi Dündar'a en içten duygularımla teşekkür eder; bir kaza sonucu aramızdan ayrılan değerli hocam sayın Doç. Dr. M.Necip Mutlu'yu saygı ve rahmetle anarım.