



**HEMOFİLİ VE NADİR FAKTÖR EKSİKLİĞİ OLAN HASTALARDA
TEMPOROMANDİBULAR EKLEM SAĞLIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Selda YENEL

**UZMANLIK TEZİ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

OCAK 2021

Selda YENEL tarafından hazırlanan "**Hemofili ve Nadir Faktör Eksikliği Olan Hastalarda Temporomandibular Eklem Sağlığının Değerlendirilmesi**" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ / OY ÇOKLUĞU ile Gazi Üniversitesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Dilek Aynur UĞAR ÇANKAL

Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Uzmanlık Tezi olduğunu onaylıyorum

Başkan: Prof. Dr. Mehmet Barış ŞİMŞEK

Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Uzmanlık Tezi olduğunu onaylıyorum

Üye: Doç. Dr. Süleyman BOZKAYA

Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Dokuz Eylül Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Uzmanlık Tezi olduğunu onaylıyorum

Tez Savunma Tarihi: 26/01/2021

Jüri üyeleri tarafından kabul edilen bu tezin UZMANLIK Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

Prof. Dr. Kahraman GÜNGÖR
Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanı

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Selda YENEL

26/01/2021

HEMOFİLİ VE NADİR FAKTÖR EKSİKLİĞİ OLAN HASTALARDA TEMPOROMANDİBULAR EKLEM SAĞLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Selda YENEL

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

Ocak 2021

ÖZET

Hemofili ve nadir faktör eksiklikleri vücut eklemlerini etkileyebilen hastalıklardır. Koagülasyon faktör eksikliği olan hastalarda, hastalığa bağlı olarak temporomandibular eklem (TME) sağlığının etkilenebildiği bildirilmiştir. Literatürde hemofili veya nadir faktör eksikliği olan hastaların TME sağlıklarını değerlendiren çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışma hemofili ve nadir faktör eksikliği olan hastalarda TME sağlığının değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır. Çalışmada hasta ve kontrol grubu olmak üzere iki farklı grup oluşturulmuştur. Hasta grubuna hemofili veya nadir faktör eksikliği olan 6'sı kadın 38'i erkek 44 birey (yaş ortalaması $16,95 \pm 7,29$), kontrol grubuna ise 6'sı kadın 39'u erkek 45 sağlıklı birey (yaş ortalaması $17,00 \pm 7,29$) dahil edilmiştir. TME sağlığı, bireylere yöneltilen sorular, klinik ve radyolojik (geçmişte çekilen panoramik radyografi ve MRG görüntüleri kullanılarak) muayene aracılığıyla elde edilen bulgular gruplar arasında karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. TME sağlığının yanı sıra bireylerin ağız sağlıklarına verdikleri önem de değerlendirilmiştir. Temporomandibular düzensizlikler (TMD)'le ilişkili subjektif semptomların hasta grubunda daha yüksek oranda olduğu bulunmuştur. Çene, şakak veya kulak çevresinde ağrı, çene eklemi sesleri ve kapalı kilitlenme şikayetlerine hasta grubunda belirgin düzeyde daha sık rastlanmıştır ($p < 0,05$). Objektif semptomlardan deviasyon, mandibular hareketlerle oluşan eklem sesleri, ağız açarken açmanın sonlandırılması, palpasyonla kas veya TME hassasiyeti hasta grubunda daha yüksek oranda bulunmuştur. Sağ TME'de açma-kapama sırasında oluşan eklem seslerinin hasta grubunda belirgin düzeyde daha sık ortaya çıktığı tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Mandibular hareketlerin (ağrısız açma, maksimum yardımsız açma, maksimum yardımcı açma, protrüzyon) sınırlarının ortalamaları gruplar arasında benzer bulunmakla birlikte sağ ve sol lateral hareket sınırlarının ortalamalarının hasta grubunda belirgin düzeyde daha az olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$). TME sağlığını etkileme riski bulunan malokluzyonlar ve hasta grubunda belirgin düzeyde daha sık görüldüğü tespit edilen TMD ile ilişkili bulgular arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bulunmuştur ($p > 0,05$). Panoramik radyografi incelemelerinde kondiler değişikliklerin hasta grubunda daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır. Hasta grubunda olup MRG'si mevcut olan 3 hastanın ortak MRG bulgusu disk dejenerasyonu veya deformasyonudur. Bu hastaların 3'ünün de klinik muayenesinde deviasyona ve mandibular hareketler sırasında eklem seslerine rastlanmıştır. Bunlarla birlikte hasta grubundaki bireylerin ağız hijyeni ve sağlığına daha az önem verdiği görülmüştür. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar hemofili veya nadir faktör eksikliği olan hastalarda TMD gelişme olasılığının daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur.

Bilim Kodu : 1003
Anahtar Kelimeler : Hemofili, Nadir faktör eksikliği, Hemartroz, Temporomandibular eklem
Sayfa Adedi : 119
Danışman : Prof. Dr. Dilek Aynur UĞAR ÇANKAL

EVALUATION OF THE HEALTH OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINT IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA AND RARE FACTOR DEFICIENCY

(Speciality Thesis)

Selda YENEL

GAZİ UNIVERSITY

FACULTY OF DENTISTRY

January 2021

ABSTRACT

Hemophilia and rare factor deficiencies are diseases that can affect the body joints. It has been reported that temporomandibular joint (TMJ) health may be affected in patients with coagulation factor deficiency. There are very few studies in the literature evaluating the TMJ health of patients with hemophilia or rare factor deficiency. This study was conducted to evaluate the health of TMJ in patients with hemophilia and rare factor deficiency. The study consists of two groups; the patient group and the control group. The patient group consists of 44 individuals with 6 females and 38 males (average age $16,95 \pm 7,9$). The control group consists of 45 healthy individuals with 6 females and 39 males (average age $17,00 \pm 7,29$). The TMJ health status was evaluated by comparing the results obtained through the questions directed to individuals, clinical and radiological (past panoramic radiography and MRI) examination between the groups. In addition to TMJ health, the importance given by individuals to oral health was also evaluated. It was found that subjective symptoms associated with temporomandibular disorders (TMD) were higher in the patient group. Complaints of pain in the jaw, temporal side or around the ears, TMJ sounds and closed locking were significantly more common in the patient group ($p < 0,05$). Among the objective symptoms, deviation, TMJ sounds caused by mandibular movements, termination of opening while opening the mouth, muscle or TMJ sensitivity with palpation were found to be higher in the patient group. It has been determined that joint sounds that occur during opening-closing in the right TMJ occur significantly more frequently in the patient group ($p < 0,05$). Although the mean limits of mandibular movements (pain free opening, maximum unassisted opening, maximum assisted opening, protrusion) were similar between the groups, the mean of the right and left lateral movement limits were found to be significantly less in the patient group ($p < 0,05$). It was found that there was no significant relationship between malocclusions with a risk of affecting TMJ health and TMD-related findings, which were found to be significantly more common in the patient group ($p > 0,05$). It was found that condylar changes were observed at a higher rate in the patient group in the panoramic radiography examinations. Common MRI findings of 3 individuals in the patient group who have MRI are disc degeneration or deformation. In the clinical examination of all 3 of these patients, deviation and joint sounds during mandibular movements were observed. In addition, it has been observed that the individuals in the patient group attach less importance to oral hygiene and health. The results obtained in this study revealed that patients with hemophilia or rare factor deficiency are more likely to develop TMD.

Science Code : 1003

Key Words : Hemophilia, Rare factor deficiency, Hemarthrosis, Temporomandibular joint

Page Number : 119

Supervisor : Prof. Dr. Dilek Aynur UĞAR ÇANKAL

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca mesleki bilgi birikimi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, öğrencisi olmaktan ve birlikte çalışmaktan her zaman onur ve mutluluk duyduğum tez danışmanım, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Dilek Aynur UĞAR ÇANKAL’a,

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecimin her anında desteğini ve yardımını hissettiğim, değerli tecrübelerinden faydalandığım Doç. Dr. Süleyman BOZKAYA’ya,

Uzmanlık tez sürecimin her aşamasında bana bütün yardımseverliğiyle destek veren Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyesi Prof. Dr. Zühre KAYA’ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi birikimi ve tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Ergün YÜCEL ve aynı zamanda manevi desteğini de her zaman hissettiğim Prof. Dr. Mustafa Sancar ATAÇ’a,

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında çalışma fırsatı bulduğum, destek ve yardımlarını esirgemeyen diğer bölüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitim sürecimde bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Dr. Yeliz KILINÇ ve Dr. M. Emin TOPRAK’a

Uzmanlık eğitimime başladığım günden itibaren her anımda yanımda olan ve dostluğunu, desteğini ve sevgisini her zaman hissettiğim yol arkadaşım Dt. Gamze GÜREŞEN’e,

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, dostluk ve desteklerini her zaman hissettiğim sevgili eş kıdemlilerim Dt. Abdulkadir TÜRKMENOĞLU, Dt. Bekem SAATCİ, Dt. Erhan ERSOY’a ve diğer asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her anında yanımda olan, desteklerini ve sevgilerini hep hissettiğim, bugüne gelmemde en büyük emeği olan annem Ülker YENEL, babam Mustafa YENEL, ablam Kübra YENEL ve kardeşim M. Alim YENEL’e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xi
RESİMLERİN LİSTESİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hemostaz	3
2.1.1. Hemostazın komponentleri	3
2.1.2. Hemostatik yanıt	7
2.1.3. Antikoagülan sistem ve fibrinoliz.....	10
2.1.4. Hemostaz testleri	11
2.1.5. Hemostaz bozuklukları	12
2.2. Kalıtsal Koagülasyon Faktörü Eksiklikleri.....	13
2.2.1. Hemofililer.....	14
2.2.2. Nadir faktör eksiklikleri ve von Willebrand hastalığı	25
2.3. Temporomandibular Eklem	28
2.3.1. Temporomandibular eklem anatomisi	29
2.3.2. Temporomandibular düzensizlikler	34
2.3.3. Temporomandibular eklem düzensizliklerinin teşhisi	42
2.4. Hemofili, Nadir Faktör Eksiklikleri ve Temporomandibular Eklem Düzensizlikleri	45

	Sayfa
3. GEREÇ VE YÖNTEM	47
3.1. Çalışma Grupları.....	47
3.2. Veri Toplama Araçları	48
3.2.1. Anamnez formu	48
3.2.2. Temporomandibular düzensizlikler için tanı kriterleri belirti anketi	49
3.2.3. Klinik muayene formu	49
3.3. Radyolojik Değerlendirme.....	52
3.4. İstatistiksel Yöntem	53
4. BULGULAR	55
4.1. Çalışma Gruplarının Özellikleri.....	55
4.2. Subjektif Bulgular	58
4.3. Objektif Bulgular	59
4.4. Radyolojik Bulgular.....	63
4.5. Ağız Sağlığına Verilen Önem ile İlgili Bulgular	67
5. TARTIŞMA	69
6. SONUÇ	79
KAYNAKLAR	81
EKLER	101
EK-1. Etik Kurul Onayı.....	102
EK-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	105
EK-3. Anamnez Formu	112
EK-4. Temporomandibular Düzensizlikler için Tanı Kriterleri Belirti Anketi.....	115
EK-5. Klinik Muayene Formu.....	117
ÖZGEÇMİŞ	119

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Kaogülasyon faktörleri	6
Çizelge 2.2. Adeziv subendotelyal matriks proteinleri ve trombosit reseptörleri	8
Çizelge 2.3. Hemostaz bozukluklarının sınıflandırılması	13
Çizelge 2.4. Hemofili A, hemofili B ve von Willebrand hastalıklarının laboratuvar bulguları	15
Çizelge 2.5. Hemofilinin şiddete göre sınıflandırılması ve kliniği	17
Çizelge 2.6. Faktör eksikliklerinin kalıtımı, görülme sıklığı ve laboratuvar bulguları	26
Çizelge 2.7. Von Willebrand hastalığı sınıflaması	28
Çizelge 2.8. Temporomandibular düzensizliklerin sınıflandırılması	35
Çizelge 4.1. Çalışma gruplarının yaş ve cinsiyet özellikleri	56
Çizelge 4.2. Çalışma grupları arasında TMD ile ilişkili ağrıların görülme sıklığının karşılaştırılması	58
Çizelge 4.3. Çalışma grupları arasında TMD ile ilişkili subjektif eklem sesleri ve kilitlenmelerin görülme sıklığının karşılaştırılması	59
Çizelge 4.4. Çalışma grupları arasında mandibular hareket sınırlarının karşılaştırılması	60
Çizelge 4.5. Çalışma grupları arasında TMD ile ilişkili bazı klinik bulguların görülme sıklığının karşılaştırılması	60
Çizelge 4.6. Çalışma grupları arasında TMD ile ilişkili seslerin görülme sıklığının karşılaştırılması	61
Çizelge 4.7. Çalışma grupları arasında palpasyonla kas veya TME hassasiyeti oluşma sıklığının karşılaştırılması	61
Çizelge 4.8. Maloklüzyon türlerinin çalışma gruplarındaki dağılımı	62
Çizelge 4.9. Hasta grubunda TMD ile ilişkili bazı bulguların maloklüzyonla ilişkisi .	62
Çizelge 4.10. Panoramik radyografide kondiler değişiklik görülme durumunun değerlendiriciler arası uyumu	63
Çizelge 4.11. Panoramik radyografide kondiler değişiklik görülme sıklığının çalışma grupları arasında karşılaştırılması	63

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.12. Panoramik radyografideki kondiler değişiklik lokalizasyonlarının çalışma grupları arasında karşılaştırılması	64
Çizelge 4.13. Panoramik radyografideki kondiler değişiklik türlerinin çalışma grupları arasında karşılaştırılması	65
Çizelge 4.14. Çalışma grupları arasında ağız sağlığına verilen önem oranının karşılaştırılması	67



ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Damar yaralanması sonucu hemostatik yanıt ve pıhtı oluşumu	7
Şekil 2.2. Damar yaralanmasında trombosit yanıtı.....	8
Şekil 2.3. Koagülasyon kaskadı (beyaz oklar intrinsik yolun reaksiyonlarını, noktalı çizgiler de standart şelale modelinin bir parçası olmayan reaksiyonları göstermektedir).....	9
Şekil 2.4. Antikoagülan ve fibrinolitik sistem.....	11
Şekil 2.5. Hemofilinin kalıtım modeli	14
Şekil 2.6. Hemofili hastalarının laboratuvar bulgularına göre tanı basamakları	16
Şekil 2.7. Hemartroz tarafından başlatılan, kronik sinovite ve ilerleyici artropatiye yol açan döngü.....	20
Şekil 2.8. Sağlıklı bir eklem ve hemofilik artropatinin şematik gösterimi	21
Şekil 2.9. Temporomandibular eklem ve bileşenleri	29
Şekil 2.10. Temporomandibular eklem diski (lateral görünüm).....	32
Şekil 2.11. Redüksiyonlu disk deplasmanı, A dinlenme pozisyonu, B translasyonun erken evresi, C ağız açık pozisyon	37
Şekil 2.12. Redüksiyonsuz disk deplasmanı, A dinlenme pozisyonu, B translasyonun erken evresi, C ağız açık pozisyon	38
Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin yaş dağılımı	55
Şekil 4.2. Hasta grubundaki bireylerin koagülasyon faktörü eksikliği türüne göre dağılımı.....	56
Şekil 4.3. Hasta grubunda hemofilisi olan bireylerin faktör eksikliği şiddetine göre dağılımı.....	57

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 2.1. Diz ekleminin akut hemartrozu	18
Resim 2.2. Hemofilide şiddetli kronik artrit.....	19
Resim 2.3. Hemofili A hastasında, femoral kondilleri ve hemosiderinle boyanmış hipertrofik sinoviyumu gösteren açık diz eklemi.....	20
Resim 2.4. Hemofili A hastasında, intramusküler enjeksiyonu takiben sağ kalçada yoğun kanama	23
Resim 2.5. Travmanın neden olduğu bir dil hematomu	23
Resim 2.6. Mandibular kondil. A ön, B arkadan görünüm, noktalı çizgiler eklem yüzeyinin sınırını belirtir	30
Resim 2.7. Artiküler fossa (aşağıdan görünüm). AE, artiküler eminens; MF, mandibular fossa; STF, skuamotimpanik fissür.....	31
Resim 3.1. A: normal kondil; B: erezyon (okbaşı), osteofit (beyaz ok) ve subkortikal kist (siyah ok); C: düzleşme; D: skleroz	53
Resim 4.1. Orta şiddette hemofili A'sı olan 20 yaşındaki erkek hastanın MRG'si	66

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
-----------------	--------------------

%	Yüzde
Ca⁺²	Kalsiyum
IU	Uluslararası Ünite
mL	Mililitre
mm	Milimetre
n	Kişi sayısı
sn	Saniye
SS	Standart sapma
$\bar{x}$	Ortalama
μL	Mikrolitre
μm	Mikrometre

Kısaltmalar	Açıklamalar
--------------------	--------------------

aPTZ	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
DC/TMD	Temporomandibular Düzensizlikler için Teşhis Kriterleri
FI	Faktör I
FII	Faktör II
FIII	Faktör III
FIV	Faktör IV
FV	Faktör V
FVI	Faktör VI
FVII	Faktör VII
FVIII	Faktör VIII
FIX	Faktör IX
FX	Faktör X
FXI	Faktör XI

Kısaltmalar	Açıklamalar
FXII	Faktör XII
FXIII	Faktör XIII
GP	Glikoprotein
HMWK	Yüksek Molekül Ağırlıklı Kininojen
INR	Uluslararası Normalize Değer
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PF3	Trombosit Faktör 3
PZ	Protrombin Zamanı
RDC/TMD	Temporomandibular Bozukluklar için Araştırma Tanı Kriterleri
TF	Doku Faktörü
TMD	Temporomandibular Düzensizlikler
TME	Temporomandibular Eklem
TZ	Trombin Zamanı
USG	Ultrasonografi
VWF	Von Willebrand Faktörü

1. GİRİŞ

Hemostaz bozuklukları, kalıtsal veya edinsel bozukluklar olmak üzere ikiye ayrılır [1]. Kalıtsal kanama bozuklukları, edinsel kanama bozukluklarına oranla daha az sıklıkta görülse de; içlerinden en sık görüleni koagülasyon faktörü eksiklikleridir [2]. Koagülasyon faktörü eksikliklerinden faktör (FVIII), faktör IX (FIX) ve von Willebrand faktörü (vWF) eksiklikleri, en sık karşılaşılanlardır [3]. Fibrinojen, FII, FV, FVII, FX, FXI ve FXIII eksiklikleri ise nadir olarak görülür [3, 4].

Hemofili, pıhtılaşma faktörlerinden başta faktör VIII (hemofili A) veya faktör IX (hemofili B) eksikliği veya kusurlu olması nedeniyle oluşan, X'e bağlı kalıtsal bir kanama bozukluğudur. Çoğunlukla erkekler etkilenirken kadın akrabaları, hemofili taşıyıcısı olarak adlandırılan mutasyon için heterozigot olabilirler [5].

Hemofili kanamalarla seyredabilen bir hastalıktır. Kalıtsal koagülasyon bozukluğu olan hastalarda kanama ataklarının çoğu eklemlerde görülür. Bu eklem içi kanamalar “hemartroz” olarak isimlendirilir. Bir eklemden hemartrozlar aşamalı olarak şiddetlendikçe eklem işlevi kötüleşir. Meydana gelen bir takım patofizyolojik olaylar sonucunda hemofilik artropati gelişir [6, 7]. Eklem kanaması ve artropati, hemofili hastalığının en sık görülen komplikasyonları arasında olup, klinisyenler ve hastalar için büyük endişe oluşturmaktadır [6]. Nadir faktör eksikliği [8, 9] ve von Willebrand hastalığı olanlarda [10, 11] da hemartrozlar oluşabilir.

Hemofilik artropatiden en fazla diz, dirsek, ayak bileği, kalça, omuz eklemleri gibi büyük eklemler etkilenmektedir [12]. Uluslararası literatürde, belirtilen bu eklemlerin hemofilik artropatisi ile ilgili fazlaca yayın mevcuttur [12-23]. Ancak hemofili ve nadir faktör eksikliğinin temporomandibular eklem sağlığına etkisi ile ilgili günümüzde çok az sayıda yayın mevcut olup bunlardan ikisi vaka raporu [24, 25], ikisi çalışma [26, 27] şeklindedir.

Bu tez çalışmasının amacı; hemofili ve nadir faktör eksikliği olan hastalarda temporomandibular eklem sağlığının hastaya yöneltilen sorular ve klinik muayene aracılığıyla kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesidir. Geçmişte yapılan radyolojik görüntüler (varsa) çalışmaya dahil edilmiştir. Aynı zamanda hastaların ağız ve diş sağlığına gösterdikleri özen de incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hemostaz

Hemostaz, trombosit ve kan damarı duvarının anahtar rol oynadığı dinamik bir sistemdir. Bu sistem normal şartlar altında kanı sıvı halde tutan, vasküler hasar olduğunda da aşırı kanamayı önleyen fizyolojik süreçleri dengeleyerek vasküler bütünlüğün korunmasını sağlar [28-30].

Kan akışkanlığının korunması; hasarlanmamış vasküler endotele ve trombositlerle koagülasyon sistemini kontrol altında tutan karmaşık bir dizi düzenleyici yola bağlıdır [28]. Vasküler endotel hasar meydana geldiğinde ise, kan kaybının önlenmesi için endotelin yaralandığı bölgelerde hızlı bir tıkaç oluşumu gerçekleşir [28, 31]. Bu tıkaç trombositlerden ve fibrinden oluşan hemostatik bir pıhtıdır. Sonuçta hasarlanmış bölgenin tıkanması ve rekanalizasyonu ile vasküler onarım gerçekleştirilir [31].

Hemostaz, vasküler endotel; trombositler ve koagülasyon faktörleri arasındaki sıkı bağlantıya bağlıdır. Fibrinolitik ve antikoagülan sistemler de pıhtılaşmanın yaralanma bölgesi ile sınırlı kalmasını sağlar [32, 33].

2.1.1. Hemostazın komponentleri

Vasküler endotel

Kan damar duvarlarındaki en iç (intima) tabakada bulunan tek katlı hücrelerden oluşur. Vasküler endotel statik bir bariyer olarak hizmet etmek yerine fizyolojik olarak aktiftir. Normal zamanda trombositleri inhibe ederek pıhtılaşmayı baskılar, fibrinolizi stimüle eder, vasküler akımı ve geçirgenliği modüle ederek hemostazı aktif olarak düzenler [28, 29].

Endotel normal olarak antitrombotik bir yüzey sunar, ancak uyarıldığında hızla protrombotik hale gelir, fibrinolizi inhibe ederken koagülasyonu ve trombositleri aktive eder [29]. Endotelden normal zamanda salınan vazodilatör maddeler de trombosit inhibitörleridir. Vazodilatasyon ve trombosit fonksiyonunun inhibisyonu kan akışkanlığını artırırken vazokonstriksiyon ve trombosit aktivasyonu pıhtılaşmayı teşvik eder. Böylece vasküler

endotelin antitrombotik / protrombotik ve vazodilatör / vazokonstriktör özelliklerinin dengesi ile hemostaz düzenlenir [28, 32].

Trombositler

Trombositler hemostaz için gerekli olan çekirdeksiz hücrelerdir. Kemik iliğinde, vücuttaki en büyük hücrelerden biri olan megakaryositlerin sitoplazmasının parçalanmasıyla üretilirler [34]. Megakaryositin öncüsü ise hematopoetik kök hücre diferansiyasyonu ile ortaya çıkan megakaryoblasttır. Trombosit üretimini kontrol eden başlıca hormon, %95'i karaciğer tarafından üretilen trombopoietindir [32-35].

Trombositler; dens granüller, α granülleri ve lizozomlar olmak üzere üç tip depo granül içerirler [32, 34] ve periferik yaymada granüler bazofilik formlar olarak görülürler. Ortalama çapları yaklaşık 2–5 μm , dolaşımdaki ömürleri ise 7-10 gündür [28, 32, 36, 37]. Trombosit tüketimi (tromboz, enfeksiyon, dalak büyümesi vb.) arttıkça ömürleri kısalır [32]. Normal kan trombosit sayısı 150 000-450 000 / μL 'dir [29, 36, 37]. Hemostaz 10 000 / μL trombosit ile sağlanabilir [37, 38].

Trombositler, çekirdeksiz olmalarına rağmen çok çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde aktif olarak yer alırlar [32, 36]. Ana işlevleri, vasküler yaralanmayla oluşan hemostatik yanıt sırasında mekanik tıkaç oluşturulmasıdır [34]. Hemostaz ve trombozun düzenlenmesine aracılık etmelerinin yanı sıra diğer kan hücrelerinin kemotaksisi, hücre büyümesi ve inflamasyonun düzenlenmesi gibi sayısız fonksiyonlara sahiptirler [28].

Trombositlerin çoğu, hasara uğramamış vasküler duvar içindeki normal kan dolaşımında endotel yüzeyi ile önemli bir etkileşime girmezler. Bununla birlikte vasküler yaralanma meydana geldiğinde, kanamayı sınırlandırmak ve doku iyileşmesini desteklemek için derhal yaralanma bölgesine yapışırlar. Kanama meydana geldiğinde esas olarak primer tıkaç oluşumunda etkin rol üstlenirler [39, 40]. Trombositlerin bu amaç uğruna üç ana fonksiyonu vardır. Bunlar [34]:

- Adezyon: Damar duvarının intima tabakasında meydana gelen hasar, subendotelial ekstraselüler matriks bileşenlerini açığa çıkarır [41]. Trombositler, adezyon reseptörleriyle endotelial hücreler ve subendotelden açığa çıkan adeziv proteinlere

yapışırılar. Trombositlerin yüzeyi reseptörlerle dolu olmakla birlikte adezyon ile ilgili olanlar en fazladır [28, 42]. Bu olay birincil agregasyona eşlik eder ve tersine çevrilebilir. Bu reaksiyona trombosit granüllerinin salınması aracılık eder [43].

- Agregasyon: Adezyon yapan trombositler aktivasyona uğrar ve yaralanma bölgesine diğer trombositlerin eklenmesini sağlayan maddeleri serbest bırakırlar. [34]. Böylece trombositler kimyasal değişikliklere yanıt olarak diğer trombositlere yapışır ve agregasyonu gerçekleştirirler [43]. Trombosit agregasyonu; birçok ligand, reseptör ve farklı aktivasyon durumlarındaki trombositleri içeren karmaşık ve dinamik bir süreçtir [39, 44-46]. Trombosit agregasyonu, salınım reaksiyonu yoluyla güçlendirilir ve intragranüler maddelerin salgılanması ile geri döndürülemez hale gelir [47].
- Salınım reaksiyonu: Yaralı damar duvarına trombosit bağlanmasının ve trombosit sitoplazmasına sinyal verilmesinin ardından kontrollü bir salınım reaksiyonu meydana gelir. Trombosit granülleri dış zarla kaynaşır, içeriklerini boşaltır ve yerel ortamı çok sayıda biyo-aktif molekülle zenginleştirir. Bu degranülasyon olayı, geri dönüşü olmayan ikincil bir agregasyon oluşturur, trombosit aktivasyon sürecinin şiddetli bir şekilde yükselmesi sağlanır [39, 43, 48]. Bu olayların sonunda primer tıkaç oluşumu sağlanır, devamında trombin ve sonrasında fibrin oluşumu teşvik edilir [49].

Koagülasyon faktörleri

Koagülasyon faaliyetleri, laboratuvar testleri temelinde intrinsik, ekstrinsik ve ortak yollara bölünmüştür[32]. Bu üç yolda fonksiyon gösteren faktörler vardır. Faktör IV (Ca^{+2}) dışında tüm koagülasyon faktörleri proteindir. Faktörler, endotel hücrelerinde üretildiğine inanılan faktör VIII hariç, karaciğerde üretilir [43].

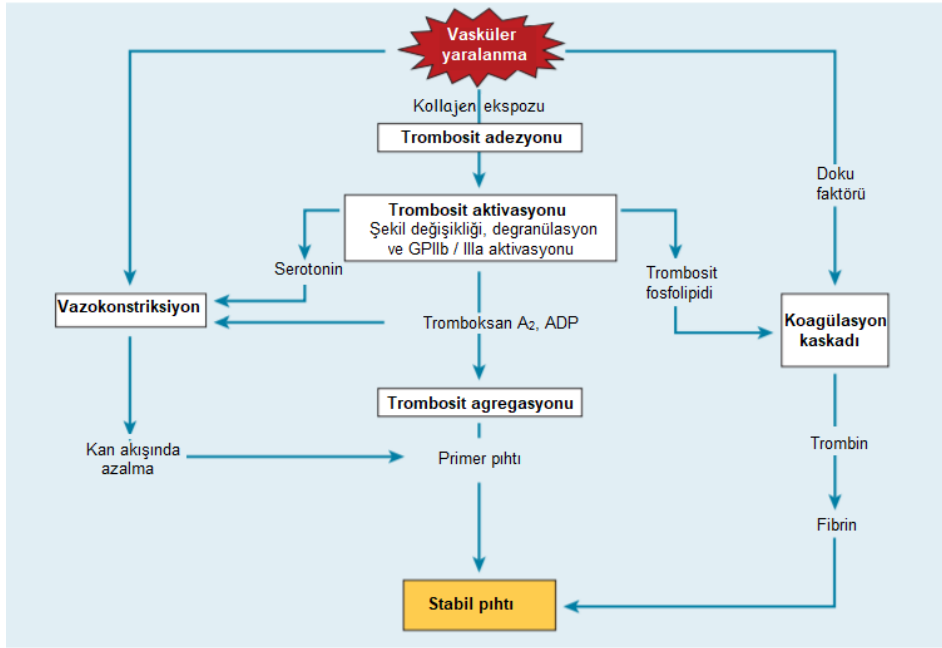
Koagülasyon faktörleri keşif dizilerine göre Romen rakamları ile belirlenir. Bir faktörün aktivasyonu, koagülasyon kaskadındaki Romen rakamı yanına küçük “a” harfi ilavesi ile gösterilir. Örneğin; VIIa, Xa, XIIa. Çizelge 2.1’de koagülasyon faktörleri; ortak adları, fonksiyonları ve koagülasyon kaskadında etkinlik gösterdikleri yollar ile birlikte verilmiştir [50].

Çizelge 2.1. Kaogülasyon faktörleri [50]

Faktör	Yaygın ismi	Fonksiyonu	Koagülasyondaki rolü
Faktör I (FI)	Fibrinojen	Trombin substratı, fibrin oluşturmak için polimerize olur.	Ortak yol
Faktör II (FII)	Protrombin	Serin proteaz	Ortak yol
Faktör III (FIII)	Doku faktörü (TF)	Kofaktör	
Faktör IV (FIV)	İyonik kalsiyum	Mineral	
Faktör V (FV)	Labil faktör	Kofaktör	Ortak yol
Faktör VII (FVII)	Stabil faktör	Serin proteaz	Ekstrinsik yol
Faktör VIII (FVIII)	Antihemofilik faktör		
Von Willebrand faktörü (VWF)		Kofaktör	İntrinsik yol
Faktör IX (FIX)	Christmas faktör	Serin proteaz	İntrinsik yol
Faktör X (FX)	Stuart-Prower faktörü	Serin proteaz	Ortak yol
Faktör XI (FXI)	Plazma tromboplastin antedadan (PTA)	Serin proteaz	İntrinsik yol
Faktör XII (FXII)	Hageman faktör	Serin proteaz	İntrinsik yol
Faktör XIII F(XIII)	Fibrin stabilize edici faktör	Transglutaminaz	Ortak yol
Prekallikrein	Fletcher faktörü	Serin proteaz	İntrinsik yol
Yüksek molekül ağırlıklı kininojen (HMWK)	Fitzgerald faktörü	Kofaktör	İntrinsik yol
Trombosit faktör 3 (PF3)	Fosfolipidler	Birleştirici molekül	

2.1.2. Hemostatik yanıt

Bir damarda hasar meydana geldiğinde hemostatik yanıt aşağıdaki şekildeki gibi seyreder (Şekil 2.1):



Şekil 2.1. Damar yaralanması sonucu hemostatik yanıt ve pıhtı oluşumu [34]

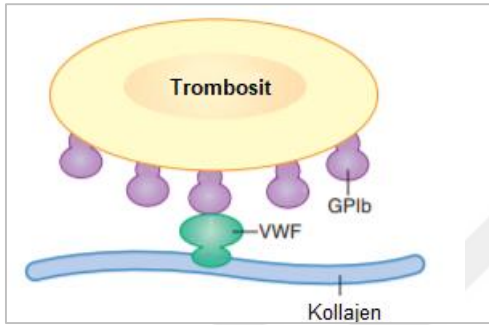
Vazokonstriksiyon

Hasarlanan endotel bölgesinde çok hızlı bir şekilde vazokonstriksiyon, bitişik küçük arterler ve arteriollerde de refleks daralma meydana gelir. Bu refleks mekanizması, yaralanma alanına kan akışının erkenden yavaşlamasını sağlar. Kan akışının azalması, trombositler ve pıhtılaşma faktörlerinin etkileşimine ve aktivasyonuna izin verir. Vazokonstriksiyonu, trombosit aktivasyonu ve trombosit tıkaçı oluşumu izler [34, 51].

Primer hemostaz ve trombosit reaksiyonları

Vasküler hasar bölgesinde trombosit reaksiyonları süreci ve sonucunda oluşan trombosit tıkaçı “primer hemostaz” olarak adlandırılır [43]. Yaralanma bölgesinde trombosit aktivasyonu, trombositlerin hasarlanan intimal yüzeyde açığa çıkan subendotelial ekstraselüler matrikse adezyonu ile başlar. Bu matriks, farklı trombosit yüzey reseptörleri için ligand görevi gören çeşitli adeziv makromoleküller içerir (Çizelge 2.2) [39, 42]. Von

Willebrand faktörü, trombositler ve açığa çıkmış subendotelyal matriks bileşenleri arasında köprü görevi görür [31] (Şekil 2.2) [43]. Bu faktör, trombositlerin α -granüllerinde ve endotelyal hücrelerin Weibel-Palade gövdelerinde depolanır ve salınır [52]. Trombosit zarı, trombosit yüzeyinde GP (glikoprotein) adı verilen önemli reseptörler içerir [43]. Adezyon, esas olarak trombosit yüzeyi üzerindeki glikoprotein (GP) Ib / V / IX reseptör kompleksi ile von Willebrand faktörü (vWF) arasındaki etkileşimle oluşur [32, 34, 53].



Şekil 2.2. Damar yaralanmasında trombosit yanıtı [43]

Çizelge 2.2. Adeziv subendotelyal matriks proteinleri ve trombosit reseptörleri [42]

Adeziv Protein	Reseptör
Kollajen	GPIa-IIa ($\alpha 2\beta 1$) GPVI
Von Willebrand faktörü	GPIb-IX-V GPIIb-IIIa ($\alpha IIb\beta 3$)
Fibronektin	GPIc-IIa ($\alpha 5\beta 1$) GPIIb-IIIa ($\alpha IIb\beta 3$)
Trombospondin-1	$\alpha v\beta 3$
Vitronektin	$\alpha v\beta 3$ GPIIb-IIIa ($\alpha IIb\beta 3$)
Laminin	$\alpha 6\beta 1$

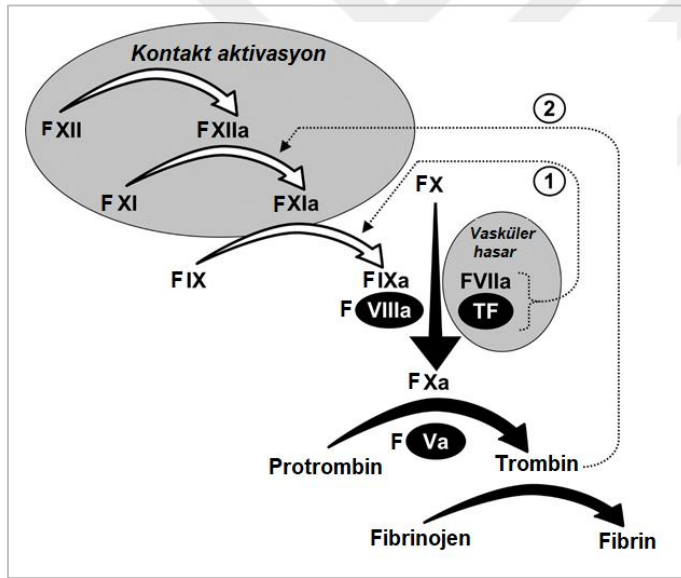
Yaralanma bölgesindeki subendotelyal matriks ve trombositler arasındaki etkileşimler, birbirleriyle etkileşime girmek üzere daha fazla trombosit ortama çeker [43]. Trombositler, damar duvarı yapışmasını takiben ilk hemostatik tıkaçı oluşturmak için adeziv trombosit tabakası üzerinde birikirler [54, 55]. Trombosit aktivasyonu sayesinde GPIIb-IIIa yüzey reseptörleri ile plazma fibrinojenine bağlanırlar. Bu olay trombosit iskeletinin yeniden yapılanmasını ve agregasyon için dış sinyaller verilmesini sağlar [56, 57]. Sürekli trombosit

agregasyonu, hemostatik tıkaçın büyümesini teşvik eder. Oluşan bu ilk hemostatik tıkaç trombosit tıkaçıdır [58].

Sekonder hemostaz ve koagülasyon faaliyetleri

Vasküler hasar sonucu oluşan primer hemostatik tıkaç, genellikle kanamanın geçici kontrolünü sağlamak için yeterlidir [34] ancak oldukça narindir. Bu yüzden trombosit kümesi, fibrin liflerinden oluşturulan bir ağ ile sağlamlaştırılmalıdır. Koagülasyon reaksiyonları ile trombosit tıkaçı sağlam bir pıhtı haline dönüştürülür. Bu sürece de “sekonder hemostaz” denir [43, 59].

Koagülasyon kaskadı aşağıdaki “şelale modeli” ile özetlenebilir (Şekil 2.3) [60]:



Şekil 2.3. Koagülasyon kaskadı, beyaz oklar intrinsik yolun reaksiyonlarını, noktalı çizgiler de standart şelale modelinin bir parçası olmayan reaksiyonları göstermektedir [60]

Koagülasyon faaliyetleri, sonuçta fibrin oluşumuna yol açacak iki enzimatik yolun aktivasyonu ile başlar: intrinsik (içsel) ve ekstrinsik (dışsal) yollar. Daha sonra bu iki yol ortak yolda birleşir [61-63]. Fibrin oluşumu için her iki yol da gereklidir [43].

Ekstrinsik yol, dolaşımdaki faktör VII'nin, membrana bağlı reseptörü olan doku faktörü (TF)'ne bağlanmasıyla tetiklenir [60, 64]. Bu bağlanmanın ardından FVII, FVIIa'yı oluşturmak için otomatik olarak aktifleştirilir. FVIIa – TF kompleksi daha sonra faktör XI'i

aktif formuna (FXa) dönüştürür. FXa, hem intrinsik hem ekstrinsik koagülasyon yollarında ortak olan kilit bir enzimdir [49, 62].

İntrinsik yol, FVIIa – TF kompleksi tarafından aracılık edilen faktör IX'un aktivasyonu ile tetiklenir [65]. Bu yol, alternatif olarak faktör XII'nin kontakt aktivasyon adı verilen bir yolla aktive edilmesiyle de başlatılabilir [66-68]. Faktör XII'nin aktivasyonunu sırasıyla faktör XI ve faktör IX aktivasyonu izler [60]. FIXa, kofaktörü olan FVIII varlığında FX'i aktive eder [62].

İntrinsik ve ekstrinsik yollar faktör X'un aktivasyonu seviyesinde birleşir ve ortak yola girerler. Faktör Xa, kofaktörü olan faktör Va varlığında protrombini trombine dönüştürür. Ardından trombin de fibrinojeni fibrine dönüştürür, böylece fibrin yani pıhtı oluşur [49, 61, 62, 69-71].

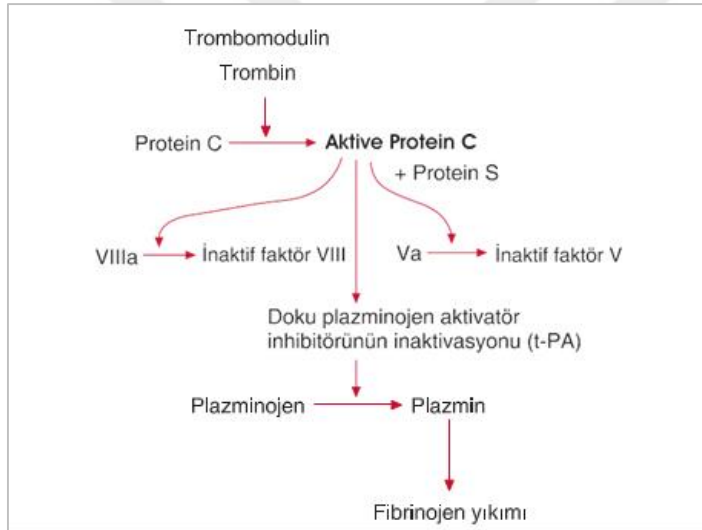
Başlangıçta oluşan bu fibrin narin ve çözülebilirdir. Devamında fibrin monomerlerinin kendiliğinden polimerizasyonu gerçekleşir. Polimerizasyonu stabilizasyon izler. Fibrin, faktör XIII (fibrin stabilize edici faktör) aracılığı ile, çapraz bağlarla stabilize edilir. Böylece fiziksel zorlanma ve bozulmalara karşı nispeten daha dirençli fibrin pıhtısı halini alır [28, 32, 43, 61, 72, 73].

2.1.3. Antikoagülan sistem ve fibrinoliz

Prokoagülan yanıtın başlatılması, onarım ve rejenerasyon süreçleriyle eş zamanlı olarak antikoagülan ve fibrinolitik yanıtı da başlatır [74]. Vasküler yaralanmayı takiben kan akışını durdurmak için yeterli bir hemostatik tıkaç oluşturulamaması patolojik kanamaya neden olurken aşırı pıhtı oluşumu veya oluşan pıhtının parçalanamaması da tromboza veya vasküler tıkanmaya neden olabilir [43, 75]. Pıhtının amacı, hasarlı damar onarılana kadar kan akışını durdurmaktır. Fibrinolitik sistem hemostatik yanıtla oluşan pıhtının lizise uğratılmasından sorumludur [43, 76].

Trombomodulin, trombini bağlayan endotel membranına bağlı bir proteindir. Normal zamanda kanın damar içinde pıhtılaşmasını önler. Trombomodulinin trombini bağlanması sonucu hem trombin ortamdaki uzaklaştırılır hem de bir plazma proteini olan protein C aktifleştirilir. Protein C, FV ve FVIII'i inaktive ederek antikoagülan etkinlik gösterir [76].

Kanama ve tromboz dengesi, prokoagülan ve fibrinolitik sistem arasındaki dengeye bağlıdır. Fibrinoliz, plazminin fibrin ve fibrinojeni sindirmesidir. Bu olay pıhtının giderek azalmasıyla sonuçlanır [77]. Plazmin, fibrin veya fibrinojenin yanı sıra kaskaddaki diğer faktörleri (faktör V, VIII, IX ve XI vb.) de sindirebilir [78]. Plazmin, normalde plazmada plazminojen adı verilen bir prekürsörde, aktif olmayan formda bulunurken çeşitli enzimler ve aktivatörler tarafından aktive edildiğinde plazmine dönüşür [43, 74, 77]. Yaralanan dokular ve damar endoteli, doku plazminojen aktivatörü (t-PA) adı verilen güçlü bir aktivatör salgılar [32, 79]. T-PA, plazminojeni plazmine dönüştürür, bu da fibrinin parçalanmasına neden olur. Böylece sağlam kan damarı duvarlarında pıhtı oluşumu ve hasarlı damar duvarında da tromboz engellenir [43, 76, 80, 81] (Şekil 2.4) [76].



Şekil 2.4. Antikoagülan ve fibrinolitik sistem [76]

2.1.4. Hemostaz testleri

Hemostaz kusurlarının tanımlanabilmesini amaçlayan bir dizi laboratuvar testi mevcuttur [82]. Bu testler, kanamaya yatkın olduğu düşünülen bir hastada öncelikle kullanılan, hem primer hem de sekonder hemostazı değerlendiren tarama testleridir [83]. Bunların sonucuna göre hastalığın teşhisine yönelik daha spesifik testlere geçilir. [75, 83]. Aşağıda rutin hemostaz tarama testleri açıklanmıştır:

Trombosit sayımı ve periferik yayma: Trombosit sayılarındaki anormallikleri ortaya çıkarır. Periferik yayma, trombosit morfolojisini göstererek sistemik bir hastalık olasılığını ve diğer hematolojik bozuklukları dışlar [75, 84].

Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ): Koagülasyon kaskadının intrinsik yolundaki herhangi bir anormalliğin saptanması için kullanılır [85, 86].

Protrombin zamanı (PZ) veya uluslararası normalize değer (INR): Ekstrinsik koagülasyon yolunu ve fibrin oluşumunu değerlendirir [75].

Trombin zamanı (TZ): Trombinin plazmaya eklenmesinden sonra fibrinojenin polimerize fibrine dönüşüm hızını ölçer [87].

Kanama zamanı veya PFA-100 ile trombosit fonksiyon analizi: Trombositlerin fonksiyonel bozukluklarını analiz eder [88]. Kanama zamanı uzun süredir kullanılmasına rağmen tarama testleri arasında en az güvenilir olanıdır, bu nedenle PFA-100 sistemi geliştirilmiştir [75].

2.1.5. Hemostaz bozuklukları

Hemostaz mekanizmasındaki bozukluklar, kalıtsal veya edinsel olarak sınıflandırılırlar (Çizelge 2.3) [1]. Primer veya sekonder hemostazın kalıtsal veya edinsel bozuklukları ile ilişkili hastalıklar, anormal kanamaya yol açabilirler [83]. Kalıtsal kanama bozuklukları, edinsel kanama bozukluklarına oranla daha az sıklıkta görülse de içlerinden en sık görüleni koagülasyon faktörü eksiklikleridir [2].

Çizelge 2.3. Hemostaz bozukluklarının sınıflandırılması [1]

Sınıf	Bozukluk	Örnek
Edinsel (kazanılmış)	Trombositopeniler	Otoimmün ve alloimmün, ilaca bağlı, hipersplenizm, hipoplastik, <i>dissemine</i> intravasküler koagülasyon (DIC), trombotik trombositopenik purpura (TTP), hemolitik-üremik sendrom
	Karaciğer hastalıkları	Siroz, akut karaciğer yetmezliği, karaciğer transplantasyonu, trombopoietin eksikliği
	Böbrek yetmezliği	
	K vitamini eksikliği	Malabsorbsiyon sendromu, yenidoğanın hemorajik hastalığı, uzun süreli antibiyotik tedavisi, malnütrisyon, uzamış safra tıkanıklığı
	Hematolojik bozukluklar	Akut lösemiler, miyelodisplaziler, esansiyel trombositemi
	Koagülasyon faktörlerine karşı kazanılmış antikorlar	Faktör V, VIII ve XIII'e karşı nötralize edici antikorlar, antikor-faktör komplekslerinin hızlandırılmış klirensi
	İlaçlar	Antiplateletler, antikoagülanlar, antitrombinler ve trombolitik, hepatotoksik, nefrotoksik ajanlar
Kalıtsal	Vasküler bozukluklar	Purpuralar (palpe edilebilen veya edilemeyen, trombositopenik, Henoch-Schönlein vb.), kortikosteroid kullanımı, C vitamini eksikliği, çocuk istismarı, amiloidoz
	Koagülasyon faktörlerinin eksiklikleri	Hemofili A (faktör VIII eksikliği), hemofili B (faktör IX eksikliği), von Willebrand hastalığı, FI, II, V, VII, X, XI ve XIII eksiklikleri
	Trombosit bozuklukları	Glanzmann trombastenisi, Bernard-Soulier sendromu, trombosit granül bozuklukları
	Fibrinolitik bozukluklar	α_2 -Anti plazmin eksikliği, plazminojen aktivatör inhibitör-1 eksikliği
	Vasküler bozukluklar	Hemorajik telenjiyektaziler
	Bağ dokusu bozuklukları	Ehlers-Danlos sendromu

2.2. Kalıtsal Koagülasyon Faktörü Eksiklikleri

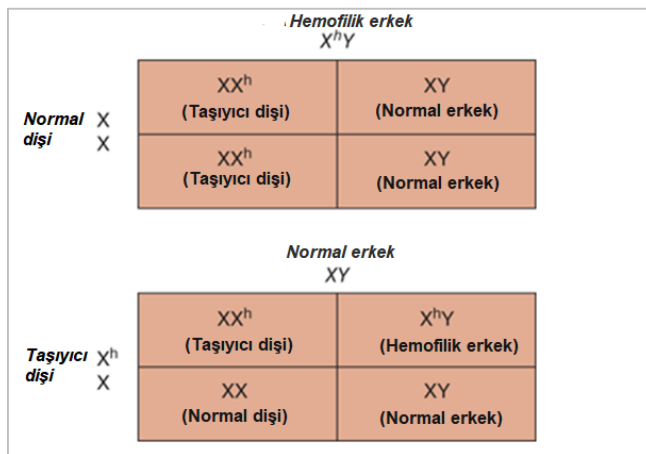
FVIII, FIX ve vWF eksiklikleri, en sık karşılaşılan kalıtsal koagülasyon faktörü eksiklikleridir [3]. Fibrinojen, FII, FV, FVII, FX, FXI ve FXIII eksiklikleri ise nadir görülen faktör eksiklikleridir [3, 4]. Koagülasyon faktörlerinin eksiklikleri, yaşamı veya uzuvları tehdit eden komplikasyonlara neden olabilir [89].

2.2.1. Hemofililer

Hemofililer, koagülasyon faktörlerinden sırasıyla FVIII ve FIX eksikliklerinin veya kusurlarının neden olduğu hemofili A ve hemofili B'yi içerir. FVIII veya FIX eksiklikleri, vasküler yaralanma bölgelerinde yetersiz trombin oluşumuna neden olur [89]. Hemofili hastalarında pıhtılaşma süresi uzar [90].

Hemofili A ve B, X kromozomuna bağlı resesif geçiş gösteren, nadir görülen kanama bozukluklarıdır. Hemofilinin görülme oranı yaklaşık 10 000'de bir kişi olarak tahmin edilmektedir [91]. Hemofili A ve B'nin erkek doğumlarında sırasıyla 5 000'de bir ve 30 000'de bir oranda ortaya çıktığı düşünülmektedir [89, 92, 93]. Hemofili A, B'ye oranla daha yüksek insidansa sahiptir. Hemofili A ve B, otozomal resesif pıhtılaşma bozukluklarından genellikle çok daha yaygındır; tüm ırksal ve etnik gruplarda görülebilir [89].

Faktör VIII ve faktör IX için genler, cinsiyete bağlı diğer resesif hastalıklarda olduğu gibi, X kromozomunun uzun kolunda bulunur (sırasıyla Xq27 ve Xq28) [94]. X kromozomunda kusurlu bir aleli olan hemofili hastası erkekler, bu geni zorunlu taşıyıcı olacak olan tüm kızlarına aktarırken oğullarının hiçbirine aktarmaz. X kromozomlarından biri kusurlu olan kadınlar taşıyıcıdır. Taşıyıcıların erkek çocukları %50 ihtimalle hemofili, kız çocukları ise %50 ihtimalle taşıyıcı olur (Şekil 2.5) [89, 95]. Hemofili kadınlarda nadir olsa da görülebilir. Taşıyıcı bir kadın ile hemofilili bir erkeğin beraberliğinden doğan veya tek X kromozomuna sahip olan (Turner sendromu gibi) kız çocuklar hemofili hastası olabilir [94].



Şekil 2.5. Hemofilinin kalıtım modeli [95]

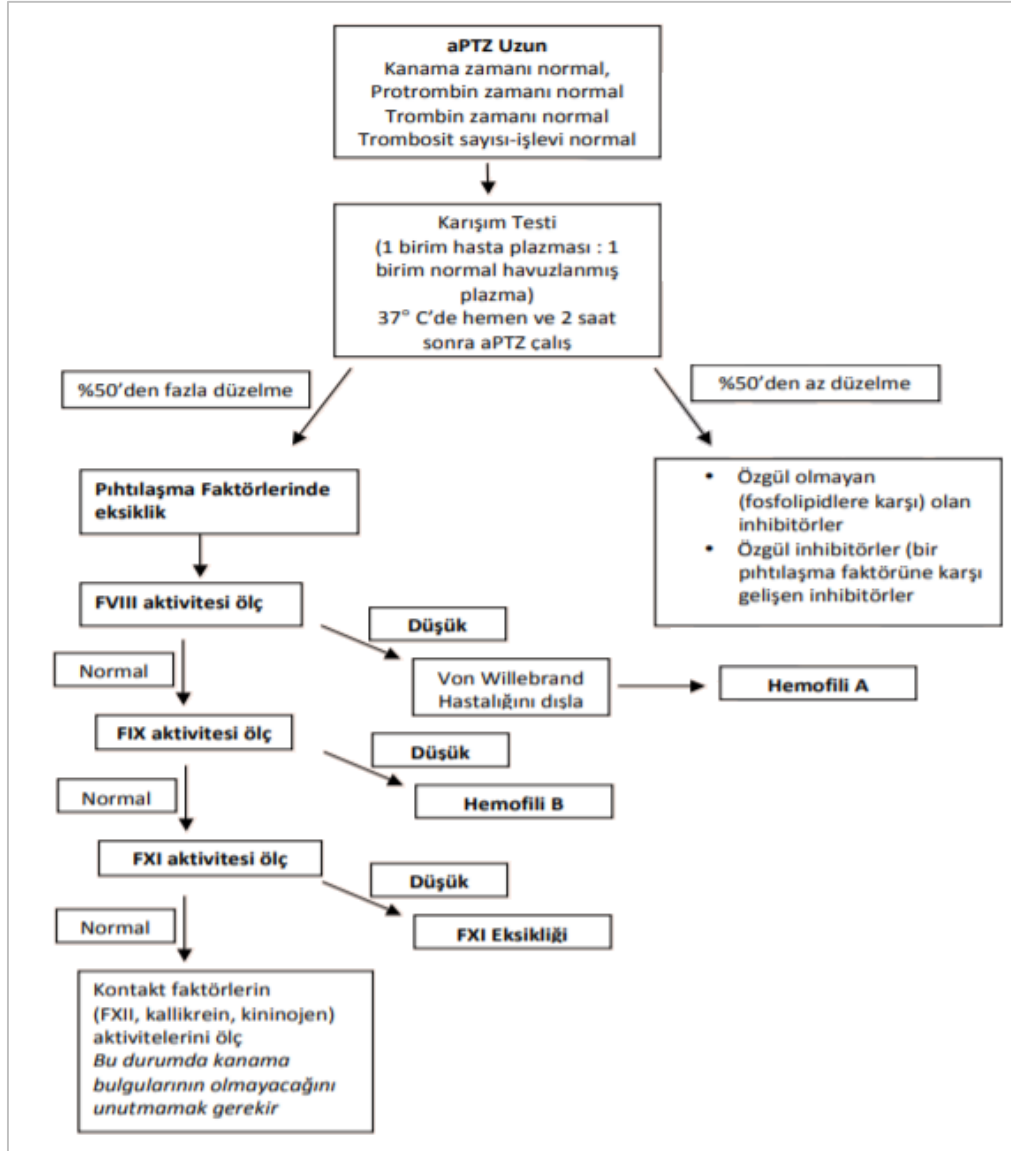
Genellikle normalin yaklaşık %50'si kadar faktör seviyeleri olan hemofili taşıyıcılarının kanama riski altında olduğu düşünülmemektedir. Ancak taşıyıcıların X kromozomundaki aleller eşit olmayan şekilde inaktive edilmişse, faktör seviyeleri daha da düşebilir ve hemofili benzeri semptomlar görülebilir [96].

Hemofili, hastaların yaklaşık %30'unda ailede hemofili öyküsü olmadan, kendiliğinden de-novo mutasyonlar sonucu oluşabilmektedir [94, 97]. Hemofiliye neden olan FVIII veya FIX genleri ile ilgili çok fazla farklı mutasyonlar tanımlanırken, hastaların yaklaşık %10'unda mutasyonlar tam tanımlanamamaktadır [94].

Hastaların etkin yönetimi için doğru ve zamanında teşhis önemli ve gereklidir [2]. Hemofili A veya B'nin teşhisi, klinik değerlendirme ile başlar ve laboratuvar testleri ile kolaylaştırılır. Faktör VIII veya IX eksikliği laboratuvar testleri ile onaylanmadan hastalığın tanısı koyulamaz [98]. Hemofilide aPTZ uzarken PZ, TZ, kanama zamanı ve trombosit sayısı normal bulunur [99]. Aktive parsiyel tromboplastin zamanındaki uzama belirlendikten sonra kesin tanı için FVIII ve FIX aktivitesine bakılır [89]. Faktör VIII aktivitesi normalin altındaysa hemofili A, faktör IX aktivitesi normalin altındaysa hemofili B teşhisi koyulur. Taşıyıcıların plazma faktör seviyeleri normalin yaklaşık %50'si kadardır [32]. Faktör aktivitesi %30'dan fazla ise aPTZ genellikle normal aralıktadır. Faktör VIII düzeyi düşük ise vWF düzeyine bakılarak von Willebrand hastalığı varlığı dışlanmalıdır [94]. Ayrıca mutasyon analizi gibi genetik testler, hemofiliden sorumlu olan geni bulmayı sağlar. Ancak genetik testlerin dezavantajları; maliyetli olabilmesi ve tüm merkezlerde bulunmamasıdır [100]. Hemofili A, hemofili B ve von Willebrand hastalıklarının laboratuvar bulguları (Çizelge 2.4) ve laboratuvar bulgularına göre tanı basamakları (Şekil 2.6) aşağıda yer almaktadır.

Çizelge 2.4. Hemofili A, hemofili B ve von Willebrand hastalıklarının laboratuvar bulguları [32]

Laboratuvar testi	Hemofili A	Hemofili B	Von Willebrand hastalığı
aPTZ	↑	↑	Normal
PZ	Normal	Normal	Normal
FVIII	↓	Normal	↓
FIX	Normal	↓	Normal
vWF	Normal	Normal	↓
Trombosit agregasyonu	Normal	Normal	↓



Şekil 2.6. Hemofili hastalarının laboratuvar bulgularına göre tanı basamakları [94]

Hemofilinin komplikasyonları

Hemofili A'nın hemofili B'den daha şiddetli olup olmadığı konusunda devam eden bir tartışma ve tartışmanın her iki tarafını destekleyen çalışmalar vardır [101]. Ancak çoğu kaynağa göre hemofili A ve hemofili B klinik olarak birbirinden ayırt edilemez [32, 96, 102]. Her iki proteinin (faktör VIII ve IX) eksikliğinin biyokimyasal etkisi aynıdır ve bu nedenle klinik fenotipler çok benzerdir [33]. Bu konuda yapılan son çalışmalarda her iki şiddetli hemofili tipi arasında kanama paterninde bir fark olmadığı [103] ve hemofili B'li hastaların hemofili A hastalarına benzer oranda majör kanama olayları ile karşılaştığı raporlanmıştır [101].

Hemofililer, hastalığın şiddetine göre üçe ayrılmışlardır: Faktör aktivitesi %1'in altında olan hastalar ağır, %1-5 arasında olan hastalar orta, %5'in üzerinde olan hastalar da hafif hemofili hastası olarak sınıflandırılır [3, 94-96] (Çizelge 2.5) [3]. Ağır hemofili hastalarında, erken bebeklik döneminden itibaren spontan kanamalar ve pıhtılaşma faktörü replasmanı gerektiren sık spontan hemartrozlar (eklem içi kanamalar) gözlenir. Orta derecedeki hemofili hastalarında kanamalar, travma veya cerrahi işlemlere sekonder olarak gelişirken ara sıra hemartrozlar izlenir. Hafif derecedeki hemofili hastalarında (faktör seviyeleri %6-40 arasında) ise spontan kanamalar nadir olmakla birlikte, şiddetli travma veya cerrahi operasyonlardan sonra kanama oluşabilir [95]. Hastalarda faktör VIII veya IX koagülan aktivitesi ne kadar yüksekse, klinik problemler o kadar azdır [104]. Şiddetli hemofili ile uyumlu faktör VIII seviyelerine sahip kişilerin yaklaşık %10'u, daha hafif semptomlar sergileyebilir [105].

Çizelge 2.5. Hemofilinin şiddete göre sınıflandırılması ve kliniği [3]

Ağır hemofili	Orta hemofili	Hafif hemofili
- Faktör seviyesi <%1 (<0,01 IU/mL)	- Faktör seviyesi %1-5 (0,01-0,05 IU/mL)	- Faktör seviyesi >%5 (>0,05 IU/mL)
- Kanamalar, spontan	- Kanamalar, hafif travmayla	- Kanamalar, nadir ve şiddetli travma veya cerrahi operasyonlardan sonra
- Haftada 1-2 defa	- Ayda 1-2 defa	
- Hemartrozlar, tipik	- Hemartrozlar, ara sıra	- Hemartrozlar, nadir

Eklemlerdeki etkileri: Hemartrozlar ve hemofilik artropati

Hemofili hastalarında kanama ataklarının en sık görüldüğü yer eklem bölgeleridir [106]. Hemofilik bireylerde eklem içi kanamaya güçlü bir eğilim vardır. Ağır hemofili hastalarındaki tüm kanama olaylarının %85'i eklemlerde görülür ve kendiliğinden ortaya çıkabilir [104]. Semptomlar, genellikle çocuklar yürümeye başladığında görülmeye başlar [3, 96]. Hemartrozlar hastanın yaşamı boyunca birkaç veya daha fazla eklemi tutulabilir. Etkilenen eklem sayısı 20 yaşına kadar stabilize olma eğilimindedir [104]. Hemartrozlar her eklemden görülebilmekle birlikte en sık diz, dirsek, ayak bileği, kalça ve omuzlarda oluşur [3, 96, 104]. Bu eklemlerde kanamaya yatkınlığın daha fazla olmasının nedenine dair tatmin edici bir açıklama yoktur ancak mekanik faktörlerin önemli olduğu öne sürülmüştür [104].

Akut hemartrozlar eklem kapsülünün altındaki subsinoviyal venöz pleksustan kaynaklanır. Etkilenen eklemden karıncalanma veya yanma hissi oluşur. Ardından yoğun ağrı ve şişlik başlar [89] (Resim 2.1) [107]. Fizik muayenede eklemden şişlik, ısı artışı, palpasyona duyarlılık ve üzerini örten deride kızarıklık gözlenir [33, 108]. Eklem hareketleri kısıtlanmıştır, eklem genellikle bükülmüş bir pozisyonda tutulur [96]. Eksik faktörün hemen veya erkenden normal hemostatik seviyelere yükseltilmesi (faktör replasmanı ile), ağrıyı ortadan kaldırır. Eklem içi hematoma düzeldikçe şişlik ve hareket kısıtlılığı iyileşir. Gecikmiş tedavi aşırı ağrı, morbidite ve eklem hasarına yol açar [89]. Akut hemartrozlar, eklem içi kanın uzun vadedeki sonuçlarından kaçınmak için faktör uygulamasından sonra boşaltılmalıdır [109].



Resim 2.1. Diz eklemine akut hemartrozu [107]

Tekrarlayan hemartrozlar sonucu sinoviyal proliferasyon gelişmesinin yanı sıra yeni damarlar oluşur [106]. Böyle eklemler artık eklem içi kanamalara daha yatkın hale gelmiştir ve “hedef eklem” olmaya adaydır [96, 106, 110]. Hedef eklem, 6 aylık bir süre içinde üç veya daha fazla spontan kanamanın meydana geldiği eklemdir [111]. Böyle eklemlerde kısır bir kanama döngüsü oluşur [96].

Kronik hemartrozlar dejeneratif eklem değişikliklerine ve eklem yüzeylerinde mekanik düzensizliğe neden olur [33]. Eklemlerde tekrarlanan kanama atakları sonucu hemofilik artropati olarak adlandırılan ilerleyici eklem deformitesi oluşabilir [96, 112] (Resim 2.2) [107]. Hemofilik artropati gelişen eklemden hareket kısıtlılığı daha da artar ve ağrı şiddetlenir, subluksasyonlar oluşabilir [106].



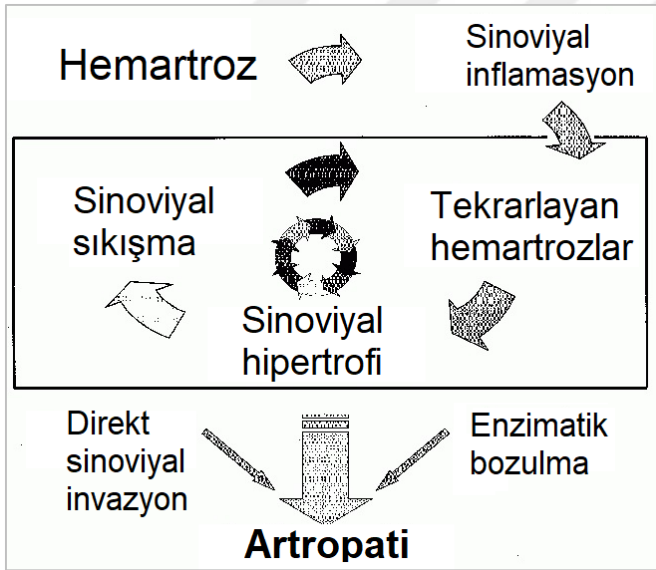
Resim 2.2. Hemofilide şiddetli kronik artrit [107]

Hemofilik artropatinin patofizyolojisi kesin olarak bilinmemektedir [109, 112-114]. Deneysel in vitro çalışmalara ve klinik deneyime dayanan mevcut kavramlar, sinoviyumun kan bileşenlerine maruz kaldıkça katabolik olarak aktif hale geldiğini ve sonuç olarak kıkırdak yıkımına neden olduğunu savunmaktadır [113]. Buna paralel olarak, birçok kaynağa göre hemofili hastalarında görülen artropatik değişikliklerin temelinde tekrarlayan kanamalar sonucu oluşan sinoviyal inflamasyon ve hipertrofi yatar [96, 104, 110] (Resim 2.3) [33]. Bu sinoviyal değişikliklerden sinoviyal hemosiderin birikimi sorumlu tutulur [12, 115, 116]. Eklem içinde tekrarlayan kanamalar sonucu açığa çıkan hemosiderin, bazı sitokin ve enzimlerin eklem içine salınmasına aracılık ederek kronik bir inflamatuvar süreci indükler [117, 118]. Makrofajlar ve fibroblastlar eklem boşluğuna çekilir [119]. Salınan sitokin ve enzimler inflamatuvar ve dejeneratif süreçlerle eklem kıkırdağının tahrip edilmesine neden olurken sinoviyal inflamasyonun artmasına da katkıda bulunur. [104, 110]. Sinoviyal alanda biriken demir, aynı zamanda hem sinoviyal hücre proliferasyonunda hem de subsinoviyal tabakada vasküler hücre proliferasyonunda rol oynamaktadır. Normal bir sinoviyal membran ince ve çoğunlukla avaskülerken, bu proliferasyon ve neovaskülarizasyon olayları sonucunda inflame ve kanamaya daha yatkın bir hal alır, böylece hemofilik artropati ve hemartrozları içeren kısır bir döngü oluşur [109, 116, 120] (Şekil 2.7) [12]. Doku demire maruz kaldıkça lokal inflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin upregülasyonuna aracılık eder. Salınan interlökin-1 beta ve interlökin-6 gibi sitokinler, kıkırdak yıkımına büyük

oranda katkıda bulunur [121]. Kıkırdak hasarına katkıda bulunan diğer faktörler, eklem içi kan ve yüksek intrakapsüler basınçtır [104, 110]. Bu konudaki ortak görüş tekrarlayan hemartrozların belirgin sinoviyal doku değişikliklerine ve kıkırdak hasarına yol açtığıdır. Ancak klinik olarak geri dönüşümsüz eklem hasarının oluşması için kaç kanama olayının oluşması gerektiği belirsizdir [113].



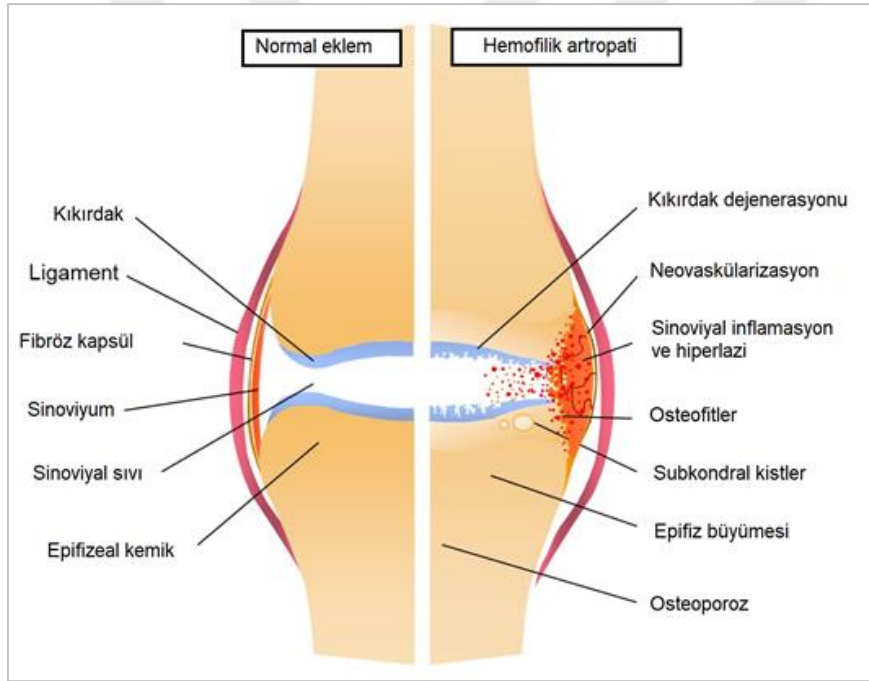
Resim 2.3. Hemofili A hastasında, femoral kondilleri ve hemosiderinle boyanmış hipertrofik sinoviyumu gösteren açık diz eklemi [33]



Şekil 2.7. Hemartroz tarafından başlatılan, kronik sinovite ve ilerleyici artropatiye yol açan döngü [12]

Eklemde sinovit ve kıkırdak dejenerasyonu ilerledikçe altta yatan kemik etkilenir (Şekil 2.8) [122]. Kemik değişiklikleri, kemik formasyonu ve rezorpsiyonundaki dengenin bozulmasından kaynaklanır. Kemik mineral yoğunluğu azalır [123, 124]. Subkondral kemik açığa çıkarken, subkondral kist oluşumları gözlenir [99, 106]. Osteofit formasyonu da gelişebilir [125]. Hiperemi nedeniyle periartiküler osteoporoz ve epifiz büyümesi izlenir

[126]. Zamanla eklem aralığı daralır, eklem kollaps ve sklerozu meydana gelir [99]. Bu eklem hastalığı süreci herhangi bir aşamada durdurulabilse de genellikle geri dönüşümsüz dejeneratif değişikliklere ilerler [112]. Kronik hemartrozlar tedavi edilmezse, hemofilik sinovitin doğal seyri, son dönem artropati ve artrofibroza doğru ilerlemedir. Hemofilik artropatinin son döneminde yoğun pigment lekeli hiperplastik membran, fibröz dokuya metaplaziye uğrar ve sonunda fibröz ankiloza yol açan kontraktürler gelişir. Tüm bu olaylar disfonksiyonel bir eklemle sonuçlanabilir [12, 115]. Spesifik patogenetik mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılmamış olsa da, son çalışmalar hemofilik artropatinin osteoartrit veya romatoid artritte meydana gelen dejeneratif veya kronik inflamatuvar süreç ile benzerliklere sahip olduğunu göstermektedir [6, 104].



Şekil 2.8. Sağlıklı bir eklem ve hemofilik artropatinin şematik gösterimi [122]

Hemofilik artropatinin radyolojik incelenmesinde geleneksel olarak konvansiyonel radyografiler kullanılmaktadır. Ancak kemik değişiklikleri belirgin hale gelene kadar radyografiler normal görünür, bu durum da klinisyenin eklem hastalığının boyutunu hafife almasına neden olabilir [127]. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bu konuda konvansiyonel radyografi veya bilgisayarlı tomografilerden üstündür. MRG, hemartrozların ve hemofilik artropatinin erken veya ilerlemiş bulgularının saptanması ve izlenmesinde en hassas ve spesifik yoldur [89, 127]. Sinoviyal demir birikiminin MRG ile kolaylıkla saptanabildiği ve hemofilik artropatinin ciddiyetinin göstergesi olarak kullanıldığı ileri

sürülmüştür [128]. Hemofilik eklemlerin değerlendirilmesinde son zamanlarda ultrasonografi (USG) kullanımı da yaygınlaşmıştır [129, 130].

Hemofilideki artropatik değişiklikleri izlemek ve tedavi gereksinimlerini değerlendirmek amacıyla, uzun yıllardır kullanılan çeşitli radyolojik skorlama sistemleri mevcuttur [106, 131]. Bunlardan Arnold-Hilgartner ve Petterson skorlamaları direkt grafileri kullanan modellerdir [125, 132]. Petterson sınıflaması yıllar içinde Green tarafından sadeleştirilmiştir [133]. Denver skorlaması ise MRG bulgularına dayanmaktadır [134-136]. Avrupa'da yapılan bir çalışmada da Avrupa MRG skorlaması geliştirilmiştir [134, 137]. Sonuçta mevcut skorlama sistemlerinin, hemofilik artropatinin değerlendirilmesinde tüm dünyada kullanılabilecek ortak bir dil oluşturması açısından önemli olduğu düşünülmektedir [138].

Diğer komplikasyonlar

Hemofili hastalarında kanama ataklarının ikinci sıklıkla görüldüğü yer kaslardır. İntramusküler kanamalar, hemofili hastalarında görülen kanama olaylarının %30'unu içermektedir [99]. İliopsoas kasının hematomu çok yaygındır, ancak anatomideki diğer kaslar da tutulabilir [109]. Travma predispozan neden olabilir, ancak kanamalar hemartrozda olduğu gibi, günlük aktivitelerin stresinden dolayı kendiliğinden de ortaya çıkabilir. Derin hematomların bir başka nedeni de intramusküler enjeksiyonlardır. Bu nedenle hemofili hastalarında kas içi enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır [139] (Resim 2.4) [33]. Tanı genellikle ağrı, şişlik, lokal sıcaklık ve sıklıkla morluk varlığına bağlı olarak koyulur [140]. Kas içi kanamalar, fibrozis ve kas kontraktürlerine yol açabilen lokal bir inflamatuvar tepkiye neden olur. Bu da mekanik işlev bozukluğuyla sonuçlanabilir ve böylece daha fazla kas kanamasına neden olabilir [141]. Hemartroz belirtisi olmaksızın hareket kısıtlılığı ve spazm, kas içi kanama şüphesini düşündürmelidir. İnflamatuvar yanıtı hassasiyet ve sertleşme takip edecektir [139]. Ayrıca dil veya frenulumda kanama, özellikle küçük çocuklarda sık rastlanır ve genellikle travmadan kaynaklanır (Resim 2.5) [95].



Resim 2.4. Hemofili A hastasında, intramusküler enjeksiyonu takiben sağ kalçada yoğun kanama [33]



Resim 2.5. Travmanın neden olduğu bir dil hematomu [95]

Kas içi kanamalar, fasiyalar arasında kalıp yaşamsal yapıları sıkıştırırlarsa duyuşal ve motor işlevi veya arteriyel dolaşımı tehlikeye atabilirler. Bu durum da kompartman sendromuna neden olabilir [89, 96]. Kompartman sendromu ekstremitelerde faktör infüzyonu ve standart analjeziklerle giderilemeyen hızlı şişlik ve şiddetli ağrı başlangıcı ile kendini gösterir [89]. Sonucunda nekrozlar, kontraktürler veya nöropati gelişebilir. Bunlar tıbbi acil bir durum olarak kabul edilir, dokuyu korumak ve ağrının giderilmesi için fasiyotomi veya cerrahi dekompresyon gerektirebilir [89].

Yumuşak dokularda hematomlar oluştuktan sonra stabilize olabilir ve yavaşça emilebilir. Bununla birlikte, orta ve ciddi derecede etkilenmiş hastalarda, hematomlar aşamalı olarak genişleme ve her yöne ayrılma eğilimindedir [95]. Kas hematomları, tamamen kaybolana

kadar haftalar veya aylarca hematolojik tedavi gerektirir. Kontrolü ise ultrasonografi ve / veya bilgisayarlı tomografi ile yapılabilir. Bir hematoma tamamen çözülmediğinde, yeniden kanama eğilimindedir ve sonunda hemofilik psödotümörle sonuçlanabilir [109]. Hemofilide görülen psödotümörler, kemik ya da yumuşak dokularda ortaya çıkarlar. Neden olarak subperiosteal ya da interosseöz kanamalar gösterilir [142]. Psödotümörler, tekrarlayan kanamayla üretilen, kronik olarak kapsüllenmiş kan birikintileridir [112]. Yetişkin hastalarda pelvis ve femurda, çocuk hastalarda ise diz ve kolda ortaya çıkarlar [143]. Bu kanla dolu çok bölmeli kistler, boyut olarak büyüdükçe hem yumuşak dokunun hem de kemiğin büyük ölçüde tahrip olmasına neden olurlar [33]. Ayırıcı tanıda dev hücreli tümörler, sarkomlar ve anevrizmal kemik kistleri yer alır [106].

Hemofili hastalarında diğer kanama olaylarından bazıları retroperitoneal, gastrointestinal, intrakraniyal, orofaringeal kanamalar ve hematüridir. Retroperitoneal hematomlar, üreteral obstrüksiyona neden olarak böbrek fonksiyonunu tehlikeye atarlar. Nadiren, diyaframdan göğse ve hatta bazen boynun yumuşak dokularına doğru diseksiyon yaparak hava yolunu da tehlikeye atabilirler [95]. Gastrointestinal kanamalar, hemofilik artropati için nonsteroid antiinflatuar ilaçların kronik kullanımı veya hepatit C'ye bağlı olarak gelişen özofagus varisler ile ilişkili olarak meydana gelebilir [144]. Genitoüriner patoloji olmasa bile hemofili hastalarında hematüri sıktır. Genellikle kendi kendini sınırlar ve özel tedavi gerektirmez [96]. İntrakraniyal kanamalar hemofilik hastalarda en tehlikeli hemorajik olay olmakla birlikte [144], nadiren ortaya çıkar [96]. Hastaların %10'unda görülür ve genellikle travma ile indüklenir [89]. Aynı zamanda kendiliğinden de oluşabilir [95]. Nispeten daha nadir görülen bir kanama türü olmasına rağmen, şiddetli hemofili hastalarında en yaygın ölüm nedeni olmaya devam etmektedir [33, 95]. Merkezi sinir sistemi kanamalarına bağlı olarak nöromusküler kusurlar, epilepsi gibi hastalıklar ve entelektüel eksiklikler ortaya çıkabilir [89]. Hemofili hastalarında meydana gelen orofaringeal / retrofaringeal hematomlar, hava yolunu tıkayabilir. Bu durum potansiyel olarak yaşamı tehdit eder [95, 145]. Epistaksis, hemofilinin belirgin bir özelliği olmamakla birlikte ortaya çıkabilir. Oral kanamalar ise hemofili hastalarında oldukça yaygındır. Bir çocuğun dilini ısırması sonucu ciddi kan kaybı veya dilin şişmesiyle hava yolunun tıkanması acil bir durum oluşturabilir [144].

Hemofili hastalarında tedavide kullanılan konsantreler nedeniyle gelişen komplikasyonlar da vardır. Bunlardan biri inhibitör gelişimidir. İnhibitörler, tedavide kullanılan eksik pıhtılaşma faktörleri olan FVIII veya FIX preparatlarına karşı gelişen antikorlardır [115].

Hemofili A hastalarının tedavisinde en sık rastlanılan ve en ciddi komplikasyondur. Gelişen inhibitörler nedeniyle tedavide uygulanan faktörlerin etkinliği azalır, aktivitesi nötralize olur [146]. En sık ağır hemofili A hastalarında karşılaşılrken, hemofili B hastalarında daha nadir olarak ortaya çıkar [95, 147-149]. Ağır hemofili A hastalarında inhibitör insidansının %20-52 [150, 151], hemofili B hastalarında ise %1,5-3 olduğu bildirilmiştir [149, 152]. İnhibitör gelişimi hastalarda kanama sıklığını artırmaz [153]; ancak tedavi maliyetini, mortalite ve morbidite oranını artırır [147]. Buna paralel olarak, inhibitör gelişen hastalarda eklem hasarlarının oranı artar ve hastaların hayat kaliteleri düşer [154]. Tedavinin diğer komplikasyonlarına hepatit C virüsü enfeksiyonu ve AIDS örnek olarak verilebilir. Bu enfeksiyöz hastalıklar hemofilili bireylere, kan yoluyla tedavide kullanılan konsantrelerden bulaşabilir. Hepatit C ve AIDS gelişme riski eski dönemlerde ciddi problem teşkil ederken, yeni geliştirilen aletler ve sterilizasyon yöntemleri sayesinde risk azalmıştır [155].

Orofasiyal bulgular

Tüm hemofili hastalarının %14'ü ve hafif şiddetli vakaların da %30'unun, şiddetli bir oral kanamayı takiben teşhis edildiği gösterilmiştir [2]. Hemofili hastalarının orofasiyal bulguları; oral hematomlar, damak ve dilde purpura, dudaklar; dil ve oral mukozada ekimoz, spontan ve travma sonrası oluşan diş eti kanamaları, kötü oral hijyenle birlikte çürük kavimleri ve dişeti hastalığı, çekim sonrası artmış kanamalar, temporomandibular eklem hemartrozu ve artropatisidir [156]. Oral kanamaların en sık görüldüğü bölgeler; labial frenulum ve dildir. Periodontal hastalığı olan hastalarda spontan kanama atakları görülür [2].

2.2.2. Nadir faktör eksiklikleri ve von Willebrand hastalığı

Nadir faktör eksiklikleri

Koagülasyon faktörlerinden FVIII, FIX ve vWF eksiklikleri en sık karşılaşılan eksiklikler olup FII, FV, FVII, FX, FXI, FXIII ve fibrinojen eksiklikleri “nadir faktör eksiklikleri” olarak değerlendirilir [157]. Nadir görülen konjenital faktör eksiklikleri genellikle ömür boyu kanama bozukluklarına yol açar [158]. Hastalıklar genellikle otozomal resesif geçiş gösterir [96, 97, 158] ve hem erkekleri hem de kadınları etkiler [97]. Bazen heterozigot bireyler de kanama eğilimi göstermesine rağmen, genellikle sadece homozigot ve bileşik heterozigot hastalar semptomatiktir [158].

Nadir faktör eksikliklerinin yaygınlığı, hem farklı faktörler arasındaki göreceli sıklığa hem de dünyanın farklı bölgelerindeki sıklığa bağlı olarak değişkendir [158]. Hemofililere göre çok daha nadir karşılaşılmakta olup genel popülasyonda 2 000 000'da 1'den (FII ve FXIII eksiklikleri) 500 000'de 1'e (FVII eksikliği) kadar değişen oranlarda görülürler (Çizelge 2.6) [159]. Bununla birlikte özellikle akraba evliliklerinin sık olduğu ve hemofili B'ye benzer yaygınlığa ulaşabildikleri ülkelerde, klinisyenler için önemli zorluklar teşkil etmektedirler [160].

Çizelge 2.6. Faktör eksikliklerinin kalıtımı, görülme sıklığı ve laboratuvar bulguları (“+” uzamış, “-” normal değerleri ifade etmektedir) [96]

Koagülasyon faktörü eksiklikliği	Kalıtımı	Genel popülasyondaki yaygınlığı	Laboratuvar bulguları		
			aPTZ	PZ	TZ
Fibrinojen	Otozomal resesif	1 000 000'da 1	+	+	+
Protrombin	Otozomal resesif	2 000 000'da 1	+	+	-
Faktör V	Otozomal resesif	1 000 000'da 1	+/-	+/-	-
Faktör VII	Otozomal resesif	500 000'de 1	-	+	-
Faktör VIII	X kromozomuna bağlı resesif	5 000'de 1	+	-	-
Faktör IX	X kromozomuna bağlı resesif	30 000'de 1	+	-	-
Faktör X	Otozomal resesif	1 000 000'da 1	+/-	+/-	-
Faktör XI	Otozomal resesif	1 000 000'da 1	+	-	-
Faktör XIII	Otozomal resesif	2 000 000'da 1	-	-	+/-

Nadir kanama bozuklukları daha az sıklıkta görülen koagülasyon bozuklukları oldukları için semptomlarının türü ve şiddeti, altta yatan moleküler kusurlar, kanama epizotlarının gerçek yönetimi hemofili A ve B'ninki kadar iyi belirlenmemiştir [161]. Hastalık fenotipi genellikle pıhtılaşma faktörünün azalmış aktivitesinin derecesi ile ilişkilidir. Kanama semptomları, asemptomatikten yaşamı tehdit edici boyutlara kadar değişir [96, 158]. Hemofililerde yapılan hafif, orta ve ağır şiddetli şeklindeki bir sınıflama nadir faktör eksiklikleri için yapılmamıştır [158]. Genel olarak en tipik semptomlar; mukozal kanama atakları ve invaziv prosedürler (kadınlarda doğum, erkeklerde sünnet vb.) sırasında meydana gelen aşırı kanamalardır [162]. Hemartrozlara hemofililerdeki kadar sık rastlanmaz [96], ancak nadir faktör eksikliklerinin de kronik sinovit ve artropatiye neden olabileceği bildirilmiştir. Von Willebrand hastalığı veya faktör V, VII, X, XI eksiklikleri her iki cinsiyette de ortaya çıkabilir ve ilerleyici artropatiye neden olabilir [12].

Kanama bozukluğu olan hastalarda oral hijyen genellikle kötüdür; diş çürükleri ve periodontal hastalıkların görülme sıklığı daha yüksektir. Bu durumun ağız kanaması korkusu nedeniyle etkili ağız hijyeni ve profesyonel diş bakımı sağlanamamasından kaynaklandığı düşünülmektedir [163].

Yaygın olarak kullanılan hemostaz testleri, koagülasyon faktörü aktivitesi için ilk taramayı sağlar (Çizelge 2.6). Genel koagülasyon testleri ile taramanın ardından spesifik eksik faktör için laboratuvar değerlendirmesi yapmak tanıyı tamamlar [96].

Von Willebrand hastalığı

Von Willebrand hastalığı hem primer hem de sekonder hemostazda önemli rol oynayan, büyük bir multimerik adeziv glikoprotein olan von Willebrand faktörünün eksikliği ve / veya anormalliğinden kaynaklanan rahatsızlıktır [164]. Otozomal geçiş gösteren bu hastalık erkeklerde görülen hemofililerin aksine her iki cinsiyette de görülebilir [3, 165]. Prevalansının genel popülasyonun 100’de biri kadar yüksek olduğu tahmin edilmekle birlikte klinik olarak önem oluşturan hastalık prevalansının genel popülasyonun 1 000’de birine yakın olduğu bildirilmiştir [165].

Von Willebrand hastalığı, von Willebrand faktörünün kalitatif ve kantitatif eksikliği ile ilişkilidir. Aynı zamanda üç ana tipte sınıflandırılır (Çizelge 2.7) [166]. Hastalığın tip 1 ve tip 3’ü kantitatif, tip 2’si kalitatif bozukluklara dahildir [3, 165-167]. Tip 1, vWF’nin kısmi eksikliği ile karakterize edilir. Hastalığın en sık görülen formudur ve otozomal dominant geçiş gösterir [168]. Tip 2, vWF’nin yapısal ve fonksiyonel anormalliklerini içerirken fenotipin ayrıntılarına göre de ayrıca dört varyanta (2A, 2B, 2M, 2N) bölünmüştür [169]. Tip 3 de, vWF’nin total eksikliği ile karakterize edilir [169]. En nadir görülen bu varyant, hastalığın en şiddetli formudur ve genel olarak otozomal resesif geçiş gösterir [165].

VWF aynı zamanda FVIII’in koruyucusu ve taşıyıcısıdır [170]. VWF molekülündeki primer eksiklik veya kusur, FVIII’in sekonder eksikliğine neden olabilir. Von Willebrand hastalığının farklı tiplerine eşlik edebilen FVIII eksikliği, hastalıkla genetik olarak ilişkili değildir [171].

Çizelge 2.7. Von Willebrand hastalığı sınıflaması [166]

Tip 1	VWF'nin kısmi eksikliği
Tip 2A	Yüksek ve orta moleküler ağırlıklı vWF multimerlerinin yokluğu ile ilişkili, trombosit bağımlı işlevi azalmış kalitatif varyantlar
Tip 2B	Gp Ib için artan afiniteye sahip kalitatif varyantlar
Tip 2M	Yüksek moleküler ağırlıklı vWF multimerlerinin yokluğundan kaynaklanmayan, trombosit bağımlı işlevi azalmış kalitatif varyantlar
Tip 2N	FVIII için belirgin şekilde azalmış afiniteye sahip kalitatif varyantlar
Tip 3	VWF'nin neredeyse tamamen eksikliği

Hastalığın klinik semptomları genellikle tip 1'de hafif, tip 2 ve 3'te giderek artan şiddettedir. Kanama eğiliminin şiddeti genellikle vWF'nin primer eksikliğinin derecesi ve FVIII'in sekonder eksikliği ile orantılıdır. Hastalık, tipik olarak hafif veya orta şiddetteki mukokutanöz kanamalarla karakterizedir [170]. En yaygın semptomlar; burun kanaması, diş çekimi sonrası uzayan kanama ve menorajidir. Ek olarak, ciddi FVIII defekti nedeniyle hematoma ve hemartrozlar meydana gelebilir [172]. Şiddetli bozukluklarda (örneğin tip 3) hastalar, yaşam boyu spontan kanama semptomları (özellikle mukokutanöz) öyküsü bildirirler. Hemofili A ve B'dekilere benzer şekilde artropati gösterebilirler. Orta şiddetli bozukluklarda nispeten daha hafif kanama semptomları vardır. Hafif bozukluklarda (örneğin tip 1) spontan kanamalar nadir görülür. [173]. Orofasiyal bulgular hemofili hastalarınınkine benzerdir (kötü oral hijyen vb.) [156]. Hemartrozlar, esas olarak şiddetli formlarda (tip III) görülür ve hemofilideki gibi şiddetli artropatiye neden olabilir [10].

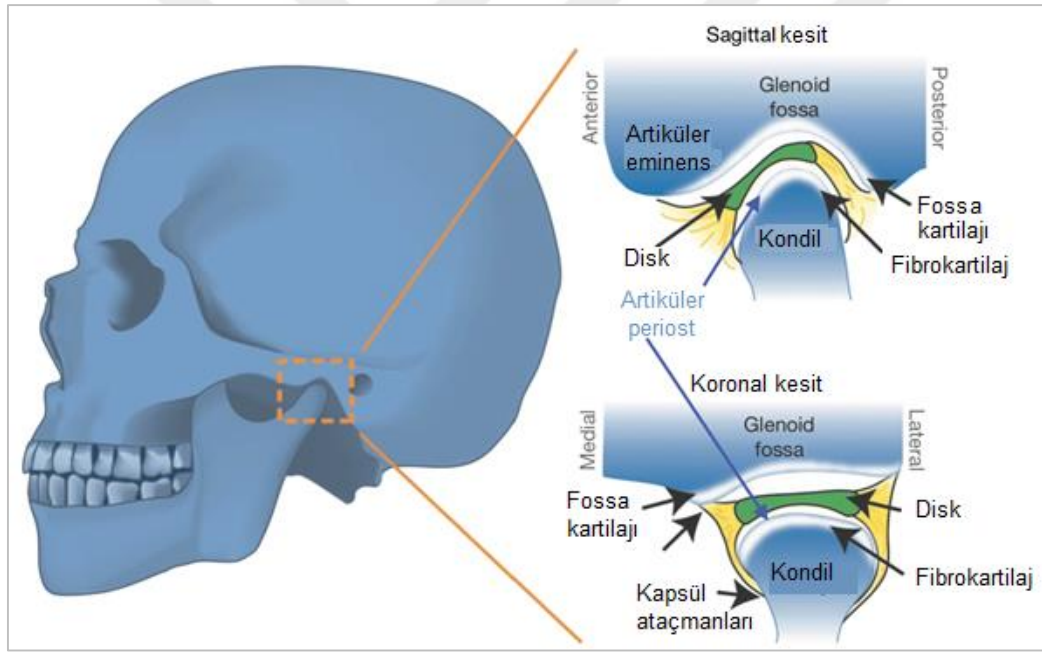
2.3. Temporomandibular Eklem

Stomatognatik sistemin önemli bir parçası olan temporomandibular eklem (TME), mandibula ile kafatası arasında bulunan morfolojik ve fonksiyonel olarak karmaşık bir yapıdır [174]. İnsan vücudunda bilateral olarak bulunan bu sinoviyal eklem; çiğneme, solunum, iletişim gibi temel yaşamsal fonksiyonların gerçekleştirilmesini sağlar. Aynı zamanda yüz formunun sağlanmasına katkısı vardır [175].

Temporomandibular eklem sert doku bileşenlerini aşağıda mandibular kondil, yukarıda ise temporal kemiğin glenoid fossası oluşturur (Şekil 2.9). Temporal kemik ile mandibula arasına bir eklem diski yerleşir. Değişen miktarlarda fibrokartilaj içeren ve yoğun fibröz bağ

dokusundan oluşan bu eklem diski, eklem boşluğunu üst ve alt bölmeler olmak üzere ikiye ayırır [174, 176]. Üst eklem boşluğu kayma veya translasyon hareketine (artrodial eklem) izin verirken alt eklem boşluğunda menteşe veya rotasyon hareketi (ginglymoid eklem) meydana gelir. Temporomandibular eklem bu sebeple ginglymoartrodial eklem olarak sınıflandırılmaktadır [177, 178]. Eklem diğer yumuşak doku bileşenleri ise retrodiskal doku, sinoviyal sıvı, kapsül, ligamentler ve çiğneme kaslarıdır [178].

Temporomandibular eklem diğer sinoviyal eklemlerden önemli bir farklılığı vardır: Temporomandibular eklem, eklem yüzeyleri hyalin kıkırdak yerine fibrokartilajla kaplıdır [179]. Hem elastik hem de kollajen lifleri içeren bu fibrokartilaj yapı, yüksek basınçlı okluzal kuvvetlere karşı direnç sağlar [180].



Şekil 2.9. Temporomandibular eklem ve bileşenleri [176]

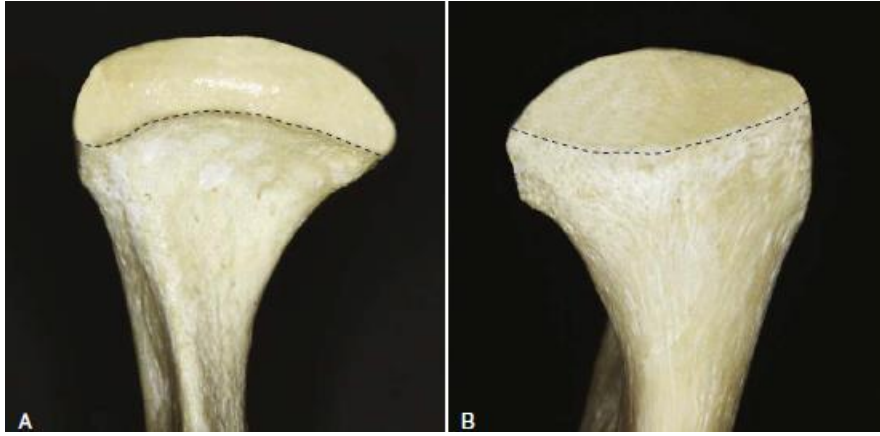
2.3.1. Temporomandibular eklem anatomisi

Mandibular kondil

Kondil, mandibulanın kafatası ile eklem yapan kısmıdır (Resim 2.6). Yetişkin bir insanda kondilin mediolateral uzunluğu yaklaşık olarak 18-23 mm (veya 15-20 mm), anteroposterior genişliği ise 8-10 mm'dir. Kondilin uzun eksen, mandibular ramus düzlemine dik açı yapar

[174, 178]. Önden bakıldığında medial ve lateralde kutup olarak adlandırılan çıkıntılara sahip olduğu görülür. Genellikle medial kutup, lateral kutuptan daha belirgindir [178].

Kondilin artiküler yüzeyi, yandan bakıldığında oldukça fazla; önden bakıldığında daha az belirgin olacak şekilde dışbükeydir [178]. Daha nadir olarak üstü düz yüzeyle, yuvarlak, sivri veya köşeli olabilir. Bir hastanın iki kondili asimetrik olabilir. Artiküler yüzeyin hemen altında medial tarafta, lateral pterygoid kasın alt başının yerleştirildiği yer olan ve “pterygoid fovea” olarak bilinen belirgin bir depresyon alanı bulunur. [177]. Kondilin görünümü, farklı yaş grupları ve bireyler arasında büyük farklılıklar gösterir [179].



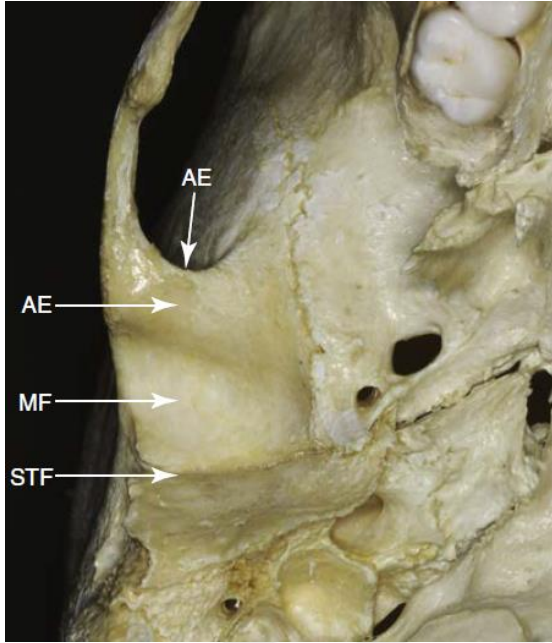
Resim 2.6. Mandibular kondil. A ön, B arkadan görünüm, noktalı çizgiler eklem yüzeyinin sınırını belirtir [178]

Mandibular fossa

Mandibular veya diğer adıyla glenoid fossa, mandibular kondilin üstündeki temporal kemiğe ait içbükeyliklerdir. Ön duvarını skuamöz temporal kemiğin artiküler eminensi, arka duvarını ise dış kulak yolunun ön sınırını oluşturan temporal kemiğin timpanik plakası oluşturur. Fossanın kemik çatısı incedir ve genellikle ışığa tutulduğunda yarı saydam görünür [174, 181] (Resim 2.7) [178].

Artiküler fossa, glenoid fossanın temporomandibular ekleme ilişkin yapıları kapsayan kısmıdır ve tamamen temporal kemiğin skuamöz kısmından oluşur. Glenoid fossanın arka ve lateral kısımlarında, “timpanoskuamöz fissür” adı verilen bir fissür, glenoid fossanın eklem ve eklem dışı kısımlarını ayırır [174, 181]. Timpanoskuamöz fissür, temporal kemiğin tegmen timpani isimli çıkıntısı tarafından anteriorda petroskuamöz ve posteriorda

petrotimpanik fissüre bölünür [179]. Petrotimpanik fissür, korda timpani ve anterior timpanik damarların geçişine izin verir. Bu nörovasküler yapılar glenoid fossa içinde bulunur, ancak artiküler fossa içinde değildir [181].



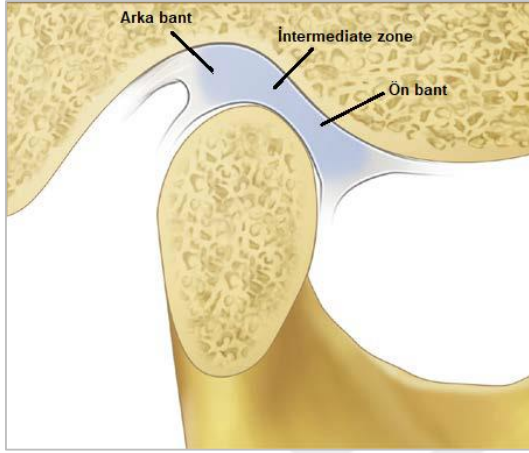
Resim 2.7. Artiküler fossa (aşağıdan görünüm). AE, artiküler eminens; MF, mandibular fossa; STF, skuamotimpanik fissür [178]

Artiküler disk

Temporomandibular eklemin en önemli anatomik yapısı olan eklem diski, mandibular kondil ile eklemin temporal kemik bileşeni arasında yer alan fibrokartilaginöz bir yapıdır. Temporal ve mandibular eklem kemikleri arasındaki kayma ve menteşe hareketlerinin gerçekleştirilmesini sağlar [179, 181]. Yoğun fibröz bağ dokusundan oluşur, vaskülarize değildir ve innerve edilmez. Bu durum diskin basınca karşı direncini artıran bir adaptasyondur [182]. Disk aynı zamanda esnek bir yapıya sahiptir, eklem yüzeylerinin fonksiyonel taleplerine uyum sağlar [178].

Disk sagittal planda bikonkavdır. Üst yüzeyi kraniyal kontura uyum sağlamak için eyer şeklinde iken alt yüzeyi kondile uyacak şekilde içbükeydir [179, 181]. Lateral perspektiften bakıldığında ön bant, orta bölge (*intermediate zone*) ve arka bant olmak üzere anatomik olarak üç bölüme ayrılır (Şekil 2.10). Her bölüm farklı kalınlığa sahiptir. Ön bant en kalın, arka bant orta kalınlıktadır. Mandibular kondil ile temporal kemik arasında en fazla işleve

sahip bölüm olan orta bölge ise en incedir. Eklem diski ayrı bölümlere ayrılmasına rağmen homojen bir dokudur [178]. Disk anterior, posterior, medial ve lateral olarak eklem kapsülüne tutunur [183]. Lateral pterygoid kasın üst kısmının bazı lifleri diske önden yapışır. Böylece disk, aynı zamanda medial ve lateral kollateral ligamentler aracılığı ile de, işlev sırasında mandibular kondilin üstündeki pozisyonunda stabilize edilir [177].



Şekil 2.10. Temporomandibular eklem diski (lateral görünüm) [178]

Artiküler disk posteriorda, retrodiskal dokular olarak bilinen, vaskülarizasyonu zengin olan ve yüksek oranda innerve edilen bağ dokuyla birleşir. Retrodiskal dokular anatomik olarak, sinoviyal sıvının üretiminde rol alan bilaminar bölge olarak adlandırılır. Retrodiskal dokunun üst kısmı, superior retrodiskal laminadır. Elastik lifler içeren bu lamina, posteriorda timpanik plakaya bağlanır ve aşırı translyasyon hareketleri sırasında diskin yer değiştirmesine engel olur [178]. Retrodiskal dokunun alt kısmı, inferior retrodiskal laminadır. Elastik doku içermeyen ve kollajen liflerinden oluşan bu lamina, diski kondilin eklem yüzeyinin arka kenarına bağlama işlevi görür. Rotasyonel hareketler sırasında diskin kondil üzerinde aşırı dönmesini önler [177].

Eklem kartilajı ve sinoviyum

Temporomandibular eklemde olduğu gibi tüm sinoviyal eklemlerin iç yüzeyini astarlayan iki tür doku vardır: Eklem kıkırdağı ve sinoviyum. Bu iki yapı tarafından sınırlanan boşluk, sinoviyal sıvı içinde yıkanan sinoviyal boşluk olarak adlandırılır. Hem temporal kemiğin hem de kondilin eklem yüzeyleri, lifli bir bağ dokusu olan yoğun eklem fibrokartilajı ile

kaplıdır. Bu fibrokartilaj tabaka, fonksiyonel gerilimler altında rejenerasyon ve remodelasyon kapasitesine sahiptir [177].

Basınç taşıyan fibrokartilaj tabaka hariç diğer eklem içi yüzeyler, sinoviyal doku ile kaplanır [179]. Sinoviyal doku eklem içi yüzeylerini örten bir bağ dokusu membranıdır. Bu membran, fibröz eklem kapsülünün en içteki tabakasıdır ve avasküler eklem dokusundan farklı olarak mükemmel rejeneratif kapasiteye sahiptir [184]. Bu yapı, retrodiskal dokuların ön sınırında bulunan özel bir sinoviyal saçakla birlikte, her iki eklem boşluğunu da dolduran sinoviyal sıvıyı üretir [178]. Alt ve üst eklem boşlukları bu sıvı içinde yıkanır. Sinoviyal sıvı, bir plazma ultrafiltratı olarak kabul edilir. Aynı zamanda, eklem uygulanan kesme kuvvetlerini absorbe edebilen ve yüksek viskozitesinden sorumlu olan hyalüronik asit içerir [177, 184]. Sinoviyal sıvının işlevleri arasında eklem lubrikasyonu, partikül birikintilerinin fagositozu ve eklem kıkırdağının beslenmesi yer alır [177].

Eklem ligamentleri

Ligamentler temporomandibular eklemden, herhangi bir eklem sisteminde olduğu gibi, yapıların korunmasında önemli rol oynarlar. Belirli uzunluklara sahip olan ligamentler, kollajen bağ dokusu liflerinden oluşur ve esnemezler. Bununla birlikte, aniden veya uzun süre boyunca yoğun kuvvete maruz kalırlarsa uzayabilirler. Bu durum ligamentlerin işlevini tehlikeye atar, böylece eklem fonksiyonunu değiştirir. Ligamentler eklem hareketleri sırasında aktif olarak fonksiyonuna katılmazlar, bunun yerine hareketleri sınırlayan pasif kısıtlama araçları olarak fonksiyon gösterirler [178]. Ligamentlerden üç tanesi, eklem ana anatomik bileşenleri olarak hizmet ettikleri için fonksiyonel ligamentler olarak kabul edilirler. Bunlar kollateral, kapsüler ve temporomandibular ligamentlerdir. Diğer iki ligament olan sphenomandibular ve stilomandibular ligamentler ise, aksesuar ligamentler olarak kabul edilirler [177, 178].

Temporomandibular eklemlerle ilişkili kaslar

Mandibular hareketlerden esas olarak dört çift çiğneme kası sorumludur. Bunlar; masseter, temporal, medial pterygoid ve lateral pterygoid kaslardır. Bununla birlikte, çiğneme kası olduğu düşünülmesinde de, digastrik kaslar da mandibular fonksiyonda önemli rol oynar [178].

Çiğneme kasları aynı zamanda yüz, dil, damak ve hyoid kemiğin çeşitli kas grupları ile birlikte hareket eder [181].

Eklemin vaskülarizasyon ve innervasyonu

Temporomandibular eklemin çevresindeki çeşitli damarlar sayesinde beslenmesi zengindir. Baskın damarlar; posteriordan yüzeyel temporal arter, anteriordan orta meningeal arter, inferiordan internal maksiller arterdir. Derin auriküler, anterior timpanik, asendan faringeal arterlerin de katkısı vardır. Kondil, inferior alveolar arter yoluyla kemik iliği boşluğundan ve büyük arterlerin besleyici damarlarından beslenir [185]. Venöz dolaşımı ise, kapsülün her yerinde bulunan pleksuslar tarafından sağlanır [179].

Mandibular sinirin dalları, özellikle aurikulotemporal sinir, temporomandibular ekleme afferent innervasyon sağlar [186]. Ek innervasyon, derin temporal ve masseterik sinirler tarafından sağlanır [178].

2.3.2. Temporomandibular düzensizlikler

Temporomandibular düzensizlikler (TMD), tedavi talebinin yoğunluğu nedeniyle klinik önem arz etmektedir [177]. Temporomandibular rahatsızlıklar ile ilgili uzun yıllardır çok çeşitli sınıflamalar yapılmıştır. Günümüzde yaygın olarak kullanılanı, Bell [187] tarafından geliştirilip Amerikan Diş Hekimleri Birliği [188] tarafından birkaç değişiklikle benimsenen ve Okeson [178] tarafından modifiye edilen sınıflandırma sistemidir (Çizelge 2.8).

Çiğneme kası bozuklukları

Temporomandibular bozukların arasında en sık rastlanılanı, çiğneme kası bozukluklarıdır. Bu bozukluklar, lokal veya sistemik etkenlere bağlı olarak oluşabilir. En yaygın görülen iki semptomu; disfonksiyon ve ağrıdır [189, 190]. Bu sınıfta yer alan rahatsızlıkların kliniği birbirinden farklıdır. Hastalıkların aralarında ayırım yapabilmek önemlidir [178].

Koruyucu kas kasılması

Çiğneme kaslarında yaralanma durumunda verilen ilk tepki koruyucu kas kasılmasıdır. Yaralanma tehlikesi durumunda uygun kasların aktivitesi, yaralı kısmı daha fazla

yaralanmadan korumak için değiştirilir. İlgili kaslar tonus olarak bilinen hafif kasılmış bir durumda tutulur. Koruyucu kas kasılması oluştuğunda mandibulanın hareket hızı ve miktarı azalır. Dinlenme durumunda ağrı ile karşılaşılmazken fonksiyon sırasında ağrı mevcuttur. Koruyucu kas kasılması, merkezi sinir sistemi tarafından oluşturulan bir cevap olmakla birlikte patolojik bir durum değildir [178, 182].

Çizelge 2.8. Temporomandibular düzensizliklerin sınıflandırılması [178]

Çiğneme kası bozuklukları	- Koruyucu kas kasılması - Lokal miyalji - Miyofasiyal ağrı - Miyospazm - Merkezi sinir sistemi aracılı miyalji
Temporomandibular eklem düzensizlikleri	- Kondil-disk kompleksi düzensizlikleri - Disk deplasmanları - Redüksiyonlu disk deplasmanları - Redüksiyonsuz disk deplasmanları - Eklem yüzeylerinin yapısal uyumsuzlukları - Şekil bozuklukları - Adezyonlar - Sublüksasyon (hipermobilite) - Lüksasyon - İnflamatuar bozukluklar - Sinovit / kapsülit - Retrodiskit - Artritler (Osteoartrit, osteoartroz, poliartritler) - İlişkili çevre yapıların inflammatuar bozuklukları
Kronik mandibular hipomobilite	- Ankiloz - Kas kasılması - Koronoid engellemesi
Büyüme bozuklukları	- Konjenital ve gelişimsel kemik bozuklukları - Agenezi - Hipoplazi - Hiperplazi - Neoplazi - Konjenital ve gelişimsel kas bozuklukları - Hipotrofi - Hipertrofi - Neoplazi

Lokal miyalji

Çiğneme kaslarında inflammatuar olmayan ağrı durumudur. Uzamış koruyucu kas kasılması sonucu lokal miyalji gelişir. Travma, aşırı fonksiyon veya emosyonel stres de lokal miyaljiye

neden olabilir [178, 191]. Dinlenme durumunda ağrı yokur, fonksiyonla birlikte ağrı artar. Mandibular hareketler kısıtlanır, kaslarda lokal hassasiyet gözlenir [192, 193].

Miyofasiyal ağrı

Fonksiyon sırasında artan bölgesel veya lokal künt ağrı karakterizedir. Klinik olarak; kasta, tendonda ya da fasiyada lokalize hassas alanlar ve tetik noktaları bulunur. Bu alanların palpasyonu dişler, kulak veya baş gibi uzak bir bölgeye doğru yayılan künt karakterli ağrılara neden olur [194, 195]. Bu miyofasiyal semptomlara bazen gerilim tipi baş, kulak veya diş ağrısı; akut malokluzyon hissi; kas sertliği ve mandibulanın hareket kısıtlılığı eşlik edebilir [196].

Miyospazm

Miyospazm veya trismus; bir kasın ani, istemsiz, tonik kasılması (fasikülasyonu) ile karakterize akut bir kas hastalığıdır. Lokalize akut ağrı ve mandibulada hareket açıklığının ciddi şekilde kısıtlanması ile karakterizedir. Bunun yanı sıra, istirahat durumunda ani başlaması klinisyenin miyospazmı düşünmesine ve diğer çiğneme kas bozukluklarından ayırt etmesine izin verir. Elektromiyografi (EMG) aktivitesinde dramatik bir artış görülmesi karakteristiktir [197].

Merkezi sinir sistemi aracılı miyalji (fibromiyalji)

Santral sinir sisteminin aşırı uyarılması sonrası ortaya çıkan genel bir kas ağrısıdır. Vücudun birçok alanında devamlı ağrıyla karakterizedir. Vücuttaki 18 adet normalde palpasyonda ağrısız olan bölgenin 11'inin palpasyonda ağrılı olması ve en az 3 ay süreyle vücudun dörtte üçünün ağrılı olması pozitif fibromiyalji bulgularıdır [198].

Temporomandibular eklem düzensizlikleri

Temporomandibular eklem düzensizlikleri, değişen kondil-disk fonksiyonu ile ilişkili çeşitli semptomlara ve işlev bozukluklarına neden olur [178]. Temel klinik bulgular: Çene, yüz, baş ve kulak ağrısı; klik, krepitasyon ya da gıcırdama tarzında eklem sesleri; ağız açıklığında kısıtlanma, çenenin kayması ya da kilitlenmesidir [199]. Temporomandibular eklem bozukluklarına bağlı ağrılar, orofasiyal ağrılar içerisinde en ısrarcı olan grubu oluşturur

[200]. Etiyolojik faktörler arasında travma, muhtemel parafonksiyon, cinsiyet ve hormonal faktörler, sistemik faktörler, çiğneme sisteminin aşırı kullanımı, psikososyal ve davranışsal faktörler bulunmaktadır [201].

Kondil-disk kompleksi düzensizlikleri

Disk deplasmanları, disk-kondil kompleksinin anormal anatomik pozisyonunu tanımlar [202]. Bu durumun nedeni tam anlaşılmamış olsa da, kollateral diskal ligamentlerin ve alt retrodiskal laminanın uzaması sonucunda meydana geldiği bildirilmiştir. Diskin posterior sınırının incilmesi de bu tür rahatsızlıklara zemin hazırlar [178]. Artiküler disk, tipik olarak anterior ve mediale yer değiştirir. Posterior ve lateral deplasmanlar da daha nadir olarak meydana gelebilir [202, 203]. Disk ve kondil ilişkisinin düzensizliği sonucu, ağız açma hareketi sırasında tek klik ya da ağız açma ve kapama hareketleri sırasında birer klik (resiprokal klik) sesi duyulabilir [178, 204]. Disk deplasmanları, redüksiyonlu veya redüksiyonsuz olabilir.

Redüksiyonlu disk deplasmanı, en yaygın görülen disk düzensizliğidir [202]. Disk ağız kapalı konumdayken öne ve içe doğru yer değiştirir ancak ağız açma hareketi sırasında mandibular kondil translasyon yaparken diski yakalar (Şekil 2.11). Disk ve kondil doğru pozisyonel ilişkiye geldiğinde yakalama hissi oluşur, klik sesi duyulur. Bunlar diskin redükte olmasının belirtileridir. Ağız açılırken kondilin yakalanabilmesi için açma yolunda sapma yani deviasyon görülür. Disk redükte oluncaya kadar ağız açıklığı kısıtlanabilir, redükte olduktan sonra kısıtlılık ortadan kalkar. Ağız kapanırken kondil diskin arkasına hareket eder ve kapanma, klik sesiyle sonuçlanır [178, 205]. Vakaların çoğuna ağrı eşlik etmese de bir tür eklem inflamasyonu meydana gelebilir ve ağrılı semptomlara neden olabilir [206].



Şekil 2.11. Redüksiyonlu disk deplasmanı, A dinlenme pozisyonu, B translasyonun erken evresi, C ağız açık pozisyonu [178]

Redüksiyonsuz disk deplasmanı, kapalı kilitlenme olarak da tanımlanır. Ligament daha da uzadıkça ve üst retrodiskal laminanın esnekliği kayboldukça, kondilin diski yeniden yakalaması zorlaşır. Disk redükte olamadığında, kondil translasyon hareketi boyunca diski anteriorda kalmaya zorlar (Şekil 2.12). Maksimum ağız açıklığı aralığı 25 ila 30 mm'dir. Hasta geniş açmaya çalıştığında çene genellikle disfonksiyon olan tarafa kayar. Maksimum açılma noktası, sert bir sonlanma hissi ortaya çıkarır. Maksiller ve mandibular kesici dişler arasında hafif açma kuvveti uygulanırsa ağız açıklığı çok az artar. Eksantrik hareketler ipsilateral taraf için nispeten normaldir ancak kontralateral tarafta sınırlıdır. Bilateral manuel manipülasyonda etkilenen eklem genellikle ağrılıdır, çünkü kondil retrodiskal dokulara oturur [178, 207]. Bu açıklanan bulgular genellikle durum akut olduğunda görülür. Redüksiyonsuz disk deplasmanı kronikleştiğinde klinik tablo daha az netleşir, dokular duruma adapte olur, ağız açıklığı hala ideal olmasa da bir miktar artar, ağrı da bir miktar azalır [178, 202].



Şekil 2.12. Redüksiyonsuz disk deplasmanı, A dinlenme pozisyonu, B translasyonun erken evresi, C ağız açık pozisyonu [178]

Eklem yüzeylerinin yapısal uyumsuzlukları

Normalde pürüzsüz olan artiküler yüzeylerin yapısal bozuklukları nedeniyle oluşan sürtünme ve yapışma, normal eklem hareketlerini engeller. Makrotravma (örneğin dişlerle birlikte çeneye alınan bir darbe) yaygın bir etiyolojik faktördür. Herhangi bir travma nedeniyle oluşabilen hemartrozlar da yapısal uyumsuzluk yaratabilir. Hemartrozlar, retrodiskal dokunun yaralanmasından veya cerrahi müdahaleden de kaynaklanabilir. Yapısal olarak uyumsuz eklem yüzeyleri disk düzensizliklerine neden olabilir. Şekil bozukluğu, adezyon, sublüksasyon ve lüksasyon olmak üzere dört çeşit yapısal uyumsuzluk mevcuttur [178].

Şekil bozuklukları kondil, fossa veya diskte meydana gelebilir. Eklem sert doku yüzeylerindeki değişiklikler; kondil ve fossanın düzleşmesi veya kondil üzerinde kemikli çıkıntı oluşması şeklinde olabilir. Disk şeklindeki değişiklikler; sınırların incelmelerini ve perforasyonları içerir [178]. Şekil bozuklukları genellikle ağrısızdır. Engel belirli bir yerde bulunduğu için her zaman aynı açılma veya kapanma noktasında disfonksiyon görülür [208].

Adezyon, eklem yüzeylerinin kalıcı yapışıklığını temsil eder. Kondil-disk arasında veya disk-fossa arasında meydana gelebilir. Eklem yüzeyleri arasında fibröz bağ dokusunun gelişmesi veya kayganlık kaybı nedeniyle oluşur. Kondilin translasyonunda ağrısız kısıtlanma karakteristiktir [178, 209]. Eklem yüzeylerine gelen fazla yükler etkendir. Hemartroz veya inflamasyona sekonder olarak adezyonlar gelişebilir [178, 191].

Sublüksasyon (hipermobilite); kondilin, ağız açma hareketinin son aşamasında artiküler tüberkülün önüne atlamasıdır. Çene geniş açma pozisyonuna geçer. Patolojik bir durum olarak değerlendirilmez, anatomik varyasyonlar sonucunda oluşur. Genellikle ağrısızdır. Teşhisi klinik gözlemlerle yapılır. Ağız açıklığının son aşamasında kondil tüberkülden atladığında, yüzün kondilin arkasına denk gelen bölgesinde bir çöküntü gözlenir [178, 210].

Lüksasyon, açık kilitlenme olarak da tanımlanır. Eklem hiperekstansiyonunu temsil eder ve eklemi açık ağız pozisyonunda sabitleyerek herhangi bir translasyon hareketini engeller [178, 209]. Uzun süreli dental tedaviler veya esneme gibi ağzın uzun süre açık kaldığı durumlarda oluşabilir. Sublüksasyonda olduğu gibi anatomik varyasyonların da katkısı vardır [178]. Hastada ağrının eşlik ettiği ağız kapama güçlüğü mevcuttur [209].

İnflamatuvar bozukluklar

TME'nin inflamatuvar bozuklukları; travma, enfeksiyon veya kıkırdak dejenerasyonunun sonucunda oluşur. Sistemik poliartritik hastalıkların veya kollajen bozukluklarının sekeli olarak da görülebilir [202]. Genellikle fonksiyonla artan sürekli ve derin ağrı ile karakterizedir. Mandibular hareketler kısıtlanır, palpasyonda hassasiyet ve / veya koruyucu kas kasılması tabloya eşlik eder [178].

Sinovit; sinoviyal membranın inflamasyonudur. Kapsülit ise; eklem kapsülünün inflamasyonudur. Makrotravma (örneğin; çeneye bir darbe gelmesi) veya mikrotravma

(örneğin; disk deplasmanı sonucu yumuşak dokularda irritasyon) inflamasyondan sorumlu olabilir. Kondilin lateralinin palpe edilmesi sırasında ağrı vardır. Fonksiyonla ağrı daha da artar, ağız açıklığı limitlenir [178, 211].

Retrodiskit, retrodiskal dokuların inflamasyonudur. Travma, disk deplasmanı veya dislokasyonu nedeniyle oluşur. Hastalar fonksiyonla artan ağrıdan şikayetçidir. Mandibular hareketlerde kısıtlanma, retrodiskal dokularda şişlik ve akut malokluzyon görülebilir [178, 209].

Artrit, TME'nin artiküler yüzeylerinin inflamasyonudur. Osteoartrit, osteoartroz ve poliartritler olmak üzere üç çeşittir [191, 209]:

Osteoartrit; artiküler dokuların düzensizliği ve abrazyonu ile karakterize, dejeneratif bir durumdur. Subkondral kemiğin remodelasyonu sırasında gelen aşırı yük, bu dejenerasyonun nedenidir. Önce kartilajlar, sonra disk, daha sonra da kemik yapılar aşınmaya başlar [202]. Osteoartritin kronik kapalı kilitlenme ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Sabit lokalize ağrı vardır, semptomlar çene hareketiyle artar ve fonksiyon kısıtlanır. Krepitasyon en yaygın bulgudur [178, 202], sabah sertliği görülür. Ağız açılması sırasında çene etkilenen tarafa sapar, karşı tarafta lateral hareket kısıtlaması farkedilir. Palpasyona duyarlı olan eklem bölgesinde şişlik gözlenebilir. Hastalığın ilerleyen safhalarında oluşan radyografik bulgular; artiküler yüzeylerde aşınma ve düzleşme, osteofit varlığı, subkondral kemikte kistik oluşum ve eklem boşluğunda azalmadır [208]. Ekleme gelen yükler azaldığında artritlik durum adaptif hale gelebilir ancak kemik morfolojisi değişmeye devam eder. Adaptif evre osteoartroz olarak adlandırılır. Osteoartrozda krepatasyon yaygın olmasına rağmen ağrı bildirilmez [178]. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de deplase ve deforme disk saptanır [212].

Poliartritler; vücuttaki eklemlerin artiküler yüzeylerinde inflamasyonla karakterize olan rahatsızlıklardır. Temporomandibular eklemi etkileyebilen poliartritlerin en yaygını romatoid artritir. Diğerleri ise; psöriatik artrit ve ankilozan spondilitir [212]. Poliartritlik durumlarda her iki TME de etkilenir. Klinik tablo, TME'nin lokalize osteoartriti ile benzerdir. Radyografisi genellikle eklemlerin kemik yapılarının düzensiz erozyonundan kondilin tamamen tahrip olmasına kadar güçlü yıkıcı değişiklikleri gösterir [208].

Kronik mandibular hipomobilité

Ankiloz

Ankiloz; artmış adezyonlar nedeniyle eklem aralığının fibröz ya da fibroosseöz kaynaşmasıdır. Bu durumda eklem aralığı kaybolur. En yaygın etiyolojik faktör makrotravmadır. Travma ekleme inflamasyona, doku hasarına ve hemartroza neden olarak ankiloza zemin hazırlar. Eklem yaralanmaları veya cerrahi operasyonlar da hemartroza neden olabilir [178, 208]. Diğer etiyolojik faktörler; eklemdaki dejeneratif hastalıklar, enfeksiyon, inflamasyon, poliartritler veya radyasyon tedavisidir. Adezyon olan tarafta kondil-disk kompleksi translasyon yapamazken yalnızca karşı taraftaki kondil limitli rotasyon yapabilir. Tek taraflı olgularda etkilenmeyen tarafa laterotrüzyon yapılamaz. Çift taraflı olduğunda maksimum ağız açıklığı 5-15 mm arasında değişirken lateral hareketler ve protrüzyon yapılamaz [212].

Kas kasılması

Kas kasılması miyofibrotik ve miyostatik olarak üzere ikiye ayrılır. Miyostatik kasılma kasın uzun süre kasılmamasıyla, miyofibrotik kasılma ise kastaki adezyonlara bağlı olarak oluşur. Her iki durumda da mandibular hareketlerde ağrısız kısıtlanma karakteristiktir [213].

Koronoid engellemesi

Koronoid engellemesi; koronoid çıkıntının uzun olması veya bölgede fibrozis gelişmesi nedeniyle mandibular hareketlerin kısıtlanmasıdır. Kısıtlılık, özellikle protrüzyon olmak üzere tüm mandibular hareketlerde gözlenir. Tek taraflı olduğunda, ağız açma hareketi sırasında mandibula ilgili tarafa kayar [214].

Büyüme bozuklukları

Temporomandibular ekleme konjenital ve gelişimsel olarak kemik veya kas bozuklukları görülebilir. Eklemde konjenital ve gelişimsel kemik bozuklukları; agenezi, hipoplazi, hiperplazi ve neoplazilerdir. Kas bozuklukları ise hipotrofi, hipertrofi ve neoplazilerdir. Büyüme bozuklukları klinik olarak asimetriye neden olur [178].

2.3.3. Temporomandibular eklem düzensizliklerinin teşhisi

Anamnez ve klinik muayene

Temporomandibular rahatsızlıkların teşhisinde detaylı anamnez alınmalı, dikkatli klinik muayene yapılmalı ve diğer potansiyel bozuklukların dışlanması için uygun tanı çalışmaları yapılmalıdır [215]. Temporomandibular rahatsızlıkların klinik muayenesinde standardizasyonun sağlanabilmesi için yıllar içerisinde çeşitli çalışmalar yapılmış ve protokoller geliştirilmiştir. Bu konuda yapılan çalışmalar doğrultusunda, 1992 yılında Temporomandibular Bozukluklar için Araştırma Tanı Kriterleri (RDC/TMD) geliştirilmiştir [216]. RDC/TMD, yayınlanmasından bu zamana temporomandibular bozukluklar ile ilgili araştırmalarda en yaygın olarak kullanılan teşhis protokolü olmuştur. Ancak yazarlar bu değerlendirme sisteminin temporomandibular bozukluk araştırmaları için bir model oluşturduğunu, yöntemin geliştirilmesi ve geçerliliğinin artırılması için gelecekte daha fazla çalışma gerektiğini belirtmişlerdir. Devam eden yıllarda bu konuda çalışmalar yapılarak önemli aşamalar kaydedilmiştir. Bu hususta 2014 yılında Uluslararası RDC/TMD Konsorsiyum Ağı tarafından RDC/TMD'nin en güncel ve geliştirilmiş hali olan Temporomandibular Düzensizlikler için Teşhis Kriterleri (DC/TMD) yayınlanmıştır [217].

DC/TMD, temporomandibular bozuklukların klinik ve araştırma ortamlarında standart bir şekilde değerlendirilmesini sağlar. Bu değerlendirme yöntemi hem fiziksel tanı hem de psikolojik değerlendirme sağlamak için iki eksenli bir sistemden oluşmaktadır. Eksen I, çiğneme kası bozukluklarının ve temporomandibular eklem düzensizliklerinin değerlendirilmesini sağlar. Eksen II ise, fiziksel işlevin yanı sıra psikolojik durumu ve ağrıya bağlı sakatlığı değerlendiren yöntemler sunar [218, 219]. Bu çalışmada da temporomandibular eklem sağlığının değerlendirilmesi amacıyla eksen I'e ait olan Temporomandibular Düzensizlikler için Tanı Kriterleri Belirti Anketi ve Klinik Muayene Formu [220] kullanılarak TMD ile ilişkili ağrı sorgulaması ve klinik muayene yapılmıştır. Klinik muayene ayrıntılarına gereç ve yöntem bölümünde detaylı olarak yer verilmiştir.

Görüntüleme yöntemleri

Panoramik radyografi

Panoramik radyografiler, çenelerin ve dişlerin genel bir görüşünü sağlamalarının yanı sıra TME'in de görüntülenmesini sağlarlar. Bu sayede dental veya diğer patolojik durumlarla ilişkili semptomların, TMD kaynaklı semptomlardan ayrılmasına katkıda bulunurlar. Temporomandibular eklemin sert dokularındaki erozyonlar, skleroz, osteofit oluşumu, rezorpsiyon ve kırıklar gibi kondiler anormallikler için yararlı bir tarama tekniğidir. Bir dezavantajı; glenoid fossa ve artiküler eminensin süperpozisyonlar nedeniyle iyi görüntülenememesidir. Grafide ağız hafif açık ve protrüze olduğundan kondiler pozisyon da değerlendirilemez [221-223]. Bazı panoramik röntgen cihazlarında her iki kondilin açık ve kapalı ağız pozisyonları sırasındaki görüntülerinin tek bir film üzerine oluşturulmasını sağlayan özel programlar vardır. Bu şekilde elde edilen TME grafileri, lateral panoramik grafi adını alır [224].

Diğer düz grafiler

Transkraniyal, transfaringeal, transorbital, transmaksiller ve submental-verteks radyografiler ile de TME'nin görüntülenmesi mümkündür. Bu tipteki radyograflar, eklemin sert doku (mineralize) komponentlerinin görüntülenmesini sağlar. Yumuşak dokular, mineralize olmayan yapılar ve efüzyonlar görüntülenemez. Aynı zamanda komşu dokuların süperpozisyonu nedeniyle görüntü sınırlıdır [225].

Artrografi

Artrografi, eklemin yumuşak dokularının görüntülenmesi için alt eklem boşluğuna radyoopak kontrast boyanın enjekte edildiği bir görüntüleme yöntemidir. Ağız açma ve kapama hareketleri sırasında kontrast maddenin oluşturduğu desene göre adezyonlar, disk perforasyonları ve disk fonksiyonu incelenebilir. Bu teknik, küçük perforasyonlar ve eklem hareketlerini görselleştirmek için idealdir. Dezavantajları ise; kanama, enfeksiyon gibi komplikasyonlara neden olabilmesi ve deneyimli operatör gerektiren invazif bir prosedür olmasıdır. Ayrıca kontrast maddeye karşı alerjik reaksiyon gelişebilir. Hastanın radyasyon maruziyeti de yüksektir [226].

Tomografi

Konvansiyonel tomografi; eklemin komşu anatomik yapılarla süperpozisyonu olmadan, çok sayıda ince kesitlerle görüntüsünü oluşturan bir yöntemdir. Kondilin osseöz değişikliklerinin belirlenmesinde başarılıdır [227]. Dezavantajları; yumuşak dokuların değerlendirilmesinde başarısız olması ve gerekli ekipmanın maliyetinin yüksek olmasıdır. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemenin gelişile birlikte kullanımı sınırlanmıştır [226].

Bilgisayarlı tomografi (BT), vücudun incelenmek istenen bölgesinin X-ışını kullanarak kesitsel görüntüsünü oluşturan radyolojik teşhis yöntemidir. Her görüntü bir “dilim” olarak kabul edilir ve vücudun üç boyutlu görüntüsünü oluşturmak için yeniden biçimlendirilebilir [228]. Bu teknik eklemin sert dokularındaki değişikliklerin incelenmesinde başarılıdır. Osteofitlerin, kondildeki erezyonların, kırıkların, temporomandibular dislokasyonun, ankilozun ve kondiler hiperplazinin değerlendirilmesini sağlar. Dezavantajları; radyasyon ekspozu, gerekli ekipmanın büyüklüğü ve yüksek maliyetidir. Daha sonra geliştirilen konik ışınlı bilgisayarlı tomografiler bu açılardan daha avantajlıdır [226]. Tomografiler, yumuşak doku çözünürlüğünün düşük olması sebebiyle diskin görüntülenmesinde başarılı değildir [229].

Manyetik rezonans görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), ekleme ait yumuşak dokuların görüntülenmesinde en iyi yöntemdir. Temel olarak eklem diskinin pozisyonunu ve morfolojisini saptar. TME patolojilerinin teşhisinde ve cerrahi tedavinin sonuçlarının değerlendirilmesinde başarılı sonuçlar vermektedir [230]. Disk deplasmanı, efüzyon ve tümörlerin incelenmesinde oldukça yararlıdır [202].

Tekniğin önemli bir avantajı; iyonize edici radyasyon kullanılmamasıdır. Bununla birlikte, pahalı ekipman gerektirir. Ayrıca hamile kadınlarda ve kalp pili gibi metal cihazlar implante edilmiş hastalarda kontrendikedir. Titanyum diş implantları kontrendikasyon oluşturmaz [226]. Eklemin sert dokularının görüntülenmesinde iyi değildir. Klostrofobik hastaların incelenememesi, inceleme esnasında hastanın tamamen hareketsiz kalmasının gerekmesi ve görüntüleme zamanının uzun olması diğer dezavantajlarıdır [230].

Ultrasonografi

Ultrasonografi (US), yüksek frekanstaki ses dalgaları kullanılarak vücut yapılarının görüntülenmesini sağlayan yöntemdir. Bu teknik temporomandibular eklemde internal düzensizliklerinde diskin incelenmesini sağlar. Düşük maliyetli, hızlı sonuç veren ve radyasyon maruziyeti olmayan bir yöntemdir [226]. Eklem efüzyonları, kartilaj yapısı ve ağız açma ve kapama hareketleri sırasında disk deplasmanları değerlendirilebilir. Ancak önemli bir dezavantajı; diskin mezial yönünün görüntülenmesinde yetersiz oluşudur. Düşük maliyetli ve invaziv olmayan bir prosedür olmasına rağmen eklemde değerlendirilmesinde kullanımı sınırlıdır [231]. Günümüzde MRG, US'ye kıyasla TME'nin yumuşak dokularının görüntülenmesinde daha iyidir ve bu konuda altın standart olmaya devam etmektedir [232].

Artroskopi

Artroskopi; TME boşluğunun incelemesinde kullanılan hem terapötik hem de minimal invaziv bir endoskopik yöntemdir. Eklem boşluğunun görsel kontrolünü kolaylaştırır. Disk pozisyonu, sinoviyum, eklem kıkırdağı ve adezyonların varlığı hakkında bilgi sağlar. Eklemde çeşitli hastalıklarının teşhis ve tedavisinde kullanılabilir [233].

2.4. Hemofili, Nadir Faktör Eksiklikleri ve Temporomandibular Eklem Düzensizlikleri

Temporomandibular düzensizliklerde genel olarak etiyolojinin çok faktörlü olduğu ve çok sayıda doğrudan ve dolaylı nedensel faktör içerdiği kabul edilmektedir. Temporomandibular eklemde travmalar sonucu oluşabilen hemartrozlar eklemde yapısal uyumsuzluklara ve eklem yüzeylerinde değişikliklere neden olabilir [178]. Hemofilinin dikkat çekici bir komplikasyonu, tekrarlayan hemartrozlar ve sonucunda oluşan eklem artropatisidir. Hemartroz, hemofilinin en sık görülen ve sakatlığa neden olabilen komplikasyondur. Bu komplikasyon diğer yukarıda bahsedilen büyük eklemlerin (diz, dirsek, ayak bileği, kalça ve omuz vb.) yanı sıra temporomandibular eklemde de görülebilmektedir [24, 234]. Hemofili, temporomandibular eklem kanaması ile de ilişkilidir. Hemofili hastalarında meydana gelebilen temporomandibular eklem kanamaları, çeşitli derecelerde mandibular hareket kısıtlılıklarına ve ankilozla sonuçlanabilen kademeli dejenerasyon ve disfonksiyona neden olabilir [26]. Von Willebrand hastalığı ve nadir faktör eksiklikleri hemofili kadar olmasa da hemartrozlara neden olabilmekte ve hemofilik artropatiye benzer sonuçlar

doğurabilmektedir [12]. Literatürde koagülasyon faktör eksikliği olan hastalarda temporomandibular eklem düzensizliği bildiren vaka raporları ve çalışmalar mevcuttur [24-27].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Etik Kurul Başkanlığından 03.10.2019 tarih ve E.32569 sayılı kararla etik kurul onayı (Ek-1) alınmıştır.

3.1. Çalışma Grupları

Bu çalışmaya, 04.11.2019-20.12.2020 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı kliniğine başvuran hemofili veya nadir faktör eksikliği tanısı konmuş olan 3-60 yaş arasında 44 hasta ve 3-60 yaş arasında 45 sağlıklı birey dahil edilerek hasta ve kontrol olmak üzere iki grup oluşturulmuştur. Çalışmaya katılabilecek hasta ve sağlıklı bireylere, hazırlanan onam formu (Ek-2) verilerek okumaları istenmiş ve katılmayı kabul ettiklerine dair yazılı onayları alınmıştır.

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri (hasta grubu için):

1. Hemofili, nadir faktör veya vWF eksikliği tanısı konmuş olmak,
2. 3-60 yaş arasında olmak,
3. Süt, karma veya daimi dentisyona sahip olmak,
4. Çalışma hakkında bilgi verildikten sonra araştırmaya katılmayı yazılı olarak kabul etmiş olmak (18 yaş altındaki bireylerin aileleri tarafından da yazılı onaylarının alınmış olması)

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri (hasta grubu için):

1. İletişim kurulmasını engelleyen herhangi bir hastalığa sahip olmak
2. Ağız, diş veya temporomandibular eklem sağlığını etkileyebilen sistemik hastalığa (hemofili veya faktör eksiklikleri dışında) sahip olmak
3. Ağız, diş veya temporomandibular eklem bölgesinde yan etkisi olan herhangi bir ilaç ya da benzeri bir materyali kullanmak
4. Kanamaya yatkınlığı artıracak ilaç kullanmak
5. Daha önce temporomandibular eklemle ilgili herhangi bir tedavi görmüş olmak, temporomandibular eklemle ilgili travma veya malignansi öyküsüne sahip olmak
6. Hamile olmak

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri (kontrol grubu için):

1. 3-60 yaş arasında olmak
2. Süt, karma veya daimi dentisyona sahip olmak
3. Çalışma hakkında bilgi verildikten sonra araştırmaya katılmayı yazılı olarak kabul etmiş olmak (18 yaş altındaki bireylerin aileleri tarafından da yazılı onaylarının alınmış olması)

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri (kontrol grubu için):

1. İletişim kurulmasını engelleyen herhangi bir hastalığa sahip olmak
2. Ağız, diş veya temporomandibular eklem sağlığını etkileyebilen sistemik hastalığa sahip olmak
3. Ağız, diş veya temporomandibular eklem bölgesinde yan etkisi olan herhangi bir ilaç ya da benzeri bir materyal kullanmak
4. Kanamaya yatkınlığı artıracak ilaç kullanmak
5. Daha önce temporomandibular eklemlerle ilgili herhangi bir tedavi görmüş olmak, temporomandibular eklemlerle ilgili travma veya malignansi öyküsüne sahip olmak
6. Hamile olmak

3.2. Veri Toplama Araçları

Veri toplama araçları olarak bireylerin sosyodemografik bilgileriyle tıbbi ve dental özgeçmişinin yer aldığı anamnez formu (Ek-3), Temporomandibular Bozukluklar için Teşhis Kriterleri (DC/TMD)'nin Temporomandibular Düzensizlikler için Tanı Kriterleri Belirti Anketi (Ek-4) ve Klinik Muayene Formu (Ek-5) kullanılmıştır. DC/TMD eksen I' e ait olan belirti anketi ve klinik muayene formunun Türkçe versiyonuna, *International RDC/TMD Consortium Network* sayfasından ulaşılmıştır. Bireylerin temporomandibular eklemleri ile ilişkili radyolojik incelemeleri mevcutsa değerlendirmeye alınmıştır.

3.2.1. Anamnez formu

Sosyodemografik özellikler, tıbbi ve dental özgeçmiş ile ilgili sorular içeren bu form, yüz yüze görüşme sırasında gönüllü hasta ve sağlıklı bireylere verilerek doldurmaları istenmiştir. Çocuk yaştaki gönüllülerin bu formu doldurmaları sırasında ebeveynlerinden yardım

almaları sağlanmıştır. Form A, B ve C olmak üzere üç bölümden oluşmaktadır. A bölümünde sosyodemografik özelliklere ilişkin sorular (yaş, cinsiyet, meslek vb.) yer almaktadır. B bölümünde tıbbi özgeçmişe ilişkin sorular (eksik olan faktör ve seviyesi, vücut eklemlerinde sakatlık, yıllık kanama sayısı vb.) bulunmaktadır. Formun bu bölümündeki faktör eksikliği ile ilişkili alanlar kontrol grubunda boş bırakılmıştır. C bölümünde ise, dental sağlığa ilişkin sorular (ağız sağlığı puanlaması, dişeti kanaması vb.) yer almaktadır.

3.2.2. Temporomandibular düzensizlikler için tanı kriterleri belirti anketi

Bu formda, TMD'nin semptomları (çene, baş, kulak ağrısı vb.) ve subjektif bulguları (çene eklemi sesleri ve kilitlenmeleri vb.) ile ilgili sorular yer almaktadır. Bu form, bir önceki form gibi, yüz yüze görüşme sırasında gönüllü hasta ve sağlıklı bireylere verilmiş ve formu doldurmaları istenmiştir. Çocuk yaştaki gönüllülerin bu formu doldurmaları sırasında ebeveynlerinden yardım almaları sağlanmıştır.

3.2.3. Klinik muayene formu

Temporomandibular eklemnin klinik muayenesi, DC/TMD'nin klinik muayene formu aracılığıyla ve yine DC/TMD'nin muayene talimatları ile uyumlu olarak yapılmıştır. İlgili form araştırmayı yürüten diş hekimi tarafından doldurulmuştur.

Ağız açma şekli

Ağzın yavaş yavaş olabildiğince geniş açılması ve ardından kapatılarak arka dişlerin tekrar tamamen birleştirilmesi istenerek bu hareket toplamda üç kez yaptırılmıştır. Bu hareketler sırasında deviasyon gözlenmiyorsa ya da 2 mm'den az deviasyon gözleniyorsa ağız açma şekli “düz”, 2 mm'den fazla deviasyon gözleniyorsa “deviasyon” olarak kaydedilmiştir.

Ağız açma hareketleri

Ağrısız açma miktarı belirlenirken; ağzın ağrı hissetmeksizin açılabilirdiği kadar geniş açılması istenmiş, bu hareket sırasında maksiller ve mandibular rehber dişler arasındaki interinsizal mesafe ölçülerek kaydedilmiştir.

Maksimum yardımsız açma miktarı belirlenirken; ağzın ağırlı olsa bile açılabilirdi kadar geniş açılması istenmiş ve bu hareket sırasında maksiller ve mandibular rehber dişler arasındaki interinsizal mesafe ölçölerek kaydedilmiştir.

Maksimum yardımcı açma miktarı belirlenirken; ağzın ağırlı olsa bile açılabilirdi kadar geniş açılması istenmiştir. Devamında bu pozisyonda araştırmacı hekim tarafından maksiller ve mandibular kesici dişler üzerine hekimin baş ve işaret parmaklarıyla orta düzeyde basınç uygulanarak ağzın daha fazla açılması için baskı uygulanmıştır. Bu hareket sırasında maksiller ve mandibular rehber kesici dişler arasındaki interinsizal mesafe ölçölerek kaydedilmiştir.

Açmanın sonlandırılması belirlenirken; ağız açma hareketleri sırasında bireyin açmanın sonlandırılması için elini kaldırıp kaldırmadığı gözötilmiş, eğer sonlandırıldıysa “evet”, sonlandırılmadıysa “hayır” işaretlenmiştir.

Lateral ve protrüziv hareketler

Sağ/sol lateral gezinme belirlenirken; çenenin biraz açılması ve ağırlı olsa bile yapılabildiği kadar çok sağ/sola doğru kaydırılması istenmiştir. Bu hareket sırasında maksiller rehber orta hattın mandibular rehber orta hattına olan mesafe ölçölerek kaydedilmiştir.

Protrüziv gezinme belirlenirken; çenenin biraz açılması ve ağırlı olsa bile yapılabildiği kadar çok öne doğru hareket ettirilmesi istenmiştir. Bu hareket sırasında maksiller ve mandibular rehber kesici dişlerin labial yüzeyleri arasındaki mesafe ölçölerek kaydedilmiştir.

Açma ve kapama hareketleri esnasında TME sesleri

Hekimin işaret parmağı ilgili taraftaki TME'nin üzerine yerleştirilmiş ve bireyden ağzını yavaşça açıp kapaması istenmiştir. Bu hareket toplamda üç kez yaptırılmıştır. Açma ve kapama için yaklaşık 2'ser sn verilmiştir. Üç hareketin en az birinde “klik” veya “krepitasyon” sesi mevcutsa ilgili bölüme kaydedilmiştir.

Lateral ve protrüziv hareketler esnasında TME sesleri

Açma ve kapama hareketleri esnasında TME sesleri muayenesi ile benzer şekilde (yalnızca açma kapama hareketleri yerine lateral ve protrüziv hareketler yaptırılarak) ses varlığı ve türü kaydedilmiştir.

Eklem kilitlenmesi

Ağız kısmen açılmış bir pozisyondan bir an bile olsa daha fazla açılmıyor veya geniş açılmış bir pozisyondan bir an bile olsa kapatılmıyorsa, kilitlenme “evet” olarak işaretlenmiştir.

Palpasyonla kas ve TME hassasiyeti

Temporalis ve masseter kasları ile TME’nin dış kutpu sağ ve sol taraf ayrı ayrı olmak üzere palpe edilerek ağrı varlığı sorgulanmıştır. Alınan geri bildirime göre ağrı varlığı “evet” veya “hayır” olarak kaydedilmiştir.

Okluzal özelliklerin kaydedilmesi

Orta hat sapması belirlenirken; dişler maksimum interkuspasyondayken maksiller ve mandibular dental orta hatlar incelenmiştir. Orta hatlar arasındaki fark 1 mm’ye eşit veya daha azsa “sapma yok”, 1 mm’den fazlaysa “sapma var” olarak kaydedilmiştir.

Overjet miktarı belirlenirken; dişler maksimum interkuspasyondayken maksiller referans santral kesicinin fasiyal yüzeyinin karşıt mandibular kesicinin fasiyal yüzeyine olan yatay uzaklığı cetvel ile ölçülerek kaydedilmiştir. Bu mesafe 3mm’den fazla ise “artmış overjet”, 3 mm’ye eşit veya daha az ise “normal” olarak kaydedilmiştir [235]. Bu mesafe 0 mm’den daha az (eksi) ise “ön çapraz kapanış” olarak kaydedilmiştir. Mandibular arka dişler, maksiller arka dişleri örtüyorsa “arka çapraz kapanış” olarak kaydedilmiştir.

Overbite miktarı belirlenirken; dişler maksimum interkuspasyondayken maksiller referans dişin alt kesici dişi örttüğü yerde kalemle yatay bir çizgi çizilmiş ve maksiller dişin mandibular dişi örtme miktarı ölçülerek kaydedilmiştir. Bu mesafe 3 mm’den fazla ise “derin kapanış”, 3 mm’ye eşit veya daha az ise “normal” olarak kaydedilmiştir [235]. Bu mesafe 0

mm'den daha az (eksi) ise “açık kapanış” olarak kaydedilmiştir. Diğer okluzal özelliklerden Angle sınıfı, varsa çapraşıklık, diastema, diş eksikliği ve lateral diş anomalisi de kaydedilmiştir.

Okluzal ilişkilerden herhangi birinin normal dışı değer veya özellikte olması malokluzyon olarak değerlendirilmektedir. Bazı malokluzyonlar, temporomandibular eklem düzensizlikleri için etiyolojik faktör oluşturma riski taşımaktadır. Bu malokluzyonlar; sınıf II divizyon 2, açık kapanış, çapraz kapanış ve derin kapanıştır [236]. Bunlardan herhangi birine sahip bireylerde “temporomandibular eklemi etkileyebilen malokluzyon var” olarak kabul edilmiştir.

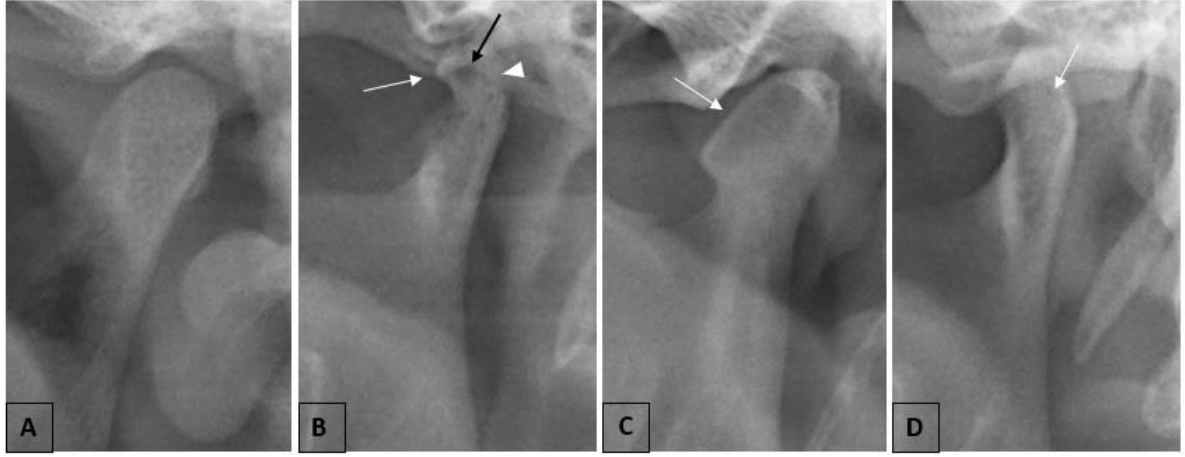
3.3. Radyolojik Değerlendirme

Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin temporomandibular eklemleri ile ilişkili radyolojik incelemeleri mevcutsa değerlendirmeye alınmıştır. Bu amaçla bireylere önceden çekilmiş olan panoramik radyografi görüntülerinin ve yapılmış olan temporomandibular eklem MRG incelemelerinin olup olmadığı sorulmuştur.

Kondillerin net olarak izlenebildiği panoramik radyografiler incelemeye alınmış ve sert doku değişiklikleri, bu konuda daha önceden yapılmış çalışmalar [237-240] baz alınarak aşağıdaki gibi değerlendirilmiştir (Resim 3.1):

- Düzleşme: Kondilin konveks formdan saparak düz kemik kontürüne sahip olması
- Erezyon: Kondil yüzeyi veya subkortikal kemikte dansitesi azalmış lokalize saha olması
- Osteofit formasyonu: Kondilin anterior veya superior yüzeyindeki kemikte lokal büyüme olması
- Skleroz: Eklem yüzeyindeki kortikal kemiğin kalınlaşması
- Subkortikal kist: Kondilde kortikal tabakanın hemen altında veya trabeküler kemiğin derinliklerinde yuvarlak radyolusent alan oluşması

Panoramik radyografi görüntüleri klinik bulgulardan bağımsız olarak değerlendirilmiştir. Bireylerin radyografik kondiler değişiklik görülme durumu yukarıdaki değişikliklerden en az biri mevcutsa ilgili kondilde değişiklik “var”, hiçbiri mevcut değilse ilgili kondilde değişiklik “yok” olarak kaydedilmiştir.



Resim 3.1. A: normal kondil; B: erezyon (okbaşı), osteofit (beyaz ok) ve subkortikal kist (siyah ok); C: düzleşme; D: skleroz

Panoramik radyografilerin değerlendirilmesi iki Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi (Prof. Dr. Dilek Aynur Çankal ve Arş. Gör. Selda Yenel) ve bir Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi (Prof. Dr. Zühre Akarslan) bölümlerinden olmak üzere üç hekim tarafından yapılmıştır. Radyografik kondiler değişiklik görülme durumunun değerlendiriciler arasındaki uyumu (*intraclass correlation*) Kappa testi kullanılarak belirlenmiş ve istatistiksel olarak <0 =zayıf uyum, 0,00–0,20=önemsiz uyum, 0,21–0,40=düşük uyum, 0,41–0,60=orta düzeyde uyum, 0,61–0,80=önemli düzeyde uyum, 0,81–1,00=neredeyse mükemmel (çok yüksek) uyum olarak kabul edilmiştir [241]. Hasta grubundaki bireylerden temporomandibular eklem MRG'leri mevcut olanların görüntüleri değerlendirmeye alınmıştır.

3.4. İstatistiksel Yöntem

Araştırmada elde edilen veriler SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) 25.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotları (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, minimum, maksimum ve ortanca) kullanılmıştır. Ayrıca, kullanılan verilerin normal dağılımı *Shapiro Wilk* ve *Kolmogorov Smirnov* testi ile test edilmiştir. Varyans homojenliği ise *Levene* testi ile test edilerek yöntemlere karar verilmiştir. Normal dağılıma sahip ölçümler için parametrik testler, normal dağılıma sahip olmayan ölçümler için parametrik olmayan testler kullanılmıştır. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki grup arasındaki farkın normal dağılıma sahip olduğu ölçümlerde Bağımsız Örneklem t testi (*independent samples t test*), normal dağılıma sahip olmayan ölçümlerde *Mann Whitney U* testi yapılmıştır. Kategorik iki değişken arasında

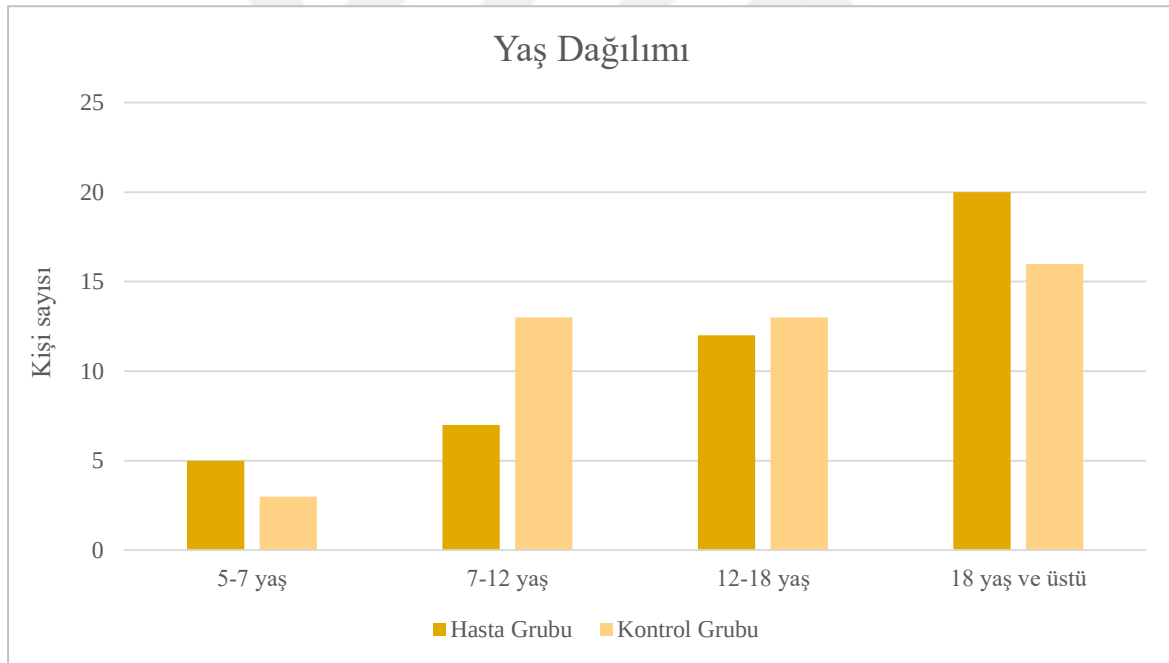
istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olup olmadığını tespit etmek için Ki-kare (*Chi square*), Ki-kare varsayımını sağlamadığı durumda *Fisher Exact* Ki-kare analizi yapılmış, sonuçlar paylaşılmıştır.



4. BULGULAR

4.1. Çalışma Gruplarının Özellikleri

Hemofili veya nadir faktör eksikliği tanısı alan bireylerden oluşan hasta grubu ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu olmak üzere 2 çalışma grubu oluşturuldu. Hasta grubunda yer alan 44 (6 kadın, 38 erkek) bireyin yaşları 5-35 arasında, kontrol grubunda yer alan 45 (6 kadın 39 erkek) bireyin yaşları 5-32 arasında değişmekteydi. Çalışma gruplarındaki bireylerin yaş dağılımı Şekil 4.1’de verilmiştir. Hasta grubundaki bireylerin yaş ortalaması $16,95 \pm 7,29$, kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması $17,00 \pm 7,29$ olarak bulundu. Çalışma grupları arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Çizelge 4.1).



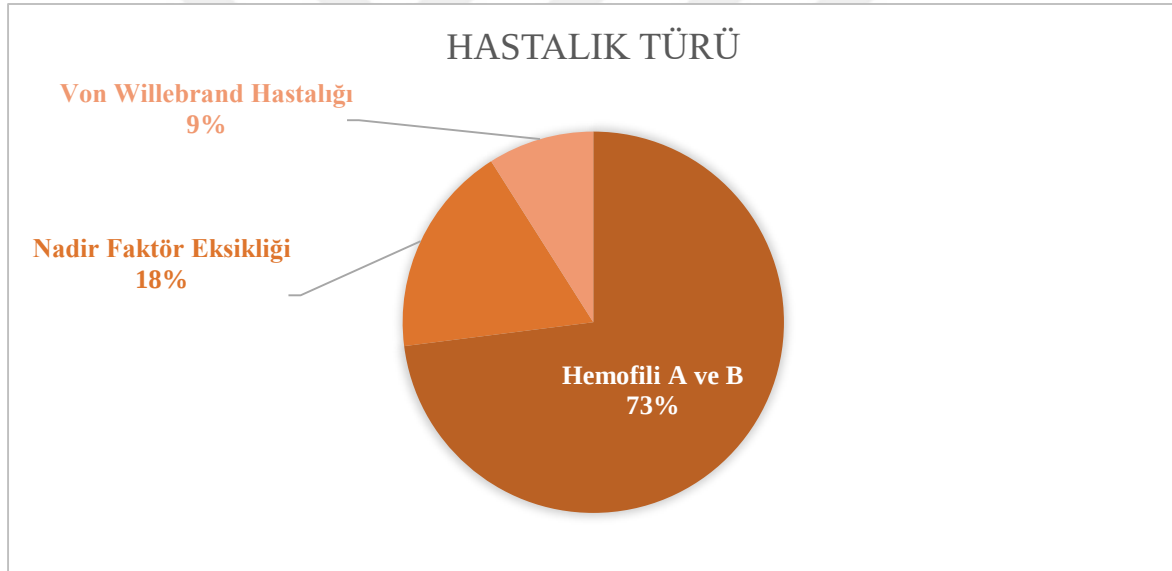
Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin yaş dağılımı

Çizelge 4.1. Çalışma gruplarının yaş ve cinsiyet özellikleri

	Hasta Grubu (n=44)	Kontrol Grubu (n=45)
Yaş (yıl ort±SS)	16,95±7,29	17,00±7,29
Cinsiyet	6 (%13,6) kadın 38 (%86,4) erkek	6 (%13,3) kadın 39 (%86,7) erkek

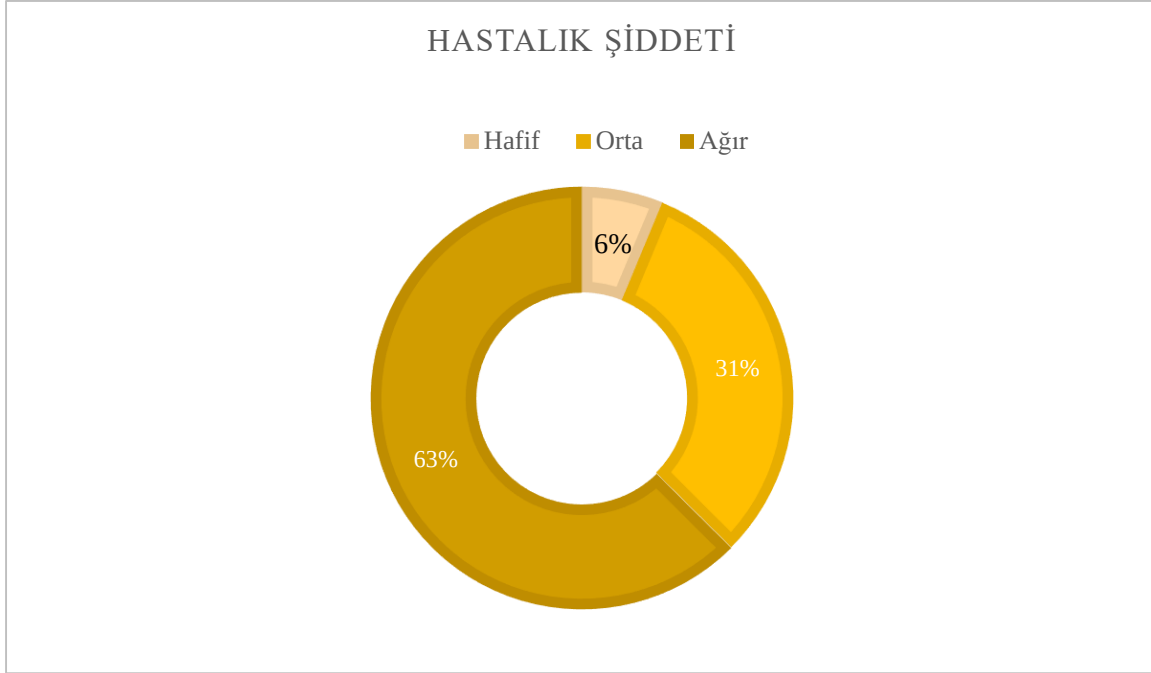
n: Kişi sayısı, SS: Standart sapma

Hasta grubundaki bireylerin 32'si hemofili (29 hemofili A, 3 hemofili B), 8'i nadir faktör eksikliği ve 4'ü von Willebrand hastasıydı. Hasta grubunun büyük çoğunluğu (%73) hemofili hastalarından oluşmaktaydı. Hasta grubundaki bireylerin koagülasyon faktörü eksikliğinin türüne göre dağılımı Şekil 4.2'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Hasta grubundaki bireylerin koagülasyon faktörü eksikliği türüne göre dağılımı

Hemofilisi olan bireylerin faktör eksikliği şiddeti “ağır”, “orta” veya “hafif” olmak üzere sınıflandırıldı. Hasta grubundaki hemofilisi olan bireylerin faktör eksikliği düzeyine göre dağılımı Şekil 4.3'te sunulmuştur. Hemofili hastalarının 2'si hafif, 10'u orta, 20'si ağır düzeydeydi. Hasta grubundaki bireylerin çoğunluğu ağır hemofiliye sahipti. Nadir faktör eksikliği olan hastaların 6'sı hafif, 2'si ağır şiddette eksikliğe sahipti. Von Willebrand hastalığı olanların 1'i tip 1, 3'ü tip 3'tü.



Şekil 4.3. Hasta grubunda hemofilisi olan bireylerin faktör eksikliği şiddetine göre dağılımı

Kontrol grubundaki bireylerin hiçbirinin herhangi bir sistemik hastalığı bulunmamaktaydı. Hasta grubundaki bireylerin %11'inin başka bir sistemik hastalığının da olduğu, %18'inde inhibitör geliştiği, %27'sinin faktör profilaksisi almadığı, %7'sinin faktör hariç sürekli kullandığı bir ilacı olduğu öğrenildi.

Hasta grubundaki bireylerin %45,5'i TME dışındaki vücut eklemlerinden herhangi birinde sakatlık geliştiğini bildirdi. Vücut ekleminde sakatlık bulgusunun netleşmesi için ilgili eklemin hedef eklem haline gelip gelmediği ve semptomları sorgulanarak hemofilik artropati bulgularıyla örtüşüp örtüşmediği kontrol edildi. Hasta grubundaki bireylerin %14'ünün ortopedik bir ameliyat veya radyosinoviektomi geçirdiği öğrenildi. Bu gruptaki bireylerin kanama olaylarının sayıları da sorgulandı ve son 1 yıllık kanama sayılarının ortalaması 6,8, son 5 yıllık kanama sayılarının ortalaması 25,9 olarak bulundu.

4.2. Subjektif Bulgular

Temporomandibular Düzensizlikler için Tanı Kriterleri Belirti Anketi'nde yer alan subjektif bulguların hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması:

Çalışma grupları arasında TMD ile ilişkili ağrılarının görülme sıklıkları Çizelge 4.2'de verilmiştir. TMD ile ilişkili ağrılarının tümünün hasta grubunda daha yüksek oranda ortaya çıktığı görüldü. Çene, şakak veya kulak çevresinde ağrı bulgusu ile ağzın açılması veya çenenin ileri/yana hareket ettirilmesiyle çene, şakak veya kulak çevresinde ortaya çıkan ağrı bulgusu açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,000<0,05$ ve $p=0,007<0,05$).

Çizelge 4.2. Çalışma grupları arasında TMD ile ilişkili ağrılarının görülme sıklığının karşılaştırılması

Ağrı semptomu	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		p
	n	%	n	%	
Çene, şakak veya kulak çevresinde ağrı	18	40,9	4	8,8	0,000*
Sert veya katı gıda çiğnenmesi ile çene, şakak veya kulak çevresinde ağrı	9	20,4	4	8,8	0,122
Ağzın açılması veya çenenin ileri/yana hareket ettirilmesi ile çene, şakak veya kulak çevresinde ağrı	9	20,4	1	2,2	0,007*
Dişlerin sürekli temas ettirilmesi, diş sıkma/gıcırdatmak veya sakız çiğnemek gibi alışkanlıklar ile çene, şakak veya kulak çevresinde ağrı	6	13,6	3	6,6	0,315
Konuşmak, öpüşmek veya esnemek gibi diğer çene aktiviteleri ile çene, şakak veya kulak çevresinde ağrı	3	6,8	2	4,4	0,677
Son 30 gün içinde, şakak bölgelerini de içine alan baş ağrısı	11	25	10	22,2	0,758

* $p<0,05$, n: Kişi sayısı

Çenenin hareket ettirilmesi veya kullanılması ile eklemde ses veya sesler, kapalı kilitlenme ve açık kilitlenme sıklığının hasta grubunda daha fazla olduğu tespit edildi. Çenenin hareket ettirilmesi veya kullanılmasıyla eklemde ses veya sesler bulgusu ile bir an bile olsa çenenin tamamen açılmaması/kilitlenmesi/takılması (kapalı kilitlenme) bulgusu hasta grubunda

kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla tespit edildi ($p=0,000<0,05$ ve $p=0,012<0,05$) (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3. Çalışma grupları arasında TMD ile ilişkili subjektif eklem sesleri ve kilitlenmelerin görülme sıklığının karşılaştırılması

Subjektif bulgular	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		p
	n	%	n	%	
Çenenin hareket ettirilmesi veya kullanılması ile eklemde ses veya sesler	21	47,7	5	11,1	0,000*
Bir an bile olsa çenenin tamamen açılmaması/kilitlenmesi/takılması (kapalı kilitlenme)	6	13,6	0	0	0,012*
Çene geniş açıldığında bir an bile olsa çenenin tamamen kapatılmaması/kilitlenmesi/takılması (açık kilitlenme)	1	2,2	0	0	0,309

* $p<0,05$, n: Kişi sayısı

4.3. Objektif Bulgular

Temporomandibular eklemin klinik muayenesi sırasında elde edilen bulguların hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması:

Mandibular hareket sınırları hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında; ağrısız açma, maksimum yardımsız açma, sağ lateral, sol lateral ve protrüziv hareket sınırlarının ölçümlerinin ortalama değerlerinin kontrol grubunda daha yüksek olduğu görüldü. Hem sağ hem sol lateral hareket sınırlarının ortalamalarının hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az olduğu tespit edildi ($p=0,009<0,05$ ve $p=0,007<0,05$) (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4. Çalışma grupları arasında mandibular hareket sınırlarının karşılaştırılması

Mandibular hareketler	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		p
	$\bar{x}$	SS	$\bar{x}$	SS	
Ağırsız açma (mm)	43,00	7,42	45,53	5,79	0,076
Maksimum yardımsız açma (mm)	47,95	7,77	48,44	6,13	0,742
Maksimum yardımcı açma (mm)	50,25	8,25	50,11	6,69	0,931
Sağ lateral hareket (mm)	9,42	2,06	10,23	1,76	0,009*
Sol lateral hareket (mm)	9,09	2,03	10,00	2,05	0,007*
Protrüzyon (mm)	6,91	2,84	7,80	2,73	0,116

*p<0,05, $\bar{x}$: Ortalama, SS: Standart sapma

Ağız açma hareketleri sırasında hareketin sonlandırılma oranı hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,203>0,05$). Benzer şekilde ağız açma sırasında deviasyon gözlenme oranı da hasta grubunda daha yüksek olmasına rağmen her grup arasında deviasyon görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,099>0,05$). Klinik muayene sırasında eklem kilitlenmesine ise her iki çalışma grubunda da rastlanmadı (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.5. Çalışma grupları arasında TMD ile ilişkili bazı klinik bulguların görülme sıklığının karşılaştırılması

Objektif bulgular	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		p
	n	%	n	%	
Açmanın sonlandırılması	4	9,0	1	2,2	0,203
Deviasyon	8	18,1	3	6,6	0,099
Eklem kilitlenmesi	0	0	0	0	-

n: Kişi sayısı

Mandibular hareketlerle oluşan TME seslerinin sıklığı çalışma grupları arasında karşılaştırıldığında; açma-kapama ve lateral-protrüziv hareketlerle oluşan klik sesinin her iki taraf eklemdede hasta grubunda daha fazla olduğu görüldü. Açma-kapama sırasında krepitasyon sesine kontrol grubunda hiç rastlanmazken hasta grubunda bir bireyde rastlandı. Lateral-protrüziv hareketler sırasında krepitasyon sesine her iki grupta da rastlanmadı. Sağ

TME’de açma-kapama sırasında oluşan eklem sesleri açısından çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p=0,000<0,05$) (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.6. Çalışma grupları arasında TMD ile ilişkili seslerin görülme sıklığının karşılaştırılması

Mandibular hareketlerle oluşan TME sesleri	Sağ TME					Sol TME				
	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		p	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		p
	n	%	n	%		n	%	n	%	
Açma – kapama										
Klik	11	25	0	0	0,000*	5	11,3	1	2,2	0,066
Krepitasyon	1	2,2	0	0		1	2,2	0	0	
Lateral – protrüziv										
Klik	6	13,6	2	4,4	0,157	6	13,6	2	4,4	0,157
Krepitasyon	0	0	0	0		0	0	0	0	

* $p<0,05$, n: Kişi sayısı

Temporalis ve masseter kasların veya TME’nin dış kutbunun palpe edilmesiyle hassasiyet oluşması oranları hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında, hasta grubundaki bireylerin hem sağ hem sol tarafta daha fazla palpasyon hassasiyeti yaşadıkları görüldü ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,058>0,05$ ve $p=0,110>0,05$) (Çizelge 4.7).

Çizelge 4.7. Çalışma grupları arasında palpasyonla kas veya TME hassasiyeti oluşma sıklığının karşılaştırılması

Palpasyonla oluşan TME veya kas hassasiyeti	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		p
	n	%	n	%	
Sağ TME	6	13,6	1	2,2	0,058
Sol TME	5	11,3	1	2,2	0,110

n: Kişi sayısı

Okluzal özelliklerin kaydedilmesi sonucu çalışma gruplarında karşılaşılan malokluzyonlar ve sıklıkları Çizelge 4.8’de sunulmuştur. Hasta grubunda, TME sağlığını etkileme riski bulunan malokluzyonlar (sınıf II divizyon 2, açık kapanış, çapraz kapanış ve derin kapanış) ile kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha sık ortaya çıkan bulgular arasındaki ilişkilere bakıldığında, tümünde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p>0,05$) (Çizelge 4.9).

Çizelge 4.8. Maloklüzyon türlerinin çalışma gruplarındaki dağılımı

Okluzal özellikler	Hasta Grubu		Kontrol Grubu	
	n	%	n	%
Angle sınıf II	8	18,2	8	17,8
Angle sınıf III	5	11,4	3	6,7
Orta hat sapması	17	38,6	7	15,6
Derin kapanış	9	20,5	3	6,7
Açık kapanış	3	6,8	2	4,4
Artmış overjet	4	9,1	1	2,2
Ön çapraz kapanış	3	6,8	0	0
Arka çapraz kapanış	4	9,1	1	2,2
Ön çapraşıklık	10	22,7	8	17,8
Arka çapraşıklık	2	4,5	3	6,7
Diş eksikliği	11	25,0	10	22,2
Diastema	10	22,7	8	17,8
Lateral diş anomalisi	1	2,3	0	0

n: Kişi sayısı

Çizelge 4.9. Hasta grubunda TMD ile ilişkili bazı bulguların maloklüzyonla ilişkisi

Semptom	Maloklüzyon var		Maloklüzyon yok		Toplam	p
	n	%	n	%		
Çene, şakak veya kulak çevresinde ağrı (subjektif)	6	33,3	12	66,7	18	0,742
Ağzın açılması veya çenenin ileri/yana hareket ettirilmesi ile çene, şakak veya kulak çevresinde ağrı (subjektif)	5	55,6	4	44,4	9	0,098
Çenenin hareket etmesi veya kullanılması ile eklemde ses veya sesler (subjektif)	17	81,0	4	19,0	21	0,384
Kapalı kilitlenme (subjektif)	2	33,3	4	66,7	6	1,000
Sağ TME’de açma-kapama hareketleri ile klik veya krepitasyon sesi (objektif)	4	33,3	8	66,7	12	0,795

n: Kişi sayısı

4.4. Radyolojik Bulgular

Hasta grubundaki 44 bireyden 39'unun, kontrol grubundaki 45 bireyden 44'ünün önceden çekilmiş panoramik radyografi görüntüsünün olduğu tespit edildi ve bu radyografiler kondiler değişiklik görülmesi açısından değerlendirmeye alındı. Değerlendiriciler arasındaki uyumun ölçüldüğü Kappa istatistiği 3 hekimin 2'li kombinasyonları (1.,2. ve 3. uyum) test edilerek yapıldı. Elde edilen Kappa değerleri Çizelge 4.10'da gösterilmiştir. Buna göre değerlendiriciler arasında sağ kondilde önemli düzeyde uyum, sol kondilde neredeyse mükemmel ile önemli düzeyde uyum olduğu görüldü.

Çizelge 4.10. Panoramik radyografide kondiler değişiklik görülme durumunun değerlendiriciler arası uyumu

	Kappa değerleri		
	1.	2.	3.
Sağ kondil	0,792	0,726	0,792
Sol kondil	0,859	0,779	0,743

Panoramik radyografide kondiler değişiklik görülme durumu hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında; her iki kondili de normal kabul edilen bireylerin oranı kontrol grubunda daha yüksek bulundu ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,175>0,05$) (Çizelge 4.11).

Çizelge 4.11. Panoramik radyografide kondiler değişiklik görülme sıklığının çalışma grupları arasında karşılaştırılması

Radyografik değişiklik durumu	Hasta Grubu		Kontrol Grubu	
	n	%	n	%
Her iki kondil normal	28	71,8	37	84,1
En az bir kondilde değişiklik	11	28,2	7	15,9
Toplam	39	100	44	100
$p=0,175$				

n: Kişi sayısı

Sağ veya sol tarafta kondiler değişiklik görülme oranının hasta grubunda kontrol grubundan daha yüksek olduğu görülmüş olmakla birlikte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı

fark saptanmadı ($p=0,155>0,05$ ve $p=0,155>0,05$). Benzer şekilde her iki kondilinde de değişiklik olan bireylerin oranı hasta grubunda daha yüksek bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,178>0,05$). Çalışma gruplarının kendi içlerindeki kondiler değişiklik görülme oranlarının sağ ve sol taraflarda eşit olduğu görüldü (Çizelge 4.12).

Çizelge 4.12. Panoramik radyografideki kondiler değişiklik lokalizasyonlarının çalışma grupları arasında karşılaştırılması

Radyografik değişiklik durumu	Hasta Grubu (n=39)		Kontrol Grubu (n=44)		p
	n	%	n	%	
Sağ kondilde değişiklik	9	23,1	5	11,4	0,155
Sol kondilde değişiklik	9	23,1	5	11,4	0,155
Her iki kondilde değişiklik	7	17,9	3	6,8	0,178

n: Kişi sayısı

Panoramik radyografide görülen kondiler değişikliklerin, değişiklik türüne göre hasta ve kontrol gruplarındaki dağılımı Çizelge 4.13'te sunulmuştur. Hasta grubunda 6 bireyde (%15,4) sağ kondilde, 7 bireyde (%17,9) sol kondilde “düzleşme” gözlenirken kontrol grubunda 3 bireyde (%6,8) sağ kondilde, 5 bireyde (%11,4) sol kondilde “düzleşme” gözlemlendi. Hasta grubunda 4 bireyde (%10,3) sağ kondilde, 2 bireyde (%4,5) sol kondilde “erezyon” görülürken kontrol grubunda 2 bireyde (%4,5) sağ kondilde “erezyon” görüldü, sol kondilde hiç görülmedi. Hasta grubunda sağ ve sol kondillerde birer bireyde “osteofit” tespit edildi, kontrol grubunda ise hiç “osteofit” görülmedi. Hasta grubunda yalnızca bir bireyin sağ kondilinde “skleroz” gözlemlendi, kontrol grubunda ise hiç “skleroz” gözlenmedi. Hasta grubunda yalnızca bir bireyin sol kondilinde “subkortikal kist” görüldü, kontrol grubunda ise hiç “subkortikal kist” görülmedi. Bu değişikliklerin tümünün görülme oranları hasta grubunda daha yüksek bulundu ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hasta grubunda en sık ortaya çıkan kondiler değişikliğin “düzleşme” olduğu tespit edildi, bunu “erezyon”un izlediği görüldü (Çizelge 4.13).

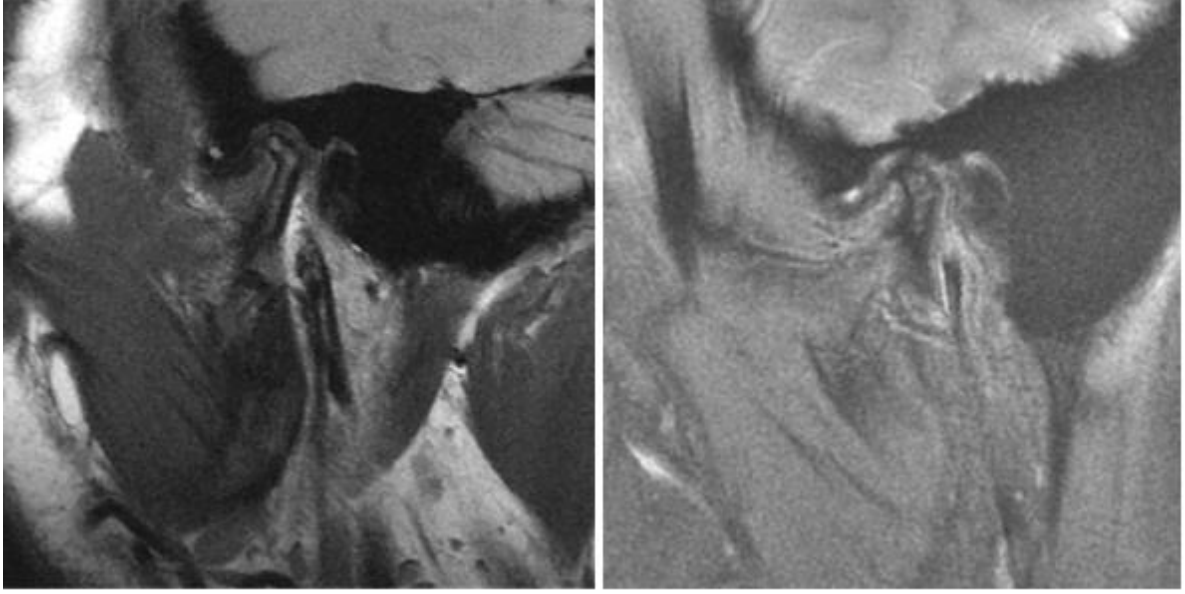
Çizelge 4.13. Panoramik radyografideki kondiler değişiklik türlerinin çalışma grupları arasında karşılaştırılması

Radyografik değişiklikler	Sağ				Sol			
	Hasta Grubu (n=39)		Kontrol Grubu (n=44)		Hasta Grubu (n=39)		Kontrol Grubu (n=44)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Düzleşme	6	15,4	3	6,8	7	17,9	5	11,4
Erezyon	4	10,3	2	4,5	2	5,1	0	0
Osteofit	1	2,6	0	0	1	2,6	0	0
Skleroz	1	2,6	0	0	0	0	0	0
Subkortikal kist	0	0	0	0	1	2,6	0	0

n: Kişi sayısı

Hasta grubundaki bireylerden 3'ünün önceden çekilmiş temporomandibular eklem MRG'sinin olduğu tespit edildi ve bu görüntüler değerlendirmeye alındı:

Orta şiddette hemofili A'sı olan 20 yaşındaki erkek hastanın bilateral temporomandibular eklem MRG incelemesinde (Resim 4.1); sol tarafta kondilin anteriora doğru disloke görünümde olduğu, eklem diskinin yassılaşmış ve intensitesinin artmış görünümde olduğu, mandibular fossada rölatif düzensizlikler görüldüğü tespit edildi. Bu bulguların sol taraftaki kadar belirgin olmamakla birlikte sağ tarafta da mevcut olduğu ve sağ eklem diskinin deforme görünümde olduğu tespit edildi. Her iki taraf mandibular fossada solda daha belirgin olmak üzere hafif düzensizlik görüldü, mandibular fossaya komşu yumuşak dokularda da ödematöz sinyal artışları izlendi. Panoramik radyografisinde sağ kondilde erezyon ve skleroz, sol kondilde erezyon; osteofit ve subkortikal kist gözlemlendi. Hasta, çenesini hareket ettirmesi veya kullanması ile çene eklemlerinde sesler duyduğunu ve kapalı kilitlenme yaşadığını bildirdi. Yapılan klinik muayenesi sırasında bu bulgulara paralel olarak ağız açma-kapama sırasında deviasyona ve krepitasyon sesine, lateral-protrüziv hareketler sırasında da klik sesine rastlandı.



Resim 4.1. Orta şiddette hemofili A'sı olan 20 yaşındaki erkek hastanın MRG'si

Ağır şiddette hemofili B'si olan 25 yaşındaki erkek hastanın temporomandibular eklem MRG incelemesinde; sağ eklem diskinin arka bandında dejenerasyon ile uyumlu kalınlaşma görüldü. Panoramik radyografisinde bilateral kondillerde düzleşme tespit edildi. Hasta; baş, çene, şakak veya kulak çevresinde ağrılarının olduğunu; çenesini hareket ettirmesi veya kullanması ile çene eklemlerinde sesler duyduğunu ve açık kilitlenme yaşadığını bildirdi. Yapılan klinik muayenesi sırasında deviasyona, sağ TME'de ağız açma-kapamayla klik sesine ve her iki tarafta da palpasyonla oluşan TME veya kas hassasiyetine rastlandı.

Von Willebrand hastalığı olan 35 yaşındaki kadın hastanın bilateral temporomandibular eklem MRG incelemesinde; sol tarafta daha belirgin olmak üzere bilateral eklem diskinde anteriora deplasman ve dejenerasyon ile eklemden hareket kısıtlılığı olduğu görüldü. Panoramik radyografisinde sağ kondilde düzleşme tespit edildi. Hasta; baş, çene, şakak veya kulak çevresinde ağrılarının olduğunu; çenesini hareket ettirmesi veya kullanması ile çene eklemlerinde sesler duyduğunu ve kapalı kilitlenme yaşadığını bildirdi. Yapılan klinik muayenesi sırasında deviasyona ve mandibular hareketler sırasında klik sesine rastlandı.

4.5. Ağız Sağlığına Verilen Önem ile İlgili Bulgular

Çalışma gruplarındaki bireylerin ağız sağlıklarına 10 üzerinden verdikleri puanların ortalamaları karşılaştırıldığında; bu puanın kontrol grubunda daha yüksek olduğu görüldü. Çalışma grupları arasında ağız sağlığına verilen puan açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,035<0,05$). “Sizce ağız sağlığınıza önem gösteriyor musunuz?” sorusuna “evet” yanıtı veren bireylerin oranının kontrol grubunda hasta grubundan daha yüksek olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,000<0,05$). Daha önce diş hekimine hiç muayene olmayanların sayısı kontrol grubunda 1, hasta grubunda 8 olarak bulundu ve “Daha önce diş hekimine gittiniz mi?” sorusuna “evet” yanıtı veren bireylerin oranının kontrol grubunda hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,015<0,05$) (Çizelge 4.14).

Çizelge 4.14. Çalışma grupları arasında ağız sağlığına verilen önem oranının karşılaştırılması

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p
Ağız sağlığına 10 üzerinden verilen puan ortalaması	5,43±2,117	6,42±2,241	0,035*
Ağız sağlığına önem gösterme	%43,1	%82,2	0,000*
Daha önce diş hekimine gitme	%81,8	%97,8	0,015*

* $p<0,05$, n: Kişi sayısı

Çalışma grupları arasında diş fırçalama sıklıkları da karşılaştırıldı. Buna göre hasta grubundaki bireylerin %6,8’inin, kontrol grubundakilerin ise %2,2’sinin dişlerini hiç fırçalamadığı; hasta grubundaki bireylerin %13,6’sının, kontrol grubundakilerin ise %8,8’inin dişlerini aklına gelince fırçaladığı; hasta grubundaki bireylerin %9’unun, kontrol grubundakilerin ise %8,8’inin dişlerini haftada 1-2 kez fırçaladığı; hasta grubundaki bireylerin %45,4’ünün, kontrol grubundakilerin ise %35,5’inin dişlerini günde 1-2 kez fırçaladığı ve hasta grubundaki bireylerin %25,5’inin, kontrol grubundakilerin ise %44,4’ünün günde 2 veya daha fazla sayıda fırçaladığı tespit edildi. Dişlerini hiç fırçalamayanların oranının hasta grubunda, günde 2 veya daha fazla fırçalayanların oranının ise kontrol grubunda daha yüksek olduğu saptandı. Çalışma grupları arasında diş fırçalama sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,363>0,05$) (Çizelge 4.15).

Çizelge 4.15. Çalışma gruplarının diş fırçalama sıklığının karşılaştırılması

	Hasta Grubu		Kontrol Grubu	
	n	%	n	%
Hiç fırçalamıyor	3	6,8	1	2,2
Aklına gelince	6	13,6	4	8,9
Haftada 1-2	4	9,1	4	8,9
Günde 1	20	45,5	16	35,6
Günde 2 veya daha fazla	11	25,0	20	44,4
Toplam	44	100	45	100
p=0,363				

n: Kişi sayısı

5. TARTIŞMA

Sistemik hastalıkların ağız, diş, çene ve çevresindeki yapılara etkileri ilgi gören ve üzerinde çalışmalar yapılmaya devam edilen konular arasındadır. Temporomandibular düzensizlikler yalnızca çiğneme sistemi ile ilgili olabilmekle birlikte sistemik hastalıkların eklemlerdeki etkileri nedeniyle de oluşabilmektedir [178]. Hemofili ve koagülasyon faktörü eksiklikleri de vücut eklemlerini etkileyebilen bir hastalıktır [3, 12, 33, 96, 104, 106, 112, 122]. Koagülasyon faktör eksikliği olan hastalarda temporomandibular eklem sağlığının etkilenebildiği bildirilmiştir [24-27].

Hemofili hastalarında kanama olayları en sık eklemlerde ortaya çıkmaktadır [106]. Hemartrozların her eklemden görülebilmekle birlikte en sık büyük eklemlerde (diz, dirsek, ayak bileği vb.) ortaya çıktığı düşünülmekte ve bu yönde çalışmalar yapılmaktadır [3, 96, 104].

Sidonio ve ark. [242] 2014 yılında yaptıkları bir çalışmada FVIII/FIX eksikliği veya hemofili taşıyıcısı olan kadınların büyük eklemlerinin (kalça, diz, omuz, dirsek vb.) hareket aralıklarını sistemik olarak sağlıklı kadın bireylerle karşılaştırarak incelemişler ve FVIII/IX aktivitesi azaldıkça eklemlerin hareket aralığının azaldığını tespit etmişlerdir. Van Galen ve ark. [243] 2017 yılında yaptıkları bir çalışmada von Willebrand faktör eksikliği olan hastaların %40'ında eklem kanamalarının ardından artropati geliştiğini bildirmişlerdir. Kuijlaars ve ark. [244] orta/şiddetli hemofilisi veya düşük eklem kanaması olan hastaların %37'sinde eklem sağlığının 5-10 yıl içinde bozulduğunu tespit etmişlerdir. O'Hara ve ark. [245] ise 2018 yılında yaptıkları bir çalışmada, hemofilili çocuklardaki hedef eklemlerin sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkiye sahip olduğunu bulmuşlardır. Literatürde bunlara benzer çok sayıda çalışma mevcuttur. Nadir faktör eksikliklerinin de vücut eklemlerinde artropatiye neden olabileceği bildirilmiştir [12]. Ancak bu yayınların hiçbirinde temporomandibular eklem değinilmemiş, büyük eklemler üzerinde durulmuştur. Kanamaya yatkınlığın büyük eklemlerde daha fazla olmasının nedeni mekanik faktörlere bağlanmakla birlikte literatürde bu konu ile ilgili mevcut bilgiler net değildir [104]. Hemofilinin küçük eklemler arasında bulunan ve baş, boyun bölgesindeki tek eklem olan temporomandibular eklem üzerindeki etkisi mevcut literatürde belirsizdir. Bu çalışma sözü edilen eksikliğin giderilmesi amacıyla planlanmış ve bu konuda yapılabilecek olan yeni çalışmalara yön vermesi hedeflenmiştir.

Koagülasyon faktör eksikliği olan hastalarda temporomandibular eklem sağlığı ile ilgili sınırlı sayıda yayın bulunmaktadır. Literatürde bu konuyu ele alan yayınlar arasında az sayıda vaka raporu ve çalışmaya ulaşılmıştır:

Kaneda ve ark. [24] 1979 yılında yayınlanan raporlarında, 3 yaşındaki bir erkek çocukta faktör IX eksikliği ile ilişkili TME hemartrozu vakası bildirmişlerdir. Çene hareketlerinde kısıtlanma ve ağrı bulguları bildirilen vakanın, Konyne transfüzyonu ile başarılı bir şekilde kontrol altına alındığı rapor edilmiştir. Bu rapor literatürde koagülasyon faktör eksikliklerinde temporomandibular eklem sağlığı ile ilgili ilk yayın niteliindedir.

Nishioka ve ark. [25] 1988 yılında yayınlanan raporlarında, faktör XI eksikliği olan 18 yaşındaki kadın hastada bilateral temporomandibular eklemlerde gözlenen artropatik değişikliklerin hemofilik artropati ile uyumlu olduğunu belirtmişlerdir. Yazarlar hastada üçüncü büyük azı dişinin cerrahi çekiminden sonra temporomandibular eklemlerde muhtemel hemartritik olay yaşandığını, buna bağlı olarak da ağız açıklığında kısıtlanma ve bilateral klik sesi başladığını, 2 yıl sonraki klinik muayenede maksimum ağız açma miktarının 16 mm'e düştüğünü, deviasyon gözlendiğini ve mandibular hareketler sırasında sağ eklemlerde ağrı olduğunu bildirmişlerdir. TME'de redüksiyonsuz disk deplasmanı ile internal düzensizlik tanısı konan hastaya artroskopi yapılmış, her iki eklemin üst boşluğunda şiddetli adezyonlar tespit edilmiş, sağ eklemin daha kötü durumda olduğu belirtilmiştir. Açık eklem cerrahisi yapılarak adezyonlar giderilmiş, debridman yapılmış ve her iki eklemin üst boşluğuna deksametazon enjekte edilmiştir. Bir hafta sonra hastanın ağız açıklığının arttığı ve deviasyonun ortadan kalktığı tespit edilmiştir.

Koagülopatilerle ilişkili tempromandibular eklem kanamaları raporlarından sonra hemofili hastalarında temporomandibular eklem sağlığı değerlendirilmesine yönelik çalışmalar başlamıştır. Khokhrin ve ark. [26] 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada 12 ila 57 yaşları arasındaki 45 erkek hemofili hastasının temporomandibular eklemine değerlendirmişlerdir. Çalışmalarının sonucunda hemofili hastalarında TMD prevalansının yüksek (%77,7) olduğunu ve hemofilik artropatinin tüm belirtilerini gösteren TME patolojisinin hemofili hastalarında yaygın olduğunu bulmuşlardır. Ancak bu çalışmada kontrol grubu oluşturulmadan yalnızca hasta grubu üzerinde değerlendirme yapılmış ve değerlendirme yapılırken literatürde geçerliliğinden bahsedilmeyen kişisel kriterlere dayalı bir semptom şiddeti indeksi kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda ise TMD ile ilişkili semptom ve

belirtilerin prevalansı hasta ve kontrol grubu üzerinde karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiş ve değerlendirme araçlarının uluslararası geçerliliğinin olması gerekliliği gözetilmiştir. Çalışmamızda hasta grubunda TMD ile ilişkili semptomlardan en sık subjektif eklem seslerinin ortaya çıktığı ve bu bulgunun hasta grubundaki prevalansının %47,7 olduğu bulunmuştur.

Literatürde koagülasyon faktör eksikliği olan hastalarda temporomandibular eklem sağlığı ile ilgili mevcut diğer bir çalışma 2015 yılında Guimarães ve ark. [27] tarafından yapılmış, yaşları 18 ila 51 arasında değişen orta veya şiddetli hemofili A veya B hastası olan toplam 38 erkek birey ile aynı yaş aralığındaki 70 sağlıklı birey arasında TMD görülme sıklığı RDC/TMD değerlendirme kriterleri kullanılarak karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda hemofili hastalarından oluşan grupta TMD prevalansı düşük bulunmuş, hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında da TMD'nin görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Araştırmacılar bu sonucu, temporomandibular eklemde oldukça özelleşmiş ve insan vücudunun diğer eklemlerine kıyasla hem morfolojik hem de fonksiyonel açıdan farklı olmasına bağlamışlardır. Aynı zamanda bu konuyu netleştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızda RDC/TMD'nin güncel versiyonu olan DC/TMD değerlendirme kriterleri kullanılmış ve bu çalışmanın sonuçlarından farklı olarak, TMD ile ilişkili subjektif ve objektif bulguların tamamına yakınının prevalansının hasta grubunda sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir: Çene, şakak veya kulak çevresinde ağrı; ağzın açılması veya çenenin ileri/yana hareket ettirilmesi ile çene, şakak veya kulak çevresinde ağrı; çenenin hareket etmesi veya kullanılması ile eklemde ses oluşması gibi subjektif bulguların görülme sıklığının hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Yine benzer şekilde objektif bulgulardan sağ TME'de açma-kapama hareketleri ile oluşan eklem sesleri bulgusunun görülme sıklığının hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu ve lateral hareket miktarlarının hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az olduğu tespit edilmiştir.

Yukarıda sözü edilen çalışmaların dışında koagülasyon faktör eksikliği olan hastalarda temporomandibular eklem sağlığına kısaca değinen az sayıda yayın da vardır: Rosen ve ark. [246] yayınladıkları bir vaka raporunda ağız açıklığında kısıtlanma tespit ettikleri 55 yaşındaki bir hemofili hastasına diş çekimleri ve implant destekli protez yapmışlardır. Bu hastanın ağız açıklığındaki kısıtlılığın nedeninin çocukluk döneminde sağ

temporomandibular ekleminde kulak maniplasyonu ile meydana gelen hemofili ile ilişkili eklem kanamasının sonucunda gelişen şiddetli ankiloz olduğunu savunmuşlardır.

Azhar ve ark. [247] 13 ila 23 yaşları arasındaki hemofili hastalarında periodontal sağlık ve malokluzyon prevalansını araştırdıkları bir çalışmada, 4 hemofili hastasının temporomandibular eklem disfonksiyonuyla başvurduğunu ve hemofili popülasyonunun %7.69'unda TMD ile ilişkili semptomların mevcut olduğunu bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmada temporomandibular eklem sağlığının değerlendirilmesinin ne şekilde ve hangi kriterlere dayanarak yapıldığından bahsedilmemiştir. Bizim çalışmamızda temporomandibular eklem sağlığının değerlendirilmesi, uluslararası geçerliliği olan DC/TMD'ye göre yapılmıştır.

Salem ve ark. [248]'nın yaptıkları bir başka çalışmada ise, kalıtsal kanama bozukluğu olan 46 hasta ile 46 sağlıklı kontrol arasında ağız ve diş sağlığı ile ilgili yaşam kalitesi değerlendirilirken her iki grup arasında TME problemi sıklığı da karşılaştırılmıştır. Bu amaçla TME'nin klinik muayenesi yapılmış; ağrı, klik sesi ve ağız açıklığında kısıtlanma varlığı değerlendirilmiş ve her iki grupta da tespit edilen tek semptomun klik sesi olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte hasta grubundaki bireylerin %8,7'sinde, sağlıklı bireylerin ise %13'ünde TME disfonksiyonu tespit edilmiş ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızın sonuçları, bu çalışmanın sonuçlarından farklı olarak, TMD ile ilişkili bulguların tamamına yakınının prevalansının koagülasyon faktör eksikliği olanlarda sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğunu, bu bulgulardan bazılarının görülme sıklığının istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermiştir. Bu farklılığın nedeni olarak, sözü edilen bu çalışmada hasta grubunun hemofili ve diğer faktör eksikliği olanlardan ziyade daha geniş hastalık grubunu kapsayan kalıtsal kanama bozukluğu olan hastalardan oluşturulmuş olması gösterilebilir.

Sistemik olarak sağlıklı popülasyonda TME ile ilgili olarak yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, TMD ile ilişkili semptomların kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir [249-253]. Çalışmamıza dahil edilen bireylerin kadın/erkek oranları hasta ve kontrol gruplarında sırasıyla 6/38 ve 6/39'dur. Hasta ve kontrol gruplarının kadın/erkek oranları birbirine çok yakın olmakla birlikte her iki grupta da kadın birey sayısı azdır. Bu konuda yapılacak olan yeni çalışmaların kadın birey sayısının daha fazla olduğu gruplar üzerinde yapılması, koagülasyon faktör eksikliği olan bireylerde TMD ile ilişkili semptom ve

bulguların görülme sıklığı üzerinde cinsiyetin de etkisinin olup olmadığını değerlendirmek için uygun olacaktır.

Bu çalışmada hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalaması sırasıyla 16,96 ve 17 olarak bulunmuştur. Her iki grup arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmaması bu çalışmanın sonuçlarını güvenilir kılmaktadır. Hasta grubundaki bireylerin yaşları 5 ila 35, kontrol grubundakilerin ise 5 ila 32 arasında değişmektedir. Literatürde bu konuda yapılmış olan çalışmalara bakıldığında, yaş aralığının daha önceki çalışmalarla [26, 27, 247, 248] uyumlu olduğu söylenebilir.

Bu çalışmada TMD ile ilişkili subjektif ve klinik bulgular incelenmiş, mevcut olan panoramik radyografiler ve temporomandibular eklem MRG bulguları da değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre koagülasyon faktör eksikliği olan hastalarda TMD ile ilişkili bulguların tamamına yakınının prevalansının sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür. Subjektif bulgulardan çenenin hareket ettirilmesi veya kullanılması ile eklemden ses varlığı sıklığının hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Klinik muayene sırasında elde bulgulardan sağ ve sol her iki TME’de açma-kapama hareketleri ile oluşan eklem sesleri bulgusunun görülme sıklığının da hasta grubunda daha yüksek olduğu, sağ TME’de elde edilen bu bulgunun hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Hem bireylere yöneltilen sorularla hem de klinik muayenede (tek taraflı) eklemden klik/krepitasyon sesleri olduğunun tespit edilmesi, koagülasyon faktörü eksikliği olan bireylerde TMD görüldüğüne işaret etmektedir. Çünkü Dworkin ve ark. [199] temporomandibular eklem düzensizliklerinde temel klinik bulguların çene, yüz, baş ve kulak ağrısı; klik, krepitasyon vb. eklem sesleri; ağız açıklığında kısıtlanma, deviasyon ya da kilitlenme olduğunu belirtmişlerdir. Klinik muayene sırasında sol eklemden klik/krepitasyon sesleri, sağ eklemden gibi istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, hasta grubunda daha fazla tespit edilmiştir. Sağ ve sol eklemden eklem seslerinin ortaya çıkma oranlarının farklı olması, hematolojik açıdan anlam ifade etmemekle birlikte sağ tarafın daha fazla kullanılması ile ilişkili olabilir.

Ağrı ile ilgili tüm bulguların hasta grubunda daha sık ortaya çıktığı belirlenmiştir. Aynı zamanda çene, şakak veya kulak çevresinde ağrı ile ağzın açılması veya çenenin ileri/yana hareket ettirilmesi ile çene, şakak veya kulak çevresinde ağrı bulgularının istatistiksel olarak

anlamalı olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen bu veriler de yine koagülasyon faktör eksikliği olan bireylerde TMD olduğunu işaret etmektedir.

Hasta grubundaki bireyler sağlıklı bireylere kıyasla daha sık kapalı kilitlenme yaşadıklarını bildirmiş ve bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Açık kilitlenme yaşadığını bildiren ise yalnızca hasta grubundan bir birey olmuştur. Klinik muayene sırasında ise hiçbir bireyde kilitlenmeye rastlanmamıştır. Bu bulgular ele alındığında, koagülasyon faktör eksikliği ile TME kilitlenmesi arasında ilişki olduğunu söylemek güçtür. Bu sonuca paralel olarak hasta ve kontrol grubundaki bireylerin ağız açıklığı ölçümlerinin (ağrısız açma, maksimum yardımsız açma, maksimum yardımcı açma) ortalamalarının birbirine yakın olduğu bulunmuştur. Ağrısız açma ve maksimum yardımsız açma miktarı ortalamaları hasta grubunda daha düşük bulunurken, maksimum yardımcı açma miktarı ortalaması hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur. Lateral hareket miktarı ortalamalarının hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az olduğu görülmesine rağmen, her iki grup arasında elde edilen farkın 1 mm'den az olduğu bulunmuştur.

Palpasyonla oluşan TME veya kas hassasiyeti, açmanın sonlandırılması ve deviasyon bulgularının tamamının koagülasyon faktör eksikliği olan bireylerde daha sık ortaya çıktığı görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmaya dahil edilen birey sayıları artırılarak yapılacak olan ileri çalışmalarda bu farkın istatistiksel olarak anlamlı çıkabileceği düşünülebilmektedir.

Hemofilik artropatide vücut eklemlerinde karşılaşılabilen ağrı, palpasyonda hassasiyet, hareket kısıtlılığı, subluksasyon, dejeneratif eklem değişiklikleri, eklem yüzeylerinde mekanik düzensizlikler gibi bulgular TMD bulunan hastaların temporomandibular eklemlerinde ortaya çıkan bulgular ile benzerdir. Bu durum çalışmamızda TMD ile ilişkili değerlendirdiğimiz bulguların tamamına yakınının koagülasyon faktör eksikliği olan bireylerde sağlıklı bireylere göre daha sık ortaya çıkmasını açıklayabilir.

Temporomandibular düzensizliklerde genel olarak etiyolojinin çok faktörlü olduğu ve çok sayıda doğrudan ve dolaylı nedensel faktör içerdiği kabul edilmektedir. Literatürde temporomandibular eklemden travmalar sonucu oluşabilen hemartrozların eklemden yapısal uyumsuzluklara ve eklem yüzeylerinde değişikliklere neden olabileceği bildirilmiştir [178]. Travmalar neticesinde oluşan ödem ve serohemorajik efüzyonların hemartrozlara ve

sinoviyal membranda inflamasyonun başlamasına neden olabileceği belirtilmiştir. Oluşan bu inflamasyonun da sinoviyumda hipertrofiye neden olarak eklem komponentlerinde adezyon, fibrozis, fibröz ankiloza ve hatta dejeneratif eklem hastalığına kadar gidebilen sonuçlara yol açabileceği bildirilmektedir [254, 255]. Isacsson ve ark. [256] yaptıkları çalışmada internal TME düzensizliği olan hastaların posterior disk bağlantısında histolojik olarak ekstrasvaze eritrositler ve fibrin kalıntıları ile inflamasyon belirtileri gözlemlemiş, bu hastalarda şiddetli TME ağrılarının kaynaklandığı olayların vasküler reaksiyonla tetiklenmiş olabileceğini belirtmişlerdir. Diğer taraftan hemofilik artropatinin temelinde tekrarlayan kanamalar sonucu oluşan sinoviyal inflamasyon ve hipertrofinin yattığını [96, 104, 110], bu sinoviyal değişikliklerden sinoviyal hemosiderin birikiminin sorumlu tutulduğunu [12, 115, 116] ve eklem içinde tekrarlayan kanamalar sonucu açığa çıkan hemosiderinin, bazı sitokin ve enzimlerin eklem içine salınmasına aracılık ederek kronik bir inflamatuvar süreci indüklediğini [117, 118] bildiren çok sayıda yayın vardır. Bu bilgi birikiminden yola çıkarak; TME düzensizlikleri ile hemofilik artropatinin patofizyolojik süreçlerinin ortak yönleri olduğu düşünülebilir. Başta hemofili olmak üzere koagülasyon faktörü eksikliği olan bireylerde eklem kanamalarına yatkınlığın artması, muhtemelen temporomandibular eklemden bu patofizyolojik olayların gelişme sıklığını artıracak ve bunun sonucunda TME’de düzensizliklere neden olacaktır. Çalışmamızda karşılaştırmalı olarak değerlendirilen TMD ile ilişkili bulguların tamamına yakınının prevalansının hasta grubunda daha yüksek bulunması, koagülasyon faktör eksiklikliği olan bireylerde travmalar sonucu oluşan hemorajilere bağlanabilir.

Temporomandibular eklem düzensizliklerinin etiyolojik faktörleri arasında sistemik faktörler de yer almaktadır [201]. Bu çalışmanın sonuçlarına göre başta hemofili olmak üzere koagülasyon faktör eksikliklerinin temporomandibular eklemden düzensizliklere neden olabilen sistemik faktörler arasında olduğu düşünülmektedir.

Literatürde nadir faktör eksikliği ve von Willebrand hastalığı olanlarda hemartrozlardan, hemofilideki kadar bahsedilmemiş ancak nadir de olsa bu eksikliklerin hemofilik artropatiye benzer sonuçlar doğurabilecekleri belirtilmiştir [12]. Çalışmamızda hasta grubu 32’si hemofili, 8’i nadir faktör eksikliği ve 4’ü de von Willebrand hastalığı tanısı konmuş bireylerden oluşmaktadır. Hasta grubunda hemofili tanısı konmuş birey sayısının artırılması veya hasta grubunun tamamının hemofili tanısı konmuş bireylerden oluşturulması, bu grupta

TMD ile ilişkili semptomların, klinik ve radyografik bulguların görülme sıklığını muhtemelen daha da artıracaktır.

Oklüzyon durumu ve TMD arasındaki ilişki literatürde net olmayıp bu konuda tartışmalar devam etmektedir [178]. Literatürdeki bazı çalışmalar [257-259] maloklüzyonların türleri ve şiddetleri ile TMD semptomları arasında bir ilişki olduğunu öne sürerken, bazı çalışmalar [260-262] ise ilişki olmadığını savunmaktadır. Chokalingam ve ark. [263], oklüzal değişikliklerin TMD gelişmesinde bir kofaktör olabileceğini ve oklüzyondaki bazı farklılıkların TMD'nin etiolojisinden ziyade sonucu olabileceğini belirtmişlerdir. Yapılan tartışmalar sonucunda oklüzyon ile TMD arasındaki ilişkiyi açıklayan basit bir neden sonuç ilişkisinin bulunmadığı belirtilmektedir [178]. Greene [264] ise çeşitli maloklüzyonların varlığında TMD gelişme olasılığının daha yüksek olduğunu belirtmiş ve bu maloklüzyonları sınıf II divizyon 2, derin kapanış, çapraz kapanış ve açık kapanış olarak açıklamıştır. Bizim çalışmamızda da hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha sık ortaya çıkan TMD ile ilişkili semptom ve bulguların bu 4 maloklüzyon türü ile ilişkisi değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Elde edilen bu bulgular değerlendirildiğinde maloklüzyonun TMD gelişme olasılığını artırmadığı sonucuna varılmaktadır. Çalışmamızda TMD ile ilişkili semptom ve belirtilerin hasta grubunda daha fazla görülmesinin maloklüzyonla ilişkili bulunmaması, bu hastalarda ortaya çıkan TMD ile ilişkili bu bulguların koagülasyon faktörü eksikliği nedeni ile oluşan eklem kanamalarıyla ilişkili olabileceği hipotezini güçlendirmektedir.

Bu çalışmada hemofili ve nadir faktör eksikliği olan bireylerde temporomandibular eklem sağlığının değerlendirilmesinde subjektif ve klinik bulguların yanı sıra radyolojik verilerden de yararlanılmıştır. Geçmişten günümüze uzun yıllardır konvansiyonel grafiler ve MRG, hemofili hastalarının eklemlerindeki değişikliklerin radyolojik olarak değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlerdir [265-267]. Bu çalışmada da radyolojik değerlendirme amacıyla panoramik radyografi ve MRG yöntemi kullanılmıştır. Ancak çalışmaya katılan bireylerden etik kısıtlamalar nedeniyle panoramik radyografi ve TME MRG çekimi yapılamamış, bu sebeple önceden çekilmiş olan radyolojik görüntülerden yararlanılmıştır. Literatürde hemofilisi veya nadir faktör eksikliği olan hastaların TME sağlığını klinik ve radyografik bulgularla birlikte değerlendiren çalışmaya rastlanmamıştır. Bu tez çalışmasında koagülasyon faktör eksikliği olan hastaların TME sağlıklarının durumunun radyografik

veriler kullanılarak araştırılması amaçlanmış ve bu konuda literatüre katkı sağlayacak bir çalışma olması hedeflenmiştir.

Literatürde TME dışındaki eklemler üzerinde yapılan çalışmalarda hemofilik artropatinin ilerlediği ve geri döndürülemez hale geldiği durumlarda konvansiyonel grafide değişikliklerin izlenebildiği, erken dönemdeki ve yumuşak dokulardaki değişikliklerin genellikle izlenemediği bildirilmiştir [265-267]. Buna rağmen çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakla birlikte sağlıklı bireylere kıyasla koagülasyon faktör eksikliği olanların daha büyük çoğunluğunda panoramik radyografilerde kondiler değişiklik görülmüştür. Bu radyografik bulgular, TMD ile ilişkili subjektif ve objektif bulguların tamamına yakınının prevalansının hemofili ve nadir faktör eksikliği olan hasta grubunda daha yüksek bulunduğunu desteklemektedir. Hemofilisi veya nadir faktör eksikliği olan hastaların TME'lerinin MRG yöntemi kullanılarak değerlendirilmesi, hemofilik artropatide erken radyografik değişikliklerin incelenmesinde bu yöntemin daha duyarlı olması nedeniyle daha fazla radyografik değişiklik tespit edilmesini sağlayabilir.

Hemofilik artropatide MRG'nin, daha erken değişikliklerin yanı sıra yumuşak doku değişikliklerinin de incelenmesine olanak sağladığı bildirilmektedir [127, 265, 266]. Çalışmamızda da koagülasyon faktör eksikliği olan bireylerden 3'ünün mevcut olan MRG incelemelerinde gözlenen ortak bulgu disk dejenerasyonu veya deformasyondur. Bu hastaların ortak klinik bulguları deviasyon ve mandibular hareketlerde oluşan eklem sesleridir. MRG ve klinik muayeneden elde edilen bu bulguların birbirine paralel olarak ortaya çıktıkları düşünülebilir. Mandibular hareketlerde krepitasyon sesi bulgusu hasta grubundaki 44 bireyden yalnızca 1 hemofili hastasında gözlenmiştir. Aynı hastanın MRG incelemesinde disk düzensizlikleriyle birlikte mandibular fossada rölatif düzensizlikler, panoramik radyografi incelemesinde erezyon, osteofit, skleroz ve subkortikal kist tespit edilmiştir. Bu klinik ve radyografik bulgular birlikte değerlendirildiğinde, hastada hemofili nedeniyle TME'de kanamaya yatkınlığın artmasına bağlı olarak TMD gelişmiş olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen hasta ve kontrol grubundaki bireylerin ağız hijyenlerini değerlendirmek amacıyla diş fırçalama sıklıkları karşılaştırılmıştır. Elde edilen verilere göre istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte dişlerini hiç fırçalamayanların ve aklına gelince fırçalayanların oranının hasta grubunda daha fazla olduğu, günde 2 veya daha fazla

sayıda fırçalayanların oranının ise kontrol grubunda daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular koagülasyon faktör eksikliği olan bireylerin ağız hijyenine sağlıklı bireylere kıyasla daha az önem verdiğini ortaya çıkarmıştır. Bizim çalışmamızın sonuçlarına benzer olarak Azhar ve ark. [247] yaptıkları bir çalışmada dişlerini günde bir veya daha fazla sayıda fırçalayanların “düzenli” diş fırçaladığını kabul ederek genç hemofili hastalarının yaşça uyumlu sağlıklı bireylere göre daha düzensiz diş fırçaladığını belirlemişlerdir. Yine benzer şekilde Kumar ve ark. [268] yaptıkları bir çalışmada hemofili hastaları ve yaşça uyumlu sağlıklı kontroller arasında kıyaslama yaparak, günde birden fazla sayıda diş fırçalayanların ve daha önce diş hekimine muayene olanların oranının kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da daha önce diş hekimine muayene olanların oranı kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgular ışığında hemofili veya nadir faktör eksikliği olan hastaların ağız, diş ve çene sağlığını önemsemediği düşünülmektedir.

Çalışmamızdaki bireylere aynı zamanda ağız sağlığına verilen önem ile ilgili sorular da yöneltilmiş, verilen cevaplar gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Bireylerin ağız sağlıklarına verdikleri puanların ortalaması hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark yaratacak düzeyde daha düşük, bunun yanı sıra ağız sağlığına önem gösterdiğini belirtenlerin oranı hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark yaratacak düzeyde daha düşük bulunmuştur. Bu bulgular da koagülasyon faktör eksikliği olan bireylerin ağız sağlığına daha az önem verdikleri sonucunu destekler niteliktedir. Çalışmamızda elde edilen sonuçların tersine Abrisham ve ark. [269]’nın yaptıkları çalışmanın sonucuna göre hemofilisi olan hastaların ağız hijyeni konusunda yeterince bilgi sahibi oldukları belirtilmiştir. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde ülkemizde koagülasyon faktör eksikliği olan bireylerin ağız sağlığı ve hijyeninin önemi konusunda bilgilendirilerek farkındalıklarının artırılması gerektiği açıktır.

Literatürde, koagülasyon faktör eksikliği olan hastalarda temporomandibular eklem sağlığını değerlendiren yeterli çalışma bulunmamaktadır. Hemofili ve nadir faktör eksikliği olan hastaların TME sağlıklarının ve ağız sağlığına verdikleri önemin değerlendirildiği bu çalışmanın, kapsam olarak literatüre katkı sağlayacağı ve ileride yapılacak çalışmalara ışık tutabileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇ

Bu çalışma, kanama ataklarına bağlı olarak vücut eklemlerinde sıklıkla artropati gelişen hemofili hastalarında temporomandibular eklem sağlığının değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır. Von Willebrand hastalığı ve diğer nadir faktör eksikliklerinde de hemofili hastalarındakilere benzer eklem kanamaları görülebildiği için bu hastalıklara sahip bireyler de çalışmaya dahil edilmiştir. Hemofili veya diğer nadir faktör eksikliği olan hastalarda TME sağlığının değerlendirilmesi hastaya yöneltilen sorular, klinik muayene ve radyografik incelemeler aracılığıyla sağlıklı bireylerle karşılaştırmalı olarak yapılmıştır. Yapılan değerlendirmeler neticesinde aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- TMD ile ilişkilendirilen ağrılar ile ilgili semptomların tümünün hemofili ve nadir faktör eksikliği olan hasta grubunda kontrol grubuna göre daha sık ortaya çıktığı tespit edilmiş; bu amaçla yöneltilen çene, şakak veya kulak çevresinde ağrı olup olmadığı; ağzın açılması veya çenenin ileri/yana hareket ettirilmesi ile çene, şakak veya kulak çevresinde ağrı ortaya çıkıp çıkmadığı sorularına verilen cevaplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur.
- TMD ile ilişkili subjektif semptomlardan çene eklemi sesleri ve kapalı kilitlenme şikayetlerine hemofili veya nadir faktör eksikliği olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık rastlanmıştır. Açık kilitlenme şikayetine sadece hemofili hastası olan bir bireyde rastlanmıştır.
- TME'nin klinik muayenesi ile elde edilen objektif semptomlardan deviasyon, mandibular hareketlerle oluşan eklem sesleri, ağız açarken açmanın sonlandırılması, palpasyonla kas veya TME hassasiyeti hemofili veya nadir faktör eksikliği olan hasta grubunda sağlıklı bireylere kıyasla daha sık görülmüştür. Sağ TME'de açma-kapama sırasında oluşan eklem seslerinin hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu bulunmuştur.
- TME'nin klinik muayenesi sırasında mandibular hareketlerin (ağrısız açma, maksimum yardımsız açma, maksimum yardımcı açma, protrüzyon) sınırlarının ortalamaları hasta ve kontrol grupları arasında birbirine benzer bulunmakla birlikte sağ ve sol lateral hareket sınırlarının ortalamalarının, hemofili veya nadir faktör eksikliği olan hastalarda sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az olduğu tespit edilmiştir.

- Hemofili veya nadir faktör eksikliği olan hastalarda TME sağlığını etkileme riski bulunan malokluzyonlar (sınıf II divizyon 2, açık kapanış, çapraz kapanış ve derin kapanış) ve bu grupta belirgin olarak daha fazla ortaya çıkan TMD ile ilişkili semptom ve bulgular arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bulunmuştur.
- Radyolojik bulgulardan panoramik radyografilerde kondiler değişikliklerin hemofili veya nadir faktör eksikliği olan hastalarda sağlıklı bireylerden daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır.
- Hemofili veya nadir faktör eksikliği olup temporomandibular eklem MRG'si mevcut olan 3 hastanın ortak MRG bulgusu; disk dejenerasyonu veya deformasyonudur. Bu hastaların 3'ünde de klinik muayene sırasında deviasyona ve mandibular hareketler sırasında eklem seslerine rastlanmıştır.
- Ağız hijyeni ve sağlığına hemofili veya nadir faktör eksikliği olan hastalarda sağlıklı bireylere göre daha az önem verildiği görülmüştür.

Bu sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda hemofili veya nadir faktör eksikliği olan hastalarda TMD gelişme olasılığının daha yüksek olduğu görülmektedir. Koagülasyon faktör eksikliği olan hastalarda temporomandibular ekleminde de hemartroz ve artropatik değişikliklerin görülebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Hematologların yakın takibinde olan bu hastaların TMD görülme ihtimali nedeniyle Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi uzmanlarının da yakın takibinde olması gerektiği düşünülmektedir. Böylece hemofili veya nadir faktör eksikliği olan hastalarda gelişebilecek TMD'nin erken teşhis ve tedavisi mümkün olabilecektir.

Bu çalışma aynı zamanda hemofili veya nadir faktör eksikliği olan hastaların ağız sağlığı ve hijyenine yeterli önemi göstermediklerini ortaya çıkarmıştır. Bu hasta grubunun ağız sağlığı ve hijyeninin önemi konusunda bilgilendirilerek farkındalıklarının arttırılması gerektiği düşünülmektedir.

Hemofili veya nadir faktör eksikliği olan hastaların TME sağlıklarını değerlendiren çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmanın bu konuda yapılacak yeni çalışmalara rehber olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Levi, M., Seligsohn, U. and Kaushansky, K. (2015). Classification, clinical manifestations, and evaluation of disorders of hemostasis. In K. Kaushansky, M. A. Lichtman, J. T. Prchal, M. M. Levi, O. W. Press, L. J. Burns and M. Caligiuri (Eds.), *Williams Hematology* (Ninth edition). United States: McGraw-Hill, 1989-96.
2. Zaliuniene, R., Peciuniene, V., Brukiene, V. and Aleksejuniene, J. (2014). Hemophilia and oral health. *Stomatologija*, 16(4), 127-31.
3. Özkan, A. (2003, Kasım). *Kalitsal nedenli koagülasyon defektleri*. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Kanama ve Tromboza Eğilim Sempozyumunda sunuldu, İstanbul.
4. Öner, A. F. (2010). Nadir Faktör Eksiklikleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Hematology Oncology-Special Topics*, 3(3), 17-23.
5. Plug, I., Mauser-Bunschoten, E. P., Bröcker-Vriends, A. H., van Amstel, H. K. P., van der Bom, J. G., van Diemen-Homan, J. E., Willemse, J. and Rosendaal, F. R. (2006). Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood*, 108(1), 52-6.
6. Valentino, L. A. (2010). Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 8(9), 1895-902.
7. Powell, J. S., and Rodgers, G. M. (2013). Inherited coagulation disorders. In *Wintrobe's Clinical Hematology* (Thirteenth Edition). Wolters Kluwer Health Adis (ESP), 1143-85.
8. Peyvandi, F., Palla, R., Menegatti, M. and Mannucci, P. M. (2009). Introduction: rare bleeding disorders: general aspects of clinical features, diagnosis, and management. In *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* (Vol. 35, No.4). Thieme Medical Publishers, 349-55.
9. Castaman, G. and Linari, S. (2017). Diagnosis and treatment of von Willebrand disease and rare bleeding disorders. *Journal of Clinical Medicine*, 6(4), 45.
10. Salis, G., Molho, P., Verrier, P., Stieltjes, N., Vassilieff, D., Ounnoughene, N., Schacher, J.M., Perpignano, G., Sultan, Y. and Menkès, C. J. (1998). Nonsurgical synovectomy in the treatment of arthropathy in Von Willebrand's Disease. *Revue du Rhumatisme* (English Edition), 65(4), 232-7.
11. Kroonen, L. L. T., Gillingham, C. B. L., and Provencher, L. M. T. (2008). Orthopedic manifestations and management of patients with von Willebrand disease. *Orthopedics*, 31(3), 263-7.
12. Luck Jr, J. V., Silva, M., Rodriguez-Merchan, E. C., Ghalambor, N., Zahiri, C. A., Finn, R.S. (2004). Hemophilic arthropathy. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 12(4), 234-45.

13. Demir, B., Yildirim, Z. K., Eren, S. ve Büyükavcı, M. (2020). Hemofilik çocuklarda kas iskelet sistemi değişikliklerinin ve ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi. *Güncel Pediatri*, 18(2), 263-75.
14. Norian, J. M., Ries, M. D., Karp, S. and Hambleton, J. (2002). Total knee arthroplasty in hemophilic arthropathy. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 84(7), 1138-41.
15. Kong, M., Kang, J. O., Choi, J. and Park, S. H. (2010). A long term results of external beam radiation therapy in hemophilic arthropathy of the ankle in children. *Journal of Korean Medical Science*, 25(12), 1742-7.
16. Greene, W. B. (1994). Synovectomy of the ankle for hemophilic arthropathy. *The Journal of Bone and Joint Surgery, American volume*, 76(6), 812-9.
17. Högh, J., Ludlam, C.A. and Macnicol, M.F. (1987). Hemophilic arthropathy of the upper limb. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (218), 225-31.
18. MacDonald, P. B., Loch, R. C., Lindsay, D. And Levi, C. (1990). Haemophilic arthropathy of the shoulder. *The Journal Of Bone And Joint Surgery, British volume*, 72(3), 470-1.
19. Post, M., G. Watts, and M. Telfer. (1986). Synovectomy in hemophilic arthropathy. A retrospective review of 17 cases. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (202), 139-46.
20. Gaary, E., Gorlin, J. B. and Jaramillo, D. (1996). Pseudotumor and arthropathy in the knees of a hemophiliac. *Skeletal radiology*, 25(1), 85-7.
21. Rodriguez-Merchan, E. C. (1996). Effects of hemophilia on articulations of children and adults. *Clinical Orthopaedics and Related Research* (1976-2007), 328, 7-13.
22. Melchiorre, D., Linari, S., Innocenti, M., Biscoglio, I., Toigo, M., Cerinic, M. M. and Morfini, M. (2011). Ultrasound detects joint damage and bleeding in haemophilic arthropathy: a proposal of a score. *Haemophilia*, 17(1), 112-7.
23. Kelley, S. S., Lachiewicz, P. F., Gilbert, M. S., Bolander, M. E. and Jankiewicz, J. J. (1995). Hip arthroplasty in hemophilic arthropathy. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 77(6), 828-34.
24. Kaneda, T., Nagayama, M., Ohmori, M., Minato, F., Nakajima J. and Shikimori M. (1979). Hemarthrosis of the temporomandibular joint in a patient with hemophilia B: report of case. *The Journal of Oral Surgery*, 37(7), 513-4.
25. Nishioka, G. J., Van Sickels, J. E. and Tilson, H. B. (1988). Hemophilic arthropathy of the temporomandibular joint: review of the literature, a case report, and discussion. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 65(2), 145-50.
26. Khokhrin, D. V., Gileva, O. S., Khaliavina, I. N. and Nazukin, E. D. (2012). TMJ pathology in hemophilia patients. *Stomatologiya*, 91(2), 46-8.

27. Guimarães, T. B., Ferreira-Cabrini, M. B., Quaglio, C. L., Guimarães, A. S., Smith, R. L., Antunes, S. V. and Alonso, L. G. (2015). Temporomandibular disorder: prevalence among hemophiliac patients. *International Journal of Odontostomatology*, 9(2), 295-300.
28. Fredenburgh, J. C. and Weitz, J. I. (2018). Overview of hemostasis and thrombosis. In R. Hoffman, E. J. Benz, L. E. Silberstein, H. E. Heslop, J. I. Weitz, J. Anastasi and S. A. Abutalib (Eds.), *Hematology, Basic Principles and Practice* (Seventh edition). Philadelphia: PA Elsevier, 1831-42.
29. Konkle, B. A. (2018). Disorders of platelets and vessel wall. In J. L. Jameson, A. S. Fauci, D. L. Kasper, S. L. Hauser, D. L. Longo and J. Loscalzo (Eds.), *Harrison's Principles of Internal Medicine* (Twentieth edition). United States: McGraw-Hill Education, 822-30.
30. Versteeg, H. H., Heemskerk, J. W., Levi, M., and Reitsma, P. H. (2013). New fundamentals in hemostasis. *Physiological reviews*, 93(1), 327-58.
31. Schafer A. I. (2012). Approach to the patient with Bleeding and Thrombosis. In L. Goldman and A. I. Schafer (Eds.), *Goldman's Cecil Medicine* (Twenty-fourth edition). Philadelphia: PA Elsevier, 1121-3.
32. Hoffbrand, A. V. and Mehta, A.B. (2014). *Haematology at a Glance* (Fourth edition). United Kingdom: John Wiley & Sons, Ltd, 102-15.
33. Hoffbrand, A. V., Vyas, P., Campo, E., Haeflrich, T. and Gomez, K. (2019). Inherited and acquired coagulation disorders. In *Color Atlas of Clinical Hematology: Molecular and Cellular Basis of Disease*. United States: John Wiley & Sons, 494-509.
34. Hoffbrand, V. and Moss, P. A. H. (2016). Platelets, blood coagulation and haemostasis. In *Hoffbrand's Essential Haematology* (Seventh edition). United Kingdom: John Wiley & Sons Ltd., 264-77.
35. Levin, J. (2007). The evolution of mammalian platelets. In A.D. Michelson (Eds.), *Platelets* (Second edition). USA: Academic Press is an imprint of Elsevier 3-23.
36. Rumbaut, R. E. and Thiagarajan, P. (2010). General characteristics of platelets. In *Platelet-Vessel Wall Interactions in Hemostasis and Thrombosis*. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences, 3-12.
37. Lam, F. W., Vijayan, K.V. and Rumbaut, R.E. (2011). Platelets and their interactions with other Immune cells. *Comprehensive Physiology*, 5(3), 1265-80.
38. Slichter, S. J. (2004). Relationship between platelet count and bleeding risk in thrombocytopenic patients. *Transfusion Medicine Reviews*, 18(3), 153-67.
39. Broos, K., Feys, H. B., De Meyer, S. F., Vanhoorelbeke, K. and Deckmyn, H. (2011). Platelets at work in primary hemostasis. *Blood Reviews*, 25(4), 155-67.
40. Saklatvala, J., Nagase, H., Salvesen, G., Farndale, R. W., Siljander, P. R., Onley, D. J. and Barnes, M. J. (2003). Collagen-platelet interactions: recognition and signalling. In *Biochemical Society Symposia* (Vol. 70). Portland Press, 81-94.

41. Li, Z., Delaney, M. K., O'Brien, K. A. and Du, X. (2010). Signaling during platelet adhesion and activation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 30(12), 2341-9.
42. Rand, M. L. and S. J. Israels. (2018). Molecular basis of platelet function. In R. Hoffman, E. J. Benz, L. E. Silberstein, H. E. Heslop, J. I. Weitz, J. Anastasi and S. A. Abutalib (Eds.), *Hematology, Basic Principles and Practice* (Seventh edition). Philadelphia: PA Elsevier, 1870-84.
43. Castellone, D. (2007). Overview of Hemostasis and Platelet Physiology. In B. Ciesla (Eds.), *Hematology in Practice*. Philadelphia: F. A. Davis Company, 229-44.
44. Brass, L. F., Zhu, L. I. and Stalker, T. J. (2005). Minding the gaps to promote thrombus growth and stability. *The Journal of Clinical Investigation*, 115(12), 3385-92.
45. Jackson, S. P. (2007). The growing complexity of platelet aggregation. *Blood*, 109(12), 5087-95.
46. Munnix, I. C., Cosemans, J. M., Auger, J. M. and Heemskerk, J. W. (2009). Platelet response heterogeneity in thrombus formation. *Thrombosis and Haemostasis*, 102(12), 1149-56.
47. Vizcaino-Salazar, G. (1994). Platelet physiology. Advances in platelet reactivity. Review. *Investigacion Clinica*, 35(1), 41-62.
48. Reed, G. L. (2004). Platelet secretory mechanisms. In *Seminars Thrombosis and Hemostasis* (Vol. 30, No.4). USA: Thieme Medical Publishers, 441-50.
49. de Groot, P. G., Urbanus, R. T. and Roest, M. (2012). Platelet interaction with the vessel wall. *Antiplatelet Agents*, 87-110.
50. Ogedegbe, H. O. (2002). An overview of hemostasis. *Laboratory Medicine*, 33(12), 948-53.
51. Zucker, M.B. (1947). Platelet agglutination and vasoconstriction as factors in spontaneous hemostasis in normal, thrombocytopenic, heparinized and hypoprothrombinemic rats. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 148(2), 275-88.
52. Schmugge, M., Rand, M. L. and Freedman, J. (2003). Platelets and von Willebrand factor. *Transfusion and Apheresis Science*, 28(3), 269-77.
53. Schattner, M. and Rabinovich, G. A. (2013). Galectins: new agonists of platelet activation. *Biological Chemistry*, 394(7), 857-63.
54. Moroi, M., Jung, S. M., Shinmyozu, K., Tomiyama, Y., Ordinas, A. and Diaz-Ricart, M. (1996). Analysis of platelet adhesion to a collagen-coated surface under flow conditions: the involvement of glycoprotein VI in the platelet adhesion. *Blood*, 88(6), 2081-92.
55. Clemetson, K. J. (1995). Platelet activation: signal transduction via membrane receptors. *Thrombosis and Haemostasis*, 73(01), 111-6.

56. Isenberg, W. M., McEver, R. P., Phillips, D. R., Shuman, M. A. and Bainton, D. F. (1987). The platelet fibrinogen receptor: an immunogold-surface replica study of agonist-induced ligand binding and receptor clustering. *The Journal of Cell Biology*, 104(6), 1655-63.
57. Shattil, S. J. (1999). Signaling through platelet integrin $\alpha\text{IIb}\beta 3$: inside-out, outside-in, and sideways. *Thrombosis and Haemostasis*, 82(08), 318-25.
58. Ni, H. and Freedman, J. (2003). Platelets in hemostasis and thrombosis: role of integrins and their ligands. *Transfusion and Apheresis Science*, 28(3), 257-64.
59. Rubin, B. G., Santoro, S.A. and Sicard, G.A. (1993). Platelet interactions with the vessel wall and prosthetic grafts. *Annals of Vascular Surgery*, 7(2), 200-7.
60. Gailani, D. and Renné, T. (2007). Intrinsic pathway of coagulation and arterial thrombosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 27(12), 2507-13.
61. Dahlbäck, B. (2000). Blood coagulation. *The Lancet*, 355(9215), 1627-32.
62. Colman, R. W. (2006). Are hemostasis and thrombosis two sides of the same coin? *The Journal of Experimental Medicine*, 203(3), 493-5.
63. Davie, E. W., Fujikawa, K. and Kisiel, W. (1991). The coagulation cascade: initiation, maintenance, and regulation. *Biochemistry*, 30(43), 10363-70.
64. Mackman, N. (2004). Role of tissue factor in hemostasis, thrombosis, and vascular development. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 24(6), 1015-22.
65. Osterud, B. and Rapaport, S. I. (1977). Activation of factor IX by the reaction product of tissue factor and factor VII: additional pathway for initiating blood coagulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 74(12), 5260-4.
66. Gailani, D. and Broze, G. (2001). Factor XI and the contact system. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill, 4433-45.
67. Gailani, D. and Renne, T. (2007). The intrinsic pathway of coagulation: a target for treating thromboembolic disease? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5(6), 1106-12.
68. Renné, T. and Gailani, D. (2007). Role of Factor XII in hemostasis and thrombosis: clinical implications. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 5(4), 733-41.
69. Mann, K. G. (1999). Biochemistry and physiology of blood coagulation. *Thrombosis and Haemostasis*, 82(08), 165-74.
70. Furie, B. and Furie, B. C. (1992). Molecular and cellular biology of blood coagulation. *New England Journal of Medicine*, 326(12), 800-6.
71. Davie, E. W. and Kulman, J. D. (2006). An overview of the structure and function of thrombin. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* (Vol. 32, No.1). New York: Thieme Medical Publishers, 3-15.

72. Mosesson, M. W. (1990). Fibrin polymerization and its regulatory role in hemostasis. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 116(1), 8-17.
73. Butenas, S. and Mann, K. G. (2002). Blood coagulation. *Biochemistry (Moscow)*, 67(1), 3-12.
74. Brummel-Ziedins, K. and Mann, K. G. (2018). Molecular basis of blood coagulation. In R. Hoffman, E. J. Benz, L. E. Silberstein, H. E. Heslop, J. I. Weitz, J. Anastasi and S. A. Abutalib (Eds.), *Hematology, Basic Principles and Practice* (Seventh edition). Philadelphia: PA Elsevier, 1885-905.
75. Bashawri, L.A. and Ahmed, M. A. (2007). The approach to a patient with a bleeding disorder: for the primary care physician. *Journal of Family & Community Medicine*, 14(2), 53-8.
76. Barrett, K.E., Barman, S. M., Brooks, H. L. and Yuan, J. (Eds.) (2019). *Ganong's Review Of Medical Physiology* (Twenty-sixth edition). United States: McGraw-Hill Education, 543-74.
77. Cesarman-Maus, G. and Hajjar, K. A. (2005). Molecular mechanisms of fibrinolysis. *British Journal of Haematology*, 129(3), 307-21.
78. Baker, W.F. (2002). Thrombolytic Therapy. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 8(4), 291-314.
79. Chapin, J.C. and Hajjar, K. A. (2015). Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Reviews*, 29(1), 17-24.
80. Larrieu, M. J., Marder, V. J. and Inceman, S. (1966). Effects of fibrinogen degradation products on platelets and coagulation. *Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica. Supplementum*, 20, 215-26.
81. Righini, M., Perrier, A., De Moerloose, P. and Bounameaux, H. (2008). D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 6(7), 1059-71.
82. İnternet: Büyükaşık, Y. Hemostaz laboratuvarı: Hasta yatağından sonuç kağıdına. Web: https://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/2007thtk_02.pdf adresinden 10 Eylül 2020'de alınmıştır.
83. Haznedaroğlu, İ. C. (2005). Hemostaz mekanizmaları. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi*, 1(2), 1-5.
84. İnternet: İfran, A. Koagülasyon testleri ve klinik kullanımı. Web: https://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/2007thtk_03.pdf adresinden 10 Eylül 2020'de alınmıştır.
85. Liu, M. C. and Kessler, C. M. (2002). A systematic approach to the bleeding patient. In C. S. Kitchens, B. M. Alving and C. M. Kessler (Eds.), *Consultative Hemostasis and Thrombosis* (First edition). Philadelphia: W.B. Saunders Co., 27-39.

86. Goodnight, S. H and Hathway, W. E. (2001). Evaluation of bleeding tendency in the outpatient child and adult. In *Disorders of Hemostasis and Thrombosis A Clinical Guide* (Second edition). New York: The Mc Graw-Hill Companies, 52-60.
87. Kitchen, S. and Makris, M. (2009). Laboratory tests of hemostasis. In M. Makris, N. Key, D. O'Shaughnessy and D. Lillicrap (Eds.), *Practical Hemostasis and Thrombosis* (Second edition). Oxford: Blackwell Publishing Ltd., 7-16.
88. Harrison, P. (2009). Tests of platelet function. In M. Makris, N. Key, D. O'Shaughnessy and D. Lillicrap (Eds.), *Practical Hemostasis and Thrombosis* (Second edition). Oxford: Blackwell Publishing Ltd., 37-47.
89. Ragni, M. V. (2012). Hemorrhagic disorders: Coagulation factor deficiencies. In L. Goldman and A. I. Schafer (Eds.), *Goldman's Cecil Medicine* (Twenty-fourth edition). Philadelphia: PA Elsevier, 1137-45.
90. Ün, C. (2002). Hemofili A hastalığının moleküler genetik temelleri. *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 3(3), 43-7.
91. Bhardwaj, R., Rath, G. and Goyal, A.K. (2018). Advancement in the treatment of haemophilia. *International Journal of Biological Macromolecules*, 118, 289-95.
92. Berntorp, E. and Shapiro, A.D. (2012). Modern haemophilia care. *The Lancet*, 379(9824), 1447-56.
93. Soucie, J. M., Evatt, B., Jackson, D. and Hemophilia Surveillance System Project Investigators. (1998). Occurrence of hemophilia in the United States. *American Journal of Hematology*, 59(4), 288-94.
94. Balkan C., Demir, M. ve THD Hemofili Çalışma Grubu. (2011) Hemofili tanısı. *Hemofili Tanı ve Tedavi Kılavuzu: Türk Hematoloji Derneği*, 3-33.
95. Key, N. S. and Escobar, M. A. (2015). Hemophilia A and hemophilia B. In K. Kaushansky, M. A. Lichtman, J. T. Prchal, M. M. Levi, O. W. Press, L. J. Burns and M. Caligiuri (Eds.), *Williams Hematology* (Ninth edition). United States: McGraw-Hill, 2121-40.
96. Arruda, V. R. and High, K. A. (2018). Coagulation disorders. In J. L. Jameson, A. S. Fauci, D. L. Kasper, S. L. Hauser, D. L. Longo and J. Loscalzo (Eds.), *Harrison's Principles of Internal Medicine* (Twentieth edition). United States: McGraw-Hill Education, 830-8.
97. Ciesla, B. (2007). Defects of plasma clotting factors. In B. Ciesla (Eds.), *Hematology in Practice*. Philadelphia: F. A. Davis Company, 257-64.
98. Favaloro, E. J., Meijer, P., Jennings, I., Sioufi, J., Bonar, R. A., Kitchen, D. P. and Lippi, G. (2013). Problems and solutions in laboratory testing for hemophilia. In *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* (Vol. 39, No.7). New York: Thieme Medical Publishers, 816-33.
99. Boggio, L. (2012) Hemofililer: Klinik bulgular, tanı ve tedavi. *Hematolog, Türk Hematoloji Derneği*, 2(2), 24-43.

100. İnternet: World Federation of Hemophilia. (2012). Carriers and women with hemophilia. Web: https://elearning.wfh.org/elearning-centres/carriers-and-women-with-hemophilia/#carrier_diagnosis adresinden 12 Ekim 2020'de alınmıştır.
101. Shih, M. Y., Wang, J. D., Yin, J. D., Tsan, Y. T. and Chan, W. C. (2019). Differences in major bleeding events between patients with severe hemophilia A and hemophilia B: A Nationwide, population-based cohort study. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 25, 1-7.
102. Escobar, M. and Sallah, S. (2013). Hemophilia A and hemophilia B: Focus on arthropathy and variables affecting bleeding severity and prophylaxis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 11(8), 1449-53.
103. Islam, M. M., Susanah, S. and Oehadian, A. (2020). Bleeding patterns among severe hemophilia A and B patients in West Java. *Althea Medical Journal*, 7(2), 95-8.
104. Roosendaal, G., Van Den Berg, H. M., Lafeber, F. P. J. G. and Bijlsma, J. W. J. (2000). Blood-induced joint damage: an overview of musculoskeletal research in haemophilia. In E. C. Rodriguez-Merchan, N. J. Goddard and C. A. Lee (Eds.), *Musculoskeletal Aspects of Haemophilia*. Oxford: Blackwell Science, 18-26.
105. Brummel-Ziedins, K. E., Orfeo, T., Rosendaal, F. R., Undas, A., Rivard, G. E., Butenas, S. and Mann, K. G. (2009). Empirical and theoretical phenotypic discrimination. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 7, 181-6.
106. İnternet: Zülfikar, B. Hemofilide görülen ortopedik problemler. Web: <http://www.turkhemoder.org/sayfa/56/hemofilide-gorulen-ortopedik-problemler> adresinden 20 Ekim 2020'de alınmıştır.
107. Forbes, C. D. and Jackson, W. F. (1997). Disorders of blood coagulation. In *Color Atlas and Text of Clinical Medicine* (Second edition). USA: Mosby Ltd., 461-5.
108. Rodriguez-Merchan, E. C. (2016). Articular bleeding in hemophilia. *Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets*, 16(1), 21-4.
109. Rodriguez-Merchan, E. C. (2010). Musculoskeletal complications of hemophilia. *The Musculoskeletal Journal of Hospital for Special Surgery*, 6(1), 37-42.
110. Rodríguez-Merchán, E. C. (1997). Pathogenesis, early diagnosis, and prophylaxis for chronic hemophilic synovitis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (343), 6-11.
111. Blanchette, V. S., Key, N. S., Ljung, L. R., Manco-Johnson, M. J., Van Den Berg, H. M. and Srivastava, A. (2014). Definitions in hemophilia: Communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 12(11), 1935-9.
112. Kerr, R. (2003). Imaging of musculoskeletal complications of hemophilia. In *Seminars in Musculoskeletal Radiology* (Vol. 7, No. 02). New York: Thieme Medical Publishers, 127-36.

113. Roosendaal, G. and Lafeber, F. P. (2003). Blood-induced joint damage in hemophilia. In *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* (Vol. 29, No. 01). New York: Thieme Medical Publishers, 37-42.
114. Hoots, W. K., Rodriguez, N., Boggio, L. and Valentino, L. A. (2007). Pathogenesis of haemophilic synovitis: Clinical aspects. *Haemophilia*, 13, 4-9.
115. Nacca, C. R., Harris, A. P. and Tuttle, J. R. (2017). Hemophilic arthropathy. *Orthopedics*, 40(6), 940-6.
116. Leslie, R. and Catherine, M. (2007). Modern management of haemophilic arthropathy. *British Journal of Haematology*, 136(6), 777-87.
117. Melchiorre, D., Manetti, M. and Matucci-Cerinic, M. (2017). Pathophysiology of hemophilic arthropathy. *Journal of Clinical Medicine*, 6(7), 63-8.
118. Lafeber, F., Miossec, P. and Valentino, L. (2008). Physiopathology of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*, 14, 3-9.
119. Napolitano, M. and Kessler, C. M. (2019). Hemophilia A and hemophilia B. In C. S. Kitchens, C. M. Kessler, B. A. Konkle, M. B. Streiff and D. A. Garcia (Eds.), *Consultative Hemostasis and Thrombosis* (Fourth edition). Philadelphia: Elsevier, 39-58.
120. Lobet, S., Hermans, C. and Lambert, C. (2014). Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas. *Journal of Blood Medicine*, 5, 207-18.
121. Wyseure, T., Mosnier, L. O. and von Drygalski, A. (2016). Advances and challenges in hemophilic arthropathy. In *Seminars in Hematology* (Vol. 53, No. 1). United Kingdom: W.B. Saunders Ltd., 10-9.
122. Pulles, A. E., Mastbergen, S. C., Schutgens, R. E., Lafeber, F. P. and van Vulpen, L. F. (2017). Pathophysiology of hemophilic arthropathy and potential targets for therapy. *Pharmacological Research*, 115, 192-9.
123. Kovacs, C. S. (2008). Hemophilia, low bone mass, and osteopenia/osteoporosis. *Transfusion and Apheresis Science*, 38(1), 33-40.
124. Katsarou, O., Terpos, E., Chatzismalis, P., Provelengios, S., Adraktas, T., Hadjidakis, D. and Karafoulidou, A. (2010). Increased bone resorption is implicated in the pathogenesis of bone loss in hemophiliacs: Correlations with hemophilic arthropathy and HIV infection. *Annals of Hematology*, 89(1), 67-74.
125. Pettersson, H., Ahlberg, Å. and Nilsson, I. M. (1980). A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (149), 153-9.
126. Speer, D. P. (1984). Early pathogenesis of hemophilic arthropathy. Evolution of the subchondral cyst. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (185), 250-65.

127. Doria, A. S., Lundin, B., Kilcoyne, R. F., Babyn, P. S., Miller, S., Nuss, R. and Pettersson, H. (2005). Reliability of progressive and additive MRI scoring systems for evaluation of haemophilic arthropathy in children: Expert MRI Working Group of the International Prophylaxis Study Group. *Haemophilia*, 11(3), 245-53.
128. Roosendaal, G. and Lefeber, F. (2006). Pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*, 12, 117-21.
129. Ceponis, A., Wong-Sefidan, I., Glass, C. S. and Von Drygalski, A. (2013). Rapid musculoskeletal ultrasound for painful episodes in adult haemophilia patients. *Haemophilia*, 19(5), 790-8.
130. Kidder, W., Nguyen, S., Larios, J., Bergstrom, J., Ceponis, A. and von Drygalski, A. (2015). Point-of-care musculoskeletal ultrasound is critical for the diagnosis of hemarthroses, inflammation and soft tissue abnormalities in adult patients with painful haemophilic arthropathy. *Haemophilia*, 21(4), 530-7.
131. Atilla, B., Pekmezci, M., Tokgözoğlu, M. ve Alpaslan, M. (2003). Hemofilide kas iskelet sistemi problemleri ve ortopedik tedavi girişimleri. *Totbid Dergisi*, 2(3-4), 102-8.
132. Arnold, W.D. and Hilgartner, M. (1977). Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 59(3), 287-305.
133. Ünsal, S. Ş., Gözen, A. ve Gökalg, M. A. (2015). Hemofilik hastaların eklemlerinin klinik olarak değerlendirilmesi: Derleme. *Van Tıp Dergisi*, 22(1), 62-5.
134. Lundin, B., Babyn, P., Doria, A. S., Kilcoyne, R., Ljung, R., Miller, S. and International Prophylaxis Study Group. (2005). Compatible scales for progressive and additive MRI assessments of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*, 11(2), 109-15.
135. Kilcoyne, R. and Nuss, R. (2003). Radiological assessment of haemophilic arthropathy with emphasis on MRI findings. *Haemophilia*, 9, 57-64.
136. Nuss, R., Kilcoyne, R. F., Geraghty, S., Wiedel, J. and Manco-Johnson, M. (1993). Utility of magnetic resonance imaging for management of hemophilic arthropathy in children. *The Journal of Pediatrics*, 123(3), 388-92.
137. Lundin, B., Ljung, R., Pettersson, H. and European Paediatric Network for Haemophilia Management (PEDNET). (2005). MRI scores of ankle joints in children with haemophilia—comparison with clinical data. *Haemophilia*, 11(2), 116-22.
138. İnternet: Şaşmaz, İ. (2011). Hemofilik artropati. Web: <https://www.thd.org.tr/thdData/Books/279/hemofilik-artropati-ilgen-sasmaz.pdf> adresinden 25 Ekim 2020’de alınmıştır.
139. Pettersson, H. and Gilbert, M. S (1985). Soft Tissue Bleeding. In *Diagnostic Imaging in Hemophilia*. London: Springer, 75-88.

140. Rodriguez-Merchan, E. C. and Goddard, N. J. (2000). Muscular bleeding, soft-tissue haematomas and pseudotumours. In *Musculoskeletal Aspects of Haemophilia*. Oxford: Blackwell Science, 85-91.
141. Ashrani, A. A., Osip, J., Christie, B. and Key, N. S. (2003). Iliopsoas haemorrhage in patients with bleeding disorders—experience from one centre. *Haemophilia*, 9(6), 721-6.
142. Heck, L. W. (2001). Arthritis associated with hematologic disorders of lipid metabolism and dysproteinemias. In W. J. Koopman (Eds.), *Arthritis and Allied Conditions A Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: Williams and Wilkins, 1914-6.
143. Tander, B. ve Cantürk, F. (2006). Hemofil Rehabilitasyonu. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi*, 23(3), 106–12.
144. Manuel Carcao, P. M. and Lillicrap, D. (2018). Hemophilia A and B. In R. Hoffman, E. J. Benz, L. E. Silberstein, H. E. Heslop, J. I. Weitz, J. Anastasi and S. A. Abutalib (Eds.), *Hematology, Basic Principles and Practice* (Seventh edition). Philadelphia: PA Elsevier, 2001-22.
145. Kitchens, C. (1977). Retropharyngeal hematoma in a hemophiliac. *Southern Medical Journal*, 70(12), 1421-2.
146. Altıntaş, A., Ayyıldız, O., Timuçin, Ç. İ. L., Söker, M. and Müftüoğlu, E. (2006). Inhibitors in Hemophilia A and B in Southeast of Turkey. *International Journal of Hematology and Oncology*, 29(4), 128-32.
147. Başlar, Z. (2004). Hemofilide inhibitör sorunu. 5. *Ulusal Tromboz, Hemostaz ve Anjiyoloji Kongresi Eğitim Kitabı*, 35-9.
148. Kulkarni, R., Aledort, L. M., Berntorp, E., Brackman, H. H., Brown, D., Cohen, A. R. and Wong, W. Y. (2001). Therapeutic choices for patients with hemophilia and high-titer inhibitors. *American Journal of Hematology*, 67(4), 240-6.
149. Kloosterman, F., Zwagemaker, A. F., Abdi, A., Gouw, S., Castaman, G. and Fijnvandraat, K. (2020). Hemophilia management: Huge impact of a tiny difference. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 4(3), 377-85.
150. Scharrer, I., G. Bray and Neutzling, O. (1999). Incidence of inhibitors in haemophilia A patients—a review of recent studies of recombinant and plasma-derived factor VIII concentrates. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*, 5(3), 145-54.
151. Ehrenforth, S., Kreuz, W., Linde, R., Funk, M., Güngör, T., Krackhardt, B. and Scharrer, I. (1992). Incidence of development of factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs. *The Lancet*, 339(8793), 594-8.
152. Warriar, I. and Lusher, J. (1998). Development of anaphylactic shock in haemophilia B patients with inhibitors. *Blood Coagulation & Fibrinolysis: an International Journal in Haemostasis and Thrombosis*, 9, 125-8.

153. Ananyeva, N. M., Lacroix-Desmazes, S., Hauser, C. A., Shima, M., Ovanesov, M. V., Khrenov, A. V. and Saenko, E. L. (2004). Inhibitors in hemophilia A: mechanisms of inhibition, management and perspectives. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 15(2), 109-24.
154. Kavaklı, K., Balkan, C. ve Karapinar, D. Y. (2006). Hemofili hastalarında inhibitör gelişme sıklığı ve klinik önemi. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi*, 2(2), 46-52.
155. Kazancıoğlu, H. ve Ak, G. (2010). Faktör viii'e karşı inhibitör gelişen hemofili hastalarında dental tedavi yaklaşımı. *Cumhuriyet Dental Journal*, 13(2), 101-5.
156. Adeyemo, T. A., Adeyemo, W. L., Adediran, A., Abd Jaleel, A. A. and Akanmu, A. S. (2011). Orofacial manifestations of hematological disorders: Anemia and hemostatic disorders. *Indian Journal of Dental Research*, 22(3), 454-61.
157. Acharya, S. S., Coughlin, A., Dimichele, D. M. and North American Rare Bleeding Disorder Study Group. (2004). Rare bleeding disorder registry: Deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2(2), 248-56.
158. Peyvandi, F. and Menegatti, M. (2015). Inherited deficiencies of coagulation factors II, V, V+VIII, VII, X, XI, and XIII. In K. Kaushansky, M. A. Lichtman, J. T. Prchal, M. M. Levi, O. W. Press, L. J. Burns and M. Caligiuri (Eds.), *Williams Hematology* (Ninth edition). United States: McGraw-Hill, 2145-57.
159. Palla, R., Peyvandi, F. and Shapiro, A. D. (2015). Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 125(13), 2052-61.
160. Menegatti, M. and Peyvandi, F. (2019). Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia. *Blood*, 133(5), 415-24.
161. Peyvandi, F. and Mannucci, P. (1999). Rare coagulation disorders. *Thrombosis and Haemostasis*, 82(10), 1207-14.
162. Peyvandi, F., Menegatti, M. and Palla, R. (2013). Rare bleeding disorders: worldwide efforts for classification, diagnosis, and management. In *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* (Vol. 39, No. 6). New York: Thieme Medical Publishers, 579-84.
163. Gupta, A., Epstein, J. B. and Cabay, R. J. (2007). Bleeding disorders of importance in dental care and related patient management. *Journal of the Canadian Dental Association*, 73(1), 77-83.
164. Yee, A. and Kretz, C. A. (2014). Von Willebrand factor: Form for function. In *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* (Vol. 40, No. 01). New York: Thieme Medical Publishers, 17-27.
165. Ginsburg, D. and Johnsen, J. (2016). Von Willebrand disease. In K. Kaushansky, M. A. Lichtman, J. T. Prchal, M. M. Levi, O. W. Press, L. J. Burns and M. Caligiuri (Eds.), *Williams Hematology* (Ninth edition). United States: McGraw-Hill, 2156-85.

166. Sadler, J. E., Budde, U., Eikenboom, J. C. J., Favaloro, E. J., Hill, F. G. H., Holmberg, L. and Working Party on von Willebrand Disease Classification. (2006). Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the subcommittee on von Willebrand factor. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 4(10), 2103-14.
167. Berber, E. (2012). The molecular genetics of von Willebrand disease. *Turkish Journal of Haematology*, 29(4), 313-24.
168. Gürsel, T. (2005). Von Willebrand hastalığı. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi*, 1(2), 48-56.
169. Sadler, J. E., Mannucci, P. M., Berntorp, E., Bochkov, N., Boulyjenkov, V., Ginsburg, D. and Srivastava, A. (2000). Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Thrombosis and Haemostasis*, 84(08), 160-74.
170. Castaman, G. and Linari, S. (2017). Diagnosis and treatment of von willebrand disease and rare bleeding disorders. *Journal of Clinical Medicine*, 6(4), 45-63.
171. Nichols, L. W. (2012). Von willebrand disease and hemorrhagic abnormalities of platelet and vascular function. In L. Goldman and A. I. Schafer (Eds.), *Goldman's Cecil Medicine* (Twenty-fourth edition). Philadelphia: PA Elsevier, 1131-6.
172. Federici, A. B., Castaman, G., Mannucci, P. M. and Italian Association of Hemophilia Centers (AICE). (2002). Guidelines for the diagnosis and management of von Willebrand disease in Italy. *Haemophilia*, 8(5), 607-21.
173. Rodeghiero, F., Castaman, G. and Tosi, A. (2009). Optimizing treatment of von Willebrand disease by using phenotypic and molecular data. *American Society of Hematology Education Program Book*, 2009(1), 113-23.
174. Hylander, W. L. (2006). Functional anatomy and biomechanics of the masticatory apparatus. In D. M. Laskin, C. S. Green and W.L. Hylander (Eds.), *Temporomandibular Disorders: An Evidenced Approach to Diagnosis and Treatment*. New York: Quintessence Publishing Co., 1-83.
175. Roberts, W.E. and Stocum, D. L. (2018). Part II: Temporomandibular joint (TMJ)—Regeneration, degeneration, and adaptation. *Current Osteoporosis Reports*, 16(4), 369-79.
176. Stocum, D. L. and Roberts, W. E. (2018). Part I: Development and physiology of the temporomandibular Joint. *Current Osteoporosis Reports*, 16(4), 360-8.
177. Fletcher, M. C., Piecuch, J. F. and Lieblich, S. E. (2011). Anatomy and pathophysiology of the temporomandibular joint. In M. Miloro, G. E. Ghali, P. E. Larsen and P. D. Waite (Eds.), *Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery* (Third edition). USA: People's Medical Publishing House, 1033-47.
178. Okeson, J. P. (2020). *Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion* (Eighth edition). E-Book-Elsevier Health Sciences, 2-479.

179. Alomar, X., Medrano, J., Cabratosa, J., Clavero, J. A., Lorente, M., Serra, I. and Salvador, A. (2007). Anatomy of the temporomandibular joint. In *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* (Vol. 28, No. 3). United States: WB Saunders, 170-83.
180. Bender, M. E., Lipin, R. B. and Goudy, S. L. (2018). Development of the pediatric temporomandibular joint. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics*, 30(1), 1-9.
181. Gassner, R. (2018). Structure and function of the temporomandibular joint. In R. J. Fonseca (Eds.), *Fonseca Oral and Maxillofacial Surgery* (Third edition). Philadelphia, United States: Elsevier, 777-90.
182. Bell, W. E. (1986). *Temporomandibular Disorders: Classification, Diagnosis and Management* (Second edition). Chicago: Year Book Medical, 16-62.
183. Rayne, J. (1987). Functional anatomy of the temporomandibular joint. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 25(2), 92-9.
184. Malik, N. A. (2012). *Textbook of Oral and Maxillofacial Surgery* (Third edition). New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd., 239-96.
185. Tanaka, T. T. and Clinical Research Foundation. (1992). *TMJ microanatomy: An anatomical approach to current controversies : a teaching videotape*. Chula Vista, CA: T. T. Tanaka.
186. Fernandes, P. R., de Vasconsellos, H. A., Okeson, J. P., Bastos, R. L. and Maia, M. L. (2003). The anatomical relationship between the position of the auriculotemporal nerve and mandibular condyle. *Cranio®*, 21(3), 165-71.
187. Bell, W. E. (1986). *Temporomandibular Disorders* (Third edition). Chicago: Year Book Medical, 65-87.
188. Griffiths, R. H. (1983). Report of the president's conference on the examination, diagnosis, and management of temporomandibular disorders. *The Journal of the American Dental Association*, 106(1), 75-7.
189. Rugh, J. and Ohrbach. R. (1988). *A textbook of occlusion*. Chicago: Quintessence Publishing. Co. Inc, 249-300.
190. Michelotti, A., de Wijer, A., Steenks, M. and Farella, M. (2005). Home-exercise regimes for the management of non-specific temporomandibular disorders. *Journal of Oral Rehabilitation*, 32(11), 779-785.
191. Yaltirik, M., Palancioğlu, A., Koray, M. ve Turgut, C. T. (2017). Temporomandibular eklemler bozuklukları ve teşhisi. *7tepe Klinik*, 13(2), 43-50.
192. Sinn, D. P., De Assis, E. A. and Throckmorton, G. S. (1996). Mandibular excursions and maximum bite forces in patients with temporomandibular joint disorders. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 54(6), 671-9.
193. Simons, D. (1981). Myofascial trigger points: A possible explanation. *Pain*, 10, 106-9.

194. Travell, J. G. and Simons, D. G. (1983). *Myofascial pain and dysfunction: the trigger point manual* (first edition). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
195. Friction, J. (1990). Myofascial pain syndrome: characteristics and epidemiology. *Advances in Pain Research and Therapy*, 17, 107-27.
196. American Academy of Orofacial Pain Guidelines Committee. (1996). Differential diagnosis and management considerations of temporomandibular disorders. In J. P. Okeson (Eds.), *Orofacial pain, guidelines for assessment, diagnosis, and management*. Chicago: Quintessence, 113-84.
197. Gonzalez, Y. M. and Mohl, N. D. (2006). Masticatory Muscle Pain and Dysfunction. In D. M. Laskin, C. S. Green and W.L. Hylander (Eds.), *Temporomandibular Disorders: An Evidenced Approach to Diagnosis and Treatment*. New York: Quintessence Publishing Co., 255-69.
198. Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., Goldenberg, D. L. and Sheon, R. P. (1990). The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 33(2), 160-72.
199. Dworkin, S. F., Huggins, K. H., LeResche, L., Von Korff, M., Howard, J., Truelove, E. and Sommers, E. (1990). Epidemiology of signs and symptoms in temporomandibular disorders: Clinical signs in cases and controls. *The Journal of the American Dental Association*, 120(3), 273-81.
200. LeResche, L. and Drangsholt, M. (2008). Epidemiology of orofacial pain: Prevalence, incidence, and risk factors. *Orofacial pain. From Basic Science To Clinical Management* (Second edition). Chicago: Quintessence Publishing, 13-8.
201. Greene, C. (2006). Concepts of TMD etiology: Effects on diagnosis and treatment. In D. M. Laskin, C. S. Green and W.L. Hylander (Eds.), *Temporomandibular Disorders: An Evidenced Approach to Diagnosis and Treatment*. New York: Quintessence Publishing Co., 219-28.
202. McNeill, C. and Rudd, P. A. (2010). Diagnosis and non-surgical management of orofacial pain. In L. Andersson, K.-E. Kahnberg and M. A. T. Pogrel (Eds.), *Oral and Maxillofacial Surgery* (Third edition). Oxford: Blackwell Publishing Ltd., 1175-96.
203. Liedberg, J., Westesson, P.-L. and Kurita, K. (1990). Sideways and rotational displacement of the temporomandibular joint disk: Diagnosis by arthrography and correlation to cryosectional morphology. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*, 69(6), 757-63.
204. Pullinger, A. and Monteiro, A. (1988). History factors associated with symptoms of temporomandibular disorders. *Journal of Oral Rehabilitation*, 15(2), 117-24.
205. Poluha, R. L., Canales, G. D. L. T., Costa, Y. M., Grossmann, E., Bonjardim, L. R. and Conti, P. C. R. (2019). Temporomandibular joint disc displacement with reduction: a review of mechanisms and clinical presentation. *Journal of Applied Oral Science*, 27, e1-9.

206. Young, A. L. (2015). Internal derangements of the temporomandibular joint: A review of the anatomy, diagnosis, and management. *The Journal of the Indian Prosthodontic Society*, 15(1), 2-7.
207. Bumann, A., Lotzmann, U. and Mah. J. (2002). *TMJ disorders and orofacial pain: The role of dentistry in a multidisciplinary diagnostic approach*. Germany: Thieme Medical Publishers, 174-87.
208. Ivkovic, N. and Racic, M. (2018). Structural and functional disorders of the temporomandibular joint (Internal disorders). In M. Z. Almasri and R. Kummoona (Eds.), *Maxillofacial Surgery and Craniofacial Deformity-Practices and Updates*. UK: IntechOpen. 73-98.
209. Maini, K. and A. Dua. (2019). Temporomandibular Joint Syndrome. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing, e1.
210. Harorlı, A., Akgul, M. ve Dagistan, S. (2006). *Diş Hekimliği Radyolojisi Kitabı*. Erzurum: Atatürk Üniversitesi Yayınları, 80-150.
211. Wright, E. F. (2014). *Manual of temporomandibular disorders* (Third edition). United States: John Wiley & Sons, 60-70.
212. Holmlund, A. (2010). Temporomandibular Joint Surgery. In L. Andersson, K.-E. Kahnberg and M. A. T. Pogrel (Eds.), *Oral and Maxillofacial Surgery* (Third edition). Oxford: Blackwell Publishing Ltd., 1209-36.
213. Yengin, E. (2000). *Temporomandibular Rahatsızlıklarda Teşhis ve Tedavi*. İstanbul: Dilek Matbaacılık, 14-22.
214. Munk, P. L. and Helms C. A. (1989). Coronoid process hyperplasia: CT studies. *Radiology*, 171(3), 783-4.
215. Scrivani, S. J., Keith D. A., and Kaban, L. B. (2008). Temporomandibular disorders. *New England Journal of Medicine*, 359(25), 2693-705.
216. LeResche, L. and Von Korff, M. R. (1992). Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. *Journal of Craniomandibular Disorders*, 6(4), 301-55.
217. Schiffman, E., Ohrbach, R., Truelove, E., Look, J., Anderson, G., Goulet, J. P. and Svensson, P. (2014). Diagnostic criteria for temporomandibular disorders (DC/TMD) for clinical and research applications: Recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network and Orofacial Pain Special Interest Group. *Journal of Oral & Facial Pain and Headache*, 28(1), 6-27.
218. Leskinen, J., Suvinen, T., Teerijoki-Oksa, T., Kemppainen, P., Näpänkangas, R., Alstergren, P. and Sipilä, K. (2017). Diagnostic criteria for temporomandibular disorders (DC/TMD): Interexaminer reliability of the Finnish version of Axis I clinical diagnoses. *Journal of Oral Rehabilitation*, 44(7), 493-9.

219. Dworkin, S.F. (2006). Psychological and Psychosocial Assessment. In D. M. Laskin, C. S. Green and W.L. Hylander (Eds.), *Temporomandibular Disorders: An Evidenced Approach to Diagnosis and Treatment*. New York: Quintessence Publishing Co., Chapter 13.
220. İnternet: Ohrbach, R. (2016) Temporomandibuler Düzensizlikler için Teşhis Kriterleri: Değerlendirme Araçları (çev. S. Polat, N. T. Polat, A. Çetinoğlu, M. S. Saleh, S. Ünal, Ü. Yolcu ve T. Tatar). Web: <https://ubwp.buffalo.edu/rdc-tmdinternational/> adresinden 2 Ağustos 2020'de alınmıştır.
221. Brooks, S. L., Brand, J. W., Gibbs, S. J., Hollender, L., Lurie, A. G., Omnell, K. Å. and White, S. C. (1997). Imaging of the temporomandibular joint: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Radiology. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 83(5), 609-18.
222. Pharoah, M. and Petrikowski, G. (2001). Imaging temporomandibular joint disorders. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 13(4), 623-38.
223. Perschbacher, S.E. (2019). Temporomandibular joint abnormalities. In E. W. N. Lam and S. M. Mallya (Eds.), *White and Pharoah's Oral Radiology* (Eighth edition). Elsevier Health Sciences, 576-606.
224. Helenius, L. M. J., Hallikainen, D., Helenius, I., Meurman, J. H., Könönen, M., Leirisalo-Repo, M. and Lindqvist, C. (2005). Clinical and radiographic findings of the temporomandibular joint in patients with various rheumatic diseases. A case-control study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 99(4), 455-63.
225. Canan, D., ÖZALP, N. ve Mustafa, D. Temporomandibular düzensizlikler: Tanı ve tedavi. *Ankara Dişhekimleri Odası Klinik Bilimler Dergisi*, 5(2), 841-7.
226. Lewis, E. L., Dolwick, M. F., Abramowicz, S. and Reeder, S. L. (2008). Contemporary imaging of the temporomandibular joint. *Dental Clinics of North America*, 52(4), 875-90.
227. Yıldırım, D. ve Alkış, Ü. (2016). Temporomandibular eklem bozukluklarının değerlendirilmesinde kullanılan görüntüleme yöntemleri. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7(2), 51-7.
228. Frederiksen, N. L. (2000). Specialized radiographic technique. In S. C. White and M. J. Pharoah (Eds.), *Oral Radiology: Principles and Interpretation* (Fourth edition). St. Louis (MO): Mosby, 217-40.
229. Burnett, K. R., Davis, C. L. and Read, J. (1987). Dynamic display of the temporomandibular joint meniscus by using "fast-scan" MR imaging. *American Journal of Roentgenology*, 149(5), 959-62.
230. Seyhan, T., Sakman, B. ve Cılız, D. (2000). TME disfonksiyonu değerlendirilmesinde manyetik rezonans görüntüleme. *KBB ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi*, 8(1), 66-70.
231. John, R. R. (2020). Diagnostic imaging of temporomandibular joint: A review. *International Journal of Applied Dental Sciences*, 6, 157-60.

232. Tognini, F., Manfredini, D., Melchiorre, D. and Bosco, M. (2005). Comparison of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the evaluation of temporomandibular joint disc displacement. *Journal of Oral Rehabilitation*, 32(4), 248-53.
233. Tvrđy, P. (2007). Methods of imaging in the diagnosis of temporomandibular joint disorders. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacký University in Olomouc*, 151(1), 133-6.
234. Birch, C. L. (1937). Hemophilia: Genetic and clinical aspects. *Illinois Medical and Dental Monographs*, 1, 1-151.
235. Ülgen, M. (2007). *Ortodonti Anomaliler, Sefalometri, Etioloji, Büyüme ve Gelişim*. Yurtmim Yayıncılık, 9-22.
236. Michelotti, A. and Iodice, G. (2010). The role of orthodontics in temporomandibular disorders. *Journal of Oral Rehabilitation*, 37(6), 411-29.
237. Muir, C. B. and Goss, A. N. (1990). The radiologic morphology of asymptomatic temporomandibular joints. *Oral surgery, Oral medicine, Oral pathology*, 70(3), 349-54.
238. Akerman, S., Kopp, S. and Rohlin, M. (1988). Macroscopic and microscopic appearance of radiologic findings in temporomandibular joints from elderly individuals: an autopsy study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 17(1), 58-63.
239. Flygare, L., Rohlin, M. and Akerman, S. (1992). Macroscopic and microscopic findings of areas with radiologic erosions in human temporomandibular joints. *Acta Odontologica Scandinavica*, 50(2), 91-100.
240. Yale, S. H., Rosenberg, H. M., Ceballos, M. and Hauptfuehrer, J. D. (1961). Laminagraphic cephalometry in the analysis of mandibular condyle morphology: a preliminary report. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 14(7), 793-805.
241. Landis, J. R. and Koch, G. G. (1977). The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, 159-74.
242. Sidonio, R. F., Mili, F. D., Li, T., Miller, C. H., Hooper, W. C., DeBaun, M. R. and Hemophilia Treatment Centers Network. (2014). Females with FVIII and FIX deficiency have reduced joint range of motion. *American Journal of Hematology*, 89(8), 831-6.
243. van Galen, K. P., de Kleijn, P., Foppen, W., Eikenboom, J., Meijer, K., Schutgens, R. E. and Mauser-Bunschoten, E. P. (2017). Long-term impact of joint bleeds in von Willebrand disease: a nested case-control study. *Haematologica*, 102(9), 1486-93.
244. Kuijlaars, I. A. R., Timmer, M. A., De Kleijn, P., Pisters, M. F. and Fischer, K. (2017). Monitoring joint health in haemophilia: factors associated with deterioration. *Haemophilia*, 23(6), 934-40.

245. O'Hara, J., Walsh, S., Camp, C., Mazza, G., Carroll, L., Hoxer, C. and Wilkinson, L. (2018). The impact of severe haemophilia and the presence of target joints on health-related quality-of-life. *Health and Quality of life Outcomes*, 16(1), 84-91.
246. Rosen, H. and Gornitsky, M. (2004). Cementable implant-supported prosthesis, serial extraction, and serial implant installation: case report. *Implant Dentistry*, 13(4), 322-7.
247. Azhar, S., Yazdanie, N. and Muhammad, N. (2006). Periodontal status and IOTN interventions among young hemophiliacs. *Haemophilia*, 12(4), 401-4.
248. Salem, K. and Eshghi, P. (2013). Dental health and oral health-related quality of life in children with congenital bleeding disorders. *Haemophilia*, 19(1), 65-70.
249. Bagis, B., Ayaz, E. A., Turgut, S., Durkan, R. and Özcan, M. (2012). Gender difference in prevalence of signs and symptoms of temporomandibular joint disorders: a retrospective study on 243 consecutive patients. *International Journal of Medical Sciences*, 9(7), 539-44.
250. Schmid-Schwap, M., Bristela, M., Kundi, M. and Piehslinger, E. (2013). Sex-specific differences in patients with temporomandibular disorders. *Journal of Orofacial Pain*, 27(1), 42-50.
251. List, T., Wablund, K., Wenneberg, B. and Dworkin, S. F. (1999). TMD in children and adolescents: Prevalence of pain, gender differences, and perceived treatment need. *Journal of Orofacial Pain*, 13(1), 9-20.
252. Nilsson, I.-M., Drangsholt, M. and List, T. (2009). Impact of temporomandibular disorder pain in adolescents: Differences by age and gender. *Journal of Orofacial Pain*, 23(2), 115-22.
253. Huber, M. and Hall, E. (1990). A comparison of the signs of temporomandibular joint dysfunction and occlusal discrepancies in a symptom-free population of men and women. *Oral surgery, Oral medicine, Oral pathology*, 70(2), 180-3.
254. Abubaker, A. O. (2006). TMJ arthritis. In D. M. Laskin, C. S. Green and W.L. Hylander (Eds.), *Temporomandibular Disorders: An Evidenced Approach to Diagnosis and Treatment*. New York: Quintessence Publishing Co., Chapter 15.
255. Gassner, R. (2018). Pathology of the temporomandibular joint. In R. J. Fonseca (Eds.), *Fonseca Oral and Maxillofacial Surgery* (Third edition). Philadelphia, United States: Elsevier, 830-64.
256. Isacsson, G., Isberg, A., Johansson, A. S. and Larson, O. (1986). Internal derangement of the temporomandibular joint: Radiographic and histologic changes associated with severe pain. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 44(10), 771-8.
257. Ricketts, R. M. (1966). Clinical implications of the temporomandibular joint. *American Journal of Orthodontics*, 52(6), 416-39.
258. Geering, A. H. (1974). Occlusal interferences and functional disturbances of the masticatory system. *Journal of Clinical Periodontology*, 1(2), 112-9.

259. Lieberman, M. A., Gazit, E., Fuchs, C. and Lilos, P. (1985). Mandibular dysfunction in 10–18 year old school children as related to morphological malocclusion. *Journal of Oral Rehabilitation*, 12(3), 209-14.
260. Egermark-Eriksson, I., Carlsson, G. and Magnusson, T. (1987). A long-term epidemiologic study of the relationship between occlusal factors and mandibular dysfunction in children and adolescents. *Journal of Dental Research*, 66(1), 67-71.
261. De Boever, J. and Adriaens, P. (1983). Occlusal relationship in patients with pain-dysfunction symptoms in the temporomandibular joints. *Journal of Oral Rehabilitation*, 10(1), 1-7.
262. Lous, I., A. Sheik-Ol-Eslam and Møller, E. (1970). Postural activity in subjects with functional disorders of the chewing apparatus. *European Journal of Oral Sciences*, 78(1-4), 404-10.
263. Chokalingam, S. and AS, F. (2014). Malocclusion and TMJ disease-a review of literature. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, 13(1), 71-3.
264. Greene, C. S. (1995). Etiology of temporomandibular disorders. *In Seminars in Orthodontics*, 1(4), 222-8.
265. Abdelwahab, M. and Elsayed, N. (2008). Radiological and clinical evaluation of hemophilic arthropathy in Egyptian patients. *Folia Clinica en Obstetricia y Ginecologia*, (68), 71-8.
266. Ng, W. H., Chu, W. C. W., Shing, M. K., Lam, W. W. M., Chik, K. W., Li, C. K. and Ling, S. C. (2005). Role of imaging in management of hemophilic patients. *American Journal of Roentgenology*, 184(5), 1619-23.
267. Babu, A. C. and Nair, M. R. P. B. (2018). Spectrum of radiographic findings in haemophilic arthropathy: a pictorial essay. *Journal of Evidence Based Medicine and Healthcare*, 5(52), 3612-21.
268. Kumar, M., Pai, K. M., Kurien, A. and Vineetha, R. (2018). Oral hygiene and dentition status in children and adults with hemophilia: a case–control study. *Special Care in Dentistry*, 38(6), 391-4.
269. Abrisham, M., Tabrizizadeh, M. and Ghateh, A. (2009). Knowledge of oral hygiene among hemophilic patients referred to Iranian Hemophilia Society. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*, 3(2), 60-3.



EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 03.10.2019-E.32569



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Diş Hekimliği Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : 21071282-050.99-
 Konu : Etik Kurul

Sayın Prof. Dr. Dilek Aynur ÇANKAL
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığına

Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna, etik açıdan değerlendirmek üzere göndermiş olduğunuz "Hemofili ve Nadir Faktör Eksikliği Olan Hastalarda Temporomandibular Eklem Sağlığının Değerlendirilmesi" konulu çalışma, Etik Kurulumuz tarafından incelenmiş ve araştırma etiği açısından uygun bulunmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Nur MOLLAOĞLU
Kurul Başkanı

Ek: Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu (3 Sayfa)/Elden Teslim Edilecektir.

03.10.2019 Birim Evrak Sorumlusu

N. Cihan ÜNAY



Evrak Doğrulamak İçin: <https://belgedogrulama.gazi.edu.tr/BelgeDogrulama.aspx>
 Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Bıyık Cad. No:4 kat 1 Etiler/Ankara
 Tel:0 (312) 203 40 00 Faks:0 (312) 223 92 26
 e-Posta: dhbilisim@gazi.edu.tr , İnternet Adresi: <http://dgm.gazi.edu.tr>

Pın: 11902
 Bilgi için :N. Cihan Ünay
 Birim Evrak Sorumlusu
 Telefon No:0312) 203 41 38

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre, belgedeki gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

EK-1. (devam) Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Prof. Dr. Dilek Aynur ÇANKAL tarafından gönderilen "Hemofili ve Nadir Faktör Eksikliği Olan Hastalarda Temporomandibular Eklem Sağlığının Değerlendirilmesi" konulu çalışmanın kabulüne.
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	03.10.2019	Versiyon 2	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	03.10.2019	Versiyon 2	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	03.10.2019	Versiyon 2	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	03.10.2019	Versiyon 2	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	03.10.2019 versiyon 2			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DİĞER:	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: GÜDHKAEK.19.19/2	Tarih: 03.10.2019				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmay olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Nur MOLLAOĞLU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Tayfun ALAÇAM	Endodonti	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Nur MOLLAOĞLU (Etik Kurul Başkanı)	Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Hülya ERTEN	Restoratif Diş Tedavisi	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Kahraman GÜNGÖR	Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Burcu BALOŞ TUNCER	Ortodonti	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Şenem GÜLEN	Fizyoloji	Ufuk Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Mesut Enes ODABAŞ	Pedodonti	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Orhan Mecit ULUDAĞ	Farmakoloji	Gazi Ü. Eczacılık Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Ferhan EĞİLMEZ (Gözetimci/uzman/araştırmacı -dan biri)	Protetik Diş Tedavisi	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Nur MOLLAOĞLU

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK-1. (devam) Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Prof. Dr. Dilek Aynur ÇANKAL tarafından gönderilen "Hemofili ve Nadir Faktör Eksikliği Olan Hastalarda Temporomandibular Eklem Sağlığının Değerlendirilmesi" konulu çalışmanın kabulüne.							
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU									
Doç. Dr. Burcu ÖZDEMİR (Etik kurul başkanı yardımcısı)	Periodontoloji	Gazi Ü. Dış Hekimliği Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Benay YILDIRIM	Oral Patoloji	Gazi Ü. Dış Hekimliği Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Hakan TÜZÜN	Halk Sağlığı	Sağlık Bakanlığı	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☒	
Av. Efe AYAZ	Avukat	Serbest Avukat	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
İlker YAVUZ	Fotoğraf Eğitmeni	-	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	

*Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Nur MOLLAOĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

Araştırma Projesinin Adı: Hemofili ve Nadir Faktör Eksikliği Olan Hastalarda Temporomandibular Eklem Sağlığının Değerlendirilmesi
Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof. Dr. Dilek Aynur ÇANKAL
Diğer Araştırmacıların Adı: Prof. Dr. Zühre KAYA, Ar. Gör. Selda YENEL
Destekleyici (varsa):

“Hemofili ve Nadir Faktör Eksikliği Olan Hastalarda Temporomandibular Eklem Sağlığının Değerlendirilmesi” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini, olası yararlarını, risklerini ve rahatsızlıklarını bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırın ve bu bilgileri ailenizle ve/veya doktorunuzla tartışın. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Hemofili hastalarda kanama ataklarının çoğunluğu eklemelerde görülür. Hedef eklemde zamanla tekrarlayan kanamalar sonucu eklem yıkımına kadar gidebilecek bazı değişiklikler başlar. Bu değişiklikler nedeniyle zamanla eklemde fonksiyon kaybı, sakatlık vb. durumlar gelişebilir. En fazla diz, dirsek ve ayak bileği eklemleri etkilenmektedir. Ancak çene eklemi gibi daha küçük eklemde bu değişikliklerin gözlemlendiğini gösteren yeterli sayıda çalışma mevcut değildir. Bu çalışmanın amacı çene eklemde hemofili kaynaklı değişikliklerin mevcudiyetinin araştırılmasıdır. Araştırma Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Kliniğinde tek merkezli olarak yürütülecek, belirli bir süre içerisinde bu kliniğine başvuran hemofili veya nadir faktör eksikliği rahatsızlığına sahip tüm hastalar onayları alındığı takdirde çalışmaya dahil edilecektir.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar vererseniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalasanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmeniz sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir; bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bana önerilen araştırma yöntemi/ilacı dışında başka alternatif tedaviler var mı?

Bu araştırma gözlemsel bir çalışma olup herhangi bir ilaç kullanımı veya tedavi yöntemini içermeyecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni neler bekliyor?

Çalışmada bulguların gözlenmesi amacıyla; tarafınızdan doldurulması için size iki adet form verilecektir (Biri kişisel bilgilerin, medikal ve dental özgeçmişin yer aldığı “Anamnez Formu”, diğeri ise çene eklemde ağrı durumunun sorgulandığı “Temporomandibular Düzensizlikler için Tanı Kriterleri Belirti Anketi”dir.). Ardından Dt. Selda YENEL tarafından detaylı çene eklemi muayenesi yapılacaktır. Çene eklemde daha önceden bir radyolojik inceleme (eklem grafisi, MRG vb.) yapıldıysa bunların sonuçları da değerlendirilecektir.

Ne yapmam gerekiyor, sorumluluklarım nelerdir?

Çalışmayı onaylamanız durumunda yukarıda sözü edilen iki formu doldurmanız, çene eklemi muayenesine izin vermeniz gerekmektedir.

EK-2. (devam) Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları nelerdir, göreceğim olası bir zarar durumunda ne yapılacak?

Bu çalışma herhangi bir tedavi yöntemi/ilaç uygulamasını içermemektedir, herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?

Araştırmaya katıldığınız takdirde detaylı çene eklemi (temporomandibular eklem) muayeneleri yapılacak ve hemofili hastalarında oluşabilecek eklem değişiklikleri açısından değerlendirilecektir. Eğer çene ekleminizde istenmeyen değişiklikler gözlenirse; tedavisi hakkında detaylıca bilgilendirilecek, bu durumun daha da ilerlememesi için bilgilendirileceksiniz. Aynı zamanda çalışma tamamlandığında, hemofili vb. kanama bozukluğu rahatsızlıklarına sahip hastaların çene ekleminin, hemofili kaynaklı eklem değişikliklerinden etkilenme riskinin tayinine yardımcı olacak ve risk altında olan bireylerin bizim tarafımızdan bilgilendirilmesine, tedavi ihtiyacı varsa yönlendirilmesine yardım etmiş olacaksınız.

Çalışma hakkında yeni bilgiler elde edilirse ne olacak?

Araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek, araştırma konusuyla ilgili yeni bilgiler elde edildiğinde siz veya yasal temsilciniz zamanında bilgilendirilecektir.

Araştırmadan kendi isteğim dışında çıkmam gerekebilir mi?

Araştırma yeterli sayıda hastaya ulaşılamaması vb. nedenlerle tamamlanamaz ise sona erdirilebilir.

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır. Çalışmanın sonunda, bu bilgiler hakkında bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Sağlık Bakanlığı ve diğer ilgili sağlık otoriteleri orijinal tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişebilir. Bu yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalayarak yalnızca adı geçen kişi ve kurumlara erişim izni vermiş olacaksınız. Ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanamayacak; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.

Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?

Çalışma yöntemi ile ilgili bir sorunuz olduğunda ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Dt. Selda YENEL
GÖREVİ : Araştırma Görevlisi
TELEFON : 05059359212

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

GÜDHF Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalında, Dt. Selda YENEL tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımuma ve hekim ile olan ilişkiime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında

BGOF-Klinik Araştırmalar	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	29.05.2013/01	2/3

EK-2. (devam) Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dt. Selda YENEL'i 05059359212 numaralı telefondan arayabileceğimi veya GÜDHF Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi kliniği (E blok 3. Kat) 'nden ulaşabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Araştırmacının adı-soyadı, ünvanı: Ar. Gör. Dt. Selda YENEL

Adres: Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi E Blok Kat:3

Tel: 05059359212

İmza:

Tarih:

AYDINLATMA ve KATILIMCININ BEYANI KESİNLİKLE BİRBİRLERİNİN DEVAMI ŞEKLİNDE OLACAKTIR. AYRI AYRI SAYFALARDA YER ALMAKTADIR.

BGOF-Klinik Araştırmalar	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	29.05.2013/01	3/3

EK-2. (devam) Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu



T.C. GAZİ ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

(FORM 13f)
GAZİ ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİNDE
ÇOCUK HASTALARDA YAPILACAK OLAN
“GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR”
İÇİN “EBEVEYN” BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ

Araştırma Projesinin Adı: Hemofili ve Nadir Faktör Eksikliği Olan Hastalarda Temporomandibular Eklem Sağlığının Değerlendirilmesi

Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof. Dr. Dilek Aynur ÇANKAL

Diğer Araştırmacıların Adı: Prof. Dr. Zühre KAYA, Dt. Selda YENEL

Destekleyici (varsa):

Değerli anne ve babalar;

Çocuğunuzun, kliniğimizde yapılması planlanan “Hemofili ve Nadir Faktör Eksikliği Olan Hastalarda Temporomandibular Eklem Sağlığının Değerlendirilmesi” isimli bir çalışmada yer alabilmesi için sizden izin istiyoruz. Çocuğunuzun bu çalışmaya davet edilmesinin nedeni onda hemofili (veya nadir faktör eksikliği) hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çocuğunuzun çalışmaya katılması konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer çocuğunuzun katılmasını isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma hakkında çocuğunuza da bilgi vereceğiz ve ondan da bu çalışmaya katılması için izin alacağız.

Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, çocuğundan başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Hemofilik hastalarda kanama ataklarının çoğunluğu eklemelerde görülür. Hedef eklemde zamanla tekrarlayan kanamalar sonucu eklem yıkımına kadar gidebilecek bazı değişiklikler başlar. Bu değişiklikler nedeniyle zamanla eklemelerde fonksiyon kaybı, sakatlık vb. durumlar gelişebilir. En fazla diz, dirsek ve ayak bileği eklemleri etkilenmektedir. Ancak çene eklemi gibi daha küçük eklemelerde bu değişikliklerin gözlemlendiğini gösteren yeterli sayıda çalışma mevcut değildir. Bu çalışmanın amacı çene ekleminde hemofili kaynaklı değişikliklerin mevcudiyetinin araştırılmasıdır. Çene eklemindeki bu değişikliklerin çiğneme fonksiyonunun başlamasıyla eş zamanlı olması muhtemeldir, çocukların çiğneme fonksiyonu kazanmalarıyla birlikte bu bulgular izlenebilir, bu nedenle bu çalışmaya çocukları da dahil etmeyi uygun gördük. Araştırma Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Kliniğinde tek merkezli olarak yürütülecek, belirli bir süre içerisinde bu kliniğe başvuran hemofili veya nadir faktör eksikliği rahatsızlığına sahip tüm hastalar onayları alındığı takdirde çalışmaya dahil edilecektir.

Çocuğum bu çalışmaya katılmalı mı? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çocuğunuzun bu çalışmada yer alıp alması tamamen size bağlıdır. Eğer katılmasına izin verirsiniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda çocuğunuzun çalışmadan çekebilirsiniz. Eğer katılmasını istemezseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından çocuğunuz için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çocuğunuzun çalışmaya devam etmesinin yararlı olmayacağına karar verebilir ve onu çalışma dışı bırakabilir.

Çocuğum bu çalışmaya katılırsa onu neler bekliyor?

Bu araştırma kapsamında çocuğunuza, tedavisi için yapılan rutin işlemlerin dışında herhangi bir girişim yapılmayacaktır. Çalışmada bulguların gözlenmesi amacıyla; tarafınızdan doldurulması için size iki adet form verilecektir (Biri kişisel bilgilerin, medikal ve dental özgeçmişin yer aldığı “Anamnez Formu”, diğeri ise çene ekleminde ağrı durumunun sorgulandığı “Temporomandibuler Düzensizlikler İçin Tanı Kriterleri Belirli

EK-2. (devam) Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu



T.C. GAZİ ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Anketi'dir.). Ardından Dt. Selda YENEL tarafından hastanın detaylı çene eklemi muayenesi yapılacaktır. Hastanın çene ekleminde daha önceden bir radyolojik inceleme (panaromik film, eklem grafisi, MRG vb.) yapıldıysa bunların sonuçları da değerlendirilecektir. Çocuğunuzun bu çalışmada kalma süresi 1 yıl olarak düşünülmüştür.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları nelerdir, çocuğunuzun görebileceği olası bir zarar durumunda ne yapılacak?

Bu çalışma herhangi bir tedavi yöntemi/ilaç uygulamasını içermemektedir, herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

Çocuğunuzun bu çalışmada yer almasının yararları nelerdir?

Çocuğunuz araştırmaya katıldığı takdirde detaylı çene eklemi (temporomandibular eklem) muayenesi yapılacak ve hemofilik artropatik değişiklikler açısından değerlendirilecektir. Eğer hemofilik artropatik değişiklikler gözlenirse; tedavisi hakkında detaylıca bilgilendirilecek, bu durumun daha da ilerlememesi için bilinçlendirileceksiniz. Aynı zamanda çalışma tamamlandığında, hemofili vb. kanama bozukluğu rahatsızlıklarına sahip hastaların, çene ekleminin hemofilik artropatik değişikliklerden etkilenme riskinin tayinine yardımcı olacak ve risk altında olan bireylerin bizim tarafımızdan bilinçlendirilmesine, tedavi ihtiyacı varsa yönlendirilmesine yardım etmiş olacaksınız.

Çocuğunuzun bu çalışmaya katılmasının maliyeti nedir? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Çocuğunuzun kişisel bilgileri nasıl kullanılacak? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışma doktorunuz çocuğunuz ile ilgili kişisel bilgileri, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak çocuğunuzun kimlik bilgileri gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, çocuğunuz ile ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, sonuçlar hakkında bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak çocuğunuzun kimliği açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?

Çalışma ilacı ile ilgili bir sorunuz olduğunda ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Dt. Selda YENEL
 GÖREVİ : Araştırma Görevlisi
 TELEFON : 05059359212

(Katılımcı çocuğun ebeveyninin beyanı)

GÜDHF Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalında, Dt. Selda YENEL tarafından tıbbi bir araştırmaya yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum.

Çocuğunuzun araştırmaya katılması konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer çocuğunuzun çalışmaya katılmasını reddedersem, bu durumun çocuğunuzun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Çalışmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden çocuğumu araştırmadan çekebilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Form 13f- BGOF-Girişimsel olmayan-Çocuk hasta ebeveyni	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	07.03.2018/ 01	2 / 3

EK-2. (devam) Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu



T.C. GAZİ ÜNİVERSİTESİ DIŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımızda; herhangi bir saatte, Dt. Selda YENEL'i 05059359212 numaralı telefondan arayabileceğimi veya GÜDHF Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Kliniği (E blok 3. Kat)'nden ulaşabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla, çocuğumun söz konusu klinik araştırmaya katılmasını gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Tarih:

Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

Araştırmacının adı-soyadı, ünvanı: Arş. Gör. Dt. Selda YENEL
 Adres: Gazi Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi E Blok Kat:3
 Tel: 05059359212
 İmza:

AYDINLATMA ve KATILIMCININ BEYANI KEŞİNLİKLE BİRBİRLERİNİN DEVAMI ŞEKLİNDE OLACAKTIR. AYRI AYRI SAYFALARDA YER ALMAYACAKTIR.

EK-2. (devam) Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu



T.C. GAZİ ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

(FORM 13e)
GAZİ ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİNDE
OKUL ÇAĞINDAKİ ÇOCUK HASTALARDA YAPILACAK
“GİRİŞİMSİZ OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR” DA
YER ALACAK “ÇOCUKLAR” İÇİN
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ

Araştırma Projesinin Adı: Hemofili ve Nadir Faktör Eksikliği Olan Hastalarda Temporomandibular Eklem Sağlığının Değerlendirilmesi
 Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof. Dr. Dilek Aynur ÇANKAL
 Diğer Araştırmacıların Adı: Prof. Dr. Zühre KAYA, Dt. Selda YENEL
 Destekleyici (varsa):

Benim adım Dr. Selda YENEL. Senin şu andaki hastalığın olan, hemofili (veya nadir faktör eksikliği) konusunda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız, bu hastalığın vücudun diğer eklemleri olan kalça, diz vb. eklemleri etkilediği gibi çene eklemi de etkileme durumunu değerlendirmek ve eğer çene eklemi etkiliyorsa bunun mümkün olan en erken zamanda teşhis ve tedavisini yaparak ilerleyen yıllarda hasar oluşma riskini önlemek.

Araştırmaya ben, Dr. Zühre KAYA, Dr. Dilek Aynur ÇANKAL isimli doktorlar katılacaklar. Eğer sen de bu araştırmaya katılmayı istersen sana “Çenende ağrı var mı?” gibi sorular sorarak bunları bir kağıda kaydedeceğim ve ardından senin çene eklemi canını hiç yakmadan, ağzını açma kapama vb. hareketler yaptırarak muayene edeceğim. Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz, ancak senin adını ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz ancak senin adın ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.

Bu araştırma hakkında anne ve babana bilgi vereceğiz ve senin de bu çalışmaya katılıp katılmaman için onlardan izin alacağız. Sen de bu konuyu anne ve/veya baban ile konuşabilirsin. Eğer katılmak istemezsen hiç kimse sana kızmaz veya küsmez. Doktorlar sana önceden olduğu gibi iyi davranacak, tedavini aynen sürdürecektir.

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim aşağıda yazıyor.

Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzanı at. Daha sonra bu formun bir kopyası sana ve ailene verilecektir.

Çocuğun adı- soyadı:

Çocuğun imzası:

Tarih:

Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

Araştırmacının adı-soyadı, ünvanı: Arş. Gör. Dt. Selda YENEL
 Adres: Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi E Blok Kat:3
 Tel: 05059359212
 İmza:

EK-3. Anamnez Formu

ANAMNEZ FORMU

Tarih .../.../....

A) DEMOGRAFİK BİLGİLER

1. Dosya No:.....
2. T.C. Kimlik No:.....
3. Adı-Soyadı:.....
4. Doğum Yeri ve Yılı:.....
5. Yaşı:.....
6. Cinsiyeti:.....
7. Memleketi:.....
8. Telefon No:

Ev:.....	Mobil:.....
----------	-------------
9. Öğrenim Durumu:

a) İlkokul ()	c) Lise ()
b) Ortaokul ()	d) Diğer:.....
10. Sosyal Güvence:

a) Emekli Sandığı ()	d) Yeşil Kart ()	
b) Bağ-Kur ()	e) Özel Sigorta ()	i) Diğer:.....
c) SSK ()	f) Sosyal Güvencesi Yok ()	

B) TIBBİ ÖZGEÇMİŞ

11. Pıhtılaşma Bozukluğu

a) Hemofili A () Faktör Seviyesi.....	e) Diğer.....
b) Hemofili B () Faktör Seviyesi.....	
c) Hemofili C () Faktör seviyesi.....	
d) Von Willebrand () Faktör seviyesi.....	
12. Hastalığınızın ilk teşhisi kaç yaşında, ne tip kanama ile koyuldu?

13. İnhibitör gelişti mi? Geliştirse seviyesi nedir?

a) Evet () Düzey.....	
b) Hayır ()	

EK-3. (devam) Anamnez Formu

14. Ailenizde sizden başka pıhtılaşma bozukluğu veya taşıyıcı olan akrabanız var mı?

a) Hasta bireyler:.....

b) Taşıyıcılar:.....

15. Pıhtılaşma bozukluğundan başka bir sistemik hastalığınız var mı?

a) Evet ()

b) Hayır ()

16. Faktör profilaksisi alıyor musunuz? Evet ise haftada kaç kez, kaç ünite belirtiniz.

a) Evet () Süre/Doz.....

b) Hayır ()

17. Sürekli kullandığınız bir ilaç var mı (faktör hariç)?

a) Evet ()

b) Hayır ()

18. Eklem sakatlığınız var mı? Evet ise üçten fazla ve az kanayan eklemlerinizi ve yerini belirtiniz.
(Örnek: Sağ ayak bileği üçten fazla gibi)

a) Evet ()

b) Hayır ()

Sakatlık sayısı	Üçten az	Üçten fazla
Sağ omuz		
Sol omuz		
Sağ dirsek		
Sol dirsek		
Sağ el bileği		
Sol el bileği		
Sağ kalça		
Sol Kalça		
Sağ diz		
Sol diz		
Sağ ayak bileği		
Sol ayak bileği		
Parmaklar		

19. Ortopedik bir ameliyat veya radyosinoviektomi geçirdiniz mi? Geçirdiyseniz hangi ekleme kaç yaşında lütfen belirtiniz.

a) Evet ()

b) Hayır ()

20. Yıllık kanama sayınızı (Son 1 ve 5 yılı karşılaştırarak ayrı ayrı) belirtiniz.

Son 1 yılda kere

Son 5 yılda kere

EK-3. (devam) Anamnez Formu

C) DENTAL ÖZGEÇMİŞ

21. Genel olarak ağız sağlığını nasıl hissedersiniz?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
çok kötü										çok iyi

a) çok kötü () b) kötü () c) orta () d) iyi () e) çok iyi ()

22. Sizce ağız sağlığını yeteri kadar önem gösteriyor musunuz?

a) Evet () b) Hayır ()

23. Daha önce hiç diş hekimine muayene oldunuz mu?

a) Evet () b) Hayır ()

24. Diş hekimine en son ne zaman muayene oldunuz?

a) hafta önce b) ay önce c) yıl önce

25. Diş hekimine muayeneye gidiş nedeniniz nedir?

a) Kontrol () d) Protetik tedavi ()
 b) Dolgu/kanal tedavisi () e) Hemofili kampında muayene ()
 c) Diş çekimi () f) Diğer.....

26. Dişlerinizi fırçalar mısınız?

a) Hiç fırçalamıyor () d) Haftada 1-2 kere ()
 b) Aklıma gelince () e) Günde 1 kere ()
 c) Ayda 1-2 kere () f) Günde 2 kere ve daha fazla ()

EK-4. Temporomandibular Düzensizlikler için Tanı Kriterleri Belirti Anketi

Temporomandibuler Düzensizlikler için Tanı Kriterleri Belirti Anketi

AĞRI

1. Çenenizde, şakağınızda, kulağınızın içinde ya da önünde, herhangi bir tarafta hiç ağrı oldu mu? Hayır ☐ Evet ☐

HAYIR cevabı verdiyseniz, 5. soruya geçiniz.

2. Çenenizde, şakağınızda, kulağınızın içinde ya da önündeki ağrınız ilk kez _____ yıl _____ ay kaç ay ya da yıl önce başladı?

3. Çenenizde, şakağınızda, kulağınızın içinde ya da önünde herhangi bir tarafta son 30 gün içinde meydana gelen herhangi bir ağrıyı aşağıdakilerden hangisi en iyi şekilde tanımlar?
- ☐ Ağrı yok
☐ Gelip giden ağrı var
☐ Her zaman ağrı var
- BİR cevap seçiniz

3. soruya YOK cevabı verdiyseniz 5. soruya geçiniz.

4. Aşağıdaki aktiviteler; çenenizde, şakağınızda, kulağınızın içinde ya da önünde son 30 gün içinde herhangi bir tarafta meydana gelen ağrıda değişiklik (daha iyi veya daha kötü yönde) oluşturdu mu?

	Hayır	Evet
A. Sert veya katı gıda çiğnemek	☐	☐
B. Ağızınızı açmak veya çenenizi ileri ya da yana hareket ettirmek	☐	☐
C. Disleri sürekli temas ettirmek, diş sıkmak/qıcırdatmak veya sakız çiğnemek gibi çene alışkanlıkları	☐	☐
D. Konuşmak, öpüşmek veya esnemek gibi diğer çene aktiviteleri	☐	☐

BAŞ AĞRISI

5. Son 30 gün içinde, başınızın şakak bölgelerini de içine alan her hangi bir baş ağrınız oldu mu? Hayır ☐ Evet ☐

Eğer 5. soruya HAYIR cevabı verdiyseniz, 8. soruya geçiniz.

6. Şakak baş ağrınız ilk kez kaç yıl ya da ay önce başladı? _____ yıl _____ ay

7. Aşağıdaki aktiviteler; şakak bölgenizde son 30 gün içinde herhangi bir tarafta meydana gelen baş ağrısında değişiklik (daha iyi veya daha kötü yönde) oluşturdu mu?

	Hayır	Evet
A. Sert veya katı gıda çiğnemek	☐	☐
B. Ağızınızı açmak veya çenenizi ileri ya da yana hareket ettirmek	☐	☐
C. Disleri sürekli temas ettirmek, diş sıkmak/qıcırdatmak veya sakız çiğnemek gibi çene alışkanlıkları	☐	☐
D. Konuşmak, öpüşmek veya esnemek gibi diğer çene aktiviteleri	☐	☐

EK-4. (devam) Temporomandibular Düzensizlikler için Tanı Kriterleri Belirti Anketi

ÇENE EKLEMİ SESLERİ				Klinik kullanım için		
8.	Son 30 gün içinde, çenenizi hareket ettirdiğinizde veya kullandığınızda herhangi bir eklem sesi veya sesleri oldu mu?	Hayır ☐	Evet ☐	Sağ ☐	Sol ☐	Bilinmiyor ☐
ÇENENİN KAPALI KİLİTLENMESİ						
9.	<u>Hiç</u> , bir an için bile olsa, çenenizi TAMAMEN <u>açamadığınız</u> kilitlenme veya takılma yaşadınız mı?	☐	☐	☐	☐	☐
Eğer 9. soruya HAYIR cevabı verdiyseniz, 13. soruya geçiniz.						
10.	Çenenizin kilitlenmesi veya takılması, çenenizi açmanızı ve yemek yemenizi kısıtlayacak kadar ciddi miydi?	☐	☐	☐	☐	☐
11.	Son 30 gün içinde, bir an için bile olsa, çenenizin TAMAMEN <u>açılmayacak</u> şekilde kilitlendiği ve ardından kilitlenmenin ortadan kalkması ile TAMAMEN açılabilirdiği oldu mu?	☐	☐	☐	☐	☐
Eğer 11. soruya HAYIR cevabı verdiyseniz, 13. soruya geçiniz.						
12.	Çeneniz şu anda TAMAMEN <u>açılmayacak</u> şekilde kilitli veya kısıtlı mı?	☐	☐	☐	☐	☐
ÇENENİN AÇIK KİLİTLENMESİ						
13.	Son 30 gün içinde, ağzınızı geniş bir şekilde açtığınızda, çenenizi bu geniş açma pozisyonundan bir an için bile olsa <u>kapatamadığınız</u> şekilde bir kilitlenme veya takılma oldu mu?	☐	☐	☐	☐	☐
Eğer 13. soruya HAYIR cevabı verdiyseniz, bitirdiniz.						
14.	Son 30 gün içinde, ağzınız geniş açılma pozisyonunda kilitlendiği veya takıldığında, çenenizi kapatmak için; dinlendirme, hareket ettirme, bastırma veya manevra yaptırmak gibi bir şey yapmak zorunda kaldınız mı?	☐	☐	☐	☐	☐

EK-5. Klinik Muayene Formu

TMD/TK Muayene formu		Doldurulduğu tarih (gg-aa-yyyy)
Hasta _____ Hekim _____		
1a. Ağrının Yeri: Son 30 gün (Uygun olanların hepsini seçin)		
SAĞ AĞRI	SOL AĞRI	
☐ Yok ☐ Temporalis ☐ Diğer ç. kasları ☐ Masseter ☐ TME	☐ Yok ☐ Temporalis ☐ Diğer ç. kasları ☐ Masseter ☐ TME	☐ Çiğneme dışı yapılar
1b. Baş Ağrısının Yeri: Son 30 gün (Uygun olanların hepsini seçin)		
☐ Yok ☐ Temporal ☐ Diğer	☐ Yok ☐ Temporal ☐ Diğer	
2. İnizal İlişkiler Rehber diş ☐ FDI #11 ☐ FDI #21 ☐ Diğer		
Overjet ☐ Eğer eksi ise mm	Overbite ☐ Eğer eksi ise mm	Orta hat sapması Sağ Sol Yok mm
3. Açma Şekli (Ek; Uygun olanların hepsini seçin) ☐ Düz ☐ Düzelen deviasyon <u>Düzelmeyen Deviasyon</u> ☐ Sağ ☐ Sol		
4. Açma Hareketleri		
A. Ağrısız Açma		
mm	SAĞ TARAF	SOL TARAF
	Ağrı Tanıdık Ağrı Tanıdık Baş Ağrısı	Ağrı Tanıdık Ağrı Tanıdık Baş Ağrısı
B. Maksimum Yardımsız Açma	Temporalis ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E Masseter ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E TME ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E Diğer Ç. Kas. ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E Çiğ. olmayan ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E	Temporalis ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E Masseter ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E TME ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E Diğer Ç. Kas. ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E Çiğ. olmayan ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E
mm		
C. Maksimum Yardımlı Açma		
mm	Temporalis ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E Masseter ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E TME ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E Diğer Ç. Kas. ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E Çiğ. olmayan ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E	Temporalis ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E Masseter ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E TME ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E Diğer Ç. Kas. ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E Çiğ. olmayan ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E
mm		
D. Sonlandırıldı mı? ☐ H ☐ E		
5. Lateral ve Protrüviz Hareketler		
A. Sağ Lateral		
mm	SAĞ TARAF	SOL TARAF
	Ağrı Tanıdık Ağrı Tanıdık Baş Ağrısı	Ağrı Tanıdık Ağrı Tanıdık Baş Ağrısı
Temporalis ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E Masseter ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E TME ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E Diğer Ç. Kas. ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E Çiğ. olmayan ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E	Temporalis ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E Masseter ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E TME ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E Diğer Ç. Kas. ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E Çiğ. olmayan ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E	
mm		
B. Sol Lateral		
mm	Temporalis ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E Masseter ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E TME ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E Diğer Ç. Kas. ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E Çiğ. olmayan ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E	Temporalis ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E Masseter ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E TME ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E Diğer Ç. Kas. ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E Çiğ. olmayan ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E
mm		
C. Protrüzyon		
mm	Temporalis ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E Masseter ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E TME ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E Diğer Ç. Kas. ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E Çiğ. olmayan ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E	Temporalis ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E Masseter ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E TME ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E Diğer Ç. Kas. ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E Çiğ. olmayan ☐ H ☐ E ☐ H ☐ E
mm		
☐ Eğer eksi ise		

EK-5. (devam) Klinik Muayene Formu

6. Açma ve Kapama Esnasında TME Sesleri										
SAĞ TME					SOL TME					
	Hekim		Hasta	Klik ile	Tanıdık		Hekim		Klik ile	Tanıdık
	Açma	Kapama		Ağrı	Ağrı		Açma	Kapama		Ağrı
Klik	☐	☐	☐	☐	☐	Klik	☐	☐	☐	☐
Krepitasyon	☐	☐	☐	☐	☐	Krepitasyon	☐	☐	☐	☐
7. Lateral ve Protrüziv Hareketler Sırasında TME Sesleri										
SAĞ TME					SOL TME					
	Hekim		Hasta	Klik ile	Tanıdık		Hekim		Klik ile	Tanıdık
				Ağrı	Ağrı				Ağrı	Ağrı
Klik	☐	☐	☐	☐	☐	Klik	☐	☐	☐	☐
Krepitasyon	☐	☐	☐	☐	☐	Krepitasyon	☐	☐	☐	☐
8. Eklem Kilitlenmesi										
SAĞ TME					SOL TME					
	Kilitlenme		Redüksiyon				Kilitlenme		Redüksiyon	
		Hasta	Hekim					Hasta	Hekim	
Açarken	☐	☐	☐	☐		Açarken	☐	☐	☐	
Geniş açma pozisyonu	☐	☐	☐	☐		Geniş açma pozisyonu	☐	☐	☐	
9. Palpasyonla Oluşan Kas ve TME Ağrısı										
SAĞ TARAF					SOL TARAF					
(1 kg)	Ağrı	Tanıdık Ağrı	Tanıdık Baş Ağrısı	Yansıyan Ağrı	(1 kg)	Ağrı	Tanıdık Ağrı	Tanıdık Baş Ağrısı	Yansıyan Ağrı	
Temporalis (arka)	☐	☐	☐	☐	Temporalis (arka)	☐	☐	☐	☐	
Temporalis (orta)	☐	☐	☐	☐	Temporalis (orta)	☐	☐	☐	☐	
Temporalis (ön)	☐	☐	☐	☐	Temporalis (ön)	☐	☐	☐	☐	
Masseter (başlangıç)	☐	☐		☐	Masseter (başlangıç)	☐	☐		☐	
Masseter (gövde)	☐	☐		☐	Masseter (gövde)	☐	☐		☐	
Masseter (sonlanış)	☐	☐		☐	Masseter (sonlanış)	☐	☐		☐	
TME	Ağrı	Tanıdık Ağrı		Yansıyan Ağrı		Ağrı	Tanıdık Ağrı		Yansıyan Ağrı	
Dış kutup (0,5 kg)	☐	☐	☐	☐	Dış kutup (0,5 kg)	☐	☐	☐	☐	
Dış kutup çevresi (1 kg)	☐	☐	☐	☐	Dış kutup çevresi (1 kg)	☐	☐	☐	☐	
10. Palpasyonla Oluşan İlave Kas Ağrısı										
SAĞ TARAF					SOL TARAF					
(0,5 kg)	Ağrı	Tanıdık Ağrı	Yansıyan Ağrı		(0,5 kg)	Ağrı	Tanıdık Ağrı	Yansıyan Ağrı		
Posterior mandibuler bölge	☐	☐	☐	☐	Posterior mandibuler bölge	☐	☐	☐	☐	
Submandibuler bölge	☐	☐	☐	☐	Submandibuler bölge	☐	☐	☐	☐	
Dış pterigoid alan	☐	☐	☐	☐	Dış pterigoid alan	☐	☐	☐	☐	
Temporalis tendonu	☐	☐	☐	☐	Temporalis tendonu	☐	☐	☐	☐	
11. Tanılar										
Ağrı Bozuklukları			Sağ TME Düzensizliği			Sol TME Düzensizliği				
☐ Yok ☐ Kas ağrısı ☐ Yansıyan kas-fasya ağrısı ☐ Sağ eklem ağrısı ☐ Sol eklem ağrısı ☐ TMD'ya bağlı baş ağrısı			☐ Yok Disk deplasmanı (birini seçiniz): ☐ Redüksiyonlu ☐ Redüksiyonlu, aralıklı kilitlenme olan ☐ Redüksiyonsuz, kısıtlı ağız açıklığı olan ☐ Redüksiyonsuz, kısıtlı ağız açıklığı olmayan ☐ Dejeneratif eklem hastalığı ☐ Dislokasyon			☐ Yok Disk deplasmanı (birini seçiniz): ☐ Redüksiyonlu ☐ Redüksiyonlu, aralıklı kilitlenme olan ☐ Redüksiyonsuz, kısıtlı ağız açıklığı olan ☐ Redüksiyonsuz, kısıtlı ağız açıklığı olmayan ☐ Dejeneratif eklem hastalığı ☐ Dislokasyon				
12. Yorumlar										
Telif hakkı RDC/TMD Konsorsiyum Ağına aittir. Çeviri; Polat S, Polat NT, Çetinoğlu A tarafından yapılmıştır. http://www.rdc-tmdinternational.org 'da mevcuttur. Sürüm 12 Mayıs 2013. Çöğeltmek, tercüme etmek, görüntülemek veya dağıtmak için izin gerekli değildir.										

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : YENEL, Selda
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri :
Medeni hali : Bekar
E-mail :

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Uzmanlık	Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı	2021
Lisans	Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2015
Lise	Kütahya Anadolu Öğretmen Lisesi	2010

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

-

Hobiler

-



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..