

## Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2019;12(1):72-79

doi:10.26559/mersinsbd.423103

### Vitamin D reseptör geni fokI polimorfizminin temporomandibular eklem dejenerasyonu ile ilişkisi

Ayça Dilara Yılmaz

Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Moleküler Biyoloji Laboratuvarı, Türkiye

#### Öz

**Amaç:** Temporomandibular Eklem Düzensizliği (TME-İD) ve eklem osteoartritine (TME-OA) yatkınlık genetik varyasyonlarla ilişkili olabilir. Vitamin D Reseptörü (VDR) gen polimorfizmleri buna adaydırlar. Bu çalışmanın amacı, VDR FokI polimorfizminin temporomandibular eklem dejenerasyonu ile ilişkili olup olmadığını cinsiyete göre değerlendirmektir. **Yöntem:** 58 osteoartritik TME-İD hastası (32.07±8.1) ve kontrol olarak 71 TME-İD olmayan birey (28.28±5.95) çalışmaya dahil edildi. Kan örneklerinden DNA izolasyonu standart proteinaz K/fenol-kloroform metodu ile yapıldı. VDR geni FokI polimorfizmi, polimeraz zincir reaksiyonunu (PZR) takiben restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi (RFLP) yöntemi ile araştırıldı. **Bulgular:** FokI genotip dağılımları (rs2228570, C>T) grupları arasında istatistiksel olarak farklı idi ( $p=0.026$ ,  $\chi^2=7.2$ ). Heterozigot Ff genotipi, FF genotipine göre istatistiksel olarak farklı idi (OR=0.43, %95 GA:0.2-0.92,  $p=0.028$ ). TME-İD'li kadınlarda heterozigot Ff genotipi FF genotipine göre farklılık sınırında idi (OR=0.43, %95 CI:0.16-1.10,  $p=0.07$ ). Yine TME-İD'li kadınlarda ff genotipi ile FF genotipi arasında fark olmamasına rağmen (%95 GA: 0.29-26.03,  $p=0.37$ ) risk faktörü 2.77 kat fazla idi. TME-İD/kontrol grubu ve kadın kontrollerde de F ve f alellerinin dağılımları farklı değildi. Sonuç: FokI polimorfizminin TME-İD/TMEOA gelişmesi üzerinde önemli bir etkisi olduğu düşünülebilir. ff genotipi, TME-İD hastalarında ve TME-İD'li kadınlarda temporomandibular eklem dejenerasyonu ile ilgili olabilir.

**Anahtar sözcükler:** Temporomandibular eklem internal düzensizliği, temporomandibular eklem osteoartriti, D Vitamini reseptör geni, FokI polimorfizm

### The relation between Vitamin D receptor gene fokI polymorphism and degeneration of the temporomandibular joint

#### Abstract

**Objective:** Predisposition to temporomandibular joint internal derangement (TMJ-ID) and osteoarthritis of the joint (TMJOA) might be related to genetic variations. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms are the candidates for association with the disorder. The aim of this study was to evaluate whether VDR FokI polymorphism is associated with the degeneration of the temporomandibular joint by gender.

Yazının geliş tarihi: 12.05.2018

Yazının kabul tarihi: 23.11.2018

**Sorumlu Yazar:** Ayça Dilara Yılmaz, Moleküler Biyoloji Laboratuvarı, Diş Hekimliği Fakültesi, Ankara Üniversitesi. İncitaş Sokak. Sabancı Kız Yurdu karşısı, Yenimahalle, Ankara/Türkiye, e-posta: aycad.yilmaz@gmail.com, dayilmaz@ankara.edu.tr Tlf: +90 505 466 37 29, Faks: +90 312 212 39 54

**Methods:** The study included 58 unrelated TMJ-ID patients (32.07 ±8.1) and 71 healthy controls (28.28 ±5.95) without TMJ-ID. DNA extraction was achieved by standard proteinase K/phenol-chloroform method from the blood samples. *VDR gene* FokI polymorphism was investigated by a polymerase chain reaction (PCR) based restriction fragment length polymorphism (RFLP) assay. **Results:** The genotype distributions of FokI (rs2228570, C>T) showed statistically significant results ( $p=0.026$ ,  $\chi^2=7.2$ ). Ff heterozygote genotype was statistically different as compared to FF genotype (OR=0.43, 95% CI: 0.2-0.92,  $p=0.028$ ). Heterozygote Ff genotype was different comparing to the FF genotype in TMJ-ID women (OR=0.43, 95% CI: 0.16-1.10,  $p=0.07$ ). Although the difference between ff and FF genotype were not different, ff genotype was a 2.77 fold risk factor (95% CI:0.29-26.03,  $p=0.37$ ). The distributions of F and f alleles were not different between the groups of overall TMJ-ID vs. controls and women TMJ-ID vs. controls. **Conclusion:** The results of this study suggested that FokI polymorphism might present susceptibility to TMJ-ID/TMJOA. ff genotype might be associated with the degeneration of temporomandibular joint in TMJ-ID patients and TMJ-ID women.

**Keywords:** Temporomandibular joint internal derangement, temporomandibular joint osteoarthritis, vitamin D receptor gene, FokI polymorphism

## Giriş

Temporomandibular eklem düzensizlikleri (TMED), temporomandibular eklemi (TME), çığneme kaslarını ve çevresindeki yapıları içeren ve populasyonun yaklaşık olarak %5-12' sini etkileyen klinik bir durumdur.<sup>1</sup> Birden fazla faktörün neden olduğu karmaşık bir etyolojiye sahip olan TMED inflamasyon, ağrı ve sınırlı çene hareketi ile kendini göstermektedir.<sup>2</sup> Temporomandibular eklem internal düzensizliği (TME-İD), artiküler disk-kemik ucu kompleksi hastalıkları (disk kayması, vb.) gibi intrakapsüler hastalıkları içerir.<sup>3</sup> İnternal düzensizlikler genellikle semptomsuz seyreder ancak etkilenen hastaların hayat kalitesi ciddi anlamda değişebilir. Halen, internal disk düzensizliğinin mekanizmaları ve TME hastalığı ile ilişkisi konusunda bir fikir birliği yoktur. İnternal düzensizliklerin altında yatan mekanizmanın osteoartrit (OA) veya osteoartroz olabileceği öne sürülmüştür.<sup>4,5</sup> Temporomandibular eklem ağırlık taşımayan bir eklemdir. Akut veya kronik travma ve internal düzensizlik 20-40'lı yaşlarda görülen osteoartrit için bilinen en yaygın sebeptir. Eklem ağrıları hareket ile artarak, eklemden gerginliğe, kısıtlı ağız açılımına, sıklıkla klik veya popping işitilmesine neden olur. Daha ileri evrelerde ise krepitasyon görülür. Kondilar fibrokartilaj ve komşu kemikler, sağlıklı bir eklemden kırılma veya eksizyon sonrası

rejenere olabilir, ancak muhtemelen disk tahrip olduğu için dejeneratif disk hastalığı varlığında rejenerasyon oluşmaz.<sup>6</sup> Temporomandibular eklem osteoartriti (TME-OA), TMED'nin bir alt tipidir. Diskin yerinden oynaması, aşırı fonksiyonel yüklenme, travma ve gelişimsel anomalilere sekonder olarak gelişebilir.<sup>3</sup> Temporomandibular eklem düzensizliklerinin sıklığı, süresi ve şiddetinin kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek olduğu bilinmektedir.

Vitamin D biyolojik olarak inaktiftir ve yan zincirindeki farklılıklar nedeniyle değişik formlara sahiptir. Vitamin D3 hayvansal kaynaklıdır ve ultraviyole ışınları yardımı ile deride sentezlenir. Vitamin D2 ise bitki ve mantarlardan elde edilir. Vitamin D'nin 25 hidroksi (25(OH)D) ve 1,25 dihidroksi (1,25(OH)2D) metabolitleri olup, bunlardan 1,25 dihidroksikolekalsiferol (1,25(OH)2D3) aktif olan formudur.<sup>6</sup> Vitamin D metabolitleri kanda vitamin D bağlayıcı protein (DBP) bağlı olarak dolaşırlar ve 25(OH)D, 1,25(OH)2D ile 24,25(OH)2D'ye afinitesi yüksektir. 1,25(OH)2D3 aktif metabolit olarak hücreye girer ve nükleer vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanır. Oluşan bu kompleks retinoid reseptörüyle bir heterodimer oluşturarak ilgili gen üzerindeki vitamin D duyarlı elemente bağlanır.<sup>6</sup> Onikinci kromozomda (12q13.11) lokalize olan *VDR* geninin, kodlanan ve kodlanmayan bölgelerinde çok

sayıda polimorfik bölgeler bulunmaktadır.<sup>7</sup> Bu polimorfik bölgelerin gen transkripsiyonunu, mRNA kararlılığını veya ortaya çıkan proteinin aktivitesini/miktarını etkileyebileceği bilinmektedir. Vitamin D reseptör geni polimorfizmlerinin birçok hastalığa yatkınlık ve hastalığın şiddeti üzerinde etkisi olabileceği gibi TME-İD gelişmesiyle de ilişkili olabileceği düşünülmektedir.<sup>8</sup> Vitamin D homeostazındaki değişikliklerin, diz kırırdağı, intervertebral disk, lomber disk gibi disk dejenerasyonuna bağlı patolojilerde etkili olduğu görülmüş ve özellikle de OA ile ilgili bulunmuştur.<sup>7</sup> VDR geni polimorfizmleri tanımlandıktan sonra OA, kanser, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, viral enfeksiyonlar, tüberküloz, böbrek taşı, otoimmün hastalıklar ve periodontitis gibi çok sayıda hastalıkla ilişkisi araştırılmıştır.<sup>8</sup>

FokI polimorfizmi VDR gen polimorfizmleri içerisinde hastalıklarla ilişkisi en çok araştırılan polimorfik bölge olup, genin başlangıç bölgesinde yer alan T>C baz değişikliğine göre iki protein varyantı (ATC yerine ACG kodonunun yer alması) olabilmektedir. Bunlardan birincisi T allelinin (f alleli) varlığı ile ilk konumda metionin aminoasitinin (aa) yer aldığı 427 aa'lık VDR protein ikincisi ise C allelinin (F alleli) varlığı ile metionin aa'nin dördüncü konumda bulunduğu üç aa daha kısa olan (424 aa) proteindir. Bu polimorfizm, VDR geninde gösterilmiş protein varyantı oluşturan tek polimorfizm olarak bilinmektedir.<sup>12</sup> FokI polimorfizminin disk dejenerasyonuna bağlı patolojilerle ilişkisi konusunda literatürde çelişkili bulgular olmakla birlikte<sup>13-15</sup>, bu polimorfizmin TME-İD ve TME-OA ile ilişkisine dair bilgi bulunmamaktadır. Temporomandibular eklem düzensizliklerinin sıklığı, süresi ve şiddetinin kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek olduğu bilindiği için bu çalışmada, VDR FokI polimorfizminin TME-İD/TME-OA hastalarında temporomandibular eklem dejenerasyonu ile ilişkisini cinsiyete göre araştırmayı amaçladık.

## Yöntem

### Çalışma Tasarımı

Bu araştırma Ankara Üniversitesi Diş ve Çene Cerrahisi Bölümü'ne müracaat eden akraba olmayan 58 TME-İD hastası (32.07±8.1) ve TME-İD olmayan 71 bireyin (28.22 ±5.9) önceki çalışmamız için izole edilmiş. DNA örnekleri kullanılarak<sup>6</sup> bu araştırma gerçekleştirildi (Tablo 1). Fakültenin Etik Değerlendirme Kurulu tarafından onaylanan (16.09.2008, protokol no: 134/3) çalışmamız Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesinin Moleküler Biyoloji Laboratuvarında gerçekleştirildi. Bu çalışma için kullandığımız bir önceki çalışmamızın deneklerinden kan örnekleri toplanırken, çenedeki klik sesi, redüksiyonlu anterior disk deplasmanının (ADDwR), kilitlenme ise redüksiyonsuz anterior disk deplasmanının (ADDwoR) klinik işareti olarak kabul edildi ve hasta seçim kriteri olarak kullanıldı.<sup>4</sup> Fenol/kloroform yöntemi ile DNA izolasyonu<sup>17</sup> gerçekleştirildikten sonra VDR FokI polimorfizmi, polimeraz zincir reaksiyonu(PZR)bazlı restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi (RFLP) tekniği ile araştırıldı.

**Tablo 1.** Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımları

	Kontrol grubu	TME-İD Hasta	Kadın TME-İD hasta	Erkek TME-İD hasta
Yaş (yıl); ort (±SS)	28.22 ±5.9	31.7 ±7.9	32.8 ±8.41	30.6 ±5.95
Kadın (n)	34	46	46	-
Erkek (n)	37	12	-	12
Toplam (n)	71	58	46	12

**Moleküler analiz****Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)**

Ekzon 2 için forward primer 5'-AGC TGG CCC TGG CAC TGA CTC TGC TCT- 3' ve reverse primer 5'- ATG GAA ACA CCT TGC TTC TCC TCCCTC-3' olarak kullanıldı (Ella Biotech, GmbH Hollanda). 50 ng genomik DNA, 10'ar pmol forward ve reverse primer, 200 mM dNTP, 20 mM Tris-HCl pH 8.4, 1.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 µl Taq polimeraz (Fermentas) kullanılarak 50 µl reaksiyon volümünde hazırlanan karışım 5 dakika 93°C'de denatürasyondan sonra, 93 C°de 45 saniye, 66 C°de 30 saniye, 72 C°de 45 saniyeden oluşan 35 siklus ve 72 C°de 5 dakika PZR yapıldı (Whatman, Biometra, Goettingen, Almanya).

**FokI Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi (RFLP)**

FokI polimorfizminin RFLP'si için BseGI restriksiyon enzimi (RE)(#ER0871, (Thermo Scientific, USA) üretici firmanın protokolü doğrultusunda kullanıldı. Enzim kesimi için PZR ürününden 10µl [0.1-0.5µg], 2µl 10X Buffer Tango™ [1X:33 mM Tris-asetat (pH 7.9), 10 mM magnezyum asetat, 66 mM potasyum asetat, 0.1 mg/mL BSA], 18µl nükleazsız su ve 2µl BseGI enziminden oluşan karışım 55 °C'de 16 saat inkübe edildi.

**Agaroz jel elektroforezi ile enzim kesim ürünlerinin incelenmesi**

FokI RE enzimi ile kesim ürününden 5 ml örnek 2 ml yükleme tamponu ile karıştırılarak etidyum bromidli %3'lük agaroz jelde 150V'ta 25 dakika elektroforez

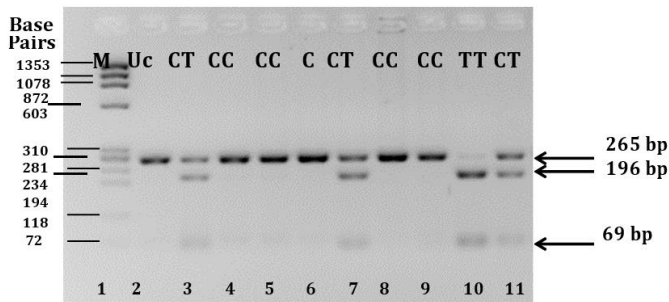
yapıldı ve ultraviyole altında gözlemlendi (Şekil 1).

**İstatistiksel Analizler**

Deney ve kontrol grupları arasındaki genotip ve allel dağılımları, Fisher exact testi ile değerlendirildi. 0.05'in altındaki *p* değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.<sup>18,19</sup>

**Bulgular****FokI RFLP**

TME-İD'li hasta grubunda FF genotip (%58.6) ve kontrol grubunda ise Ff genotipi (%49.29) daha yüksek oranda belirlenmiştir (Tablo 2). ( $p=0.026$ ,  $\chi^2=7.2$ ). TME-İD hastalarında Ff genotipi ile, FF genotipi arasında anlamlı fark mevcuttu (OR=0.43, %95 GA:0.2-0.92,  $p=0.028$ ). Ayrıca, TME-İD hastalarında ff genotip taşıyıcılığı 1.88 kat fazlaydı (%95 GA: 0.51-6.86,  $p=0.33$ )(Tablo 2). Hasta ve kontrol gruplarında F ve f allel sıklıkları arasında fark bulunmadı ( $p=0.63$ ). TME-İD'li kadınlarda ve kadın kontrollerde FF genotipinin hasta grubunda (%58.69), Ff genotipinin ise kontrol grubunda (%52.94) daha fazla oranda olduğu gösterildi (Tablo 3). Gruplar arasında F ve f alleleri açısından fark bulunmadı ( $p=0.64$ ). TME-İD'li kadınlarda, Ff genotipi, FF genotipine göre daha sık olmakla birlikte istatistiksel fark yoktu (OR=0.43, %95 GA: 0.16-1.10,  $p=0.07$ ). TME-İD hastalarının tamamı değerlendirildiğinde de benzer sonuçlar elde edildi. Ancak TME-İD'li kadınlarda ff genotipi, FF genotipine göre 2.77 kat fazla olmakla birlikte (%95 GA: 0.29-26.03,  $p=0.37$ ), F ve f alleleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 3).



Kuyucuk 1: Markır φX174, 2: Kesilmemiş ürün (265 bp), 4,5,6,8,9: CC=FF (265 bp), 3,7,11: CT (Ff) (265+196+69 bp), 10: TT (ff) (196+69 bp)

**Şekil 1.** VDR FokI polimorfizminin PZR-RFLP jel görüntüsü (rs2228570) (C>T, ekzon2)

**Tablo 2.** FokI genotip ve allel frekansı dağılımları ( $\rho < 0.05$ )

VDR	Kontrol Grubu	TME-İD Grubu	OR [%95 GA]	$\rho$ değeri	$\chi^2$
FokI Genotip	n (%)	n (%)			
FF	32 (45,07)	34 (58,62)	1		
Ff	35 (49,3)	16 (27,58)	0,43 [0,2-0,92]	<b>0,028</b>	
ff	4(5,63)	8(13,8)	1,88 [0,51-6,86]	0,33	
$\Sigma$ n	71 (100)	58 (100)	-	<b>0,026</b>	7,2
Allel					
F	99 (69,7)	84 (72,42)	1		
f	43 (30,3)	32 (27,58)	0,87[0,51-1,50]	0,63	0,22
$\Sigma$ n	142 (100)	116 (100)			

Tabloda Ff ve ff genotipleri FF (=1) genotipine karşı kıyaslandı

**Tablo 3.** FokI genotip ve allel frekanslarının TME-İD kadınlarda ve sağlıklı kadınlardaki dağılımı ( $\rho < 0.05$ )

VDR	Kontrol Grubu	TME-ID Grubu	OR [%95 GA]	$\rho$ değeri	$\chi^2$
FokI Genotip	n (%)	n (%)			
FF	15 (44,11)	27 (58,69)	1		
Ff	18 (52,94)	14 (30,43)	0,43 [0,16-1,10]	0,07	
ff	1 (2,94)	5 (10,86)	2,77 [0,29-26,03]	0,37	
$\Sigma$ n	34	46	-	0,086	4,90
Allel					
F	48 (70,58)	68 (73,91)	1		
f	20 (29,42)	24 (26,08)	0,84 [0,42-1,70]		0,21
$\Sigma$	68	92	-	0,64	

Tabloda Ff ve ff genotipleri FF (=1) genotipine karşı kıyaslandı

### Tartışma

Vitamin D'nin, olgun artiküler kıkırdakta proteoglika sentezini stimüle ettiği *in vitro* olarak gösterilmiştir.<sup>15, 24</sup> Diğer yandan, hasar görmüş kıkırdakta VDR'lerin fazlaca eksprese olduğu ve vitamin D'nin VDR'lere bağlandığında sinyal yollarını aktive ederek matriks metalloproteinaz olarak bilinen degradasyon enzimlerinin ekspresyonunu arttırdığı böylece doku yıkımının hızlanmasına neden olabildiği

bilinmektedir.<sup>25</sup> VDR genindeki varyasyonların, VDR proteininin aktivitesini ve 1,25-dihidroksi vitamin D sinyalini etkilediği, ayrıca FokI F allelinin, f alleleline kıyasla, 1,25-dihidroksivitamin D sinyalinin transaktivasyonunda daha etkili olduğu gösterilmekle birlikte<sup>15</sup>, henüz tam anlamıyla kanıtlanmamıştır.

Çok sayıda biyokimyasal süreçte rol oynayan vitamin D, metabolizmasındaki düzensizlikler ile kemik metabolizması bozukluğu, kalsiyum kaybı ve kıkırdak

dejenerasyonu gibi hastalıklara yol açabilmektedir.<sup>20</sup> VDR geni polimorfizmleri, dejeneratif kırık dokuları bağlamında yaygın olarak incelenmekle birlikte<sup>7,13-15,20,21</sup>, bu çalışmalarda osteoartrit kırık dokuları ile VDR polimorfizmleri arasındaki ilişki konusunda kesin bir sonuca varılamamıştır. FokI polimorfizminin TME hastalıkları ile, özellikle de TME-İD/TME-OA ile ilişkisini araştıran bir çalışmaya literatürde rastlanamamıştır. TME hastalıkları, etyolojik olarak farklı olan ancak benzer semptomlara yol açan birden fazla etkenden oluşmaktadır. Bireyler eşit yatkınlıkta olmadıkları için, hastalığın ilerlemesi bireyin genetik yapısına bağlı olarak gelişmektedir. Bu sebeple, TME tedavisinin verimliliğini artırmak amacıyla, hastalığa katkıda bulunan genetik faktörlerin ve moleküler temellerinin araştırılmasının hedeflendiği çalışmamızda TME hastalıklarına genetik yatkınlık konusunda önemli sonuçlar elde edildi. TME-İD'li grupta FokI genotiplerinin istatistiksel olarak anlamlı dağılımlarının belirlendiği sonuçlarımıza göre, ff genotipinin hastalığa yatkınlığı **1.88** kat artırdığı, bununla birlikte, Ff genotipinin ise TME-İD açısından koruyucu bir faktör olabileceği söylenebilir. Benzer bulgular kadın hastalarda da belirlendi. Böylece, hem TME-İD'li hasta grubumuzda hem de TME-İD'li kadın hasta grubumuzda elde edilen sonuçlar birbirlerini doğrular nitelikteydi. Sonuçlarımıza göre ff genotipine sahip olan kadınların TME-İD gelişmesi açısından daha yüksek bir riske sahip olduğu, bu genotipin TME-İD gelişme riskini **2.77** kat artırdığı, Ff genotipinin ise kadınlarda koruyucu olabileceği düşünüldü. Zhu ve arkadaşları<sup>21</sup> bir metaanalizde resesif karakterdeki FokI modelinin OA ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. FokI ff genotipinin, FF genotipine kıyasla diz ağrısı ve radyografik diz OA'ı ile ilişkili olduğunu gösteren başka araştırmalar da bulunmaktadır. Ancak, bu ilişki Apa1 polimorfizmi için doğrulanamamıştır.<sup>22</sup>

Hasta grubu için ağrı veya benzeri parametrelerle ilgili veri olmaması

sebebiyle, bu bulguların kontrol grubuyla karşılaştırılmaması çalışmamız açısından kısıtlayıcı bir parametre olarak düşünülebilir. Ancak çalışmamızda tüm hasta grubu yanısıra kadın grubu için de ff genotipinin, TME-İD/TME-OA hastalıklarında bir risk faktörü olabileceği görülmüştür. Zhao ve arkadaşları<sup>23</sup> bir metaanalizde FokI polimorfizmi ve intervertebral disk dejenerasyonu (IDD) riski arasında anlamlı bir korelasyon olmadığını ancak FokI f allelini taşıyan Hispantik ve Asyalı bireylerde IDD için artmış bir risk olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda gruplar arasında F ve f allellerinin dağılımı konusunda fark bulunmadı.

Belirli allellerin ve genotiplerin/haplotiplerin hastalıklara yatkınlığa neden olduğu ya da koruyucu faktör olabildikleri bilinmektedir. Çalışmamızda F ve f allellerinin dağılımında ve risk faktörü getirisinde bir farklılık bulunmamış olmasına rağmen, ff genotipinin dejeneratif temporomandibular eklem riskini artırabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Bu sonuç, VDR geni FokI polimorfizminin TMJ-ID/TMJ-OA hastalığına yatkınlığa neden olabileceğini göstermekle birlikte daha geniş bir popülasyonda irdelenmesi ve hastalara ait klinik parametrelerle karşılaştırılarak sunulması ileride yapılacak çalışmalar için önem taşımaktadır.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için Etik komite onayı Ankara Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi Etik Kurul'dan alınmıştır (16.09.2008, protokol no: 134/3).

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan ve sağlıklı bireylerden alınmıştır. **Çıkar Çatışması:** Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmiştir.

## Kaynaklar

1. Barclay P, Hollender LG, Maravilla KR, Truelove EL, Comparison of clinical and

magnetic resonance imaging diagnosis in patients with disk displacement in the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88:37-43.

2. Sangani D, Suzuki A, VonVille H, Hixson JE, Iwata J, Gene mutations associated with temporomandibular joint disorders: A Systematic Review. *OAlib* 2015;2(6):1583.

3. Tanaka E, Detamore MS, Mercuri LG, Degenerative disorders of the temporomandibular joint: etiology, diagnosis, and treatment. *J Dent Res* 2008;87:296-307.

4. Stegenga B, de Bont LG, Boering G, Classification of temporomandibular joint osteoarthritis and internal derangement. 2. Specific diagnostic criteria. *Cranio* 1992;10:107-116.

5. de Leeuw R, Boering G, Stegenga B, de Bont LG, Radiographic signs of temporomandibular joint osteoarthritis and internal derangement 30 years after nonsurgical treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 1995;79:382-392.

6. Özkorkmaz, EG, Vitamin D ve biyolojik Önemi. *Biyoloji Bilimleri Araştırma Dergisi* 2009;(2):11-15.

7. Colombini A, Cauci S, Lombardi G, Lanteri P, Croiset S, Brayda-Bruno M, Banfi G, Relationship between vitamin D receptor gene (VDR) polymorphisms, vitamin D status, osteoarthritis and intervertebral disc degeneration. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;138:24-40.

8. Bonato LL, Quinelato V, Borojevic R, Vieira AR, Modesto A, Granjeiro JM, Tesch R, Casado PL, Haplotypes of the RANK and OPG genes are associated with chronic arthralgia in individuals with and without temporomandibular disorders. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2017;46(9):1121-1129.

9. Baker AR, McDonnell DP, Hughes M, Crisp TM, Mangelsdorf DJ, Haussler MR, Pike JW, Shine J, O'Malley BW, Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:3294-3298.

10. Gross C, Eccleshall TR, Malloy PJ, Villa

ML, Marcus R, Feldman D, The presence of a polymorphism at the translation initiation site of the vitamin D receptor gene is associated with low bone mineral density in postmenopausal Mexican-American women. *J Bone Miner Res* 1996;11:1850-1855.

11. Arai H, Miyamoto K, Taketani Y, Yamamoto H, Iemori Y, Morita K, Tonai T, Nishisho T, Mori S, Takeda E. A vitamin D receptor gene polymorphism in the translation initiation codon: effect on protein activity and relation to bone mineral density in Japanese women. *J Bone Miner Res* 1997;12:915-921.

12. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP, Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene* 2004;338:143-156.

13. Chen L, Zhao S, Niu F, Bi GB, Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and intervertebral disc degeneration: A meta-analysis. *J Orthop Sci* 2017;2:184-189.

14. Valdes AM, Oene MV, Hart DJ, Surdulescu GL, Loughlin J, Doherty M, Spector TD, Reproducible genetic associations between candidate genes and clinical knee osteoarthritis in men and women. *Arthritis Rheum* 2006;54:533-539.

15. Muraki S, Dennison E, Jameson K, Boucher BJ, Akune T, Yoshimura N, Judge A, Arden NK, Javaid K, Cooper C. Association of vitamin D status with knee pain and radiographic knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19:1301-1306.

16. Yilmaz AD, Yazicioğlu D, Tuzuner Oncul MA, Ereş G, Sayan NB. Association of Matrilin-3 gene polymorphism with temporomandibular joint internal derangement. *Genet Test Mol Biomarkers* 2016;20(10):563-568.

17. Sambrook J, Fritschi EF, Maniatis T. Molecular cloning: A laboratory manual. *Cold Spring Harbor Laboratory Press* 1989. New York.

18. Preacher KJ, Calculation for the chi-square test: an interactive calculation tool for chi-square tests of goodness of fit and

independence-computer software. 2001  
Available at [www.quantpsy.org](http://www.quantpsy.org)

19. Altman DG Practical statistics for  
medical research. London: Chapman and

Hall; 1991. Zhao J, Yang M, Shao J, Bai Y, Li  
M, Association between VDR FokI  
polymorphism and intervertebral disk  
degeneration. *Genomics Proteomics  
Bioinformatics* 2015;13(6):371-6.