

## AGRESİF PERİODONTİTİS (EARLY ONSET PERİODONTİTİS)-GENETİK YATKINLIK İLİŞKİSİ

### THE RELATIONSHIP OF GENETIC SUSCEPTIBILITY AND AGGRESSIVE PERİODONTİTİS (EARLY ONSET PERİODONTİTİS)

*Onur ÖZÇELİK\**

#### ÖZET

Agresif periodontitis (AP), erken yaşlarda şiddetli periodontal ataçman kaybı ile karakterize, hızlı ilerleyen bir grup periodontal hastalığı kapsamaktadır. Az rastlanmasına rağmen, etiyojisi ve patogenezi anlamayı hedefleyen çok sayıda araştırma yapılmıştır. AP oluşumundaki genetik riski belirlemeye yönelik olarak yapılmış, çeşitli aile ve popülasyon çalışmaları mevcuttur. AP'de gözlenen ailesel kalıtımı destekleyen genetik geçişi belirlemek amaçlı segregasyon ve linkage analizleri yapılmıştır. Günümüzde AP'de etkili olan modifiye edici hastalık genleri ile ilgili çok az bilgi mevcuttur. Sitokinler gibi immün medyatörleri kodlayan genlerdeki varyasyonlar, AP ile ilişkili olabilecek yatkınlık faktörleri için kullanılabilir potansiyel hedeflerdir. Bu derlemede AP'in genetik yatkınlık ile ilişkisi hakkındaki son gelişmeler ve genetikle ilgili yorumlarda sıkça karşılaşılabilecek çeşitli terimler özetlenmeye çalışılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Agresif periodontitis, gen polimorfizmi, segregasyon ve linkage analizi, genetik yatkınlık/risk faktörleri.

#### SUMMARY

Aggressive periodontitis (AP) comprises a group of rapidly progressive forms of periodontitis, characterized by severe destruction of periodontal attachment apparatus at an early age. In spite of its rare occurrence, AP has been the focus of many investigations aimed at understanding its etiology and pathogenesis. The genetic risk of developing AP has been investigated by studying families and populations. To determine whether the observed familial aggregation for AP supports genetic transmission of the disease, segregation and linkage analyses had been performed. Currently very little is known about which genes may be involved in aggressive periodontitis as modifying disease genes. Genetic variation in the genes of immune mediators, such as cytokines, has been used as a potential target for susceptibility factors in relation to AP. The present review will focus on recent findings relating genetics to AP and will summarize various terms frequently used in discussions involving genetics.

**Key Words:** Aggressive periodontitis, gene polymorphism, segregation and linkage analyses, genetic susceptibility/risk factors.

**Makale Gönderiliş Tarihi : 10.01.2005**

**Yayın Kabul Tarihi: 28.02.2005**

\* Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD, Dr. Dt.

## GİRİŞ

İnsanoğlu, 2001'in başlarında bilimsel anlamdaki en büyük atılımını yaptı: İnsan genom dosyası. Bu adım, insanlığın düşüncelerini, alışkanlıklarını ve vücudunu oluşturan on trilyon hücrenin merkezindeki genetik kodun çözülmesi anlamına gelmektedir. Bu gelişmelerin kazandıracığı bilgiler, periodontitislerin doğasının daha net anlaşılmasında da yararlı olacak, özellikle hastalık şiddetinin bakterilerin tipi ve sayısıyla basitçe açıklanamayacağı durumlarda büyük anlam taşıyacaktır<sup>21</sup>.

Genetik çeşitlilik, nükleik asitler tarafından genetik bilginin saklanması, çoğaltılması ve aktarımı ile sağlanır. Nükleik asitler iki büyük gruba ayrılırlar; DNA (deoksiribonükleik asit) ve RNA (ribonükleik asit). İnsan genetik kodunu yani DNA'sını nükleotid bazlarının sıralaması oluşturur (adenin, timin, guanin, sitozin). Bu bazlardan yanyana bulunan üç tanesi bir amino asitin kodunu oluşturur<sup>1</sup>. DNA yapısına katılan pürin ve pirimidin bazlarının sayı ve sırası, genetik maddenin son ürünü olan proteinlerin yapısını belirlerken diğer yandan da türe özgü karakter ve nitelikleri oluşturur.

Gen, bir fonksiyonel ürünün üretimi için gerekli olan kromozomal DNA dizisi olarak tanımlanabilir. Bir genin etkisi, içerdiği nükleotid bazlarından birinin değişmesiyle başkalaşabilir ve bunun sonucunda kodlanan polipeptid değişir. Genler, değişik biçimlerde bulunabilirler ve bir genin seçenekli biçimlerine alel denir<sup>2</sup>. Kromozom ise, üzerinde genlerin sıralandığı, DNA protein kompleksidir. Kromozom üzerindeki bir bölgede haritalanabilen herhangi bir nükleotid sıralaması "genetik marker" olarak adlandırılır<sup>2,21</sup>.

Genom, haploid (normal bir gamet tarafından taşınan kromozom sayısı) gamet tarafından taşınan genlerin tümüne verilen isimdir. İnsan genomu, 22 çift kromozomda bulunan 3 milyar bazdan ve 2 seks kromozomundan oluşur<sup>1</sup>.

DNA'da depolanan kimyasal bilgiye genotip denir. Bu terim, kişinin tüm genetik kuruluşunu anlatmada kullanılabilir. Tek nitelik söz konusu olduğunda genotipin içerdiği yalnızca bir lokustaki aleller için de kullanılabilir<sup>2,21</sup>. Fenotip ise bir organizmanın görünüşü ve durumudur. Fenotip, genotip ile ortam arasındaki karşılıklı etkilerin sonucu olarak ortaya çıkar.

Genetik polimorfizm, aynı lokustaki (kromozom üzerindeki lokalizasyon) genlerin toplumda birbirinden kesinlikle ayrılabilen ve bir arada bulunan birden çok fenotip oluşturması durumudur. Yani bir popülasyonda mevcut olan genetik çeşitliliğe polimorfizm denir. Popülasyonda polimorfik olan bir marker hastalık alelini tespit etmede

kullanılır. İnsan genomunda tek baz değişiklikleri (SNP) ve kısa DNA dizilerine ilişkin multibl kopyaların rastgele düzenlemesiyle ortaya çıkan tipte DNA polimorfizmi (variable number of tandem repeats-VNTR) çok siktir. Bu nükleotid değişikliklerinin çoğunluğu zararsızdır<sup>2,21</sup>.

## PERİODONTAL HASTALIKLARDA GENETİK FAKTÖRLERİN ROLÜ

Periodontitisler, çeşitli risk ve yatkınlık yaratan faktörler ile ilişkili multifaktöriyel etiyojolojiye sahip hastalıklardır. Risk faktörleri sebepler zincirinin bir parçasını oluşturur ve varlıkları karşısında hastalığın görülme olasılığı artar. Bu faktörler modifiye olabilirler. Plak ve sigara kullanımı, periodontal hastalık ile ilişkili en belirgin risk faktörleridir. Modifiye olabilen bu risk faktörlerinin tersine yaş, cinsiyet, genotip gibi modifiye edilemeyen, yatkınlık faktörleri olarak adlandırılan belirleyiciler de vardır<sup>17,23,26</sup>. Konak hassasiyeti üzerinde rolü olan bu genetik riski ve hastalığa yatkınlığı arttıran özel gen değişkenini belirlemek son zamanlarda periodontolojinin odak noktası haline gelmiştir. Günümüzde genetik ile ilgili yürütülen çalışmalarda insana ait, patojene ait ve bu iki olgu arasındaki ilişkiye ait kalıtsal faktörler incelenmektedir<sup>3,17</sup>.

## AGRESİF PERİODONTİTİSİN (EARLY ONSET PERİODONTİTİS) KALITIMI

Juvenil periodontitis(JP)li hastaların kardeşlerinin de periodontitis bulguları sergiledikleri uzun zaman önce fark edilmiştir. Bu durum JP'li bireyin (*proband*) ailesini kapsayan bir veya birkaç aileye ait vaka raporları şeklinde yayınlanmıştır<sup>20,22,27,31</sup>. Literatür incelendiğinde aile çalışmalarının genellikle aile içi alel frekansı belirleme çalışmaları<sup>3,31</sup>, aile vaka raporları<sup>20,24</sup> ile segregasyon<sup>3,11,18,22</sup> ve *linkage*<sup>12,17</sup> analizleri şeklinde oldukları görülmektedir.

### Segregasyon Analizleri

Segregasyon analizinde amaç, ailelerde gözlenen hastalık paterninin çeşitli kalıtım modelleri ile karşılaştırılmasıdır<sup>19</sup>.

Melnick ve arkadaşları 1976 yılında, 19 aile üyesinde yaptıkları segregasyon analizinde, JP'in X'e bağlı dominant modelde kalıtıldığını bulmuşlardır<sup>13</sup>. Hart ve arkadaşları yaptıkları çalışmada EOP hastalarının 2/3'nün bayan olduğunu tespit etmişlerdir. Bu sonucu, babaların genellikle aile çalışmalarında değerlendirilmemelerine, dolayısıyla babadan oğula geçişe rastlanmadığına ve bayanların hekime, erkeklerden daha sık gelmelerine bağlamışlardır<sup>10</sup>. Babadan oğula geçiş, daha sonraları yapılan çalışmalarda gözlenmiş, 1986 yılında Boughman ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmayla EOP için babadan oğula geçiş gösterilmiştir<sup>3</sup>. Saxen, 31 EOP'li ailede yaptığı çalış-

mada otozomal resesif geçiş tanımlamıştır. Bu sonuç Long ve arkadaşlarının 1987 yılında, 30 ailede yaptığı araştırma ile desteklenmiştir<sup>13,27</sup>. Beaty ve arkadaşları<sup>3</sup> ile Boughman ve arkadaşlarının<sup>4,28</sup> JP teşhisi konmuş hasta ve ailelerinden elde ettikleri bilgiler ile X'e bağlı geçişi reddetmişlerdir. En uygun modelin otozomal resesif model olduğunu ileri sürmüşlerdir. Fakat araştırmacılar hala resesif modelin uygunluğu konusunda tartışmaktadırlar<sup>18</sup>. Hodge ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, GEOP klinik bulgularına sahip hastanın ailesinde dört jenerasyonu değerlendirmişlerdir. Segregasyon analiz sonuçlarını, otozomal dominant veya X'e bağlı dominant olarak tanımlamışlardır<sup>13</sup>.

En geniş popülasyonda yapılan ve en güvenilir segregasyon analizi olarak kabul edilen Marazita ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma, 1976 yılında başlatılmış, multidisipliner ve multicenter olarak planlanmış 17 yıllık bir araştırmadır. Çalışma grubu, hastalar ve birinci derece akrabalar ile sınırlanmıştır. Bu şekilde çalışmada yaş sınırlanması sağlanarak daha net bilgilere ulaşmak amaçlanmıştır. Araştırma, lokalize ve generalize juvenil periodontitis tanısı konmuş 227 hastadan, 104 tane sinin ailelerine ulaşılarak, 100 ailede gerçekleştirilmiş bir segregasyon analizidir. Çalışmanın sonucunda, ırksal heterojenite gösteren otozomal dominant kalıtım modeli belirlenmiştir. Marazita ve arkadaşları, çoklu genlere bağlı genetik etiyojijiyi veya büyük etki yaratan tek geni ayırt edememişlerdir<sup>18</sup>.

Bütün genetik segregasyon analizleri, EOP'in farklı formlarının farklı Mendel modelleri ile kalıtılabileceğini düşündürmektedir. Araştırmaların sonuçları, Amerikan popülasyonunda EOP'in otozomal dominant modelde kalıtıldığını, Kuzey Avrupa ve Güney Amerika popülasyonlarında ise otozomal resesif modelde kalıtıldığını desteklemektedir<sup>3,11,18,27</sup>.

### Linkage Analizi

Genetik *linkage*, geçişte büyük etki yaratan genin kromozomal lokalizasyonunu belirleme metodudur<sup>12,19</sup>. EOP'e ilişkin az sayıda *linkage* analiz çalışması yayımlanmıştır ve bulguları çelişkilidir<sup>5,10-12</sup>. Boughman ve arkadaşları, 1986 yılında EOP mevcudiyeti olan genetik olarak izole, seçilmiş popülasyonda (Brandywine popülasyonu) major etki geninin varlığı üzerine çalışmışlardır. Sonuçta EOP geninin, 4q kromozomunun uzun kolunda olduğunu rapor etmişlerdir<sup>11,12</sup>.

Ondokuz Afrikan-Amerikan ve beyaz ailede yapılan *linkage* çalışması, önceki çalışmalarda elde edilen kromozom 4q lokalizasyonunu tespit edememiştir. Bunun sebebi EOP'de rastlanan genetik heterojenite olabilir. Farklı genetik hastalıkların (farklı genotipler) aynı görüntüyle

(aynı fenotip) sonuçlanmasına "genetik heterojenite" denmektedir<sup>10-12</sup>.

Wang ve arkadaşları 100'den fazla EOP'li ailede yaptıkları çalışmada, insan lökosit antijeni için kromozom 6 ve kromozom 9q32-33'de genetik *linkage* sonucu bulmuşlardır. Bu sonuç da EOP'nin genetik heterojenitesini desteklemiştir<sup>12</sup>. Hart ve arkadaşları, aile içi evliliklerin sık rastlandığı Ürdün soyunda yaptıkları çalışmada, prepubertal periodontitisin şiddetli formuyla katepsin-C geninde az rastlanan alel varlığının ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Fakat bu polimorfizmin katepsin-C seviyesinde yarattığı değişime neden olan mekanizma açık değildir<sup>17</sup>.

Son zamanlarda diğer popülasyonlarda yapılan çalışmalarda da, EOP için büyük etki geni belirlenmemiştir. Bu çalışmaların sonuçları, daha önceden 4q kromozomunda belirlenen genetik aralığın, EOP'in sık rastlanan formları için büyük etki genini kapsamayacağını ileri sürmektedirler<sup>5,11,19</sup>.

Günümüzde henüz bu hastalıktan sorumlu spesifik genler belirlenmemiştir. EOP'de büyük etki geni için direk kanıt sağlanamaması, tek gene bağlı bir etiyojijiyi olmadığını düşündürülebilir<sup>19</sup>.

### Gen Polimorfizmleri

Bu analizlerin dışında araştırmacılar, hastalıkta etkili olabilecek aday gen bölgeleri üzerinde polimorfizm çalışmalarına yoğunlaşmışlardır<sup>14-16,28,32,37,38</sup>. Bu bölgeler, hastalık patogenezinde rol alan enzimleri veya düzenleyici molekülleri kodlayan gen bölgelerinin yakınında bulunmaktadır. İmmunglobulin reseptörleri, LPS bağlayan proteinler, prostoglandinler ve sitokinleri kodlayan genlerdeki polimorfizmler, araştırmalar için uygun *marker*lerdir (belirleyicilerdir)<sup>12,19</sup>. Enfeksiyon karşısında konağın sergilediği olaylar zinciri, çok sayıda gen tarafından düzenlenmektedir. Periodontal dokuların gelişimini veya hücrel ve humoral immün sistemin yeterliliğini kontrol eden genlerdeki varyasyonlar hastalık için bireysel risk seviyesini belirler. Genetik koddaki değişimlerin bazı formları, kodlanmış moleküllerin fonksiyonlarında veya salınımlarında değişikliklere yol açabilir. Bu durum ise hastalık şiddetinde veya hastalığa yatkınlıkta artışla sonuçlanabilir<sup>4,23</sup>.

### IL-1 gen polimorfizmleri

Endotoksin, bakteri fagositozisi ve hücre yaralanması gibi enflamatuvar stimuluslar ile diğer sitokinler ve lenfositlerden gelen uyarılara karşı yanıt olarak salgılanan IL-1, iyileşmenin düzenlenmesinde, immünitede ve enflamasyonda rol alan anahtar medyatördür<sup>17,30</sup>. Dokuya enfla-

matuar hücrelerin emigrasyonu artar, monosit ve nörofilleri aktive eder, antibakteriyel etki sağlar ve lökotrien, PGE, ekstraselüler matriksin çözünmesine yol açan matriks metalloproteinazların salgılanmasını uyarır<sup>30</sup>. Periodontal hastalığın başlamasında ve ilerlemesinde sahip olduğu bu önemli rollerden dolayı IL-1 geni, çalışmalarda en sık kullanılan genetik *marker* olmuştur<sup>5,9,16,26</sup>. IL-1 ailesinin üç üyesi olan IL-1a, IL-1b ve IL-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra), 2q14-q21 kromozomu üzerinde bulunan IL-1A, IL-1B ve IL-1RN genleri tarafından kodlanmıştır. IL-1A ve IL-1B aktif formları olan alfa ve betayı kodlar. İki formu da benzer pro-enflamatuar özelliklere sahip olmalarına rağmen IL-1b, daha güçlüdür ve IL-1'in periodontal dokulardaki hakim formunu oluşturmaktadır. IL-1b genellikle IL-1a'dan 10-50 kat daha fazla salınır<sup>30</sup>.

Diehl ve arkadaşları, EOP'li 28 Afro-Amerikan aile ve kontrol olarak seçilmiş 99 sağlıklı birey ile 7 beyaz aile ve kontrol olarak seçilmiş 36 sağlıklı bireyde yaptıkları çalışmada, IL-1b<sup>+3953</sup> bölgesinde alel-1 oranını GEOP için %92, kontrol grubunda ise %40 olduğunu bulmuşlardır. Böylece, EOP'in ilgili lokustaki alel-1 polimorfizmi ile güçlü ilişkide olduğu sonucuna varmışlardır<sup>5</sup>. Trevisatto ve arkadaşları, AP'ye sahip 14 bireyden oluşan Brezilyalı bir ailenin iki jenerasyonunu kapsayan çalışmada, IL-1b açısından polimorfizm profilini değerlendirmişlerdir. Analiz edilen tüm aile üyeleri, IL-1b<sup>+3953</sup> polimorfizmi açısından alel 1 olarak bulunmuştur<sup>31</sup>. Parkhill ve arkadaşları EOP'ye sahip 70 birey ve 72 sağlıklı bireyde yaptıkları çalışmada, IL-1b<sup>+3953</sup> tek nükleotid polimorfizmi açısından alel 1 için homozigot (1,1) olan bireylerde hastalığa yakalanma riskinin arttığını bulmuşlardır (OR= 2,22) . Kontrol ve hasta grup arasında genotip dağılımı açısından anlamlı fark bulunmuştur (p= 0,041)<sup>26</sup>.

Bütün bu çalışmaların tersine Walker ve arkadaşlarının 37 JP'li Afro-Amerikan ve Gonzales ve arkadaşlarının 28 Kuzey Avrupalı, 16 Amerikalı AP'li bireyde yaptıkları çalışmanın sonuçları yukarıda belirtilen araştırmalarla çelişmektedir. Bu çalışmalar da, hastalardaki IL-1b<sup>+3953</sup> polimorfizminin alel 1 frekansı anlamlı bulunmamıştır<sup>9,34</sup>.

15 JP'li Türk birey ve aileleri üzerinde yapılan bir başka çalışmada, hasta bireyler ve ailelerinde alel-1 oranı % 40,4 iken, sağlıklı bireyler ve ailelerinde bu oran %6,6 olarak bulunmuştur<sup>25</sup>. Bu sonuç, JP oluşumunda IL-1b açısından alel-1 homozigot polimorfizmi taşımanın etkisi olabileceğini vurgulamaktadır. Yine hasta birey ve ailelerinde rastlanan alel-1 homozigot genotip oranının yüksek oluşu, aile içinde hastalık oluşma riskinin fazla olduğuna işaret edebilmektedir<sup>25</sup>.

IL-1b genetik varyasyonlarının IL-1b salınımı üzerin-

de direkt mi yoksa indirekt mi etkisi olduğu henüz kesinlik kazanmamıştır. Bu konuda IL-1b seviyesinin, IL-1 ailesinin diğer üyeleri tarafından regüle ediliyor olması veya IL-1 dışındaki başka bir gende gözlenen polimorfizmden kaynaklanması düşünülebilir. IL-1b genotipinin, IL-1 ailesinin diğer üyelerinin salınımlarını etkiliyor olması da diğer olasılıktır<sup>5</sup>. IL-1b<sup>+3953</sup> polimorfizm varlığı ile birlikte diğer alelik varyasyonların kümülatif etkileri EOP'ye yakınlığı artırabilir. EOP'nin IL-1b polimorfizmi ile ilişkilendirilmesinin olası sebepleri; çalışılan popülasyonda sapmalar sonucu bu genetik varyasyonlara rastlanması, alel1 ve alel2 varlığının her ikisinin de etkili olabilmesi, IL-1 genetik polimorfizminin yüksek IL-1 seviyesine genetik yakınlık oluşturması ve bu durumun bir yaş döneminde periodontitise yakınlığı artırırken daha ileri yaşlarda koruyucu rol oynaması olarak düşünülebilir<sup>5,21,23</sup>. Fakat daha geçerli yorumlar için daha fazla sayıda araştırmaya ihtiyaç vardır<sup>5</sup>.

### TNF-a Gen Polimorfizmi

TNF-a periodontal hastalık patogeneğinde önemli rolleri olan pro-enflamatuar sitokindir. Özellikle IL-1 ile birlikte, kan damar çeperlerinde lökosit adezyon artışı, bakteri öldürmeleri yönünde makrofaj ile nötrofil aktivasyonu ve kemik rezorbsiyonunun indüklenmesini sağlar<sup>7,8,28</sup>. Kodlayan gen, 6 nolu kromozomda lokalizedir<sup>6,7,14</sup>. Shapira ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada TNF-a<sup>308</sup> aleli ile agresif periodontitis arasında bir ilişki bulunmamıştır<sup>28</sup>. Aynı şekilde Kinane ve arkadaşları da, GJP ile TNF-a arasında ilişki bulmamışlardır<sup>14</sup>. TNF-a genetik polimorfizmi ile periodontitis şiddeti arasında bir ilişki olmadığı yapılan diğer araştırmalar tarafından da desteklenmiştir<sup>6,7,19</sup>.

### IL-10 Gen Polimorfizmi

Anti-enflamatuar karakterli bir sitokin olan IL-10, periodontal hastalık patogenezi üzerindeki rolünü, lipopolisakkarit uyarısına karşı sitokin üretiminin engellenmesini de kapsayan, makrofaj fonksiyon inhibisyonu şeklinde gösterir. IL-1 ile TNF-a gibi pro-enflamatuar sitokinlerin regülasyonunda rol oynayan IL-10, 1 nolu kromozomda lokalizedir<sup>4,7,37</sup>. GJP'li 79 hastada yapılan çalışmada IL-10 alelleri açısından hastalıklı ve sağlıklı grup arasında bir fark bulunmamıştır<sup>14</sup>. Aynı şekilde GJP'li ve AP'li Japon hastalarda yapılan bir başka çalışmada da IL-10 alelleri taşıma açısından, hasta ve kontrol grubu arasında fark bulunmamıştır<sup>27</sup>.

### FcγR Gen Polimorfizmi

Lökositlerde bulunan Fc bölgesine özgü reseptöre FcγR denir. Bu reseptör 1 nolu kromozomun uzun kolun-

da bulunur, 3 sınıfı ve alt sınıfları vardır; FcγR Ia-b, FcγR IIa-b-c, FcγR IIIa-b. IgG reseptör moleküllerinde en sık rastlanan FcγR IIa'dır. Bu molekülün genetik polimorfizmlere bağlı olarak fonksiyonel ve yapısal değişimler sergilediği gösterilmiştir<sup>15</sup>. FcγR IIa H131 açısından homozigot (herhangi bir gen lokusunda bulunan alellerin birbiriyle özdeş olması durumu) olan bireylerde IgG2 immün kompleksi etkin bir şekilde bağlanabilirken, FcγR IIa R131 açısından homozigot olan bireylerde bu ilişki sağlanamamaktadır<sup>17,33</sup>. LJP'li hastalarda IgG2 seviyesinde artışa bağlı olarak, AP'li hastalarda FcγR IIa R131'in hastalıkla ilişkili olabileceği düşünülebilir<sup>36</sup>. Bu konuda net yorumlar yapılabilmesi için tüm dünya popülasyonlarını temsil eden daha geniş gruplarda yapılacak çalışmaların ihtiyaç vardır<sup>13,19</sup>.

### HLA Gen Polimorfizmi

"Major histocompatibility complex" (MHC) (büyük doku uyumu karması) klas I molekülleri (HLA-A,-B,-C) ve MHC klas II molekülleri (HLA-DP,-DQ,-DR), protein yapıdaki antijenlere karşı oluşan immün yanıtta temel işlevlere sahiptir<sup>21</sup>. Periodontal hastalık patogenezinde gözlenen immün yanıtın düzenlenmesindeki bu rollerinden dolayı aday *marker* olarak düşünülmüştür<sup>21,29,35</sup>. Otoimmün hastalıklar başta olmak üzere 40'dan fazla hastalıkla ilişkili bulunmuştur. Yüzelliden fazla HLA antijeni belirlenmiştir. Klas I ve klas II antijen genleri 6 nolu kromozomda lokalizedir<sup>29</sup>. Japonya'da yapılan bir çalışmada, HLA-DRB1 ve -DQB1 genotiplerinin, *P. gingivalis*'e karşı T-hücre yanıtını hızlandırarak, EOP'e yakınlığı arttırabileceği bulunmuştur<sup>21</sup>. Ayrıca yapılan diğer bir çalışmada, EOP ile HLA-A9 ve B15 antijenleri ilişkili bulunmuştur. Polimorfizm sonucunda, HLA-A9 ve B15 antijenlerinin bulunmadığı hastaların, hastalığa 1,5-3,5 kat daha yakın oldukları tespit edilmiştir<sup>19</sup>.

### Vitamin-D Reseptör Gen Polimorfizmi

Vitamin D, kemik yapım ve yıkımını kapsayan metabolik reaksiyonlarda büyük rol oynar. Bu bilgi ışığında araştırmacılar, Vitamin D reseptör (VDR) geninde ortaya çıkabilecek polimorfizmlerin kemik metabolizmasında yaratacağı değişiklikleri incelemişlerdir<sup>19,21</sup>. Bu amaçla yapılan popülasyon çalışmalarında, kemik metabolizması ve VDR gen polimorfizmi ile osteokalsin seviyesi ve kemik mineral densitesi arasında, ilişki bulunmuştur<sup>35</sup>. Araştırmalar, bazı hastalar için VDR gen polimorfizmi taşıyor olmanın L-EOP'ye yakınlık riskini anlamlı düzeyde arttırdığını tespit etmişlerdir<sup>21</sup>.

Agresif periodontitisin ailesel doğası hastalığın ailesel geçişini sağlayacak, büyük etki yaratan gen defektini

desteklese de böyle bir gen bulunamamıştır. Fakat yukarıda da belirtildiği gibi hastalıkla ilişkili pek çok modifiye edici polimorfik genler tespit edilmiştir. Modifiye edici hastalık genleri ise Mendel kuramına uymazlar. Çünkü bu genlerin kişide homozigot veya heterozigot olması hastalık oluşturmaz. Hastalığın oluşabilmesi için diğer risk faktörleri gereklidir. Poligenik multifaktöriyel hastalıklarda çevresel faktörler genin ifadenlenmesinde etki yaratırlar. Ancak primer tetikleyici faktör varlığında bazı olayların geri döndürülmesi zordur<sup>17</sup>.

### GELECEĞE DAİR ÖNERİLER

Gen ekspresyonu, genin ifadenlenmesi (genin kodladığı özelliğin ortaya çıkışı) yani protein ürününe dönüşmesidir. Vücutta genlerin hepsi her zaman aktif değildir, belli zamanlarda ifadenleme gösterirler. Gen aktivasyon döneminin belirlenmesi zordur. Farklı zaman dilimlerindeki gen ekspresyonuna bakılarak hastalık ve sağlıktaki ifadenleme tipleri tespit edilebilir. Fakat bu tip bir belirleme için ilgili hastalıktan sorumlu genlerin hepsinin bilinmesi gerekir. Enfeksiyöz hastalıklara karşı konak yanıtını kontrol eden genlerin belirlenmesi ve konağın immunolojik fonksiyonlarını nasıl etkilediklerinin ortaya çıkarılması, patojenlere karşı konak yanıtında yeni proflaktik ve töröpotik yaklaşımların geliştirilmesine yardımcı olacaktır<sup>17</sup>.

Bireylerin genotiplerinin belirlenmesiyle popülasyondaki N-alel (normal) ve R-alel (az rastlanan) sıklığı hesaplanabilir. Böylece hasta ve sağlıklı gruplar arası alel frekansları belirlenebilir. Bunun sonucunda hastalıkla ilişkili olduğu bulunan alelin hastalığın patogeneze ve etiolojisinde sahip olabileceği ihtimali roller ortaya çıkarılabilir<sup>17,21</sup>.

Hastalık açısından risk altındaki bireyin genetik profilini bilmek, kişinin mutlaka hasta olacağı anlamına gelmez. Hastalık riski yaratan genler, hastalık başlamasında ve ilerlemesinde etkili olabilir. Sorumlu genleri biliyor olmak, bu genleri aktif hale getiren çevresel faktörleri bildiğimizde anlam taşır. Dolayısıyla hastalık semptom vermeden farmakogenetik ve genetik risk profili belirlenerek bireysel aşılar ile immünizasyon sağlanabilir. Farmakogenetik profil, bireyin çeşitli farmakolojik ajanlara karşı sergileyeceği yanıtı belirler. Hastanın genetik profilini bilmek, doğum sonrasında hastalık ortaya çıkmadan bireysel gen tedavileri ile, hastalığın görüldüğü yaşlarda yakınlık yaratan genlerin etkinliğine sebep olan çevresel faktörlerin modifiye edilmesiyle, hastalık oluştuğunda ilgili genin etkisine yönelik farmakolojik tedavi ile hastalığın kontrol altına alınması sağlanabilir<sup>17,19</sup>. Hastalığın görüldüğü andaki genetik profilin hiperenflamatuar fenotipe yol açması durumunda anti-enflamatuar tedavi, düşük enflamatuar

yanıtlı karakterize fenotip mevcutsa lokal ve sistemik antimikrobiyal tedavi tercih edilebilir. Genetik olarak hassas olduğu belirlenen bireylerin tedavi yaklaşımı daha radikal, idame aralıkları ise daha sık olarak belirlenebilir. Önleyici adımlar atıldıktan sonra gen ekspresyon belirlemelerine idame fazında da devam edilebilir<sup>10,17</sup>.

Büyük etki yaratan ve modifiye etki yaratan genler konusundaki bilgimiz arttıkça genetik testler geliştirilebilir. Genetik testlerin amacı, hastalığı subklinik düzeyde ilerlerken yakalamak ve önleyici tedbirler almaktır. Bu testler, ailelerinde periodontitis olan çocuklarda hastalık gelişmeden genetik yatkınlık derecelerinin belirlenmesini sağlayabilirler. Bu yatkınlığın derecesine göre tedavi ve önleyici yöntemler geliştirilebilir. Ancak böyle bir testin yararlı olabilmesi için, her bir ırk ve etnik gruba ait, hastalıkta etkili olabilecek ilgili bütün genlerin bilinmesi gerekir<sup>16,17,21</sup>.

Günümüzde periodontitisle ilişkili çok az sayıda SNP bulunmuş ve hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Bu aşamada genetik risk faktörleri sadece teorik anlamda bir cazibeye sahiptir denilebilir. Yapılan araştırmaların birey sayılarının artırılması, çeşitli ırk ve etnik grupları kapsamaması, aday gen bölgelerinin tespitine yönelik çalışmaların hız kazanması daha net sonuçlar doğuracaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Akar N. Klinik moleküler patolojiye giriş. Antup AŞ Ankara, 13-27, 1999.
2. Başaran N. Tıbbi Genetik. Güneş & Nobel Tıp Kitabevi Bursa, 49-75, 1999.
3. Beaty TH, Boughman JA, Yang P, Astemborski JA, Suzuki JB. Genetic analysis of juvenile periodontitis in families ascertained through an affected proband. *Am J Hum Genet* 40: 443-452, 1987.
4. Boughman JA, Beaty TH, Yang P, Goodman SB, Wooten RK, Suzuki JB. Problems of genetic model testing in early onset periodontitis. *J Periodontol* 59: 332-337, 1988.
5. Diehl SR, Wang Y, Brooks CN, Burmeister JA, Califano JV, Wang S, Schenkein HA. Linkage disequilibrium of interleukin-1 genetic polymorphisms with early-onset periodontitis. *J Periodontol* 70: 418-430, 1999.
6. Endo M, Tai H, Tabeta K, Kobayashi T, Yamazaki K, Yoshie H. Analysis of single nucleotide polymorphisms in the 5'-flanking region of tumor necrosis factor-alpha gene in Japanese patients with early-onset periodontitis. *J Periodontol* 72: 1554-1559, 2001.
7. Fassmann A, Holla LI, Buckova D, Vasku A, Znojil V, Vanek J. Polymorphisms in the +252(A/G) lymphotoxin-alpha and the -308(A/G) tumor necrosis factor-alpha genes and susceptibility to chronic periodontitis in a Czech population. *J Periodont Res*, 38: 394-399, 2003.
8. Galbraith GMP, Steed RB, Sanders JJ, Pandey JP. Tumor necrosis factor alpha production by oral leukocytes: Influence of tumor necrosis factor genotype. *J Periodontol*, 69: 428-433, 1998.
9. Gonzales JR, Michel J, Rodriguez EL, Herrmann JM, Bodeker RH, Meyle J. Comparison of interleukin-1 genotypes in two populations with aggressive periodontitis. *Eur J Oral Sci* 111: 395-399, 2003.
10. Hart TC, Kornman KS. Genetic factors in the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol* 2000 14: 202-215, 1997.
11. Hart TC, Marazita ML, Schenkein HA, Diehl SR. Reinterpretation of the evidence of X-linked dominant inheritance of juvenile periodontitis. *J Periodontol* 63: 169-173, 1992.
12. Hart TC, Marazita ML, McCanna KM, Schenkein HA, Diehl SR. Reevaluation of the chromosome 4q candidate region for early onset periodontitis. *Hum Genet* 91: 416-422, 1993.
13. Hodge PJ, Michalowicz B. Genetic predisposition to periodontitis in children and young adults. *Periodontol* 2000 26: 113-134, 2001.
14. Kinane DF, Hodge P, Eskdale J, Ellis R, Gallagher G. Analysis of genetic polymorphisms at the interleukin-10 and tumour necrosis factor loci in early-onset periodontitis. *J Periodont Res* 34: 379-386, 1999.
15. Kobayashi T, Yamamoto K, Sugita N, Van Der Pol WL, Yasuda K, Kaneko S, Van De Winkel JG, Yoshie H. The Fc gamma receptor genotype as a severity factor for chronic periodontitis in Japanese patients. *J Periodontol* 72: 1324-1331, 2001.
16. Kornman KS, Crane A, Wang H-Y, Di Giovine FS, Newman MG, Pirk FW, Wilson TG, Higginbottom FL, Duff GW. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol* 24: 72-77, 1997.
17. Loos BG, Van der Velden U. Genetics in relation to periodontitis: Lindhe J, Karring T, Lang NP. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. Blackwell Munksgaard Publishing New York, 387-399, 2003.
18. Marazita ML, Burmeister JA, Gunsolley JC, Koertge TE, Lake K, Schenkein HA. Evidence for autosomal dominant inheritance and race-specific heterogeneity in early onset periodontitis. *J Periodontol* 65: 623-630, 1994.
19. Michalowicz BS, Pihlstrom BL. Genetic factors associated with periodontal disease Newman MG, Takei HH, Carranza FA. *Carranza's Clinical Periodontology*. W.B. Saunders Co New York, 168-179, 2002.
20. Nakagawa M, Kurihara H, Nishimura F, Isoshima O, Arai H, Sawada K, Nagai A, Murayama Y. Immunological, genetic, and microbiological study of family members manifesting early-onset periodontitis. *J Periodontol* 67: 254-263, 1996.
21. Nares S. The genetic relationship to periodontal disease. *Periodontol* 2000 32: 36-40, 2003.
22. Nishimura F, Nagai A, Kurimoto K, Isoshima O, Takashiba S, Kobayashi M, Akutsu I, Kurihara H, Nomura Y, Murayama Y, Ohta H, Kato KA. Family study of a mother and daughter with increased susceptibility to early-onset periodontitis: microbiological, immunological, host defensive, and genetic analyses. *J Periodontol* 61: 755-765, 1990.
23. Nunn ME. Understanding the etiology of periodontitis: An overview of periodontal risk factors. *Periodontol* 2000 32: 11-23, 2003.
24. Okada M, Awane S, Suzuki J, Hino T, Takemoto T, Kurihara H, Miura K. Microbiological, immunological and genetic factors in

- family members with periodontitis as a manifestation of systemic disease, associated with hematological disorders. *J Periodont Res* 37: 307-315, 2002.
25. Özçelik O. Juvenil Periodontitisli Türk Ailelerinde İnterlökin-1b (IL-1b) Gen Polimorfizminin Genetik Analizi. Ankara Üniversitesi Periodontoloji Anabilim Dalı Doktora tezi 2004.
  26. Parkhill JM, Hennig BJW, Chapple ILC, Heasman PA, Taylor JJ. Assosiation of interleukin-1 gene polymorphisms with early-onset periodontitis. *J Clin Periodontol* 27: 682-689, 2000.
  27. Saxen L, Nevanlinna HR. Autosomal recessive inheritance of juvenile periodontitis: test of a hypothesis. *Clin Genet* 25: 332-335, 1984.
  28. Shapira L, Stabholz A, Rieckmann P, Kruse N. Genetic polymorphism of the tumor necrosis factor (TNF)- promoter region in families with localized early-onset periodontitis. *J Periodont Res* 36: 183-186, 2001.
  29. Takashiba S, Ohya H, Oyaizu K, Kogoe-Kato N, Murayama Y. HLA genetics for diagnosis of susceptibility to early-onset periodontitis. *J Periodont Res* 34: 374-378, 1999.
  30. Tatakis DN. Interleukin-1 and bone metabolism: A review. *J Periodontol* 64: 416-431, 1993.
  31. Trevilatto PC, Tramontina VA, Machado MAN, Goncalves RB, Sallum AW, Line SRP. Clinical, genetic and microbiological findings in a Brazilian family with aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 29: 233-239, 2002.
  32. Trevilatto PC, Scarel-Caminaga RM, De Brito Jr RB, De Souza AP, Line SR. Polymorphism at position -174 of IL-6 gene is associated with susceptibility to chronic periodontitis in a Caucasian Brazilian population. *J Clin Periodontol* 30:438-42, 2003.
  33. Van der pol WL, Van de Winkel JGJ. IgG receptor polymorphisms: risk factors for disease. *Immunogen* 48: 222-232, 1998.
  34. Walker SJ, Van Dyke TE, Rich S, Kornman KS, Di Giovioine FS, Hart TC. Genetic polymorphisms of the IL-1a and IL-1b genes in african-american LJP patients and an african-american control population. *J Periodontol* 71: 723-728, 2000.
  35. Wang S, Sun C, Gillanders E, Wang Y-E, Duffy D, Bock C, Freas-Lutz D, Zhang Y-J, Lopez N, Schenkein H, Diehl S. Genome scan for susceptibility loci to the complex disorder early onset periodontitis. *Am J Genet* 59: 1386-1387, 1996.
  36. Wilson ME, Kalmar JR. FcγRIIa (CD32): A potential marker defining susceptibility to localised juvenile periodontitis. *J Periodontol* 67: 323-331, 1996.
  37. Yamazaki K, Tabeta K, Nakajima T, Ohsawa Y, Ueki K, Itoh H, Yoshie H. Interleukin-10 gene promoter polymorphism in Japanese patients with adult and early-onset periodontitis. *J Clin Periodontol* 28: 828-832, 2001.
  38. Yoshihara A, Sugita N, Yamamoto K, Kobayashi T, Miyazaki H, Yoshi H. Analysis of vitamin D and FCγ receptor polymorphisms in Japanese patients with generalized early-onset periodontitis. *J Dent Res* 80: 2051-2054, 2001.

#### Yazışma adresi

Dr. Onur Özçelik  
Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği  
Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı,  
01130, Balcalı / Adana  
Tel: 0 322 338 73 30  
Fax: 0 322 338 73 31  
E-posta: oozcelik@cu.edu.tr