

**PERIODONTAL HASTALIĞIN PATOGENEZİNDE GENETİĞİN ETKİSİ****THE EFFECT OF GENETICS ON THE PATHOGENESIS OF PERIODONTAL DISEASE****Didem KEÇECİOĞLU ERGÜVEN\*****ÖZET**

Aile çalışmaları, periodontal hastalığın erken başlayan formları ve özellikle prepubertal ve juvenil periodontitise yatkınlıkta konak genotipinin önemli rol oynadığını göstermiştir. Kalıtsal fagositik hücre eksikliği prepubertal periodontitis için risk olarak ortaya çıkar. Etkilenen ailelerde juvenil periodontitisin dağılımı ve prevalansı kalıtımın otozomal resesiv şekli ile daha fazla oluşur. Bununla birlikte genetik heterojenite gibi önemli etiyolojiler klinik olarak bazı hastalıklarda belirlenir. Sık görülen erişkin periodontitislerde genetik faktörlerin etkisi daha azdır. Aile çalışmalarının sonuçları çevresel faktörlerin erişkin periodontitis varyasyonlarındaki major determinantlar olarak açığa çıktığını göstermesine rağmen, ikiz hastalarda yapılan çalışmalarda, hem genetik hem de çevresel faktörlerin hastalığı etkilediği saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler :** Periodontal hastalık, genetik

**SUMMARY**

Family studies suggest that susceptibility to the early onset forms of disease, particularly prepubertal and juvenile periodontitis, is, at least in part, influenced by host genotype. Inherited phagocytic cell deficiencies appear to confer risk for prepubertal periodontitis. The prevalence and distribution of juvenile periodontitis in affected families are most consistent with an autosomal recessive mode of inheritance. However, considerable etiologic as well as genetic heterogeneity within these clinically defined diseases is evident whether or not genetic factors influence the more common adult chronic periodontitis is less clear. Although results from family studies suggest that environmental factors appear to be the major determinants of variance in adult periodontitis, data from our twin studies indicate that both genetic and environmental factors influence disease.

**Key Words :** Periodontal disease, genetics.

\* Dt. Gazi Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı

**GİRİŞ**

Periodontal hastalıklar, dünya çevresinde yüzmelemler yonlarca insanı etkileyen bir hastalık grubudur. 1950'li yıllarda Waerhaug'un yaptığı çalışmalarla mikrobiyal dental plak ve periodontal hastalık arasındaki ilişki ortaya çıkarılarak günümüz periodontolojisinin temelleri atılmıştır<sup>46</sup>. Bunu takiben deneysel gingivitis çalışmaları sonucunda mikrobiyal dental plağın periodontal hastalığın oluşmasındaki rolü ortaya konmuştur<sup>19,31</sup>. Son yıllarda araştırmacılar

periodontal lezyonların gelişiminde rol oynayan bakteriyel ve konak, ve bunları etkileyen çevresel faktörler üzerinde çalışmalarını yoğunlaştırmışlardır<sup>1,3,15,16</sup>. Periodontal hastalık gelişimi en az çevresel faktörler kadar konak genotipiyle de ilişkili bulunmuştur<sup>(12)</sup>. Bir grup farklı hastalık şeklini ifade eden periodontal hastalıklara karşı özellikle bazı bireyler yüksek hastalık riski taşırlar. Yüksek risk altındaki hasta gruplarında, konak faktörlerinin periodontitise yatkınlıkta önemli bir rol oynadığı bilinmektedir ve bu risk kısmen genetik kontrol altında olabilir. İnsanlarda

çeşitli mikrobiyal enfeksiyonlara karşı oluşan immün cevabı kontrol eden genetik faktörlerin tanımlanması genetik olarak ortaya konan konak cevabının önemi ni artırmıştır. Ayrıca, son zamanlarda periodontitisli belirli hasta gruplarında immün cevap fenotipleriyle ilgili bulunan belirli genetik polimorfizimlerin saptanması, genetiğin periodontitislerdeki katılımını desteklemektedir <sup>28,39</sup>.

### ERKEN BAŞLAYAN PERİODONTAL HASTALIKLARDA GENETİĞİN ROLÜ

Genetik risk faktörleri özellikle prepubertal, juvenil (lokalize ve generalize) gibi erken başlayan periodontitisler (EBP) ve hızlı ilerleyen periodontal hastalıklarda araştırılmıştır<sup>5</sup>. Bunun nedeni; erişkin periodontitisten farklı olarak genç bireylerde oldukça yıkıcı ilerleyen bu hastalık şekillerinin kronik çevresel faktörlerden (mikrobiyal dental plak) başka sebepler nedeniyle geliştiği teorisi. Buna ek olarak EBP'li hasta grubu erişkin periodontitis grubuna oranla daha homojen bir yapı göstermektedir. Ayrıca bu iki hastalık grubu arasındaki mikrobiyolojik ve immünolojik heterojenite gün geçtikçe daha kesinlik kazanmaktadır. Periodontal hastalık şekilleri üzerinde genetik epidemiyolojik çalışmalar yapan araştırmacılar hastalık fenotipleri için klinik, mikrobiyolojik ve immünolojik kriterlere dayanan daha kesin tanımlamalara ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir <sup>37</sup>.

### ERKEN BAŞLAYAN PERİODONTİTİSLERDE AİLESEL GEÇİŞ

Birçok çalışmada EBP şekillerinde ailesel geçişin görüldüğü ve bu geçişte genetik faktörlerin de rol oynadığı bildirilmiştir <sup>4,6,17,22,25,34</sup>. Ancak, ortak ailesel çevre ve oral mikroorganizmaların ailesel aktarımı da bu hastalık şeklini etkileyebilmektedir. Hastalığın genetik geçişini destekleyen EBP nin ailesel geçişinin gözlemlendiği çalışmalar segregasyon analizleri ile değerlendirilmiştir. Genetik segregasyon analizi, test edilen modellerden hangisinin genetik geçişte gözlenen bulgular ile ilişkili olduğunu belirler. Genetik modeller segregasyon analizleri ile incelendiğinde, EBPde genetik geçişin olduğunu ve bunun otozomal dominant şekilde gerçekleştiğini gösteren bulgular tespit edilmiştir <sup>43</sup>.

### GENETİK BAĞLANTI ANALİZLERİ VE ERKEN BAŞLAYAN PERİODONTİTİS

Genetik bağlantı analizi, hastalığı en çok etkileyen genin kromozomal lokasyonunu inceleyen bir metottür. Genetik bağlantının saptanması, o vakadaki genetik faktörlerin geçişini doğrular <sup>22</sup>. EBP hastalarda yapılan genetik linkaj çalışmalarında bazı belli popülasyonlarda (Brandywine topluluğu çocuklarında) <sup>6</sup>, lokalize juvenil periodontitislielerde, kromozom 4q üzerinde vitamin D bağlayan proteinde önemli bir gen tespit edilmiştir. Ancak farklı popülasyonlarda yapılan benzer çalışmalarda kromozom 4 üzerindeki gen tespit edilmiş ve bu bulgu EBPlerin genetik heterojenitesine bağlanmıştır <sup>24</sup>. Yine bu konuda EBP'li 100 den fazla ailede yapılan bir araştırmada kromozom 6 ve kromozom 9q 32-33 ün insan lökosit antijeni (HLA) bölgesi için genetik bağlantı bulunduğu bildirilmiştir <sup>22</sup> Kromozom 9q 32-33 bölgesindeki diğer aday genler içinde prostaglandin endoperoksit sentaz 1 (siklooksijenaz) ile ilgili genler bulunmaktadır. Siklooksijenaz prostaglandin sentezinde rol oynayan anahtar enzimdir. Kromozom 6 nın HLA bölgesinin immün cevapta rol oynayan birçok gen taşıdığı bilinmektedir <sup>23</sup>. Bu bölge için tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) gen haritası ve son olarak genin 5' regülatör bölgesinde tespit edilen genetik polimorfizm, bu genin enfeksiyona karşı oluşan cevapla ilgili olduğu ve bazı periodontitis şekillerinde önem taşıdığını göstermektedir <sup>13,36</sup>. Ayrıca, daha önce EBP ile ilişkili HLA bölgelerinin olduğu bildirilmiştir <sup>35</sup>.

### MİKROBİYAL ENFEKSİYONLARA GENETİK DUYARLILIK

İmmün sistemin spesifik kısımlarındaki kalıtsal bozukluklar, immün mekanizmaların mikrobiyal enfeksiyona karşı direnci hakkında pek çok ipucu içermektedir<sup>45</sup>. Hayvan modelindeki genel çalışmalar ve murin modelindeki spesifik çalışmalardan değerli bulgular elde edilmiştir <sup>9</sup>. Ayrıca insanlarda yapılan az sayıdaki incelemede sağlıklı bireylerdeki genetik değişiklikliğin nasıl daha şiddetli mikrobiyal enfeksiyonların geliştiği konusunda bilgi vermektedir ve bu bulgular bazı periodontitis şekilleri için de geçerli olan modeller teşkil eder. Bu konuda örnek olarak; bilinen immün yetmezlik bulunmayan ve dirençli enfeksiyonların saptandığı çocuklarda yapılan

incelemelerde monositlerden interferon gama ve TNF- $\alpha$  üretiminin azaldığı ve TNF- $\alpha$  geninin promotör bölgesindeki polimorfizm bağlı olarak TNF- $\alpha$  üretiminde artış meydana geldiği saptanmıştır<sup>33</sup>. Yine son çalışmalarda, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) bireylerde kemokine reseptörü CCR5de saptanan genetik değişiklik, genetiğin enfeksiyöz hastalıklara duyarlılıktaki rolünü göstermektedir<sup>10,11</sup>. Bu gözlem ve araştırmalar, antikor titreleri, monosit fonksiyonu ve sitokin üretimi gibi sabit immün fenotipik karakteristiklerin spesifik genetik polimorfizimin sonucu olarak ortaya çıkabileceğini ve periodontitisi içeren çeşitli mikrobiyal enfeksiyonlara yatkınlık ve dirençte genlerin önemini göstermektedir.

### PERİODONTİTİSTE ÖNEMLİ ADAY GENLER

İncelenen fenotip genellikle genetik ve çevresel etkiler altında olduğundan insanlarda immün sistemdeki kalıtsal değişikliklerin araştırılması oldukça karmaşıktır. Bu durum özellikle birçok hücre ve moleküler faktörler katıldığı gr(-) bakteri ve lipopolisakkaritlerine karşı konak defansı için doğru olabilir. Bu immünoitihabi faktörlerin birçoğu için genetik polimorfizimlerin bulunması olasıdır<sup>41</sup>. Periodontitisin klinik formlarına birçok immün cevap özellikleri eşlik eder ve bunlardan bir kısmında altta yatan genetik determinantlar bilinmektedir<sup>22</sup>. Genel olarak, eğer bir genin ortaya koyduğu fizyolojik işlemler periodontal hastalığın varlığı ya da şiddeti ile ilişkili ise o gen genel olarak periodontitise sebep olan ya da modifiye eden faktör olarak kabul edilebilir. Periodontal hastalığın oluşması ve şiddetinde rol oynayan bazı genler aşağıda anlatılmıştır.

### İMMÜNGLOBÜLİN G2 ÜRETİMİNİN İMMÜN DÜZENLENMESİ

Mikrobiyal enfeksiyonları sınırlama veya kontrol altına almada serum immünglobülin cevabı önem taşır. Çeşitli immünglobülin alt grupları konak savunmasında farklı görevler üstlenirler. IgG2 eksikliğinin özellikle Haemophilus influenza ve St. pnemoni gibi kapsüllü bakterilerle ilgili tekrarlayan enfeksiyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>29, 32</sup>.

Bakteriyel karbonhidratlar ve lipopolisakkaritlere

karşı reaksiyon gösteren birincil immüngloblin alt grupları olan IgG2 antikorlarının hem EBP hem de erişkin periodontitisinde baskın olan immünglobülin olduğu bildirilmiştir<sup>26,40,44,51</sup>. IgG2 seviyeleri LJP olgularında GJP ve hastalık olmayan kontrol gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durum artmış serum antikor cevabının JP vakalarında koruyucu rol oynadığı düşüncesini desteklemiştir<sup>22</sup>. Genetik çalışmaların sonuçları IgG2 seviyelerinin, EBP'nin generalize formları haricinde LJP'li hastalarda yükselmiş olduğu ayrıca zencilerde beyazlara göre daha yüksek olduğu göstermiştir. Bu sonuçlar IgG2 cevabının genetik olarak kontrol edildiğini ve artmış IgG2 seviyelerinin A.a. nın daha geniş yayılımını sınırlayarak hastalığın lokalize olarak kalmasına neden olduğu düşüncesini desteklemektedir<sup>22</sup>. Ayrıca, IgG2 antikorlarını içeren LJP serumunun en üst seviyede fagositik etkisini gösterebilmesi için bu antikor alt gruplarının tanınmasında yetenekli Fc- $\phi$  reseptörlerini açığa çıkartan nötrofillerin gerekli olduğu gösterilmiştir.

### FC- $\phi$ RIIA RESEPTÖR HETEROJENİTESİ

Konağın mikroorganizmalara karşı savunmasında anahtar rolü oynayan fagositik hücreler çevrelerindeki ortamla ilişkilerini yüzeylerinde bulunan reseptörler aracılığıyla sağlarlar. Fagositleri immünglobülinlere bağlayan Fc reseptörlerindeki polimorfizimlerin enfeksiyonlara yatkınlıkta önemli rol oynadığı gösterilmiştir<sup>50</sup>. Fc- $\phi$  RIIa (CD32) reseptörü IgG2 nin Fc bölgesini tanıyıp ve böylece IgG2 tarafından opsonize edilen bakterileri nötrofiller bu reseptörleri aracılığıyla tanırlar. İmmünglobülin Fc II genleri 1. kromozomda kodlanmıştır<sup>7</sup>. IgG2 cevabının periodontitiste prominent olduğu gösterilmiştir<sup>40</sup>. Bu IgGnin alt grubu zayıf opsonik olarak bilindiği halde son çalışmalar fagositler 11131 reseptörlerini eksprese ettiklerinde bu alt grubun belirgin fagositik aktivitesi olduğunu göstermiştir<sup>20,50</sup>. Wilson ve ark. yaptıkları bir çalışmada<sup>42,49</sup>. LJP serumunda bulunan IgG2 antikorlarının bu immünglobülin alt grubunu tanıyan Fc  $\phi$  reseptörlerini eksprese etme yeteneği olan nötrofillerle birlikte kullanıldığında A.a.nın fagositözünde etkili olduğunu göstermiştir<sup>42</sup>. Bu nedenle Fc- $\phi$  RII reseptöründe tanımlanan genetik polimorfizm LJP ye yatkınlık için ümit vadeden bir marker olarak gösterilir.

## İLTİHABIN MEDIATÖRLERİ

### PROSTAGLANDİN E2 :

Prostaglandinler, periodontitisi de içeren çeşitli patolojik durumlarda ters fizyolojik etkiye sahip potansiyel biyolojik mediatörlerdir<sup>38,46</sup>. Prostaglandin endoperoksit sentaz enzim sentezi, araşidonik asidi, prostaglandin, prostsiklin ve tromboksanlar için prekürsör olan prostaglandin H2'ye çevirir. Bu enzim benzer katalitik aktiviteye sahip (prostaglandin endoperoksit sentaz 1 ve 2) 2 izoformu vardır. Prostaglandin endoperoksit sentaz 2 sitokinler, büyüme faktörleri ve bakteriyel lipopolisakkaritleri içeren proiltihabi uyarılara bir cevap olarak indüklendirir. Periodontal hastalıkta meydana gelen doku yıkımının büyük bir kısmından sorumlu tutulan<sup>38</sup>. prostaglandin E2 nin erişkin periodontitis ve EBP ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. EBP de prostaglandin endoperoksit sentaz 1 için gen içeren kromozomun, 9q32-33 bölgesiyle aktarılabildiği saptanmıştır<sup>47</sup>.

### İTERLÖKİN -1:

İmmün sistem, konak dokuları iltihabi ajanlar mikrobiyal invazyon ve yıkımdan korumak için sitokinler ve diğer hümmoral faktörlerden üretir<sup>8</sup>. Ancak bu immünregulatör mediatörlerin aşırı üretimi konağa zarar verir<sup>8</sup>. İnflamasyonun anahtar mediatörleri olan interlökin periodontal dokuları oluşturan kemik ve ekstraselüler matris komponentlerini düzenlerler<sup>(14,21)</sup>. İnterlökin IL-1 $\beta$  doku ve cep sıvısında yükselmiş seviyeleri özellikle tekrarlanmış olan periodontitisle ilgilidir. IL-1 kümelerinin bulunduğu genlerde birçok genetik polimorfizm tespit edilmiştir. Ayrıca bu genetik polimorfizimlerle iltihabi hastalık şiddetinin artması arasında belirgin bir ilişkinin bulunduğu ve IL-1 genotipinin erişkin periodontitisin klinik görünümü ve patogeneğinde önemli rol oynadığı bildirilmiştir<sup>50</sup>.

### NÖTROFİL FONKSİYON BOZUKLUKLARI :

Konağı periodontal hastalığa karşı korumaya yardımcı olan pek çok fiziksel ve immünolojik mekanizma mevcuttur. Bu savunmada kuşkusuz en önemli immünolojik eleman polimorfonükleer lökositlerdir. Nötrofil fonksiyonlarını etkileyen genetik defektler şiddetli periodontitisi de içine alan mikro-

biyal enfeksiyonlara karşı konağı yatkın hale getirirler<sup>18</sup>. Örneğin, generalize PP'li hastalarda polimorfonükleer lökositler veya nötrofillerde fonksiyonel anomaliler saptanmıştır<sup>33</sup>. Nötrofil ve monositler buldukları dokudaki lokal faaliyetlerini integrin ve selektin adı verilen yüzey molekülleri aracılığıyla gerçekleştirirler. Bu adezyon moleküllerindeki sayısal yetmezlik fagositlerin bakterileri yok etmelerini engeller. LAD I ve II olarak iki tip lökosit yetmezliği tanımlanmıştır<sup>33</sup>. LAD I'de granülosit ve monositler üzerinde bulunan ve komplemanın bağlanması ve endotel hücre yapışmasını sağlayan moleküller etkilenmiştir. GPP li hastaların bazılarında CD11/18 grup olarak bilinen MAC-1, LFA-1 ve p150.95 glikoproteinlerinin kalıtsal defektlerini içeren ve otozomal resesif geçiş gösteren LAD tip 1 hastalığı saptanmıştır<sup>22,37</sup>.

LAD II de normalde nötrofillerin yüzeyinde bulunan ve nötrofilleri aktive olmuş endotel hücrelerindeki selektine bağlayan Sialyl-Lewis X bağı eksikliği saptanmıştır. LAD'lı çocuklarda yapılan incelemlerde mental retardasyona ek olarak GPP periodontitisin de dahil olduğu tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar tespit edilmiştir<sup>9</sup>. Her ne kadar nötrofil fonksiyon anormallikleri GPP için risk faktörü olarak belirlenmişse de henüz tespit edilmemiş başka etkenlerde hastalığa yatkınlığı etkileyebilir<sup>30</sup>. GPP'nin temelinde genetik yatkınlığın olduğunun bir diğer kanıtı da bu hastalığın diğer kalıtsal ya da genetik hastalıklarla olan ilişkisidir. Chediak Higaski sendromu, dönemsel ya da sürekli nötropeni, Papillon Le Fevre sendromu gibi kalıtsal fagositoz bozuklukları, hipofosfataz gibi enzim yetersizlikleri ve Ehler-Danlos sendromu tip VIII gibi kolajen sentezi bozukluklarında GPP bulgulanmıştır.

Nötrofillerde primer ya da sekonder olarak görülen kemotaksis bozuklukları Chediak-Higashi sendromu, diabetes mellitus, Papillon Le Fevre sendromu ve EBP şekillerini de içeren bir kısım hastalıklarda tanımlanmıştır<sup>26</sup>. LJP li hastaların yaklaşık %70inde periferik kan nötrofillerinin kemotaktik ajanlara karşı cevap yeteneğinde kısmi defektler görülmektedir<sup>22</sup>. Ayrıca bazı LJP hastalarında nötrofillerin A.a. yı fagositizonda da defektler saptanmıştır<sup>27</sup>. Bütün bu bulgular nötrofillerdeki defektlerin periodontitise duyarlılıkta rol oynadığını göstermektedir. JP'nin X'e bağlı dominant genler

aracılığıyla aktarıldığına ait bulgular bulunmaktadır. Ayrıca, juvenil ve hızlı ilerleyen periodontiti olan hastaların %31'inde HLA-A9 antijeni tespit edilmiş ve bu antijene sahip olan bireylerde erken yaşlarda periodontal hastalığa yakalanma olasılığı bu antijenin rastlanmadığı gruplara göre 2-3 kat fazla bulunmuştur<sup>2</sup>.

## SONUÇ

Periodontal hastalıklar için risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmalar ilk olarak immünolojik ve bakteriyolojik parametrelere dayandırılmıştır. Konağa ait genetik faktörlerin hastalığa yatkınlığı etkileyebileceği olasılığı üzerinde fazla durulamamıştır. Bilindiği gibi mikrobiyal dental plak periodontitisin başlaması ve gelişiminde primer etyolojik ajandır. Ancak hastalık şiddetinin belirlenmesinde ne bakteri tipi ne de miktarı etkilidir. Kalıtsal ya da genetik hastalıklar ile periodontitisin birlikte görülmesi bu hastalık için spesifik genetik faktörlerin varlığı olasılığını düşündürmektedir. Bu kalıtsal ya da genetik hastalıklar nadir olmakla birlikte organ sistemlerinde derin ve pek çok sayıda defekte neden olabilmektedir. Bu nedenle bu bireylerin hastalık patogenezi ve bunlara bağlı risk faktörleri genel popülasyona uygulanamamaktadır. Ayrıca bu genetik bozukluklar için biyokimyasal ya da yapısal defektler belirlenmelidir.

Periodontal hastalıklar arasında genetik ya da kalıtsal yatkınlığın tespit edilebildiği tek hastalık çeşidi prepubertal periodontitistir. Bu hastalık genellikle Papillon Le Fevre ya da lökosit adezyon yetmezliği gibi çeşitli kalıtsal ya da tek gen hastalıkları ile birlikte görülür. Buna ek olarak akraba evlilikleri gibi resesif genlerin etkilendiği ve fagosit fonksiyonlarının bozulduğu durumlarda da prepubertal periodontitis olguları gelişmektedir. Klinik görünüm ve hastalığın başlangıç yaşı gibi değişkenler arttıkça kalıtsal ya da genetik predispozan faktörlerin belirlenmesi zorlaşmaktadır. JP in ailevi geçiş gösterdiği yıllardır bilinmektedir. Longitudinal, pekçok kuşağı içine alan aile çalışmaları ve belli yaş gruplarındaki aile bireylerinin detaylı değerlendirilmesi konusunda henüz yeterli sayıda araştırma mevcut değildir. Kardeş ve torunlar üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda JP için pek çok farklı kalıtım modeli ileri sürülmüştür. Bu çelişkili sonuçlar etiyolojik ve büyük bir olasılıkla genetik heterojeniteden kaynaklanmaktadır.

Genellikle bu tip çalışmalarda ailevi çevresel faktörlerle genetik risk faktörleri karıştırılmaktadır. Her ne kadar çevresel faktörler kronik periodontitis için primer etyolojik ajan olarak kabul edilse de benzer ortamlara maruz bırakılan bireylerde farklı şiddette hastalık geliştiği bilinmektedir. Genellikle bu bulgu çok etkenli kalıtımla uyum göstermekte veya bazı çevresel ve çevresel olmayan faktörlerden etkilenmektedir. Kronik periodontitisli hastalarda yapılan aile çalışmalarında bu hastalığın tespit edildiği bireylerde anlamlı bir genetik değişim bulgulanmamıştır. Ancak Michalowicz ve ark. nın ikizler üzerinde yaptıkları çalışma sonuçlarına göre henüz belirlenmemiş genetik faktörlerin hastalığın gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir<sup>(37)</sup>. Periodontal hastalık için spesifik genetik risk faktörlerinin belirlenmesi bir kural değildir. Kronik erişkin periodontitis için spesifik genetik risk faktörü belirle nememiştir. LPS ya da immünglobulin yetmezliği gibi durumlar genetik olarak belirlenen konak cevabını ortaya koyar ve bunlar hastalık için yararlı risk belirteçleridir. Ancak potansiyel risk belirteçlerinin saptanması için daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır. Genetik araştırmaların hedefi özel bir hastalıktan sorumlu olan genlerin belirlenmesidir. Alyuvarlar ve akyuvarlar gibi kan hücreleri ve serum proteinleri bu hastalıklarla spesifik kromozomları birbirine bağlamaktadır. Bu amaçla DNA probe gibi gelişmiş deney sistemlerine ihtiyaç vardır. Genetik risk faktörlerinin periodontal hastalık için belirlenmesi tedaviye yönelik girişimlerden çok, hastalığa yatkın olan bireylerin buldukları ortamı etkilemektedir.

## KAYNAKLAR

1. Açıkgöz G, Doğan A, Kurtiş B.: Generalize juvenil periodontitiste elektron mikroskopik bulgular (bir olgu nedeniyle). G.Ü. Dişhek Fak Der 12: ,1994.
2. Amer A, Singh G, Darke C, Dolby AE. Association between HLA-antigens and periodontal disease. Tissue Antigens 31:53-58,1988.
3. Baloş K. Motivasyon ve periodontal sağlık. A.Ü. Diş Hek Fak Derg 8:101-114,1981.
4. Boughman JA, Astemborski Ja, Suzuki JB. Phenotypic assessment of early onset periodontitis in sibships . J. Clin perio dontol 19:233-239, 1992.
5. Boughman JA, Beaty TH, Yang P, Goodman SB, Wooten RK. Problems of genetic model testing in early onset periodontitis. J Periodontol 59:332-337,1988.
6. Boughman JA, Halloran SL, Roulston D, Schwartz JD, Weitkamp LR, Wenk RE, Wooten R, Cohen MM. An autosomal

- mal-dominant form of juvenile periodontitis: its localization to chromosome 4 and linkage to dentinogenesis imperfecta and Gc. *J Craniofac Genet Dev Biol* 6:341-350,1986.
7. Bredius RGM, de Vries CEE, Troelstra A, Out TA. Phagocytosis of *Staphylococcus aureus* and *Haemophilus influenzae* type Bna opsonized with polyclonal human IgG1 and IgG2 antibodies. Functional hFc-gamma-RIIa polymorphism to IgG2. *J Immunol* 151S:1463-1472,1993.
  8. Cerami A. Inflammatory cytokines. *Clin Immunol Immunopathol* 62:3-10, 1992
  9. Choi JI, Ha MH, Kim JH, Kim SJ. Immunoglobulin allotypes and. Immunoglobulin G subclass responses to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in early-onset periodontitis. *Infect Immun* 64:4226-4230, 1996.
  10. Cox A, Duff GW. Cytokines as genetic modifying factors in immune and inflammatory diseases. *J Pediatr Endocrinol Metab* 9:129-132,1996.
  11. Dean M, Carrington M, Winkler C, Huttley GA, Smith MW, Allikments R, Goedert JJ, Buchbinder SP. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the *CCR5* structural gene. *Science* 273: 1856-1862,1996.
  12. Denny RL. Heredity its influence on teeth. *Dent Cosmos* 72:596-605,1930.
  13. Derkx HHF, Bruin KF, Jongeneel CV, de Waal LP, Brinkman BMN, Verveij CL, Houwing-Duistermaat JJ, Rosendaal FR, van Devanter SJH. Familial differences in endotoxin-induced TNF release in whole blood and peripheral blood mononuclear cells in vitro. Relationship to TNF gene polymorphism. *J Endotox Res* 2:19-25,1995.
  14. Doğan A, Tunca Y, Özdemir A, Şengül A, İmirzalıoğlu N. The effects of folic acid application on IL-1b levels of human gingival fibroblasts stimulated by phenytoin and TNF $\alpha$  in vitro. A preliminary study. *J Oral Science* 43: 255-260, 2001. (Basımda)
  15. Doğan A. Sigaranın periodontal hastalık üzerindeki etkisi. *G.Ü. Dişhek Fak Der* 12:49-55, 1999.
  16. Doğan A.: Son bilgiler içerisinde mikrobiyal dental plak ve doku yıkım mekanizmaları. *A.Ü. Diş Hek. Fak. Derg.* 20 (3): 439-446, 1993.
  17. Fourel J. Periodontosis :a periodontal syndrome. *J Periodontol* 43:240-255,1972.
  18. Genco R J, Van Dyke TE, Levine MJ, Nelson RD, Wilson ME. Molecular factors influencing neutrophil defects in periodontal disease. *J Den Res* 65:1379-1391,1986.
  19. Genco RJ, Slots J. Host responses in periodontal diseases. *J Den Res* 63:441-451,1984.
  20. Grundy HO, Peltz G, Moore KW, Golbus MS, Jackson LG, Lebo RV. The polymorphic Fc-gamma receptor II gene maps to human chromosome 1g. *Immunogenetics* 29: 331-339,1989.
  21. Hansen H. Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodontal Res* 28:500-510,1993.
  22. Hart T, Kornman K. Genetic factors in the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol* 2000 4: 202-215,1997.
  23. Hart TC, Marazita ML, McCanna KM, Schenkein HA, Diehl SR. Re-evaluation of the chromosome 4q candidate region for early onset periodontitis. *Hum Genet* 91:416-422,1993.
  24. 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.
  25. Hassell TM, Harris EL. Genetic influences in caries and periodontal diseases. *Crit. Rev. Oral Biol med* 6(4) :319-342, 1995.
  26. Ishikawa I, Nakashima K, Koseki T, Watanabe H, Arakawa S, Nitta H, Nishihara T. Induction of the immune response to periodontopathic bacteria and its role in the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol* 2000 14:79-111,1997.
  27. Kalmar JR, Arnold RR, Van Dyke TE. Direct interaction of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* with normal and defective (LJP) neutrophils. *J Periodont Res* 22:179- 181, 1987.
  28. Kornman KS, Crane A, Wang HY, Duff GW. The interleukin 1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol* 24 : 72-77,1997.
  29. Kuijpers TW, Weening RS, Out TA. IgG subclass deficiencies and recurrent pyogenic infections, unresponsiveness against bacterial polysaccharide antigens. *Allergol Immunopathol* 20:28-34,1992.
  30. Lopez NJ. Clinical laboratory and immunological studies of a family with a high prevalence of generalized prepupal and molecular characteristics. *J Periodontol* 58:400-416,1987.
  31. Løe H, Jensen B. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol Res* 3: 284-293,1968.
  32. Malo D, Skamene E. Genetic control of host resistance to infection. *Trend Genet* 10:365-371,1994.
  33. Malo D, Vogan K, Vidal S, Hu J, Cellier M, Schurr E, Fuks A, Bumstead N, Morgan K, Gros P. Haplotype mapping and sequence analysis of the mouse *Nramp* gene predict susceptibility to infection with intracellular parasites. *Genomics* 23:51-61,1994.
  34. 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.
  35. McGuire W, Hill AV, Allsopp CE, Greenwood BM, Kwiatkowski D. Variation in the TNF $\alpha$  promoter region associated with susceptibility to cerebral malaria. *Nature* 371:508-510,1995.
  36. McKusick VA. Online Mendelian Inheritance in man. Center for Medical Genetics, Johns Hopkins University ( Baltimore MD) and National Center for Biotechnology Information. National Library of Medicine ( Bethesda MD), 1996.
  37. Michalowicz B S. Genetic and heritable risk factors in periodontal disease. *J Periodontol* 65:479-488,1994.39
  38. Offenbacher S. Periodontal disease: pathogenesis. *Ann*

- Periodontol 1:821-878,1996.
39. Offenbacher S, Haesman PA. Modulation of host PGE2 secretion as a determinant of periodontal disease expression. J Periodontol 64: 431-444,1993.
  40. Ogha S, Okada K, Asahi T, Ueda K, Sakiyama Y, Matsumoto S. Recurrent pneumococcal meningitis in a patient with transient Ig G subclass deficiency. Acta Pediatr Jpn 37:196-200,1995.
  41. Samson M, Libert F, Doranz BJ, Rucker J, Liesnard C, Forceille C, Rana S, Yi Y, Parmentier M. Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. Nature 382:722-725,1996.
  42. Sanders LA, Feldman RG, Voorhost-Ogink MM, Capel PJ, Zegers BJ van de Winkel JG. Human IgG Fc receptor IIA(CD32) polymorphism and IgG2-mediated bacterial phagocytosis by neutrophils. Infect Immun 63:73-81,1995.
  43. Saxen L, Nevalinna HR. Autosomal recessive inheritance of juvenile periodontitis: test of a hypothesis. Clin Genet 25:332-335,1984.
  44. Schenkein HA, Van Dyke TE. Early-onset periodontitis: systemic aspects of etiology and pathogenesis. Periodontol 2000 6:7-25,1994.
  45. Shapira L, Eizenberg S, Sela MN, Soskolne A, Brautbar H. HLA A9 and B15 are associated with the generalized form, but not the localized form, of early-onset periodontal diseases. J Periodontol 65:219-223,1994.
  46. Waerhaug J. The gingival Pocket : Anatomy, Pathology, Deepening and elimination Odontologisk Tidskrift. Vol.60,Suppl I,1952.
  47. Wang S, Sun C, Duffy D, Dielh S. Genome scan for susceptibility loci to the complex disorder early onset periodontitis. Am J Hum Genet 59:abs.1386,1996.
  48. Wilson ME, Kalmar JR. Fc-gamma receptor IIA(CD32) a potential marker defining susceptibility to localized juvenile periodontitis. J Periodontol 67:323-331,1996.
  49. Wilson ME, Hamilton RG. Immunoglobulin G subclass response of juvenile periodontitis subjects to principal outer membrane proteins of Actinobacillus actinomycetemcomitans. Infect Immun 63: 1062-1069,1995.
  50. Wilson ME, Bronson PM, Hamilton RG. Immunoglobulin G2 antibodies promote neutrophil killing of Actinobacillus actinomycetemcomitans. Infect Immun 63:1070-1075,1995.
  51. Wilson ME, Hamilton RG. Immunoglobulin G subclass response of localized juvenile periodontitis patients to Actinobacillus actinomycetemcomitans Y4 lipopoly saccharide. Infect Immun 60:1806-1812,1992.

#### Yazışma adresi

Dt. Didem Keçecioglu Ergüven  
G.Ü. Dış Hekimliği Fakültesi  
Periodontoloji Anabilim Dalı  
06510 Emek - ANKARA