

PERİODONTAL HASTALIKLARDA GENETİK POLİMORFİZMLERİN ROLÜ

THE ROLE OF GENETIC POLYMORPHISMS IN PERIODONTAL DISEASES

Burak DOĞAN, Gizem TORUMTAY, Yener ÖZAT

Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği
Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı

Yazışma Adresi:

Yener ÖZAT

Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği
Fakültesi Periodontoloji Adçünür 32260
Isparta – Türkiye

E posta: meddyener@hotmail.com

Kabul Tarihi: 05 Eylül 2012

Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi

ISSN: 2146-9601

e-ISSN: 2147-2238

bsbd@balikesir.edu.tr

www.bau-sbdergisi.com

ÖZET

Periodontoloji disiplini, periodontal hastalık patogenezi olan bakış açısını salt mikrobiyal dental plak esaslı ekseninden çıkarmış, enfeksiyon ile konak yanıtı arasındaki çok değişkenli ve karmaşık etkileşim biçiminde geliştirmiştir. Periodontal hastalık patogenezi ait bilinmeyenleri cevaplayabilmek için konak immün yanıtı ile periodontopatik bakteriler arasındaki etkileşimin dinamiklerini bilmek ve bu karmaşık süreçte rol aldığı düşünülen diğer etkenleri analiz etmek gereklidir. Her ne kadar bakteriyel plak varlığı periodontitisin başlaması için gerekli ise de, plak miktarının hastalık şiddeti ile mutlaka korelasyon göstermediği ve bireysel faktörlerin klinik tabloda belirleyici olduğu bilinmektedir. Periodontal hastalığın çağdaş tanımında bakteriyel etiyojiden çok, konak yanıtı vurgulanmaktadır. Literatürdeki pek çok çalışma ile konak immün yanıtındaki bireyler arası değişkenlik ve pek çok patolojideki genetik bileşen varlığı ortaya konmuştur. Immün hücre gelişiminde, antijen hücre sunumunda veya non-spesifik immün yanıtta rol alan inflamatuvar medyatörlerdeki genetik varyasyonlar, periodontitis de dahil olmak üzere belli durumlar için risk faktörü olabilir. Bu açıdan bakıldığında periodontitis, fenotipi etkilenen bireydeki genetik yapı ve çevresel etkenler ile şekillenen karmaşık bir genetik hastalık olarak dikkate alınabilir. Dolayısı ile periodontitis ile ilişkili genetik duyarlılık profilinin haritasının çıkarılmasının, tanı yöntemleri ve bireysel tedavi stratejileri geliştirmek açısından getiri sağlayacağı öngörülebilmektedir. Bu sistematik olmayan derlemenin amacı, periodontal hastalıklarda genetik polimorfizmlerin olası rolünün altını çizmek ve ilişkilendirme çalışmalarındaki yöntemler ile ilgili tartışmaları gözden geçirmektir.

Anahtar Kelimeler: Periodontal hastalık, gen polimorfizmi, risk faktörü.

SUMMARY

Discipline of periodontology shifted the understanding of periodontal disease pathogenesis from solely microbial dental plaque based axis to complex, multi-variate interplay between infection and host response. It is essential to initialize the dynamics of the interaction between the host immune response and periodontopathic bacteria, and to analyse other factors possibly playing role in this complex process. Where the existence of bacterial plaque is a pre-requirement for the initiation of periodontitis, it is well known that amount of plaque does not necessarily correlate with disease severity and individual factors are determinative on clinical presentation. Rather than bacterial aetiology, host response is more emphasized in modern definition of periodontal disease. A sum of researches in the literature has revealed the inter-individual variability regarding host immune response and influence of genetic components in numerous pathologic conditions. Genetic variations in immune cell development, antigen cell presentation or inflammatory mediators of non-specific immune response could be the risk factors for certain conditions, including periodontitis. From this point of view, periodontitis could be considered as a complex genetic disease with a phenotype configured through the genetic make-up and environmental factors in the affected individual. Therefore, it could be foreseen that mapping of the genetic susceptibility profile related with periodontitis might be very valuable for developing diagnostic techniques and individual treatment strategies. The aim of this non-systematic review was to underline the possible role of genetic polymorphisms in periodontal diseases and to revise the discussions on the methods for association studies.

Keywords: Periodontal disease, genetic polymorphism, risk factor.

GİRİŞ

Konağın genetik bilgi birikimi ve lokalize bakteriyel yapı arasındaki karmaşık etkileşimin periodontal hastalığa olan duyarlılığın temelini oluştururken, bireysel klinik tablonun şekillenmesinde ana etken olduğu hipotezi gittikçe güç kazanmaktadır. Patojenik subgingival floranın konakta immün yanıtı uyaracak tekrarlayan ataklar başlatabilmesi fakat her zaman periodontal yıkım için tek başına yeterli olmaması, hastalık şiddetiyle plak miktarı arasında her zaman bir korelasyon bulunmaması, her bireyin periodontitise karşı konak yatkınlığını belirleyen kişisel doz-yanıt eğrisi olması, bazı bireylerde klinik tablonun gingivitis ya da erken periodontitis ötesine geçmezken, bazı bireylerde agresif periodontitis gibi oldukça şiddetli periodontal yıkımların gelişmesi gibi nedenler periodontal hastalığa yönelik tanımlama, tanı ve tedavi stratejileri belirlemede bakteriyel etiyojolojiye oranla konak immün yanıtının önemini vurgulamaktadır.¹ Bu noktada, periodontal hastalığın ilerlemesi ve konak immün yanıtıyla ilişkili genlerin rolüyle ilgili kayda değer pek çok kanıt ortaya konulmuştur. Özellikle farklı alellerdeki değişiklikler dokunun yapısında (doğal immünite), antikor yanıtında (kazanılmış immünite) ve inflamatuvar medyatörlerde (non-spesifik inflamasyon) varyasyonlara yol açmakta, periodontitis patogenezinde risk faktörü olarak dikkate alınmaları önerilmektedir.² Çağdaş bir yaklaşım ile periodontitis, etkilenen bireydeki genetik ve çevresel faktörlerin patogenezinde ve klinik tablosunda belirleyici rol oynadığı kompleks bir genetik hastalık olarak düşünülmektedir.

PERIODONTİTİSTE GENETİK İLİŞKİYE DAİR KANITLAR

Kronik Periodontitiste Genetiğin Rolü

Kronik periodontitis yavaş ilerleyen alveolar kemik yıkımı ve klinik ataçman kaybıyla karakterizedir. Kronik periodontitisin genetik varyasyonların etkisini araştırmaya yönelik en popüler yöntem ikiz çalışmalarıdır. Çift yumurta ikizlerinin aksine tek yumurta ikizleri tek bir ovaryumdan geldikleri için kesinlikle aynı genleri paylaşırlar. Dizigot ikizlerde hem genetik hem de çevresel faktörlere bağlı farklılıklar ortaya çıkmaktadır. Michalowicz ve ark.³, 16-70 yaş aralığındaki 110 çift ikizin periodontal durumları değerlendirdikleri çalışmalarında, ortalama periodontal cep derinliği ve klinik ataçman seviyelerinin monozigot ikizlerde daha az değişkenlik gösterdiğini bulmuştur. Takip eden başka bir çalışmada ise 64 çift monozigot ve 53 çift dizigot ikizin genetik ve çevresel varyasyonları ile kronik periodontitise yatkınlığı araştırılmış, tüm klinik ölçümlerde monozigot ikizlerin daha benzer olduğu gösterilmiş, periodontal hastalığın şiddeti ve dağılımıyla ilgili istatistiksel anlamlı genetik varyans tespit edilmiştir.⁴ 4908 çift ikiz üzerinde yapılan bir başka çalışmada, 116 tanımlanan ve 233

tanımlanmayan ikizde 9% oranında periodontitis hikayesi olduğu rapor edilmiştir.⁵

Agresif Periodontitiste Genetiğin Rolü

Agresif periodontitis net tanımlanabilen klinik özellikleri, hızlı ataçman kaybı ve şiddetli alveolar kemik yıkımı ile kronik periodontitisten ayrılan özel bir periodontitis tipidir. Agresif periodontitis, kronik periodontitisin aksine tipik ve basit bir ailesel geçiş ya da dağılım gösterebilir. Ailesel geçiş üzerine yapılan birçok çalışmada hastalığın genetik komponenti güçlü bir şekilde ortaya konulmuş, ayrıca beslenme, sosyoekonomik durum ve diabetes mellitus gibi davranış özelliği, çevresel etki ve sistemik patolojilerin de rolü olduğu belirtilmiştir.⁶ 100'den fazla aile üzerinde yapılan bir çalışmada, hem siyah hem de siyah olmayan bireylerde periodontitisin 70% otozomal dominant geçiş gösterdiği ortaya konulmuştur.⁷ Agresif periodontitis için 4. kromozomun üzerinde sorumlu bir gen lokusu tespit edilmiş fakat yapılan diğer çalışmalar ile hastalığın birçok lokustaki mutasyondan kaynaklanabileceği gösterilmiştir.⁶ Yakın dönemde yapılan bir çalışmada ise agresif periodontitis, kromozom üzerindeki spesifik mutasyon lokasyonunu belirlemeye yönelik, lokalize agresif periodontitis fenotipine sahip 4 kuşağın analizi sonucunda kromozom 1q25 ile ilişkilendirilmiştir.⁸

PERIODONTİTİSLE İLİŞKİLİ POLİMORFİZMDE ADAY GENLER

Periodontal hastalık ile ilişkilendirilen gen polimorfizmleri sitokin gen, Fc reseptör gen, metabolizma ile ilişkili gen ve antijenin tanınması ile ilişkili gen' olarak sınıflandırılabilir.

1. Sitokin Gen Polimorfizmleri

1.1 İnterlökin-1 Gen Polimorfizmi

İnterlökin-1 (IL-1), temelde monosit, makrofaj ve dendritik hücrelerden sentezlenen potent bir pro-inflamatuvar mediatördür.⁹ IL-1 genotipi, kronik periodontitiste en çok çalışılan polimorfizmdir. Periodontitis ile ilişkili IL-1 gen polimorfizmine yönelik literatürdeki ilk çalışmada Kornman ve ark.¹⁰ periodontitisle ilişkili olarak R-aleli taşıyan IL1A -889 ve IL1B (+3953) kompozit genotipi rapor ederek, 'IL-1 genotip pozitif' modelinin sensitivite ve spesifitesini tariflemişlerdir. Diehl ve ark.¹¹ IL-1 gen kümesinin agresif periodontitise duyarlılık ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Klinik tablo ile ilişkili bazı çalışmalarda da IL-1α ve IL-1β (proinflamatuvar sitokinler)'nin IL-1/IL- reseptör antagonistine (RA, anti-inflamatuvar sitokin) oranlarının hastalıklı periodontal dokularda ve dişeti oluğu sıvısında (DOS) arttığı gösterilmiştir.¹² PR Moreira ve ark.¹³ Brezilyalı bir popülasyonda IL-1A (-889) gen polimorfizmi ile farklı periodontitis formları ve hastalık şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendirdiği çalışmasında, bu iki durum arasında anlamlı düzeyde pozitif bir korelasyon

bulmuştur. Bu noktada IL-1 gen polimorfizminde etnik kökenin rol oynadığını belirtmek gerekir. Özellikle beyaz ırkta yapılan çalışmalarda IL1 R-aleli taşıma oranı anlamlı değişkenlik göstermektedir. Örneğin polimorfik IL1A (-889) (+4845) için R aleli taşıma oranı hasta gruplarında 43-90%, kontrol gruplarında 35-79% arasında değişmektedir. Asya popülasyonunda ise aynı oran 8-23% arasındadır.¹⁴ Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise kronik periodontitis için tek genetik risk faktörü olarak R-aleli taşıyıcılığı, deney grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.¹⁵ Laine ve ark.¹⁶ ilginç bir şekilde IL1A, IL1B ve IL1RN genlerinde R-aleli taşıyıcılığının frekansını, *Porphyromonas gingivalis* ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* tespit edilemeyen ve sigara içmeyen popülasyonda daha yüksek olarak tespit etmişlerdir. Agresif periodontitise yatkınlık ve IL-1 genotipi arasındaki olası ilişkiye yönelik ise birçok çalışmada IL1B (+3954) polimorfizminin altı çizilmiş, Afrika-Amerikanlar’da ve beyazlarda ise alel-1 frekansı daha sık olarak tespit edilmiş, tabloya sigara içiciliği eklendiğinde ilişkinin güçlendiği gösterilmiştir.¹⁷ IL1A (-889), IL1RN (VNTR), IL1A (+4845) ve IL1B (-511)’i içeren diğer IL1 genotip değişkenleri üzerine çeşitli etnik gruplarda yapılan çalışmalarda ise tutarlı sonuçlar kaydedilmemiştir.

1.2 Tümör Nekroz Faktör-alfa Gen Polimorfizmi

Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), pro-inflamatuvar bir sitokin olup geniş bir yelpazeye yayılan immün düzenleyici işlevlere sahiptir. TNF- α gen polimorfizmi, farklı etnik popülasyonlarda yapılan birçok çalışmada periodontitis için risk faktörü olarak değerlendirilmiş, TNF- α ’yı kodlayan tekil gen nükleotidleri özellikle (-1031), (-863), (-857), (-376), (-308) ve (-238) pozisyonlarındaki *promoter* bölgelerinde ve (+489) pozisyonundaki ilk *intron* içindeki kodlama bölgesinde çalışılmış, örneğin R-alellerinin (-308) pozisyonunda dağılımı Japonlar’da 2-3% iken Brezilya gibi popülasyonlarda 18-44% arasında değiştiği rapor edilmiştir.^{18, 19} Diğer TNF- α polimorfizmlerinde ise sadece (-1031), (-863) ve (-857) lokasyonunda kronik periodontitis ile pozitif ilişki gösterilmiştir.²⁰ Bir diğer araştırmada TNF- α (-308) polimorfizmi ile generalize agresif periodontitis gelişimine duyarlılık pozitif ilişkilendirilmiştir.²¹

1.3 Diğer Sitokinler

Yukarıda ifade edilenlerin dışında, IL-2, IL-4, IL-4RA, IL-6, IL-6R, IL-8, IL-8RA ve IL-10 sitokinlerindeki gen polimorfizmleri ile periodontitis ilişkisi araştırma konusu olmuştur.

İnterlökin-2 pro-inflamatuvar bir sitokin olup, Th1 hücreleri tarafından üretilir. B lenfosit aktivasyonunda, makrofajların uyarılmasında ve NK ve T lenfositlerin proliferasyonunda rol alarak hücrel immün yanıtı düzenler.²² IL-2 polimorfizmi için (-330) ve (+166)

pozisyonları üzerinde durulmuş, (-330) pozisyonunun iki ortak aleli (T ve G) olması genetik ilişki için iyi bir belirteç olduğunu düşündürmüştür. Beyaz bireylerde yapılan bir çalışmada T-alel taşıyıcılarının şiddetli periodontal hastalık gelişme riskini yarıya indirdikleri rapor edilmiş, TT genotipini taşıyanların heterozigot ya da GG homozigotu taşıyanlara göre yaklaşık 2,5 kat daha az şiddetli periodontitis riski bulundurduğu ortaya konulmuştur.²³

İnterlökin-4 pleiotropik bir sitokin olup, Th2 hücre alt popülasyonundan üretilir ve B-lenfositleri apoptozisten koruyarak ve hayatta kalma şanslarını arttırarak B-lenfosit aracılı immüniteyi güçlendirir. Aynı zamanda makrofaj fonksiyonlarını indirir.²⁴ Farklı popülasyonlarda yapılan bazı vaka-kontrol çalışmalarında agresif ve kronik periodontitis ile IL-4 gen polimorfizmi ilişkilendirilememiştir. Holla ve ark.²⁵ ise bir Çek popülasyonunda IL-4 T(-590), T(-33) ve alel 2 (VNTR) haplotipindeki üç polimorfizmin kronik periodontitisli bireylerde sağlıklılara oranla daha sık olduğunu bulmuştur. Anovazi ve ark.²⁶ da bir Brezilya popülasyonunda benzer sonuçlar rapor etmiştir. IL-4RA polimorfizmi açısından beyaz bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada ise herhangi bir ilişki bulunamamıştır.²⁷

İnterlökin-6 pek çok farklı hücreden sentezlenir ve hücre tipine, uyarının doğasına göre sekresyon seviyesi değişir. IL-6 (-174) R-aleli taşıma oranları beyaz ırkta 44-56%, Brezilya popülasyonunda 37-67% aralığında izlenmiş, Japon popülasyonunda (-174), (-190) ve (-597) bölgeleri için herhangi bir polimorfizm bulunamamıştır. Çek popülasyonunda yapılan başka bir çalışmada (-572) polimorfizminin kronik periodontitiste koruyucu bir faktör olabileceği savunulmuştur.²⁸

İnterlökin-8 akut ve kronik inflamatuvar süreçlerin başlaması ve şiddetlenmesiyle ilişkili bir kemokindir.²⁹ Brezilya popülasyonunda yapılan bazı çalışmalarda (+396TT) genotipi, rs4073 tekil gen nükleotidi ve ATC/TTC ile AGT/TGC haplotiplerinin kronik periodontitise duyarlılık veya TTT/TAA haplotipinin periodontitis gelişimine karşı koruma ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu bulunmuş, diğer bazı çalışmalarda ise herhangi bir ilişki olmadığı rapor edilmiştir.^{30, 31} Yine Brezilya popülasyonunda IL-8RA (CXCR-1) polimorfizmi ile kronik periodontitise duyarlılık arasında bir ilişki kaydedilmemiştir.³² Aynı popülasyondaki bir diğer çalışmada CXCR-2 ile ilişkili CTG/TCG haplotipiyle beyaz, sigara içmeyenlerde kronik periodontitise karşı koruma ve CTG/TCA haplotipiyle periodontitis gelişimine duyarlılık arasında pozitif korelasyon bulunmuştur.³³

İnterlökin 10 anti-inflamatuvar bir sitokin olup, monosit ve makrofajlardan ve T lenfositlerden üretilir. IL-10 geniyile ilgili tespit edilen polimorfizmler (1087), (-1082), (-819), (-824), (-627), (-592) ve (-590) polimorfizmleridir. Haplotipler ise temelde (-592) polimorfizmine göre

tanımlanmıştır.³⁴ *In vivo* ve *in vitro* çalışmalarda (-592) polimorfizminin R alelinin, inflamatuvar uyarana karşı IL-10 sentezini değiştirdiği gösterilmiştir. IL-10 -592 R-aleli taşıyıcıları bakteriyel saldırıya karşı daha zayıf bir savunmaya ve periodontal hastalığa artmış duyarlılığa sahiptir. IL-10 (-1087) R-aleli taşıma oranı beyazlarda 44-81% arasında değişmektedir ve birçok (-1087) lokusu kronik periodontitise yatkınlıkla ilişkilendirilememiştir. Fakat İsveçli bir popülasyon üzerinde yapılan bir çalışmada -(1087) N-aleli ile kronik periodontitise duyarlılık arasında pozitif bir ilişki kaydedilmiştir.³⁵ (-819) polimorfizmi Brezilya popülasyonunda kronik periodontitise duyarlılık ile pozitif ilişkili bulunurken, diğer popülasyonlarda bu ilişki gösterilememiştir.³⁶ Japonlarda yapılan bir çalışmada kronik periodontitisli ve sağlıklı hastalarda (-1087), (-819) ve (-592) polimorfizmlerini içeren haplotipler açısından bir farklılık bulunamamıştır.³⁷

2. Fc Reseptör Gen Polimorfizmleri

İmmünglobulinlerin sabit kısmı (Fc-) için gerekli lökosit reseptörleri (FcR), hümorale ve hücresele immünite arasında köprü görevi görür ve bakterilere karşı konak cevabında temel rol oynar. FcγR ana reseptör genleri kendi içinde üç alt sınıfa ayrılır: FcγRIa ve FcγRIb, FcγRIIa, FcγRIIb ve FcγRIIc ve FcγRIIIa ve FcγRIIIb. Yamamoto ve ark.³⁸, beyazlarda FcγRIIa R-aleli prevalansının düşük olduğunu, sigara içen kronik periodontitislilerde N-aleli homozigotu taşıma prevalansının sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu gözlemişlerdir. Japon popülasyonunda FcγRIIIa polimorfizmi ilişkilendirilemezken, farklı popülasyonlar üzerinde yapılan çalışmalarda FcγR polimorfizmleriyle ilgili çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır.¹⁴ Japonlar'da yapılan bir diğer çalışmada R-aleli taşıma oranı kronik periodontitise duyarlılıkla ilişkilendirilmiştir.³⁹ Kobayashi ve ark.⁴⁰ kronik periodontitisin şiddeti ve tekrarlaması ile FcγRIIIa N-aleli arasında ilişki olduğunu kaydetmiştir.

3. Metabolizma ile İlişkili Gen Polimorfizmleri

3.1 Vitamin D Reseptör Gen Polimorfizmi

Kemik metabolizmasının, monosit farklılaşması ve fagositozda rol oynayan D vitamininin reseptörü (VDR) ve polimorfizmlerinin periodontitise duyarlılık ile ilişki olabileceği öngörülmüştür.⁴¹

KP'le ilişkili RFLP pozisyonlarındaki Taq1, Bsm1, Fok1 ve Apa1 genlerindeki VDR polimorfizmleri üzerine pek çok araştırmada kronik periodontitis duyarlılığı ile pozitif ilişki saptanmıştır.^{42, 43} VDR taq1 R-aleli taşıma oranı Asya popülasyonu (4-23%) hariç, Brezilyalı ve Türk gibi farklı popülasyonlarda 42-78% arasında değişmektedir.⁴² Li ve ark.⁴⁴ Çinli bireylerde VDR (F O K I) geni polimorfizminin generalize agresif periodontitisle ilişkili olduğunu, F aleli taşımanın hastalık riskini arttırdığını rapor etmiştir. Nibali ve ark.⁴³ ise Taq-1 TT polimorfizminin sigara içenlerde

periodontitis varlığı ve ilerlemesi ile orta düzeyde pozitif korelasyon gösterdiğini ancak sigara içmeyenlerde böyle bir ilişki olmadığını saptamıştır.

3.2 Kalsitonin Reseptör Gen Polimorfizmi

Nosaka ve ark.⁴⁵ kalsitonin reseptör gen (CALCR) polimorfizmi olan bireylerde, genotipi negatif olan bireylere göre bukkal marjinal kemiğin kaybına 20 kat daha fazla yatkınlık olduğunu belirlemiştir. Suzuki ve ark.⁴⁶ şiddetli periodontisteki genomik belirteçlere yönelik çalışmalarında, CALCR ile ilişkili tekil gen nükleotid polimorfizminin, şiddetli periodontitise duyarlılık ile ilişkili olabileceğini öne sürmüştür.

3.3 Katepsin C Gen Polimorfizmi

Hiperkeratotik epitelyal lezyonlarda yoğun sentezlenen bir proteinaz olan katepsin C ile ilgili gen polimorfizmleri sıklıkla Papillon Le Fevre Sendromu (PLS) ile ilişkilendirilmiştir.²⁴ Hart ve ark.⁴⁷ çalışmalarında katepsin C taşıyan kromozom 11 (11q14) üzerindeki bir genin prepubertal periodontitis ve PLS'den sorumlu olduğunu ifade etmiştir. Noack ve ark.⁴⁸ ise (947) ve (1268) pozisyonlarında iki ana gen mutasyonunun bu iki hastalıkla ilişkili olduğunu kaydetmiştir.

3.4 Matriks Metalloproteinaz Gen Polimorfizmi

Bağ dokunun fizyolojik ve patolojik yıkım süreçlerinde rol oynayan matriks metalloproteinazların (MMP) özellikle MMP-1 ve MMP-3 ile ilişkili polimorfizmlerinin periodontitise duyarlılıkla ilişkili olduğu kaydedilmiştir.⁴⁹ Itagaki ve ark.⁵⁰ ise 37 agresif periodontitisli, 205 kronik periodontitisli ve 142 sağlıklı Japon bireyi kapsayan çalışmalarında herhangi bir ilişki saptamamıştır. Üstün ve ark.⁵¹ Türk popülasyonundaki çalışmalarında, MMP-1 (-1607) 1G/2G polimorfizmi ile kronik periodontitise duyarlılık arasındaki ilişki bulamamıştır.

4. Antijen Tanınması ile İlişkili Gen Polimorfizmi

4.1 Human Lökosit Antijen Gen Polimorfizmi

İmmüntenin temel elemanlarından olan human lökosit antijen (HLA) ailesine ait polimorfizmler ile periodontitise duyarlılık arasındaki ilişkiye yönelik olarak Takashiba ve ark.⁵², Japonlar'da (-DQX) geni ile agresif periodontitis gelişimi arasında pozitif korelasyon saptamıştır. Ohya ve ark.⁵³ ise DQB1 molekülünün agresif periodontitis patogeneğinde önemli olduğunu, Hodge ve ark.⁵⁴ aynı genle ilişkili beyazlarda böyle bir ilişki olmadığını ifade etmiştir. Diğer bazı çalışmalarda belli aleller ile (-Cw, -DR1/3/4/5,-DQB1) kronik ve agresif periodontitis duyarlılık arasında ilişki saptanmıştır.⁵⁵

4.2 CD14 Gen Polimorfizmi

Lipopolisakkaritlerin tanınması ve bakteriyel invazyona karşı doğal immün yanıtın başlatılmasında rol alan CD14 molekülü ile ilgili N-aleli taşıyan bireylerde reseptörün koruyuculuğu azalacağı için kronik periodontitise duyarlılık artmaktadır.⁵⁶

Farklı etnik popülasyonlarda CD14 -260 R-aleli taşıma oranı %47-82 arasında değişmektedir. 2 çalışmada N-aleliyle, 1 çalışmada ise R-aleliyle ilişki bulunurken, diğer 5 çalışmada KP'ye yatkınlık açısından herhangi bir ilişki bulunamamıştır.⁵⁷

CD14 geninde -1359 pozisyonunda da polimorfizm tespit edilmiştir fakat KP'ye yatkınlık arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır.⁵⁸ Başka bir çalışmada orta şiddetli periodontitis grubuna göre şiddetli periodontitis grubunda CD14 -1359 N/N genotipi ve N-aleli frekansı yüksek olarak tespit edilmiştir.⁵⁹

4.3 N-Formil-L-Methiyonil-L-Lösil-L-Fenilalanin Reseptör Polimorfizmi

N-Formil-L-methiyonil-L-lösil-L-fenilalanin (fMLP) nötrofil kemotaksisinde görev alan bir bakteriyel ürün yapısal analogudur. Winn ve ark.⁶⁰ fMLP reseptör geninde iki adet tekil gen nükleotid (329 T/C ve 378 C/G) polimorfizminin agresif periodontitis ile ilişkili olduğunu kaydetmiştir. Jones ve ark.⁶¹ ise fMLP ekspresyon düzeylerini ve fMLP'ye kemotaksisi değerlendirdikleri araştırmalarında, (126) Cys/Try mutantında (110) Phe/Ser'e göre daha fazla kemotaksis defekti bulmuş ve agresif periodontitisin daha şiddetli formları ile ilişkilendirmişlerdir. Zhang ve ark.⁶² ise (329) T/C ve 378 C/G polimorfizmleriyle agresif periodontitise duyarlılık arasında bir ilişki kaydetmemiştir.

5. Diğer Gen Polimorfizmleri

Periodontitise duyarlılık ile ilişkilendirilen ancak daha fazla çalışmaya gereksinim duyulan diğer gen polimorfizmleri ACE (Anjiyotensin converting enzim), ER2 (Endotelin reseptör 2), IFN-GR (İnterferon gamma reseptör), MPO (Myeloperoksidaz), RAGE (İleri glikasyon son ürünleri reseptörü), TGF (Transforming büyüme faktörü), ve osteoprotegerin gibi moleküller olarak listelenebilir (Tablo 1).⁶³⁻⁹⁶

İLİŞKİLENDİRME ÇALIŞMALARINDAKİ ÖNEMLİ NOKTALAR

Genetik polimorfizmi ile ilgili yakın dönem çalışmalar, belli genler ile periodontal hastalık arasındaki ilişkinin belli popülasyonlarda izlendiğini göstermiştir. Esasen, bireysel genler ve hastalık arasındaki ilişkiye oranla etkileşimdeki genin ve hastalığın arasındaki ilişkinin daha güçlü olabileceği, çevresel faktörlerin dolaylı olarak rol oynayabileceği kaydedilmiştir.⁹⁷

Periodontitis üzerindeki genetik araştırmalarda immünregülasyon veya metabolizmada rol oynayan hücre yüzey reseptörleri, kemokinler gibi sitokinlerin veya antijen tanıma ile ilişkili diğer moleküllerin gen polimorfizmi üzerinde durmuştur. Pek çok çalışmada, etkilenen bireylerde etkilenmeyenlere göre daha sık izlenen bir gen alelini tanımlamaya yönelik 'aday gen' yaklaşımı benimsenmiştir ve bu yöntemin, riskin herhangi bir genle ilişkisinin göreceli olarak düşük olabileceği

Tablo 1. Periodontitise duyarlılık ile ilişkili bazı diğer genler

GEN	KODLANAN PROTEİN	REFERANS	İLİŞKİLENDİRME
ACE	Anjiyotensin-dönüştüren enzim	Holla	*1
CARD15	Kaspaz çağırma domain-15	Folwaczny , Laine	-, +
CCR5	Kemokin reseptör-5	Wohlfahrt, Savarrio	-
COL1A1	Tip 1 kollajen	Sakellari	-
COX-2	Siklo-oksijenaz-2	Ho, Xie	+, +
CTLA-4	Sitotoksik T-lenfosit antijen-4	Wohlfahrt	-
eNOS	Endotelial nitrik oksit sentaz	Berdeli	+
ER2	Östrojen reseptör-2	Zhang	-
E-selectin	E-selektin	Houshmand	+
ET1	Endotelin-1	Holla	-
FasL	Fas ligand	Wohlfahrt	-
FBR	Fibrinojen	Sahingur	*2
GSTM1	Glutatyon-S-transferaz M1	Concolino	+
GSTT1	Glutatyon-S-transferaz T1	Concolino	-
ICAM-1	İnterselüler adhezyon molekül-1	Wohlfahrt	-
IFNG	İnterferon -ω	Hooshmand, Reic.	-, -
IFNGR1	İnterferon ω reseptör-1	Fraser, Babel	*3, -
IL12	İnterlökin-12	Reichert	-
IL16	İnterlökin -16	Folwaczny	-
IL18	İnterlökin -18	Folwaczny	-
IL24	İnterlökin -24	Savarrio	-
Lactoferrin	Laktoferrin	Wuve	-
L-selectin	L-selektin	Houshmand	-
LTA	Lenfotoksin-a	Holla, Fassmann	+, *4
MBL	Mannoz bağlayıcı lektin	Louropoulou, Tsutsumi	-, -
MPO	Myeloperoksidaz	Meisel, Park	*5, *6
NAT 2	N-asetiltransferaz-2	Meisel , Kocher	+, -
OPG	Osteoprotegerin	Park	*7
OPN	Osteopontin	Wohlfahrt	-
PAI1	Plasminojen-aktivatör-inhibitör-1	Holla, Gurkan	+, -
RAGE	İleri glikasyon son ürünü reseptörü	Holla	+
S100A8	Kalprotektin	Li	*8
SFTPD	Surfaktan protein D	Glas	-
TGFB1	Transforming büyüme faktörü-β ₁	Holla, Atilla, Babel	-, +, 9
TNFR2	Tümör nekroz faktör reseptör-2	Shimada	+
t-PA	Doku plasminojen-aktivatör	Gurkan	-

(-: İlişkili değil, +: İlişkili, *1: LTA ile kombinasyonda, *2: R-aleli için, *3: R-aleli için, sigara içenlerde, *4: Na-aleli TNFA-308 ile kombinasyonda koruyucu, *5: R-aleli için, sigara içenlerde, *6: R-aleli için, kadınlarda, *7: 950T ve 1181G haplotipleri için, *8: N-aleli, Çinli erkeklerde, *9: Codon 25 R-aleli için.)

karmaşık patolojilerde daha uygun olduğu düşünülmektedir. Periodontitisle ilişkilendirilen genlerin bireysel olarak incelendiği araştırmalarda hastalığın semptomların aynı olması, vakaların çoğunda periodontitisin tek başına genetik etkenden çok çevresel risk faktörlerinden etkilenmesi, popülasyon heterojenitesi, hasta seçimi ile diagnostik kriter farklılıkları ve periodontitisin klinik formları için kullanılan farklı tanımlamalar gibi nedenlere bağlı olarak klinik çıkarımda bulunmak güçtür. Genetik duyarlılık testlerinin, hastalık ile ilgili verilerin kesitsel veya retrospektif olup, retrospektif olmaması veya bu çalışılan polimorfizmlerin sadece belli popülasyonları içermesi, testlerin sınırlı sensitivite ve spesifiteye sahip olması ve sorgulanan genlerin hastalığa ait tüm risk bileşenlerinin anlamlı da olsa küçük bir kısmını belirliyor olması gibi kısıtlamaları bulunmaktadır. Dolayısı ile aday genlere yönelik bilimsel değeri yüksek çalışmaların yapılabilmesi için bazı noktalara dikkat edilmesi gereklidir.

1. Etnik Heterojenite

Vaka-kontrollü bir çalışmada, iki grup arasındaki sistematik farklılıklardan kaçınmak için diğer karıştırıcı faktörler ile birlikte etno-coğrafi köken açısından da eşleşme sağlanmalıdır. Ayrıca geniş biyolojik ve çevresel değişkenlik yelpazesinin, farklı popülasyonlar arasında ve hatta aynı popülasyonda farklı jenerasyonlar arasında genetik etki değişimine yol açtığı bilinmektedir. İkiz çalışmaları genetik heterojenite ve çevresel faktörleri elimine eder ancak periodontitisli bireylerde ikiz çalışması ile ilgili belli limitasyonlar söz konusudur.³ İlgili genetik belirteç ırklar arasında da geniş bir heterojenite gösterebilir. Genotip frekansı varyasyonları hastalık riski taşıyan bireylerin sayısını etkileyebilir ki pek çok ilişkilendirme çalışmasında etkilendiği öngörülen popülasyon ve etnisitelerde aynı genle ilgili tutarsız sonuçlar elde edilmiştir.⁴⁹ Stephens ve ark.⁹⁸ beyaz, Afrika-Amerikalı, Asyalı ve Latin kökenli bireylerdeki 313 gende 3899 varyasyon olduğunu, periodontitiste genin diagnostik kullanımının spesifik bir popülasyon ile sınırlı olabileceğini, bir etnik grupta veya küresel olarak geçerli olamayabileceğini ifade etmiştir. Sonuç olarak yaş ve ırk eşleştirmeli daha homojen bir popülasyon seçmek, değerlendiren popülasyonda aynı çalışmayı tekrarlamadan önce değerlendirilen gen belirtecinin ilişkilendirilebilirliğini dikkatle çalışmak gereklidir.

2. Klinik Sınıflama

Periodontal hastalıkların sınıflandırılmasına yönelik güçlükler sadece patogeneziyle ilgili soru işaretleri veya klinik sunumdaki farklılıklardan değil, hastalığın fenotipine mikrobiyal plak birikimi, sigara veya sistemik hastalık gibi faktörlerin önemli ölçüde etkimesinden ileri gelir. Ayrıca farklı periodontal tanılarının derin periodontal cep, klinik ataçman kaybı ve alveolar kemik kaybı gibi

benzer klinik bulgulara sahip olması da genetik araştırmalarda güçlüğü arttırmaktadır. Dolayısı ile araştırmacıların 1999 yılında Amerikan Periodontoloji Akademisi Çalıştayının⁹⁹ önerisine uyarak, kliniği agresif ve kronik periodontitis arasındaki gri bölgede kalan bireyleri çalışmadan çıkarması gereklidir. Agresif ve kronik periodontitis patogenezindeki özdeşlikler, pek çok polimorfizmin her ikisinde de olabileceğini veya bir diğerinin üstüne binebileceğini düşündürmektedir.⁴⁹

3. Fonksiyonel Polimorfizmler ve Doğrudan Kanıt

Fonksiyonel aday genler, etkilenen bireylerdeki klinik ve fizyolojik çalışmalarla ilgili genin fenotipi ve potansiyel fonksiyonuna yönelik var olan bilgi birikiminden türetilirler. Bu açıdan yapısal gen defektleri ve regülatör polimorfizmler immün yanıtı önemli oranda değiştirebilir ancak pek çok çalışmada gen polimorfizmi için fonksiyonel kanıt gösterilememiş, sadece istatistiksel düzeyde kalınmıştır. Kinane ve ark.¹⁰⁰ bir hastalık-polimorfizm ilişkisi kurabilmek için gereklilikleri sıralamıştır:

- Polimorfizm gen ürününü etkilemeli
- Çalışma popülasyonundaki sapsmalar tanımlanmalı
- Sigara veya sosyoekonomik faktör gibi çeliştiriciler açısından kontrol yapılmalı
- Etkilenen gen ürünü hastalık etyopatolojisinin bir parçası olmalı

Önerilen gen-hastalık ilişkilerinde genetik belirteçler frekans açısından değişkenlik gösterebilir, fakat sık görülen hastalıkların riskleri üzerine olan biyolojik etkileri geleneksel ırk esaslı sınırlar içinde tutarlı olabilir.

İLİŞKİLENDİRME ÇALIŞMALARINDA REHBER NOKTALAR

Aday gen vaka-kontrol çalışmalarında gerçek bir ilişkinin tespit edilebilmesi çalışma tasarımı, vaka ve kontrollerin dahil edilme yöntemleri, aday genlerin seçimi, çalışma için seçilen polimorfizmlerin fonksiyonel anlamlılığı ve istatistiksel analize bağlıdır.

Grupların boyutu, özellikle genotip çalışmalarının tasarımında temel sorunlardan biridir. Örneğin agresif periodontitis ile ilgili grup boyutu daha sınırlı kalabilmekte, kronik periodontitis ile ilgili daha geniş gruplara ulaşılabilsede varyasyonlar ortaya çıkmaktadır ve çok geniş tabanlı çalışma yapmak güçleşmektedir. Küçük popülasyonlu çalışmalarda ilişkilendirmeyi pozitif öngören hipotezi hatalı biçimde doğrulayan sonuçların çıkma olasılığı daha yüksektir. Ayrıca toplam birey sayısı, özellikle periodontitis gibi karmaşık bir hastalık için sonuçların istatistiksel gücüne doğrudan etki etmektedir. Periodontitisle ilişkili vaka-kontrol çalışmalarında uygun kontrol grubunu tanımlamak klasikleşmiş bir diğer güçlüktür. Bazı çalışmalar kontrol grubunu 'sağlıklı' olarak tanımlasa da, daha yüksek prevalansından dolayı

'gingivitis' veya 'hafif periodontitis' tanımlı grupların bulunması daha gerçekçi bir yaklaşımdır. Ayrıca bir vaka-kontrol çalışmasının, 'etkilene' olasılığı bulunan bireyleri kontrol olarak barındırması daha uygun görülmektedir.¹⁰¹

Periodontitis çalışmalarında sonuçları sadece P-değeri ile vermek sık tercih edilse de, 'ilişkinlik olmadığı' yönündeki sıfır hipotezine karşı test eden ve yanlış-pozitif sonuç verebilen bu –değeri yerine güven aralığı ve rölatif risk kullanılarak verileri sunmak daha kullanışlı bilgi sunmayı sağlayabilir.⁴⁹

Yakın dönem çalışmaların pek çoğu, periodontitisin şiddeti ve ilerlemesinde rol oynayan immün-inflamatuvar yanıt mekanizmasında genetik temelin gücünün altını çizmektedir. Özellikle interlökin gen varyasyonlarının daha şiddetli kronik periodontitis riski ve tedaviye cevapta daha az öngörülebilirlik ile ilişkilendirilmesi ve Fc reseptör genindeki gibi genetik polimorfizmin periodontitis ile korelasyonunun gösterilmiş olması, periodontistite genetik belirteçlerin kullanımını düşündürmektedir.⁹⁷

Periodontitis tanı ve tedavisinde genetik bilgi ve teknolojiyi kullanmak gerçekçi bir perspektiften bakmayı gerektirir. Periodontitis-gen çalışmalarında sadece bireylerin ırk ve etnik köken açısından dikkate alınması yeterli değildir. Vaka ve kontrol gruplarının sayısal büyüklüğü, periodontitis-polimorfizm ilişkisini netleştirecek birey seçimi, aday genlerin seçimindeki duyarlılık, yakın döneme ait yöntem ve teknolojilerin kullanımı ve verilerin sunumunda genetik etki düzeyi ile ilgili gen varyasyonu ile ilişkilendirilebilecek riskin açıkça ifade edilmesi de gereklidir.

Periodontitisin pek çok göreceli olarak yüksek-riskli gen polimorfizmleri ile ilişkili olması olasıdır. Farklı popülasyonlarda ve hatta aynı popülasyonda farklı jenerasyonlarda gen polimorfizmi-periodontitis duyarlılığı korelasyonunun geniş aralıkta değişkenlik gösterebileceği öngörüsü ile, periodontitis patogeneğinde rolü olan molekül aileleri üzerinde farklı popülasyonlarda, geniş tabanlı ve çevresel faktörlerin kontrol altına alındığı çalışmalara ihtiyaç vardır. Neden-sonuç ekseninde değerlendirilebilecek genetik bilgi, periodontitise yönelik bireysel tanı ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde değerli olacaktır.

KAYNAKÇA

1. Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol.* 1996;1(1):821-78.
2. Kinane DF, Shiba H, Hart TC. The genetic basis of periodontitis. *Periodontol.* 2000. 2005;39:91-117.
3. Michalowicz BS, Aeppli D, Virag JG et al.: Periodontal findings in adult twins. *J Periodontol.* 1991;62(5):293-9.
4. Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolley JC et al.: Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *J Periodontol.* 2000;71(11):1699-707.
5. Corey LA, Nance WE, Hofstede P, Schenkein HA. Self-reported periodontal disease in a Virginia twin population. *J Periodontol.* 1993;64(12):1205-8.
6. Boughman JA, Astemborski JA, Suzuki JB. Phenotypic assessment of early onset periodontitis in sibships. *J Clin Periodontol.* 1992;19(4):233-9.
7. 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.* 1994;65(6):623-30.
8. Li Y, Xu L, Hasturk H, Kantarci A, DePalma SR, Van Dyke TE. Localized aggressive periodontitis is linked to human chromosome 1q25. *Hum Genet.* 2004;114(3):291-7.
9. Laine ML, Loos BG, Crielaard W. Gene polymorphisms in chronic periodontitis. *Int J Dent.* 2010;2010:324719.
10. Kornman KS, Crane A, Wang HY et al.: The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1997;24(1):72-7.
11. Diehl SR, Wang Y, Brooks CN et al.: Linkage disequilibrium of interleukin-1 genetic polymorphisms with early-onset periodontitis. *J Periodontol.* 1999;70(4):418-30.
12. Ishihara Y, Nishihara T, Kuroyanagi T et al.: Gingival crevicular interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist levels in periodontally healthy and diseased sites. *J Periodontol Res.* 1997;32(6):524-9.
13. Moreira PR, Costa JE, Gomez RS, Gollob KJ, Dutra WO. The IL1A (-889) gene polymorphism is associated with chronic periodontal disease in a sample of Brazilian individuals. *J Periodontol Res.* 2007;42(1):23-30.
14. Kobayashi T, Ito S, Kuroda T et al.: The interleukin-1 and Fcγ receptor gene polymorphisms in Japanese patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol.* 2007;78(12):2311-8.
15. Berdeli A, Emingil G, Gurkan A, Atilla G, Kose T. Association of the IL-1RN2 allele with periodontal diseases. *Clin Biochem.* 2006;39(4):357-62.
16. Laine ML, Farre MA, Gonzalez G et al.: Polymorphisms of the interleukin-1 gene family, oral microbial pathogens, and smoking in adult periodontitis. *J Dent Res.* 2001;80(8):1695-9.
17. Parkhill JM, Hennig BJ, Chapple IL, Heasman PA, Taylor JJ. Association of interleukin-1 gene polymorphisms with early-onset periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2000;27(9):682-9.
18. Schulz S, Machulla HK, Altermann W et al.: Genetic markers of tumour necrosis factor alpha in aggressive and chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2008;35(6):493-500.
19. Tervonen T, Raunio T, Knuutila M, Karttunen R. Polymorphisms in the CD14 and IL-6 genes associated with periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2007;34(5):377-83.
20. Soga Y, Nishimura F, Ohyama H, Maeda H, Takashiba S, Murayama Y. Tumor necrosis factor-alpha gene (TNF-alpha) -1031/-863, -857 single-nucleotide polymorphisms (SNPs) are associated with severe adult periodontitis in Japanese. *J Clin Periodontol.* 2003;30(6):524-31.
21. Erciyas K, Pehlivan S, Sever T, Igci M, Arslan A, Orbak R. Association between TNF-alpha, TGF-beta1, IL-10, IL-6 and IFN-gamma gene polymorphisms and generalized aggressive periodontitis. *Clin Invest Med.* 2010;33(2):E85.
22. Parkes M, Satsangi J, Jewell D. Contribution of the IL-2 and IL-10 genes to inflammatory bowel disease (IBD) susceptibility. *Clin Exp Immunol.* 1998;113(1):28-32.

23. Scarel-Caminaga RM, Trevisatto PC, Souza AP, Brito RB, Line SR. Investigation of an IL-2 polymorphism in patients with different levels of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2002;29(7):587-91.
24. Hart PH, Vitti GF, Burgess DR, Whitty GA, Piccoli DS, Hamilton JA. Potential antiinflammatory effects of interleukin 4: suppression of human monocyte tumor necrosis factor alpha, interleukin 1, and prostaglandin E2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989;86(10):3803-7.
25. Holla LI, Fassmann A, Augustin P, Halabala T, Znojil V, Vanek J. The association of interleukin-4 haplotypes with chronic periodontitis in a Czech population. *J Periodontol.* 2008;79(10):1927-33.
26. Anovazzi G, Kim YJ, Viana AC et al.. Polymorphisms and haplotypes in the interleukin-4 gene are associated with chronic periodontitis in a Brazilian population. *J Periodontol.* 2010;81(3):392-402.
27. Donati M, Berglundh T, Hytonen AM, Hahn-Zoric M, Hanson LA, Padyukov L. Association of the -159 CD14 gene polymorphism and lack of association of the -308 TNFA and Q551R IL-4RA polymorphisms with severe chronic periodontitis in Swedish Caucasians. *J Clin Periodontol.* 2005;32(5):474-9.
28. Holla LI, Fassmann A, Stejskalova A, Znojil V, Vanek J, Vacha J. Analysis of the interleukin-6 gene promoter polymorphisms in Czech patients with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2004;75(1):30-6.
29. Kim YJ, Viana AC, Curtis KM et al.. Association of haplotypes in the IL8 gene with susceptibility to chronic periodontitis in a Brazilian population. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry.* 2010;411(17-18):1264-8.
30. Andia DC, de Oliveira NF, Letra AM, Nociti FH, Jr., Line SR, de Souza AP. Interleukin-8 gene promoter polymorphism (rs4073) may contribute to chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2011;82(6):893-9.
31. Scarel-Caminaga RM, Kim YJ, Viana AC et al.. Haplotypes in the interleukin 8 gene and their association with chronic periodontitis susceptibility. *Biochemical genetics.* 2011;49(5-6):292-302.
32. Scarel-Caminaga RM, Curtis KM, Renzi R et al.. Variation in the CXCR1 gene (IL8RA) is not associated with susceptibility to chronic periodontitis. *Journal of negative results in biomedicine.* 2011;10:14.
33. Viana AC, Kim YJ, Curtis KM et al.. Association of haplotypes in the CXCR2 gene with periodontitis in a Brazilian population. *DNA and cell biology.* 2010;29(4):191-200.
34. Claudino M, Trombone AP, Cardoso CR et al.. The broad effects of the functional IL-10 promoter-592 polymorphism: modulation of IL-10, TIMP-3, and OPG expression and their association with periodontal disease outcome. *J Leukoc Biol.* 2008;84(6):1565-73.
35. Berglundh T, Donati M, Hahn-Zoric M, Hanson LA, Padyukov L. Association of the -1087 IL 10 gene polymorphism with severe chronic periodontitis in Swedish Caucasians. *J Clin Periodontol.* 2003;30(3):249-54.
36. Scarel-Caminaga RM, Trevisatto PC, Souza AP, Brito RB, Camargo LE, Line SR. Interleukin 10 gene promoter polymorphisms are associated with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2004;31(6):443-8.
37. Yamazaki K, Tabeta K, Nakajima T et al.. Interleukin-10 gene promoter polymorphism in Japanese patients with adult and early-onset periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2001;28(9):828-32.
38. Yamamoto K, Kobayashi T, Grossi S et al.. Association of Fcγ receptor IIa genotype with chronic periodontitis in Caucasians. *J Periodontol.* 2004;75(4):517-22.
39. Sugita N, Kobayashi T, Ando Y et al.. Increased frequency of FcγRIIIb-NA1 allele in periodontitis-resistant subjects in an elderly Japanese population. *J Dent Res.* 2001;80(3):914-8.
40. Kobayashi T, Yamamoto K, Sugita N et al.. The Fcγ receptor genotype as a severity factor for chronic periodontitis in Japanese patients. *J Periodontol.* 2001;72(10):1324-31.
41. Selvaraj P, Chandra G, Jawahar MS, Rani MV, Rajeshwari DN, Narayanan PR. Regulatory role of vitamin D receptor gene variants of Bsm I, Apa I, Taq I, and Fok I polymorphisms on macrophage phagocytosis and lymphoproliferative response to mycobacterium tuberculosis antigen in pulmonary tuberculosis. *J Clin Immunol.* 2004;24(5):523-32.
42. Gunes S, Sumer AP, Keles GC et al.. Analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms in patients with chronic periodontitis. *Indian J Med Res.* 2008;127(1):58-64.
43. Nibali L, Parkar M, D'Aiuto F et al.. Vitamin D receptor polymorphism (-1056 Taq-I) interacts with smoking for the presence and progression of periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2008;35(7):561-7.
44. Li S, Yang MH, Zeng CA et al.. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms in Chinese patients with generalized aggressive periodontitis. *J Periodontol Res.* 2008;43(3):360-3.
45. Nosaka Y, Tachi Y, Shimpuku H, Kawamura T, Ohura K. Association of calcitonin receptor gene polymorphism with early marginal bone loss around endosseous implants. *The International journal of oral & maxillofacial implants.* 2002;17(1):38-43.
46. Suzuki A, Ji G, Numabe Y, Ishii K, Muramatsu M, Kamoi K. Large-scale investigation of genomic markers for severe periodontitis. *Odontology / the Society of the Nippon Dental University.* 2004;92(1):43-7.
47. Hart TC, Hart PS, Michalec MD et al.. Localisation of a gene for prepubertal periodontitis to chromosome 11q14 and identification of a cathepsin C gene mutation. *J Med Genet.* 2000;37(2):95-101.
48. Noack B, Gorgens H, Hoffmann T et al.. Novel mutations in the cathepsin C gene in patients with pre-pubertal aggressive periodontitis and Papillon-Lefevre syndrome. *J Dent Res.* 2004;83(5):368-70.
49. Yoshie H, Kobayashi T, Tai H, Galicia JC. The role of genetic polymorphisms in periodontitis. *Periodontol 2000.* 2007;43:102-32.
50. Itagaki M, Kubota T, Tai H, Shimada Y, Morozumi T, Yamazaki K. Matrix metalloproteinase-1 and -3 gene promoter polymorphisms in Japanese patients with periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2004;31(9):764-9.
51. Ustun K, Alptekin NO, Hakki SS, Hakki EE. Investigation of matrix metalloproteinase-1--1607 1G/2G polymorphism in a Turkish population with periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2008;35(12):1013-9.
52. Takashiba S, Noji S, Nishimura F et al.. Unique intronic variations of HLA-DQ beta gene in early-onset periodontitis. *J Periodontol.* 1994;65(5):379-86.
53. Ohyama H, Takashiba S, Oyaizu K et al.. HLA Class II genotypes associated with early-onset periodontitis: DQB1 molecule primarily confers susceptibility to the disease. *J Periodontol.* 1996;67(9):888-94.
54. Bonfil JJ, Dillier FL, Mercier P et al.. A "case control" study on the role of HLA DR4 in severe periodontitis and rapidly progressive periodontitis. Identification of types and subtypes using molecular biology (PCR-SSO). *J Clin Periodontol.* 1999;26(2):77-84.
55. Stein J, Reichert S, Gautsch A, Machulla HK. Are there HLA combinations typical supporting for or making resistant against aggressive and/or chronic periodontitis? *J Periodontol Res.* 2003;38(5):508-17.
56. LeVan TD, Bloom JW, Bailey TJ et al.. A common single nucleotide polymorphism in the CD14 promoter decreases the affinity of Sp protein binding and enhances transcriptional activity. *J Immunol.* 2001;167(10):5838-44.
57. Yamazaki K, Ueki-Maruyama K, Oda T et al.. Single-nucleotide polymorphism in the CD14 promoter and periodontal disease expression in a Japanese population. *J Dent Res.* 2003;82(8):612-6.
58. James JA, Poulton KV, Haworth SE et al.. Polymorphisms of TLR4 but not CD14 are associated with a decreased risk of aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2007;34(2):111-7.
59. Holla LI, Buckova D, Fassmann A, Halabala T, Vasku A, Vacha J. Promoter polymorphisms in the CD14 receptor gene and their

- potential association with the severity of chronic periodontitis. *J Med Genet.* 2002;39(11):844-8.
60. Gwinn MR, Sharma A, De Nardin E. Single nucleotide polymorphisms of the N-formyl peptide receptor in localized juvenile periodontitis. *J Periodontol.* 1999;70(10):1194-201.
 61. Jones BE, Miettinen HM, Jesaitis AJ, Mills JS. Mutations of F110 and C126 of the formyl peptide receptor interfere with G-protein coupling and chemotaxis. *J Periodontol.* 2003;74(4):475-84.
 62. Zhang Y, Syed R, Uygur C et al.: Evaluation of human leukocyte N-formylpeptide receptor (FPR1) SNPs in aggressive periodontitis patients. *Genes Immun.* 2003;4(1):22-9.
 63. Atilla G, Emingil G, Kose T, Berdeli A. TGF-beta1 gene polymorphisms in periodontal diseases. *Clin Biochem.* 2006;39(9):929-34.
 64. Babel N, Cherepnev G, Babel D et al.: Analysis of tumor necrosis factor-alpha, transforming growth factor-beta, interleukin-10, IL-6, and interferon-gamma gene polymorphisms in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2006;77(12):1978-83.
 65. Berdeli A, Gurkan A, Emingil G, Atilla G, Kose T. Endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp gene polymorphism in periodontal diseases. *J Periodontol.* 2006;77(8):1348-54.
 66. Concolino P, Cecchetti F, D'Autilia C et al.: Association of periodontitis with GSTM1/GSTT1-null variants--a pilot study. *Clin Biochem.* 2007;40(13-14):939-45.
 67. 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 Periodontol Res.* 2003;38(4):394-9.
 68. Folwaczny M, Glas J, Torok HP, Mauermann D, Folwaczny C. The 3020insC mutation of the NOD2/CARD15 gene in patients with periodontal disease. *European journal of oral sciences.* 2004;112(4):316-9.
 69. Folwaczny M, Glas J, Torok HP et al.: Polymorphisms of the interleukin-18 gene in periodontitis patients. *J Clin Periodontol.* 2005;32(5):530-4.
 70. Folwaczny M, Glas J, Torok HP et al.: Prevalence of the -295 T-to-C promoter polymorphism of the interleukin (IL)-16 gene in periodontitis. *Clin Exp Immunol.* 2005;142(1):188-92.
 71. Fraser DA, Loos BG, Boman U et al.: Polymorphisms in an interferon-gamma receptor-1 gene marker and susceptibility to periodontitis. *Acta odontologica Scandinavica.* 2003;61(5):297-302.
 72. Glas J, Beynon V, Bachstein B et al.: Increased plasma concentration of surfactant protein D in chronic periodontitis independent of SFTPD genotype: potential role as a biomarker. *Tissue antigens.* 2008;72(1):21-8.
 73. Gurkan A, Emingil G, Saygan BH et al.: Tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphisms in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2007;78(7):1256-63.
 74. Ho YP, Lin YC, Yang YH, Ho KY, Wu YM, Tsai CC. Cyclooxygenase-2 Gene-765 single nucleotide polymorphism as a protective factor against periodontitis in Taiwanese. *J Clin Periodontol.* 2008;35(1):1-8.
 75. Holla LI, Fassmann A, Vasku A, Znojil V, Vanek J, Vacha J. Interactions of lymphotoxin alpha (TNF-beta), angiotensin-converting enzyme (ACE), and endothelin-1 (ET-1) gene polymorphisms in adult periodontitis. *J Periodontol.* 2001;72(1):85-9.
 76. Holla LI, Kankova K, Fassmann A et al.: Distribution of the receptor for advanced glycation end products gene polymorphisms in patients with chronic periodontitis: a preliminary study. *J Periodontol.* 2001;72(12):1742-6.
 77. Hooshmand B, Hajilooi M, Rafiei A, Mani-Kashani KH, Ghasemi R. Interleukin-4 (C-590T) and interferon-gamma (G5644A) gene polymorphisms in patients with periodontitis. *J Periodontol Res.* 2008;43(1):111-5.
 78. Houshmand B, Rafiei A, Hajilooi M, Mani-Kashani K, Gholami L. E-selectin and L-selectin polymorphisms in patients with periodontitis. *J Periodontol Res.* 2009;44(1):88-93.
 79. Izakovicova Holla L, Buckova D, Fassmann A, Benes P, Znojil V. Plasminogen-activator-inhibitor-1 promoter polymorphism as a risk factor for adult periodontitis in non-smokers. *Genes Immun.* 2002;3(5):292-4.
 80. Kocher T, Sawaf H, Fanghanel J, Timm R, Meisel P. Association between bone loss in periodontal disease and polymorphism of N-acetyltransferase (NAT2). *J Clin Periodontol.* 2002;29(1):21-7.
 81. Laine ML, Murillo LS, Morre SA, Winkel EG, Pena AS, van Winkelhoff AJ. CARD15 gene mutations in periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2004;31(10):890-3.
 82. Li Q, Meng H, Zhang L et al.: Correlation between single nucleotide polymorphisms in a calprotectin subunit gene and risk of periodontitis in a Chinese population. *Annals of human genetics.* 2007;71(Pt 3):312-24.
 83. Louropoulou A, van der Velden U, Schoenmaker T, Catsburg A, Savelkoul PH, Loos BG. Mannose-binding lectin gene polymorphisms in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2008;35(11):923-30.
 84. Meisel P, Krause T, Cascorbi I et al.: Gender and smoking-related risk reduction of periodontal disease with variant myeloperoxidase alleles. *Genes Immun.* 2002;3(2):102-6.
 85. Meisel P, Timm R, Sawaf H, Fanghanel J, Siegmund W, Kocher T. Polymorphism of the N-acetyltransferase (NAT2), smoking and the potential risk of periodontal disease. *Archives of toxicology.* 2000;74(6):343-8.
 86. Park OJ, Shin SY, Choi Y et al.: The association of osteoprotegerin gene polymorphisms with periodontitis. *Oral diseases.* 2008;14(5):440-4.
 87. Reichert S, Machulla HK, Klapproth J et al.: Interferon-gamma and interleukin-12 gene polymorphisms and their relation to aggressive and chronic periodontitis and key periodontal pathogens. *J Periodontol.* 2008;79(8):1434-43.
 88. Sahingur SE, Sharma A, Genco RJ, De Nardin E. Association of increased levels of fibrinogen and the -455G/A fibrinogen gene polymorphism with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2003;74(3):329-37.
 89. Sakellari D, Katsares V, Georgiadou M, Kouvasi A, Arsenakis M, Konstantinidis A. No correlation of five gene polymorphisms with periodontal conditions in a Greek population. *J Clin Periodontol.* 2006;33(11):765-70.
 90. Savarrio L, Donati M, Carr C, Kinane DF, Berglundh T. Interleukin-24, RANTES and CCR5 gene polymorphisms are not associated with chronic adult periodontitis. *J Periodontol Res.* 2007;42(2):152-8.
 91. Shimada Y, Tai H, Endo M, Kobayashi T, Akazawa K, Yamazaki K. Association of tumor necrosis factor receptor type 2 +587 gene polymorphism with severe chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2004;31(6):463-9.
 92. Tsutsumi A, Kobayashi T, Ito S et al.: Mannose binding lectin gene polymorphism and the severity of chronic periodontitis. *Nihon Rinsho Men'eki Gakkai kaishi = Japanese journal of clinical immunology.* 2009;32(1):48-52.
 93. Wohlfahrt JC, Wu T, Hodges JS, Hinrichs JE, Michalowicz BS. No association between selected candidate gene polymorphisms and severe chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2006;77(3):426-36.
 94. Wu YM, Juo SH, Ho YP, Ho KY, Yang YH, Tsai CC. Association between lactoferrin gene polymorphisms and aggressive periodontitis among Taiwanese patients. *J Periodontol Res.* 2009;44(3):418-24.
 95. Xie CJ, Xiao LM, Fan WH, Xuan DY, Zhang JC. Common single nucleotide polymorphisms in cyclooxygenase-2 and risk of severe

- chronic periodontitis in a Chinese population. *J Clin Periodontol*. 2009;36(3):198-203.
96. Zhang L, Meng H, Zhao H et al.: Estrogen receptor-alpha gene polymorphisms in patients with periodontitis. *J Periodontal Res*. 2004;39(5):362-6.
97. Vijayalakshmi R, Geetha A, Ramakrishnan T, Emmadi P. Genetic polymorphisms in periodontal diseases: an overview. *Indian journal of dental research : official publication of Indian Society for Dental Research*. 2010;21(4):568-74.
98. Stephens JC, Schneider JA, Tanguay DA et al.: Haplotype variation and linkage disequilibrium in 313 human genes. *Science*. 2001;293(5529):489-93.
99. Caton J. International workshop for a classification of periodontal disease and conditions. Chicago, IL: American Academy of Periodontology, 1999
100. Hubacek JA, Rothe G, Pit'ha J et al.: C(-260)-->T polymorphism in the promoter of the CD14 monocyte receptor gene as a risk factor for myocardial infarction. *Circulation*. 1999;99(25):3218-20.
101. Rothman KJ. Modern epidemiology. Boston, MA: Little Brown and Company, 1986