



T.C.  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PUBERTE DÖNEMİNDE DİŞ ETİ BÜYÜMESİNE  
YATKINLIK İLE ÖSTROJEN RESEPTÖRÜGEN  
POLİMORFİZMİ İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

GİZEM MERVE BAYYURT (BAYKAL)  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEMEL TIP BİLİMLERİ ANA BİLİM DALI

Danışman  
Prof. Dr. ŞÜKRAN ATAMER- ŞİMŞEK

2014-İSTANBUL

## TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Programın seviyesi : Yüksek Lisans  
Anabilim Dalı : Temel Tıp Bilimleri Ana Bilim Dalı  
Tez Sahibi : Gizem Merve BAYYURT (BAYKAL)  
Tez Başlığı : Puberte Döneminde Diş Eti Büyümesine Yatkınlık İle Östrojen Reseptörü Gen Polimorfizmi İlişkisinin Araştırılması  
Sınav Yeri : Marmara Üniversitesi Temel Tıp Bilimleri Ana Bilim Dalı  
Sınav Tarihi : 09.09.2014

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)	Kurumu	İmza
Prof. Dr. Şükran ATAMER -ŞİMŞEK	Marmara Üniversitesi	
Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)		
Prof.Dr. Muhsin KONUK	Üsküdar Üniversitesi	
Yard. Doç. Dr. Korkut ULUCAN	Marmara Üniversitesi	
Yard. Doç. Dr. Deniz KIRAÇ	Yeditepe üniversitesi	
Yard. Doç. Dr. M.Asuman AKGÜN	Marmara Üniversitesi	

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun 09./10./2014 tarih ve 38 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

  
Prof. Dr. Feyza ARICIOĞLU  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

-Sınav evrakları 3 iş günü içinde ıslak imzalı tek kopya halinde Enstitüye teslim edilmelidir.

-Bu form bilgisayar ortamında doldurulacaktır.

## **BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Gizem Merve Baykal (Bayyurt)

İmza

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diş eti büyümeleri, diş eti hastalıklarının tedavisinin uğraşı olan önemli konulardan biridir. Diş eti büyümesi, diş eti boyutundaki artışı ve diş eti konturlarının değişimini ifade eder. Bu artışın sebebi bazen bir enflamasyon olabildiği gibi bazen de kronik irritasyona bağlı olarak diş eti fibrilizasyonunun artmasıdır (Lindhe, 1985). Diş eti büyümeleri, plak kontrolünü zorlaştırması yanında estetik bozuklukları, yalancı cep oluşumu ve sonrasında mikrobiyal aktivitenin artmasıyla ataşman kaybı gibi olaylara yol açmaktadır. Diş eti büyümesi, diş eti hastalıklarının oluşumunda temel kriterlerinden biridir (Glickman, 1972).

Diş eti büyümesi, yaşamın çeşitli evrelerinde farklı nedenlerle ortaya çıkan önemli bir sorundur. Diş eti büyümesine bağlı olarak ortaya çıkan sorunların başında çürük insidensinde artış ve diş kayıpları gelir. Diş eti büyümelerinin etiyojileri ve patogenezi hakkındaki araştırmalarda bu büyümelerin; lokalize inflamasyon, sistemik nedenler, bazı ilaçların kullanımlarının yan etkileri ve cinsiyet hormonları düzeyindeki değişim gibi nedenlere bağlı olarak ortaya çıktığı saptanmıştır (Armitage, 1999). Diş eti büyümesine sebep olan önemli bir neden ise hormonlardır. Diş eti büyümesi, overler tarafından kontrol edilen cinsiyet hormonlarındaki değişikliklere, gonadlara ait cinsiyet hormonlarının düzeyine ve oral kontraseptif kullanımına bağlı olarak görülebilir (Borel ve ark. 1977).

Periodonsiyumun düzeni (yapısı-bütünlüğü) endokrin sistemi de içeren kompleks multifaktöriyel ilişkileri içerir (Mariotti, 1994). 19. Yüzyılda yapılan çalışmalarda periodontal dokuların androjenler, östrojenler ve progesteronlar tarafından etkilendiğini, gebelik dönemlerinde gingival cevabın artmış olması yönünde kanıtlar ile desteklenmiştir (Yağız ve ark., 2005). Buna bağlı olarak yaşamın çeşitli dönemlerinde (puberte, menstruasyon, gebelik, menopoz) hormon düzeylerindeki değişimin periodontal dokularda değişikliğe yol açabileceği gösterilmiştir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, diş eti hastalıklarının gelişimi ve yaş arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Bimstein ve Matsson, 1999; Matsson, 1978). Puberte çağında, diş eti büyümelerine sık olarak rastlandığı

bilinmektedir. Periodontal hastalıklarda endojen cinsiyet hormonlarının periodonsiyum üzerine etkilerini araştıran çalışmalarda, dental plağa bağlı diş eti hastalıklarının, sistemik faktörler ve yaşla değişime uğradığı belirlenmiştir. Bu çalışmada, periodontal sağlık ile puberte dönemindeki östrojen reseptörü arasında varlığı kabul edilen çift yönlü ilişki konusundaki güncel bilgileri içermektedir. Cinsiyet steroid hormonlarının reseptörlerinin diş eti ve diğer periodontal dokularda var olduğu bilinmektedir. Bazı toplumlarda östrojen reseptör alfa ( $ESR\alpha$ ) geninin PvuII, XbaI polimorfizmleri üzerine araştırmalar yapılmıştır. Polimorfizmlerin, periodontitis ve kemik mineral yoğunluğu (KMY) arasında önemli bir ilişki olduğu saptanmıştır (Marja ve ark., 2010; Zhang ve ark., 2010; Remes, 2003). Diş eti büyümesi gözlenen hastaların, ilgili genlere ait polimorfizmlerinin birbiri ile olan etkileşimi ve fonksiyonel olarak hangi allel kombinasyonlarının gen fonksiyonlarını azaltıp çoğalttığını ve fenotiplerini nasıl etkilediği ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır fakat net bir sonuç bulunmamaktadır. Biz de çalışmamızda, östrojen reseptörü alfa genindeki polimorfizm ile diş eti büyümesi arasındaki ilişkiyi araştırmayı hedefledik. Elde edilecek sonuçların, diş eti büyümesinin erken tanı ve tedavi protokollerine katkısının olup olmayacağı da irdelemek amaçlarımızdan birisidir.

## 2. GENEL BİLGİ

### 2.1. Diş Eti Büyümesi

#### 2.1.1 Diş etinin yapısı

Periodonsiyum; diş eti, periodontal ligament, alveol kemiği, sementten oluşan ve dişleri çevreleyen, destekleyen dokulardan oluşmaktadır. Dişi çevreleyen diş etinin temel görevi, daha derin periodontal dokuları korumaktır. Periodontal dokular, yerleşim yerleri, doku özellikleri, hücresel ve kimyasal kompozisyonları açısından farklı olmalarına rağmen tek bir ünite gibi birlikte görev yaparak dişlere desteklik sağlar (Bartold ve ark., 2000). Periodonsiyum, her biri kendine özgü özellikler taşıyan bir dizi bağ dokusundan meydana gelmiştir. Klasik olarak diş eti ve periodontal ligament, yumuşak bağ dokusuna sahipken, kök sementi ve alveol kemiği, sert bağ dokusu içerirler (Bartold ve Narayanan, 1998). Periodonsiyumun üyeleri anatomik yerleşimleri açısından birbirine yakın olmakla birlikte, biyokimyasal içerikleri ve bağ dokusu yapıtaşları kendilerine özgüdür. Fakat bütünlük içerisinde, tek bir ünite olarak işlev göstermektedir. Bağ dokuları, farklı çeşitlerde olmalarına karşın, bazı ortak özelliklere sahiptir. Bağ dokusu, ekstrasellüler matriks (ECM), fibriler elemanlar ve çeşitli hücreler olmak üzere üç ana bileşenden oluşmaktadır (Bartold ve Narayan, 2006). Anatomik olarak diş eti, serbest marjinal diş eti, interdental diş eti ve yapışık diş eti olmak üzere 3 farklı kısma ayrılır. Histolojik bakımdan ise, üstte uzanan epiteliyal yapılar, altta uzanan bağ dokusu olmak üzere iki farklı komponente ayrılır. Epitel ve bağ dokusundan oluşmuş olan diş eti, dişleri taşıyan alveoler kemiği ve dişlerin boyun kısmını saran ağız mukozasının bir parçasıdır (Bartold ve ark., 2000). Epitel, doğal olarak bol sellüler yapıdadır; bağ dokusu ise daha az sellülerdir ve fibröz-nonfibröz proteinlerin, büyüme faktörleri, mineraller, lipitler ve suyun bütünleyici bir ağ örgüsü şeklinde kompoze olmuştur. Diş eti, merkezde bağ dokusu ve onu çevreleyen çok katlı yassı epitelden oluşur. Diş eti epitelinin temel hücreleri keratinositler olup, keratinosit olmayan hücreler (Langerhans hücreleri, Merkel hücreleri, melanositler ve enflamatuar hücreler) de bulunur. Keratinositler daha derin periodontal dokuları

korumayı sağlar (Fiorellini ve ark., 2007). Aynı zamanda epitel ve bağ doku ikilisi, gingivitis ve periodontitisin gelişiminin, erken dönem sonuçlarından sorumludur (Bartold ve ark., 2000). Normal diş etinin klinik özellikleri; açık pembe renkli, sıkı kıvam ve skallop kenar şekli ile karakterizedir. İnterdental papil sıkı kıvamda ve sondalamada kanamasız olup, interdental aralığı doldurur. Çoğu zaman diş etinin yüzeyinde stipling görünümü vardır. Normal diş eti varlığında, bıçak sırtı şeklinde diş eti kenarı ile diş eti diş üzerinde sonlanır. Normal diş etinde histolojik seviyede enflamatuar hücre birikimi yoktur. Ancak bu ideal durum, insanda haftalarca ciddi plak kontrolü yapıldıktan sonra mümkün olabilmektedir. Bu durum ise çoğu zaman geçerli olamadığı için, 'klinik sağlıklı diş eti' terimi ile 'normal diş eti' tanımlanamamaktadır. Düzenli şekilde standart plak kontrolü yapan hastalarda 'klinik sağlıklı diş eti' bulunmaktadır. Sağlıklı diş eti; sıkı, elastik ve serbest diş eti hariç altındaki kemiğin periostuna ve dişin sement dokusuna sıkıca bağlanmıştır. Diş etinin sıkı kıvamını lamina propria içerisindeki kollajen bağ dokusu fibrilleri ve muko-periostal yapışma temin etmektedir. Periodontal hastalığın varlığında, diş eti kıvamında normale nazaran sapmalar meydana gelir (Sandallı, 1981). Sağlıklı diş eti 2 tipte olabilir; 'Sağlıklı diş eti (normal diş eti)' ve 'klinik sağlıklı diş eti'. Sağlıklı diş etinde enflamatuar infiltrat yoktur veya çok çok azdır. Süper sağlıklı diş etinde keratinize oral epitel vardır, bağlantı epiteli hemidesmosomlar ile diş yüzeyine sıkıca bağlıdır. Bağlantı epitelinde birkaç nötrofil ve makrofaj bulunabilir. Bağ dokusunda bulunan kollagen lifler, bağlantı epitelinin diş hemidesmosomlar aracılığıyla olan zayıf bağlantısını destekler. Bağlantı epiteli altındaki vasküler ağın, epitelin beslenmesi ile defans hücreleri ve moleküllerinin sağlanması gibi görevleri vardır. Süper sağlıklı diş etini, hacim olarak %40'nı epitelyal yapılar (%30 oral epitel, %10 bağlantı epiteli) ve %60'nı bağ dokusu oluşturmaktadır. Bağ dokusu; kollagen lifler, ekstraselüler matris, hücreler, damarlar ve sinirleri içerir. Klinik sağlıklı diş etinde az miktarda enflamatuar, infiltrat bağlantı epitelinin altında yer alır, fakat diş eti klinik olarak sağlıklı görünür. Klinik sağlıklı diş etinde bağlantı epitelinde birkaç nötrofil bulunur.

Diş eti büyümesi (diş eti hiperplazisi), doku veya organın hücre komponentlerinin sayısında bir artma ile o doku veya organda hacim bakımından bir fazlalık, büyüme şeklinde gerçekleşir. Diş eti büyümesi, dokunun aşırı büyümesi

iltihapla beraber olabildiği gibi iltihap olmadan da oluşabilir. Diş eti büyümleri enflamatuar periodontal hastalıklar arasında sık rastlanan bir bulgudur (Reinhardt ve ark., 1999). Sindirim kanalının başlangıç bölümünü oluşturan ağız mukozası hormonal, fiziksel ve kimyasal uyarılar ile çeşitli mikroorganizmaların etkisi altındadır. Hiperplazi, ağız boşluğunda görülen en yaygın adaptasyon türüdür. Yumuşak dokulardaki hücre proliferasyonları saf epitelyal ya da mezenkimal kökenli olabileceği gibi her iki doku türünü birlikte ilgilendirebilir. Epitel proliferasyonuna, birçok hormonun etki ettiği gösterilmektedir. Enflamatuar büyümede, diş etinin boyutunda artış, bağ dokusundaki enflamatuar hücre filtrasyonu sonucu oluşmaktadır. Olayın kronikleşmesi diş etindeki kollagen fibrilleri arttırarak diş eti büyümesini meydana getirmektedir (Genco, 2000; Bartold ve ark., 2000).

### **2.1.2 Diş eti büyümesinin çeşitleri ve nedenleri**

Diş eti büyümleri, plak kontrolünü zorlaştırması yanında estetik bozukluklar, yalancı cep oluşumu ve sonrasında cep içindeki mikrobiyal aktivitenin artmasıyla ataşman kaybı gibi olaylara da yol açmaktadır. Diş eti büyümleri dağılım ve lokalizasyonlarına göre; lokalize, generalize, marginal, papiller, diffüz, izole diş eti büyümleri olarak isimlendirilmektedir.

Diş eti büyümleri, aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır (Newman ve Takei , 2002).

#### **1. İltihabi diş eti büyümleri**

##### **a) Kronik iltihabi diş eti büyümleri**

##### **b) Akut iltihabi diş eti büyümleri**

#### **2. İltihaba bağlı olmayan diş eti büyümleri**

##### **a) İlaça bağlı diş eti büyümleri**

##### **b) Ailesel, herediter veya idiyopatik diş eti büyümleri**

#### **3. Kombine diş eti büyümleri**



Diş eti büyümelerinin, etiyolojik ve histopatolojik bulgularla birbirinden ayrılan bir çok çeşitleri vardır.

Diş eti büyümesinin nedenlerini aşağıdaki gibi sınıflandırabiliriz.

1. Diş etinin plak kökenli enflamasyonu
2. Puberte ve hamilelik dönemlerindeki hormonal değişikliklerle birlikte mikrobiyal dental plak varlığı
3. Kan hastalıkları
4. İlaç kullanımına bağlı (fenitoin, siklosporin ve kalsiyum kanal blokerleri)
5. Genetik özelliklere bağlı
6. Ağızdan nefes alma
7. Neoplaziler

Diş eti büyümeleri, fibröz hiperplazi veya enflamasyon sonucu, ya da bu ikisinin kombinasyonu sonucu oluşabilmektedir. Eksoztoz gibi alveoler kemiğin kalınlaşması sonucunda da diş eti büyümüş gibi görünebilmektedir. Enflamatuvar diş eti büyümelerinde var olan diş eti boyutundaki artış, enflamatuvar sıvı ve hücre infiltrasyonuna bağlıdır (Armitage, 1999). Enflamatuvar olay kronikleştikçe diş etindeki kollagen liflerin miktarı artar ve gittikçe diş eti büyür. Hastalardaki bazı durumlara göre (puberte, hamilelik, ağızdan nefes alma, kan hastalıkları, ilaç kullanımı gibi) enflamatuvar diş eti büyümeleri artabilmektedir. Enflamatuvar olmayan (fibröz) diş eti büyümeleri genellikle ilaç kullanımı, ailesel yatkınlık veya neoplazik değişiklikler ile ilişkilidir (Amar, 2000). Ancak fibröz diş eti büyümelerinde, plak kökenli diş eti enflamasyonu olaya sonradan eklenebilir ve büyümeyi arttırabilmektedir (Armitage, 1999). Klinik olarak diş eti kenarı ve özellikle diş eti papillerinde lobüllü aşırı büyümeler meydana gelir. Puberte çağının sona ermesiyle diş eti büyümeleri kendiliğinden ortadan kaybolabilirse de yerel etkenlerin mevcudiyeti büyümelerin kalıcı olmasına neden olabilir. Hamile kadınlarda ve puberte dönemindeki çocuklarda görülen yaygın ya da yerel diş eti büyümelerinin kökeninde hormonal etkiler vardır (Eleni, 2009).

Cinsiyet steroid hormonları, periodontal dokuları da içeren oral kavitede bulunan çeşitli dokuların bütünlüğünde ve gelişiminde de rol oynamaktadırlar. Östrojen, progesteron ve testosteron yaşamın çeşitli dönemlerinde periodontal dokuları değişen şiddette etkileyebilmektedir (Marotti, 1994; Amar, 2000).

## **2.2. Puberte dönemi ve diş eti üzerine etkisi**

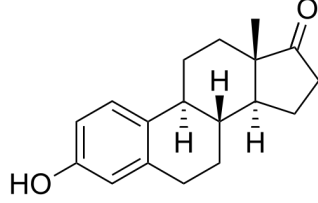
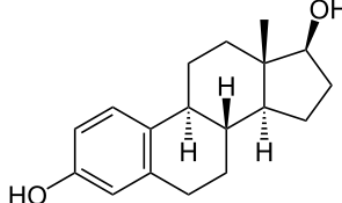
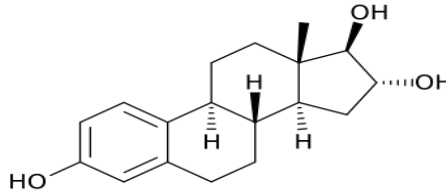
Puberte, sekonder cinsel karakterlerin ortaya çıktığı, büyümenin hızlandığı, menstrual siklusun başladığı ve doğurganlık yeteneğinin kazanıldığı bir süreçtir. Kısaca çocukluktan erişkinliğe geçiş dönemidir. Ergenlikten yetişkinliğe kadar olan değişiklikleri ifade eden bu dönemde; erkeklerde testosteron, kadınlarda estrodiol olmak üzere cinsiyet steroid hormonlarının salınımında artış meydana gelir (Mc Cauley ve ark. 2003; Riggs ve ark., 2002; McCauley ve ark., 2002). Çocuklarda puberte dönemi içerisinde hormonal aktivitelerinin üst seviyede olması ve ağız bakımları da iyi olmaz ise diş etlerinde büyüme olur. Bu büyüme diş etlerini kapsadığı gibi sadece belli bölgelerde de ortaya çıkabilir. Östrojen ve progesteron, kadınlarda puberteyle başlayan fizyolojik değişikliklerden sorumludur. Her iki hormon aynı zamanda anabolizma ve büyüme için protein sentezinde rol oynar ve ağız içi dokuları etkiler (Ito ve ark., 1995). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, çocukluk çağında gözlenen gingivitisin şiddeti ve sıklığı; dental bakım, ağızdan nefes alma, dişlerde çarpaşıklık-eksiklikten ve puberte döneminden etkilendiği varsayılmaktadır. Puberte döneminde görülen gingivitiste diş etleri parlak kırmızı renktedir, ödemlidir ve sondalama ile kontrolde kolayca kanar.

Periodontal hastalıklarda endojen cinsiyet hormonlarının periodonsiyum üzerine etkilerini araştıran çalışmalarda, dental plağa bağlı diş eti hastalıklarının, sistemik faktörler ve yaşla değişime uğradığı belirlenmiştir (Mariotti, 1999; Lorenzo, 2003). Örneğin bu faktörlerin ve endokrin sistemle ilişkili olmasından dolayı gingivitisleri; puberte, menstrual siklus ve hamilelikle ilişkili olarak sınıflandırmaktadırlar (Armitage, 1999; Mascarenhas, 2003). Puberte döneminde östrojen seviyesindeki artış, mikrobiyal dental plak miktarında artış olmaksızın diş eti inflamasyonun artışına neden olabilir (Mascarenhas ve ark., 2003; Willing, 1998).

## 2.3. Östrojen Hormonunun Diş Eti Üzerine Etkisi

### 2.3.1. Östrojen hormonunun yapısı

Östrojenler; 18 karbonlu steroidlerdir. Premenapozal dönemde östrojenin çoğu over kaynaklı olup, postmenapozal dönemde adrenal korteks kaynaklıdır. 3 tane östrojen tipi bulunmaktadır. Bunlar; östradiol, östron, östriol'dur. En güçlüsü östradiol'dur. Östradiol, periferde 17 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz enzimi ile kısmen östron'a çevrilir. Postmenopozal kadınlarda en fazla bulunan östrojendir. Östrondan dönüşen östriolün etki gücü hepsinden daha zayıftır. Over dışı sentez yerleri; plasenta, adrenal korteks, testisler, periferik dokulardır. Östrojen, etkisi altında olan hücrelere asidofilik özellik kazandırır. Servikte sulu mukus salgınımına neden olur. Mukusun viskozitesi azalır ve elastikiyeti artar. 2-7-9-10 gibi K vitaminine bağılı koagülasyon faktörlerinin sentezini arttırıp antitrombin 3 sentezini azaltırlar. Sonuçta kanın pıhtılaşmasını kolaylaştırır. Aynı zamanda böbrekte su ve tuz tutulumunu arttırırlar.

Hormon	Kimyasal formül
Östron	
Östradiol	
Östriol	

Şekil 1: Östron (E1), Östradiol (E2), Östriol (E3) östrojen moleküllerinin kimyasal yapıları gösterilmektedir (Mariotti, 1994).

Östrojen, ovaryumlardan salgılanan iki önemli cinsiyet hormonundan biridir. Östrojenler, hem erkeklerde hem de kadınlarda bulunmakla beraber, üreme yaşındaki kadınlarda düzeyleri çok daha yüksektir. Embriyonik ve fetal gelişimde önemli bir role sahip olan östrojen hormonunun, kadınların sekonder seksüel karakterizasyonu, üreme döngüsü, fertilité ve hamileliğin devamlılığı üzerine etkileri vardır. Bunun yanı sıra endometrial hücre büyümesinde ve farklılaşmasında düzenleyici göreve sahiptir (Maruyama ve ark., 1999). Doğal olarak oluşan östrojenler, kolesterolden türeyen C18 steroidlerdir ve bunlar 17 $\beta$ - östradiol (E2), östron (E1), östriol (E3) olmak üzere üç tiptir (Gruber ve ark., 2002). Kadınlarda bulunan bu hormonlar arasında östradiol en baskın olanıdır. Menarş ile menopoz arasındaki başlıca östrojen çeşidi östradioldür. Östradiol ve östron ilk olarak östriole metabolize edildiğinden idrarda başlıca bulunan östrojen estrioldür (Wu ve ark., 1976). Östron, östradioldan daha zayıf etkili olup menopoz sonrası kadınlarda östradiol ile karşılaştırıldığında daha yüksek düzeylerde bulunur. Östrojen hormonunun temel kaynakları, ovaryumlar ve plasentadır. Foliküllerin oluşumu ve oositlerin olgunlaşması LH (Luteinleştirici hormon), FSH (Folikül uyarıcı hormon) ve östrojenin karşılıklı etkileşiminin gerekli olduğu karmaşık olaylardır (Sundarrajan ve ark., 1999). Vücutta enzimatik reaksiyonlar sonucu androjenlerden sentezlenir. Östradiol testosterondan, östron da androstenediondan sentezlenir. Östrojenler esas olarak ovaryum ve testislerde sentezlenirler ancak, periferel dokularda androjenlerin aromatisasyonu ile de sentezlenebilmektedir (Enmark ve Gustafsson, 1999; Gray ve ark., 2001). FSH ve LH, yumurtlama döneminde kadınlarda ovaryumlarda östrojen üretimini düzenlerler. Bazı östrojenler, aynı zamanda düşük düzeylerde karaciğer, adrenal bezler ve memede sentezlenir. Östrojenin bu ikincil kaynakları özellikle post menopozal kadınlar için önemlidir. Östrojenin sentezi ovaryumlarda teka interna hücrelerinde kolesterolden androstenedionun senteziyle başlar. Bu bileşik, bazal membrandan çevredeki granuloza hücrelerine geçerek burada doğrudan veya testosteron üzerinden östron veya östradiole çevrilir. Testosterondan östradiole ve androstenediondan da östrona dönüşüm aromataz enzimi sayesinde gerçekleşmektedir. Östradiol düzeyleri menstrual döngü boyunca farklılık gösterdiğinden ovulasyon öncesi oldukça yüksek seviyede ilerler (Dahlman ve ark., 2006). Östrojen kanda diğer yağda çözünen hormonlar gibi taşıyıcı proteinlere bağlı olarak taşınırlar. Örneğin; östradiolün büyük

bir kısmı, plazmada albumin (%60) ve globulin (%38) ile taşınırken geri kalanı (%2) ise plazmada serbest olarak taşınır (Wu ve ark., 1976).

Cinsiyet steroid hormonlarının; üreme fonksiyonlarını düzenlemelerinin yanı sıra, birçok sistem üzerine farklı etkileri vardır (Mariotti, 1994; Lorenzo, 2003). Ağız boşluğunun bütünlüğünü sağlama ve gelişimindeki rolleri de bu etkilerin bazılarındandır (Armitage 1999; Mascarenhas, 2003). Hormonal değişikliklerin, var olan gingival enflamasyonun şiddetini arttırdığı bilinmektedir. Steroid yapıdaki cinsiyet hormonları, protein sentezi ve kalsiyum metabolizması üzerine de etkilidir. Eğer bu hormonlar dengesiz salgılanırsa, diş eti yerel etkenlere karşı direnir. Diş etindeki kronik enflamasyon uzun sürdüğünde, sıklıkla fibröz hiperplazi oluşumu azalarak, var olan enflamasyonunun şiddeti artar (Atilla, 2005).

Cinsiyet steroid hormonları, alveol kemiğin ve iskelet bütünlüğünün korunmasında önemli rol oynar. Östrojen ve östradiol gibi cinsiyet steroid hormonları kemiğin mineral metabolizması üzerine çok etkilidir. Kemik döngüsü ile ilgili diğer hormonlar, progesteron içeren testosteron ve dihidrotestosteron, androstenedion, dihidroepiandrostenedion ve cinsiyet hormonu bağlayıcı globülindir (Mascarenhas ve ark., 2003). Östrojen ve testosteron mitotik aktiviteyi uyarmaktadır. Östrojenin, diş eti hiperaktivitesine sebep olduğu, yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Mariotti, 1994). Çalışmalar, cinsiyet hormon düzeylerindeki değişimin periodontal dokularda değişikliğe yol açabileceğini göstermiştir (Mealey ve Moritz, 2000; Sooriyamoorthy ve Gower 1989, Genco 2000).

Östrojen hormonunun periodontal dokular üzerindeki başlıca etkileri;

- a) Epitel bariyerin etkinliğinde azalma ile sonuçlanan, epitel glikojen artışı esnasında keratinizasyonda azalma (Reinhardt, 1999),
- b) Kan damarlarında hücresel proliferasyonda artma (Lindhe ve Branemark, 1967),
- c) Polimorfonuklear lökosit (PMNL) fagositozunda stimülasyon (Hofmann, 1986),
- d) Polimorfonuklear lökosit (PMNL) kemotaksisinde inhibisyon (Ito ve ark., 1995),
- e) Diş eti fibroblastlarının proliferasyonunda stimülasyon (Beagrie, 1966),

- f) Diş eti bağ dokusunun sentezi ve olgunlaşmasında stimülasyon (Beagrie,1966),
- g) Mikrobiyal dental plak artışı olmaksızın diş eti inflamasyon miktarında artma (Reinhardt ve ark. 1999),
- h) Çok katlı yassı epitel dokusunun farklılaşmasında ve fibröz kollajen dokunun sentezlenmesinde ve kan damarlarındaki hücre proliferasyonunda etkisi olduğu şeklinde sıralanabilir (Clark, 1992).

### 2.3.2. Östrojen hormonu reseptörü ve yapısı

Östrojen hormonu etkisini, östrojen reseptörü olarak adlandırılan transkripsiyon faktörleri aracılığıyla göstermektedir. Steroid hormonların; özellikle östrojenin, santral sinir sisteminde (SSS) olduğu kadar periferdeki reseptörleri (östrojen reseptor- $\alpha$  [ERS $\alpha$ ] - östrojen reseptor  $\beta$ [ERS $\beta$ ]) tarafından etki göstererek enflamasyon üzerinde rol oynadığı belirtilmektedir (Riggs ve ark. 2002; McCauley ve ark. 2002). Örneğin östrojen, sitokinlerin (interleukin-1 (IL-1), IL-6 gibi) ve tümör nekrotizan faktörü-  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )' nın üretimini düzenleyen monosit ve makrofajlar üzerine doğrudan etki edebilmektedir (Riggs ve ark. 2002, Lorenzo, 2005). Östrojen hormonunun kemik metabolizmasında rolü olduğu bilinmektedir. Özellikle postmenopozal dönemdeki kadınlarda kemik matriksinin yapısının bozulması, osteoporoz riskinin artması aynı zamanda periodontitis ve diş eti büyümesi gibi durumlarda etkili rol oynadığı görülmektedir (Sutcliffe,1972; McCauley, 2003; Mascarenhas, 2003; Armitage, 1999).

Steroid yapıdaki cinsiyet hormonlarının reseptörlerinin diş eti ve diğer periodontal dokularda varlığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (McCauley, 2002; Lopatin ve ark., 2002). Ağız mukozası ve diş eti hem dolaşım hem de tükürük aracılığıyla steroid hormonlara maruz kalmaktadır. Dolaşım sisteminde bulunmakta olan östrojen seviyelerinin periodontal sağlığın korunması için gerekli olduğu da belirtilmektedir (Sutcliffe, 1972; Amar ve Chung, 1994). Östrojen düzeyi normal olan hastalarla, östrojen düzeyi düşük olan hastalar karşılaştırıldığında; diş etinde herhangi bir enflamasyon olmaksızın östrojen düzeyi düşük olanlarda, daha fazla

miktarda periodontal plak oluştuğu gösterilmiştir (Mascarenhas ve ark., 2003; Zhang ve ark., 2004; Nakagawa ve ark., 1994). Bu durum, enflamatuar mediyatörlerin östrojen hormon düzeylerinden etkilendiğini, prostoglandin üretimine dayandırılarak açıklanmaktadır. Östrojenin diş etinde metabolize edilebileceği de gösterilmiştir (Eleni ve ark. 2009, Roodi ve ark., 1995). Östrojen, meme, rahim, epididimis gibi hedef dokuların büyümesini ve bu dokulardaki hücrelerin farklılaşmasını sağlamaktadır (Marja ve ark., 2010). Hedef dokulardaki biyolojik aktivitelerin gerçekteşmesi için östrojenin öncelikle reseptörüne bağlanması gerekir (Yaich, 1992). Östrojen reseptörü alfanın ve kandaki östrojen düzeylerinin, meme hücrelerinin proliferatif durumlarında rolünün oldukça yüksek olduğu bulunmuştur (Andersen, 1994; Yung, 2000). Bu yüzden, hücre proliferasyonlarının yoğun olduğu durumlarda, östrojen moleküler belirteç olarak diagnostik bir öneme sahiptirler.

Hormonların hedef hücrelerine ulaştıklarında etkilerini gösterebilmesi için özgül reseptörlerine bağlanmaları gerekir. Hormonlar, ya membran reseptörleri ile ya da çekirdek reseptörlerine bağlanarak biyolojik aktivitelerini gösterirler. Östrojenler östrojen reseptörü olarak adlandırılan transkripsiyon faktörleri aracılığı ile gösterebilmektedirler (Enmark ve ark., 2001).

Östrojen reseptörleri ayrıca hücre içi ikincil habercilerin ve zarla ilişkili olan sinyal komplekslerinin aktivitesine de aracılık etmektedirler (Enmark ve Gustafsson, 1999; Klinge, 2001). Östrojen reseptörü, çekirdek reseptör ailesindedir. Östrojen reseptörleri hücre içi reseptörlerin çekirdek hormon ailesinin bir üyesi olup 17 $\beta$ -östradiol hormonu ile aktive edilir (Dahlman-Wright ve ark. 2006). Östrojen, çekirdek reseptör proteine bağlanarak doku ve organa özgül fizyolojik cevapları tetikler. Çekirdek reseptörleri, hormona bağlanma, transkripsiyonda görev alan DNA'ya bağlanma ve diğer protein faktörleri ile etkileşen düzenleyici bölgelerden oluşmaktadır (Atasü ve Tahmay, 1996).

Östrojen reseptörünün alfa (ESR $\alpha$ ) ve beta (ESR $\beta$ ) olmak üzere iki tipi bulunmaktadır. İki reseptör proteinin de DNA'ya bağlanma bölgesi oldukça benzer olmasına rağmen, moleküllerin genelindeki amino asit benzerliği düşüktür. Ligand bağlanma bölgesinde %55 oranında homoloji bulunmaktadır. Bunun sonucu olarak da farklı ligandlar her iki reseptör proteinine farklı afinite göstermektedir (Gruber ve

ark., 2002). ER $\alpha$  proteini amino ucundan karboksil ucuna doğru A'dan F'ye kadar isimlendirilen 6 bölgeye sahiptir (Klinge, 2001). Kandaki serbest östrojen hormonu hücreye zardan hızlı difüzyonla girer, özgül reseptörlere bağlanır, dimer oluşumunu gerçekleştirir ve reseptör hormon mesajını çekirdekte kromatine iletir. Bunun ardından protein sentezi ve hormonun karakteristik hücresel yanıtına neden olan mRNA yapımı gerçekleşir. Östrojen reseptörlerinin yarı ömrü 2-4 saat olup yaklaşık olarak 6 saatte bağlanma kapasiteleri azalır. Bu nedenle östrojen etkisinin devamlılık gösterebilmesi için östrojen varlığının devamlı olması gerekmektedir (Atasü ve Tahmay, 1996).

### 2.3.3. Östrojen reseptör proteini alfa'nın (ESR $\alpha$ ) yapısı

ESR $\alpha$  ilk olarak 1958 yılında Elwood Jensen tarafından tanımlanmış, 1986 yılında ilk kez uterustan klonlanmıştır (Couse 1999; Dubey ve ark. 2001). Bugüne kadar östrojen reseptörleri oositte (Wu ve ark., 1993), granuloza hücrelerinde (Hurst ve ark., 1995) ve ovaryum epitelyum hücrelerinde (Hillier ve ark., 1995) tanımlanmıştır. ESR $\alpha$ , 595 amino asit içerir ve 66 kDa ağırlığındadır (Babiker ve ark., 2002). ESR $\alpha$  proteini amino ucundan karboksil ucuna doğru A'dan F'ye kadar isimlendirilen 6 bölgeye sahiptir (Klinge, 2000).



Şekil 2: İnsan Östrojen reseptör  $\alpha$  (ESR $\alpha$ ) proteininin işlevsel bölgeleri. AF-1;Aktivasyon işlevi 1, AF- 2; Aktivasyon işlevi 2

A ve B bölgeleri; çekirdek reseptör ailesi içinde oldukça değişken bir bölge olup, sahip olduğu Aktivasyon İşlevi 1(AF-1) yoluyla bir genin ifadenmesini hücreye özgün şekilde düzenlemektedir (Klinge, 2000). Bu sayede ESR $\alpha$  merkez transkripsiyon aygıtının bileşenleri ile doğrudan etkileşerek hedef genleri aktive eder ya da diğer proteinlere sinyal iletiminde rol oynayan koaktivatör proteinlerle



doğrudan ilişki kurar. AF-1 bölgesi, hücre tipi ve kontrol bölgesi içerik özgünlüğüne sahip olmakla birlikte ESR $\beta$ 'da bu özellik bulunmamaktadır (Hall ve ark., 2001).

C Bölgesi; ESR $\alpha$  proteininin DNA bağlanma bölgesidir. Hedef genlerin östrojen cevap elementlerine bağlanmasından sorumlu olup reseptör dimerizasyonunda görev almaktadır (Enmark ve Gustafsson, 1999; Metzger ve ark., 1995).

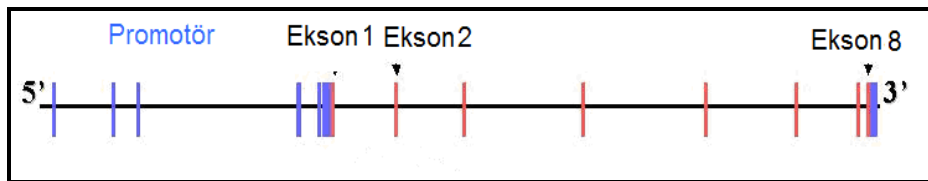
D Bölgesi; DNA bağlanma bölgesini ligand bağlanma bölgesi ile ayıran 40-50 amino asitlik bir bölgedir. Reseptör proteininin dimerizasyonunda görev alır aynı zamanda korepressör proteinler ile etkileşmektedir (Mariotti, 1994; Ogawa ve ark., 1998).

E Bölgesi; Ligand bağlanma bölgesini ve Aktivasyon İşlevi 2'yi (AF-2) içermektedir. Aynı zamanda dimerizasyon ve reseptör proteinin çekirdek yerleşiminden de sorumludur. E bölgesinin C ucunda yer alan ve çekirdek reseptör süper ailesi içinde oldukça korunmuş bir yapı olan AF-2, çeşitli koaktivatörler tarafından tanınmakta olup bazı korepressörler için bir tutunma yeri olarak görev üstlenmektedir (Klinge, 2000).

F bölgesi; Karboksil uca yer alan bu bölge, ESR $\alpha$  proteininin gen aktivasyon kapasitesine katkıda bulunmakta ve proteininin dimerizasyonu ve kofaktör bağlanmasında da etki göstermektedir (Babiker ve ark., 2002).

#### 2.3.4.1 Östrojen reseptör geni

ESR $\alpha$  ve ESR $\beta$  sırasıyla ESR1 ve ESR2 genlerinden ifadelemektedir (Enmark ve Gustafsson, 1999; Kuiper ve ark.,1996). ESR2 geni 14. kromozomda (14q23.2) 40 kb'lık bir bölgeyi içermektedir. ESR1 geni, 6. kromozomda (6q25) 140 kb'lık bir bölgeyi kapsar ve 8 ekson, 7 intron içermektedir (Şekil 3).



Şekil 3. İnsan östrojen reseptör  $\alpha$  geni intron ve ekson bölgeleri

ESR $\alpha$  geninin transkripsiyonu karmaşıktır ve birkaç tane kontrol bölgesinin aktivitesi rol almaktadır (Schoor ve ark., 2001). ESR $\alpha$ 'nın da yer aldığı çekirdek reseptör ailesinin diğer üyelerinden elde edilen bulgular, çoklu kontrol bölgelerinin, steroid hormon reseptörlerinin ortak bir özelliği olduğunu göstermektedir. İnsan ESR $\alpha$  geninin, en az 7 kontrol bölgesine bağlı 7 çeşit mRNA transkripsiyonu yapılmaktadır. Bu kontrol bölgelerinin bazıları reseptörün ligandı olan östrojenle düzenlenmektedir. Çoklu kontrol bölgelerinin en önemli olası işlevi, dokuya özgün düzenlenmesi ve dokulardaki farklı mRNA varyantlarının ifadenmesinin düzenlenmesinde iş görebileceğidir. Örneğin normal meme ve uterin dokusunda kontrol bölgesi A, kontrol bölgesi B' ye oranla daha az kullanılmaktadır. Farklı kontrol bölgeleri gelişimin farklı aşamalarında kullanılabilir. Sıçan embriyonik gelişiminde, ESR $\alpha$  mRNA varyantlarının düzeylerinde farklılıkların olduğu belirlenmiştir (Kos ve ark., 2001).

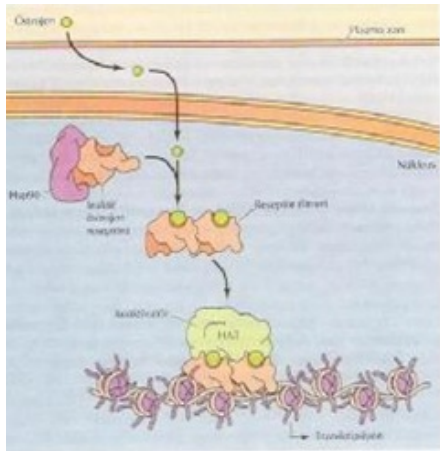
ESR $\alpha$  geninin kontrol bölgesinde yer alan TA (Timin-Adenin) tekrar sayısına bağlı olarak oluşan TA tekrar polimorfizmi birinci eksonun 1kb'lık üst bölgesinde yer almaktadır. ESR $\alpha$  gen kontrol bölgesi alternatif eksonlar ve farklı gen transkriptlerinin ifade edilmesi ile sonuçlanan alternatif kesim bölgeleri içeren çoklu kontrol bölgelerine sahip oldukça karmaşık bir genomik organizasyona sahiptir (Kos ve ark., 2001). TA dinükleotid tekrar uzunluğunun, alternatif kontrol bölgesi kullanımını etkileyerek belirli dokularda farklı ESR $\alpha$  ifadenmesine yol açtığı bildirilmiştir (Becherini ve ark., 2000). Diğer taraftan steroid yanıt elementi gibi davranabilecek bir düzenleyici elementinin TA tekrarının yaklaşık 200 bç aşağısında yer aldığı belirlenmiştir. Cohn ve ark., 1999). Her ne kadar bu enhansar'ın rolü belirlenememiş olsa da polimorfik tekrar bölgesine yakınlığı onu TA tekrar büyüklüğünün işlevsel etkileri için potansiyel bir hedef yapmaktadır. ER-alfa geninde meydana gelebilecek bir polimorfizmin kişinin hormon dengesini değiştirerek diş eti sağlığını etkileyeceğini düşündürmüştür. Kişide meydana gelen gen polimorfizminin, kişinin östrojen metabolizmasını nasıl etkilediği, dolayısıyla ağız sağlığı ve diş eti büyümesindeki etkisi araştırıldığında, erken tanıda doğru bir öngörde bulunabileceği düşünülmüştür (Eleni, 2009).

### 2.3.4.2 ESR $\alpha$ 'nın Aktivasyonu

ESR $\alpha$ 'nın aktivasyonu, ligand bağımlı ve ligandtan bağımsız olmak üzere iki şekilde gerçekleşmektedir. Östrojen bağımlı aktivasyon durumunda reseptör proteini, DNA bağlanma bölgesini kapatan ve reseptörü inaktif bir pozisyonda tutan şaperonlar ile bağlıdır.

Reseptöre östrojen bağlanması durumunda reseptör proteini Hsp 90, Hsp 70 ve diğer proteinlerden ayrılıp konformasyonel değişiklikler geçirerek dimerizasyon oluşur ve bu şekilde sitoplazmadan çekirdeğe geçer (Hall ve ark. 2001; Gruber ve ark., 2002). Reseptörün ligand bağlanması ile aktive olmasını reseptörün inaktif durumunda bağlı olduğu Hsp 90 şaperonunun ATP'yi hidrolize etmesi tetiklemektedir. Bu durumda östrojen reseptör dimeri, DNA üzerindeki östrojen yanıt elementi ile etkileşime girer ve hücrel transkripsiyon kompleksi diğer bileşenleri ile etkileşir (Kong ve ark., 2003).

Amino uçta yer alan AF-1 ve ligand bağlanma bölgesinde yer alan AF-2'nin birbirleriyle etkileşimleri sonucu doku, hücre ve kontrol bölgesine özgü olan yardımcı düzenleyici kompleksler hedef gen bölgesinde toplanarak hedef genlerin aktivasyonu veya baskılanması yönünde etkilerini gösterirler (Hall ve ark., 2001, Kong ve ark., 2003).



Şekil 4: ESR $\alpha$ 'nın Aktivasyonu

ESR $\alpha$ 'yı da içeren tüm steroid reseptör proteinleri kendilerine özgü ligandların bağlanmasından sonra fosforile edilirler. Steroid hormon reseptörlerinin fosforilasyonu reseptörün gendeki kendi yanıt elementine bağlanmasında ve bundan sonra gerçekleşen transkripsiyonun aktivasyonunda önemli bir rol oynar (Ho ve Liao, 2002). Genel olarak AF-1 bölgesindeki serin amino asitlerinin fosforilasyonu koaktivatör toplanmasını arttırmakta ve ESR $\alpha$  aracılı transkripsiyonun artışıyla sonuçlanmaktadır. Serin 236 fosforilasyonu, reseptör dimerizasyonunda ve DNA'ya bağlanmada rol oynamaktadır (Chen ve ark., 1999). ESR $\alpha$ 'nın ligand bağımsız aktivasyonu ise hücrel kinaz ve fosfatazların aktivitelerini değiştiren moleküler yollarla gerçekleşmektedir (Couse ve ark., 1999). Östrojen yokluğunda farklı sinyallerle aktifleşen kinazların aktive olması ile östrojen reseptörü geri dönüşümlü olarak fosforile edilip aktivasyonu sağlanır (Kong ve ark., 2003). Bu mekanizma özellikle büyüme faktörleri, sitokinler ve nörotransmitterler gibi hücre dışı sinyal moleküllerinin yerel konsantrasyonunun yüksek olduğu durumlarda ve erkeklerde veya menopoz sonrası kadınlarda olduğu gibi serum östrojen konsantrasyonunun düşük olduğu durumlarda etkili olabilmektedir (Nilsson ve ark., 2001).

#### **2.4. Östrojen reseptör alfa (ESR $\alpha$ ) gen polimorfizmi**

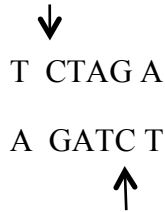
Polimorfizm, bir toplumda farklı allellere bağlı olarak genetik açıdan belirlenmiş iki veya daha çok alternatif fenotipin görülmesine denir (Passarge, 2000). Eğer toplumda herhangi bir lokusta en az iki tane yaygın bulunan allel varsa bu lokusun polimorfizm gösterdiği söylenir ve bir allelin toplumdaki sıklığı %1'den fazla olursa bu allel polimorfik olarak adlandırılmaktadır (Carey ve White, 2006; Nussbaum ve ark., 2004).

Östrojen reseptörü alfa (ESR $\alpha$ ) genindeki PvuII and XbaI restriksiyon enzim kesim polimorfizminin, kemik yoğunluğu değişimi ve osteoporoz üzerindeki etkisi yapılan çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır (Kavuncu, 2000; Ettinger ve ark., 1998). ESR $\alpha$  geni; 6q25.1 bölgesinde bulunur ve üzerinde PvuII ve XbaI polimorfik bölgelerini

içerir (Ito, 2007; Beral, 2007). Bu bölgeler, genin intron 1 bölgesinde bulunur ve özellikle meme kanseri için önemli moleküler belirteçlerdendir (Vytrisalova ve ark., 2007; Beral, 2007). Özellikle genlerdeki belirteç olarak nitelendirilen bölgelerin frekansları toplumdan topluma değişkenlik gösterebilmektedir. Hastalıkların tanısı açısından değerlendirilmesinde ve tanı amaçlı kullanılmasında önem göstermektedir. *Xanthomonas badrii* bakteriden elde edilen XbaI restriksiyon enzimi ile *Proteus vulgaris* bakterisinden elde edilen PvuII enzimi RFLP yönteminde kullanılmaktadır. ESRα genindeki polimorfizmler ve çeşitli klinik fenotipler arasındaki ilişkileri araştıran çalışmalarda, PvuII, XbaI ve kontrol bölgesindeki TA tekrar polimorfizmleri üzerine yoğunlaşmıştır (Pollak ve ark., 2004).

#### 2.4.1 XbaI genotiplenmesi

XbaI Genotiplenmesi XbaI restriksiyon enzimi ile gerçekleştirilir (Şekil5a). Kesim noktası; intron1'de genin kodlamadığı bölgededir (IVS-351). Enzim kesiminin gerçekleştiği bölge, adenin nukleotidinin guanin transisyonu ile belirlenmektedir (A>G, rs9340799).



Şekil 5a: Xba I enziminin kesim bölgesi gösterilmektedir.

Yabancıl tip (wild-type) gen 'A' alleli veya 'x' olarak belirtilmektedir. Bu bölgede adenin nukleotidinin varlığı R.E'nin kesim yapmasını sağlamaktadır (Şekil 5b).



Şekil 5b: Xba I enzim kesim bölgesinin nukleotid diziliminin bir bölümünü göstermektedir. Ok, kesim noktasını belirtmektedir. Adenin varsa kesim gerçekleşmektedir.

A>G transisyonu R.E'nin kesim noktasını değiştirmekte ve kesim olmamaktadır (şekil 5c). Buna göre bireylerde; AA (xx), AG (Xx) ve GG (XX) genotipleri bulunabilmektedir.



TTTCCCAGAGACCCTGAGTGTGGTCTGGAGTTGGGATGAGCATTGGTCTCTA

şekil 5c: Aynı dizide adenin nkleotitinin guanine dönüştüğü nükleotid diziliminin bir bölümü gösterilmektedir.

Adenin nkleotitinin guanine dönüştüğü şeklindeki diziyi enzim kesmez. Bu dönüşümün belirlenmesinde kullanılan restriksiyon enziminden yola çıkararak bu polimorfizm XbaI polimorfizmi olarak adlandırılmaktadır.

A>G transisyonu 2. ekzonun başlangıcından 351 nükleotid önce gerçekleşmektedir. XbaI polimorfizmine neden olan A>G transisyonu, PvuII polimorfik bölgesinden 46 baz aşağı kısımda yer almaktadır (Matsubara ve ark., 1997). XbaI enziminin kesim bölgesinin olması x alleli ya da A alleli olarak adlandırılmaktadır. Enzimin kesim bölgesinin olmaması ise X alleli veya G alleli olarak isimlendirilmektedir (Bustamante ve ark., 1997). Bu çalışmada kesim bölgesinin olması x, kesim bölgesinin olmaması X ile belirtilmiştir.

## 2.4.2. PvuII genotiplenmesi

PvuII polimorfizmi, intron 1’de timin nükleotidinin sitozine dönüşümü (T>C) sonucu oluşur.



CAGC T G

Şekil 6a: PvuII enziminin kesim bölgesi gösterilmektedir.



TTCATCTGAGTTCCAAATGTCCCAGCTGTTTTATGCTTTGTCTCTGTTTCCC

Şekil 6b: Pvu II enziminin tanıma dizisi timin nükleotidini içeren orijinal nükleotid dizisi gösterilmektedir.

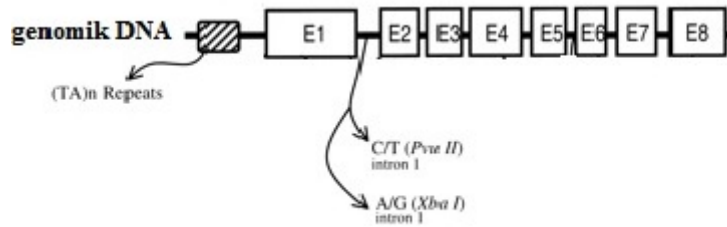


TTCATCTGAGTTCCAAATGTCCCAGCCGTTTTATGCTTTGTCTCTGTTTCCC

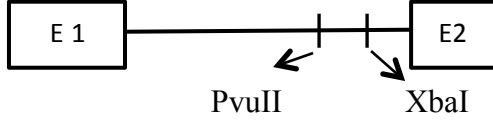
Şekil 6c: Pvu II enziminin timinden sitozine dönüşüm nükleotid dizilimi gösterilmektedir.

Bu dönüşümün belirlenmesinde kullanılan restriksiyon enziminin yola çıkarak bu polimorfizme PvuII polimorfizmi denilmektedir. T>C transisyonu 2. eksonun başlangıcından 397 nükleotit yukarısında gerçekleşmektedir. PvuII enziminin kesim bölgesinin olması p alleli ya da T alleli olarak adlandırılmaktadır. Enzimin kesim bölgesinin olmaması ise P alleli veya C alleli olarak isimlendirilmektedir. Bu çalışmada kesim bölgesinin olması p, kesim bölgesinin olmaması P ile belirtilmiştir.

PvuII polimorfizminin, ESR $\alpha$  mRNA’sında intronların çıkması ve eksonların birleşmesine (splicing) etki ettiği ve meydana gelen T>C dönüşümünün protein sentezinde bir değişime yol açtığı düşünülmektedir (Matsubara ve ark., 1997).



Şekil 7 a :İnsan östrojen reseptör  $\alpha$  geni PvuII ve XbaI polimorfizmlerinin yerleşimi



Şekil 7 b: 1. intronda yer alan PvuII ve XbaI polimorfizmlerinin yerleşimi

ESR $\alpha$  geninin kontrol bölgesinde yer alan TA tekrar sayısına bağlı olarak oluşan TA tekrar polimorfizmi birinci eksonun 1kb'lık üst bölgesinde yer almaktadır. ESR $\alpha$  gen kontrol bölgesi, alternatif eksonlar ve farklı gen transkriptlerinin ifade edilmesi ile sonuçlanan alternatif kesim bölgeleri içeren çoklu kontrol bölgelerine sahip, oldukça karmaşık bir genomik organizasyona sahiptir (Kos ve ark., 2001).



### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Marmara Üniversitesi Diş Hek. Fakültesi Temel Tıp Bilimi Oral Biyoloji Ana Bilim Dalı Farmakoloji bilim dalı ve Periodontoloji Ana Bilim dalı işbirliğiyle yürütülmüştür.

Periodontoloji kliniğine başvuran ve diş eti büyümesi tanısı konan puberte dönemindeki 40 hasta ve aynı yaşlarda sağlıklı diş etine sahip 20 gönüllü olarak toplam 60 kişi ile çalışma yürütülmüştür.

Diş eti büyümesi ile östrojen reseptörü arasındaki ilişkinin araştırılmasının hedeflendiği bu çalışmada, puberte döneminde diş eti büyümesi tanısı konan ve sağlıklı diş etine sahip gönüllü bireylerden östrojen reseptörü ile ilgili testleri yapabilmek amacıyla 2cc kan görevli hemşire tarafından alınmıştır. Alınan kan örnekleri EDTA'lı tüplere konularak soğuk zincirle -20<sup>0</sup>C derecelik derin dondurucuyla nakledilmiş ve deney süresine kadar bekletilmiştir. Alınan kan örneklerinden DNA izolasyonu yapılmıştır. PZR ve RFLP yöntemleri ile Xbal / PvuII polimorfizmlerine bakılmıştır.

Bu çalışmada yer alan hastalar ve kontrol grupları, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik kurulu'nun onay verdiği, kurallara uygun hazırlanmış Bilgilendirme Onam formu doldurularak çalışmaya katılmışlardır.

### 3.1. Araç ve Gereçler

Bu çalışmada kullanılan kimyasal maddeler, cihazlar ve teknik malzemeler temin edildikleri firmalarla birlikte aşağıda belirtilmiştir.

#### 3.1.1. Cihaz ve teknik malzemeler

- Buzdolabı, Arçelik (Türkiye)
- Derin Dondurucu -20°C Bosch (Almanya)
- Etüv, Heraeus (Almanya)
- Agaroz Jel Elektroforez Güç Kaynağı, EC105 Apparatus Corporation (A.B.D.)
- Agaroz Jel Tankı ve Düzeneği EC105 Apparatus Corporation (A.B.D.)
- PAGE Elektroforez Düzeneği (BioRad)
- Hassas Terazı, Mettler AT 261 (İsviçre)
- Isı Döngü Cihazı, Techne (İngiltere)
- Laminar Flow, Özge A.T. (Türkiye)
- Mikrosantrifüj, IEC Micro-MB (A.B.D.)
- Otomatik Mikropipetler, Gilson (Fransa)
- pH Metre, WTW (Almanya)
- UV Kaynağı, Vilber Lourmat (Fransa)
- Jel Dokümantasyon Sistemi, Synergene Genius (İngiltere)
- Soğutmalı Santrifüj, IEC MP4R (A.B.D.)
- Spektrofotometre, Ultraspec 3300 pro Biochrom Ltd. (İngiltere)
- Vorteks, Elektro-Mag (Türkiye)

#### 3.1.2. Kimyasal malzemeler

- Agaroz, İnvitrogen (A.B.D.)
- Brom fenol mavisi, Sigma (A.B.D.)
- dNTP set, MBI Fermentas (Litvanya)
- EDTA, Sigma (A.B.D.)

- Etanol, Carlo Erba (İtalya)
- Etidyum bromür, Sigma (A.B.D.)
- Hidrojen Klorür (HCl), Fluka (İsviçre)
- İzoamil alkol, Merck (Almanya) İzopropanol, Sigma (A.B.D.)
- Magnezyum klorür, Sigma (A.B.D.)
- Proteinaz K, Roche (İsviçre)
- Sodyum dedosil sülfat (SDS), Merck (Almanya)
- Sodyum hidroksit, Merck (Almanya)
- Taq DNA Polimeraz Enzim Seti, MBI Fermantas (Litvanya)
- Tris, Sigma (A.B.D.)
- 100 bp Step Ladder, DNA belirteç, MBI Fermantas (Litvanya)
- Primerler, Integrated DNA Technologies (A.B.D.)
- Asetik Asit, Merck (Almanya)

### 3.1.3. Kullanılan ticari kitler

DNA izolasyon kiti: High Pure Tamplate Preperation Kit (Roche, Almanya)

### 3.1.4. Kullanılan primerler

Primerler liyofilize formda alınıp steril distile su ile sulandırılarak ana stok oluşturulmuş ve -20°C'de saklanmıştır. PZR reaksiyonlarında primerler, bu stoklardan hazırlanan 10 pmol/µl konsantrasyonlarda kullanılmıştır.

Genomik Bölge DNA Dizisi (5'→3')

Pr Forward 5'-CTGCCACCCTATCTGTATCTTTTCCTATTCTCC-3'

Pr Reverse 5' -TCTTTCTCTGCCACCCTGGCGTCGATTATCTGA- 3'

Östrojen reseptör alfa geninin amplifikasyonu için kullanılan primerler ampikon uzunlukları yukarıda gösterilmektedir.

## 3.2. Yöntem

### 3.2.1. Kandan DNA izolasyonu

Kan dokusundan DNA izolasyonu, High PCR Tamplate Preperation Kit ile üretici firmanın protokolü doğrultusunda yapıldı (Şekil 8). Aynı gün izole edilemeyen kan örnekleri ve elde edilen DNA örnekleri -20 derecede saklanmıştır.

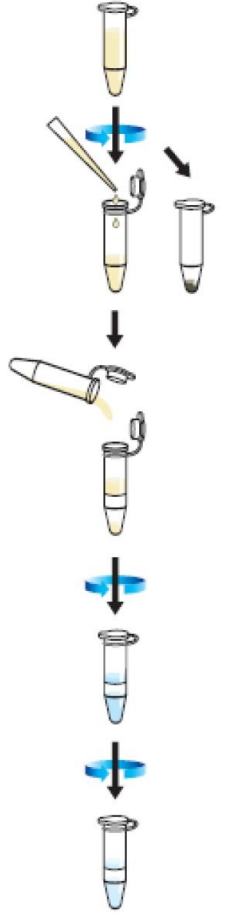
200µl periferik kan 1,5 ml'lik eppendorf tüpüne aktarılarak üzerine 40 µl Proteinaz K, 200µl bağlanma tamponu eklendi. 72°C'de liziz tamamlanincaya kadar (yaklaşık 20 dakika) inkübe edildi. 100 µl izopropanol eklenerek spin kolonu 2 ml'lik bir alıcı (receiver) tüpe yerleştirildi, süspansiyon spin kolona aktarıldı ve 10.000 rpm'de 1,5 dakika santifüj edildi. Süzüntü atılıp, kolon yeni alıcı tüpe yerleştirildi.

500 µl İnhibitör Uzaklaştırıcı Tampon eklendi ve 10.000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi. Süzüntü atıldı ve kolon tekrar yeni alıcı tüpe yerleştirildi. 500 µl Yıkama Tamponu eklenerek 1,5 dk santrifüj edildi. Kolon tekrar yeni alıcı tüpe yerleştirildi ve yıkama işlemi tekrarlandı.

Süzüntü atıldıktan sonra kolon, eski alıcı tüpe konularak 14,000 rpm'dek kalan yıkama tamponununun atılması için 25 saniye santrifüj edildi.

Spin kolonu 1,5 ml'lik eppendorf tüpüne yerleştirildi ve 200 µl 70°C'de ısıtılmış elüsyon tamponu eklendi. 10.000 rpm'de 2 dakika santrifüj edilerek elde edilen

DNA oda sıcaklığında çözülmeye bırakıldı.



Şekil 8: DNA izolasyonu protokolü

### 3.2.2. DNA konsantrasyonu tayini

DNA Konsantrasyonu = OD 260 x 50 µg/ml x sulandırma oranı

DNA örneklerinin saflığı OD260/OD280 oranı kullanılarak değerlendirildi. İyi saflaştırılmış DNA'nın OD260/OD280 değeri 1,6- 2 olarak kabul edilmektedir.

Elde edilen DNA'nın saflığını ve konsantrasyonunu belirlemek amacıyla, spektrofotometrede 260 ve 280 nm dalga boylarında ölçümler yapıldı. 260 nm dalga boyunda 1 optik dansite (OD) değeri ile solüsyonun 50 µg/ml çift iplikli DNA içerdiği kabul edilmektedir. 260 nm'deki OD değeri kullanılarak örneklerin konsantrasyonları yukarıda belirtilen formül kullanılarak hesaplandı.

### 3.2.3 Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR)

PZR, herhangi bir organizmaya ait genomik DNA'daki dizisi bilinen herhangi bir bölgenin çoğaltılmasını (amplifikasyonunu) sağlayan basit ama çok başarılı in-vitro DNA sentez yöntemidir. Çalışmamızda ESRα geninin Intron I bölgesini çoğaltmak için Joyce B.J. van Meurs ve arkadaşlarının çalışmalarında kullandıkları primerler seçilmiştir. Kullanılan primer çiftlerinin dizileri;

ER-F 5'-GATATCCAGGGTTATGTGGCA-3',

ER- R 5'AGGTGTTGCCTATTATATTAACCTTGA -3' şeklindedir (Joyce ve ark., 2003).

PZR yöntemi ile östrojen reseptör geninin intron1 bölgesinin çoğaltılması için gerekli reaksiyon karışımları hazırlanmıştır. Örneklerimiz için uygun amplifikasyon koşullarını belirleyebilmek için farklı denemeler yapılmıştır. Primerlerin, Taq polimerazın ve magnezyum klorürün (MgCl<sub>2</sub>) farklı konsantrasyonları ile PCR programında farklı ısı döngüleri ve annealing (yapışma) ısıları denendi; her denemede sadece bir değişken dışındakiler sabit tutularak optimal koşullar

sağlanmıştır (Tablo 1’de belirtilmiştir). Optimal amplifikasyonun gerçekleştiği koşullar, bütün PCR reaksiyonları için kullanıldı. PCR reaksiyonunu gerçekleştirmek için kullanılan malzemelerin tümü ticari olarak alınıp kullanılmıştır. Amplifiye olan ürünler, genotipleme yapılmak üzere -20 °C de saklanmıştır.

Tablo 1: ESR $\alpha$  geni intron I’in optimal amplifikasyonlarının gerçekleştiği PCR koşulları

Reaksiyon Karışımı	Kullanılan Miktar ( $\mu$ l)	Final Konsantrasyon
10X PCR Tamponu	5	1x
MgCl <sub>2</sub>	2	2mM
dNTP	1	200
Taq Polimeraz enzimi	0,5	1,5
Primer F	1	12,5pmol
Primer R	1	12,5pmol

Östrojen geni intron 1 bölgesi için PZR döngü programı için optimize edilen koşullar aşağıda belirtilmiştir.

95° C’de 5 dakika ön denatürasyon  
95° C’de 30 saniye.....(denatürasyon )  
60° C’de 30 saniye..... (eşleşme )  
72° C’de 90 sn.....(sentez )

} 35 döngü

72°C’de 7 dakika final uzaması olarak uygulandı.

### **3.2.4. Östrojen reseptör alfa gen polimorfizmi genotiplemesinde RFLP yöntemi**

#### **3.2.4.1 İtron 1 bölgesinin amplifikasyonunun kontrolü için agaroz jel elektroforezi**

PZR ile çoğaltılan ürünlerin tanımlanması için agaroz jel elektroforezi uygulandı ve bu amaçla % 2'lik agaroz jel hazırlandı. Agaroz jel 1X TBE tamponunda kaynatıldı ve çözeltiliye DNA'nın UV ışık altında görüntülenebilmesi için 0.25 µg/ml EtBr ilave edildi.

Jel kalıbının üzerine yeterli sayıda kuyucuk oluşturacak tarak yerleştirildi ve jel kalıba dökülerek iyice polimerize olana kadar oda sıcaklığında bekletildi. 10 µl PZR ürünleri 2 µl yükleme tamponu ile karıştırılarak kuyucuklara yüklendi. 100 bp'lik belirteç DNA'lar kullanıldı. Elektroforez 100 V/45 mA olacak şekilde uygulandı. Yaklaşık 25 dakika sonra incelenen jelde UV altında etidyum bromür sayesinde ışığa veren PZR bantları gözlenerek standart belirteçle karşılaştırıldı.

1. Çalışmaya başlamadan önce jel kabı iyice temizlenip kurutulup jel dökme kalıbına yerleştirildi. Bu kalıp, düzgün bir yüzeye kondu. Kuyucuk oluşturmak için kullanılan taraklar düzgünce yerlerine yerleştirildi.

2. Jel dökme kabının boyutları ile jelin kalınlığı dikkate alınarak hesaplama yapıldı. Jel kabına % 2 konsantrasyonunda jel dökmek için 0,7 g agaroz tartılıp, erlenmayer içindeki 30 ml elektroforez tamponuna (1 X TBE (35ml)) eklendi. Mikrodalga fırında agaroz iyice eriyene kadar ısıtıldı.

3. Jelin içine 2 µl stok EtBr (Etidyum bromür) solüsyonundan ilave edildi. Etidyum bromür kuvvetli mutajen ve toksik olduğundan bu boyayı içeren çözeltilerle çalışırken her zaman eldiven kullanıldı.

4. Agaroz çözeltilisinin sıcaklığı 45-50°C' ye (el yakmayacak sıcaklığa) gelinceye kadar soğutuldu.

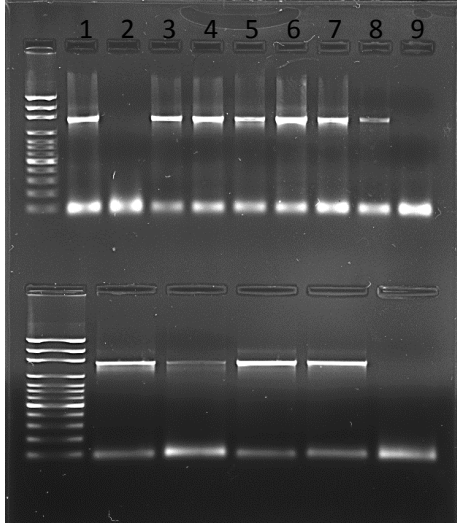
5. Ilık agaroz çözeltilisi hava kabarcığı oluşturulmadan dikkatlice jel dökme kabına döküldü.

6. Jel, oda sıcaklığında yaklaşık 30-45 dakikada polimerize oldu.

7. Jel elektroforez tankına alındı, üzerini örtecek kadar 1X TBE tamponu ilave edildi. Taraflar dikkatlice çekilerek, yükleme yapmak için kuyucuklar oluşturuldu.

Örneklerin kuyucuklara daha düzgün yerleşmesi ve görsel belirteç sağlanması amacıyla bromfenol blue içeren yükleme tampon kullanılmıştır.

Jelin sağındaki veya solundaki ilk kuyuya moleküler ağırlığı bilinen marker DNA'dan 5 µl yüklendi. Mikropipet ile 4 µl PCR ürünü ile 1µl yükleme tamponu karıştırılıp toplam 4µl kuyucuklara yüklendi. 100 voltta 20 dakika elektrik akımına maruz bırakılarak yürütüldü.



Resim 1: PZR'da çoğaltılmış DNA örneklerinin jeldeki görüntüleri

### 3.2.4.2 RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) yönteminin uygulanması

Restriksiyon endonükleaz enzimlerinin kullanıldığı bu yöntemde, restriksiyon endonükleazlar, restriksiyon bölgeleri olarak bilinen çift zincirli DNA'nın sadece spesifik baz dizilerini tanımakta ve diziyi bu bölgelerden kesmektedir. Çalışmamızda XbaI ve PvuII restriksiyon enzimlerinin kesimi için uygun protokol tablo 2 de gösterilmektedir.

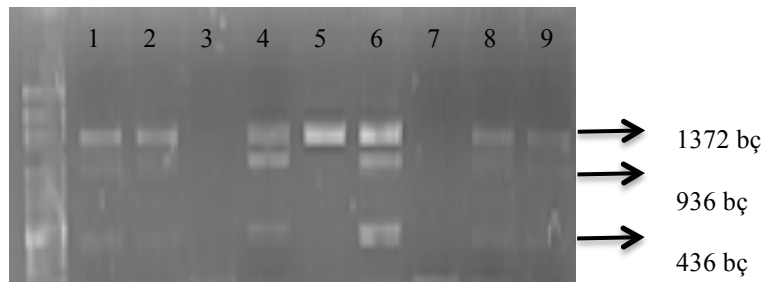


Tablo 2: RFLP yöntemi için uygun protokol

	XbaI ve PvuII restriksiyon enzimleri için kullanılan miktarları $\mu$ l
H <sub>2</sub> O	15,3
Tampon	2,4
BSA	0,2
DNA	2
Restriksiyon enzimi	0,5

PCR yöntemi ile amplifiye edilen ESR $\alpha$  geninin 1372 bç'lik bölgesi, RFLP yöntemi ile XbaI ve PvuII restriksiyon enzimleriyle kesildi.

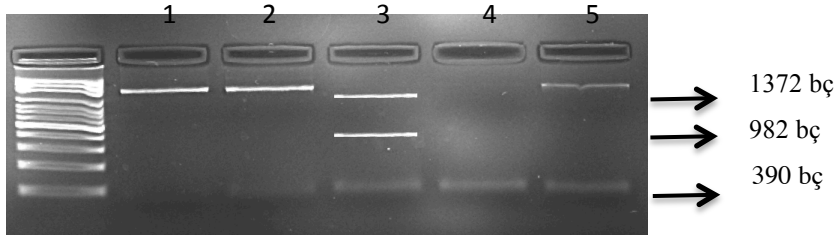
XbaI polimorfizminde allelinde Adeninden→Guanine (A →G) nükleotit değişimi olan homozigot bireylerde (XX genotipli) 1327 bç'lik tek bant, heterozigot bireylerde (Xx genotipli) 1372 bç, 936 bç ve 436 bç'lik üç bant, her iki allelinde değişim görülmeyen bireylerde (xx genotipli) 936 bç ve 436 bç'lik iki bant görüldü.



Resim 2: Bazı hastaların Xba I enzimi kesim bantları gösterilmektedir.

1, 2, 4, 6, 8 ve 9 numaralarla gösterilen bireylerin genotipi heterozigot (Xx) şeklindedir. 5 nolu bireyin genotipi homozigot (XX) şeklinde gözlenmiştir. 3 ve 7 nolu bireylerde negatif bant gözlenmiştir.

Pvu II polimorfizmi için timinden →sitozine (T>C) nükleotit değişimi olmayan homozigot bireylerde (pp genotipli) 982 bç ve 390 bç'lik iki bant, her iki allelinde değişim görülen bireylerde (PP genotipli) 1372 bç'lik tek bant görüldü.



Resim 3: Bazı hastaların Pvu II enzimi kesim bantları gösterilmektedir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamızda, Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı Periodontoloji kliniğinde takip edilen 20 sağlıklı, 40 diş eti büyümesi tespit edilmiş toplam 60 bireyde, östrojen reseptöründe gen polimorfizmi moleküler düzeyde incelendi. Çalışmaya dahil edilen bireylerde, yaş, ilaç kullanımı ve sistemik bir hastalık varlığı bilgilendirme ve onam formu yapılırken sorgulandı.

Kişilerin kanlarından DNA izolasyonu, High PCR Tamplate Preparation Kit ile üretici firmanın protokolü doğrultusunda yapıldı. PCR ile PvuII ve Xba I restriksiyon enzimleri kesim bölgeleri içeren östrojen  $\alpha$  geninin 1372 bp'lik bölgesi RFLP analizi için çoğaltıldı.

Tablo 3: Kontrol grubunun XbaI ve PvuII enzimleri kesim bantlarına göre genotipleri (Nükleotit değişimi olan homozigot bireylerde XX genotip, heterozigot bireylerde Xx genotip, her iki allelinde değişim görülmeyen bireylerde xx genotip; Pvu II polimorfizmi için daha net anlaşılabilmesi için p yerine T ve P yerine C harfi kullanılmıştır. Nükleotit değişimi olmayan homozigot bireylerde TT genotip, her iki allelinde değişim görülen bireylerde CC genotip şeklinde gösterilmiştir).

Kontrol grubu no	XbaI	PvuII
1	Xx	CC
2	Xx	CC
3	Xx	CC
4	Xx	CC
5	Xx	CC
6	XX	CC
7	Xx	CC
8	Xx	TT
9	Xx	CC
10	XX	CC
11	Xx	CC
12	Xx	CC

Tablo 3' ün devamı

13	Xx	CC
14	Xx	CC
15	Xx	CC
16	Xx	TT
17	XX	CC
18	XX	CC
19	XX	CC
20	XX	CC

Tablo 4: Hasta grubunun Xbal ve PvuII enzimleri kesim bantlarına göre genotipleri

Hasta no	Xbal	PvuII
1	xx	CC
2	XX	CC
3	XX	CC
4	Xx	TT
5	XX	CC
6	XX	CC
7	Xx	CC
8	xx	TT
9	xx	CC
10	XX	TT
11	XX	CC
12	XX	TT
13	XX	TT
14	xx	CC
15	Xx	CC
16	XX	TT
17	XX	CC
18	xx	CC
19	XX	CC
20	xx	CC
21	Xx	CC

Tablo 4'ün devamı

22	xx	CC
23	XX	CC
24	XX	CC
25	XX	CC
26	Xx	CC
27	XX	CC
28	XX	CC
29	Xx	CC
30	XX	CC
31	XX	CC
32	XX	CC
33	Xx	CC
34	XX	CC
35	XX	CC
36	XX	CC
37	XX	CC
38	Xx	TT
39	XX	CC
40	XX	CC

#### 4.1 İstatistiksel analiz

PCR yöntemi ile çoğaltılan ESR $\alpha$  geninin 1300 bç'lik bölgesi RFLP yöntemi ile PvuII ve Xba I restriksiyon enzimleriyle kesildi. PvuII polimorfizmi için timinden →sitozine (T>C) nükleotit değişimi olmayan homozigot bireylerde (pp genotipli) 1372 bç'lik tek bant, her iki allelinde değişim görülen bireylerde (PP genotipli) 982 bç ve 390 bç'lik iki bant görüldü.

İstatistiksel değerlendirme için SPSS 21.0 paket programı kullanılmıştır. Açıklayıcı istatistik olarak hasta ve kontrol gruplarının genotip dağılımı frekans ve yüzde olarak verilmiştir.

Gruplar arası XbaI ve PvuII değişkenlerinin genotip dağılımları bakımından kıyaslanması için ki-kare testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi 0,05 olarak verilmiştir. XbaI değişkeni için hasta kontrol grupları genotip dağılımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Tablo 5’de çalışmamıza katılan bireylerin genotip dağılımı ile birlikte istatistiksel sonuçları yer almaktadır.

Tablo 5: XbaI enzimi için alınan istatistiksel sonuç

XbaI Polimorfizmi	Genotip			Allel Tip		P- val
	XX	Xx	xx	X	x	
<b>Hasta sayısı=40</b>	8	25	7	41	39	0,123
<b>Yüzde %</b>	20	62,5	17,5	51	49	
<b>Kontrol sayısı=20</b>	6	14	-	26	14	
<b>Yüzde %</b>	30	70	0	65	35	

PvuII değişkeni için hasta kontrol grupları genotip dağılımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Tablo 6’da çalışmamıza katılan bireylerin genotip dağılımı ile birlikte istatistiksel sonuçları yer almaktadır.

Tablo 6: PvuII enzimi için alınan istatistiksel sonuç

PvuII Polimorfizmi	Genotip			Allel Tip		P- val
	PP	Pp	pp	P	p	
<b>Hasta sayısı=40</b>	34	-	6	68	12	<b>0,591</b>
<b>Yüzde %</b>	85		15			
<b>Kontrol sayısı=20</b>	18	-	2	36	4	
<b>Yüzde %</b>	90		10			

Çalışmamıza katılan bireylerin enzim kesimlerine göre genotip dağılımı ve cinsiyetlerine göre genotip karşılaştırmaları tablo 7’de gösterilmektedir.

Tablo 7: Xbal ve PvuII enzim kesim sonuçlarının genotip dağılımı

Grup	Cinsiyet	PVUII			XBAI		
		PP	Pp	pp	XX	Xx	xx
Hasta	E	9	-	1	4	3	3
	K	25	-	5	4	22	4
	T	34	-	6	8	25	7
Sağlıklı (Kontrol)	E	9	-	-	6	3	-
	K	9	-	2	8	3	-
	T	18	-	2	14	6	-

Cinsiyetlerine göre genotip karşılaştırmalarında Pearson ki-kare yöntemi kullanılarak analiz yapılmıştır. Her genotip için cinsiyet farkını görebilmek adına analiz iki defa tekrar edilmiştir. Bunun sebebi hasta ve kontrol için ayrı ayrı cinsiyet farkının önemine bakılmıştır. Xbal enzim kesimi için kadınlarda bu değer yüksek çıkması (%73,3) istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (Tablo 8’de gösterilmektedir). Ayrıca yapılan Pearson ki kare testi sonucunda çıkan  $P= 0,047$  değeri de sonucumuzu desteklemektedir.

Tablo 8: Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet farkına göre Xbal polimorfizm dağılımları

	Hasta Grubu Genotip (%)			Kontrol Grubu Genotip (%)		
	XX	Xx	xx	XX	Xx	xx
<b>Kadın</b>	13,3	73,3	13,3	67,6	33,3	-
<b>Erkek</b>	40	30	30	72,7	27,3	-

Diş eti büyümesi gözlenen kadın ve erkek bireylerde PvuII polimorfizminde anlamlı sonuç bulunmamıştır.

Tablo 9: Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet farkına göre Pvull polimorfizm dağılımları

	Hasta Grubu Genotip ve %'si			Kontrol Grubu Genotip ve %'si		
	PP	Pp	pp	PP	Pp	pp
Kadın	83,3	-	16,7	81,8	-	18,2
Erkek	90	-	10	100	-	0



## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Periodontal hastalıklar, gelişmekte olan ülkelerde diş kayıplarının ana nedeni olan enflamatuvar hastalıklardandır. Gelişen dünyada periodontal hastalıkların yaygınlığı artmaktadır. Aynı zamanda periodontal hastalıkların, büyük bir oranda önlenebilen ve kontrol altına alınabilen hastalıklar arasında olduğu bilinmektedir. Tedavi; iyi ağız hijyeninin sağlanmasına, doğru ve erken tanıya ve doğru tedavi yaklaşımına bağlıdır.

Günümüzde yapılan araştırmalar sonucunda periodontal hastalıkların birçok faktöre bağlı olduğu bilinmektedir. Periodontal hastalıkların ortaya çıkmasına ve ilerlemesine kişilerin yaşam tarzları, ağız hijyenine verdikleri önem, hormonlar, metabolik hastalıklar, kullanılan ilaçlar ve genetik gibi faktörlerin sebep olduğuna ilişkin çok sayıda çalışma mevcuttur (Angelo, 1994; Aas 1993; Lindhe, J.:Textbook of clinical Periodontology 1985; Barak ve ark. 1985; Shibly ve Stryhalski, 1997; Ramfjord ve Ash 1989; Svensson 2001).

Önemli bir periodontal hastalık olan diş eti büyümesi, diş eti boyutundaki artışı ve diş eti konturlarının değişimini ifade etmektedir. Diş eti büyümesi, yaşamın çeşitli evrelerinde farklı nedenlerle ortaya çıkan önemli bir sorundur. Diş etindeki bu artışın sebebi bazen bir enflamasyon olabildiği gibi bazen de kronik irritasyona bağlı olarak diş eti fibrilizasyonunun artması şeklinde olabilmektedir. Enflame bölgeye gelen enflamatuvar hücreler, diş eti boyutunu arttırmaktadır. Diş etinin büyümesi, kollagen fibril sayısının artmasıyla gerçekleşmektedir. Diş eti büyümesine bağlı olarak ortaya çıkan sorunların başında çürük insidensinde artış ve diş kayıpları gelir. Diş eti büyümelerinin etiyojileri ve patogenezi araştıran çalışmalarda bu durumun; lokalize enflamasyon, sistemik nedenler, bazı ilaçların yan etkileri sonucu ya da cinsiyet hormonlarının salıverilmelerindeki değişimlere bağlı olarak ortaya çıktığı saptanmıştır (Armitage, 1999).

Puberte, hamilelik, ağızdan nefes alma gibi alışkanlıklar, dokularda enflamasyon oluşumunu kolaylaştıran ve diş eti büyümesine zemin hazırlayan faktörlerdir. Diş eti büyümelerinin bir diğer sebebi de kullanılan ilaçlardır. Başta antihipertansifler,

antiepileptik ilaçlar ve kemoterapötikler olmak üzere bazı ilaçların önemli yan etkilerinden biri diş eti büyümeleridir. Bu büyüme diş etlerinin bütününe kapsadığı gibi sadece belirli bölgelerde de ortaya çıkabilmektedir. Böyle bir tablonun ortaya çıkması durumunda hastanın hekimiyle yapılan konsültasyon sonucu mümkünse alternatif bir başka ilacı kullanması önerilir. Ancak bu uygulamanın mümkün olmadığı durumlarda lokal ve/veya cerrahi uygulamalarla ve hijyen motivasyonu ile bu durum tedavi edilmeye çalışılır (Svensson, 2001). İlaça bağlı olmayan diş eti büyümelerini araştırdığımızda ise cinsiyet hormonlarının periodontal doku üzerindeki etkisinin fazla olduğunu görmekteyiz. Cinsiyet hormonlarının periodontal hastalıkların gelişiminde ve yaraların iyileştirilmesinde önemli rol oynadığı belirtilmektedir. Cinsiyet hormonlarının ve metabolitlerinin, ilaç aracılı diş eti büyümelerinde önemli rolleri olduğu bilinmektedir fakat mekanizmaları henüz açıklanamamıştır (Nyska ve ark., 1994; Qikarinen ve ark., 1990; Sooriyamoorthy ve ark., 1989). Buna ek olarak östrojen hormonunun, reseptörüne bağlanarak kemik metabolizmasında, çok çeşitli dokularda ve spesifik organlarda fizyolojik yanıtları tetikleyerek önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Zhang ve ark., 2010). Östrojen reseptörü alfa, kemik metabolizmasını düzenleyen en önemli reseptördür. Yapılan çalışmalarda, insanlarda periodontal hastalıkların başlangıcı ve seyri ile osteoporoz arasında bir ilişki olduğunu desteklemektedir (Zhang ve ark., 2010).

Mascharenhas ve ark. (2003)' larının yaptığı çalışmalar sonucu cinsiyet hormonlarının etkilerinin, cinsiyete ve ölçülen yaş aralığına göre değişmekte olduğunu göstermiştir. Mascharenhas bu çalışmalarda, dolaşımdaki cinsiyet hormon düzeylerinin yakın olmasına rağmen, hastaların periyodonsiyumlarında farklı metabolik yanıtlara yol açtığını göstermektedir. Aynı zamanda cinsiyet hormonlarının protein anabolizmasını ve büyümeyi desteklediği de bilinmektedir (Soory, 2000). Yapılan çalışmalardaki klinik gözlemlerde, gebelik sırasında gingivada büyüme, menopozdaki bireylerde gingivada atrofi ve deskuamasyon gözlenmesi, gingivanın östrojenden doğrudan etkilenen hedef bir organ olabileceği görüşünü ortaya çıkarmıştır (Yung ve ark., 2000; Vittek ve ark., 1982). Östrojen reseptörleri alfa ve beta'nın kemik mineral yoğunluğu üzerinde, osteoporoz ve kırıklarda da rol oynadığı bildirilmiştir (Zhang ve ark., 2010; Reinhardt ve ark. 1999; McCauley ve ark., 2002; McCauley ve ark. 2003; Matsubara ve ark., 1997; Margaret ark., 2009; Kobayashi ve

ark, 1996; Joyce ve ark., 2003).

Östrojen ve progesteron gibi steroid hormonlar, sitoplazma ile çekirdek zarı içinde bulunan hücre içi reseptör proteinlerine bağlanabilen hidrofobik moleküllerdir. Bu hormonlar, hücrenin metabolik durumuna bağlı olarak özel genlerin transkripsiyonunu düzenler. Östrojen diş eti bağ dokusunun ve epitel dokusunun çoğalmasını ve olgunlaşmasını teşvik edebilmektedir. Östrojenin, gingival bağ dokusunun ve epitelinin matürasyonu ve proliferasyonunda stimulatör rol oynayabildiği öne sürülmüştür (Günhan ve ark., 1998). Yapılan deneysel çalışmalarda gingiva ve oral mukozanın, progesteron hormonu için de hedef bir doku olduğu bildirilmiştir (Vitteck ve ark., 1982; Mohamed, 1974). Dolayısıyla östrojen, progesteron ve testosteron gibi cinsiyet steroid hormonlarının yaşamın çeşitli dönemlerinde periodontal dokuları etkilediği bilinmektedir. Meydana gelen hormonal değişimlerin doğru şekilde yorumlanması, hastalıkların tedavisinde başarıyı olumlu bir şekilde etkileyecektir.

Pubertenin başlangıcıyla birlikte dönemsel bir şekilde östrojen üretimi ve sekresyonunun başlayıp artması, menstrual veya üreme dönemi olarak adlandırılır. Östrojen hormonunun etkisi ile diş etinin hamilelik süresince büyüdüğünü ve menopoza döneminde ise diş eti hassasiyetinin artması; klinik çalışmalarla gözlemlenmiştir (Yung ve ark., 2000; Ogawa, 1998). Hamilelik sırasında cinsiyet hormonlarındaki artış ile birlikte diş etindeki enflamasyonun şiddeti artarken, doğum sonrasında hormon seviyelerindeki değişim ile birlikte iltihabın da azaldığı gözlenmektedir (Hugoson, 1971). Yapılan çalışmalar sonucunda insan diş etlerinde de östrojen reseptörlerinin varlığı saptanmış ve buna bağlı olarak östrojen hormonları için, a insan diş etinin hedef organ olarak işlevsel olduğu kanıtlanmıştır (Mariotti, 1990; Fukuda, 1971; Kasasa ve Soory, 1998). Marja ve ark.ları çalışmalarında; östrojen reseptörü alfanın, östrojene duyarlı dokularda proliferasyon gibi hormonal yanıtlarda önemli bir rolü olduğunu belirtmektedir (Marja, 2010). Östrojen reseptörü, hedef dokularda östrojenin etkisini gösterebilmesi için aracılık yapan, ligand ile aktive edilen transkripsiyon faktörüdür. Pvull ve Xbal polimorfizmleri, birçok ESR $\alpha$  gen polimorfizmleri arasında en çok araştırma yapılmış olanlarıdır (Qiuyin ve ark., 2003).

İnsan ESR $\alpha$  geninin, en az 7 kontrol bölgesine bağılı 7 çeşit mRNA transkripsiyonu yaptığı bilinmektedir. Bu kontrol bölgelerinin bazıları reseptörün ligandı olan östrojenle düzenlenmektedir. Kontrol bölgelerinin en önemli olası işlevi, dokuya özgün düzenlenmesi ve dokulardaki farklı mRNA çeşitlerinin düzenlenmesinde iş görebileceğidir. ESR $\alpha$  geninde meydana gelebilecek bir polimorfizmin kişinin hormon dengesini değiştirerek diş eti sağlığını etkileyeceğini düşündürmüştür.

Puberte dönemindeki hormonal değişim ile ESR $\alpha$  genindeki polimorfizmin arasındaki ilişki pubertedeki diş eti büyümelerinin erken tanısında, önemli bir adım olacağını düşündürmektedir. Yapılan bilimsel çalışmaların sonucunda elde edilen veriler, genetik polimorfizmin periodontal hastalıkların etiyolojisinde önemli rolleri olabileceğini düşündürmektedir (Marja ve ark., 2010; Armitage, 1999; Mariotti, 1994; Bartold ve ark., 2000; Lindhe ve Branemark, 1967; Mascarenhas ve ark., 2003; Sutcliffe, 1972). Örnek olarak Çin toplumunda kronik periodontitisli kadın hastalarda PCR ve RFLP teknikleriyle östrojen reseptör alfa gen polimorfizmine bakılmış, bu çalışmada ek olarak kemik mineral yoğunluğu (KMY) da ölçülmüştür. Çalışma sonucunda, menopoz öncesi ve sonrası kronik periodontitisli kadın hastalarda ESR $\alpha$  PvuII, ESR $\alpha$  XbaI genotipleri arasında anlamlı bir farklılık olmadığı gösterilmiştir. Ancak buna karşılık XbaI AA(xx) genotipini taşıyan menopoz sonrası kronik periodontitisli kadınların omurgalarındaki L2 ve L4 kemik mineral yoğunlukları, menopoz öncesi kronik periodontitisli kadınlara nazaran daha düşük olduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak, ESR $\alpha$  gen polimorfizmleri kronik periodontitisli Çinli menopoz öncesi ve sonrası kadın hastalarda lomber omurga L2-L4 ve Ward kemik mineral densitesindeki değişikliklerden sorumlu bir indikatör olabileceği öne sürülmüştür (Zhang ve ark., 2010). Groen ve ark. (1960)' ları ileri derecede periodontitisli hastalarla ve osteoporozlu hastalar arasında ciddi bir ilişki olduğunu saptamışlar. Osteoporoz, aynı zamanda alveolar kemiğin tutulumu ile diş hareketinin hızını etkileyebilmektedir. Payne ve ark. (1999)' ları osteoporotik veya osteopenik kadınlarda alveolar kemik kaybı sıklığında artış olduğunu göstermişlerdir. Bu durum östrojen düzeylerinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bu durum postmenopoz dönemindeki kadınlarda, osteoporoz ve östrojen eksikliğinin alveolar kemik kaybı için bir risk faktörü olabileceğini öne sürmüştür.

Xbal ve Pvull polimorfizmlerinin, intron 1 de bulunduğu ve bazı durumlarda kemik mineral yoğunluğunun düşük olması ile ilişkili olduğu da yapılan çalışmalarla saptanmıştır (Kobayashi ve ark., 1996; Ioannidis ve ark., 2002). Zhang ve ark. (2004)' ları çalışmalarında, ESR $\alpha$  gen polimorfizmlerinin periodontitisli hastalarda ilişkisini Xbal ve Pvull enzimleri ile yapılan çalışmada araştırmışlardır. Çalışmalarının sonucunda XX genotipinin sıklığının, kronik periodontitisli kadın hastalarda sağlıklı kadın kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmış fakat periodontitisli erkek hastalarla sağlıklı kontroller arasında bir fark bulunamamıştır. Pvull polimorfizinde istatistiksel olarak farklılık rastlanmamıştır. Çin toplumu için XX genotipinin kronik periodontitis için bir indikatör olabileceği öne sürülmüştür (Zhang ve ark., 2004). Orta yaşlı Finlandiyalı erkeklerle yapılan bir çalışmada, ER $\alpha$  Pvull gen polimorfizminde pp genotipinde kemik mineral yoğunluğunda değişiklik gözlenmezken, PP veya Pp genotipleri arasında bir etkileşim olduğu ve kemik mineral yoğunluğunda artış olduğu gözlenmiştir (Remes, 2003). Son yıllarda genetik polimorfizm ile ilgili yapılan araştırmalar sonucu, kronik periodontitise genetik olarak yatkınlığın olup olmayacağı konusunda önemli veriler elde edilmiş ve bunun sonucunda IL1, IL6, IL10, VDR ve CD14 gen polimorfizmlerinin bazı toplumlarda kronik periodontitise yatkınlıkla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Marja ve ark., 2010).

Östrojen reseptörlerinden Pvull polimorfizminin kanser hastalığı ile ilişkisi konusunda da birçok çalışma yapılmıştır. Qiuyin ve ark.'larının çalışmasının sonucunda, PP genotipine oranla Pp ve pp genotiplerine sahip bireylerde meme kanseri riskinde artışla bir ilişki bulunmuştur (2003). Pvull polimorfizmi, genotip Pp ve 1.3 [% 95 güvenirlilik aralığı (CI), 1.0-1.7] ve 1.4 (% 95 CI, 1,1-1,8) olduğu pp için yaşa göre düzeltilmiş odds oranları ile PP genotip ile karşılaştırıldığında meme kanseri riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada elde edilen bir diğer sonuç ise; pp genotipli meme kanserli hastaların, PP ve Pp genotipli hastalara oranla daha genç oldukları saptanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları doğrultusunda, ER-alfa genindeki genetik polimorfizmin meme kanseri etiyojisinde bir rol oynayabileceğini göstermektedir (Qiuyin ve ark., 2003).

Östrojen reseptörü polimorfizminin, temporamandibuler eklem bozukluğuna (TMJD) yatkınlığının kadınlarda erkeklere oranla daha fazla olmasını muhtemel olarak cinsiyet hormonları ile ilişkili olabileceği düşünöldüğünden bu amaçla, östrojen reseptörü alfa XbaI ve PvuII oplimorfizmlerinin TMJD ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda, kadınlarda gen polimorfizminin TMJD gelişiminde rolü olduğu görölmüş fakat mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Ancak ER $\alpha$  geninde genotip [GC] haplotip genotipinin varlığının gösterilmesi, TMJD ile reseptör fonksiyon bozukluğu arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (Margarete, 2009).

Yapılan çalışmalarda, Japon toplumunda her ikisi de intron 1 polimorfizmi olan XbaI ve PvuII için, östrojen geninin kemik mineral değişkenliğiyle ilişkili olduğu gözlenmiştir. Postmenopoz dönemindeki XX genotipli Japon kadınlarda, osteoporoz riskinde artış ve kemik mineral değerlerinin de düşük olduğu gözlenmiştir (Sano ve ark., 1995; Kobayashi ve ark., 1996). Yapılan benzer çalışmalar sonucu; Belçika, Danimarka, İtalya ve Koreli toplumlarda bir ilişki bulunmamış, fakat Çin toplumunda ise kemik mineral yoğunluğunun değişkenliğiyle ilişkili sonuçlar alınmıştır (Gennari ve ark., 2002; Rizzoli ve ark., 2001; Vandevyver ve ark., 1999; Aerssens ve ark., 2000; Bagger ve ark., 2000; Gennarive ark., 1998; Brown ve ark., 2001). Çalışmaların büyük bir çoğunluğunda Asya kökenli toplumlarda, PP ve/veya xx genotiplerinin düşük kemik mineral yoğunluk değerleri ile, Kafkas toplumlarında ise pp ve/veya xx genotiplerinin osteoporoz riskinde artış gösterdiği sunulmuştur (Khosla ve ark., 2004). Kafkas, Afrika ve Asyalılarda, osteoporozun genetiği ve östrojen reseptörü alfa gen polimorfizmi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Yapılan PvuII-XbaI haplotip (PX, Px, pX, px ) çalışmalarında toplumlara göre farklı sonuçlar elde edilmiştir. Örnek olarak Asya ırkı ile ilgili elde edilen sonuçlarda Px haplotipinin sıklığı, Kafkas ırkına nazaran yaklaşık iki katı fazladır (Gennari ve ark., 2005; Välimäki ve ark., 2005; Yang ve ark., 2007). Khosla ve arkadaşları (2004) tarafından ileri sürölen hipotezde, pp veya xx genotipinin nispeten östrojene duyarsız olduğu; P veya X alellerine sahip bireylerin, p veya x alel taşıyan kişilere göre östrojenin kemik üzerine koruyucu etkilerinin daha fazla olabileceği düşünölmüştür. Dolaşımdaki östrojen düzeylerinin farklı olması meydana gelen sonuçları da olumlu ve olumsuz etkilemektedir (Gennari ve ark., 2002 ).

ERS $\alpha$  geni XbaI-PvuII polimorfizmleri, osteoporozla ilgili kriterler ve lomber omurga ve femur boynu KMY deęerleri arasındaki iliřki de polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (RFLP) tekniklerini kullanarak arařtırılmıřtır. Osteoporotik ve osteoporotik olmayan kadınlar arasında XbaI ve PvuII polimorfizmlerinin genotip, allel ve haplotip frekansları bakımından anlamlı bir fark bulunmamıřtır. Osteoporotik hastalarda x ve p allel frekansları daha dūřuk ve genotipi xx olan hastaların ise femur boyun ve lomber KMY deęerleri daha yūksek çıktıęı gōsterilmiřtir. XbaI polimorfizmi genotipleri bakımından hasta ve kontroller arasındaki fark anlamlı olmasa bile, yūksek KMY deęeri ile iliřkili olan “x” allelinin hastalarda dūřuk, kontrol gruplarında yūksek olmasının önemli olduęu dūřūnūlmektedir (Bulca ve ark., 2014). Őstrojen reseptōrünün kemik geliřimi ve kemik densitesinin idamesinde önemli bir rolū olduęundan yola çıkararak xx genotipinin dūřuk mineral densitesi olan saęlıklı bireylerde semptomatik vertebral kırıklar dahil, femoral ve lomber kırıklarda da rolū olabileceęi dūřūnūlmektedir. xx genotipi bireylerde dūřuk KMY ile olası bir iliřkiye iřaret etmesi, kalıtsal bir faktōr olarak Őstrojen reseptōrünün öneminin gōz önüne alınması ve bu yōnde çalıřmaların artmasına ıřık tutmuřtur (Sano ve ark., 1995; Kobayashi ve ark., 1996). Kanan ve Mesmar (2008) ’ın çalıřmalarındaki analizler, saęlıklı ve postmenopoz dōnemindeki kadınlardaki semptomik kırıklarda, bazı vitamin D reseptōr genotiplerinin ve Őstrojen reseptōr genotiplerinin tek faktōr olmasa da sorumlu olacaęını açıkça gōstermektedir. Bu da bireysel genotiplerin, KMY ile ilgili çalıřmalardaki deęiřken sonuçların bir açıklaması olmaktadır. Vitamin D reseptōrū (VDR) ve ER gen polimorfizmleri ile postmenopozal Őrdūnlū kadınlarda dūřuk KMY arasında olası iliřki arařtırılmıřtır. ESR $\alpha$  XbaI polimorfizminin Őrdūn toplumunda osteoporoz risk deęerlendirmesinde yararlı genetik bir markır haline gelebileceęi dūřūnūlmektedir. alıřmalarında femoral boyun ve lomber omurganın her ikisindeki semptomatik vertebral kırıklarda ve saęlıklı bireylerde xx genotip ile dūřuk kemik yoęunluęu arasında muhtemel bir iliřki olduęu belirtilmiřtir (Kanan ve Mesmar, 2008). Femoral boyun kemik yoęunluęu, PvuII polimorfizmine bakıldıęında PP ve Pp genotipleri arasında kūuk anlamlı bir farklılık gōsterilmektedir. XbaI ve PvuII genotiplerinin femoral boyun kemik mineral yoęunluęu arasında olası bir etkileřimin olabileceęi belirtilmektedir.

Ancak bu etkileşimin onaylanabilmesi için daha fazla çalışma ve analizlerin yapılması gerekmektedir.

Bugüne kadar yapılan çalışmaların sonucu olarak, meme kanseri, obezite, alzheimer, osteoporoz gibi birçok hastalığın ve kemik mineral yoğunluğunun PvuII ve XbaI polimorfizmleri ile muhtemel bir bağlantısı olabileceği öne sürülmektedir (Maruyama ve ark., 2000; Speer ve ark., 2001; Niino ve ark., 2000). XbaI genotipinin düşük kemik yoğunluğu ile ilişkisi yaklaşık 19000 konuyu kapsayan, çok geniş toplu analiz çalışmalarında gösterilmiştir (Ioannidis ve ark., 2002). Pvull'un femur boynu KMY, istatistiksel olarak PP ve Pp genotipleri arasında küçük anlamlı farklılık göstermiştir ki yapılacak daha fazla çalışma ile XbaI ve Pvull genotipleri arasında olası bir etkileşim daha net bir şekilde açıklanabilecektir. ESR $\alpha$  gen polimorfizmi ile kemik mineral densitesindeki bozuklukları, periodontal hastalıkları ve alveolar kemik kaybı ilişkilerini kapsayan çok sayıda çalışma olmasına karşın ER gen polimorfizmi ile diş eti büyümesi arasındaki ilişkiyi araştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Buna göre yaptığımız çalışmanın istatistiksel sonuçlarında, Pvull polimorfizmini incelediğimizde, kadın ve erkeklerde diş eti büyümesi ile ilişkili anlamlı bir sonuç bulunmamıştır. XbaI polimorfizminin sonuçlarına bakıldığında ise diş eti büyümesi gözlenen kadın grubunda XbaI polimorfizminin anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir. Diş eti büyümesi gözlenen kadınlarda Xx genotipi %73,3 sonuç verirken, xx ve XX genotipleri %13,3 değerlerini vermektedir. Bu değerler kadınlarda heterozigot genotipine sahip bireylerin diş eti büyümesine yatkınlıkları olduğu sonucunu düşündürmektedir. Diş eti büyümesi gözlenen erkeklerde ise genotip analizi %40 XX, %30 Xx ve %30 xx şeklindedir. Kadınlarda heterozigot genotipin, erkek hasta grubuna göre oldukça yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu bağlamda XbaI polimorfizminin daha önceki yapılan çalışmalarda olduğu gibi (osteoporoz ve kanser çalışmaları) diş eti büyümesi içinde belirteç olma özelliğini taşıdığını düşündürmektedir.

Östrojen reseptörlerinin kanserle ilişkisine ait yapılan birçok bilimsel makaleler gözönüne alındığında; XbaI polimorfizminin, diş eti büyümesi ile mekanizması tam olarak çözüldüğü takdirde kansere yatkınlık olup olmadığı gibi araştırmaların daha



net sonuçlar vereceği düşünölmüştür. Buna göre bireylerin durumları analiz edilerek ileriye dönük, yaşamları boyunca nelere dikkat etmeleri gerektiği hakkında öneriler verilerek toplumun yaşam kalitesinin yükseleceği düşünölmektedir.

Günümüzde gen polimorfizmleri ile ilgili yapılan araştırmalar hızla devam etmektedir. Gen ve gen polimorfizmlerinin belirlenmesi; risk değerlendirmesi, hastalığın erken tanısı ve kişiye özel tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi için önemli bir anahtar olacağı düşünölmektedir (Yoshie ve ark., 2007). Diş eti büyümesi ve östrojen reseptörü gen polimorfizmi arasındaki temel mekanizmanın ortaya konulması ile gelecekte diş eti büyümesinin önlenmesi ya da tedavilerinin daha etkin bir şekilde gerçekleşmesi adına önemli bir adım olacağını düşünmekteyiz. Genetik epidemiyoloji, gen polimorfizmi ile birlikte, periodontal hastalıkların anlaşılmasına katkıda bulunabilir araçlardan biri olarak umut vaat etmektedir.

## 6. KAYNAKLAR

1. Aas, E.: Hyperplasia Gingival Diphenylhdantoinea. A Clinical, and Biochemical Study. Acta Odontol Scand 1993, 21, 341-142.
2. Aerssens J, Dequeker J, Peeters J, et al. Polymorphisms of the *VDR*, *ER* and *COL1A1* genes and osteoporotic hip fracture in elderly postmenopausal women. Osteoporos Int 2000; 11: 583–91.
3. Aksoy K, Kayrın L, Tuli A. Tanıda Moleküler Genetik Yöntemler. Adana: 9. Biyokimya Yaz Okulu, 2006
4. Amar, S. & Chung, K. M. (1994) Influence of hormonal variation on the periodontium in women. Periodontology 2000 6, 79–87.
5. Andersen, T. I., Heimdal, K. R., Skrede, M., Tveit, K., Berg, K., and Borresen, A-L. Oestrogen receptor (ESR) polymorphisms and breast cancer susceptibility. Hum. Genet., 94: 665–670, 1994.
6. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Ann Periodontol 1999; 4:1-6.
7. Atasü T ve Tahmay S. Jinekoloji (Kadın Hastalıkları). Birinci Baskı. İstanbul: Universal Bilimsel Yayınları, 1996)
8. Babiker FA, De Windt LJ, Eickels M, Grohe C, Meyer R, Doenemdans PA. Estrogenic Hormone Action in The Heart: Regulatory Network and Function, Cardiovasc. Res 2002; 53:709–719.
9. Bagger YZ, Jorgensen HL, Heegaard AM, et al. No major effect of estrogen receptor gene polymorphisms on bone mineral density or bone loss in postmenopausal Danish women. Bone 2000; 26:111–16.

10. Barak S, Engelberg IS, Hiss J. Gingival Hiperplasia by Nifedipine. Report of a case. *Acta Venerol* 1985, 65-362.
11. Bartold PM, Narayanan AS. *Biology of the Periodontal tissues*, Chicago: Quintessence Publishing Co. Inc. 1998; 73-121)
12. Bartold PM, Walsh LJ, Narayanan AS. Molecular and Cell Biology of the gingiva. *Periodontol* 2000 2000;24:28-55.
13. Beagrie GS. Observation on cell biology of gingival tissue of mice. *Br Dent J* 1966;121:417-420.
14. Becherini L, Gennari L, Masi L, Mansani R, Massart F, Morelli A, et al. Evidence of a linkage disequilibrium between polymorphisms in the human estrogen receptor alpha gene and their relationship to bone mass variation in postmenopausal Italian women. *Hum Mol Genet* 2000; 9(13): 2043-50.
15. Beral V; Million Women Study Collaborators, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*, 2007; 19; 369(9574):1703-10.
16. Bimstein E, Matsson L. Growth and development considerations in the diagnosis of gingivitis and periodontitis in children. *Rev. Pediatr Dent* 1999;21:3:186-191. , Matsson L Development of gingivitis in pre-school children and young adults.A experimental study. *J Clin Periodontol* 1978;5:24-34)
17. Borel JF, Feurer C, mavnee C, et al. Effects of the new antilymhocyte peptide cyclosporin A in animal. *Immunology* 1977, 32, 1017- 1025).
18. Brown MA, Haughton MA, Grant SF, et al. Genetic control of bone density and turnover: role of the collagen 1alpha1, estrogen receptor, and vitamin D receptor genes. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 758–64.

19. Bustamante M, Nogues X et al. COL1A1, ESR1, VDR and TGFB1 polymorphisms and haplotypes in relation to KMY in Spanish postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2007 18:235-243.
20. Carey J, White B. *Medical Genetics*. Third Edition. Missouri: Mosby; 2006.p.29.
21. Chen D, Pace PE, Coombes RC, Ali S. Phosphorylation of Human Estrogen Receptor  $\alpha$  by Protein Kinase A Regulates Dimerization. *Mol.Cell. Biol* 1999; 19: 1002–1015.
22. Clark, J. H., Schrader, W. T., and O'Malley, B. W. Mechanism of action of steroid hormone. In: J. D. Wilson and D. W. Foster (eds.), *Textbook of Endocrinology*, pp. 35–90. New York: W. B. Saunders, 1992.
23. Cohn CS, Sullivan JA, Kiefer T, Hill SM. Identification of an enhancer element in the estrogen receptor upstream region: implications for regulation of ER transcription in breast cancer. *Mol Cell Endocrinol* 1999;158 (1-2):25-36.
24. Couse JF, Bunch DO, Lindzey J, Schomberg DW, Korach KS. Prevention of the polycystic ovarian phenotype and characterization of ovulatory capacity in the estrogen receptor- $\alpha$  knockout mouse. *Endocrinology*. 1999; 140 (12): 5855-65.
25. Dahlman-Wright K, Cavailles V, Fuqua SA, Jordan VC, Katzenellenbogen JA, Korach KS, et al. International Union of Pharmacology. LXIV. Estrogen receptors. *Pharmacol Rev*. 2006; 58(4):773-81. Review
26. Dubey RK, Jackson EK, Keller PJ, Imthurn B, Rosselli M. Estradiol metabolites inhibit endothelin synthesis by an estrogen receptorindependent mechanism. *Hypertension* 2001; 37: 640-4.

27. Eleni Markou<sup>1</sup>, Boura Eleana<sup>2</sup>, Tsalikis Lazaros<sup>3</sup> and Konstantinides Antonios  
The Influence of Sex Steroid Hormones on Gingiva of Women , 2009
  
28. Enmark E ve Gustafsson JA. ,Oestrogen receptors - an overview. *J. Intern Med.*  
1999; 246(2):133-8. Review)
  
29. Ettinger B, Pressman A, Sklarin P, Bauer DC, Cauley JA, Cummings SR.  
Associations between low levels of serum estradiol, bone density, and fractures  
among elderly women: the study of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol  
Metab*, 1998; 83 (7): 2239-43.
  
30. Genco RJ. Risk factors for periodontal disease. In: Cohen DW,Rose LF, Genco  
RJ, Mealey BL, eds. *periodontal Medicine*.Hamilton, Ontario, BC: Decker Inc,  
2000:11-34.
  
31. Gennari L, Becherini L, Masi L, et al. Vitamin D and estrogen receptor allelic  
variants in post-menopausal women: evidence of multiple gene contribution on  
bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 939–44.
  
32. Gennari L, Becherini L, Falchetti A, et al. Genetics of osteoporosis: role of  
steroid hormone receptor gene polymorphisms. *J Steroid Biochem Mol Biol*  
2002; 81: 1–24.
  
33. Gray GA, Sharif I, Webb DJ, Seckl JR. Oestrogen and the cardiovascular system:  
the good, the bad and the puzzling. *Trends Pharmacol Sci* 2001;22(3):152-6.  
Review
  
34. Groen JJ, Duyvensz F, Halsted JA. Diffuse alveolar atrophy of the jaw (non-  
inflammatory form of paradental disease) and pre-senile osteoporosis. *Gerontol  
Clin (Basel)* 1960; 2: 68-86.

35. Gruber CJ, Wieser F, Gruber IM, Ferlitsch K, Gruber DM, Huber JC. Current concepts in aesthetic endocrinology. *Gynecol Endocrinol* 2002;16(6):431-41. Review.
36. Glickman I. *Glickman's Clinical Periodontology*. 4<sup>th</sup> ed., WB Saunders Company, Philadelphia 88-115,1972
37. Gunhan M, Gunhan O, Celasun B, Multa M, Bostanic H (1998). Estrogen and progesterone receptors in the peripheral giant cell granulomas of the oral cavity. *Journal of Oral Science*, 40 (2): 57-60).
38. Hall JM, Couse JF, Korach KS. The Multifaceted Mechanisms of Estradiol and Estrogen Receptor Signaling. *J. Biol. Chem* 2001; 276: 36869-36872.
39. Hillier SG, Smyth CD, Whitelaw PF, Miró F, Howles CM. Gonadotrophin control of follicular function. *Horm Res* 1995; 43(5): 216 -23.
40. Holm-Pedersen P, Løe H. Flow of gingival exudate as related to menstruation and pregnancy *J.Periodontal Res* 2:13-20 1967
41. Ho KJ, Liao JK. Non-nuclear actions of estrogen: new targets for prevention and treatment of cardiovascular disease. *Mol Interv* 2002; 2 (4): 219-28. Review.
42. Hofmann R, Lehmer A, Braun J, Bauer S. Activity of phagocytic granulocytes in patients with prostatic cancer. *Urol Res* 1986;14:327-330.
43. Hugoson A, gingivitis in pregnant woman *Odontol Revy* 22:65-84 1971
44. Hurst BS, Zilberstein M, Chou JY, Litman B, Stephens J, Leslie KK. Estrogen receptors are present in human granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 ;80 (1):229-32.

45. Ito K. Hormone replacement therapy and cancers: the biological roles of estrogen and progesterin in tumorigenesis are different between the endometrium and breast. *Tohoku J Exp Med*, 2007; 212(1):1-12.
46. Ito I, Hayashi T, Yamada K, Kuzuya M, Naito M, Iguchi A. Physiological concentration of estradiol inhibits polymorphonuclear leukocyte chemotaxis via a receptor mediated system. *Life Sci* 1995;56:2247-2253
47. Joyce B.J van Meurs, Stephanie C.E. Schuit et al. Association of 5' estrogen receptor alpha gene polymorphisms with bone mineral density, vertebral bone area and fracture risk. *Human Molecular Genetics*, 2003, Vol. 12, No. 14 (1745-1754).
48. Kasasa, S.C. and Soory, M. (1998) *J. Clin. [54] Periodontol.*, **25**(8), 640-46.
49. Kavuncu V. Osteoporozda Sınıflama. Osteoporozda tanı ve tedavi. Ed: Göksoy T İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık, 2000:205–214.
50. Khosla S, Riggs BL, Atkinson EJ, et al. Relationship of estrogen receptor genotypes to bone mineral density and to rates of bone loss in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1808–16.
51. Klinge CM. Estrogen Receptor Interaction with Co-activators and Corepressors. *Steroids*. 2000; 65:227-251.
52. Klinge, C. M. Estrogen receptor interaction with estrogen response elements. *Nucleic Acids Res*. 2001; 29: 2905-19.
53. Kobayashi S, Inoue S, Hosoi T et al. Association of bone mineral density with polymorphism of the estrogen receptor gene. *J Bone Miner Res* 1996;11:306–311.)

54. Kong EH, Pike ACW, Hubbard RE, Structure and Mechanism of the Oestrogen Receptor, *Biochem. Soc. Trans* 2003; 31: 56-59.
55. Kos M, Reid G, Denger S, Gannon F. Genomic Organization of the Human ER $\alpha$  Gene Promoter Region. *Mol. Endocrinol* 2001; 15, 2057- 2063.
56. Kuiper GG, Enmark E, Peltö-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson JA. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996; 93(12): 5925-30.
57. Lindhe, J.: *Textbook of clinical Periodontology*. second ed. W.B. Saunders, Munksgaard, Copenhagen, 1985, Chp:10, S: 281-3
58. Lindhe J, Branemark P. Changes in microcirculation after local application of sex hormones. *J Periodontal Res* 1967;2: 185- 193. 40
59. Lindhe J, Branemark P. Changes in vascular permeability after local application of sex hormones. *J Periodontal Res* 1967;2: 259- 265.
60. Li Zhang<sup>1</sup>, Huanxin Meng<sup>1</sup>, Hongshan Zhao<sup>2</sup>, Qiyan Li<sup>1</sup>, Li Xu<sup>1</sup>, Zhibin Chen<sup>1</sup>, Dong Shi<sup>1</sup>, Xianghui Feng<sup>1</sup>. Estrogen receptor- $\alpha$  gene polymorphisms in patients with periodontitis *J Periodont Res* 2004; 39; 362–366. \_ Blackwell Munksgaard, 2004
61. Lopatin DE, Kornman KS, Löesche WJ. Modulation of immunoreactivity to periodontal disease-associated microorganisms during pregnancy. *Infect Immun* 1980;28:713-718.
62. Lorenzo J. A new hypothesis for how sex steroid hormones regulate bone mass. *J Clin Invest* 2003;111:1641-1643.



63. Marfurt J, Niederwieser I, Makia ND, Beck HP, Felger I. Diagnostic Genotyping of Old and New World Leishmania Species by PCR-RFLP. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2003: 115-12421,22.)
64. Mariotti A. Sex steroid hormones and cell Dynamics in the periodontium. *Crit Rev Oral Biol Med* 1994;5:27-53).
65. Margarete Cristiane Ribeiro-Dasilva ,Sérgio Roberto Peres Line Maria Cristina Leme Godoy Célia Marisa Rizzatti Barbosa Estrogen Receptor- $\alpha$  Polymorphisms and Predisposition to TMJ Disorder *J Pain*. 2009 May; 10(5): 527–533
66. Mariotti A. Sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. *Crit Rev Oral Biol Med* 1994; 5: 27-33
67. Mariotti A. Dental plaque-induced gingival diseases. *Ann Periodontol* 4:7-19, 1999
68. Marja L. Laine,<sup>1</sup> Bruno G. Loos,<sup>2</sup> and W.Crielaard<sup>1</sup> Gene polymorphisms in Chronic Periodontitis *International Journal of Dentistry* Volume 2010, Article ID 324719, 22 pages doi:10.1155/2010/324719
69. Marotti *Crit. Rev Oral Bio Med-1994 Sex steroid hormones Cell Dynamics in periodontium).*
70. Maruyama T, Sachi Y, Furuke K, Kitaoka Y, Kanzaki H, Yoshimura Y, et al. Induction of thioredoxin, a redox-active protein, by ovarian steroid hormones during growth and differentiation of endometrial stromal cells in vitro. *Endocrinology*. 1999;140 (1):365-72.
71. Maruyama H., Toji H., Harrington C. R., Sasaki K., Izumi Y., Ohnuma T., Arai H., Yasuda M., Tanaka C., Emson P. C., Nakamura S., Kawakami H. Lack of an

association of estrogen receptor  $\alpha$  gene polymorphisms and transcriptional activity with Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.*, **57**: 236-240, 2000.

72. Mascarenhas P, Gapski R, Al-Shammari K, Wang H-L. Influence of sex hormones on the periodontium. *Journal of Clinical Periodontology*, 2003, 30, 671–681.
73. Matsubara Y, Murata M, Kawano K, Zama T, Aoki N, Yoshino H, et al. Genotype distribution of estrogen receptor polymorphisms in men and postmenopausal women from healthy and coronary populations and its relation to serum lipid levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(11):3006-12.
74. McCauley LK, Tozlim TF, Rosol TJ. Estrogen receptors in skeletal metabolism: lessons from genetically modified models of receptor function. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 12(2):89-100. 2002.
75. McCauley LK, Tozom TF, Kozloff KM, Koh-Paige AJ, Chen C, Damashkiah M, Cronovich H, Richard V, Kellar ET, Rosol TJ, Goldstein SA. Transgenic models of metabolic disease: impact of estrogen receptor deficiency on skeletal metabolism. *ConnTiss Res.* 44(Suppl.1): 250-263. 2003
76. McCauley LK, Tozum TF, Rosol TJ. Estrogen receptors in skeletal metabolism: lessons from genetically modified models of receptor function. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2002;12: 89-100.
77. Mealey BL, Moritz AJ. Hormonal influences: effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium. *Periodontol* 2000 2003; 32: 59-81
78. Metzger D, Ali S, Bornert J, Chambon P. Characterization of the Amino-terminal Transcriptional Activation Function of the Human Estrogen Receptor in Animal and Yeast Cells. *J. Biol. Chem* 1995; 270: 9535-9542.

79. Menasce, L. P., White, G. R., Harrison, C. J., and Boyle, J. M. Localisation of the estrogen receptor locus (ESR) to chromosome 6q25.1 by FISH and a simple post-FISH banding technique. *Genomics*, 17: 263–265, 1993.
80. Mohamed AH (1974). The localization of H3 progesterone in the oral mucosa of rabbits. *J Periodontal*, 45(12): 844- 52.
81. Nakagawa S, Fujii H, Machida Y, Okud K. A longitudinal study from prepuberty to puberty of gingivitis. Correlation between the occurrence of *Prevotella intermedia* and sex hormones. *J Clin Periodontol* 1994; 21: 658-65
82. Newman MG, Takei HH, Carranza's Clinical Periodontology 9 th ed., WB Saunder Co. 279-296, 2002
83. Nilsson S, Makela S, Treuter E, Tujague M, Thomsen J, Anderson G, et al. Mechanisms of Estrogen Action. *Physiol. Rev* 2001; 81:1535-1565.
84. Niino M., Kikuchi S., Fukazawa T., Yabe I., Tashiro K. Estrogen receptor gene polymorphism in Japanese patients with multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.*, 179 (Suppl. 1–2): 70-75, 2000
85. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Genetics in medicine. Sixth Edition Philadelphia: Saunders Elsevier; 2004.p.87.
86. Ogawa S, Inoue S, Watanabe T, Hiroi H, Oeimo A, Hosoi T, et al. The Complete Primary Structure of Human Estrogen Receptor  $\beta$  (hER $\beta$ ) and Its Heterodimerization with ER  $\alpha$  in Vivo and in Vitro. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 1998;243:122-126.
87. Okura T, Koda M, Ando F, et al. Association of polymorphisms in the estrogen receptor alpha gene with body fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 1020–7.

88. Pack ARC, Thomson ME. Effects of topical and systemic folic acid supplementation on gingivitis in pregnancy. *J Clin Periodontol* 1980;7:402-414.
89. Passarge E. Renkli Genetik Atlası, Formal Genetik: Polimorfizm. Luleci G, Sakızlı M. 2.baskı, İstanbul: Nobel Tıp - Yüce Yayınları; 2000. s.156.
90. Payne JB, Reinhardt RA, Nummikoski PV, Patil KD. Longitudinal alveolar bone loss in postmenopausal osteoporotic/osteopenic women. *Osteoporos Int* 1999; 10: 34-40.
91. Quiuyin Cai, Xiao-Ou Shu, Fan Jin, Qi Dai, Wanqing Wen, Jia-Rong Cheng Yu-Tang Gao, and Wei Zheng. Genetic Polymorphisms in the Estrogen Receptor alpha gene and risk of Breast Cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* Prev 2003;12:853-859. Published online September 22, 2003
92. Rizzoli, R., et al. Osteoporosis, genetics and hormones. *J Mol Endocrinol.* 2001;26:79-94.
93. Ramfjord, S.P., Ash, M.M.: *Periodontologj and Periodontics: Modern Theory and Practice.* Ishiyaku EuroAmerica, Inc. Publishers, 1989, S: 146-47.
94. Reinhardt RA, Payne JB, Maze CA, et al. Influence of estrogen and osteopenia/osteoporosis on clinical periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol* 1999;70: 823-828.
95. Remes T, Vaisanen SB, Mahonen A, et al. Aerobic exercise and bone mineral density in middle-aged Finnish men: a controlled randomized trial with reference to androgen receptor, aromatase, and estrogen receptor alpha gene polymorphisms. *Bone* 2003; 32: 412–20.
96. Riggs L, Khosla S, Melton J. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 23 (3):279-302, 2002

97. Roodi, N., Bailey, L. R., Kao, W. Y., Verrier, C. S., Yee, C. J., Dupont, W. D., and Parl, F. F. Estrogen receptor gene analysis in estrogen receptor-positive and receptor-negative primary breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda)*, 87: 446–451, 1995
98. Sandallı P. Peridontoloji. İstanbul, Erler Matbaa, 8-24; 1981
99. Sano M, Inoue S, Hosoi T, et al. Association of estrogen receptor dinucleotide repeat polymorphism with osteoporosis. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;217:378–83.
100. Schuur ER, Loktev AV, Sharma M, Sun Z, Roth RA, Weigel RJ. Ligand-dependent interaction of estrogen receptor-alpha with members of the forkhead transcription factor family. *J Biol Chem.* 2001; 276(36): 33554-60
101. Seza Bulca, Halil Kasap, Tunay Sarpel, Sabriye Kocatürk Se, Sibel Başaran, M Bertan Yılmaz, Ayfer Pazarbaşı. Postmenopozal Osteoporoz ile Östrojen Reseptör Alfa Geni (ER $\alpha$ ) XbaI ve PvuII Polimorfizmlerinin İlişkisi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi. *Cukurova Medical Journal* 2014; 39(1): 105-116.
102. Shibly, O., Stryhalski, I. :Cyclosporine and Gingival Enlargement. *Periodontal Insights*, 1997, Pg, 4-7.
103. Sooriyamoorthy M, Gower DB. Hormonal influences on gingival tissue: relationship to periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1989;16: 201-208.
104. Speer G., Cseh K., Winkler G., Vargha P., Braun E., Takacs I., Lakatos P. Vitamin D and estrogen receptor gene polymorphisms in type 2 diabetes mellitus and in android type obesity. *Eur. J. Endocrinol.*, **144**: 385-389, 2001).

105. Stavrou I, Zois C, Ioannidis JP, et al. Association of polymorphisms of the oestrogen receptor alpha gene with the age of menarche. *Hum Reprod* 2002; 17: 1101–5
106. Sundarajan C, Liao W, Roy AC, Ng SC. Association of oestrogen receptor gene polymorphisms with outcome of ovarian stimulation in patients undergoing IVF. *Mol Hum Reprod* 1999;5:797–802.
107. Sutcliffe, P. A longitudinal study of gingivitis and puberty. *Journal of Periodontal Research* 7,52-58, 1972
108. Sutcliffe longitudinal study of gingivitis and puberty *J periodonral Res* 7;52-58,1972
109. Svensson, C.K., Cowen, E.W., Gaspari, A.A.: Cutaneous Drug Reactions, *Pharmacol Rev* 2001, 53, 357-79.
110. Vandevyver C, Vanhoof J, Declerck K, et al. Lack of association between estrogen receptor genotypes and bone mineral density, fracture history or muscle strength in elderly women. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1576–82.
111. Vittek J, Hernandez MR, Wenk EJ, Rappaport SC, Southern AL (1982). Specific estrogen receptors in human gingiva. *J clin endocrinol metab*, 54(3):608-12.
112. Vittek J, Gordon GG, Rappaport SC, Munnangi PR, Southern AL (1982). Specific progesterone receptors in rabbit gingiva. *J clin Endocrinol Metab*, 54(3): 608-12.
113. Vytrisalova M, Kubena A, Vlcek J, Palicka V, Hala T, Pavelka K. Knowledge of osteoporosis correlated with hormone therapy use and health status. *Maturitas*, 2007; 56 (1): 21-9.
114. Weiderpass E<sup>1</sup>, Persson I, Melhus H, Wedrén S, Kindmark A, Baron JA

- Carcinogenesis. 2000 Apr;21(4):623-7. Estrogen receptor alpha gene polymorphisms and endometrial cancer risk.
115. Willing M, Sowers M, Aron D et al. Bone mineral density and its change in White women: estrogen and vitamin D receptor genotypes and their interaction. *J Bone Miner Res* 1998;13:695–705.
116. Wu CH, Motohashi T, Abdel-Rahman HA, Flickinger GL., Mikail G. Free and protein- bound plasma estradiol-17 beta during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 43: 436-445)
117. Xie YF, Shu R Expression of estrogen and progesterone receptors in the gingival tissues of female patients with moderate and advanced periodontitis]. *med linebreast cancer. J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda)*, 87: 446–451, 1995.
118. Yağız H, Kara C. Oral kontraseptif ajanların klinik periodontal parametreler üzerine etkileri. *Atatürk Üniv Diş Hek Derg* 2005;15(2):26-32.)
119. Yaich, L., Dupont, W. D., Cavener, D. R., and Parl, F. F. Analysis of the PvuII restriction fragment-length polymorphism and exon structure of the estrogen receptor gene in breast cancer and peripheral blood. *Cancer Res.*, 52: 77– 83, 1992
120. Yoshie H, Kobayashi T, Tai H, Galicia JC. The role of genetic polymorphisms in periodontitis. *Periodontol* 2000 2007; 43:102–132.]
121. Yung Yih W, Richardson L, Krotchvil FJ, Avera SP, Zieper MB (2000). Expression of estrogen receptors in desquamative gingivitis. *J periodontal*, 71(3): 482- 87.
122. Zhang Li, Huanxin Meng, Hongshan Zhao, Qiyang Li, Li Xu, Zhibin Chen, Dong

Shi and Xianghui Feng, Estrogen receptor- $\alpha$  gene polymorphisms in patients with periodontitis Journal of Periodontal Research Volume 39, Issue 5, pages 362–366, October 2004

123.Zhang X, DAI Juan, LONG Yin, WU Hao, LI Xiao-juan and DING Yin, Correlation of estrogen receptor alpha gene polymorphisms and bone mineral density in Chinese women with chronic periodontitis, Chin Med J 2010;123(22): 3262-3267



## 8.ÖZGEÇMİŞ

<b>Adı</b>	Gizem Merve	<b>Soyadı</b>	Baykal (Bayyurt)
<b>Doğum Yeri</b>	İstanbul	<b>Doğum Tarihi</b>	14.07.1981
<b>Uyruğu</b>	T.C	<b>Tel</b>	05324536850
<b>E-mail</b>	gizem_baykal@hotmail.com		

### Eğitim Düzeyi

	<b>Mezun Olduğu Kurumun Adı</b>	<b>Mezuniyet Yılı</b>
<b>Doktora/Uzmanlık</b>		
<b>Yüksek Lisans</b>	Marmara Üniversitesi	
<b>Lisans</b>	İstanbul Üniversitesi	2003
<b>Lise</b>	Terakki Vakfı Okulları Özel Şişli Terakki Lisesi	1999

### İş Deneyimi

<b>Görevi</b>	<b>Kurum</b>	<b>Süre (Yıl - Yıl)</b>
Biyoloji Öğretmeni	Bilgi Lisesi	2 yıl (2004-2006)
Biyoloji Öğretmeni	Terakki Vakfı Okulları	8 yıl (2006 -....)

<b>Yabancı Dilleri</b>	<b>Okuduğunu Anlama*</b>	<b>Konuşma*</b>	<b>Yazma*</b>
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi

İtalyanca	Başlangıç	Başlangıç	Başlangıç
-----------	-----------	-----------	-----------

<b>Yabancı Dil Sınav Notu *</b>								
YDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE

	<b>Sayısal</b>	<b>Eşit Ağırlık</b>	<b>Sözel</b>
<b>ALES Puanı</b>	69	68,5	67
<b>(Diğer) Puanı</b>			

#### **Bilgisayar Bilgisi**

<b>Program</b>	<b>Kullanma becerisi</b>
Office	Çok iyi

