

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**İLTİHABİ PERİODONTAL HASTALIKLARDA (AGP VE
KRONİK P) IL-1 RESEPTÖR ANTAGONİSTİ GEN
POLİMORFİZMİNİN ETKİLERİ**

DOKTORA TEZİ

Dt. Çiğdem COŞKUN TÜRER

**Samsun
Ocak-2013**

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**İLTİHABİ PERİODONTAL HASTALIKLARDA (AgP VE
KRONİK P) IL-1 RESEPTÖR ANTAGONİSTİ GEN
POLİMORFİZMİNİN ETKİLERİ**

DOKTORA TEZİ

Dt. Çiğdem COŞKUN TÜRER

Danışman: Prof. Dr. Gökhan AÇIKGÖZ

**Samsun
Ocak-2013**

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Çiğdem COŞKUN TÜNER tarafından Prof. Dr. Gökhan AÇIKGÖZ danışmanlığında hazırlanan ‘İltihabi Periodontal Hastalıklarda (AgP ve Kronik P) IL-1 Reseptör Antagonist Gen Polimorfizminin Etkileri’ başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından 24.01.2013 tarihinde yapılan sınav ile Periodontoloji Anabilim Dalında DOKTORA Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Gökhan AÇIKGÖZ
(Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi)

Üye: Doç. Dr. Ahmet DURSUN
(Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi)

Üye: Doç. Dr. Tuğrul KIRTILOĞLU
(Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi)

Üye: Yrd. Doç. Dr. Ayla ÖZTÜRK
(Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi)

Üye: Yrd. Doç. Dr. İlker KESKİNER
(Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi)

ONAY:

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

.... / /

Prof. Dr. Süleyman KAPLAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince yoğun çalışma temposu içerisinde bana zaman ayıran, bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocam, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Gökhan AÇIKGÖZ'e,

Tez çalışmamın laboratuvar aşamasının Bülent Ecevit Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda yapılmasına olanak sağlayan, çalışmam süresince danıştığım her konuda yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Ahmet DURSUN'a,

Çalışmamın planlanmasında ve çalışma süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşıp, yol gösteren hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Ayla ÖZTÜRK'e,

Tezimin istatistiksel analizlerini gerçekleştiren ve bilgilerini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Cihad DÜNDAR'a,

Tez çalışmamın laboratuvar aşamasında yardımlarını ve desteklerini esirgemeyerek çalışmama katkıda bulunan Bülent Ecevit Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Asistanları Sayın Arş. Gör. Dr. Fatih KENİ ve Sayın Arş. Gör. Dr. Güneş GENÇ'e,

Doktora eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım bütün hocalarıma,

Çalışmamın gerçekleştirilebilmesi için destek sağlayan Ondokuz Mayıs Üniversitesi Rektörlüğü'ne ve Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Üyelerine (proje no: PYO.DIS.1904.12.004),

Destek, sevgi ve arkadaşlıkları için başından beri beraber çalıştığım bütün asistan arkadaşlarıma,

Sonsuz sevgi ve destekleriyle hayatımın her aşamasında bana yol gösteren, bugüne gelmemde en çok emeği geçen annem Doç. Dr. Tülin COŞKUN ve babam Prof. Dr. Erdal COŞKUN'a,

Mutluluk, başarı ve üzüntülerimde hep yanımda olan kardeşlerim Av. Zeynep COŞKUN ve Kemal Çağlar COŞKUN'a,

Her zorlukta yanımda olup, saygı, sevgi ve desteğini hep hissettiğim sevgili eşim Akif TÜNER ve hayatımı değerli kılan biricik kızım İdil'ime...

Çok Teşekkür Ederim.

ÖZET

İLTİHABİ PERİODONTAL HASTALIKLARDA (AgP VE KRONİK P) IL-1 RESEPTÖR ANTAGONİSTİ GEN POLİMORFİZMİNİN ETKİLERİ

Amaç: Periodontal hastalıklar, multifaktöriyel etyopatogenezi olan bir grup infeksiyöz, inflamatuvar hastalıklardır. IL-1 reseptör antagonisti (IL-1ra) geni (IL-1RN) birçok inflamatuvar hastalığın yatkınlığı ve aktivitesinde rol oynar. Bu çalışmanın amacı IL-1 reseptör antagonisti gen polimorfizminin iltihabi periodontal hastalıklarla (agresif ve kronik periodontitis) ilişkisinin incelenmesi ve polimorfizmin periodontal hastalığa yatkınlıktaki rolünün değerlendirilmesidir.

Materyal ve Metod: Çalışmamıza 100 periodontal açıdan sağlıklı ve 103 iltihabi periodontal hastalığı (İPH) bulunan toplam 203 kişi dahil edildi. Hastaların sondalanan cep derinliği, plak indeksi, gingival indeks ve sondalamada kanama değerleri kaydedildi. Çalışma popülasyonunun tümü sistemik sağlıklı ve sigara içmeyen bireylerden seçildi. Her bir bireyden 2cc periferik kan örneği alındı ve DNA ekstraksiyonu spin kolon izolasyon yöntemi ile yapıldı. DNA örnekleri PCR yöntemi kullanılarak amplifiye edildi. Elde edilen PCR ürünleri IL-1RN VNTR polimorfizmi açısından yorumlandı.

Bulgular: IL-1RN1/1, IL-1RN1/2 ve IL-1RN2/2 genotip dağılımlarına göre değerlendirildiğinde çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Kontrol grubunda IL-1RN1/1 %63, IL-1RN1/2 %27 ve IL-1RN2/2 %2 oranında görülürken; İPH grubunda ise sırasıyla %48,5, %35,9 ve %4,9 olarak görüldü. Alel sıklıklarına bakıldığında da kontrol ve İPH grupları arasında IL-1RN 2 alelinin görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlıdır. IL-1RN 2 aleli kontrol grubunda %30 ve İPH grubunda da % 44,7 olarak görülmüştür.

Sonuç: Çalışmamızda ortaya koyduğumuz gruplar değerlendirildiğinde; IL-1RN 2 alelinin iltihabi periodontal hastalıklara yatkınlıkta etkili olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: genetik; interlökin-1 reseptör antagonisti; interlökin-1 reseptör antagonist geni; periodontal hastalıklar; polimorfizm

Çiğdem COŞKUN TÜRER, Doktora Tezi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun, Ocak-2013

ABSTRACT

THE EFFECT OF IL-1 RECEPTOR ANTAGONIST GENE POLYMORPHISM ON INFLAMMATORY PERIODONTAL DISEASES

Aim: Periodontal diseases are a group of infectious, inflammatory disease with multifactorial etiopathogenesis. IL-1 receptor antagonist (IL-1ra) gene (IL-1RN) plays a role in activity and subjectivity to many inflammatory diseases. The aim of this study was to analyze the interaction between IL-1 receptor antagonist gene polymorphism and inflammatory periodontal diseases (aggressive periodontitis and chronic periodontitis) and evaluate the role of the polymorphism on periodontal disease susceptibility.

Material and Method: In our study, 103 patients suffered from inflammatory periodontal disease (IPD) and 100 periodontally healthy individual, a total of 203 subjects were included. All patients have been selected from systemically healthy and non-smoking population. Probing pocket depth, plaque index, gingival index and bleeding on probing were recorded. 2cc peripheral blood samples were taken from each individual and DNA extraction was performed by the method of spin column isolation. DNA samples were amplified using the PCR method. The obtained PCR products were reviewed according to the VNTR polymorphism in the IL-1RN gene.

Results: There was no significant difference in distribution of IL-1RN1/1, IL-1RN1/2 and IL-1RN2/2 genotypes in the study groups. The frequency of IL-1RN1/1, IL-1RN1/2 and IL-1RN2/2 was 63%, 27% and 2% in control group, and 48.5%, 35.9% and 4.9% in IPD group, respectively. The allele frequency of IL-1RN 2 in IPD group was significantly different from the control group. The frequency of IL-1RN 2 was 44.7% and 30% in IPD and control group, respectively.

Conclusion: The results showed that the IL-1RN 2 allele may play a role on periodontal disease susceptibility in patients.

Keywords: genetic; interleukin-1 receptor antagonist; interlökin-1 receptor antagonist gene; periodontal diseases; polymorphism

Çiğdem COŞKUN TÜRER, PhD Thesis
Ondokuz Mayıs University Samsun, January-2013

SİMGELER VE KISALTMALAR

AgP	:Agresif Periodontitis
KP	:Kronik Periodontitis
LPS	:Lipopolisakkarit
IL-1	:İnterlökin 1
IL-1 α	:İnterlökin 1 alfa
IL-1 β	:İnterlökin 1 beta
IL-1ra	:İnterlökin 1 reseptör antagonisti
IL-1RI	:Tip 1 İnterlökin 1 reseptörü
IL-1RII	:Tip 2 İnterlökin 1 reseptörü
IL-1A	:İnterlökin 1 alfa sentezleyen gen
IL-1B	:İnterlökin 1 beta sentezleyen gen
IL-1RN	:İnterlökin 1 reseptör antagonistini sentezleyen gen
TNP	:Tek nükleotit polimorfizmi
Bp	:Baz çifti 'base pair'
VNTR	:Değişken sayılı bitişik tekrarlar (variable number tandem repeats)
DM	:Diabet
HIV	:İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
CAL	:Klinik ataşman kaybı
A.a	:Agregetibacter actinomycetem commitans
P.g	:Porfiromonas gingivalis
PGE2	:Prostoglandin E2
T.f	:Tannerella forsythia
TNF- α	:Tümör nekrotizan faktör alfa
MMP	:Matrix metalloproteinaz
EP	:Endojenöz pirojen
sIL-1ra	:Salgılanan IL-1ra
Ig	:İmmunoglobulin
IL-1r	:İnterlökin 1 reseptörü
Gln	:Glutamin
His	:Histidin

Tyr	:Tirozin
Ile	:İzolösin
Lys	:Lizin
Glu	:Glutamat
IL-1RAcP	:İnterlökin 1 reseptör aksesuar protein
IRAK	:İnterlökin-1 reseptöre bağılı kinaz
TAK1	:TGF- β aktive eden kinaz 1
TAB2	:Bağlanma proteini 2
NF- κ B	:Nükleer faktör kappa B
icIL-1ra	:Hücre içi IL-1ra
IL-1RN1	:IL-1 RN allel 1
IL-1RN2	:IL-1 RN allel 2
GAgP	:Generalize agresif periodontitis
İPH	:İltihabi periodontal hastalık
SCD	:Sondalanabilir cep derinliğı
KAK	:Klinik ataşman kaybı
GI	:Gingival indeks
PI	:Plak indeksi
SK	:Sondalamada kanama
PCR	:Polimeraz zincir reaksiyonu
HLA	:İnsan lökosit antijeni

İÇİNDEKİLER	
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
İÇİNDEKİLER	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Periodontal Hastalık	3
2.1.1. Kronik Periodontitis	4
2.1.2. Agresif Periodontitis	5
2.1.3. İnflamatuvar Hastalık Olarak Periodontal Hastalıkların Patogenezi	7
2.2. İnterlökin-1	11
2.2.1. İnterlökin-1 Sinyal iletimi	14
2.2.2. İnterlökin-1 Ailesi Üyelerini Sentezleyen Genler	16
2.2.3. İnterlökin-1 Reseptör Antagonisti	17
2.2.4. İnterlökin-1 Reseptör Antagonisti Sentezleyen Gen	18
2.2.5. İnterlökin-1 Reseptör Antagonistinin Hastalıklarla İlişkisi	19
2.3. Gen Polimorfizimleri ve Genetiğin Önemi	20
2.3.1. Periodontal Hastalıklarda Genetiğin Önemi	22
2.3.2. IL-1RN VNTR Polimorfizminin Hastalıklar ile İlişkisi	23
2.3.3. IL-1RN VNTR Polimorfizminin Periodontal Hastalıklar ile İlişkisi	25
3. MATERYAL VE METOT	27
3.1. Çalışma Grubu	27
3.2. Periodontal değerlendirme	28
3.3. Genomik DNA İzolasyonu	29
3.4. PCR	30
3.5. PCR Ürünlerinin Agaroz Jel Elektroforezinde Analiz Görüntülerinin Alınması	32
3.6. İstatistiksel Analiz	33
4. BULGULAR	34
4.1. Klinik Periodontal Bulgular	34
4.2. Laboratuvar Bulguları	35
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	49
KAYNAKLAR	50
EK 1- Etik Kurul Onayı	64
EK 2- Hasta Takip Formu	65
EK 3- Hasta Onam Formu Örneği	66
ÖZGEÇMİŞ	71

1.GİRİŞ

Periodontal hastalıklar, multifaktöriyel etyopatogenezi olan bir grup infeksiyöz, inflamatuvar hastalıklardır. Periodontal hastalıklardan olan agresif (AgP) ve kronik periodontitis (KP), cep formasyonu ile beraber görülen alveoler kemik kaybı, dişeti çekilmesi ya da ikisinin birlikte görülmesi ile karakterizedir (Armitage, 1999). Hastalığın etyopatogenezi henüz tam olarak açıklanamamış olsa da primer etyolojik faktör olan mikrobiyal dental plağın, çevresel ve genetik faktörlerin hastalığı oluşturma riskini, şiddetini ve başlangıç yaşını etkilediğine dair güçlü kanıtlar vardır. Periodontitis etyolojisinde genetiğin katkısı ikiz çalışmaları (Michalowicz ve ark., 1991; Corey ve ark., 1993), bağlantı analizleri (Beaty ve ark.,1987; Marazita ve ark.,1994) ve ilişki çalışmaları (Kornman ve ark., 1997) temel alınarak gösterilmiştir.

Periodontal sağlığı etkileyen dental plaktaki bakteriyel lipopolisakkaritler (LPS) hücreleri, interlökin-1 (IL-1) gibi sitokinleri üretmek için aktive eder. IL-1 ailesine bağlı proinflamatuvar özelliğe sahip interlökin-1 alfa (IL-1 α) ve interlökin-1 beta (IL-1 β) ile antinflamatuvar özelliğe sahip interlökin-1 reseptör antagonisti (IL-1ra) gibi mediatörler periodontal hastalıkları da içeren bazı inflamatuvar hastalıkların patogenezinde anahtar rol oynar (Offenbacher, 1996; Roberts ve ark., 1997). IL-1 α ve IL-1 β doku yıkımıyla sonuçlanan ekstraselüler matriksi indirgeyen ve alveol kemik rezorbsiyonuna neden olan proteazların üretimini tetikler (Genco,1992; Baker ve Leaper, 2000; Kinane ve Lappin, 2001; Seymour ve Gemmel 2001). IL-1ra, IL-1 α ve IL-1 β aktivitesini onların bağlandığı reseptörün aynısına, tip 1 interlökin-1 reseptörüne (IL-1RI), bağlanarak inhibe eder ve sitokinlerden IL-1 uyarımını durdurur (Niimi ve ark., 2000).

IL-1 gen kümesi, ikinci kromozomun uzun kolunda yerleşmiştir ve üç genden oluşur. Bunlar IL-1 α 'yı kodlayan IL-1A, IL-1 β 'yı kodlayan IL-1B ve IL-1ra'ni kodlayan IL-1RN'dir (Nicklin ve ark., 1994).

Yaş, cinsiyet, ırk, stres ve sigara kullanımı ile beraber genetik polimorfizmler de periodontal hastalık başlangıcı ve patogenezini için risk faktörü gibi görünmektedir (Tarlow ve ark., 1993; Mansfield ve ark., 1994; Danis ve ark.,1995; Shirodaria ve ark., 2000). Birçok polimorfizm insan genomunda sık görülen tek nükleotit değişimlerinden (TNP) oluşur (Venter ve ark.,2001). Bunlar gen fonksiyonunu etkilerler ve hastalığa

yatkınlık ile ilişkili oldukları görülmüştür (McCarroll ve Altshuler, 2007). IL-1 genindeki polimorfizmler, periodontal hastalıklar için potansiyel genetik markırlar olarak önerilmiştir. IL-1RN'nin ikinci intronundaki 86 baz çiftinin (bp) değişik sayılardaki art arda tekrarlarının (VNTR) oluşturduğu polimorfizm fonksiyonel tek nükleotid polimorfizmlerindendir. Bu polimorfizm, artmış IL-1ra seviyesi ile ilişkili olduğu için fonksiyoneldir (Kornman ve ark., 1997) ve bazı immün-inflamatuar hastalıklar ile ilişkilidir (Blakemore ve ark., 1994; Clay ve ark., 1994; Tarlow ve ark., 1994; Crusius ve ark., 1995; Perrier ve ark.,1998; Boiardi ve ark., 2000; Shu ve ark., 2000).

Periodontal hastalık patogenezinde meydana gelen doku yıkımı, periodontal mikroorganizmaların ürettiği endotoksinlere karşı oluşan konak cevabı sonucunda oluşmaktadır. Süreç her ne kadar mikrobiyal faktörler tarafından başlatılsa da, doku yıkımına neden olan konak tarafından üretilen enzimlerdir (Kinane ve Lappin, 2001). Konak cevabında rol alan sitokin, akut faz proteinleri ve prostoglandinler gibi inflamatuvar mediatörler genetik kontrol altında üretilmektedir. Bu faktörlerdeki gen polimorfizmleri periodontal hastalıklar için risk oluşturabilir. Polimorfizme ilişkin bilgilerin periodontitis tedavisi ve önlenmesinin yanı sıra daha kapsamlı tedaviye ihtiyacı olanların tanımlanmasında yararlı olacağı düşünülmektedir. Periodontitis geliştiren ve/veya şiddetlendiren risk faktörlerinin erken belirlenmesi, maliyeti düşük ve hedefe yönelik, önleyici yaklaşımların temelini oluşturabilir (Takashiba ve Naruishi, 2000).

Bu çalışmanın amacı IL-1 ra gen polimorfizminin iltihabi periodontal hastalıklarla (agresif ve kronik periodontitis) ilişkisinin incelenmesi ve polimorfizmin periodontal hastalığa yatkınlıktaki rolünün değerlendirilmesidir. Bu sayede risk profili belirlenip, yeni tedavi stratejileri geliştirilebilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodontal Hastalık

Periodontal hastalık, diş ve çevresi dokularında meydana gelen inflamatuvar durumların tümünü ifade ettiğinden hem gingivitis hem de periodontitis için kullanılan bir terimdir (Kinane ve Hart, 2003). İnsanlarda görülen en yaygın periodontal hastalıklar, gingivitis ve periodontitistir (Kirkwood ve ark, 2007). En son Avrupa Periodontoloji Çalıştay'ında, gingivitis ve periodontitisin dişin destek dokularını etkileyen, birbirini izleyen kronik inflamatuvar durumlar olduğu belirtilmiştir (Kinane ve Attstrom, 2005).

Periodontitis, bakteri plağının lokal periodontal dokularda immün, inflamatuvar mekanizmaları başlatmasıyla periodontal ligament, kemik ve dişeti dokusu gibi dişin destek yapılarında yıkım ile sonuçlanan multifaktöriyel bir hastalıktır. Primer klinik özellikleri, klinik ataşman kaybı, alveolar kemik kaybı, periodontal cep oluşumu ve dişeti inflamasyonudur. Ek olarak dişeti büyümesi ya da çekilmesi; basınç uygulamasını takiben dişeti kanaması; artmış mobilite ve dişlerde yer değiştirmeler görülebilir (Armitage, 1999).

Bakteri hastalık oluşumu için gerekli ancak yeterli değildir. Genetik ve çevresel faktörler gibi konak kaynaklı durumlar da hastalığın ortaya çıkışında ve şiddetinde önemlidir. Bu multifaktöriyel durum hastalık kompleksinin ilişkisini açıklar (Page ve ark.,1997).

Periodontitisin histopatolojik özellikleri, birleşim epitelinin mine-sement sınırının daha apikaline ilerlemesi sonucu periodontal cep oluşumunu, cep epiteline komşu kollajen liflerde kaybı, alveolar kemik kaybını, birleşim ve cep epitelinde çok sayıda polimorfonükleer lökositlerin varlığını ve plazma hücreleri, lenfositler ve makrofajların oluşturduğu yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonunu içerir (Suzuki, 1988).

1999 yılındaki Uluslararası Çalıştay'da yapılan periodontal hastalık sınıflamasına göre periodontitis klinik, radyografik, histolojik ve laboratuvar bulguları temel alınarak kronik periodontitis, agresif periodontitis ve sistemik hastalıklarla beraber görülen periodontitis olarak 3 ana grupta sınıflandırılmıştır. Kronik

periodontitis eski sınıflamaya göre erişkin periodontitis, genelde 35 yaş üstü bireylerde görülen, yavaş periyotlarda bağ dokusu ve alveol kemik yıkımına neden olan bir hastalık; eski sınıflamaya göre erken yerleşimli periodontitis olarak bilinen agresif periodontitis genelde 35 yaş altı bireylerde görülen hızlı doku yıkımına neden olan, ailesel geçiş gösteren infeksiyöz, inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmıştır.

2.1.1. Kronik Periodontitis

Kronik periodontitis, dişin destek dokularında inflamasyona, ilerleyen ataşman ve kemik kaybına neden olan infeksiyöz bir hastalıktır. Periodontal cep oluşumu ve/veya dişeti çekilmesi ile karakterizedir. Periodontitisin en sık görülen formu olarak kabul edilmektedir. Eski sınıflamada erişkin periodontitis olarak adlandırılmasının nedeni 35 yaş sonrasında görüldüğünün kabul edilmiş olmasıdır ancak 1999 Uluslararası Çalıştay'ında her yaşta hatta hem primer hem de sekonder dentisyonda görüldüğünün kabul edilmesiyle ismi kronik periodontitis olarak değiştirilmiştir. Başlangıcı her yaşta olabilirken, en fazla erişkinlerde tespit edilir. Hastalığın prevalans ve şiddeti yaşla beraber artar (Armitage, 1999).

Ağız içinde farklı sayıda dişi ve bölgeyi etkileyebilir. Plak birikimi ve diş taşı ile ilişkilidir ve genelde yavaş ilerleme hızına sahiptir ancak zaman zaman şiddetlenerek hızlı doku yıkımına neden olabilir. Hastalık ilerleme hızının artmasına normal konak-bakteri etkileşimini etkileyen lokal, sistemik ve çevresel faktörler neden olabilir. Lokal faktörler plak birikimini etkileyebilirken, Diabetes Mellitus (DM) ve Human Immundeficiency Virus (HIV) enfeksiyonu gibi hastalıklar da konak savunmasını etkileyebilir, ayrıca sigara kullanımının, stres gibi çevresel faktörlerin de konağın plak birikimine karşı cevabını etkilediği bilinmektedir (Novak, 2006).

Kronik periodontitis, klinik olarak şiddetine ve yayılımına göre sınıflandırılır. Yayılımı lokalize ve generalize olarak tanımlanan ve hastalıktan etkilenen bölgenin sayısıdır. Genel bir kural olarak etkilenen bölgeler tüm ağzın %30'undan az ise lokalize, %30'undan fazla ise generalize'dir. Hastalığın şiddeti tüm ağız için ya da tek diş ve bölge için tanımlanabilir. Hastalık şiddeti, klinik ataşman kaybının (KAK) miktarı temel alınarak sınıflandırılabilir. Buna göre KAK 1-2 mm ise hafif, KAK 3-4 mm ise orta,

KAK 5mm'den fazla ise şiddetli olarak sınıflandırılır. Kronik periodontitis özellikleri Tablo 1'de listelenmiştir (Armitage, 1999).

Tablo 1. Periodontal hastalık ve durumlar için 1999 yılında kabul edilen sınıflamada KP özellikleri (Armitage, 1999'dan uyarlanmıştır)

Kronik periodontitisin klinik özellikleri
En sık yetişkinlerde görülür ancak çocuk ve ergenlerde de görülebilir.
Yıkımın miktarı var olan lokal faktörler ile orantılıdır.
Subgingival diş taşı sıklıkla görülür.
Değişken mikrobiyal şablon ile ilişkilidir.
Yavaş ve orta ilerleme ve periyotlarla hızlı ilerleme hızına sahiptir.
Lokal predispozan faktörlerle ilişkili olabilir.
Sistemik hastalıklar ile ilişkili ve modifiye olabilir.
Sigara ve stres gibi sistemik hastalık dışı faktörlerden etkilenip, modifiye olabilir.

2.1.2. Agresif Periodontitis

Agresif periodontitis terimi, bu hastalığın özelliklerinin sadece 35 yaş altı bireylerde görülmediğinin fark edilmesiyle 1999 Uluslararası Çalıştay'da eski sınıflamada erken yerleşimli periodontitisin yerine kullanılmaya başlanmıştır. Lokalize agresif periodontitis, lokalize juvenil periodontitis; generalize agresif periodontitiste, generalize juvenil periodontitis yerine kullanılmaya başlanmıştır.

Agresif periodontitis, açıkça teşhis edilebilen farklı klinik ve laboratuvar bulguları ile periodontitisin spesifik bir tipidir (Lang ve ark., 1999) ve ayrı bir sınıflamayı gerektirecek kadar kronik periodontitisten ayrılır. Bu spesifik özellikler, sistemik olarak sağlıklı bireylerde hastalık ilerleme sürecinin hızlı olması, yıkım oranına göre plak ve diş taşı birikiminin fazla olmaması, genetik özelliğinin olduğunu düşündüren ailesel geçiş göstermesidir (Novak, 2006). 'Agresif' terimi histopatolojik özelliklerinden ziyade hastalığın erken yerleşimli ve hızlı ilerlemesi nedeniyle verilmiştir (Mros ve Berglundh, 2010).

Agresif periodontitis, kronik periodontitise göre daha az sıklıkta görülür (Löe ve ark., 1965; Page, 1985) ve prevalansı, Latin, Afro-Amerikan ve beyaz ırkta %0.1'den %15'e kadar değişen oranlarda görülmektedir (Saxen, 1980; Neely, 1992; Sjodin ve ark., 1993).

Etiyoloji ve patogeneze bakıldığında lokalize ve generalize olarak iki formda görülür (Lang ve ark., 1999). Agresif periodontitisi diğer hastalıklardan ayıran ve hem lokalize hem de generalize formlarında ortak olarak görülen spesifik özellikler vardır. Bunlar tablo 2 ve 3'te gösterilmiştir.

Kronik periodontitiste olduğu gibi agresif periodontitisin de her iki formu plağa bağlı enfeksiyonlardır ve doku yıkımının çoğundan bakteri plağına karşı oluşan konak cevabının etkileri sorumludur. Genel olarak klinik plak miktarı kronik periodontitistekine oranla daha azdır. Agresif periodontitis erişkinlerde görülebilse de çoğunlukla ergenlik dönemindeki ve sonrasındaki genç bireylerde görülür (Lang ve ark., 1999).

Tablo 2. Periodontal hastalık ve durumlar için 1999 yılında kabul edilen sınıflamada AgP özellikleri (Lang ve ark., 1999'dan uyarlanmıştır)

Agresif Periodontitiste (hem lokalize hem de generalize formunda) Görülen Özellikler (Lang ve ark., 1999)
Primer Özellikler
Periodontitis haricinde hastalar sistemik olarak sağlıklıdır.
Hızlı ataşman kaybı ve kemik yıkımı görülür.
Ailesel geçiş gösterir.
Sekonder Özellikler (Çoğunlukla görülür)
Periodontal yıkım şiddeti ile mikrobiyal birikim doğru orantılı değildir.
<i>Agregetibacter actinomycetemcomitans</i> (Aa) seviyesi yüksektir ve bazı popülasyonlarda <i>Porfiromonas gingivalis</i> (Pg) seviyeleri de yüksek olabilir.
Lökosit anomalileri görülür.
Artmış prostogandin E2 (PGE2) ve IL-1 β seviyelerini içeren aşırı cevap veren makrofaj fenotipine sahiptir.
Ataşman kaybı ve kemik yıkımı süreci kendiliğinden durabilir.

Tablo 3. Lokalize ve generalize agresif periodontitisin spesifik özellikleri (Lang ve ark., 1999'dan uyarlanmıştır)

Lokalize ve generalize agresif periodontitisin spesifik özellikleri (Lang ve ark., 1999)
Lokalize Agresif Periodontitis
Puberte dönemi ve çevresi başlangıçlıdır. Güçlü serum antikor cevabı gösterir. Biri birinci molar diş olmak üzere en az iki daimi dişte interproksimal ataşman kaybı ile beraber izlenen lokalize birinci molar/insizör tutulumu görülürken birinci molar ve insizörler haricindeki farklı iki diştten fazlasında tutulum görülmez.
Generalize Agresif Periodontitis
Genelde 30 yaş altı bireyleri etkiler ama hastalar daha yaşlı da olabilir. Zayıf serum antikor cevabı görülür. Ataşman ve alveolar kemik yıkımında belirgin episodik doğası vardır. Birinci molar ve insizörler dışında en az üç daimi dişi etkileyen generalize interproksimal ataşman kaybı görülür.

2.1.3. İnflamatuvar Hastalık Olarak Periodontal Hastalığın Patogenezi

Periodontal hastalıklar, bakteri kaynaklı, dişi destekleyen kemik ve bağ dokusunda yıkıma yol açan infeksiyöz, inflamatuvar hastalıklardır (Kornman, 2008). Birçok infeksiyöz hastalıkta patojenik mikroorganizma konakta kolonize olur; ancak yine de hastalığın klinik özellikleri ortaya çıkmayabilir. Bu durum periodontal hastalık sürecinde de benzerdir ve bir çok faktörün etkili olduğunu gösterir (Socransky ve Haffajee, 1992; 1993). Periodontal oluk veya cepte yaklaşık 500 tane mikroorganizma tespit edilmiştir (Moore and Moore, 1994) ancak hepsi hastalık patogenezi ile ilişkilendirilmemiştir. Periodontal hastalığa sebep olduğu birçok çalışma ile belirlenen bakteriler; Porfiromonas gingivalis (Pg), Tanarella forsythia (Tf) ve Agregetibacter actinomycetemcomitans (Aa)'dır. Patojenik bakteri, hastalık oluşumu için gerekli ancak yeterli değildir. Konak faktörleri de hastalık oluşumu sürecinde bakteri varlığı kadar önemlidir. Ayrıca konak cevabını etkileyen genetik ve sigara kullanımı gibi çevresel faktörler hastalığın oluşumunda ve şiddetinin belirlenmesinde önemlidir (Page ve Kornman, 1997).

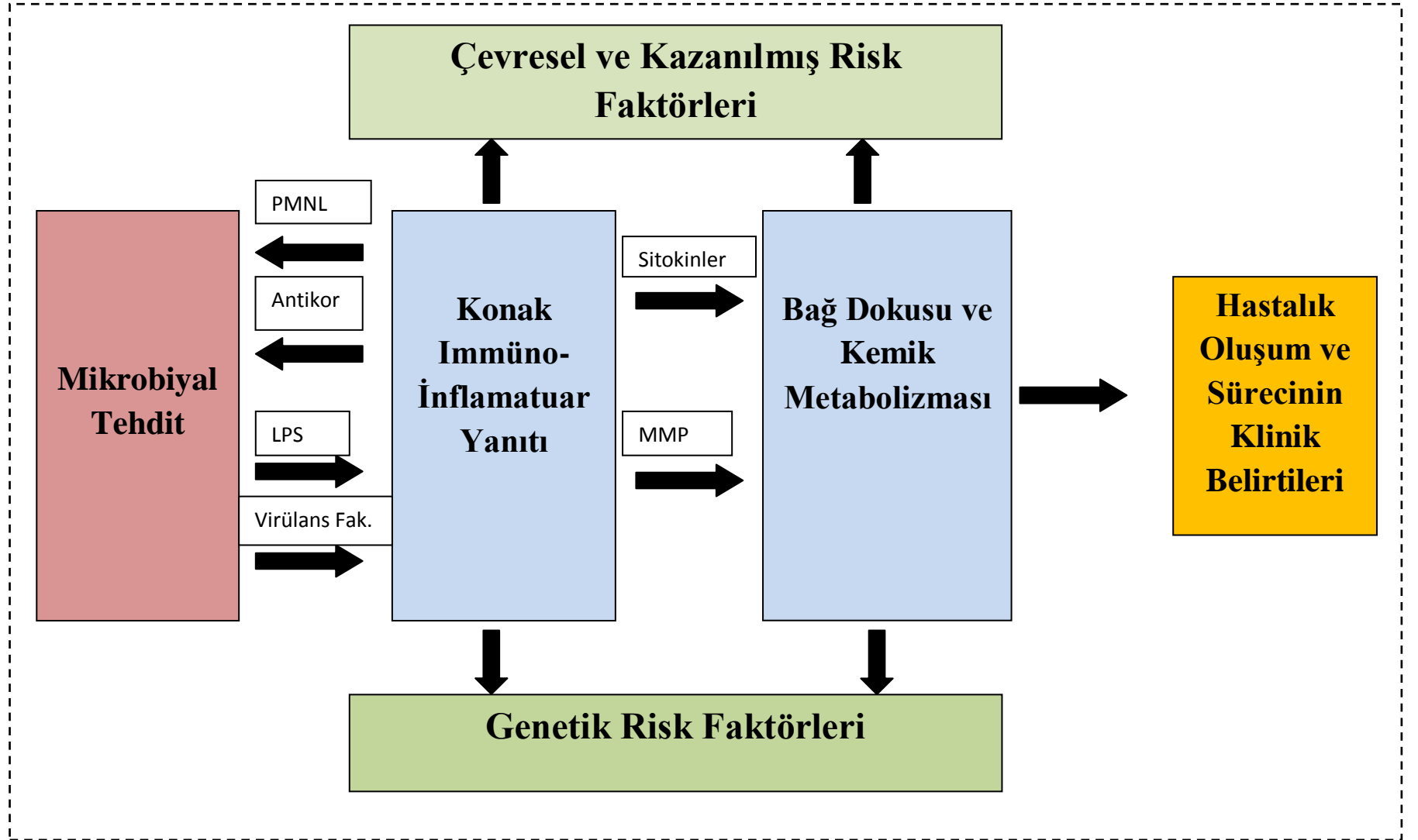
20. yüzyılda bakteri ve konak yatkınlığının periodontal hastalıkların başlaması ve ilerlemesindeki rolü ortaya çıkmıştır. Etkinliği düşük ya da aşırı yanıtların, periodontal hastalıkta görülen doku yıkımının kaynağı olduğu düşünülmektedir

(Kinane, 2001). Mikrobiyal birikimin artmasıyla marjinal dişetinde klinik olarak görülebilen inflamasyon başlar (Schroeder, 1996; Schroeder ve Listgarten, 1997). Bakteri veya bakteri ürünleri epitel ile etkileşime girerek alttaki bağ dokusuna penetre olur ve birleşim epitelinin hemen altındaki küçük kan damarlarında inflamasyon görülür. Bunun sonucunda artmış permeabilite sonucu damardan birleşim epiteline oradan da dişeti oluşuna migre olan nötrofillerin sayısında artma görülür. Bu olay meydana gelirken küçük miktarlarda kollajen ve diğer perivasküler extraselüler matrix elemanları hasara uğrar. Bu mikrobiyal birikim devam ederse birkaç gün içinde gingivitis oluşur. Bu aşamada ya konak savunmasının aktivitesi ile oluşan inflamasyon konağa zarar vermeden mikrobiyal birikimi yenecek ya da mikrobiyal birikim konak savunmasını yenip durumu daha da kötüleştirecektir. Bu olay gerçekleşirken subgingival plak dişeti oluşundan daha derine iner. Bunun sonucu olarak, tipik cep epiteli ile birlikte sığ bir dişeti cebi oluşur. Bu aşamada periodontal cep, ataşman ve kemik kaybı görülmemektedir. Cep epitelinin varlığı aslında sürecin periodontitise doğru ilerlediğini göstermektedir. Cep epiteli bakteri ürünlerinin bağ dokusuna ulaşmasını sağlar. Aynı zamanda epitel hücrelerini aktive ederek IL-8 salgılanmasına ve inflame küçük damarların endotel hücrelerini aktive ederek adezyon moleküllerinin ekspresyonunun artmasına neden olur. Böylece lökosit göçü artar, ödem ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu meydana gelir. Bu infiltrasyon, monositlerden ve B hücreleri, T hücreleri ve göç etmiş nötrofiller dahil olmak üzere, lenfositlerden oluşur. Bu hücrelerden üretilen sitokinler ve bakteri antijenleri, B hücrelerinin plazma hücrelerini üreten spesifik antikörlere farklılaşmasını sağlar. Hümmoral immün cevap ile bakteriye karşı yanıt alınırsa süreç geri döner. Eğer bu aşamadaki inflamasyon kontrol altına alınamazsa, kötüleşir ve bağ dokusu ile kemikte doku yıkımı görülmeye başlar. Bakteri LPS'si tarafından aktive edilen makrofajlar, IL-1 β , Tümör Nekrotize Edici Faktör- α (TNF- α), matrix metalloproteinazlar (MMP) ve PGE₂ üretir. IL-1 β ve TNF- α , yerleşik fibroblastları PGE₂ ve MMP'leri üretmek için aktive eder. Aktive olmuş hücre tipleri MMP'nin doku inhibitörlerinin üretimini azaltır ve bunun sonucunda büyük ölçüde artmış MMP seviyelerine rastlanır. Bu extraselüler matrix bileşenlerinin yıkımına ve genişleyen inflamatuvar hücre infiltrasyonuna yer oluşturur. Mikrobiyal biyofilm apikal ve lateral olarak genişleyebilir. LPS ile aktive olan epitel hücreleri birleşim epitelinin apikal ucunda bulunan kollajen lifleri yıkan MMP'leri üretir. Sonuçta epitel apikale

doğru genişler ve cep derinleşir. Bu gerçekleşirken MMP'ler klinik ataşman kaybına ve PGE₂ de alveolar kemik (bazı vakalarda sement ve dentin) rezorbsiyonuna neden olur ve dişeti cebi periodontal cebe donuşur (Page ve ark., 1997).

Patojen bakteri ve konak savunmasının yanında kazanılmış ve kalıtsal çevresel risk faktörleri de bireylerin periodontal hastalığa olan yatkınlıklarını açıklar. Son yıllarda bu çevresel faktörlerin yanında konak yatkınlığını artıran genetik faktörlerin de periodontal hastalık gelişiminde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. 1997 yılında periodontitis patogenezi bütün bu gelişmeler ve bilinen tüm süreçler işığında yeniden oluşturulmuştur (Page ve Kornman, 1997) (şekil 1).

Konak cevabında rol alan sitokin, akut faz proteinleri ve prostoglandinler gibi inflamatuvar medyatörler genetik kontrol altında üretilmektedir. Bu faktörlerdeki gen polimorfizmleri periodontal hastalıklar için risk oluşturabilir. Polimorfizme ilişkin bilgilerin periodontitis tedavisi ve önlenmesinin yanı sıra daha kapsamlı tedaviye ihtiyaı olanların tanımlanmasında yararlı olacağı düşünülmektedir. Periodontitis geliştiren ve/veya şiddetlendiren risk faktörlerinin erken belirlenmesi, maliyeti düşük ve hedefe yönelik, önleyici yaklaşımların temelini oluşturabilir (Takashiba ve Naruishi, 2000).



Şekil 1. Periodontitis Patogenezi (Page ve Kornman, 1997'den uyarlanmıştır)

2.2. İnterlökin-1

Bir polipeptit hormonu olan IL-1 mikrobiyal invazyon, inflamasyon, immünolojik reaksiyonlar ve doku hasarına karşı vücudun oluşturduğu cevabın anahtar medyatörüdür. IL-1 günümüzde sitokin olarak bilinen bir grup polipeptit medyatörün önemli bir üyesidir. İnfeksiyon ya da hasardan sonraki ilk saatlerde IL-1'in biyolojik etkileri nerdeyse her doku ve organda açığa çıkar (Dinarello, 1988). Diğer interlökinlerin (interlökin 2 ve 6) aksine IL-1 yeni keşfedilmiş bir molekül değildir. İlk olarak 1940'larda bu moleküle vücut ısısında artışa neden olduğundan dolayı endojenöz pirojen (EP) denilmiştir (Atkins, 1960). EP, Hepatik akut faz protein sentezini indükleyen, plazma demir ve çinko seviyelerini azaltan ve nötrofiliye neden olan lökositik endojenöz medyatör (Merriman, 1977) adı verilen bir madde ile saflaştırılmıştır. Mitojen ve antijenlere oluşan T lenfosit cevabını arttıran Lenfosit aktive edici faktör Gery ve Waksman (Gery ve Waksman, 1972) tarafından tanımlanan bir proteindir ve aslında EP'den farksızdır (Dinarello, 1984). Günümüzde IL-1 terimi, mononükleer hücre faktörü (Krane ve ark., 1985), katabolin (Saklatvala ve ark., 1985), osteoklast aktive edici faktör ve hemopoietini içerdiği gibi EP, lökositik endojenöz medyatör ve lenfosit aktive edici faktörü de içerir.

IL-1'in sahip olduğu fonksiyonlar merkezi sinir sistemi, metabolik, hematolojik, vasküler duvar üzerinde sistemik etkileri olarak ayrılabilirdiği gibi T-lenfositleri, B-lenfositleri, doğal katil hücreler, makrofajlar, kemik iliği hücreleri üzerinde immünolojik etkileri de sınıflandırılabilir (Tablo 4) (Dinarello, 1991).

Tablo 4. IL-1'nin Sistemler Üzerindeki Etkileri (Dinarello ve ark.,1991'den uyarlanmıştır)

Merkezi Sinir Sistemi	Metabolik	Hematolojik	Damar Duvarı
Ateş	Hepatik protein artar	Nötrofili	Lökosit adezyonu artar
Uyku	Na atılımı artar	Lenfopeni	PGI2/PGE2 artar
Nöropeptit artar	İnsülin artar ve azalır	Tümör öldürme artar	Hipotansiyon
ACTH artar	Sitokrom p450 azalır	Non-spesifik direnç artar	Leak kapiler sendrom
Açlık artar ve azalır	Laktik asidoz Plazma Fe/Zn seviyesi artar	Kemik iliği büyüme faktörü artar	Damar direnci azalır Platelet aktive edici faktör artar

IL-1'in biyolojik etkileri arasında immunolojik, pro-inflamatuar ve koruyucu fonksiyonları vardır. IL-1'in biyolojik fonksiyonları düşük konsantrasyonlarda, lokal inflamasyon medyatörü olması, yüksek konsantrasyonlarda dolaşıma geçerek endokrin etkiler göstermesidir (Tablo 5) (Dinarello, 1991).

Tablo 5. IL-1'in biyolojik etkileri (Dinarello, 1991'den uyarlanmıştır)

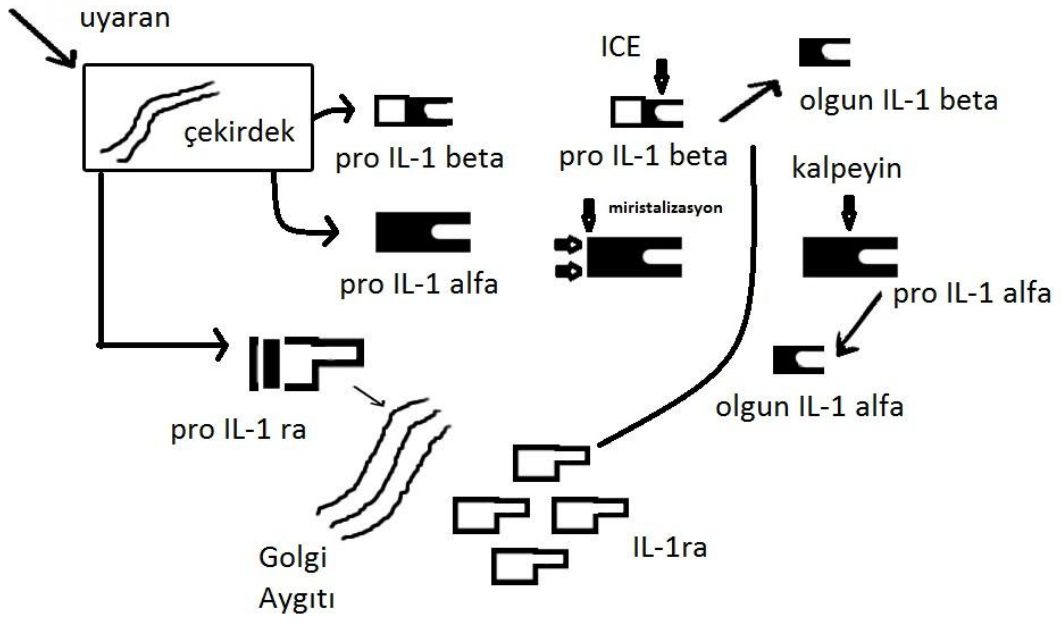
İmmünolojik özellikleri
T-hücre aktivasyonu; IL-2 sentezi için IL-6 ile birliktelik kurar
IL-2 reseptör üretiminde artış
B-hücre büyümesi ve farklılaşması (IL-4 ve IL-6 birlikteliğiyle)
İnterferon ve IL-2 birlikteliğiyle doğal katil hücrelerin aktivitesi
Lenfokin gen ekspresyonu
Pro-inflamatuar özellikleri
Ateş, uyku hali, anoreksia, nöropeptit salınımı
Kompleman için gen ekspresyonu
Endotelyal hücre aktivasyonu, Nötrofili, eozinofil degranülasyonu
Adezyon molekül ekspresyonunda artış
Hipotansiyon, miyokardial supresyon, şok ve ölüm
IL-8 aracılığıyla nötrofil doku infiltrasyonu
Beta adacık hücre sitotoksitesisi, aminoasit turnoverı, hiperlipidemi
Siklooksijenaz ve lipooksijenaz gen ekspresyonu
Kollejen ve kollejenaz sentezi; osteoblast aktivasyonu
Koruyucu etkileri
Sıtma
Bakteriyel infeksiyonlar
Letal radyasyon
Erken kök hücre
Hiperoksiya
İnflamatuar bağırsak hastalığı
Histamin salınımı

Aktive olmuş fagositik hücrelerin ürünü olan IL-1 geniş bir hücre çeşitinden sentez edilir. Bunlar arasında sinoviyal fibroblastlar, derideki keratinositler ve langerhans hücreleri, böbrek mezenşimal hücreleri, B-lenfositleri, doğal katil hücreler, beyindeki astrositler ve mikroglia hücreleri, damar endotelyal hücreleri, düz kas hücresi,

kornea, dişeti, timik, epitel hücreleri ve birkaç T lenfosit hücresi bulunmaktadır (Colott, 1994).

IL-1 ailesinin üç üyesi vardır. Bunlar pro-inflamatuar özelliğe sahip IL-1 α , IL-1 β ve anti-inflamatuar özelliğe sahip IL-1ra'dır. IL-1 α ve IL-1 β agonistlerken, IL-1ra spesifik bir reseptör antagonistidir. IL-1 α ve IL-1 β , 31kDa moleküler ağırlığa sahip, lider peptiti olmadan öncül IL-1 (pro IL-1) olarak sentez edilirler. IL-1 α 'nın ve IL-1 β 'nin aksine 17kDa olan olgun formuna dönüşüm sürecinde yüksek spesifik aktivite göstermesi için işlenmesine gerek yoktur (Auron and Webb, 1994). IL-1ra ise öncül halde sentez edilir ve 25 aminoasitten oluşan lider peptidin kesilip uzaklaştırılması, glikolize edilmesi ile olgun hale getirilerek hazır olarak hücre dışına salınır ve salgılanmış IL-1ra (sIL-1ra) olarak isimlendirilir.

İki tane IL-1 reseptörü vardır. Tip 1 IL-1 reseptörü (IL-1RI) ve tip 2 reseptörü (IL-1RII) (Sims and Dower, 1994). IL- 1RI 80 kDa, IL-1RII ise 68 kDa moleküler ağırlığa sahip üç immunoglobulin (Ig) benzeri kısımdan oluşan reseptörlerdir. Hücre dışında kalan kısım IL-1'in bağlandığı bölgedir. IL- 1 reseptörünü (IL-1r) hücre yüzeyine bağlayan kısım transmembran bölge olarak adlandırılır. Hücreye IL-1 bağlandığının sinyalini hücre içi kısma aktarır. IL-1RI, T-lenfositleri, kondrositler, sinoviyal sıvı hücreleri, hepatositler, keratinositler, düz kas hücresi ve epitel hücre yüzeylerinde bulunur. IL-1RII ise B ve T hücre yüzeylerinde konumlanır (Dinarello, 1991).



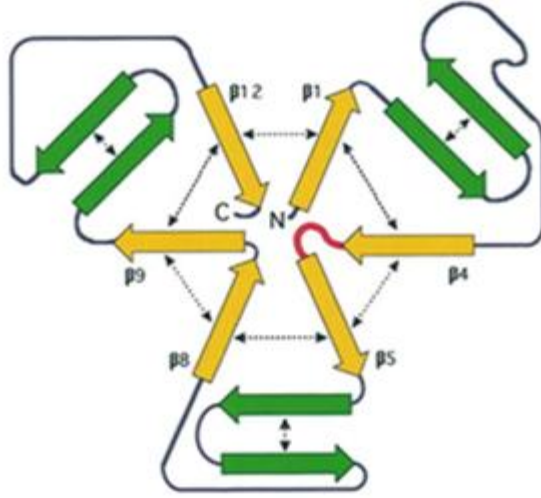
Şekil 2. IL-1'lerin Sentezi ve Salınımının şematik gösterimi: pro IL-1 β ICE ile kesilerek olgun IL-1 β olarak hücre dışına salınırken, IL-1 α hücre zarında konumlanan kalpeyinler ile kesilerek ciddi hastalık durumlarında hücre dışına salınır ancak genelde hücre içinde konumlanır. Pro IL-1ra sentez edildikten sonra golgi aygıtında lider peptidi kesilir, glikolize edilip hücre dışına salınır (Dinarello ve ark., 1997'den uyarlanmıştır)

2.2.1. İnterlökin-1 Sinyal İletimi

IL-1'in sinyal iletiminde ilk basamak IL-1'in IL-1 reseptörüne bağlanmasıdır. Her iki IL-1 reseptörü de IL-1'e diğer proteinlerin yokluğunda bağlanır. Ancak sadece uzun sitoplazmik kısma sahip IL-1RI hücresel sinyal iletimi yapma yeteneğine sahiptir (Sims ve ark., 1993). 30'dan fazla sitoplazmik aminoasit içeren IL-1RII, ligand yüzeyindeki birçok bölgeye bağlanır ve IL-1 aktivitesini azaltmak için tip 1 reseptörünün etkileşimde oldukları ile örtüşerek rekabetçi bir yem olarak hareket eder (Collota ve ark., 1993). Sonuç olarak, tip 2 reseptörü sinyal iletiminde fonksiyonsuz olarak görülür.

Doğal olarak oluşan üç tane benzer yapıdaki farklı ligandlar tip 1 IL-1 reseptörüne bağlanabilir. Bunlardan ikisi IL-1 α ve IL-1 β agonist olarak fonksiyon görür. IL-1 α ve IL-1 β 'nin sinyal iletimi açısından farklılıklarının karşılaştırılması gerekli değildir çünkü ikisi de IL-1RI'e bağlanınca benzer cevaplar oluşturur. Adından

da anlaşılacağı üzere üçüncü molekül IL-1ra, reseptöre herhangi bilinen bir sinyal yanıtı oluşturmadan bağlanır (Carter ve ark., 1990; Eisenberg ve ark., 1990).



Şekil 3. IL-1'lerin Üç Boyutlu Yapısı: Tüm IL-1'ler yeşil ve sarı oklar ile gösterilmiş 12 β zincirinden ve β zincirleri birbirine bağlayan mavi çizgiler ile gösterilen kısa peptitlerden oluşurlar. Her dört β zincir ve bunları birbirlerine bağlayan ilmekler birleşerek üç yapraklı yonca şeklini alırlar (Auron 1998'den uyarlanmıştır)

β zincirler ve kısa peptitler farklı aminoasit dizisine sahiptir ancak üç IL-1 arasında ortak aminoasitler de bulunmaktadır. Ortak aminoasitler sayesinde üç IL-1 de aynı reseptöre bağlanabilir. Farklı aminoasitler ise sinyal iletim mekanizmasındaki farkı oluşturur. IL-1 α ve IL-1 β , IL-1 reseptörüne A ve B adı verilen iki bölgeden bağlanır. Her iki bölgeye de bağlanmanın önemi, biyolojik cevap oluşturmayı tetiklemektir. IL-1ra sadece A bölgesinden bağlanır (Vigers ve ark., 1994). Molekül reseptörü aktive edilmeden işgal edilmiş olur. Bu sinyal iletiminin kontrolünde farklı bir düzey oluşturur (Vigers ve ark., 1997). IL-1 β 'nin IL-1RI'e bağlanmasında etkileştiği önemli aminoasitler A bölgesinde Gln15 (Glutamin), His30 (Histidin), Gln32 dir. IL-1ra'nın IL-1RI'e bağlanmasındaki aminoasitler de Gln20, Gln36, Tyr34 (Tirozin)'dir. IL-1 β 'nin IL-RI'e bağlandığı B bölgesinde bulunan ve bu bağlanmada önemli rolü olan aminoasitler ise Ile 56 (İzolösin), Lys93 (Lizin), Glu105 (Glutamat)'dir. IL-1ra bölge B'ye sahip olmayarak sinyal iletimini gerçekleştirmez (Evans ve ark., 1995).

IL-1 α ve IL-1 β 'nin IL-1RI'e bağlanması, IL-1 sinyal iletiminin erken safhasıdır. Tüm sinyal iletiminin gerçekleşmesi için bir başka IL-1R benzeri protein (IL-1 reseptör aksesuar protein) IL-1RAcP'ye ihtiyaç duyulur. IL-1 ve IL-1r ikili

kompleksi, IL-1 ailesi üyesi olan IL-1RacP ile birleşerek IL-1+IL-1r+IL-1RacP üçlü kompleksini oluşturur. Bu üçlü kompleksin oluşumu, reseptörün intraselüler kısmında interlökin-1 reseptöre bağlı kinaz (IRAK) aktivasyonunu harekete geçirir (Wesche ve ark., 1997).

IL-1RII'nin sinyal iletememesi intraselüler kısmının bağlanma sinyalini hücre içine iletebilecek yeterince sitoplazmik uzunlukta olmamasına bağlıdır (Dinarello, 1997). IL-1 sinyal iletimi, IL-1RacP ve IL-1RI'in intraselüler kısımlarına IRAK'ın bağlanması ile başlar ve transkripsiyon faktörlerinin çekirdekte konumlanıp hedef genlerin ekspresyonunu başlatması ile son bulur (Auron, 1998). IRAK'ın bağlanması TAK1'in aktivasyonunu etkiler ve TAB2'nin NF- κ B aktivasyonu ile ilişkilidir (Takaesu ve ark., 2001).

2.2.2. İnterlökin-1 Ailesi Üyelerini Sentezleyen Genler

IL-1 hem akut hem de kronik patolojik inflamatuvar hastalıklarla ilişkili olan primer inflamatuvar bir sitokindir. Fonksiyonel olarak benzer iki molekül IL-1 α ve IL-1 β farklı genlerden kodlanır. IL-1 α 'yı IL-1A, IL-1 β 'yı IL-1B kodlar. Ailenin üçüncü geni IL-1RN, reseptör bağlama için IL-1 α ve IL-1 β 'yla yarışan sinyal oluşturmayan anti-inflamatuvar molekül olan IL-1ra'yı kodlar (Dinarello, 1991).

Klasik IL-1 ailesi genleri IL-1A, IL-1B ve IL-1RN rekombinasyon analizleri ile insanlarda aynı kromozom bölgesinde haritalanmıştır (Steinkasserer ve ark., 1992). Jel elektroforezi ile insan genomik DNA'sında genler kümelenmiş olarak görülür ve merkezden uzak IL-1A ve IL-1RN genlerinin maksimum ayrılması 430 kb olarak tahmin edilmiştir (Nicklin ve ark., 1994). Üç genin oryantasyonu dizi analizleriyle kümelerin sitogenetik harita konumunun 2q13 olduğu belirlenmiştir (Nothwang ve ark., 1997).

IL-1B, 52-822 nükleotit arasında değişen uzunlukta 7 ekson ve 460-1981 nükleotit arasında değişen uzunlukta 6 introndan oluşup (Clark ve ark., 1986), insanın ikinci kromozomunun uzun kolunda 2q13-21 bandında lokalize olur (Webb ve ark., 1986), IL-1A, 7 ekson ve 6 introndan oluşan 10206 bp uzunluğundadır (Furutani ve ark., 1986) ve IL-1A geni 2q13 bandında konumlanmaktadır (Lafage ve ark., 1989). IL-1RI üç Ig benzeri yapısal şekile sahip 319 aminoasitten oluşan ekstraselüler kısım, 217

aminoasitten oluşan intraselüler kısım ve 20 aminoasitten oluşan transmembran kısımlarından oluşur (Sims ve ark., 1988). IL-1RI'ı sentez eden gen insanın ikinci kromozomunun uzun kolunda 2q12 bandında (Copeland ve ark., 1991) IL-1RII'yi sentez eden gen ise 2q12-22 bandında lokalize olmaktadır (McMahan ve ark., 1991).

2.2.3. İnterlökin-1 Reseptör Antagonisti

Sitokin ağı, çözünür sitokin reseptörlerinin salınımı ve reseptörlere bağlanmada sitokin antagonistleri gibi zıt sitokinlerin üretimi ve fonksiyonları ile kendi kendini düzenleyen bir ağıdır (Arend ve ark., 1998).

Şekil 2'de de görüldüğü gibi pro-IL-1ra lider kısma sahip olarak hücreden hazır olarak sentezlenir. LPS ile stimülasyondan sonra insan kan monositleri ilk olarak geni sIL-1ra için eksprese eder (Arend, 1993). İlk 4-6 saat içinde sIL-1ra proteini Golgi'de görülür. 24 saatten sonra hücrelerde görülen IL-1ra formu, transkripte olan, primer olarak lider peptiti olmayan, sitozolde diffüz olarak ve hücre içinde bulunan (icIL-1ra) hücre içi IL-1ra'dır (Andersson ve ark., 1992). Keratinositlerden ve epitel hücrelerinden üretilen icIL-1ra'nın, IL-1a'nın nüklear DNA'ya bağlanmasını bloke ettiği düşünülmektedir (Haskill ve ark., 1991; Arend, 1993).

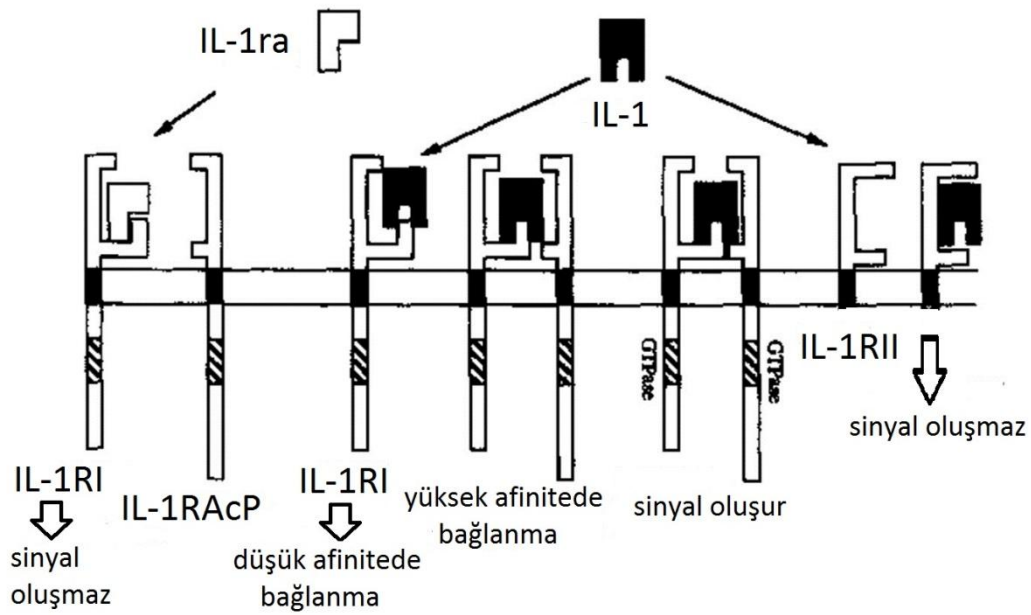
IL-1ra, IL-1RI'e bağlanarak reseptörü işgal eder. İkinci bağlanma tarafının olmaması sonucunda IL-1ra sinyal başlatamaz. IL-1ra'nın IL-1RI hücrelerine bağlanmasından sonra epidermal büyüme faktörü reseptöründe herhangi bir fosforizasyon olmaz (Dripps ve ark., 1991) bu durum IL-1 sinyal iletimi için iyi belirlenmiş, hassas bir değerlendirmedir (Bird ve Saklatvala, 1989).

IL-1RI ve IL-1R-AcP'nin (Greenfeder ve ark., 1995) oluşturulan heterodimer şekli, IL-1ra'nın sinyal tetiklemesindeki başarısızlığını açıklar. IL-1 β ve IL-1ra arasındaki yapısal farklılıklara bakıldığında IL-1ra'da eksik olan ikinci bağlanma kısmının aksesuar proteinin bağlandığı kısım olduğu görülür. Şekil 4'de de görüldüğü gibi IL-1ra IL-1RI'e, IL-1'in bağlandığı benzer affinitede bağlanır ancak ikinci bağlanma kısmının olmaması sonucunda IL-1R-AcP IL-1ra'ya kenetlenmez ve heterodimer form oluşmaz. IL-1ra'nın IL-1RI'e bağlanması IL-1 ile IL-1RI arasındaki oluşması muhtemel kompleksi bozar ya da kompleksin oluşmasını engeller. Bu model

sinyalin ancak heterodimer form oluştuğunda meydana geldiğini açıklar (Dinarello, 1998).

Tablo 6. Doğal IL-1ra tarafından bloke olan IL-1 etkileri

İnsanda doğal IL-1ra tarafından bloke olan IL-1 etkileri
İnsan sinovyal hücreslerinden ve fibroblastlardan PGE2 üretimi
İnsan sinovyal hücreslerinden hiyalorinik asit sentezinin stimülasyonu
İnsan artiküler kartilaj hücreslerinde glikozaminoglikan sentezinin inhibisyonu



Şekil 4. IL-1 için hüresel reseptörler: IL-1'in tip 1 IL-1reseptörüne bağlanması ve ikili kompleksi oluşturması sonra bu ikili kompleksin IL-1RAcP ile bağlanıp üçlü kompleksini oluşturmasıyla yüksek afinite de bir bağlanma gerçekteşmiş olur ve sinyal oluşur. Sinyal oluşturmayan IL-1ra tip 1 IL-1 reseptörüne bağlanırsa IL-1'in bağlanması bloke olur. Tip 2 IL-1 reseptörünün intraselüler kısmının sinyal iletimi için yeterince sitoplazmik uzunlukta olmamasından dolayı bu reseptöre bağlanmada sinyal oluşmaz (Dinarello, 1998'den uyarlanmıştır)

2.2.4. İnterlökin-1 Reseptör Antagonisti Sentezleyen Gen

İnsan IL-1ra sentezleyen gen, 2. kromozomun uzun kolunda q14-q21 bandında IL-1 α ve IL-1 β 'yı kodlayan genlere yakın komşulukta bulunur (Steinkasserer ve ark., 1992; Patterson ve ark. 1993). IL1A, IL1B ve IL1RN, 2.kromozomun 430kb'a yaklaşık

parça kesitinde bulunur. IL1A +0 ve +35kb arasında, IL1B +70 ve +110kb arasında ve IL1RN +330 ve +430kb arasında bulunur (Nicklin ve ark., 1994).

IL-1RN geni üzerinde yapılan ilk genetik analizler ile genin 2. intronunda 86 baz çiftinin ardı ardına tekrarlanan dizilerinden kaynaklanan uzunluk polimorfizmi olduğu görülmüştür. Bu gende 5 alel tanımlanmıştır ve bu 5 alellik kısım üç potansiyel protein bağlanma tarafı içerir. IL-1RN'in 2. intronuna ard arda değişik kopya sayısına sahip tekrarların girişi sonucu görülen polimorfizme VNTR polimorfizmi adı verilir. Bu polimorfizme göre 86 bp'nin dört tekrarının 2. intronun içine girmesi sonucu 410 bp uzunluğunda IL-1 RN1, 86 bp iki tekrarın 2. intronun içine girmesi sonucu 240 bp uzunluğunda IL-1 RN2, 86 bp bes tekrarın 2. intronun içine girmesi sonucu 500 bp uzunluğunda IL-1 RN3, 86 bp üç tekrarın 2. intronun içine girmesi sonucu 325 bp uzunluğunda IL-1 RN4, 86 bp altı tekrarın 2. intronun içine girmesi sonucu 595 bp uzunluğunda IL-1 RN5 aleleri görülür (Tablo 7). (Tarlow ve ark., 1993).

IL-1RN üzerinden hem icIL-1Ra hem de sIL-1Ra sentezi ilk ekson ile gerçekleşir. IL-1RN hem icIL-1Ra hem de sIL-1Ra sentezini kontrol eden promotör bölgeye sahiptir. icIL-1Ra sentezi icIL-1Ra sentezinden sorumlu promotör bölgeye transkripsiyon faktörlerinin bağlanması ile başlar, icIL-1ra'ya ait ilk eksonun ekspresyonundan sonra intron 1, ekson 2, intron 2, ekson 3, intron 3, ekson 4'ün transkripsiyonu ile sonlanır. sIL-1Ra'nın sentezi ise sIL-1Ra sentezinden sorumlu promotör bölgeye transkripsiyon faktörlerinin bağlanması ile başlar, sIL-1Ra'ya ait ilk eksonun ekspresyonundan sonra intron 1, ekson 2, intron 2, ekson 3, intron 3, ekson 4'ün transkripsiyonu ile son bulur. Böylece aynı gen üzerinden farklı birinci ekson varlığı nedeni ile N terminal kısımları farklı iki IL-1Ra izoformları sentez edilir (Butcher ve ark., 1994). Ayrıca IL-1RN'in 2. intronunda 86 bp tek insersiyon ve 46. pozisyonda C→A dönüşmesi ve 119. pozisyonda A→G dönüşmesi sonucu iki Tek Nükleotit Polimorfizmine (TNP) sahip 158 bp uzunluğunda IL-1RN0 aleli görülür (Vamvakopoulos ve ark., 2002).

2.2.5. İnterlökin-1 Reseptör Antagonistinin Hastalıklarla İlişkisi

Lokal dokuda IL-1 ve IL-1ra arasındaki denge IL-1'e bağlı fizyolojik ve patofizyolojik etkilerini etkiler yani birçok hastalığa yatkınlığı ve birçok hastalığın

şiddetini belirlemede önemli rol oynar. IL-1ra genindeki polimorfizm epitelyal ve endotelial hücre orjinli çeşitli hastalıklarla ilişkilidir (Arend, 2002).

Birçok hücrenin yüzeyinde bulunan aynı IL-1 reseptörüne bağlanan IL-1 α ve IL-1 β proinflamatuvar immün yanıtın major tetikleyicisidirler ve makrofaj, nötrofil aktivasyonu, vasküler dilatasyon ve ateş ve güçlü inflamatuvar yanıtı neden olan bir dizi reaksiyonu başlatır (Dinarello, 1988). IL-1 sisteminin ana rolü, mikrobiyal kolonizasyondan enfeksiyona ve malign dönüşüme kadar değişen birçok uyarana karşı korumadır. IL-1ra'de IL-1 α ve IL-1 β ile aynı reseptörlere bağlanır ancak sinyal oluşturmaz. IL-1ra, IL-1 biyoaktivitesini böylece inhibe etmiş olur. İnflamatuvar bir bölgedeki IL-1ra ve IL-1'in seviyeleri proinflamatuvar yanıtın oluşup oluşmayacağını, devam edip etmeyeceğini ya da sonlanıp sonlanmayacağını belirler (McIntyre ve ark., 1991). IL-1 ve IL-1ra arasındaki denge artrit, inflamatuvar barsak hastalığı, granülamatöz ve fibrotik akciğer hastalıkları, böbrek hastalıkları, karaciğer ve pankreas hastalıkları, lösemi ve kanser, osteoporöz ve DM, santral sinir sistemi hastalıkları, infeksiyöz hastalıklar ve arteriyel hastalıkları içeren çeşitli hastalıkların deneysel hayvan modellerinde çalışılmıştır. Bu hastalıkların tümünde IL-1 üretiminin lokal dokularda artması ve/veya IL-1ra üretiminin azalmasının hastalıkların oluşumunda yatkınlığı arttırdığını ve IL-1ra'nın terapötik uygulanmasının doku hasarını önlemede etkili olduğu görülmüştür (Arend, 2002).

Genellikle IL-1ra konsantrasyonu inflamatuvar durumun varlığı boyunca artar, uyarılan akut inflamasyon sonlanır, kronikleşmez ve sağlıklı hücrelere zarar vermez (Granowitz ve ark., 1991).

2.3. Gen Polimorfizmleri ve Genetiğin Önemi

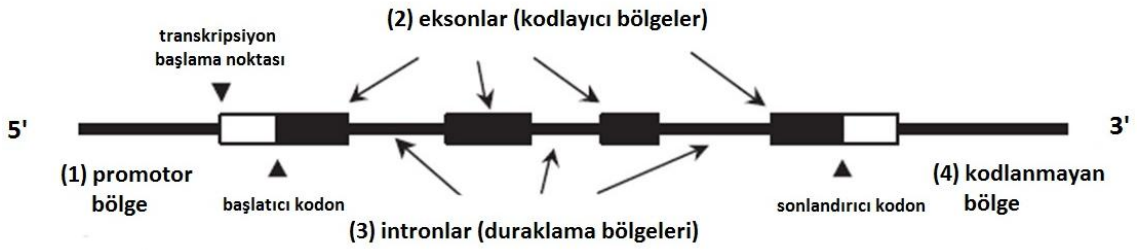
Gen polimorfizmleri bireyler arasında gen içindeki dizilerin sırasının değiştiği, populasyonun en az %1'ini etkileyen ve sık görülen konum farklılıklarıdır. Bir genin belli bir dizisinde birbirinden farklı yerleşim gösteren bu kopyaların her birine alel adı verilmektedir (Nielsen, 2004). İnsan genindeki polimorfizmler aşağıdaki bölgelerin bir ya da daha fazlasında görülebilir (Şekil 5).

1. Promotor bölge ya da 5' ucu bölgesi
2. Eksonlar

3. İtronlar

4. Kodlanmayan bölge ya da 3'ucu bölgesi (Jaber ve ark., 2004).

Polimorfizmlerin en sık görülen formu genomik DNA'da tek bir baz çiftinde meydana gelen değişiklik ile oluşan tek nükleotid polimorfizmleridir (Nielsen, 2004). Tek nükleotid polimorfizmleri gen fonksiyonunu etkileyebilir. Polimorfizmlerin diğer formu iki ya da üç nükleotid tekrarlarının yaygın olarak görüldüğü basit dizi tekrarlarıdır (Jasinska ve ark., 2003). Değişken sayıda olan tekrarlar da genin fonksiyonunu etkileyebilir ancak tekrarların genin herhangi bir yerinde fonksiyonel bir polimorfizm ile bağlantılı olması daha muhtemeldir. Gen polimorfizmlerinin üçüncü kategorisi, 'silinme' ve 'ekleme'leri içerir (Reich ve Lander, 2001). Silinme ve eklemeler bazı durumlarda TNP olarak da sayıldığı bir baz kadar küçük olabilirken birkaç bazdan, bir ya da daha fazla ekson, ya da tüm genden bile oluşabilir (Takashiba ve Naruishi, 2006).



Şekil 5. Tipik bir insan geninin genel yapısı ve gende polimorfizm görülebilecek bölgeler. Polimorfik DNA dizilerinin görülebileceği alanlar 1, 2, 3 ve 4 olarak gösterilmiştir (Takashiba ve Naurishi, 2006'dan uyarlanmıştır)

İlk çalışmalar insan genetik varyasyonlarının kaynağının tek nükleotid polimorfizmlerinde bulunduğunu göstermektedir (Robledo ve ark., 2003). Klasik tek gen kalıtsal hastalıklarda gen lokuslarını tanımlamak için geleneksel bağlantı analizleri kullanılmış olsa da bu tür yaklaşımların diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, romatoid artrit ve tabii ki periodontitis gibi daha karmaşık multifaktöriyel hastalıklar da kullanılmasında başarısız olmuştur. Genellikle bu karmaşık hastalıklar, bireysel olarak zayıf etkileri olan ve farklı hastalık görünümüne yol açan çevresel faktörler gibi diğer etkilerle birleşen çoklu gen ilişkileri vardır (Risch, 2000). Aday genlerdeki tek nükleotid polimorfizmi, protein ekspresyonu, yapımı ve fonksiyonunu etkileyebilir ve bazı

durumlarda ölümcül olabilir. Bununla birlikte varyasyon küçük ya da orta derecede ise hastalık sadece uygun koşullar altında oluşabilir. Gerçekten de Tip2 DM ve hipertansiyon gibi yaygın görülen multifaktöriyel hastalıklara yatkınlık genetik olarak belirlenebilir ancak hastalığın oluşumu, devam eden özel koşulları gerektirir. Böylece genetik faktörler aslında çevresel faktörler gibi ilave etkilerin yokluğunda hastalığın tek nedeni olarak sayılamaz. Multifaktöriyel bir hastalık olan periodontitiste de genetik ve çevresel faktörler kombine olarak değerlendirilmelidir (Takashiba ve Naruishi, 2006).

2.3.1. Periodontal Hastalıklarda Genetiğin Önemi

Genetik polimorfizmler, konak cevabını hem niteliksel hem de niceliksel yönlerini etkilemekle bilinirler (Kornman ve Hart, 1997). Periodontitis, konak cevabıyla düzenlenen inflamatuvar, kompleks, multifaktöriyel bir hastalıktır ve bu hastalığa yatkınlık genetik olarak belirlenebilir (Yoshie ve ark., 2007). Yetişkin ikizlerde yapılan çalışmalarda periodontal durumdaki %32-82'lik farklılığın genetik faktörlerle düzenlendiği gösterilmiştir (Michalowicz ve ark., 1991a; 1991b). Periodontitis ile ilişkili birçok aday gen önerilmiş ve çalışılmıştır (Yoshie ve ark., 2007). Çalışılan bu aday genler konak cevabında rol alan proteinleri kodlayan genlerdir. Periodontitis için olan aday genler endojen inflamasyon medyatörlerini kodlayan ve periodontal dokuların yapısal bileşenlerini kodlayanlar olarak iki kategoride sınıflandırılır (Suzuki ve ark., 2004).

20'den fazla genin ve bu genlerin yüzlerce polimorfizmlerinin kronik ve agresif periodontitis ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. IL-1, IL-4, IL-6, TNF- α , D vitamini reseptörü, Fcc reseptörü, matriks metalloproteinaz, Toll like reseptörleri, siklooksijenaz-2 ve C-reaktif proteinini içeren bu genlerden yaklaşık olarak 10 tanesi kapsamlı olarak çalışılmıştır. Ancak aday gen polimorfizminin dağılımının sıklığı periodontitis prevalansı ile ilişkili değildir. Belli bir genin hastalığın başlangıcı ve patogenezini üzerinde küçük bir etkisi olabilir ve tek bir genin baskın etkisi olmadan, diğer genler birbirleriyle etkileşebilir (Ioannidis ve ark., 2001).

IL-1, makrofajlar, trombositler ve endotelial hücreleri de içeren birçok hücreden salgılanan, güçlü bir pro-inflamatuvar ajandır ve IL-1 genindeki polimorfizmler

periodontal hastalıklar için potansiyel genetik markır olarak önerilmiştir (Meisel ve ark., 2002; 2003; 2004).

2.3.2. IL-1RN VNTR Polimorfizminin Hastalıklar İle İlişkisi

IL-1ra'yı kodlayan gen IL1RN'nin ikinci intronunda 86 baz çifti uzunluğunda birbirini ardına tekrarlanan diziler vardır (Tarlow ve ark., 1993). Farklı insanlarda bu dizinin tekrarlanma sıklığı 2'den 6'ya kadar değişir (tablo 7). Bireysel alel sıklığı farklı etnik ya da coğrafi populasyonlar arasında değişir ama 4 tekrar içeren alel 1 (IL-1RN1) her zaman 2 tekrar içeren alel 2'den (IL-1RN2) daha sık görülür. 3, 5 ve 6 tekrar içeren diğer aleller birçok populasyonda %1'den az görülür. Bugüne kadar çalışılan her populasyonda çoğu kişi IL-1RN1 homozigot ya da IL-1RN1/IL-1RN2 heterozigottur. IL-1RN2 homozigot prevalansı genellikle %10'dan azdır (Rider ve ark., 2000; Mwantembe ve ark., 2001).

Tablo 7. IL-1 reseptör antagonistinin 2. intronundaki gen polimorfizmi (Witkin ve ark., 2002)

Alel	Tekrar Sayısı	Özellik	Uzunluk
1	4	En sık görülen alel	410 baz çifti
2	2	Uzamış inflamasyon ile ilişkili	240 baz çifti
3	3	Nadir görülen alel	500 baz çifti
4	5	Nadir görülen alel	325 baz çifti
5	6	Nadir görülen alel	595 baz çifti

Bazı çalışmalar IL-1ra genotipi ve IL-1 β ve IL-1ra protein üretim konsantrasyonları arasında bir ilişki göstermiştir. İncelenen populasyonda sitokin etkileşimleri, patoloji ve çevre farklılığının karmaşıklığı göz önüne alındığında IL-1RN2'nin diğer aleller ile karşılaştırıldığında IL-1ra protein seviyelerinin artmış (Bioque ve ark., 1995; Danis ve ark., 1995; Santilla ve ark., 1998; Wilkinson ve ark., 1999), azalmış (Andus ve ark., 1997; Tountas, 1999) ya da benzer (Rider ve ark., 2000; Mwantembe ve ark., 2001) olduğu şaşırtıcı değildir. Kişilerin IL-1RN2 homozigot olduğu bazı çalışmalarda bu bireylerde diğer genotiplere göre daha yüksek IL-1Ra ve IL-1 β seviyelerinin olduğu gösterilmiştir. Bu en düşük IL-1ra/IL-1 β oranına, artmış ve

uzamış pro-inflamatuar yanıtı neden olur (Hurme ve Santilla, 1998; Santilla ve ark., 1998; Wilkinson ve ark., 1999).

IL-1 α ve IL-1 β genellikle otoimmünite ya da hastalık yokluğunda saptanamazken, IL-1ra sağlıklı insanların sirkülasyonunda normalde vardır (Khosla, 1994). Dolaşımdaki IL-1ra'nın patojenik olmayan minör stimülasyonlara karşı gereksiz proinflamatuar yanıtının aktivasyonunu önlemesi bunun için makul bir açıklamadır (Witkin ve ark., 2002).

IL-1ra gen polimorfizminin hastalıklarla ilişkisini araştıran çalışmalarda otoimmün ve kronik inflamatuvar hastalıklar ele alınmıştır. IL-1RN2 homozigotisi ile inflamatuvar bağırsak hastalığı (Bioque ve ark., 1995; Andus ve ark., 1997; Tountas, 1999), alopesi areata (Tarlow ve ark., 1994), sedef (Tarlow ve ark., 1997), liken skleroz (Clay ve ark., 1994), lupus eritematozus (Tjernstrom, 1999), vulvar vestibülit (Jeremias, 2000) ve multiple skleroz (Luomala ve ark., 2001) arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (Tablo 8).

Tablo 8. IL-1ra gen polimorfizmleri ve hastalıklar (Arend, 2002)

IL1RN2 ile ilişkili hastalıklar	
Liken sklerozis	Diabetik nefropati
Erken yerleşimli sedef	IgA nefropatisi
Juvenil kronik artrit	Ciddi sepsis
Henoch-Schönlein nefritis	Gastrik kanser
Erken yerleşimli periodontitis	Fibrosing alveolit
Kömür madencilerinde silikozis	GVHD şiddeti
Sjörge sendromunun ciddi formları	Alopesi areata
İdiyopatik tekrarlayan düşükler	Nonatopik astım
Bazı popülasyon gruplarında multipl skleroz	
Sistemik lupus eritematozusda deri hastalıkları	
Bazı popülasyon gruplarında ülseratif kolit	

IL-1RN2 ve kronik inflamatuvar hastalıklar arasındaki ilişki bu kişilerde diğer IL-1ra gentipi olan kişilere oranla daha ciddi ve uzamış proinflamatuar yanıtın olacağı izlenimin uyandırır. Bu gerçektende böyleyse IL-1RN2 homozigot bireylerde artan pro-inflamatuar yanıt bu kişileri mikrobiyal infeksiyon ya da kolonizasyonuna karşı mücadelede daha etkili kılar (Witkin ve ark., 2002).

2.3.3. IL-1RN VNTR Polimorfizminin Periodontal Hastalıklar İle İlişkisi

Periodontal hastalıklar çevresel ve genetik faktörlerin bireysel varyasyonlara neden olduğu infeksiyöz hastalıklardır. Periodontitisin farklı klinik formları, mikrobiyal uyarana karşı konak immün yanıtını düzenleyen genetik polimorfizmler ile ilişkilendirilmiştir (Kinane ve Hart, 2003). Bazı çalışmalar sitokinler gibi konak savunma sisteminin moleküllerini kodlayan genlerdeki alelik varyasyonların periodontal hastalık yatkınlığını ve gelişimini etkilediğini göstermiştir (Kornman ve ark., 1997; Crandijk ve ark., 2002; Berglund ve ark., 2003).

IL-1'in baskın formu IL-1 β 'nin periodonsiyumdaki inflamatuvar ve immün yanıtın başlaması ve düzenlenmesinde rolü olduğu açıkça belirlenmiştir (Tatakis, 1993; Boch ve ark., 2001). Doğal olarak oluşan bir sitokin olan IL-1ra, IL-1'in üretim ve aktivitesinin kontrolünü hücreyi aktive etmeden onun hücre yüzeyi reseptörüne bağlanarak düzenler (Arend ve ark., 1998; Arend ve Gabay, 2000) ve anti-inflamatuvar rol oynayarak IL-1 α ve IL-1 β 'nin güçlü bir endojenöz inhibitörüdür (Arend ve ark., 1990; Delima ve ark., 2002).

IL-1ra normal fizyoloji ve çeşitli akut ve kronik inflamatuvar hastalıklarda IL-1 β 'nin patolojik evrelerde birçok biyolojik etkilerine saf antagonist olarak işlev görerek önemli bir rol oynar (Arend ve ark., 1998; Arend ve Gabay, 2000; Delima ve ark., 2002). IL-1 ve IL-1ra arasındaki dengenin periodontal dokulardaki inflamatuvar reaksiyonları kontrol ettiği ileri sürülmektedir (İshihara ve ark., 1997; Rawlinson ve ark., 2000).

IL-1 gen kümesindeki polimorfizmlerin periodontal hastalıklar için artmış bir risk faktörü olduğu son çalışmalarda gösterilmiştir (Tatakis, 1993; Kornman ve ark., 1997; Cullinan ve ark., 2001). IL-1 gen kümesindeki alelik varyasyonları, artmış IL-1 α ve IL-1 β üretimine neden olur (Pociot ve ark., 1992) ve bu spesifik IL-1 genotipine sahip bireyler, periodontal hastalığın şiddetli formunu geliştirmeye daha yatkındırlar (Kornman ve ark., 1997). Önceden bahsedildiği gibi, IL-1ra'yı kodlayan genin, 2. intronunda farklı sayılarda art arda tekrar içeren polimorfizmleri vardır (Tarlow ve ark., 1993).

IL-1RN polimorfizmi bazı otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda hastalık aktivitesi ve yatkınlığı ile bağlantılı bulunmuştur (Hurme ve ark., 1998). Bunun

sonucunda periodontal hastalık ile ilişkisi açısından tartışılmaya başlanmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda generalize agresif periodontitiste (G-AgP), IL-1RN2 alel polimorfizminin sağlıklı bireylere göre daha sık olarak görüldüğü (Tai ve ark., 2002; Berdelli ve ark., 2006; Rahimi ve ark., 2010), benzer sıklıkta görüldüğü (Li QY ve ark., 2004) ve hatta daha az sıklıkta görüldüğü (Parkhill ve ark., 2000) gösterilmiştir. Kronik periodontitis ve sağlıklı bireyler karşılaştırıldığında ise Laine ve ark.'ları (2001) KP'de IL-1RN2 alel polimorfizminin daha sık göüldüğünü göstermişlerdir.

Konak cevabının patogenezinde önemli rol oynadığı bilinen inflamatuvar periodontal hastalıkların, IL-1 reseptör antagonist polimorfizmi açısından incelenip, polimorfizmin periodontal hastalığa yatkınlıktaki rolünün değerlendirilmesi, çalışmanın amacını oluşturmaktadır.

3.MATERYAL VE METOT

Bu tez çalışması, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırma Etik Komisyonu tarafından 2011, 307 etik kurul karar numarasıyla onaylanarak, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda ve Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda yürütüldü. Çalışmaya dahil edilen bireylere araştırmanın amacı ve içeriği anlatılıp gönüllü olarak araştırmaya katıldıklarına dair bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatıldı.

3.1. Çalışma Grubu

Çalışmamıza, 25 tane AgP ve 78 tane Kronik P olarak 103 iltihabi periodontal hastalığı (İPH) (grup 1) olan ve periodontal açıdan 100 sağlıklı birey (grup 2) katılımı uygun görülmüştür. Çalışmaya dahil edilmesi planlanan hastalar, sistemik olarak sağlıklı, sigara kullanmayan bireylerden cinsiyet ayrımı ve seçimi yapılmadan çalışma ve kontrol gruplarına yerleştirilmiştir.

Periodontal açıdan Sağlıklı Grup: Yapılan klinik değerlendirmede sondalanan cep derinliğinin 3mm'nin üzerinde olmadığı, klinik ataşman kaybının bulunmadığı, radyografik değerlendirmede herhangi bir patoloji ya da alveolar kemik kaybının gözlenmediği, yaşları 26 ve 55 arasında değişen (yaş ortalaması $40,4\pm 7,9$) 65'i kadın (% 65) , 35'i (% 35) erkek olmak üzere toplam 100 birey bu gruba dahil edildi.

İltihabi Periodontal Hastalık Grubu: Yaşları 20 ve 37 arasında değişen (yaş ortalaması $30,7\pm 5,9$) 19'u kadın (% 76), 6'sı (% 24) erkek olmak üzere; 25 AgP hastası ve yaşları 31 ve 55 arasında değişen (yaş ortalaması $43,7\pm 5,5$) 40'ı kadın (%51,2) 38'i erkek (%48,8) olmak üzere; 78 KP hastası olmak üzere toplam 103 kişi bu gruba dahil edildi.

3.2. Periodontal Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilecek olan hastaların teşhisleri, dental ve sistemik hikayelerine, klinik parametrelere ve radyolojik olarak izlenen alveolar kemik kaybı değerlendirmelerine göre yapılmıştır. Klinik değerlendirmeler, sondalanan cep derinliği (SCD), klinik ataşman kaybı (KAK), gingival (GI) ve plak (PI) indeksi ve sondalamada kanama (SK) indeksi kullanılarak yapılmıştır.

Sondalanan cep derinliği, periodontal sondanın tüm dişlerin mezio-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, mezio-lingual, mid-lingual ve disto-lingual olmak üzere altı yüzeyine yerleştirilmesi ile marjinal dişeti kenarından sondalanabilen cep ya da sulkus tabanı arasındaki mesafenin milimetrik olarak ölçümünün değeridir.

Klinik ataşman kaybı, periodontal sondanın tüm dişlerin mezio-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, mezio-lingual, mid-lingual ve disto-lingual olmak üzere altı yüzeyine yerleştirilmesi ile mine-sement sınırından sondalanabilen cep ya da sulkus tabanı arasındaki mesafenin milimetrik olarak ölçümünün değeridir.

Gingival indeks (Löe-Sillness) ölçülürken, tüm dişlerin mezio-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, mezio-lingual, mid-lingual ve disto-lingual olmak üzere altı yüzeyinde periodontal sondanın dişin uzun aksına dik olacak şekilde dişeti kenarına temas ettirilerek, dişetinde oluşan kanama ve dişeti yüzey özelliklerine göre skorlama şu şekilde yapıldı;

- 0- Normal dişeti
- 1- Renkte hafif değişiklik, hafif ödem, sonda ile temasta kanama olabilir
- 2- Eritem, ödem, parlaklık, sonda ile temasta kanama var
- 3- Belirgin eritem ve ödem, spontan kanamaya eğilim

Plak indeksi (Sillness-Löe) ölçülürken, tüm dişlerin mezio-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, mezio-lingual, mid-lingual ve disto-lingual olmak üzere altı yüzeyinde periodontal sondanın dişeti kenarına yakın bölgede diş yüzeyine paralel olarak dişeti oluşu bölgesinde gezdirilerek, biriken plak miktarı şu şekilde skorlandı.

- 0- Gingival alanda plak yok,
- 1- Gözle fark edilmeyen ancak sonda sulkusta gezdirildiğinde fark edilen plak varlığı,
- 2- Dişeti bölgesinde inceden orta kalınlığa kadar plak kaplıdır, çıplak gözle izlenebilen plak varlığı,
- 3- Yumuşak ekleninin fazla olduğu ve plağın sulkusu doldurur.

Sondalamada kanama, tüm dişlerin mezio-bukkal, mid-bukkal, distobukkal, mezio-lingual, mid-lingual ve disto-lingual olmak üzere altı yüzeyinden ölçüm yapılması ile belirlendi. Periodontal sonda yardımı ile sulkus içinde kuvvet uygulamadan hafifçe gezildi. 5 saniye sonra incelenen bölge kanama var (+) ya da kanama yok (-) şeklinde değerlendirildi.

3.3. Genomik DNA İzolasyonu

Çalışmaya katılan gönüllü bireylerden alınan 2 ml'lik venöz kandan Axygen-Blood DNA izolasyon kiti protokolü ile genomik DNA elde edildi. Buna göre, 250 µl tam kan, kitin içinden çıkan 1,5 ml'lik tüpe koyuldu. Üzerine 500 µl AP1 ve 100 µl AP2 eklenerek 10 saniye vortekslenildi. Oda sıcaklığında 5 dakika bekletildikten sonra 12000 rpm santrifüjde 10 dakika çevrildi. Diğer yandan spin kolon 2 ml'lik tüpe koyularak hazırlandı. Santrifüjden çıkan örneğin, yaklaşık 500 µl berrak süpernatant kısmını yani mümkün olduğunca dokuyu ve en üstte tabakalaşmış yağ kısmını almadan pipetle alarak spin kolona aktarıldı. 12000 rpm santrifüjde 1 dakika çevrildi. Spin kolon altındaki tüp boşaltıldıktan sonra tekrar yerleştirildi ve 700 µl Buffer W1A eklenip 2 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra 12000 rpm santrifüjde 1 dakika çevrildi. Spin kolon yeniden yerleştirildikten sonra 800 µl Buffer W2 eklenip, 12000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi. İkinci kez yıkamak için tekrar spin kolon altındaki tüp boşaltılıp spin kolon yerleştirildi ve 500 µl Buffer W2 eklenip 12000 rpm santrifüjde 1 dakika çevrildi. Spin kolon altındaki tüp boşaltılıp spin kolon tekrar yerleştirildi ve boş olarak 12000 rpm santrifüjde 1 dakika çevrildi. Spin kolonlar alınarak 1,5ml'lik temiz tüplere yerleştirildi ve üzerine 100 µl TE Buffer'ı eklendi. Karışım oda sıcaklığında 2 dakika bekledikten sonra 12000 rpm santrifüjde 1 dakika çevrildi. Spin kolonlar atılarak 1,5 ml'lik tüplerdeki genomik DNA kullanıma hazır olarak elde edildi. İzole edilen

genomik DNA'ların moleküler incelemelerde kullanılabilmesi için varlık, miktar ve kalitesinin belirlenmesi gerekir. Hazırlanmış olan DNA'ların önce 260 nm dalga boyunda sonra 280 nm dalga boyuna ayarlanan UV spektrofotometresinde absorbans değerleri ölçüldü. DNA'ların miktarları aşağıdaki formüle başvuru olarak ölçüldü, DNA'nın kalitesi ise A260/ A280 bölünmesi ile belirlendi.

$$\text{DNA miktarı} = A_{260} \times 50 \mu\text{g/ml} \times \text{Dilüsyon Katsayısı}$$

3.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

PCR, DNA üzerinde incelenmesi istenen bölgenin çoğaltılması esasına dayanır. Kısaca, denatürasyondan sonra tek zincir haline getirilen DNA molekülüne, çoğaltılmak istenen gen bölgesine özgü primerlerin bağlanması ve bu primerlerden yeni DNA zincirinin sentezlenmesidir. DNA amplifikasyonunun temeli, DNA replikasyon mekanizmasına dayanmaktadır. Değişik sıcaklıklarda çalışan basamakların (denatürasyon, birleşme, polimerizasyon) bir döngü halinde yaklaşık 25-35 kez tekrarlanması ile gerçekleşir.

IL-1RN VNTR polimorfizmine göre deneklerin alellerinin belirlenmesi için kullanılan PCR karışımının içeriği ve kimyasalların miktarı aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 9. PCR karışımının içeriği (Tek örnek için kullanılan miktarlar)

İçerik	Miktar
H ₂ O	16 µl
Buffer	2,5 µl
dNTP	2,5 µl
MgCl ₂	1,5 µl
DMSO	1 µl
Primer Forward	0,4 µl
Primer Reverse	0,4 µl
Taq polimeraz	0,5 µl
DNA	2,5 µl

Çalışmamızda, PCR işleminde kullanılan primer dizilimleri ise şöyledir,

F: 5'-CTCAGCAACACTCCTAT-3'

R: 5'-TCCTGGTCTGCAGGTA A-3'

Her bir örnek, 95°C'de 30 saniye denatürasyon, 58°C'de 30 saniye bağlanma ve 72°C'de 30 saniye uzama içeren programda 'MWG Biotech Primus 96-Plus PCR system' cihazı içinde çalıştırılıp ve program sonunda örnekler için tek tek IL-1RN VNTR polimorfizmini gösteren gen bölgesi çoğaltıldı.



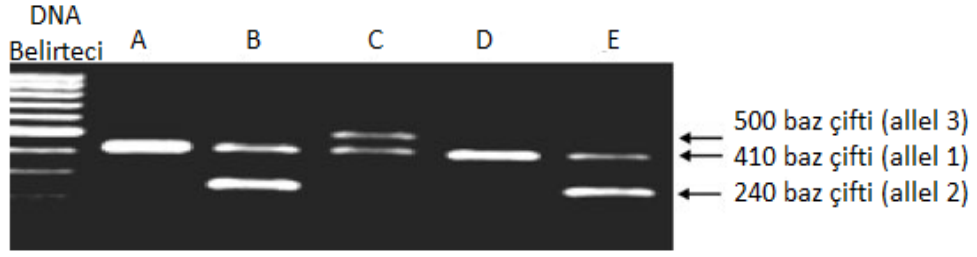
Şekil 6. Gen bölgesinin çoğaltılmasında kullanılan PCR cihazı (MWG Biotech Primus 96-Plus PCR system).

3.5. PCR Ürünlerinin Agaroz Jel Elektroforezinde Analizi ve Görüntülerinin Alınması

Bir litre distile suyun içine 0,55 gram borik asit, 1,40 gram Tris Aminometan ve 0,074 gram EDTA konarak tampon çözelti hazırlandı. Konsantrasyonu %2 olacak şekilde agar ve tampon çözelti karıştırılarak mikrodalga fırında 80°C’de kaynatılıp karışım 60°C’ye soğutulduktan sonra üzerine %0,7’lik olacak şekilde etidyum bromid (amresco, cat. no: 126K317) eklenip, jel kabına aktarıldıktan ve uygun taraklar yerleştirildikten sonra jelin oda ısısında donması sağlandı. Jel donduktan sonra taraklar çıkartılıp; incelenecek örnekten 5 µL alınıp ve daha önceden 5 kat distile su ile sulandırılarak 1X olarak hazırlanan 5 µL jel yükleme solüyonu (DZJY001, lot: 0610J12) ile karıştırılarak her bir kuyucuğa yüklendi. Jel tankında (blue marine serva 200) 130mV güç kaynağı ile 40 dakika yürütülen örneklerin fotoğrafı ‘SYNGENE, gene Genius Bio Imaging System’ jel görüntüleme cihazı ile alınıp, polimorfizmler değerlendirildi.



Şekil 7. Polimorfizmler değerlendirildiği jel görüntüleme cihazı (SYNGENE, geneGenius Bio Imaging System).



Şekil 8. IL-1RN gen polimorfizminin bant görüntüsünden örnek. Buna göre A ve D kişisi IL-1RN 1/1, B ve E kişisi IL-1RN 1/2 ve C kişisi IL-1RN 1/3 genotipik özellik göstermektedir.

3.6. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS (ver.12) istatistik programıyla analiz edildi. Dağılımın merkez ve yaygınlık ölçütleri Aritmetik Ortalama±Standart Sapma olarak sunuldu. Normal dağılıma uygunluk gösteren veri gruplarında ikili karşılaştırmalarda Student t, üçlü karşılaştırmalarda Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA); normal dağılıma uymayan ikili veri gruplarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U, üçlü grup analizlerinde ise Kruskall Wallis Varyans Analizi kullanıldı. Sayımla elde edilen veriler kıkare analizi ile karşılaştırıldı.

4.BULGULAR

4.1. Klinik Periodontal Bulgular

Araştırmamıza, 25'i AgP ve 78'i KP olmak üzere 103 periodontitis ve 100'ü periodontal açıdan sağlıklı hasta olmak üzere toplam 203 (79 erkek,124 kadın) birey katıldı. İltihabi periodontal hastalık grubunda, 6 (%24) erkek ve 19 (%76) kadın agresif periodontitis hastası ve 38 (%48,7) erkek ve 40 (%51,3) kadın kronik periodontitis hastası ve periodontal açıdan sağlıklı grupta ise 35 (%35) erkek ve 65 (%65) kadın olduğu belirlendi. Cinsiyet dağılımı ve çalışma grupları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı fark bulunmadı ($p=0,259$)(Tablo 10).

Tablo 10. Bireylerin cinsiyet dağılımları

Cinsiyet	İPH		Kontrol	
	sayı	%	sayı	%
Kadın	59	57,3	65	65
Erkek	44	42,7	35	35

$p=0,259$

İPH: İltihabi periodontal hastalık

Araştırmamıza katılan bireylerin yaş ortalamalarının iltihabi periodontal hastalık grubu için $40,52\pm 7,8$, kontrol grubu için $40,39\pm 7,9$ olduğu belirlendi.

Tablo 11'de gösterilen klinik periodontal ölçümlerden GI ortalamaları İPH grubunda $1,92\pm 0,4$ iken kontrol grubunda $1,40\pm 0,3$; PI ortalamaları ise İPH grubunda $2,00\pm 0,4$ ve kontrol grubunda $1,48\pm 0,3$ olarak belirlendi. Index sonuçları student-t testi ile değerlendirildi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlemlendi ve student-t testi ile yapılan değerlendirmede her iki parametre için gruplar arasında her ikisinde de istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0,0001$).

Tüm ağız sondalanabilir cep derinliği ortalamaları İPH grubunda $3,30\pm 0,6$; kontrol grubunda ise $1,68\pm 0,3$ olarak belirlendi. Sonuçlar Mann Whitney U testi ile değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p=0,0001$).

Sondalamada kanama varlığı, tüm hastalardan var veya yok şeklinde değerlendirilip, yüzde olarak incelendi. Kontrol grubunda $22,8\pm 9,8$; İPH grubunda

ise % 66,79±17,7 olarak belirlenen sondalamada kanama varlığı student t testi ile istatistiksel olarak incelendiğinde gruplar arasında önemli bir fark bulundu (p=0,0001).

Tablo 11. Klinik parametrelerin ortalamaları

Özellikler	Kontrol n=100	İPH n=103
Yaş	40,39±7,9	40,52±7,8
GI*	1,40±0,3	1,92±0,4
PI*	1,48±0,3	2,00±0,4
SCD (mm)*	1,68±0,3	3,30±0,6
SK (%)*	22,78±9,83	66,79±17,69

*p=0,0001

(GI: Gingival İndeks, PI: Plak İndeksi, SCD: Sondalanan cep derinliği, SK: Sondalamada kanama, İPH: İltihabi periodontal hastalıklar)

4.2. Laboratuvar Bulguları

IL-1RN VNTR polimorfizmleri genotip dağılımları açısından değerlendirildi. Tüm çalışma gruplarında alel 5'e hiç rastlanmazken, en sık olarak alel 1 gözlemlendi. % 55,7'lük oranla en sık IL-1RN 1/1 genotipine rastlandı. IL-1RN 1/2 genotipi % 31,5'lik oranla görülürken, IL-1RN 2/2 genotipine tüm çalışma gruplarında % 2,9 oranında rastlandı. Görülen genotip sıklıkları ve yüzdeleri tablo 12'de verildi. İstatistiksel değerlendirme yapılırken IL-1RN 1/1, IL-1RN 1/2 ve IL-1RN 2/2 dışındaki genotiplerin seyrek görülmesinden dolayı diğerleri olarak sınıflandırılıp, incelendi.

Tablo 12. Çalışma gruplarındaki genotip dağılımı

Genotip	Kontrol		Agresif Periodontitis		Kronik Periodontitis		İPH	
	n=100	%	n=25	%	n=78	%	n=103	%
1/1	63	63	12	48	38	48,7	50	48,54
1/2	27	27	9	36	28	35,9	37	47,43
1/3	6	6	-	-	3	3,8	3	2,91
1/4	-	-	1	4	3	3,8	4	3,88
2/2	1	1	3	12	2	2,6	5	4,85
2/3	1	1	-	-	4	5,1	4	3,88
2/4	-	-	-	-	-	-	-	-
3/3	1	1	-	-	-	-	-	-
3/4	-	-	-	-	-	-	-	-
4/4	1	1	-	-	-	-	-	-

(İPH: İltihabi Periodontal Hastalıklar)

Kontrol ve iltihabi periodontal hastalık grupları, IL-1RN1/1, IL-1RN1/2 ve IL-1RN2/2 genotip dağılımlarına göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,19$) (Tablo 13).

Tablo 13. Çalışma gruplarındaki sık görülen genotip dağılımları

Genotip	Kontrol		İPH	
	Sayı	%	Sayı	%
1/1	63	63,0	50	48,5
1/2	27	27,0	37	35,9
2/2	2	2,0	5	4,9
Diğer	8	8,0	11	10,7
Toplam	100	100,0	103	100,0

$p=0,19$

(İPH: İltihabi periodontal hastalıklar)

Kontrol grubu ile iltihabi periodontal hastalıklar (AgP ve Kronik P) kendi aralarında ayrı ayrı değerlendirildiğinde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. (Tablo 14).

Tablo 14. İltihabi periodontal hastalıklar ve genotip dağılımları

Genotip	Kontrol		Agresif Periodontitis		Kronik Periodontitis	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%
1/1	63	63,0	12	48,0	38	48,7
1/2	27	27,0	9	36,0	28	35,9
2/2	2	2,0	3	12,0	2	2,6
Diğer	8	8,0	1	4,0	10	12,8
Toplam	100	100,0	25	100,0	78	100,0

Kontrol ve Agresif Periodontitis :p=0,08
Kontrol ve Kronik Periodontitis :p=0,29
Agresif Periodontitis ve Kronik Periodontitis:p=0,18

İltihabi hastalıklar ile ilişkisi olduğu belirlenen IL-1RN 2 aleli, çalışmamızda periodontal hastalık yatkınlığına etkisinin olup olmaması açısından değerlendirildi. IL-1RN 2 alelini taşıyan bireyler IL-1RN 2+ ve taşımayan bireyler IL-1RN 2- olarak değerlendirilip incelendiğinde tüm çalışma grubunda IL-1RN 2+'lık %36,94; IL-1RN 2-'lik ise %63,06 oranında görüldü. (Tablo 15).

Tablo 15. IL-1RN 2 alelinin görülme sıklığı

	sayı	%
IL-1RN 2+	75	36,94
IL-1RN 2-	128	63,06
Toplam	203	100,0

(IL-1RN 2: İnterlökin-1 reseptör antagonisti geni 2. aleli)

IL-1RN 2+ ve IL-1RN 2- genotipik özellik göstermelerine göre çalışma grupları değerlendirildiğinde iltihabi periodontal hastalık ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulundu. IL-1RN 2 alelinin görülme sıklığı kontrol grubunda %30 iken İPH grubunda %44,7 olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,03) (Tablo 16).

Tablo 16. Çalışma gruplarında IL-1RN 2 alelinin görülme sıklığı

Alel	Kontrol		İPH	
	sayı	%	sayı	%
IL-1RN2 +	30	30,0	46	44,7
IL-1RN2 -	70	70,0	57	55,3
Toplam	100	100,0	103	100,0

p=0,03

(İPH: İltihabi periodontal hastalıklar, IL-1RN: İnterlökin-1 reseptör antagonisti geni)

Çalışma grubundaki hastalıkları IL-1RN 2+ ve IL-1RN 2- genotipik özellik göstermelerine göre ayrı ayrı incelediğimizde ise anlamlı fark bulunmadı. AgP teşhisi konan bireylerde IL-1RN 2 varlığı %48, KP teşhisi konan bireylerde %43,6 oranında görüldü (Tablo 17).

Tablo 17. İltihabi periodontal hastalıklarda IL-1RN 2 alelini bulundurma dağılımı

Alel	Kontrol		Agresif Periodontitis		Kronik Periodontitis	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%
IL-1RN2 +	30	30,0	12	48,0	34	43,6
IL-1RN2 -	70	70,0	13	52,0	44	56,4
Toplam	100	100,0	25	100,0	78	100,0

Kontrol ve Agresif Periodontitis :p=0,074

Kontrol ve Kronik Periodontitis :p=0,045

Agresif Periodontitis ve Kronik Periodontitis:p=0.70

Kişilerin, IL-1RN 2+ ve IL-1RN 2- genotipik özellik göstermelerine göre klinik parametreler değerlendirildiğinde kontrol grubu için hiçbir klinik parametrede istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 18).

Tablo 18. Kontrol grubunda IL-1RN 2 alelini taşıma durumuna göre klinik parametreler

Kontrol	IL-1RN 2+ n=30	IL-1RN 2- n=70	p
Yaş	39,1±8,6	40,9±7,65	0,31
GI	1,33±0,26	1,44±0,27	0,06
PI	1,40±0,30	1,52±0,26	0,05
SCD (mm)	1,63±0,23	1,70±0,32	0,23
SK (%)	21,30±11,8	23,4±8,86	0,33

(GI: Gingival İndeks, PI: Plak İndeksi, SCD: Sondalanan cep derinliği, SK: Sondalamada kanama)

IL-1RN 2+ ve IL-1RN 2- genotipik özellik göstermelerine göre İPH teşhisi konan hastalar klinik parametreler açısından değerlendirildiğinde ise sadece sondalamada kanamada istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür (p=0,004) (Tablo 19).

Tablo 19. İPH grubunda IL-1RN 2 alelini taşıma durumuna göre klinik parametreler

İPH	IL-1RN 2+ n=46	IL-1RN 2- n=57	p
Yaş	39,9±8,2	41,01±7,67	0,48
GI	1,88±0,45	1,95±0,42	0,44
PI	1,94±0,36	2,04±0,37	0,15
SCD (mm)	3,3±0,6	3,29±0,59	0,94
KAK (%)	45,12±25,49	45,76±24,99	0,89
SK (%)*	72,24±13,9	62,39±19,26	0,004

(GI: Gingival İndeks, PI: Plak İndeksi, SCD: Sondalanan cep derinliği, KAK: Klinik ataşman kaybı, SK: Sondalamada kanama, İPH: İltihabi periodontal hastalıklar)

İltihabi periodontal hastalıklar grubundan hem AgP hem de KP ayrı ayrı IL-1RN 2+ ve IL-1RN 2- genotipik özellik göstermelerine göre değerlendirildiklerinde de agresif periodontitis grubunda herhangi bir parametrede istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken, kronik periodontitis grubu için sadece sondalamada kanama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi (p=0,01) (Tablo 20, Tablo 21).

Tablo 20. AgP teşhisi konan hastalarda IL-1RN 2 alelini taşıma durumuna göre klinik parametreler

Agresif Periodontitis	IL-1RN 2+ n=12	IL-1RN 2- n=13	p
Yaş	29,67±6,24	31,69±5,56	0,40
GI	1,76±0,50	1,67±0,28	0,55
PI	1,80±0,28	1,83±0,30	0,77
SCD (mm)	3,40±0,96	3,31±0,41	0,76
KAK (%)	29,46±21,57	34,02±24,94	0,63
SK (%)	77,01±13,79	68,01±18,75	0,19

(GI: Gingival İndeks, PI: Plak İndeksi, SCD: Sondalanan cep derinliği, SK: Sondalamada kanama)

Tablo 21. KP teşhisi konan hastalarda IL-1RN 2 alelini taşıma durumuna göre klinik parametreler

Kronik Periodontitis	IL-1RN 2+ n=34	IL-1RN 2- n=44	p
Yaş	43,52±5,22	43,77±5,83	0,85
GI	1,92±0,44	2,04±0,43	0,27
PI	1,99±0,38	2,11±0,37	0,17
SCD (mm)	3,27±0,47	3,29±0,64	0,87
KAK (%)	50,65±24,71	49,23±24,21	0,80
SK (%)*	70,56±13,76	60,74±19,31	0,01

(GI: Gingival İndeks, PI: Plak İndeksi, SCD: Sondalanan cep derinliği, SK: Sondalamada kanama)

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, IL-1RN VNTR polimorfizminin iltihabi periodontal hastalıklarla (agresif ve kronik periodontitis) ilişkisi ve bu polimorfizmin periodontal hastalığa yatkınlıktaki rolü incelendi. Çalışmamız sonunda IL-1ra gen polimorfizminin İPH ile ilişkili olabileceğini düşündüren sonuçlar ortaya çıkmıştır.

Periodontal hastalık, dental plakta yer alan mikroorganizmalara karşı konak savunma mekanizmaları tarafından verilen yanıtla ilgili olarak gelişen, oluşumunda genetik ve çevresel faktörlerin de rol oynadığı kronik inflamatuvar bir hastalıktır (Nares, 2003). Periodontopatojenler, periodontitisin oluşması ve ilerlemesi için gereklidir. Ancak, periodontal yıkımın şiddetini çevresel faktörler, kazanılmış hastalıklar ve genetik yatkınlıklar belirlemektedir (Hart ve Kornman, 1997; Salvi ve ark., 1997). Bu nedenle, periodontal hastalığa sahip bazı bireylerde görülen aşırı düzeyde inflamatuvar yanıt oluşumunda genetik farklılıkların rol oynadığı düşünülmektedir (Salvi ve Lang, 2005). İkiz çalışmaları periodontitisin klinik ve radyografik ölçümlerinin farklılığının önemli bir kısmının genetik faktörlerle açıklandığını göstermiştir (Michalowicz ve ark., 1991a; Michalowicz ve ark., 1991b; Corey ve ark., 1993).

Periodontal hastalık, birçok multifaktöriyel hastalıktaki karakteri taşıdığı için genetik çalışmaları yapmak zordur. Bu özellikler hastalık fenotiplerinin ölçülmesi ve sınıflandırılmasındaki zorluk, hastalığın zamansal doğası ve konak, genetik, mikrobiyal ve diğer çevresel faktörlerin kompleks etkileşimidir (Potter, 1991).

Günümüzde genetik faktörlerin, periodontal hastalığa yatkınlığın saptanmasına ve hastalığın şiddetine ilişkin önemli bir belirleyici olduğuna dair çok sayıda klinik ve bilimsel veri mevcuttur. Genetik faktörlerin iltihabi olayları, konak cevabını ve dolayısıyla periodontitis oluşumunu ve şiddetini etkilediğini insan ve hayvanlarda yapılan araştırmalar göstermiştir. Hastalar bazı ortak çevresel faktörlere karşı farklı yanıtlar verebilir ve bu farklılık kişinin genetik özellikleri tarafından belirlenmektedir. Değişik formlarda bulunan genler (allel çeşitliliği), doku yapısında (doğal bağışıklık), antikor cevabında (kazanılmış bağışıklık) farklılıklar oluşturmakta dolayısıyla gen bölgelerinde görülen allelik çeşitlilik, periodontal hastalığa yatkınlığı arttırmaktadır (Kinane ve Hart, 2003).

Periodontal hastalığa yatkınlığın belirlenmesinde önemli olan, hastalığın klinik görüntüsünü etkileyecek düzeyde immün cevapta görülen bir genetik faktörün saptanabilmesidir. Araştırılan gendeki farklılık hastalığın oluşması ya da şiddetiyle ilişkili ise ancak bu durumda ilgili gen, periodontal hastalığa yatkınlığı belirleyebilecek aday gen olarak önerilebilir. Sadece genetik özelliğin hastalığın oluşumu için yeterli olmamasına rağmen (Hart ve Kornman, 1997), kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve periodontitis gibi multifaktöriyel etiyolojiye sahip hastalıklarda görülen klinik tablonun, birden fazla gen ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimler sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Bu hastalıklarda görülen genetik farklılık ilgili genlerin fonksiyonunu değiştiren bir mutasyon değildir sadece gen ürününün düzenlenmesinde ve fonksiyonunda küçük değişiklikler yaratan genetik farklılıklardır. Genetik polimorfizmler olarak bilinen bu farklılıklar, ilgili hastalığın varlığında da yokluğunda da görülebilir (Greenstein ve Hart, 2002).

Birçok gen periodontal hastalığa yatkınlığa aday gen olarak önerilip tartışılmıştır (Yoshie ve ark., 2007). Yapılan bu çalışmaların çoğunda çalışılan aday genler konak cevabında rol alan protein kodlayan genlerdir. Periodontitis için artmış risk olan ya bakteri ölümüne yol açan antikor ve polimorfonükleer lökositlerde ya da bakteriye cevap olarak gelişen doku iltihabı ile ilişkili IL-1 ve TNF- α gibi inflamatuvar mediatörlerin seviyesine bağlı genetik farklılıklar görülmektedir (Schenkein, 2002).

Bireylerin genetik geçmişi birçok hastalığa ve duruma yatkınlığını etkiler. Periodontal cebe yerleşen gram negatif mikroorganizmalar sonucunda oluşan ve inflamatuvar bir hastalık olan periodontitis için de bu geçerlidir. Genlerin, periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesiyle ilişkili olduğunu kanıtlayan çok sayıda derleme vardır (Kinane ve Hart, 2003; Takashiba ve Naruishi, 2006). Araştırmalar polimorfizm hakkındaki bilgilerin periodontitisin önlenmesinde ve tedavisinde yararlı olabileceğini göstermektedir. (Takashiba ve Naruishi, 2006).

İmmün sistem sitokin ve diğer hümmoral faktörleri, konağı; mikrobiyal invazyon, inflamatuvar ajan ve hasardan korumak için üretir. Birçok vakada bu kompleks defans ağı, normal homeostaziyi başarılı bir şekilde gerçekleştirir. Ancak immün sistemi düzenleyen bu mediatörlerin aşırı salınımının konağa zararlı olduğu kanıtlanmıştır (Cerami, 1992). İnterlökinler inflamasyonun anahtar mediatörleridir ve periodontal dokuları oluşturan extraselüler matrix komponentlerini ve kemiği

düzenlerler (Birkedal,1993; Tewari ve ark.,1994). IL-1 β 'nın artmış DOS ve doku seviyeleri periodontitis ile ilişkilidir (Stashenko ve ark., 1991; Preiss ve Meyle, 1994; Lee ve ark.,1995; Yavuzyılmaz ve ark., 1995; Liu ve ark.,1996). Anti-inflamatuar ajan olarak bilinen IL-1 ra, IL-1 α ve IL-1 β ile aynı reseptöre bağlanır ancak sinyal üretmez. Bundan dolayı inflamasyon alanındaki IL-1 ra, IL-1 α ve IL-1 β seviyeleri inflamasyonun başlamasını, devam ettirilmesini ve sonlandırılmasını belirler (McIntyre ve ark., 1991). Genellikle bir inflamatuvar olay sırasında IL-1 ra konsantrasyonu artar ve böylece oluşmuş akut inflamasyon sonlanır, kronikleşmez ve sağlıklı hücreler zarar görmez (Granowitz ve ark., 1991). Sitokin ekspresyonundaki bozukluk, periodontitiste doku iltihabının tekrarlanması ve hastalığın şiddetinden sorumlu olabilir (Duff, 1994).

Doğal bağışıklık sisteminin önemli bir parçası olan IL-1 gen ailesi, 2q13 bandında kümelenmiştir. Bunlardan ikisi (IL-1A ve IL-1B) pro-inflamatuar protein olan IL-1 α ve IL-1 β 'yı kodlayan genlerdir. IL-1RN ise reseptör antagonisti olarak görev yapan (IL-1ra) proteini kodlar. IL-1 kümesindeki genlerde bazı genetik polimorfizmler bulunmuştur ve bu genetik polimorfizmler ile inflamatuvar hastalıklar arasında önemli bir ilişki olduğu tanımlanmıştır (Duff, 1994). Periodontitis ile IL-1 genlerindeki genetik polimorfizmler arasında da birçok çalışmada pozitif bir ilişki bulunmuştur (Meisel ve ark., 2002; 2003; 2004).

Çalışmamızda yaş ortalamalarının kontrol grubunda 40,39 \pm 7,9 ve İPH grubunda 40,52 \pm 7,8 olduğu belirlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bunu, çalışma planlanırken KP ve periodontal sağlık grubundaki bireylerin benzer yaşta olmalarına dikkat edilerek seçilmeleriyle açıklayabiliriz. Aslında DNA'nın yaşla birlikte polimorfizmler açısından değişim göstermediğinin bilinmesine rağmen (Hodge ve ark., 2001), hastalık teşhisinin hatalı konmaması için periodontal sağlıklı bireylerin dahil edildiği gruba alınan bireylerin yaş ortalamalarının İPH grubuna yakın olarak seçilmesine dikkat edildi. Ancak İPH grubuna dahil ettiğimiz AgP teşhisi konan bireylerin yaşının çoğunlukla 35'in altında olmasına 1999 yılında Uluslararası Periodontoloji Çalıştay'ının belirlediği periodontal hastalıklar sınıflamasının kriterleri dikkate alındığı için engel olunamamıştır (Armitage, 1999).

En önemli çevresel faktörlerden biri olan sigara kullanımı ile periodontal hastalıklar arasında kuvvetli bir ilişki vardır (Kinane ve Radvar, 1997; Tonetti ve Mombelli, 1999; Meisel ve ark., 2004). Meisel ve ark.'larının (2004) sigara içen ve

içmeyen bireylerde IL-1 gen kümesi polimorfizmini periodontal hastalıkta değerlendirdiğinde sigara içen bireylerle genotip arasında bir ilişki bulmuştur ve aksine sigara içmeyen bireyler genotip pozitif olsa dahi periodontal hastalık için yüksek risk altında bulunmamıştır. Yapılan kesitsel çalışmalar, sigara kullanımının risk değerlendirmesi açısından genetik faktörlerin etkisinin belirlenmesini engelleyecek kadar baskın bir faktör olduğunu göstermiştir ve periodontitise yatkın genotiplerin, sigara içenler çalışma dışı bırakıldığında anlamlı bir risk faktörü olarak bulunması da periodontitis için sigaranın, çevresel bir risk faktörü olarak önemini vurgulamaktadır (Kornman ve ark., 1997; McDevit ve ark., 2000; Sakellari ve ark., 2003). Bu ilişkinin bilinmesinden ötürü tüm çalışma gruplarına sigara içmeyen bireyler dahil edilmiştir.

IL-1ra geninin ikinci intronunda 86 baz uzunluğunda ardı ardına tekrarlayan bir dizi vardır. Bu dizinin kaç defa tekrarlandığına göre gen ekspresyonunda farklılıklar oluşmuştur. Yapılan çalışmalar 2 den 6 ya kadar değişen bu tekrarlanma sıklıklarından en fazla görüleninin 4 tekrar oluşturan IL-1RN1 alelinin olduğunu göstermiştir. IL-1RN1'i, 2 tekrardan oluşan IL-1RN2 aleli, 3 tekrardan oluşan IL-1RN3 aleli ve 5 kez tekrarlanan IL-1RN4 aleli ve 6 kez tekrarlanan IL-1RN5 izler. Günümüze kadar çalışılan bütün populasyonlarda çoğu kişi ya alel 1 homozigotik (IL-1RN1/IL-1RN1) ya da alel 1 ve alel 2 heterozigotiktir (IL-1RN1/IL-1RN2). Yapılan çalışmalar, çalışılan populasyonlarda IL-1RN2/IL-1RN2 genotipinin genellikle %10'dan az görüldüğünü göstermiştir. Diğer genotiplerin görülme sıklığı ise toplamda %9,84'tür. Afrikalılarda ve Afrika kökenli Amerikalılarda IL-1RN2/IL-1RN2 genotipinin görülme sıklığı beyaz ırka göre dikkat çekici şekilde düşüktür (Rider ve ark., 2000; Mwantembe ve ark., 2001). Çalışmamızda görülen alel sıklıkları literatürleri desteklemektedir. Çalışma gruplarında alel 5'e hiç rastlanmazken, en sık görüleni %74,6 sıklıkla alel 1 olarak belirlendi. Alel 2 %19,95, alel 3 %3,94 ve alel 4 %1,47 oranında görüldü. Literatürle uyumlu olarak bu çalışmada bireylerin %55,7'si IL-1RN1/IL-1RN1 genotipiyle homozigotik ve %31,5'i de IL-1RN1/IL-1RN2 genotip özelliğiyle heterozigotiktir. Sonuçlarımıza göre IL-1RN2/IL-1RN2 homozigotik bireyler çalışma popülasyonunun %2,9'unu oluşturdu.

Danis ve ark.'nın (1995) yaptığı çalışmada IL-1RN2 alelinin IL-1ra proteininin artmış salınımı ile ilişkili olduğunu ve ayrıca monositlerden IL-1 α proteininin azalmış üretimini göstermiştir. Hurme ve ark. (1998) IL-1RN 2 alelinin düşük IL-1 β ve yüksek

IL-1ra seviyeleri ile ilişkili olduğunu bulmuştur. Vamvakopoulos ve ark. (2002) da IL-1RN 2 alelinin düşük IL-1 β ve yüksek IL-1ra seviyeleri ile ilişkili olduğunu göstermiş ve IL-1RN genotipinin, IL-1 β ve IL-1ra sekresyonunda temel belirleyici olduğu sonucuna varmışlardır. Bu çalışmaların aksine Santtila ve ark. (1998) IL-1RN 2 alelini periferik mononükleer hücrelerde artmış IL-1 β seviyeleri ile ilişkilendirmiştir. Clay ve ark. (1996) IL-1RN 2 alelinin keratinosit hücre sınırlarında spesifik mRNA üretimini etkilemediğini göstermiştir. Dişeti oluşu sırasında IL-1ra seviyelerini periodontal hastalıkta inceleyen çalışmalar, hastalık şiddeti arttıkça IL-1ra seviyelerinin azalıp, IL-1 β seviyelerinin arttığını göstermiştir (İshihara ve ark., 1997; Rawlinson ve ark., 2000). Perrier ve ark. (1998) IL-1RN 2 aleli bulduran bireylerin buldurmayanlara göre daha düşük tükürük IL-1ra seviyelerine ve yüksek serum seviyelerine sahip olduğunu göstermiştir.

Genetik polimorfizmleri periodontal hastalıkta bir risk faktörü olarak inceleyen çalışmalar, polimorfizmlere ait genotip analizi ve alel frekansı değerlendirmelerinde farklı sonuçlar elde etmiştir ve ırk ve etnik farklılıkların bulunduğunu ortaya koymaktadır. Çalışmaların çoğunda IL-1RN VNTR polimorfizminin incelendiği iltihabi hastalıklarda IL-1RN alel 2, araştırılan hastalık ile ilişkili bulunmuştur ve periodontal hastalıklarda incelenmeye başlanmıştır. IL-1RN 2 alelini taşıma sıklığı beyaz ırkta (%48,6) (Parkhill ve ark.,2000) Japon (%8,2) (Tai ve ark., 2002) ve Afrika kökenli Amerikalılara (%20,4) (Rider ve ark., 2000) göre daha sık görülmektedir. İran ırkında yapılan çalışmada ise IL-1RN 2 alelinin görülme sıklığı %10,7 olarak belirlenmiştir (Rahimi ve ark., 2010). Çalışmamızda IL-1RN 2 alelinin görülme sıklığı %19,95 olarak belirlendi.

Çalışmalarda elde edilen farklı sonuçlara ırk ve etnik farklılıkların dışında bir diğer açıklama da, periodontal hastalığın tanımlamasında araştırmacıların farklı kriterler kullanmasının ve periodontal durumu bilinmeyen kontrol grubu bireylerinin referans alınmasının olduğu düşünülmüştür (McGuire ve Nunn, 1996; McDevit ve ark., 2000; Greenstein ve Hart, 2002; Kinane ve Hart, 2003). Bu nedenle çalışmamızda hastalık sınıflandırması Uluslararası Periodontoloji Çalışmayı'nın 1999 yılında belirlediği kriterlere göre yapılmış, hasta ve kontrol grupları arasında sağlıklı bir karşılaştırma yapmak amacıyla periodontal sağlık teşhisi konmuş bireylerin kontrol grubunu oluşturmasına özen gösterilmiştir.

IL-1ra gen polimorfizmi ve hastalıkların ilişkisini inceleyen çalışmaların çoğunda kronik inflamasyonla ilişkili otoimmün hastalık ve bozukluk ele alınmıştır. Otoinflamatuvar hastalıklar, inflamatuvar hastalıkların son dönemde tanımlanmış bir alt sınıfı olup, otoimmün hastalıklarla pek çok ortak özellik taşımaktadırlar. Bununla birlikte otoimmün hastalıklardan otoantikör yapımının olmayışı ve otoreaktif T hücrelerinin bulunmayışı ile ayrılırlar ve doğal bağışıklık sisteminin evrimsel değişiminin sonucudur (Brydges ve Kastner, 2006). Plaktaki bakterinin toksin salgılayarak immün sistemi aktive etmesi ve güçlü inflamasyon markırı olan sitokinlerin fazla salınımı sonucunda inflamasyon ve hasarın gerçekleşmesi ayrıca bakteriye karşı üretilen beyaz kan hücrelerinin bir enzim ailesi olan matrix metalloproteinazları salgı dokusu yıkımına neden olması (Hart ve Kornman, 1997) gibi periodontal hastalığın vücuttaki immün faktörlerin kişinin kendi hücre ve dokularına saldırdığı otoinflamatuvar hastalıklardan olduğunu öne süren kanıtlar vardır. IL-1RN2 homozigotluk ile inflamatuvar barsak hastalığı (Bioque ve ark., 1995; Andus ve ark., 1997; Tountas ve ark., 1999), alopecia areata (Tarlow ve ark., 1994), sedef hastalığı (Tarlow ve ark., 1997), liken sklerozos (Clay ve ark., 1994), sistemik lupus eritematozus (Tjernstrom ve ark., 1999), vulvar vestibulitis (Jeremias ve ark., 2000) ve multiple sklerozis (Loumala ve ark., 2001) arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.

Bugüne kadar yapılmış çalışmaların çoğu ve çalışmamız, bazı otoinflamatuvar hastalıklar gibi iltihabi periodontal hastalıkların da IL-1RN2 ilişkili inflamatuvar hastalıklar olabileceğini göstermiştir (Berdeli ve ark., 2006; Rahimi ve ark., 2010). Rahimi ve ark.'larının (2010) AgP'li hastalar üzerinde yaptığı çalışmada IL-1RN geninin VNTR polimorfizmi ve periodontal durum arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Berdeli ve ark.'larının (2006) AgP, KP ve sağlıklı bireylerde yaptığı başka bir çalışmada da IL-1RN gen polimorfizminin periodontal hastalık patogenezi ile ilişkili olabileceği önerilmiştir. Tai ve ark.'larının (2002) yaptığı çalışmada da IL-1RN geninin polimorfik alellerinin sıklığı GAgP hastalarında kontrol hastalarına göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ve IL-1RN polimorfizmi Japon bireylerde GAgP ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmaların aksine Kornman ve ark.'ları (1997) IL-1RN2 alelinin taşıyıcılık oranının periodontitis şiddeti ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Çalışmalarında orta dereceli periodontitiste IL-1RN2 alelinin taşıyıcılık oranı %59,2 iken şiddetli periodontitis grubunda ise % 48,8 olarak görülmüştür. Yapılan diğer bir

çalışmada da AgP hastaları ile kontrol hastaları arasında IL-1RN (VNTR) genotiplerinin dağılımında önemli bir fark bulunmamıştır (IL-1RN2 alelini taşıma oranı GAgP hastalarında %31,4; kontrol hastalarında ise %48,6 olarak bulunmuştur.) (Parkhill ve ark., 2000).

Yapılan çalışmalar IL-1RN2 aleliyle ilişkili polimorfizmin IL-1 molekülünün aktivitesini düzenleyebileceğini göstermiştir (Lang ve ark., 2000; Berdeli ve ark., 2006). Çalışmamızda da IL-1RN2 alel taşıyıcılığına göre çalışma grupları değerlendirildiğinde, İPH grubunun %44,7'sinin IL-1RN2 alelini taşıırken, kontrol grubunun %30'unun IL-1RN2 alelini taşıdığı görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı belirlendi. Ayrıca periodontal inflamasyonun önemli bir işareti ve periodontal hastalık sürecinde erken belirleyici olan sondalamada kanama çalışmamızda İPH grubunda ve çalışma gruplarını ayrı ayrı incelediğimizde kronik periodontitis grubunda IL-1RN2 aleli taşıyan bireylerde taşımayanlara oranla anlamlı şekilde yüksek bulundu. Diğer periodontal parametrelerde ise herhangi fark bulunmadı. Benzer olarak Berdeli ve ark. (2006) yaptığı çalışmada da kronik periodontitis hastalarında IL-1RN2 aleli taşıyan kişilerde sondalamada kanamada anlamlı fark gözlenmiştir. Lang ve ark.'nın (2000) yaptığı bir çalışmada IL-1 genotip pozitif bireylerde de sondalamada kanama artmış olarak bulunmuştur. İPH grubunda yer alan agresif periodontitis grubunda ise sondalamada kanama ve diğer periodontal parametrelerde IL-1RN 2 alel taşıyıcılığına göre istatistiksel olarak fark görülmedi.

Çalışmamız sonucunda çalışma grupları ve kontrol grubu arasında genotipik özelliğin sıklığı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ve sonuçlarımız doğrultusunda periodontal hastalığa yatkınlık açısından genotipik özelliğin değil, IL-1RN2 alelinin varlığının önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın sonucu IL-1RN2 alelinin varlığını periodontal hastalıklar ile ilişkilendirse de spesifik bakteri, oral hijyen, sigara kullanımı gibi diğer çevresel risk faktörleri ve bunların genetik risk faktörleri ile etkileşimi hastalığın görünmesinde önemli rol oynar. IL-1RN2 alel varlığına rağmen sağlıklı bir periodonsiyum izlenmesi, hastalığı başlatacak ve sürdürecektir olan çevresel ve insan lökosit antijenleri (HLA), proinflamatuvar sitokinlerden TNF- α , IL-1 α ve IL-1 β moleküllerindeki ve vitamin D reseptöründeki polimorfizimler gibi diğer genetik risk faktörlerinin mevcut olmadığını düşündürmektedir.

Periodontal tedavinin amacı ağrısız, fonksiyonel ve estetik bir ağız bütünlüğünü korumaktır. Bu nedenle periodontal hastalık üzerine genetik etkinin incelenmesinde ve varsa aday genlerin kesinleştirilmesinde periodontal kaynaklı diş kayıplarının kontrol altında tutulduğu uzun dönem takibi olan çalışmaların faydalı olacağı inancındayız.

6. SONUÇLAR

1. Tüm klinik periodontal parametreler İPH grubunda kontrol grubundan önemli derecede yüksek bulundu.

2. IL-1RN2 aleli varlığı, İPH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde fazla bulundu.

3. İltihabi periodontal hastalık grubunda klinik periodontal parametreler açısından IL-1RN2 alelinin varlığı ve yokluğu değerlendirildiğinde IL-1RN2 alelini bulduran grupta periodontal parametrelerden sadece sondalamada kanamada anlamlı bir fark bulundu. Diğerlerinde önemli bir fark gözlenmedi.

4. Kontrol grubunda klinik periodontal parametreler açısından IL-1RN2 alelinin varlığı ve yokluğu değerlendirildiğinde periodontal parametrelerin hiçbirinde fark görülmedi.

5. Çalışmamızda, IL-1RN 2 alelinin varlığı ve bireylerdeki periodontal durum arasında bir ilişki olduğuna dair sonuçlar bulunmuştur. Periodontal hastalığa yatkınlık açısından genotipik özellikten ziyade, IL-1RN2 alelinin varlığının önemli olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Andersson J, Björk L, Dinarello CA, Towbin H, Andersson U. Lipopolysaccharide induces human interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 production in the same cell. *Eur J Immunol.* 1992;22:2617-2623.
- Andus T, Daig R, Vogl D. Imbalance of the interleukin 1 system in colonic mucosa-association with intestinal inflammation and interleukin-1 receptor antagonist genotype 2. *Gut.* 1997;41:651–657.
- Arend WP, Gabay C. Physiological role of interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Res.* 2000;2:245–248.
- Arend WP, Malyak M, Guthrie CJ, Gabay C. Interleukin-1 receptor antagonist: role in biology. *Annu Rev Immunol.* 1998;16:27-55.
- Arend WP, Welgus HG, Thompson RC, Eisenberg SP. Biological properties of recombinant human monocyte-derived interleukin 1 receptor antagonist. *J Clin Invest.* 1990;85:1694–1697.
- Arend WP. Interleukin-1 receptor antagonist. *Adv Immunol.* 1993;54:167-227.
- Arend WP. The balance between IL-1 and IL-1Ra in disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2002;13(4-5):323-340.
- Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of Periodontology.* 1999;4:1-6.
- Atkins E. The pathogenesis of fever. *Physiol. Rev.* 1960;40:580-646.
- Auron PE, Webb AC. Interleukin-1: a gene expression system regulated at multiple levels. *Eur. Cytokine Netw.* 1994;5:573-592.
- Auron PE. The interleukin 1 receptor: ligand interactions and signal transduction. *Cytokine & Growth Factor Rev.* 1998;9:221-237.
- Baker EA, Leaper DJ. Proteinases, their inhibitors, and cytokine profiles in acute wound fluid. *Wound Repair Regen.* 2000;8(5):392–398.
- Beaty TH, Boughman JA, Yang P, Astemborski JA, Suzuki JB. Genetic analysis of juvenile periodontitis in families ascertained through an affected proband. *Am J Hum Genet.* 1987;40(5):443–452.
- Berdelli A, Emingil G, Gürkan A, Atilla G, Köse T. Association of the IL-1RN2 allele with periodontal diseases. *Clinical Biochemistry.* 2006;39:357-362.

- Berglund T, Donati M, Mahn-Zorii M, Hanson L-A, Padyukov L. Association of the-1087 IL-10 gene polymorphism with severe chronic periodontitis in Swedish Caucasians. *J Clin Periodontol*. 2003;30:249–254.
- Bioque G, Crusius JB, Koutroubakis I. Allelic polymorphism in IL-1b and IL-1 receptor antagonist genes in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol*. 1995;102:379–383.
- Bird TA, Saklatvala J. IL-1 and TNF transmodulate epidermal growth factor receptors by a protein kinase C-independent mechanism. *J Immunol*. 1989; 142:126-133.
- Birkedal HH. Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodont Res*. 1993;28:500-510.
- Blakemore AI, Tarlow JK, Cork MJ, Gordon C, Emery P, Duff GW. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism as a disease severity factor in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1994;37(9):1380–1385.
- Boch JA, Wara-aswapati N, Auron PE. Interleukin 1 signal transduction—current concepts and relevance to periodontitis. *J Dent Res*. 2001;80:400–407.
- Boiardi L, Salvarani C, Timms JM, Silvestri T, Macchioni PL, di Giovine FS. Interleukin-1 cluster and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms in polymyalgia rheumatica. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18(6):675-681.
- Brydges S, Kastner DL. The systemic autoinflammatory diseases: inborn errors of the innate immune system. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2006;305:127-160.
- Butcher C, Steinkasserer A, Tejura S, Lennard AC. Comparison of two promoters controlling expression of secreted or intracellular IL-1 Receptor Antagonist. *The journal of Immunology*. 1994;153:701-711.
- Cantor CR, Nelson MR. Haplotyping in biomedicine—practical challenges. *Nat Biotechnol*. 2005;23:21–22.
- Carter DB, Deibel MR, Dunn CJ, Tomich CSC, Laborde AL, Slightom JL, Berger AE, Bienkowski MJ, Sun FF, Mcewan RN, Harris PKW, Yem AW, Waszak GA, Chosay JG, Sieu LC, Hardee MM, Zurcherneely HA, Reardon I. Purification, cloning, expression and biological characterization of an interleukin-1 receptor antagonist protein. *Nature*. 1990; 344:633-638.
- Cerami A. Inflammatory cytokines. *Clin Immunol Immunopathol*. 1992; 62:53-63.

- Clark BD, Collins KL, Gandy MS, Webb AC, Auron PE. Genomic sequence for human prointerleukin-1 beta: Possible evolution from a reverse transcribed prointerleukin-1 alpha gene. *Nucleic Acids Research*. 1986;14:7897-7914.
- Clay FE, Cork MJ, Tarlow JK, Blakemore AI, Harrington CI, Lewis F. Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism association with lichen sclerosis. *Hum Genet*. 1994;94(4):407-410.
- Clay FE, Cork MJ, Tarlow JK. Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism association with lichen sclerosis. *Hum Genet*. 1994;94:407-410.
- Clay FE, Tarlow JK, Cork MJ, Cox A, Nicklin MJH, Duff GW. Novel interleukin-1 receptor antagonist exon polymorphisms and their use in allele-specific mRNA assessment. *Human Genetics* 1996;97(6):723-726.
- Colott BF, Dower SK, Sims JE, Mantovani A. The type II "decoy" receptor: a novel regulatory pathway for interleukin-I. *Immunol*. 1994;15(12):562-566.
- Colotta F, Re F, Muzio M, Bertini R, Polentarutti N, Sironi M, Giri JG, Dower SK, Sims JE, Mantovani A. Interleukin-1 type II receptor: a decoy target for IL-1 that is regulated by IL-4. *Science* 1993;261:472-475.
- Copeland NG, Silan CM, Kingsley DM, Jenkins NA, Cannizzano LA, Croce CM, Huebner K, Sims JE. Chromosomal location of murine and human IL-1 Receptor genes. *Genomics*. 1991;9:44-50.
- Corey LA, Nance WE, Hofstede P, Schenkein HA. Self-reported periodontal disease in a Virginia twin population. *J Periodontol*. 1993;64:1205-1208.
- Corey LA, Nance WE, Hofstede P, Schenkein HA. Self-reported periodontal disease in a Virginia twin population. *J Periodontol*. 1993;64(12):1205-1208.
- Craandijk J, van Krugten MV, Verweij CL, van der Velden U, Loos BG. Tumor necrosis factor- α gene polymorphisms in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2002;29:28-34.
- Crusius JB, Pena AS, Van Oosten BW, Bioque G, Garcia A, Dijkstra CD. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and multiple sclerosis. *Lancet*. 1995;346(8980):979.
- Cullinan MP, Westerman B, Hamlet SM, Palmer JE, Faddy MJ, Lang NP. A longitudinal study of interleukin-1 gene polymorphisms and periodontal disease in a general adult population. *J Clin Periodontol*. 2001;28:1137-1144.
- Danis VA, Millington M, Hyland VJ, Grennan D. Cytokine production by normal human monocytes: inter-subject variation and relationship to an IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) gene polymorphism. *Clin Exp Immunol*. 1995;99(2):303-310.

- Danis VA, Millington M, Hyland VJ, Grennan D. Cytokine production by normal human monocytes: inter-subject variation and relationship to an IL-1 receptor antagonist gene polymorphism. *Clin Exp Immunol.* 1995;99:303–310.
- Delima AJ, Karatzas S, Amar S, Graves DT. Inflammation and tissue loss caused by periodontal pathogens is reduced by interleukin-1 antagonists. *J Infect Dis.* 2002;186:511–516.
- Dinarello CA, Renfer L, Wolf SM. Human leukocyte pyrogen: purification and development of a radioimmunoassay. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;74:4624-4627.
- Dinarello CA. Biology of interleukin-1. *FASEB J.* 1988;2:108-115.
- Dinarello CA. Interleukin-1 beta, interleukin-18, and the interleukin-1 beta converting enzyme. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;29(856):1-11.
- Dinarello CA. Interleukin-1. *Cytokine&Growth Factors Reviews.* 1997;8(4)253-265.
- Dinarello CA., Interleukin-1. *Rev. Infect. Dis.* 1984;6:51-95.
- Dinarello, C.A. Interleukin-1 and Interleukin-1 Antagonism. *Blood .* 1991;77(8):1627-1652.
- Dripps DJ, Brandhuber BJ, Thompson RC, Eisenberg SP. Effect of IL-1ra on IL-1 signal transduction. *J Biol Chem.* 1991;266:10331-10336.
- Duff GW. Molecular genetics of cytokines: Cytokines in chronic inflammatory disease. In: Thompson A Edition. *The cytokine handbook*, 2nd edn. London: Academic Press, 1994:21-30.
- Eisenberg SP, Evans RJ, Arend WP, Verderber E, Brewer MT, Hannum CH, Thompson RC. Primary structure and functional expression from complementary DNA of a human interleukin-1 receptor antagonist. *Nature.* 1990; 343: 341-346.
- Evans RJ, Bray J, Childs JD, Vigers PA, Brandhuber BJ, Skalicky JJ, Thompson RC, Eisenberg SP. Mapping receptor binding sites in Interleukin-1 (IL-1) Receptor antagonist and IL-1 β by site-directed mutagenesis. *J.Biol. Chem.* 1995;270(19):11477-11483.
- Furutani Y, Notake M, Fukui T, Ohue M, Nomura H, Yamada M, Nakamura S. Complete nucleotide sequence of the gene for human interleukin-1 alpha. *Nucleic Acids Research.* 1986;14(8):3167-3179.
- Genco RJ. Host responses in periodontal diseases: current concepts. *J Periodontol.* 1992;63(4):338–355.

- Gery I, Waksman BH., Potentiation of the T-lymphocyte response to mitogens. II. The cellular source of potentiating mediators. *J. Exp. Med.* 1972;136:143-155.
- Granowitz EV, Santos AA, Poutsika DD. Production of interleukin-1 receptor antagonist during experimental endotoxaemia. *Lancet.* 1991;338:1423-1424.
- Greenstein G, Hart TC. A critical assesment of interleukin-1 genotyping when used in a genetic susceptibility test for severe chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2002;73:231-247.
- Greenfeder SA, Nunes P, Kwee L, Labow M, Chizzonite RA, Ju G. Molecular cloning and characterization of a second subunit of the interleukin 1 receptor complex. *J Biol Chem.* 1995;270(23):13757-13765.
- Hart TC, Kornman KS. Genetic factors in the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol* 2000. 1997;14(7):202-215.
- Haskill S, Martin M, VanLe L, Morris J, Peace A, Bigler CF, Jaffe GC, Sporn SA, Fong S, Arend WP, Ralph P. cDNA cloning of a novel form of the interleukin-1 receptor antagonist associated with epithelium. *Proc Natl Acad Sci.* 1991;88:3681-3685.
- Hodge PJ, Riggio MP, Kinane DF. Failure to detect an association with IL-1 genotypes in European Caucasians with generalized early onset periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2001;28:430-436.
- Hurme M, Lahdenpohja N, Santtila S. Gene polymorphisms of interleukins 1 and 10 in infectious and autoimmune diseases. *Ann Med.* 1998;30:469-473.
- Hurme M, Santilla S. IL-1 receptor antagonist plasma levels are coordinately regulated by both IL-1Ra and IL-1 genes. *Eur J Immunol.* 1998;28:2598-2602.
- Ioannidis JP, Ntzani EE, Trikalinos TA, Contopoulos- Ioannidis DG. Replication validity of genetic association studies. *Nat Genet.* 2001;29:306-309.
- Ishihara Y, Nishihara T, Kuroyanagi T, Shirozu N, Yamagishi E, Ohguchi M. Gingival crevicular interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist levels in periodontally healthy and diseased sites. *J Periodont Res.* 1997;32:524-529.
- Jasinska A, Michlewski G, de Mezer M, Sobczak K, Kozlowski P, Napierala M, Krzyzosiak WJ. Structures of trinucleotide repeats in human transcripts and their functional implications. *Nucl Acids Res.* 2003;31:5463-5468.
- Jeremias J, Ledger WJ, Witkin SS. Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism in women with vulvar vestibulitis. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:283-285.

- Khosla S, Peterson JM, Egan K, Jones JD, Riggs BL. Circulating cytokine levels in osteoporotic and normal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:707–711.
- Kinane DF, Attstrom R. Advances in the pathogenesis of periodontitis. Group B consensus report of the fifth European Workshop in Periodontology. *J Clin Periodontol.* 2005; 32:130–131.
- Kinane DF, Hart TC. Genes and gene polymorphisms associated with periodontal disease. *Crit. Rev. Oral. Biol. Med.* 2003;14:430-449.
- Kinane DF, Hart TC. Genes and Gene Polymorphisms Associated with Periodontal Disease. *CROBM.* 2003;14(6):430-449.
- Kinane DF, Lappin DF. Clinical, pathological and immunological aspects of periodontal disease. *Acta Odontol Scand.* 2001;59(3):154–160.
- Kinane DF, Radvar M. The effect of smoking on mechanical and antimicrobial periodontal therapy. *J Periodontol.* 1997;68:467-472.
- Kirkwood KL, Nisengard RJ, Haake SK, Miyasaki KT. Carranza's Clinical Periodontology. 10. Baskı. WB Saunders Company. Philadelphia 2006;209-227.
- Kornman KS, Crane A, Wang HY, Di Giovine FS, Newman MG, Pirk FW, Wilson TG, Higginbottom FL, Duff GW. The interleukin–1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease, *J Clin Periodontol.* 1997;24:72-77.
- Kornman KS. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *J Periodontol.* 2008;79(8):1560-1568.
- Krane SM., Dayer JM., Simon LS., Byrne S., Mononuclear cell-conditioned medium containing mononuclear cell factor (MCF), homologous with interleukin-1, stimulates collagen and fibronectin synthesis by adherent rheumatoid synovial cells: effects of prostoglandin E2 and indomethacin. *Collagen Relat. Res.* 1985;5:99-117.
- Lafage M, Maroc N, Dubreuil P, Malefijt R, Pebusque MJ, CarcassonneY, Mannoni P. The Human Interleukin-1 α Gene is Located on the long arm of chromosome 2 at band q13 *Blood.* 1989;73(1):104-107.
- Laine ML, Farre MA, Gonzalez G, van Dijk LJ, Ham AJ, Winkel EG. Polymorphisms of the interleukin-1 gene family, oral microbial pathogens, and smoking in adult periodontitis. *J Dent Res.* 2001;80:1695–1699.
- Lang N, Bartold PM, Cullinan M, Jeffcoat M, Mombelli A, Murakami S, Page R, Papapanou P, Tonetti M, Van Dyke T. Consensus report: aggressive periodontitis. *Ann Periodontol* 1999; 4:53.

- Lang NP, Tonetti MS, Suter J, Sorrell J, Duff GW, Kornman KS. Effect of interleukin-1 gene polymorphisms on gingival inflammation assessed by bleeding on probing in a periodontal maintenance population. *J Periodontol Res.* 2000;35(2):102-107.
- Lee HJ, Kang IK, Chung CI, Choi SM. The subgingival microflora and gingival crevicular fluid cytokines in refractory periodontitis. *J Clin Periodontol* 1995;22: 885-890.
- Li QY, Zhao HS, Meng HX, Zhang L, Xu L, Chen ZB. Association analysis between interleukin-1 family polymorphisms and generalized aggressive periodontitis in a Chinese population. *J Periodontol.* 2004;75:1627–1635.
- Liu C-M, Hou L-T, Wong M-Y, Rossomando EE. Relationships between clinical parameters, interleukin-1 p and histopathologic findings of gingival tissue in periodontitis patients. *Cytokine* 1996;8:161-167.
- Löe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol.* 1965;36:177-187.
- Luomala M, Lehtimäki T, Elovaara I. A study of interleukin-1 cluster genes in susceptibility to and severity of multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2001;185:123–127.
- Mansfield JC, Holden H, Tarlow JK, Di Giovine FS, McDowell TL, Wilson AG. Novel genetic association between ulcerative colitis and the anti-inflammatory cytokine interleukin-1 receptor antagonist. *Gastroenterology.* 1994;106(3):637–642.
- Marazita ML, Burmeister JA, Gunsolley JC, Koertge TE, Lake K, Schenkein HA. Evidence for autosomal dominant inheritance and race-specific heterogeneity in early-onset periodontitis. *J Periodontol.* 1994;65(6):623–630.
- McCarroll SA, Altshuler DM. Copy-number variation and association studies of human disease. *Nat Genet.* 2007;39(7):37–42.
- McDevit MJ, Wang HY, Knobelman C, Newman MG, DiGiovine FS, Timms J, Duff GW, Kornmann KS, Interleukin-1 genetic association with periodontitis in clinical practice. *J. Periodontol.* 2000;71:156-163.
- McGuire MK, Nunn ME. Prognosis versus actual outcome. III The effectiveness of clinical parameters in accurately predicting tooth survival. *J Periodontol.* 1996;67:666-674.
- McIntyre KW, Stepan GJ, Kolinsky KD. Inhibition of interleukin 1 binding and bioactivity in vitro and modulation of acute inflammation in vivo by IL-1 receptor antagonist and anti-IL-1 receptor monoclonal antibody. *J Exp Med.* 1991;173:931–939.

- McMahan CJ, Slack JL, Mosley B, Cosman D, Lupton SD, Brunton LL, Grubin CE, Wignall JM, Jenkins NA, Brannan CI. A novel IL-1 receptor, cloned from B cells by mammalian expression, is expressed in many cell types. *EMBOJ*. 1991;10:2821-2831.
- Meisel P, Schwahn C, Gesch D, Bernhardt O, John U, Kocher T. Dose-effect relation of smoking and the interleukin-1 gene polymorphism in periodontal disease. *J Periodontol* 2004;75:236–242.
- Meisel P, Schwahn C, Gesch D, Bernhardt O, John U, Kocher T. Dose-effect relation of smoking and the interleukin- 1 gene polymorphism in periodontal disease. *J Periodontol* 2004: 75:236–242.
- Meisel P, Siegemund A, Dombrowa S, Sawaf H, Fanghaenel J, Kocher T. Smoking and polymorphisms of the interleukin-1 gene cluster (IL-1 alpha, IL-1 beta, and IL-1RN) in patients with periodontal disease. *J Periodontol*. 2002;73:27–32.
- Meisel P, Siegemund A, Grimm R, Herrmann FH, John U, Schwahn C, Kocher T. The interleukin-1 polymorphism, smoking, and the risk of periodontal disease in the population- based SHIP study. *J Dent Res*. 2003;82:189–193.
- Merriman CR, Pulliam LA, Kampscmidt RF. Comparison of leukocytic pyrogen and leukocytic endogenous mediator. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med*. 1977;154:224-227.
- Michalowicz BS, Aeppli D, Virag JG, Klump DG, Hinrichs JE, Segal NL, Bouchard TJ Jr, Pihlstrom BL. Periodontal findings in adult twins. *J Periodontol*. 1991a;62:293-299.
- Michalowicz BS, Aeppli DP, Kuba RK, Bereuter JE, Conry J, Segal NL, Bouchard TJ Jr, Pihlstrom BL. A twin study of genetic variation in proportional radiographic alveolar bone height. *J Dent Res*. 1991b;70:1431-1435.
- Moore WEC, Moore LVH. The bacteria of periodontal diseases. *Periodontology* 2000.1994;5:66-77.
- Mros ST, Berglundh T. Aggressive periodontitis in children: a 14–19-year follow-up. *J Clin Periodontol* 2010;37:283–287.
- Murphy PA, Chesney J, Wood WB. Further purification of rabbit leukocyte pyrogen. *J Lab Clin Med*. 1974;83:310-319.
- Mwantembe O, Gaillard MC, Barkhuizen M. Ethnic differences in allelic associations of the interleukin-1 gene cluster in South African patients with inflammatory bowel disease and in control individuals. *Immunogenetics* 2001;52:249–254.

- Nares S. The genetic relationship to periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2003;32:36-49.
- Neely AL. Prevalence of juvenile periodontitis in a circumpubertal population. *Journal of Clinical Periodontology*. 1992;19:367-372.
- Nicklin MJ, Weith A, Duff GW. A physical map of the region encompassing the human interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-1 receptor antagonist genes. *Genomics*. 1994;19(2):382-384.
- Nielsen R. Population genetic analysis of ascertained SNP data. *Hum Genomics*. 2004;1: 218-224.
- Niimi T, Sato S, Tomita H, Yamada Y, Akita K, Maeda H. Lack of association with interleukin 1 receptor antagonist and interleukin-1beta gene polymorphisms in sarcoidosis patients. *Respir Med*. 2000;94(11):1038-1042.
- Nothwang HG, Strahm B, Denich D, Kübler M, Schwabe J, Gingrich JC, Jauch A, Cox A, Nicklin MJ, Kurnit DM, Hildebrandt F. Molecular cloning of the interleukin-1 gene cluster: construction of an integrated YAC/PAC contig and a partial transcriptional map in the region of chromosome 2q13. *Genomics*. 1997;41:370-378.
- Novak MJ. Classification of Disease and Conditions Affecting the Periodontium. Newman MG, Takei HH, Klokewold PR, Carranza FA. Carranza's Clinical Periodontology. 10th Edition. St. Louis. Saunders-Elsevier. 2006;100-109.
- Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol*. 1996;1(1):821-878.
- Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000*. 1997;14:9-11.
- Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontology 2000*. 1997;14:216-248.
- Page RC. Oral health status in US: Prevalence of inflammatory periodontal diseases. *J Dent Educ*. 1985;49:354-367.
- Parkhill JM, Hennig BJ, Chapple IL, Heasman PA, Taylor JJ. Association of interleukin-1 gene polymorphisms with early-onset periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2000;27:682-689.
- Patterson D, Jones C, Hart I, Bleskan J, Berger R, Geyer D, Eisenberg SP, Smith MF Jr, Arend WP. The human interleukin-1 receptor antagonist (IL1RN) gene is located in the chromosome 2q14 region. *Genomics*. 1993;15:173-176.

- Perrier S, Coussediere C, Dubost JJ, Albuisson E, Sauvezie B. IL-1 receptor antagonist (IL-1RA) gene polymorphism in Sjogren's syndrome and rheumatoid arthritis. *Clin Immunol Immunopathol.* 1998;87(3):309–313.
- Pociot F, Molvig J, Wogensen L, Worsaae H, Nerup J. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro. *Eur J Clin Invest.* 1992;22:396–402.
- Potter RH. Genetic studies of juvenile periodontitis. *J Dent Res* 1991;69:94-94.
- Preiss DS, Meyle J. Interleukin-1 beta concentration of gingival crevicular fluid. *J Periodontol* 1994;65:423-428.
- Rahimi HB, Radvar M, Arab HR, Afshari JT, Ebadian AR. Association of Interleukin-1 Receptor Antagonist Gene Polymorphisms With Generalized Aggressive Periodontitis in an Iranian Population. *J Periodontol.* 2010;81:1342-1346.
- Rawlinson A, Dalati MHN, Rahman S, Walsh TF, Fairclough AL. Interleukin-1 and IL-1 receptor antagonist in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol.* 2000;27:738–743.
- Reich DE, Lander ES. On the allelic spectrum of human disease. *Trend Genet.*2001;17: 502–510.
- Rider LG, Artlett CM, Foster CB. Polymorphisms in the IL-1 receptor antagonist gene VNTR are possible risk factors for juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Exp Immunol.* 2000;121: 47–52.
- Risch N. Searching for genetic determinants in the new millennium. *Nature.*2000;405: 847–856.
- Roberts FA, McCaffery KA, Michalek SM. Profile of cytokine mRNA expression in chronic adult periodontitis. *J Dent Res.* 1997;76(12):1833–1839.
- Robledo R, Beggs W, Bender P. A simple and cost-effective method for rapid genotyping of insertion/deletion polymorphisms. *Genomics.* 2003;82:580–582.
- Sakellari D, Koukoudetsos S, Arsenakis M, Konstandinitis A. Prevalance of IL-1A and IL-1B polymorphisms in a Greek population, *J. Clin. Periodontol.* 2003;30:35-41.
- Saklatvala J., Sarsfield SJ., Townsend Y., Pig interleukin-1. Purification of two immunologically different leukocyte proteins that cause cartilage resorption, lymphocyte activation, and fever. *J. Exp. Med.* 1985;162:1208-1222.
- Salvi GE, Lang NP. Host response modulation in the management of periodontal diseases. *J Clin Periodontol.* 2005;32(6):108-29.

- Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD. Influence of risk factors on pathogenesis of periodontitis. *Periodontology* 2000. 1997;14:173-201.
- Santtila S, Savinainen K, Hurme M. Presence of the IL-1RA allele 2 (IL-1RN*2) is associated with enhanced IL-1 production in vitro. *Scand J Immunol.* 1998;47:195–198.
- Saxén L. Prevalence of juvenile periodontitis in Finland. *Journal of Clinical Periodontology.* 1980;7:177-186.
- Schenkein HA. Finding genetic risk factors for periodontal diseases: is the climb worth the view? *Periodontol* 2000.2002;30:79–90.
- Schroeder HE, Listgarten MA. The gingival tissues: the architecture of periodontal protection. *Periodontol* 2000. 1997;13:91-120.
- Schroeder HE. The junctional epithelium: origin, structure, and significance. A review. *Acta Med Dent Helv.* 1996;1:155-167.
- Seymour GJ, Gemmell E. Cytokines in periodontal disease: where to from here? *Acta Odontol Scand.* 2001;59(3):167–173.
- Shirodaria S, Smith J, McKay IJ, Kennett CN, Hughes FJ. Polymorphisms in the IL-1A gene are correlated with levels of interleukin-1alpha protein in gingival crevicular fluid of teeth with severe periodontal disease. *J Dent Res.* 2000;79(11):1864–1869.
- Shu KH, Lee SH, Cheng CH, Wu MJ, Lian JD. Impact of interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism on IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2000;58(2):783–789.
- Sims JE, Dower SK, Interleukin-1 receptors. *Eur. Cytokine Netw.* 1994;5:539-546.
- Sims JE, Gayle MA, Slack JL, Alderson MR, Bird TA, Giri JG, Colotta F, Re F, Mantovani A, Shanebeck K, Grabstein KH, Dower SK, Interleukin-1 signalling occurs exclusively via the type I receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1993;90:6155-6159.
- Sims JE, March CJ, Comsan D, Widmer MB, Mac Donald HR, Mc Mahan CJ, Grubin CE, Wignall JM, Jackson JL, Call SM, Friend D, Alpert AR, Gillis S, Urdal DL, Dower SK. cDNA expression cloning of the IL-1 Receptor, a member of the Immunoglobulin superfamily. *Science.* 1988;241:585-589.
- Sjodin B, Matsson L, Unell L, Egelberg J. Marginal bone loss in the primary dentition of patients with juvenile periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology.* 1993;20:32-36.

- Socransky SS, Haffajee AD. Effect of therapy on periodontal infections. *J Periodontol*. 1993;64(8):754-759.
- Socransky SS, Haffajee AD. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J Periodontol*. 1992;63(4):322-331.
- Stashenko P, Fujiyoshi P, Obernesser MS, Probst L, Haffajee AD, Socransky SS. Levels of interleukin-1 β in tissue from sites of active periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1991;18:548-554.
- Steinkasserer A, Spurr NK, Cox S, Jeggo P, Sim RB. The human IL-1 receptor antagonist gene (IL1RN) maps to chromosome-2q14-q21, in the region of the IL-1 α and IL-1 β loci. *Genomics*. 1992;13:654-657.
- Suzuki A, Ji G, Numabe Y, Muramatsu M, Gomi K, Kanazashi M, Ogata Y, Shimizu E, Shibukawa Y, Ito A, Ito T, Sugaya A, Arai T, Yamada S, Deguchi S, Kamoi K. Single nucleotide polymorphisms associated with aggressive periodontitis and severe chronic periodontitis in Japanese. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;317:887-892.
- Suzuki JB. Diagnoses and classification of the periodontal diseases. *Dent Clin North Am*. 1988;32:195-216.
- Tai H, Endo M, Shimada Y, Gou E, Orima K, Kobayashi T. Association of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms with early onset periodontitis in Japanese. *J Clin Periodontol*. 2002;29:882-888.
- Takaesu G, Ninomiya-Tsuji J, Kishida S, Li X, Stark GR, Matsumoto K. IL-1Receptor associated kinase leads to activation of TAK1 by inducing TAB2 translocation in the IL-1 signaling pathway. *Molecular and cellular Biology*. 2001;21(7):2475-2484.
- Takashiba S, Naruishi K. Gene polymorphisms in health and disease. *Periodontology* 2000. 2006;40:94-106.
- Tarlow JK, Blakemore AI, Lennard A, Solari R, Hughes HN, Steinkasserer A. Polymorphism in human IL-1 receptor antagonist gene intron 2 is caused by variable numbers of an 86-bp tandem repeat. *Hum Genet*. 1993;91(4):403-404.
- Tarlow JK, Clay FE, Cork MJ, Blakemore AI, McDonagh AJ, Messenger AG. Severity of alopecia areata is associated with a polymorphism in the interleukin-1 receptor antagonist gene. *J Invest Dermatol*. 1994;103(3):387-390.
- Tarlow JK, Cork MJ, Schmidt-Egenole M. Association between interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and early and late-onset psoriasis. *Br J Dermatol*. 1997;136:147-148.

- Tatakis DN. Interleukin-1 and bone metabolism: a review. *J Periodontol.* 1993;64:416–431.
- Tewari DS, Qian Y, Tewari M, Pieringer J, Thorton RD, Taub R, Mochan EO. Mechanistic features associated with induction of metalloproteinases in human gingival fibroblasts by interleukin-1. *Arch Oral Biol.* 1994;39:657–664.
- Tjernstrom F, Hellmer G, Nived O, Truedsson L, Sturfelt G. Synergetic effect between interleukin-1 receptor antagonist allele (ILRN*2) and MHC class II (DR17,DQ2) in determining susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1999;8:103–108.
- Tonetti MS, Mombelli A. Early onset periodontitis. *Ann Periodontol* 1999;4:39-53.
- Tountas NA, Casini-Raggi V, Yang H. Functional and ethnic association of allele 2 of the interleukin-1 receptor antagonist gene in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1999;117:806–813.
- Vamvakopoulos JE, Taylor CJ, Morris-Stiff GJ, Green C, Metcalfe S. The IL-1 Receptor Antagonist gene: A singel-copy variant of the intron 2 variable number tandem repeat (VNTR) polymorphism. *European Journal of Immunogenetics.* 2002;29(4):337-340.
- Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG. The sequence of the human genome. *Science.* 2001;291(5507):1304–1351.
- Vigers GP, Anderson LJ, Caffes P, Brandhuber BJ. Crystal structure of the type-I interleukin-1 receptor complexed with interleukin-1 β . *Nature.* 1997;386:190-194.
- Vigers GP, Caffes P, Evans RJ, Thompson RC, Eisenberg SP, Brandhuber BJ. X-ray structure of Interleukin-1 Receptor Antagonist at 2.0 A $^{\circ}$ Resolution. *J.Biol. Chem.* 1994; 269(17):12874-12879.
- Webb AC, Collins KL, Auron PE, Eddy RL, Nakai H, Byers MG, Haley LL, Shows TB. Interleukin-1 gene (IL-1RN) assigned to long arm of human chromosome 2. *Lymphonie. Res.* 1986;5:77-85.
- Wesche H, Korherr C, Kracht M, Falk W, Resch K, Martin MU. The Interleukin-1 receptor accessory protein (IL-1 RacP) is essential for Interleukin induced activation of interleukin receptor-associated kinase (IRAK) and stress-activated protein kinases (SAP Kinase). *J.Biol. Chem.* 1997;272(12):7727-7731.
- Wilkinson RJ, Patel P, Lieweln M. Influence of polymorphism in the genes for the interleukin-1 receptor antagonist and IL-1b on tuberculosis. *J Exp Med.* 1999;189:1863–1873.

- Witkin SS, Gerber S, Ledger WJ. Influence of Interleukin-1 Receptor Antagonist Gene Polymorphism on Disease. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;34:204-209.
- Yavuzylmaz E, Yamalik N, Bulut S, Ozen S, Ersoy F, Saatci U. The gingival crevicular fluid interleukin-1 beta and tumour necrosis factor-alpha levels in patients with rapidly progressive periodontitis. *Aust Dent J* 1995;40:46-49.
- Yoshie H, Kobayashi T, Tai H, Galicia JC. The role of genetic polymorphisms in periodontitis. *Periodontol 2000*.2007;43:102-132.

EK 1-Etik Kurul Onayı

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIBBİ ARAŞTIRMA ETİK KOMİSYONU


Sayı: 974

20.02.2012

Sayın Prof. Dr. Gökhan AÇIKGÖZ

Etik Komisyonumuza sunmuş olduğunuz **İltihabi periodontal hastalıklarda (AgP ve Kronik P) IL-1 reseptör antagonist gen polimorfizminin etkileri** başlıklı, OMÜ TAEK 2011/307 Karar nolu Genetik çalışma nitelikli araştırma projeniz: Amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları, OMÜ-TAEK yönergesine göre incelenmiş etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına; çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 26.05.2011 tarihli etik komisyonumuzda oy birliği ile karar verilmiştir

Bilgilerinize arz/rica ederim.


Prof. Dr. Abdülkerim BEDİR
Tıbbi Araştırma Etik Komisyonu
Başkanı

EK 2-Hasta Takip Formu

Tarih:___ / ___ / _____

İltihabi Periodontal Hastalıklarda (AgP ve Kronik P) IL-1 Reseptör Antagonist Gen Polimorfizminin Etkileri

Hastanın Adı, Soyadı :
Hastanın Doğum Tarihi : ___ / ___ / _____
Cinsiyet : BAY / BAYAN
Sistemik Geçmiş :
Periodontal Hikaye :
Sigara Kullanımı :
Tanı :
Kan Alma Tarihi :
Radyografik Değerlendirme:

İndeksler	Alt Çene Ortalama	Üst Çene Ortalama	Genel Ortalama
Plak İndeksi			
Gingival İndeks			
Cep Derinliği			
Ataşman Seviyesi			
Sondalamada Kanama			

Polimorfizm Değerlendirmesi:

EK 3-Hasta Onam Formu Örneği

HASTA BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ *

ARAŞTIRMANIN ADI (ÇALIŞMANIN AÇIK ADI): İltihabi periodontal hastalıklarda (AğP ve Kronik P) IL-1 reseptör gen polimorfizminin etkileri.

Gönüllünün Baş Harfleri << >>

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağıının çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. Eğer bir başka çalışmada da yer alıyorsanız bu çalışmada yer alamazsınız.

BU ÇALIŞMAYA KATILMAK ZORUNDAMIYIM?

Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirsiniz imzalamanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Katılmaya karar verirsiniz, çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Bu durum sizin aldığınız tedavinin standardını etkilemeyecektir. Eğer isterseniz, bu klinik çalışmaya katılımınızla ilgili olarak hekiminiz / aile doktorunuz bilgilendirilecektir. Ayrıca destekleyici firma çalışmayı sonlandırmaya karar verirse bu durumda da çalışmadan çıkartılacaksınız.

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI NEDİR? Açıklayınız

Çalışmamız bilimsel bir araştırma olup, dişeti hastalıklarına sebep olan genetik bir faktörü araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmadır.

CALIŞMA İŞLEMLERİ:

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dt. Çiğdem COŞKUN TÜRER tarafından muayene edileceksiniz. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında çalışmadan vazgeçme hakkına da sahipsiniz.

Çalışmaya dahil edilmeniz durumunda size -zaten rutin olarak yapılan- her bir dişin altı bölgesinden ağızdaki plak oluşum ve birikim derecesini ölçmek için plak indeksi (PI) (Sillness-Löe), dişeti enflamasyonun teşhisi için gingival indeks (GI) (Löe-Sillness), periodontal hastalığın derecesini ölçmek için cep derinliği ve ataşman seviyesi, periodontal hastalığın aktivitesini belirlemek için sondalamada kanama (Ainamo ve Bay, 1975), indeksi klinik ölçümleri kullanılacak ve kemik seviyelerini gözlemleyebilmek için rutin radyografik değerlendirmeler yapılacaktır. İşlemler rutin muayene aletleri olan periodontal sonda ve dental ayna vb. ile yapılacaktır. Bu muayene işlemleri sırasında herhangi bir kanamalı ve invaziv yöntem kullanılmayacaktır. Periodontal tedavilerinde rutinde kullandığımız periodontal aletlerle (kretuvar, küret) uygulanan diştaşı temizliği ve küretaj işlemleri yapılacaktır. Çalışmamız için kolunuzdan 2cc kan örneği alınarak DNA elde edilecektir ve dişeti hastalıklarına yatkınlığınız açısından değerlendirilecektir.

BENİM NE YAPMAM GEREKİYOR?

Bu çalışmaya gönüllü olarak katılmanız durumunda da sizden rutin tedavi prosedüründe ne yapılması gerekiyorsa o yapılacaktır ek bir şey istenmeyecektir.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN NE GİBİ OLASI YAN ETKİLERİ, RİSKLERİ VE RAHATSIZLIKLARI VARDIR?

Size uygulanacak araştırmada rutin tedavi dışında koldan 2cc kan örneği alınacaktır bunun dışında ek bir rahatsızlık verilmeyecektir.

GEBELİK VE DOĞUM KONTROLÜ

Gebeler ve doğum kontrolü altında olan hastalar çalışmaya dahil edilmeyeceklerdir.

CALIŞMAYA KATILMANIN OLASI YARARLARI NELERDİR? (Varsa açıklayınız)

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı kliniğinde gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmadaki veri sayısını artıracaktır. Bu araştırmaya katılmak size büyük bir ihtimalle direkt bir fayda sağlamayacaktır. Bununla birlikte ileride bu ve benzeri çalışmalardan elde edilecek sonuçlar bize periodontitis hastalarının tedavilerine yardımcı olmak, yaşam kalitelerini arttırmak için yol gösterici olabilir.

GÖNÜLLÜ KATILIM

Bu araştırmaya katılma kararımı tamamen gönüllü olarak veriyorum. Bu çalışmaya katılmayı reddedebileceğim veya katıldıktan sonra istediğim zaman, bu tedavi kurumunda göreceğim bakım ve tedaviler etkilenmeksizin ve hiçbir sorumluluk almadan ayrılabileceğim bilincindeyim. Çalışmadan her hangi bir zamanda ayrılırsam, ayrılma nedenlerimi, ayrılışımın sonuçlarını ve izleyen dönemde alacağım tedavileri doktorumla tartışacağım.

CALIŞMAYA KATILMAMIN MALİYETİ NEDİR?

Çalışma doktoru ziyaretleri ve çalışmayla ilgili olan tüm laboratuvar testleri çalışma destekleyici tarafından karşılanacak ve size veya bağlı bulunduğunuz özel sigorta veya resmi sosyal güvenlik kurumuna ödetilmeyecektir.

Herhangi bir yan etki veya fiziksel zarar gelişirse hemen çalışma doktorunuzu gereken tıbbi tedavinin uygulanabilmesi için bilgilendiriniz.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Bu formu imzalayarak doktorunuzun ve onun kadrosunun çalışma için sizin kişisel bilgilerinizi (“Çalışma Verileri”) toplamalarına ve kullanmalarına onay vermiş olacaksınız. Bu durum doğum tarihiniz, cinsiyetiniz, etnik kökeniniz ayrıca Çalışma verilerinizin kullanımı ile ilgili verdiğiniz onayın herhangi bir belirlenmiş birim tarihi yoktur, ancak doktorunuzu haberdar ederek bu onayınızdan herhangi bir zamanda vazgeçebilirsiniz.

Çalışma destekleyicisi firma ile paylaşılan çalışma verileri size özel bir numara olan bir kod (“Kod”) numarası kullanımıyla korunacaktır. Sizin çalışma verilerinize ulaşmak için gerekli olan kod anahtarı çalışma doktorunuzun denetimindedir. Çalışma

destekleyicisi firma düzenleyici otorite veya diğer denetim kurumları tarafından atanmış kişiler doktorunuz tarafından tutulan çalışma verilerinizi inceleyebilirler.

Doktorunuz çalışma verilerinizi çalışma için kullanacaktır. Çalışma destekleyicisi firma; çalışmanın yürütülmesi, teşhis ve tıbbi yardım gereçlerinin geliştirilmesi için çalışma verilerinizi kullanabilir. Doktorunuzun çalıştığı kurum ve çalışma destekleyicisi firmanın her ikisi de yürürlükte olan veri koruma kanunları ile uyumlu olarak çalışma verilerinizin yönetiminden sorumludurlar.

Çalışma destekleyicisi firma çalışma verilerinizi, sadece yukarıda belirtilen amaçlarda kullanacak olan kendi grubundaki diğer şirketler, hizmet alınan kurumlar, anlaşmalı firmalar ve diğer araştırma kuruluşları ile paylaşabilir. Çalışmanın sonuçları tıbbi yayınlarda yayımlanabilir, ancak sizin kimlik bilgileriniz bu yayınlarda açıklanmayacaktır.

Doktorunuz ya da çalışma destekleyicisi firmadan, toplanan çalışma verileriniz hakkında bilgi isteme hakkında sahipsiniz. Aynı zamanda bu verilerdeki herhangi bir hatanın düzeltilmesini isteme hakkında da sahipsiniz. Eğer bu konuda bir isteğiniz olursa lütfen gerekirse sizin çalışma destekleyicisi firma ile temasa geçmenize yardımcı olabilecek doktorunuzla görüşünüz.

Eğer onayınızda vazgeçerseniz, doktorunuz çalışma verilerinizi artık kullanamayacak ya da diğer kişilerle paylaşamayacaktır. Çalışma destekleyicisi firma onayınızdan vazgeçmeden önceki çalışma verilerinizi kullanmaya devam edebilir.

Bu formu imzalayarak, çalışma verilerinizin bu formda tanımlandığı şekilde kullanımına onay vermekteyim.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE 24 SAAT ULAŞILABİLECEK KİŞİLER:

Ad, Soyadı ve telefon numaraları

Dt. Çiğdem COŞKUN TÜRER: 05388612843

: 0362-3121919/3346-3366

ÇALIŞMADAN AYRILMAMI GEREKTİRECEK DURUMLAR: Varsa

açıklayınız

YENİ BİLGİLER ÇALIŞMADAKİ ROLÜMÜ NASIL ETKİLEYEBİLİR

Çalışma sürerken ortaya çıkmış olan bütün yeni bilgiler bana derhal iletilecektir.

Çalışmaya Katılma Onayı

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum. Doktorum saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

*** Açıklamalar hastanın anlayabileceği açıklıkta ve teknik terimlerden uzak bir şekilde belirtilmelidir.**

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Çiğdem COŞKUN TÜRER

Doğum Yeri: Ankara, Türkiye

Doğum Tarihi: 16.02.1985

Medeni Hali: Evli

Bildiği Yabancı Diller:

İngilizce (ÜDS, 80)

Almanca (ÜDS, 63)

Eğitim Durumu:

Ahmet Erdoğan İlköğretim Okulu, 2000 (İlköğretim)

TED Zonguldak Koleji, 2003 (Lise)

Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, 2008 (Lisans)

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı,
2013 (Doktora)

Çalıştığı Kurumlar:

Bülent Ecevit Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, 2009 (Arş. Gör.)

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı,
2009-2013 (Arş. Gör.)

İletişim Bilgileri:

Adres: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim
Dalı, Kurupelit, Samsun, Türkiye

Telefon: 0538-8612843

E-posta: cigdenturer@gmail.com