

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

**MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-1 (MMP-1) GEN
POLİMORFİZMİNİN AGRESİF PERİODONTİTİS İLE
İLİŞKİSİ**

DOKTORA TEZİ

Dt. Elif KONAŞ

Samsun
Ağustos 2010

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

**MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-1 (MMP-1) GEN
POLİMORFİZMİNİN AGRESİF PERİODONTİTİS İLE
İLİŞKİSİ***

DOKTORA TEZİ

Dt. Elif KONAŞ

Danışman: Yrd.Doç.Dr. Ayla ÖZTÜRK

Samsun
Ağustos 2010

*Bu araştırma projesi Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı'nca DHF 062 numarasıyla desteklenmiştir.

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Bu çalışma jürimiz tarafından **Periodontoloji** Programında **doktora** tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof.Dr. Gökhan AÇIKGÖZ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Gönül OĞUR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Feriha ÇAĞLAYAN

Hacettepe Üniversitesi

Üye: Yrd.Doç.Dr. Ayla ÖZTÜRK

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Üye: Yrd.Doç.Dr. İnci DEVRİM

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Tezin Adı : Matriks Metalloproteinaz-1 (MMP-1) Gen Polimorfizminin Agresif Periodontitis ile İlişkisi

Tezi Teslim Eden : Elif KONAŞ

Tez Savunma Tarihi : 24.09.2010

Tez Danışmanı : Yrd.Doç.Dr. Ayla ÖZTÜRK

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulu'na belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

Prof.Dr. Süleyman KAPLAN
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübesiyle bana her zaman yol gösterip destekleyen, tezimin her aşamasında emeğini ve yardımını esirgmeden yanımda olan değerli hocam, tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Ayla ÖZTÜRK'e,

Eğitim hayatım boyunca desteğini her zaman arkamda hissettiğim, bizlere ihtiyaç duyduğumuz eğitim ve çalışma ortamını sağlayan Sayın hocam Prof. Dr. Gökhan AÇIKGÖZ'e,

Çalışmalarım süresince gereken her türlü imkanı sağlayan, yaratıcı eleştirileriyle beni yönlendiren, değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum Sayın hocam Prof. Dr. Gönül OĞUR'a,

Tezimin laboratuvar aşamalarının gerçekleştirilmesinde bilgi, beceri ve deneyimlerini hiç esirgmeden paylaşan ve sabırla yardımcı olan değerli arkadaşım Dr. Berk ÖZYILMAZEL'e,

İhtiyaç duyduğumda yardımlarını esirgemeyen Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Laboratuvarı çalışanlarına,

Çalışmamın gerçekleştirilebilmesi için destek sağlayan Ondokuz Mayıs Üniversitesi Rektörlüğü'ne ve Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Üyelerine,

Çalışmalarımın yürütülmesinde bana destek olan ve yardımlarını esirgemeyen tüm Periodontoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri ve Asistanlarına,

Eğitimim süresince ilgi ve yardımlarını gördüğüm, bilgi ve tecrübelerinden yararlanmış olduğum hocalarım Yrd. Doç. Dr. İnci DEVRİM ve Yrd. Doç. Dr. Tuğrul KIRTILOĞLU'na,

Çalıştığım yıllar içerisinde her zaman yanımda olup iyi-kötü her anımı paylaşan değerli arkadaşlarım Dr. Ümit Sait YAVUZ, Dr. İnanç CENGİZ, Dr. Burçak ŞİMŞEK, Dr. Selcen ODYAKMAZ, Dt. Hanifi İPEK, Dt. Figen ÖNGÖZ, Dt. Duygu TOSUN'a,

Hayatım boyunca beni her alanda maddi ve manevi olarak destekleyen aileme ve tezimin hazırlanması sırasında emeği geçen herkese teşekkür ederim.

ÖZET**MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-1 (MMP-1) GEN POLİMORFİZMİNİN
AGRESİF PERİODONTİTİS İLE İLİŞKİSİ****Elif KONAŞ, Doktora Tezi****Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun, Ağustos 2010**

Bu çalışmanın amacı MMP-1 -1607 1G/2G polimorfizminin agresif periodontitis (AgP) ile ilişkisinin incelenmesi, genotip-fenotip ilişkisinin ortaya konması ve polimorfizmin AgP'ye yatkınlıktaki rolünün değerlendirilmesidir.

Çalışmaya 65 AgP'li (16 generalize, 49 lokalize) ve 100 periodontal açıdan sağlıklı olmak üzere toplam 165 gönüllü birey dahil edildi. Hastaların tümü sistemik olarak sağlıklı bireyler arasından seçildi. Bireylerin periferik kan örneklerinden genomik DNA elde edildi. MMP-1 -1607 1G/2G polimorfizmi standart polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve restriksiyon parça uzunluğu polimorfizmi (RFLP) yöntemi ile incelendi. Plak indeksi, sondalamada kanama, sondalanan cep derinliği, klinik ataşman seviyeleri ve mobilite ölçümlerini içeren klinik periodontal değerlendirmeler ve radyografik incelemeler yapıldı.

AgP'li ve sağlıklı grubun MMP-1 genotip dağılımları incelendiğinde arada fark saptanmadı. 2G allel sıklığının AgP grubunda %36.9, sağlıklı grupta %37.0 olduğu belirlendi. Lokalize agresif periodontitis (LAP) ile sağlıklı grup ayrıca değerlendirildi. Elde edilen sonuçların birbirine yakınlık gösterdiği belirlendi. 2G allel sıklığı LAP'li bireylerde %36.7, sağlıklı grupta ise %37.0 olarak tespit edildi. Yapılan analizler, polimorfik allel taşıyıcı genotiplerin AgP için risk faktörü oluşturmadıklarını gösterdi.

Çalışmamız, MMP-1 geni -1607 1G/2G polimorfizmi dağılımının AgP'li ve sağlıklı bireylerde benzerlik gösterdiğini ortaya koymuştur. LAP ve sağlıklı grubun genotip dağılımı da benzer bulunmuştur. Bu durum bize MMP-1 geni -1607 1G/2G polimorfizminin Türk toplumunda AgP'ye yatkınlıkla ilişkisinin bulunmadığını göstermektedir.

ABSTRACT**THE RELATIONSHIP BETWEEN MATRIX METALLOPROTEINASE-1
(MMP-1) GENE POLYMORPHISM AND AGGRESSIVE PERIODONTITIS****Elif KONAŞ, PhD Thesis****19 Mayıs University, Samsun, August 2010**

The aim of this study was to evaluate the relationship between MMP-1 -1607 1G/2G polymorphism and aggressive periodontitis (AgP), and to determine the genotype-phenotype relations and to indicate whether the polymorphism has a role in susceptibility to AgP.

A total of 165 subjects, 65 patients (49 localized, 16 generalized) suffering from AgP and 100 periodontally healthy individuals were included. None of the subjects were medically compromised. Genomic DNA was obtained from the peripheral blood of individuals. MMP-1 -1607 1G/2G polymorphism was determined by polymerase chain reaction (PCR) and restriction fragment length polymorphism (RFLP) methods. Clinical parameters including plaque index, bleeding on probing, probing depth, clinical attachment levels, mobility and radiographic evaluations were measured.

The distribution of MMP-1 genotypes did not significantly differ between AgP and healthy group. The frequency of the 2G allele was %36.9 in AgP group while it was %37.0 in healthy group. Also the localized aggressive periodontitis (LAP) and healthy group were reevaluated. The results were very similar. 2G allele frequency was %36.7 at LAP group, and %37.0 at healthy group. The analysis showed that carrying polymorphic allele genotypes were not risk factor for AgP.

Our study showed that the distribution of MMP-1 gene -1607 1G/2G polymorphism among AgP patients and healthy subjects are similar. Also the genotype distribution among the LAP and the healthy group are similar, too. These data suggest that MMP-1 gene -1607 1G/2G polymorphism is not associated with the susceptibility to AgP in Turkish population.

SİMGELER ve KISALTMALAR

<i>A.a.</i>	: <i>Agregatibacter actinomycetemcomitans</i>
AgP	: Agresif periodontitis
AP-1	: Aktivatör protein-1
bp	: Baz ikilisi 'base pair'
BOP	: Sondalamada kanama
<i>C. rectus</i>	: <i>Campylobacter rectus</i>
<i>E. corrodens</i>	: <i>Eikonella corrodens</i>
EMMPRIN	: Ekstraselluler matriks metalloproteinaz indükleyici
Ets	: 'E-twenty six'
<i>F. nucleatum</i>	: <i>Fusobacterium nucleatum</i>
GAP	: Generalize agresif periodontitis
GJP	: Generalize juvenil periodontitis
HLA	: İnsan lökosit antijeni 'Human leukocyte antigen'
IFN	: İnterferon
IGFBP	: İnsülin büyüme faktörüne bağlanan protein
IL	: İnterlökin
KAS	: Klinik ataşman seviyesi
KP	: Kronik Periodontitis
PI	: Plak indeksi
LAP	: Lokalize agresif periodontitis
LJP	: Lokalize juvenil periodontitis
MMP	: Matriks metalloproteinaz
MT-MMP	: Membran tipi-matriks metalloproteinaz
<i>P. gingivalis</i>	: <i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>P. intermedia</i>	: <i>Prevotella intermedia</i>
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu 'polymerase chain reaction'
PGE ₂	: Prostaglandin E ₂
PP	: Prepubertal periodontitis
RFLP	: Restriksiyon parça uzunluğu polimorfizmi 'Restriction fragment length polymorphism'
RPP	: Hızlı ilerleyen periodontitis

SCD	: Sondalanan cep derinliği
SNP	: Tek nükleotit polimorfizmi ‘Single nucleotide polymorphism’
<i>T. denticola</i>	: <i>Treponema denticola</i>
<i>T. forsythia</i>	: <i>Tannerella forsythia</i>
TGF	: Transforme edici büyüme faktörü ‘Transforming growth factor’
TIMP	: Matriks metalloproteinaz doku inhibitörü
TNF	: Tümör nekrozis faktör

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	i v
İNGİLİZCE ÖZET	v
SİMGELER ve KISALTMALAR	vi
İÇİNDEKİLER	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Periodontal Hastalık	4
2.1.1. Agresif Periodontitis	5
2.1.2. Agresif Periodontitisin Etiyolojisi ve Patogenezi	8
2.2. Hastalıkların Genetik Temelleri	13
2.2.1. Klasik Mendelyen Hastalıklar	13
2.2.2. Kompleks Genetik Hastalıklar	14
2.2.3. Tek Nükleotit Polimorfizmleri	16
2.3. Genetik Analiz Yöntemleri	18
2.3.1. Ailesel Geçiş	18
2.3.2. İkiz Çalışmaları	19
2.3.3. Segregasyon Analizleri	19
2.3.4. Bağlantı Analizleri	21
2.3.5. İlişki Çalışmaları	22
2.4. Periodontal Hastalıklarda Genetiğin Rolü	24
2.4.1. Agresif Periodontitiste Gen Polimorfizmi	25
2.5. Matriks Metalloproteinazlar	26
2.5.1. MMP'lerin Agresif Periodontitisteki Rolü	30
2.5.2. MMP-1	34
2.5.3. Periodontal Hastalıklarda MMP-1 Gen Polimorfizmleri	36
3. MATERYAL-METOT	39
3.1. Çalışma Grubu	39
3.2. Periodontal Değerlendirme	39
3.3. DNA İzolasyonu	41

3.4.1. PCR	42
3.4.2. MMP-1 -1607 Polimorfizminin Araştırılması	43
3.4.3. PCR Protokolü	43
3.4.4. Restriksiyon Endonükleaz Enzim Protokolü	44
3.5. Verilerin İstatistiksel Analizi	45
4. BULGULAR	46
4.1. Demografik Özellikler	46
4.2. Klinik Periodontal Bulgular	47
4.3. Laboratuvar Bulguları	48
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ	64
7. KAYNAKLAR	65
EK 1-Genetik Terminaloji	77
EK 2-Etik Kurul Onayı	78
ÖZGEÇMİŞ	79

1.GİRİŞ

Agresif periodontitis (AgP), diş yüzeyine tutunan biyofilm içerisindeki bakteriler ile konak savunma sistemi arasındaki dengenin bozulmasıyla meydana gelen ve toplumda düşük prevalans gösteren ciddi bir periodontal hastalık türüdür. Periodontal hastalıkların oluşabilmesi için dental plak varlığı zorunludur. Ancak plak birikimine karşı gelişen konak yanıtı her bireyde aynı değildir. Bazı bireylerde plak birikimi fazla olmasına rağmen hastalık sadece dişetinde gözlenen enflamasyonla sınırlıyken, bazı bireylerde durum farklı bir seyir izlemektedir. Plak birikiminin aşırı olmadığı bireylerde konak yanıtındaki farklılıklar enflamasyonun diş destekleyen çevre dokulara doğru yayılmasına, dişetine ek olarak periodontal ligament, sement ve alveol kemiğinde yıkım meydana gelmesine neden olmaktadır. Günümüzde periodontal hastalığın tanımı yapılırken, mikrobiyal dental plak varlığı yanında konağa bağlı genetik faktörler ile çevresel etkenlerin de rol oynadığı ‘multifaktöriyel’ bir hastalık olduğu vurgulanmaktadır. Özellikle son dönemlerde kullanılmaya başlayan, ekolojik ve genetik kelimelerinin birleşimiyle oluşan ‘eko-genetik’ deyişi periodontal hastalığın daha da doğru bir şekilde tanımlanmasına imkan sağlamaktadır (Üstün ve ark., 2008).

Periodontal hastalıkta rol oynayan bakteriler salgıladıkları enzim ve zararlı ürünler ile bileşim epitelini uyararak konak savunma sistemini harekete geçirmektedir. Savunma mekanizmaları tarafından salınan enflamatuvar medyatörlerin başlattığı reaksiyon zinciri, bazı risk faktörlerinin varlığında bağ dokusu kaybı ve alveol kemiği yıkımı ile sonuçlanmaktadır (Abe ve ark.,1991). Bağ dokusu, hücreler arasındaki boşluğu dolduran ekstraselluler matriksden oluşmaktadır. Ekstraselluler matriks ise glikoprotein yapısındaki *esas madde* ile fibrillerden oluşmaktadır. Periodontal bağ dokusunun iskeletini oluşturan fibriller büyük oranda tip I kollajen yapısındadır.

Matriks metalloproteinaz (MMP)’lar, ekstraselluler matriksin yıkımında ve yeniden şekillenmesinde önemli role sahip bir proteolitik enzim ailesidir. MMP’ler doku dönüşümü gibi fizyolojik olaylarda olduğu kadar periodontal hastalık gibi patolojik durumlarda da görev almaktadır (Shapiro, 1998; Sorsa ve ark., 2006;

Manicone ve ark., 2008). Kollajenazlar (MMP-1, MMP-8 ve MMP-13) dişeti bağ dokusunda yoğun miktarda bulunan tip I ve daha az oranda bulunan tip III kollajeni parçalama yeteneğine sahiptirler. Özellikle matriks bileşenlerinin yıkımında önemli bir rol oynayan MMP-1'in, periodontal hastalık sürecinde etkinliğinin arttığı düşünülmektedir. Yapılan araştırmalar da bu fikri destekleyici sonuçlar vermektedir (Tüter ve ark., 2002; Alfant ve ark., 2008). İncelemelerde, periodontal hastalık görülen bölgelerden alınan dişeti oluğu sıvısı ve doku örneklerinde MMP-1 seviyesinin ve enzim etkinliğinin yüksek olduğu gösterilmiştir (Ingman ve ark., 1994; Dong ve ark., 2009).

Günümüzde periodontal hastalığın genetik faktörlerle ilişkisi en merak edilen konuların başında gelmektedir. Tek yumurta ikizleri üzerinde yapılan çalışmalar, periodontitiste genetiğin belirleyici bir faktör olduğunu kanıtlamaktadır. Hastalığın aile bireyleri arasında geçiş gösterdiği AgP vakaları da kalıtımın rolünü desteklemektedir. Geçmişte, AgP'nin etkinlik gücü yüksek majör bir genin kontrolünde oluştuğu düşünülmekteydi (Saxen ve Nevanlinna, 1984; Marazita ve ark., 1994). Fakat yapılan araştırmalar, hastalığın ortaya çıkışında birkaç major gen etkisinin gerekli olduğunu göstermiştir (de Carvalho ve ark., 2009). Bugüne kadar AgP ile ilişkili olduğu düşünülen birçok aday gen tanımlanmıştır (Gwinn ve ark., 1999; Parkhill ve ark., 2000; Loos ve ark., 2003). Hastalık gelişiminde etkili olduğu düşünülen aday genlere sağlıklı bireylerde de rastlanabilmektedir. Bu durum, genetik faktörün tek başına hastalık oluşturma potansiyeline sahip olmadığını, AgP'ye duyarlılıkta, çevresel faktörler ile etkileşime giren sorumlu genlerin kombine etkisinin rol oynadığını göstermektedir (Meng ve ark., 2007). AgP ile aday genler arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı hedefleyen çalışmalara her gün bir yenisini eklenmektedir. Yapılan değerlendirmeler, aynı gene ait farklı toplumlarda yürütülen araştırmaların genetik varyasyonlar nedeniyle farklı sonuçlar verebileceğini ortaya koymaktadır.

MMP-1 geni promotor -1607 bölgesinde tanımlanan polimorfizmde bir Guanin ilavesi ile 2G alleli oluşmaktadır. 2G allelinin, MMP-1 gen ekspresyonunu artırarak enzim etkinliğini yükselttiği bilinmektedir (Rutter ve ark., 1998). Bu durum AgP'ye

olan duyarlılığın, matriks bileşenlerinin yıkımında önemli bir rol üstlenen, MMP-1'e ait polimorfizm tarafından etkilenebileceği düşüncesini akla getirmektedir.

Farklı toplumlarda, MMP-1 geni -1607 bölgesi polimorfizmi ile periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar yapılmıştır. Fakat, elde edilen sonuçlar birbiriyle uyum göstermemektedir (de Souza ve ark., 2003; Izakovicova-Holla ve ark., 2004; Astolfi ve ark., 2006; Cao ve ark., 2006). Yapılan araştırmaların büyük bir çoğunluğu MMP-1 geni -1607 polimorfizminin kronik periodontitis (KP) ile ilişkisini incelemiştir. MMP-1 geni -1607 bölgesi polimorfizminin AgP ile ilişkisini araştıran sadece iki çalışma bulunmaktadır. Asya ırkları üzerinde yapılan bu araştırmalardan bir tanesi Japon (Itagaki ve ark., 2004) toplumunda, diğeri Çin (Cao ve ark., 2005) toplumunda gerçekleştirilmiştir. Türk toplumunda yapılan iki çalışmada MMP-1 geni 1G/2G polimorfizmi ile KP ilişkisi değerlendirilmiş, Pirhan ve ark. (2008) 2G allelinin KP'ye yatkınlık gelişimi ile sınırda bir ilişkisi olduğunu ifade ederken, Üstün ve ark. (2008) 1G/2G polimorfizminin hastalığa duyarlılığı etkilemediğini belirtmişlerdir. Bildiğimiz kadarıyla MMP-1 -1607 bölgesi polimorfizminin Türk toplumunda AgP ile ilişkisini irdeleyen herhangi bir araştırma henüz yapılmamıştır.

Bu çalışmanın amacı MMP-1 geni promotor -1607 bölgesindeki 1G/2G polimorfizminin AgP ile olası ilişkisini Türk toplumunda incelemek ve genotipik dağılımların fenotipe yansımalarını değerlendirmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Periodontal Hastalık

'Periodontal hastalık' terimi hem gingivitis hem de periodontitis durumlarını tanımlamak için kullanılmaktadır. Gingivitis, dişin etrafını çevreleyen dişeti dokusunda mikrobiyal dental plağa karşı yanıt olarak gelişen enflamasyondur. Gingivitiste dişetin rengi, kıvamı, boyutu ve şeklinde değişiklikler meydana gelmektedir. En önemli klinik bulgusu sondalamada kanamadır. Ancak bu aşamada olay mikrobiyal dental plağın uzaklaştırılmasıyla geri dönebilmektedir (Kinane, 2001). Periodontitis ise dental plak içinde yer alan bazı özgün mikroorganizmalar yoluyla dişin destekleyici dokuları olan yumuşak doku, sement ve periodontal ligamentte geri dönüşümü mümkün olmayan hasar, periodontal cep oluşumu, klinik ataşman kaybı, dişeti çekilmesi ve alveol kemiği yıkımı ile karakterize kronik enflamatuvar bir hastalıktır (Fleming, 1999).

Multifaktöriyel bir hastalık olan periodontitis birbirinden farklı klinik görünüm sergileyebilmektedir. Periodontitisin klinik görünümdeki farklılığın nedeni farklı türlerinin bulunmasıdır. Hastalığın etiolojisindeki çeşitlilik, bireylerin genetik ve çevresel faktörlere duyarlılığındaki farklılıklar ile klinik ve histopatolojik ayırıcı bulgular periodontitisin farklı türleri olduğunu kanıtlamaktadır.

Periodontitisin farklı türlerinde hastalığın ilerleme hızı farklılık göstermektedir. Hastalıklı bölgelerin miktarı ve dağılımı, hastalığın şiddeti ve hastanın yaşı da değerlendirme yaparken göz önünde bulundurulması gereken kriterlerdir. 1999 yılında gerçekleşen Uluslararası Çalıştay'da periodontitis; kronik, agresif, nekrotizan periodontitis ve sistemik hastalıklarla birlikte görülen periodontitis olarak sınıflandırılmıştır (Armitage, 1999). AgP düşük prevalansa sahip olması, erken yaşlarda ve şiddetli tutulum göstermesi, hızlı ilerlemesi ve ailesel geçiş gösterme eğiliminde olması nedeniyle diğer periodontitis türlerinden ayrılmaktadır.

2.1.1. Agresif Periodontitis

AgP genellikle 35 yaşın altındaki sistemik olarak sağlıklı bireyleri etkilemektedir, fakat hastaların yaşı daha ileri olabilmektedir. Hastalığın prevalansı Latin, Afro-Amerikan ve beyaz ırkta %0.1'den %15'e kadar değişen oranlarda görülmektedir (Saxen, 1980b; Neely, 1992; Sjödin ve ark., 1993). 'Agresif' terimi histopatolojik özelliklerden ziyade hastalığın erken yerleşimli ve hızlı ilerlemesi nedeniyle verilmiştir (Mros ve Berglundh, 2010). AgP'nin çoğunlukla genç yaşta bireylerde görülmesi, etiyolojik ajanların hastalığı kısa zamanda klinik olarak tespit edilebilir seviyeye getirdiği anlamına gelmektedir. Bu durum hastalığın, yüksek virulansa sahip bir mikrofloranın ve/ya periodontal hastalığa duyarlılığı fazla olan bireylerin varlığı ile mümkün olabileceğine işaret etmektedir. Hastaların sistemik olarak sağlıklı olmaları AgP tanısı koyabilme açısından önemli bir kriterdir (Tonetti ve Mombelli, 1999). Bazı genetik veya hematolojik hastalıklar, bireylerde konak yanıtının zayıflamasına ve dişlerin erken kaybıyla sonuçlanan ciddi periodontal problemlerin doğmasına neden olabilmektedir. Tanı koyarken, bu tür bireyleri sistemik hastalıklarla birlikte görülen periodontitisler başlığı altında değerlendirmek daha doğrudur.

AgP, önceden erken yerleşimli periodontitis olarak sınıflandırılmış üç hastalığı tanımlamaktadır. Lokalize agresif periodontitis (LAP) eski sınıflamada lokalize juvenil periodontitis (LJP) olarak adlandırılmaktaydı. Generalize agresif periodontitis (GAP) ise generalize juvenil periodontitis (GJP) ile hızlı ilerleyen periodontitis (RPP) olarak tanımlanan hastalıklara karşılık gelmektedir (Tonetti ve Mombelli, 1999).

LAP ve GAP'nin bazı ortak özellikleri bulunmaktadır (Lang ve ark., 1999):

- Periodontitis varlığı haricinde hastalar sistemik olarak sağlıklıdır.
- Hızlı ataşman kaybı ve kemik yıkımı görülmektedir (Baer, 1971).
- Ailesel geçiş özelliği bulunmaktadır (Spector ve ark., 1985; Stabholz ve ark., 1998).

İkincil özellikler her zaman olmamakla birlikte genellikle görülmektedir:

- Periodontal doku yıkımının miktarı mikrobiyal birikinti miktarı ile orantılı değildir (Baer, 1971; Listgarten, 1976).

- *Agregatibacter actinomycetemcomitans* (*A.a.*) yüksek oranda bulunmaktadır. Bazı toplumlarda *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) oranları da artabilmektedir (Albandar ve ark., 1997; Slots ve Ting, 1999).
- Fagosit anomalileri olabilmektedir (Lavine ve ark., 1979; Van Dyke ve ark., 1983).
- Prostaglandin-E2 (PGE₂) ve interlökin-1 β (IL-1 β) seviyeleri artmaktadır. Aşırı yanıt veren makrofaj fenotipi bulunabilmektedir (Masada ve ark., 1990; Offenbacher ve ark., 1993).
- Ataşman ve kemik kaybının ilerlemesi kişiye özgüdür.

LAP çoğunlukla ergenlik döneminde başlangıç göstermektedir. Klinik olarak birinci molar/kesici dişlerde lokalize tutulum gözlenmektedir. Bir tanesi birinci molar olmak üzere en az iki dişte interproksimal ataşman kaybı olmaktadır. Birinci molar ve kesici dişler haricinde en fazla iki diş etkilenmiş olmalıdır. LAP'de lezyonların lokalize dağılımı karakteristiktir (Armitage, 1999) (Şekil 1A). Birinci molar ve kesici dişlerin ağız ortamına sürmesiyle bakterilerin kolonizasyonu başlamaktadır. *A.a.* ürettiği lipopolisakkarit yardımıyla konak savunma elemanlarını etkisiz hale getirip, bakterilerin cep içine kolonizasyonuna imkan sağlamaktadır. Endotoksin, kollajenaz, lökotoxin gibi bakteri ürünleri periodontal doku yıkımına neden olmaktadır. Konakta, bakterilerin fagositozunu artıran ve antikor üretimini uyaran farklı savunma mekanizmaları devreye girmektedir. Enfeksiyöz ajanlara karşı yüksek serum antikor yanıtı oluşmaktadır. Böylece bakterilerin başka alanlara kolonizasyonu önlenmektedir (Zambon ve ark., 1983). *A.a.*'nın bilinmeyen nedenlerden dolayı lökotoxin üretme yeteneğini kaybettiği ve/ya *A.a.*'nın etkilerini inhibe eden bakterilerin kolonize olduğu durumlarda hastalığın ilerlemesi bozulmakta hatta tamamen durabilmektedir (Hillman ve Socransky, 1979; Slots ve ark., 1982). LAP'de etkilenen dişlerde derin periodontal cepler ve ileri kemik kayıpları olmasına rağmen diş yüzeyindeki plak miktarı yıkımın şiddetine oranla azdır (Listgarten, 1976). Plak miktarı az olmakla birlikte yüksek oranda *A.a.* bazen de *P. gingivalis* içermektedir (Slots ve Ting, 1999). LAP hızlı ilerleyen bir hastalıktır. Kanıtlar kemik kaybı oranının kronik periodontitisten 3-4 kat fazla olduğuna işaret etmektedir (Baer, 1971). Birinci molar ve kesici dişlerin etrafında görülen açıl kemik defektleri LAP'nin tipik radyografik görüntüsüdür (Şekil 1B).



Şekil 1A. 18 yaşında LAP hastası genç kıza ait klinik görüntü

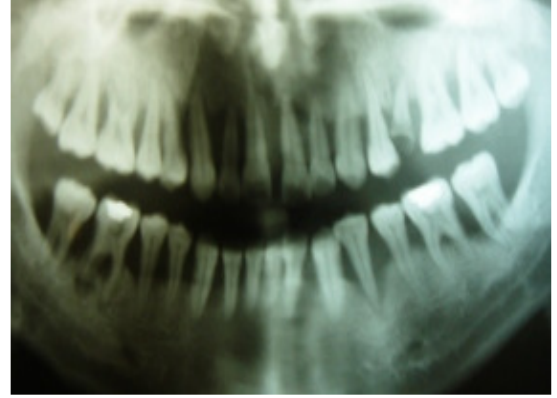


Şekil 1B. Aynı hastaya ait radyografi görüntüsü

GAP çoğunlukla 30 yaşın altındaki bireyleri etkilemektedir. Fakat hastaların yaşları daha fazla da olabilmektedir. Klinik olarak birinci molar ve kesiciler dışında en az üç dişte generalize interproksimal ataşman kaybı gözlenmektedir. Episodik bir yapıya sahip olan GAP'de şiddetli yıkımın gerçekleştiği evreleri duraklama dönemleri izlemektedir. Ataşman kaybı ve kemik yıkımının meydana geldiği aktif dönemde dişeti aşırı derecede kızarmış ve ülseredir. Hafif temasla ya da kendiliğinden kanama meydana gelmekte, hatta bazen süpürasyona dahi rastlanabilmektedir. Duraklama döneminde ise gözle görülür belirgin bir enflamasyon yoktur. Klinik görünüm hafif gibi gözüksede de derin ceplerin varlığı sondalama ile ortaya konmaktadır (Şekil 2A). Periodontal yıkım fazla olmasına rağmen plak miktarı azdır. LAP'nin tersine GAP'de enfeksiyöz ajanlara karşı düşük serum antikor yanıtı oluşmaktadır. GAP'nin radyografik görüntülerinde az sayıda dişte şiddetli kemik yıkımı görülebildiği gibi çok sayıda dişeti ileri derecede kemik yıkımına da rastlanabilmektedir (Şekil 2B).



Şekil 2A. 33 yaşında GAP'li kadın hastanın klinik Görünümü



Şekil 2B. Aynı hastaya ait radyografi görüntüsü

Süt dişleri peridontitisten etkilenmiş bireylerin bir kısmında, sürekli dişlerinin sürmesinin ardından LAP, daha sonraki dönemlerde de GAP geliştiğini bildiren vaka raporları bulunmaktadır (Shapira ve ark., 1994). Bu durum LAP ve GAP'nin tek bir hastalığın fenotipik varyasyonları olduğu düşüncesini akla getirmektedir.

2.1.2. Agresif Periodontitisin Etiyolojisi ve Patogenezi

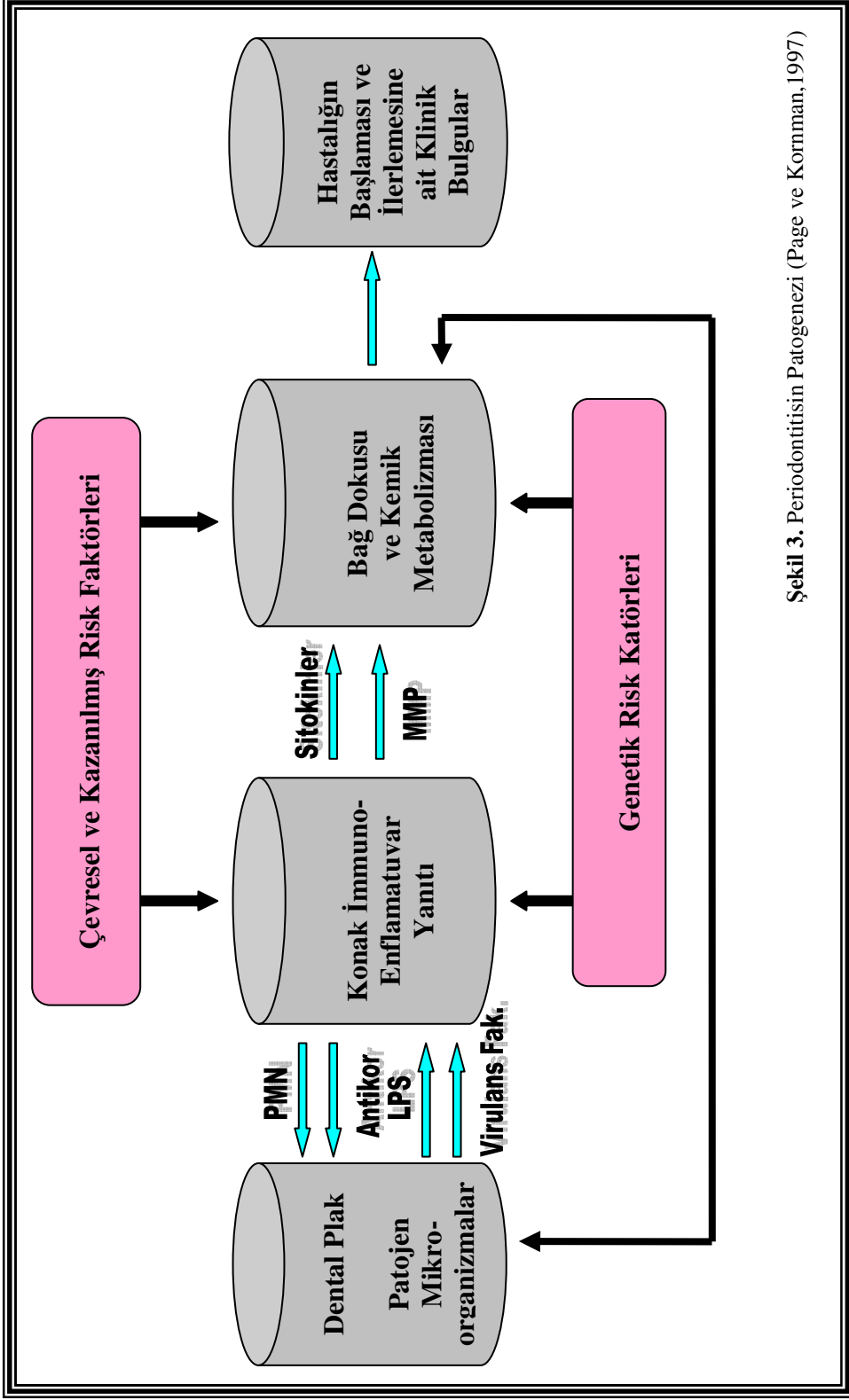
AgP, periodontal hastalığın nadir görülen fakat oldukça ciddi bir şeklidir. Klinik seyri benzemekle birlikte, hastalığın başlama yaşı, hızlı ilerleme özelliği, hastalıkla ilişkili subgingival mikrofloranın yapısı, konak immun yanıtındaki farklılıklar ve hastalığın ailesel geçiş özelliği taşıması nedeniyle kronik periodontitis (KP)'ten ayrılmaktadır (Armitage ve Cullinan, 2010).

Diş yüzeyine tutunmuş bir biyofilm tabakası olan mikrobiyal dental plak periodontal hastalıkların birincil etiyolojik faktörüdür. Yapılan kültür çalışmaları dental plakta 500'den fazla bakteri türünün bulunduğunu göstermektedir. AgP'nin özđün florasında yer alan mikroorganizmaların büyük bir kısmını Gram negatif anaerobik bakteriler oluşturmaktadır (Pihlstrom ve ark., 2005). *A.a.*, *Capnocytophaga* suşları, *Eikenella corrodens* (*E. Corrodens*), *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*) ve *Campylobacter rectus* (*C. Rectus*) LAP 'ta en sık görülen bakteri türleridir. Lezyonlarda çok yüksek oranda *A.a.* varlığının tespiti, bakterinin LAP ile ilişkili birincil patojen olarak tanımlanmasına yol açmıştır (Slots ve ark., 1980; Zambon ve ark., 1983). Hastalığın ilerleme eğiliminde olduğu alanlarda yüksek *A.a.* seviyelerine rastlanırken tedavi sonrası oluşan yanıt döneminde yapılan değerlendirmelerde *A.a.* düzeylerinde meydana gelen azalma bu durumu destekler niteliktedir. GAP'de hakim olan mikrofloranın yapısı LAP'dekine benzerlik göstermektedir. *P. gingivalis*, *A.a.*, *T. forsythia*, *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*), *P. intermedia*, *C.rectus* ve *Treponema denticola* (*T. denticola*) GAP'de en çok rastlanan bakteri türleridir (Tonetti ve Mombelli, 1999).

Periodontopatojenler sahip oldukları virulans faktörleri ve enzimler yardımı ile dişeti bağ dokusunda bulunan kollajeni parçalamaktadır. Periodontal hastalık patogenezinde mikroorganizmaların zorunluluğu tartışılmaz bir gerçektir. Ancak, tek başına yeterli değildir. Konakta bakteriyel metabolitlere karşı oluşan enflamatuvar ve immun yanıtlar, hastalığın gelişimi ve ilerlemesinde büyük önem arz etmektedir. Oluşan yanıtlar çoğunlukla genetik kontrol altındadır ve koruyucudur, fakat risk faktörlerinin varlığında mikrobiyal yığın, konakta sitokin ve enflamatuvar medyatörlerin salınımını uyarak enflamasyonun artmasına neden olabilmektedir (Abe ve ark.,1991) (Şekil 3). Bu durum bazen konak için daha zararlı sonuçların doğmasına neden olmaktadır. Amacına ulaşamamış etkinliği düşük ya da aşırı yanıtların, periodontal hastalıkta meydana gelen doku harabiyetinin kaynağı olduğu düşünülmektedir (Kinane, 2001).

Bakteriler salgıladıkları proteolitik enzimlerle konak ekstraseluler matriksini parçalayıp gelişimleri için gerekli olan besinleri temin etmektedir (Potempa ve ark., 2000). Bu süreçte amonyak, hidrojen sülfid ve bütirik asit gibi bazı yan ürünler de oluşmaktadır. Artık ürünler bileşim epitelinin uyarılmasına neden olarak konakta IL-1 α , IL-8, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) gibi sitokinlerin ve PGE₂'nin salınımını başlatmaktadır. Ortamda bulunan IL-1 α da MMP'leri aktive etmektedir (Bartold ve Narayanan, 2006). Bakteriyel atak ile karşılaşma sonrası bradikinin ve histamin gibi enflamatuvar medyatörlerin uyarılması mikrodolaşımda değişimlere yol açmaktadır. Damar geçirgenliğinin artması mast hücreleri ve kompleman sistemini aktive etmektedir. Kompleman sistemi elemanlarının bakteriler ile kompleks oluşturmasını takiben, bölgeye doğru nötrofil kemotaksisi gerçekleşmektedir. Bakteri tanınması ve fagositozunda görev yapan nötrofiller sahip oldukları enzimlerle bağ dokusunda yıkıma yol açabilmektedir. Nötrofillerin yerini makrofajların almasıyla IL-1 β , IL-1 reseptör antagonisti, IL-6, IL-10, IL-12, PGE₂, TNF- α , MMP ve interferon- γ (IFN- γ) üretimi artmaktadır.

Tıpkı nötrofiller gibi makrofajlar da doku yıkımına neden olan enzimler sentezlemektedir. Bazı AgP'li bireylerde rastlanan ve hastalığa duyarlılığı artırdığı bilinen kemotaksiste bozulma, fagosit anomalileri ve/ya fonksiyon bozuklukları, nötrofil ve makrofajların koruyucu rollerinin önemini ortaya koymaktadır.



Şekil 3. Periodontitisin Patogenezi (Page ve Komman, 1997)

Enflamasyonun ilerlemesiyle beraber bakteriler alttaki bağ dokusuna doğru yayılım göstermektedir. Bu aşamada devreye T ve B lenfositleri girmektedir. T lenfositleri IL-2, IL-6, IL-10, IL-13, TNF- α , transforme edici büyüme faktörü (TGF)- β ile IFN- γ üretimini uyarırken, B lenfositleri immunglobülin ve sitokin sentezini uyarmaktadır. İlerleyici olmayan enflamasyonların çoğunluğu T lenfosit ve makrofajdan zengin iken yıkıcı lezyonlarda B lenfositleri ve plazma hücreleri baskın olarak bulunmaktadır (Yamazaki ve ark., 2003; Berglundh ve Donati, 2005). Ortamda bulunan nötrofil ve makrofajların etkinliğinin artması konakta sitokin (IL- β , IL-6 TNF- α), PGE₂ ve MMP üretimini uyarmaktadır (Kornman ve ark., 1997).

Bağ dokusunda damar geçirgenliğinin artmasıyla başlayan reaksiyon zinciri epitel bariyerin bütünlüğünün bozulmasına, periodontal dokuların dış yüzeyine daha gevşek tutunmasına ve dişetinin ödemli ve enflame bir hal almasına sebep olmaktadır. Diş ile bağ dokusu arasındaki ataşman zarar gördüğünde bileşim epiteli apikale doğru göç etmekte ve periodontal cep oluşumu gerçekleşmektedir. Bağ dokusu ve alveol kemiğinde meydana gelen yıkım ve ataşman kaybıyla periodontitis tablosu belirginleşmektedir. Cep derinliğinin devam eden artışıyla birlikte flora gittikçe anaerobik hale gelmekte ve doku yanıtı da o kadar yıkıcı olmaktadır (Pihlstrom ve ark., 2005).

Biyofilmde yer alan mikroorganizmalar ile konak savunma sistemi arasındaki ilişki dinamiği sağlıklı periodontal dokuda denge halindedir. Mikroorganizmaların uzun süreli patojenik etkilerine karşı konak savunma sisteminin etkinliği düşük ya da aşırı yanıtlar vermesi, dengenin bozulmasına ve periodontal hastalığın ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Periodontal hastalıklarda meydana gelen doku yıkımı mikrobiyal atağa karşı konakta gelişen yanıt sonucu oluşmaktadır. Süreç her ne kadar mikrobiyal faktörler tarafından başlatılsa da dokuda yıkıma neden olan konak tarafından üretilen enzimlerdir (Kinane, 2001). Doku yanıtında görev yapan sitokin ve enflamatuvar medyatörler gibi konak faktörleri genetik kontrol altında üretilmektedir. Konak faktörleri yüksek risk grubu bireylerde hastalığa duyarlılık ile yakından ilişkilidir.

Son yıllarda konak yatkınlığını artıran genetik faktörlerin çevresel faktörler ile birlikte periodontal hastalık gelişiminde önemli bir rol oynadığı ortaya konmuştur. Konak ile genetik, mikrobiyal ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimler sonucu meydana gelen periodontal hastalıkların, sergiledikleri kompleks yapı nedeniyle genetik açıdan incelenmeleri güçtür (Hart ve Kornman, 1997). Hastalıkla ilişkili olabileceği düşünülen bazı aday genlerin genetik analizler yardımı ile tespitinin ve bunların immuno-enflamatuvar olaylardaki rolünün aydınlatılmasının hastalığın etiyojisini daha anlaşılır hale getireceği, uygun teşhis ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine olanak sağlayacağı düşünülmektedir (Kinane ve ark., 2005; Takashiba ve Naurishi, 2006).

Genetik faktörler ile etkileşime girerek periodontal hastalığı modifiye eden çevresel faktörlerin başında sigara gelmektedir. Sigaranın, kullanım miktarına ve süresine bağlı olarak periodontal hastalık şiddetini artırdığını ifade eden çok sayıda araştırma bulunmaktadır (Kinane ve Radvar, 1997; Tonetti ve Mombelli, 1999; Meisel ve ark., 2004). Örneğin, Haber ve ark. (1993) sigara içen GAP'li bireylerde içmeyenlere oranla daha fazla ataşman kaybı olduğunu ve daha çok sayıda dişin etkilendiğini belirtmişlerdir. Ancak literatürde sigaranın, LAP'li genç bireylerde ataşman seviyeleri üzerine benzer bir etkiye sahip olmayabileceğini ifade eden çalışmalar da bulunmaktadır (Schenkein ve ark.,1995).

Yaş ile birlikte periodontal hastalık görülme sıklığının arttığı da bilinen bir gerçektir. Ancak aradaki ilişkinin nedeni tam olarak izah edilememiştir. Yaşam süresi boyunca hastalık etkilerinin birikmesi ve zaman içinde konak yanıtında meydana gelen değişimler, bu durumun açıklaması olarak ifade edilmiştir (Kinane ve ark., 2006).

Periodontitisin cinsiyet ile net olarak ilişkisi bulunduğunu söylemek mümkün değildir. Fakat, kadınların ağız bakımı alışkanlıklarına daha fazla özen göstermesi ve bazı fizyolojik farklılıklar nedeniyle periodontitise yakalanma risklerinin daha düşük olabileceği düşünülmektedir (Albandar, 2002). Shiau ve Reynolds (2010) 50,604 bireyi kapsayan toplam on iki çalışmada cinsiyet farklılığının periodontal hastalık ile ilişkisini değerlendirmişlerdir. Değerlendirmeler sonucunda erkeklerde periodontal hastalık

prevalansının daha yüksek olduğunu kanıtlamışlardır. Fakat sonuçlar, erkeklerde hızlı periodontal yıkım riskinin daha yüksek olduğu görüşünü desteklememektedir.

2.2. Hastalıkların Genetik Temelleri

Günümüzde çok sayıda hastalığın genetik temeli olduğu kanıtlanmış bir gerçektir. Genetik faktörler, hastalığın şekli ve/ya şiddeti üzerinde küçük bir etkiye sahip olabileceği gibi hastalığın doğrudan doğruya ortaya çıkmasına da neden olabilmektedir. Hastalıkların etiyojilerinin anlaşılıp, doğru teşhis ve tedavi yöntemlerinin uygulanabilmesi için genetik faktörlerin rolünün çok iyi tespit edilmiş olması gerekmektedir. Genetik hastalıklar, kalıtım türünde görülen farklılıklara göre ‘Klasik Mendelyen Hastalıklar’ ve ‘Kompleks Genetik Hastalıklar’ olarak iki ana gruba ayrılmaktadır (Kinane ve ark., 2005).

2.2.1. Klasik Mendelyen Hastalıklar

Öngörülebilir kalıtım türü gösteren hastalıklar ‘Mendelyen’ hastalıklar olarak tanımlanmaktadır. Mendelyen hastalıklar ailelerde basit bir modelle geçiş göstermektedir. Çoğu vakada tek bir gen lokusundaki değişime bağlı olarak klinik hastalık fenotipi ortaya çıkmaktadır. Klasik Mendelyen hastalıklar otozomal dominant, otozomal resesif ve X’e bağlı türde kalıtım göstermektedir. Her ne kadar çevresel faktörler ve diğer genlerin etkisi klinik görünümü modifiye etse de çoğu vaka benzer fenotip göstermektedir. Klasik Mendelyen hastalıkların toplumdaki prevalansı % 0,1’in altındadır. Fakat bazı ender toplumlar farklılık gösterebilmektedir. Mendelyen türde hastalıklara örnek olarak amelogenesis imperfekta, Crouzon sendromu, kleidokranial displazi ve Papillon Lefèvre sendromu verilebilir. Mendelyen türde bir hastalıktan sorumlu olan gen tanımlandığında, ilgili gende hastalığa neden olan mutasyonu taşıyan bireylerin teşhisi için testler yapılabilmektedir. Kalıtımın türüne göre, hastalık oluşturan genin çocuğa geçme olasılığı saptanabilmekte ve hastalığın klinik seyri tahmin mümkün olmaktadır (Kinane ve ark., 2005).

2.2.2. Kompleks Genetik Hastalıklar

Tek bir gene bağılı olarak gelişen ‘klasik Mendelyen kalıtımın’ tersine kompleks kalıtım, çok sayıda genin çevresel faktörler yardımıyla etkileşime girmesi sonucu meydana gelmektedir (Risch, 2000). Toplum genelinde, kompleks genetik hastalıkların klasik Mendelyen hastalıklardan daha yaygın olduğu ve %1’in üzerinde prevalans gösterdiği bilinmektedir. Bazı kompleks genetik hastalıklar için önem taşıyan allellere, toplumda daha sık rastlanabilmektedir. Klasik Mendelyen hastalıklarda görülen mutasyonların tersine, kompleks hastalıklardaki bireysel genetik farklılıklar daha az yıkıcıdır ve normal fonksiyon göstermektedirler (Kinane ve Hart, 2003). Bazı hastalıklarla ilişkili genetik farklılıkların toplumda yaygın olduğu ve %20’nin üzerinde allel sıklığı gösterdiği bilinmektedir. Hatta bazı hastalıklarla ilişkili allellere toplumda % 50’nin de üzerinde rastlandığı bildirilmiştir (Eichner ve ark., 2002).

Kompleks hastalıklardaki genetik riskin, hastalık lokusunda görülen yaygın varyasyonlara bağılı olduğu düşünülmemekte ve bu duruma Yaygın Hastalık/Yaygın Varyant hipotezi adı verilmektedir. Yaygın Hastalık/Yaygın Varyant hipotezi, bazı varyantların kompleks poligenik hastalıklara yatkınlığı artırdığını ve hastalığı etkileme kapasitesine sahip her bir varyantın hastalık fenotipi üzerine küçük bir etkisinin olduğunu varsaymaktadır (Reich ve ark., 2001). İnsan genomunda en yaygın görülen varyasyonlar tek nükleotit polimorfizmleri ‘*single nucleotide polymorphisms*’ (SNP)’dir. Bu polimorfizmler kompleks hastalıklarda yatkınlığı etkileyen yaygın varyantların incelenmesi açısından büyük öneme sahiptir. Son dönemlerde yeni bir görüş ortaya atılmıştır. Mendelyen hastalıklarda görülen mutasyonlar, yüksek oranda penetrasyon ve güçlü seçilim özelliği gösterdiklerinden dolayı allel sıklıkları düşüktür. Kompleks hastalıklarda ise hastalığa duyarlılıkla ilişkili değişkenler düşük ya da orta düzeyde penetrans göstermekte ve güçlü seçilim özelliği göstermemektedir. Bu genetik farklılıklar tek başlarına hastalık oluşturma kapasitesine sahip değildir. Bireyin hastalıkla ilişkili alleli taşıyor olması da klinikte teşhis koyabilmek için yeterli değildir. Çünkü hastalıkla ilişkili allellere hastalığın görülmediği bireylerde de rastlanabilmektedir.

Kompleks genetik hastalıklar ile klasik Mendelyen hastalıklar arasındaki temel fark, hastalığın oluşabilmesi için gereken gen sayısı ve her bir genin hastalık fenotipinin ortaya çıkmasında üstlendiği rolün önem derecesidir. Mendelyen hastalıklarda tek bir gen lokusunda meydana gelen değişim önemli fizyolojik sonuçlar doğurabilmektedir. Mutasyon adı verilen bu genetik değişimlerin hastalık için belirleyici olduğu düşünülmektedir. Mutasyona bağlı olarak hastalık fenotipinin ortaya çıkması, biyolojik sistemde bu genetik değişimi dengeleyecek bir unsurun bulunmadığını ortaya koymaktadır (Kinane ve ark., 2005).

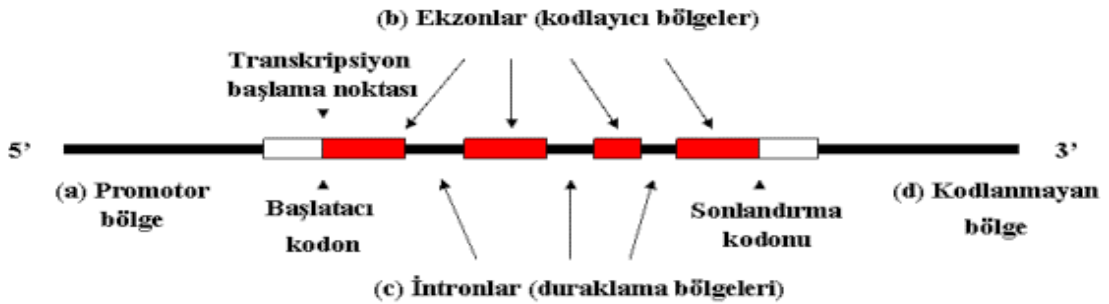
Kompleks hastalıklarda ise durum klasik Mendelyen hastalıklara göre daha karmaşıktır. Genetik değişimler, hastalık oluşumunda direkt etkiye sahip değildir. Kompleks hastalıklarda görülen bu tür genetik değişimlere genetik polimorfizm adı verilmektedir. Genetik polimorfizmlerde, mutasyonlardan farklı olarak, hastalık ile ilişkili allellere sağlıklı bireylerde de rastlanabilmektedir. Ancak, hastalıkla ilişkili allellerin görülme sıklığı hasta bireylerde sağlıklı bireylere oranla daha yüksektir. Yine de polimorfizm ile hastalık durumu arasında birebir ilişkinin varlığından bahsetmek mümkün değildir. Kompleks hastalıkların oluşumunda çok sayıda farklı gen polimorfizmi rol oynamaktadır. Kompleks hastalığa sahip bir birey, hastalıkla ilgili olduğu bilinen tüm allelleri taşımak zorunda değildir. Bu nedenle bir bireyde hastalıkla ilgili allelin bulunması teşhis koymak için yeterli değildir. Etiyolojisinde çevresel faktörlerin önemli bir rol oynadığı çoğu kronik hastalık, erişkinlik döneminde başlamakta ve yıllar içinde ilerlemektedir. Hastalık sürecinde oluşan doğal, enflamatuvar ve immun yanıtlarda genlerin de etkisi söz konusudur. Bu fizyolojik ve biyolojik mekanizmalar çeşitli dengeleyici unsurlara sahiptir. Bu nedenle, tek bir polimorfizmin hastalık üzerine etkisini belirlemek oldukça güçtür. Sonuç olarak, bir bireyde hastalıkla ilgili genetik polimorfizmin bulunması, klinik açıdan her zaman anlam ifade etmeyebilir (Kinane ve Hart, 2003).

Toplumdaki iki farklı bireyin DNA'sı karşılaştırıldığında, yaklaşık her 1000 baz ikilisinden sadece bir tanesinde farklılık olduğu gözlenmiştir. Bir genin belli bir lokusunda birbirinden farklı dizilim gösteren kopyalarının her birine allel adı verilmektedir. Toplumda allellerin görülme sıklığı % 1'in üzerinde ise, bunlar genetik

polimorfizm olarak adlandırılmaktadır. Polimorfizmler aşağıda belirtilen bir ya da daha fazla alanda meydana gelmektedir (Şekil 4):

1. Promotor bölge (5'-ucu bölgesi)
2. Ekzonlar
3. İntronlar
4. Kodlanmayan bölge (3'-ucu bölgesi) (Jaber ve ark., 2004).

Gen polimorfizmlerinin bir türü nükleotit ilavesi '*insertion*' ya da silinmesi '*deletion*' şeklinde oluşmaktadır. İlave ya da silinme tek bir bazı kapsayabileceği gibi birkaç baz, bir veya daha fazla ekzon, hatta tüm gende gerçekleşebilmektedir (Takashiba ve Naruishi, 2006). Bir başka gen polimorfizmi türü basit sekans tekrarlarıdır. Bu tür polimorfizmler çoğunlukla iki veya üç nükleotit tekrarı ile oluşmaktadır (Jasinska ve ark., 2003). Polimorfizm türleri arasında en yaygın görüleni ise tek bir baz ikilisinin değişimine bağlı olarak gerçekleşen tek nükleotit polimorfizmleridir (Nielsen, 2004).



Şekil 4. Tipik bir insan geninin yapısı. Polimorfizm görülebilecek bölgeler (a), (b), (c), (d) ile gösterilmiştir. (Takashiba ve Naurishi, 1997)

2.2.3. Tek Nükleotit Polimorfizmleri

Genomda belli bir alandaki tek bir nükleotitte meydana gelen varyasyona 'tek nükleotit polimorfizmleri' (*single nucleotide polymorphism*)(SNP) adı verilmektedir. En sık rastlanan genetik polimorfizm türüdür. İnsan genomunda yaklaşık 10 milyon tek nükleotit polimorfizmi olduğu tahmin edilmektedir. SNP'lere genom boyunca rastlanabilmektedir. SNP'ler protein kodlayan bölgelerde (ekzonlar)

olabileceği gibi kodlanmayan bölgelerde de (intron ve düzenleyici bölgeler) olabilmektedir. Promotor bölgedeki SNP'ler gen transkripsiyonunda farklılıklara yol açabilirken, ekzonlarda yer alan SNP'ler protein dizilimini değiştirip biyolojik fonksiyonu etkileyebilmektedir (Taylor ve ark., 2004).

SNP'ler 'restriksiyon parça uzunluğu polimorfizmlerini' (*restriction fragment lenght polymorphism*)(RFLP) de içermektedir. Restriksiyon enzimleri DNA'daki özgün bölgeleri tanımaktadır. Bu nedenle DNA diziliminde meydana gelen değişiklikler restriksiyon enzimleri için belirli kesim bölgeleri yaratmaktadır. '*Southern blot*' tekniği kullanılarak belirlenen enzim kesim bölgelerindeki DNA değişimleri, RFLP olarak adlandırılmaktadır (Emre, 2005). *Southern blot* yönteminde restriksiyon enzimi ile kesim yapıldıktan sonra elde edilen bir milyona yakın DNA parçası içinde incelenmek istenen kısım, o bölgeye özgü radyoaktif problemlerin kullanımı ile jel elektroforezinde görünür hale getirilmektedir. Fakat bu teknik giderek yerini 'polimeraz zincir reaksiyonu' (*polymerase chain reaction*)(PCR) yöntemine bırakmaktadır. PCR tekniği birkaç saat gibi kısa bir süre içinde, iki '*primer*' arasında bulunan DNA parçasını DNA polimeraz enzimi yardımı ile birkaç milyon kopya haline getirebilmektedir. Primerler, çoğaltılmak istenen DNA parçasını tanıyan ve her iki ucuna uyan oligonükleotitlerdir. Primerlerden biri, çift zincirli DNA'nın bir ipliğindeki hedef diziyi, diğer primer de diğer iplikteki diziyi tamamlayacak şekilde dizayn edilmiştir. Çok hassas bir teknik olan PCR'ın *Southern blot* yöntemine en önemli üstünlüğü, yalnızca ilgilenilen DNA bölgesinin daha kısa sürede tespit edilmesine imkan tanınmasıdır (Yılmaz, 2005).

Birçok gende SNP olduğu bilinmektedir ve bunların genomda meydana gelen fonksiyonel dizilim çeşitliliğinde birincil kaynak olduğu düşünülmektedir. SNP'ler, bağlantı ve ilişki çalışmaları için ideal genom belirleyici olma özelliğine sahiptirler. SNP'lerin yol açtığı çeşitliliğin, kompleks hastalıklara yatkınlık ve fenotipik değişim ile ilgili olduğu düşünülmektedir (Chakravarti, 2001).

2.3. Genetik Analiz Yöntemleri

Çeşitli kaynaklardan elde edilen klinik ve bilimsel verilere göre sendromlar ile birlikte görülen ya da sendromlarla ilgisi bulunmayan periodontitislerin tanımlanmasında genetik faktörler önemli rol oynamaktadır. Uygulanan genetik analiz yöntemlerinin anlaşılabilmesi için destekleyici çalışmaların yeterliliği değerlendirilmelidir. Genetikçiler, hastalıkların genetik temellerini göstermek için çeşitli teknikler kullanmaktadırlar. Bazı metotlar geneldir, bazılarıysa hastalıkla bağlantılı ya da sebebi olan genetik varyantların tam olarak tanımlanmasına imkan sağlamaktadır (Kinane ve ark., 2005).

2.3.1. Ailesel Geçiş

Ailesel geçiş, hastalıkların genetik bir temele dayandığını kanıtlayan önemli bir özelliktir. Fakat, hastalığa ait genetik bulgular irdelenirken dikkatli olunmalıdır. Çünkü aileler beslenme alışkanlıkları, aynı kimyasallara maruz kalma ve sigara kullanımı gibi nedenlerle birçok ortak çevreyi de paylaşmak durumundadır. Bu nedenle, ailesel geçişin, ortak genler, ortak çevre ve benzer sosyoekonomik etkilerin hepsiyle birlikte şekillendiği unutulmamalıdır (Meng ve ark., 2007).

AgP'de görülen ailesel geçiş özelliği, periodontal hastalıklarda genetik faktörlerin rolünü ortaya koymaktadır. Periodontal açıdan sağlıklı baba, hızlı ilerleyen periodontitis (RPP) hastası anne ve 13 çocuktan oluşan Afro-Amerikan bir ailede yapılan değerlendirme sonrası, çocuklardan 1 tanesinde RPP, 5 tanesinde JP ve 2 tanesinde prepubertal periodontitis (PP)'e rastlandığı bildirilmiştir. Annenin 10 kardeşinden 4'ünde ve ebeveynlerinde de erken yerleşimli periodontitis hikayesi olduğu belirtilmiştir (Spector ve ark., 1985).

15 LJP'li bireyin ve ailelerinin incelendiği bir araştırmada, 10 bireyin ailesinde hastalıktan etkilenmiş birden fazla kardeşe rastlandığı bildirilmiştir (Stabholz ve ark., 1998). Tüm bu örnekler AgP'de ailesel geçişin rolünü ve önemini vurgulamaktadır.

2.3.2. İkiz Çalışmaları

Tek bir yumurtanın döllenmesi ile oluşan tek yumurta ikizleri, hastalıklara genetiğin etkisi, kalıtımda çevrenin rolü ve genlerin dağılımının incelenmesi açısından çok yararlıdır. Tek yumurta ikizleri genetik olarak birbirinin eşidir. Çift yumurta ikizleri ise iki ayrı yumurtanın döllenmesi ile oluşmaktadır. Çift yumurta ikizleri genetik olarak kardeşler kadar birbirine benzer ve genlerin % 50'si ortaktır. Tek yumurta ikizlerinde hastalık durumundaki farklılık çevresel faktörlere bağlı olarak meydana gelmektedir. Çift yumurta ikizleri arasındaki farklılıkların nedeni ise hem çevresel hem de genetik kaynaklı olabilmektedir. İkiz çalışmaları, belli bir fenotipe sahip tek ve çift yumurta ikizleri arasındaki genetik farklılığın ilişkili dağılımını ve çevresel faktörlerin hastalığa etkisini göstermek için kullanılmaktadır (Hodge ve Michalowicz, 2001).

KP ile genetiğin ilişkisini değerlendirmek için 64 tek yumurta ve 53 çift yumurta ikizinin dahil edildiği çalışmada, araştırmacılar yaptıkları klinik ölçümler sonunda tek yumurta ikizlerinde değerlerin birbirine daha yakın olduğunu belirtmişlerdir. Genetik farklılıkların hastalığın şiddeti ve yaygınlığı ile önemli derecede ilişkili olduğunu ortaya koymuşlar ve periodontal hastalıkların gelişiminde kalıtımın %50 oranında etkili olduğunu ifade etmişlerdir (Michalowicz ve ark., 2000).

İkiz çalışmaları, periodontal hastalığın sadece mikrobiyolojik etkenlerin neden olduğu bir hastalık olmayıp, genetik alt yapısının da bulunduğunu kanıtlamaktadır.

2.3.3. Segregasyon Analizleri

Segregasyon analizleri, ailesel geçişin hangi kalıtım modeline göre gerçekleştiğini belirlemektedir. Kalıtımın genetik modelleri karşılaştırıldığında kalıtımın türü (örn: otozomal, X'e bağlı, dominant, resesif, kompleks, multilokus ya da rastlantısal çevresel), penetransı, fenokopi oranları ve hastalıkla ilgili olan ve olmayan allel frekanslarının farklı modellerdeki genetik karakteristiği incelenmektedir. Segregasyon analizleri her zaman doğru modeli tespit edememektedir. Eğer incelenen modellerdeki varsayımlar hatalı ise bu durum sonuçları etkilemektedir. Segregasyon

analizlerinin sınırlı olduğu unutulmamalıdır. Segregasyon analizleri, alternatif modeller içinde eldeki verilerle kalıtımın karakteristiğini en iyi tanımlayan türü tespit etmektedir. Segregasyon analizleri kalıttan sorumlu özgün genleri bulmayı amaç edinmemiştir (Kinane ve Hart, 2003).

Segregasyon analizleri bazı belirli Avrupalı topluluklarda AgP'nin, majör bir gen lokusundan düşük penetransla otozomal resesif kalıtım gösterdiğini ortaya koymuştur (Saxen ve Nevanlinna, 1984).

AgP'li bireylerde yapılan araştırmaların bir kısmı ise kadınların etkilenme oranının daha yüksek olduğunu göstermiştir (Hart ve ark., 1991). Bu durum da hastalığın hatalı bir şekilde X'e bağlı kalıtım gösterdiğini destekler sonuçlara neden olmuştur (Hart ve ark., 1992).

Marazita ve ark. (1994) Kuzey Amerika'da yaşayan AgP teşhisi konmuş 100 aile üzerinde yaptıkları inceleme sonucunda, hem beyaz ırkta (%73 penetrans), hem de Afro-Amerikalılarda (%70 penetrans) kalıtımın otozomal dominant özellik gösterdiğini bildirmişlerdir. Elde ettikleri veriler neticesinde AgP'ye kadınlarda daha sık rastlandığını söyleyen araştırmalarda, çalışma grupları oluşturulurken çoğunlukla kadınların başvurmuş olması nedeni ile örnek seçiminin yanlı olduğunu, bu nedenle de X'e bağlı kalıtım modelinin geçerli olamayacağını ifade etmişlerdir.

AgP'ye neden olduğu düşünülen genotipe sahip bireylerden bazıları klinik olarak hastalık fenotipini göstermezken bazıları tümüyle göstermektedir. 'Düşük penetrans' terimi bu durumu tanımlamaktadır. Sigara ve oral hijyen kontrolü gibi çevresel faktörler ile çok sayıda olası genin etkileşimlerinin, klinik fenotipin ortaya çıkmasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

Klinik bulgular ve laboratuvar sonuçları periodontitiste genetik heterojenitenin varlığına işaret etmektedir (Hart ve ark., 1993). Bu nedenle AgP'nin farklı ailelerde farklı türde kalıtım yolları izlediği fikri olasıdır. Genetikte, bazı kalıttımsal hastalıkların farklı ailelerde farklı türlerde geçiş gösterdiği durumlara rastlanabilmektedir. Olayın

genetik temeli anlaşıldığında, farklı genlerdeki mutasyonların nasıl benzer klinik sonuçlar yarattığı da aydınlanacaktır.

2.3.4. Bağlantı Analizleri

Bağlantı analizleri, kalıtımda önemli etkisi olan bir genin kromozomdaki yerini tespit etmek için kullanılan bir yöntemdir (Hart ve Kornman, 1997). Aynı kromozomda yer alan birbirine yakın genetik lokusların ve/ya allellerin bağlantılı oldukları ve birlikte geçiş gösterme eğilimi taşıdıkları söylenmektedir. Bu durum Mendel kanununun bağımsız ayrışım ilkesinin ihlali anlamına gelmektedir. Genetikçiler, bağımsız ayrışımın ihlalini tespit edecek çeşitli analizler uygulayarak genlerin kromozomdaki yerlerini belirleyebilmektedir. Geçmişte hücre yüzeyi antijenlerini kodlayan genler belirleyici olarak kullanılırken, ‘İnsan Genom Projesi’nin uygulamaya konmasının ardından PCR yöntemi ile çok daha kısa sürede ortaya çıkarılabilen polimorfizmler belirleyici olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bağlantı analizleri, kullanılan polimorfik belirleyiciler yardımı ile genlerin haritalanmasına olanak sağlamaktadır. Günümüzde insan genomundaki milyonlarca polimorfik gen lokusunun yerini gösteren genetik haritalar oluşturulmaktadır (Dinçer, 2005). Bilim adamları belli özelliklerin ailelerde geçiş gösterdiğini tanımlamışlardır. Bağlantı analizleri ile belli bir kromozomda yer alan genetik polimorfizmin, bilinen genetik belirleyici ile tutarlı türde segregasyon gösterip göstermediği incelenebilmektedir. Bağlantı tespit edildiğinde, özellikten sorumlu gen bağlantılı genetik polimorfizmin komşuluğuna yerleştirilebilmektedir. Hastalıktan sorumlu mutasyonların tanımlanabilmesi için ileri çalışmalara imkan veren bağlantı analizleri, sıklıkla ilgili genin yaklaşık konumunu tespit etmek için ilk adım olarak kullanılmaktadır. Bağlantı çalışmaları, özellikle tek bir gendeki mutasyonun sebep olduğu hastalıkları kapsayan klasik Mendelyen kalıtımın genetik temelini aydınlatılmasında etkindir. Kompleks genetik kalıtımın incelendiği bağlantı çalışmaları bazı nedenlerle başarılı sonuçlar verememektedir. Bağlantı analizlerinin kompleks hastalıklara uyarlanması sınırlayan faktörlerden bir tanesi kompleks hastalıklarda ‘çok sayıda genin minör etkisinin’ bulunmasıdır. Çok sayıda gen, hastalık fenotipine düşük miktarda etki ettiğinden dolayı geleneksel bağlantı analizlerinin etkinliği

azalmaktadır. Böyle durumlarda, yeni bağlantı yaklaşımları ve ilişki çalışmaları devreye girmektedir (Kinane ve Hart, 2003).

Boughman ve ark. (1986), LAP'lı bir aile üzerinde yaptıkları incelemede tip III dentinogenesis imperfekta varlığına rastlamışlar ve her iki hastalık için de kalıtımın otozomal dominant türde geçiş gösterdiğini tespit etmişlerdir. Tip III dentinogenesis imperfektaya neden olan genin 4. kromozomda yer aldığı önceden bilindiğinden bağlantı analizlerini bu kromozom üzerinde yürütmüşler ve AgP için şüpheli olan lokusun çok yakın bağlantı gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Bu çalışma, AgP'nin etiyolojisinde majör bir genin rolünü ortaya koyma açısından önemlidir. Hart ve ark.(1993), Afro-Amerikan ve beyaz ırka mensup aileler üzerinde yaptıkları araştırmada 4. kromozomun bağlantısını incelemişler ve AgP'nin genetik heterojeniteye sahip olduğunu destekler nitelikte sonuçlar elde etmişlerdir. Li ve ark. (2004), LAP'a neden olan genin kromozom, 1q25'te bulunduğu dair kanıtlar sunmuşlardır. de Carvalho ve ark. (2009), AgP'nin oluşumunda her biri küçük etkiye sahip birkaç majör genin rol oynadığını belirtmişlerdir. Çoğunlukla Mendelyen türde kalıtım gösteren hastalıklarla ilgili genlerin kromozomdaki yerleşimini tespit etmeye yardımcı olan bağlantı analizlerinin, gelecekte aday gen yaklaşımı gibi stratejilerle birlikte kompleks hastalıkların haritalandırılmasında da önemli gelişmeler yaratacağı düşünülmektedir.

2.3.5. İlişki Çalışmaları

Periodontitis gibi kompleks hastalıklarda, hastalık modelini tespit etmek oldukça güçtür. Özgün genetik modellerin izlenmediği kompleks hastalıklarda, birbiriyle etkileşime giren çok sayıda genin yatkınlığa sebep olması ve buna ek olarak çevresel faktörlerin de devreye girmesiyle mevcut hastalık durumu ortaya çıkmaktadır. Diyabet, obezite, dudak-damak yarıkları gibi kompleks durumlarda geleneksel bağlantı analizleri bazen negatif bazen de zayıf sonuçlar vermektedir, pozitif yanıt almak oldukça zordur. Bu tür vakalarda araştırmalar bağlantı analizi sonuçlarının belirsizliği için çeşitli sebepler öne sürmektedir. İlk olarak, hastalık geni hastalığın oluşması için ister yeterli olsun isterse gerekli bile olmasın, geleneksel bağlantı analizleri 'modifiye edici gen'i tespit edemeyebilir. İkinci olarak, genin hastalık fenotipine etkisi az ise, o

geni tespit etmek oldukça güçtür. Bu nedenle, modifiye edici ya da zayıf etkiye sahip genleri değerlendirmek için ilişki analizleri kullanılmaktadır (Chen ve ark., 2007). Genetik çalışmalarda, toplumu ve/ya aileyi baz olarak alan iki tür ilişki analizi yaygın olarak uygulanmaktadır.

Toplumu baz alan yaklaşımda belirleyicinin allel sıklığı, etkilenmiş ve etkilenmemiş bireylerde karşılaştırılmaktadır. Pozitif ilişki bulunduğunda bazı yorumlar yapmak mümkün olmaktadır:

- İlişkili allelin kendisi bizzat hastalık hazırlayıcı alleldir;
- İlişkili allel mevcut hastalık hazırlayıcı lokusa yakın bir yerde bulunmaktadır;
- İlişki toplumsal bir sınıflanmadan kaynaklanmaktadır;
- İlişkide bir örnekleme ya da istatistik hatası bulunmaktadır.

İlk iki yorum gen haritalarının oluşturulmasına alternatif sunmaktadır. İlk durumda, belirleyicinin kendisi hastalığa yatkınlık gösteren lokustur. Bu sonuç, hastalık süreci ile direkt ilişkili olduğu düşünülen aday gen çalışmalarının ardındaki mantıklı açıklamadır. Pozitif ilişkinin kanıtı, fonksiyonel rolü belirlemeyi hedefleyen araştırmalarla ilerletilebilir. İkinci durumda, ilişkili allelik polimorfizmin kendisi hastalık oluşturmada fonksiyonel rol oynamasa da yatkınlıkla ilgili gene yakın bir yerde bulunmaktadır.

Bu duruma klasik örnek insan lökosit antijeni (HLA) sistemidir. Çeşitli HLA haplotipleri insüline bağlı diyabet, romatoid artrit ve ankilozan spondilit gibi çok çeşitli sayıda hastalıkla ilgilidir (Thomson,1988). Hastalıklarla ilişkili polimorfizmler için genetik testlerin klinik kullanımına yönelik ilgi her geçen gün artmaktadır. Fakat, bu polimorfizmlere ait başlangıç raporlarının tekrarlanamaması, klinik geçerliliği sağlayacak belli kriterlerin varlığına gereksinim duymaktadır. Yeni yaklaşımların bazı hastalıklara ait ilişkilerin aydınlatılmasına imkan sağlaması, kompleks hastalıklarda yatkınlığın anlaşılması açısından önemlidir. Son dönemlerde insanlarda tek nükleotit polimorfizmlerinin bu kadar ilgi oluşturmasının nedeni, yaygın hastalıklardaki rollerinin değerlendirilebilir olmasıdır (Kinane ve ark., 2005).

2.4. Periodontal Hastalıklarda Genetiğin Rolü

Periodontal hastalık, biyofilmde yer alan patojenik mikrofloranın yanında etiyolojisinde çeşitli çevresel ve genetik faktörlerin de rol oynadığı multifaktöriyel bir hastalıktır (Hart ve Atkinson, 2007). Epidemiyolojik çalışmalar periodontal hastalık riskinin her birey için eşit olmadığını göstermektedir (Griffiths ve ark., 1988). Yüksek risk grubu hastalarda konak yatkınlık faktörleri periodontitis gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Risk çoğunlukla genetik kontrol altındadır. Ancak, genetik faktör tek başına periodontitis oluşturma potansiyeline sahip değildir. Genetik faktör ile beraber çok sayıda başka faktörün bir araya gelmesiyle oluşan periodontitis kompleks genetik bir hastalık olarak nitelendirilmektedir. Hastalığın ortaya çıkışı, genellikle çevresel faktörler ile etkileşime giren birkaç genin varlığıyla mümkün olmaktadır. Bu da periodontitisin tek bir gene bağlı olarak gelişen bir genetik hastalık olmayıp, poligenik bir hastalık olduğunu göstermektedir (Shapira ve ark., 2005).

Genetik faktörlerin periodontal hastalık gelişiminde önemli bir rol oynadığını ifade eden çok sayıda araştırma bulunmaktadır (Sofaer, 1990; Hassell ve Harris, 1995; Hart, 1996; Hodge ve Michalowicz, 2001). Bu araştırmalar içerisinde özellikle ailesel geçiş ve ikiz çalışmaları, periodontitiste genetik unsurların rolünü kanıtlama açısından ayrı bir öneme sahiptir. İkiz çalışmaları, tek ve çift yumurta ikizlerindeki genetik farklılıkların fenotiple ilişkisini incelemek ve hastalıkların ortaya çıkışında çevresel faktörlerin rolünü değerlendirmek için kullanılmaktadır. Michalowicz ve ark. (1991) birlikte ya da ayrı yetiştirilen tek ve çift yumurta ikizleri üzerinde yaptıkları araştırma sonunda, birlikte büyüyen tek yumurta ikizlerinde klinik değerlerin, birlikte büyüyen çift yumurta ikizlerine göre daha benzer olduğunu bildirmişlerdir. Tek yumurta ikizleri üzerinde yapılan bir çalışmada da periodontal hastalığa yatkınlığın % 50 oranında konak faktörlerine bağlı olduğu gösterilmiştir (Michalowicz ve ark., 2000). Ortaya çıkan sonuçlar, genetik faktörlerin periodontal hastalıklar için önemli risk determinantı olduğunu kanıtlamaktadır.

AgP'deki ailesel geçiş örneği olarak Stabholz ve ark. (1998)'nin LJP'li bireyler ve ailelerini inceledikleri çalışmayı verebiliriz. Araştırmacılar yaptıkları

değerlendirmeler sonunda LJP'li çoğu bireyin birden fazla kardeşinin hastalıktan etkilenmiş olduğunu bildirmişlerdir.

Önceki yıllarda, AgP'deki ailesel geçişte büyük patojenik etkiye sahip majör bir genin rol oynadığı düşünülmekteydi ve çalışmalar bu doğrultuda yapılmaktaydı (Saxen ve Nevanlinna, 1984). Araştırmaların bazıları otozomal dominant kalıtım (Boughman ve ark., 1992; Marazita ve ark., 1994), bazıları otozomal resesif kalıtım (Saxen,1980a; Beaty ve ark., 1987; Long ve ark., 1987) ile uyumlu olabilecek sonuçlar elde ettiklerini bildirmişlerdir. X'e bağlı kalıtım yönünden inceleyen çalışmalar da yapılmıştır (Page ve ark., 1985; Spektor ve ark., 1985). Belli ırklarda belli kalıtım modellerinin baskın olduğunu gösteren araştırmalar da mevcuttur. Örneğin Kuzey Amerika'da yaşayan hem beyaz ırkta (%73 penetrans), hem de Afro-Amerikalılarda (%70 penetrans) otozomal dominant (Marazita ve ark., 1994); bazı belirli Avrupalı topluluklarda ise otozomal resesif kalıtımın (Saxen ve Nevanlinna, 1984) yoğunluk gösterdiği bildirilmiştir. Fakat, araştırmalar sonucunda tüm ailelerdeki genetik geçişi izah edebilecek tek bir kalıtım modeli tanımlanamamıştır. Bu durum, AgP'nin basit bir kalıtım modeli izlemediğini, genetik heterojeniteye sahip kompleks bir hastalık olduğunu ortaya koymaktadır (Schenkein, 2002).

Günümüzde AgP ile ilişkili çok sayıda gen tanımlanmıştır (Gwinn ve ark., 1999; Parkhill ve ark., 2000; Loos ve ark., 2003). Bu nedenle AgP'li bireylerde artan konak yatkınlığının, çevresel ve yerel hazırlayıcı faktörlerle etkileşime giren çok sayıda genin kombine etkisi sonucunda olduğu düşünülmektedir (Meng ve ark., 2007).

2.4.1. Agresif Periodontitiste Gen Polimorfizmi

Periodontal hastalıkların etiyolojisinde birincil etken olan mikrobiyal dental plak olmakla birlikte hastalık sürecini modifiye eden bazı başka faktörler de bulunmaktadır. Son yıllarda yapılan birçok araştırma periodontal hastalığın başlamasında ve/ya ilerlemesinde bireysel farklılıklara yol açan genlerin etkileri olduğunu göstermektedir. Özellikle, Kornman ve ark. (1997) 'nın interlökin-1A -889 ve interlökin-1B +3954 polimorfizmleri ile şiddetli kronik periodontitis arasındaki ilişkiyi

ortaya koymasının ardından periodontal hastalıkların patogeneğinde gen polimorfizmlerinin rolünü ve önemini incelemek ilgi odağı haline gelmiştir. AgP'de duyarlılığı artıran çok sayıda olası gen polimorfizmi incelenmiştir. Fakat, AgP'ye yatkınlık ile genotip ilişkisi farklı toplumlarda birbiriyle çelişen sonuçlar vermektedir. Bazı araştırmalar belli gen polimorfizmleri ile sigara (Kornman ve ark., 1997; Kocher ve ark., 2002; Yamamoto ve ark., 2004) gibi çevresel faktörlerin kombine etkisinin hastalığa duyarlılıkla ilişkili olduğunu bildirmektedir. AgP'ye yatkınlıkta rol oynayan polimorfik genler ile ilgili yapılan çalışmaları aşağıdaki başlıklar altında toplamak mümkündür (Meng ve ark., 2007):

1. Sitokinler
2. İnsan lökosit antijenleri (Human leukocyte antigens/HLA)
3. İmmuno-reseptörler
4. Proteazlar
5. Yapısal moleküller
6. Diğer

2.5. Matris Metalloproteinazlar

'Matrisinler' olarak da adlandırılan MMP'ler, ekstraselluler matris bileşenlerinin yıkımından ve yeniden şekillenmesinden sorumlu olan proteolitik enzimlerin oluşturduğu büyük bir ailedir (Nagase ve Woessner, 1999). Bu moleküller interstisyel ve bazal membran kollajenleri, fibronektin, elastin, laminin ve proteoglikan çekirdek proteinini yıkıma uğratmaktadır (Birkedal-Hansen ve ark., 1993).

Çinko (Zn^{++})-bağlı endopeptidaz olan MMP'ler makrofaj, fibroblast, epitel hücreleri, osteoblast ve osteoklast olmak üzere çok sayıda hücre tarafından latent proenzim formunda salgılanmakta ve ekstraselluler olarak aktive olmaktadır (Nagase, 1997; Ryan ve Golub, 2000). Bu proteinazlar embriyolojik gelişim, dokuların yeniden şekillenmesi, yara yeri iyileşmesi, tükürük bezi morfogenezi ve diş sürmesi gibi çeşitli sayıda fizyolojik olayın yanında artrit (Naito ve ark., 1999), ateroskleroz (Pearce ve ark., 2005) ve periodontal hastalık (Ingman ve ark., 1996; Nomura ve ark., 2000; Dahan ve ark., 2001; Tüter ve ark., 2002; Alfant ve ark., 2008; Dong ve ark., 2009) gibi

çeşitli patolojik durumlarda da rol oynamaktadır. MMP ailesi belli alt gruplara ayrılmaktadır (Tablo1):

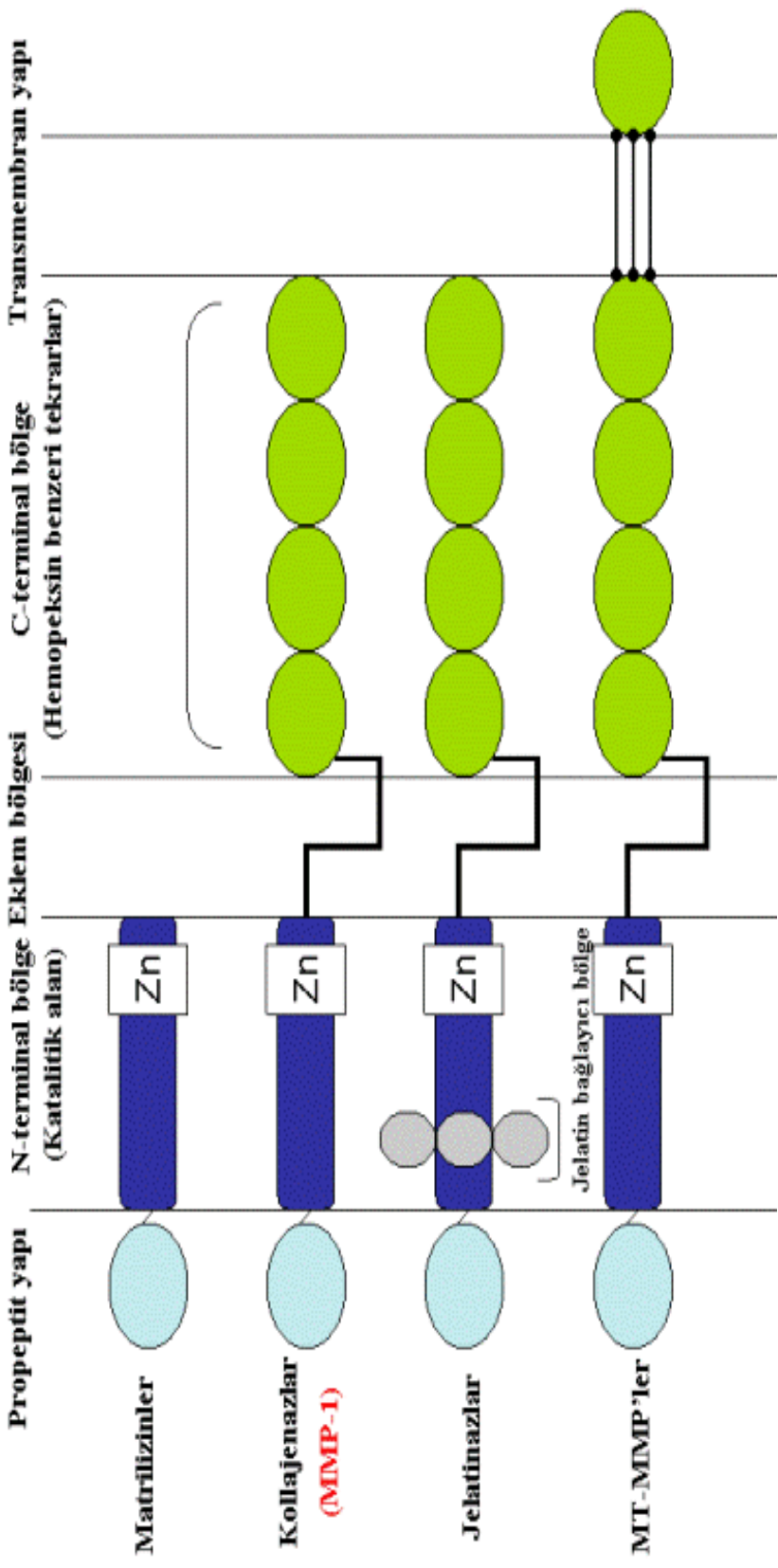
- 1) **İnterstisyel kollajenazlar** (MMP-1, MMP-8, MMP-13)
- 2) **Jelatinazlar** (MMP-2, MMP-9; aynı zamanda tip IV kollajenazlar olarak da adlandırılmaktadırlar.)
- 3) **Stromelizinler** (MMP-3, MMP-10, MMP-11)
- 4) **Membran tip grup** (MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17)
- 5) **Matrilizinler** (MMP-7, MMP-26)
- 6) **Diğer metalloproteinazlar** (MMP-12)

Tablo-1. Matriks Metalloproteinazlar

<i>ALT GRUP</i>	<i>MMP</i>	<i>ENZİM</i>
Kollajenazlar	MMP-1	Kollajenaz 1
	MMP-8	Kollajenaz 2
	MMP-13	Kollajenaz 3
	MMP-18	Kollajenaz 4
Jelatinazlar	MMP-2	Jelatinaz A
		Jelatinaz B
Stromelisinler	MMP-3	Stromelisin 1
	MMP-10	Stromelisin 2
		Stromelisin 3
Matrilisinler	MMP-7	Matrilisin 1
	MMP-26	Matrilisin 2
Membran-tipi MMPler	MMP-14	MT1-MMP
	MMP-15	MT2-MMP
	MMP-16	MT3-MMP
	MMP-17	MT4-MMP

Diğerleri	MMP-24	MT5-MMP
	MMP-25	MT6-MMP
	MMP-12	Makrofaj elastaz
	MMP-19	(özel bir ismi yok)
	MMP-20	Enamelisin
	MMP-21	Xenopus MMP
	MMP-23	CA-MMP
	MMP-27	CMMP
	MMP-28	Epilisin

Her bir gruptaki MMP'lerin aminoasit dizilimlerinde büyük oranda benzerlik bulunmaktadır. Bir MMP'nin yapısı tanımlanmış altı bölgeden oluşmaktadır. Tüm MMP'ler 80 aminoasitten oluşan propeptit (1. bölge) yapıya sahiptir. Propeptit yapı içinde yer alan sistein pro-MMP'lerin latent fazının devamını sağlamaktadır. Bu sekans MMP-23'te eksiktir. Katalitik alan denilen 2. bölge yaklaşık 170 aminoasitten oluşmaktadır ve yapısında Zn^{++} bağlayıcı üç histidin kalıntısı (HEXGHXXGXXH) ile metionin içermektedir. Bu bölge 5 iplikli β -yaprakları, 3 α -heliks ve köprülü sarmallardan oluşmaktadır. C-terminal bölge (3. bölge) matrilizin hariç tüm MMP'lerde bulunmaktadır. Yaklaşık 210 aminoasitten oluşan dört bıçaklı β -propeller görünümünde elips disk şeklindedir. Her bir bıçak dört antiparalel β -propeller ve bir α -heliksten oluşmaktadır. C-terminal bölge hemopeksin ve vitronektin ile bağlanan disülfid bağı içermektedir. Hemopeksin yapı, kollajenazların üçlü heliks interstisyel kollajenlerinin bağlanması için mutlaka gereklidir. Katalitik temel yapı ise yalnızca diğer substratlara proteolitik aktivitenin etkimesini sağlamaktadır. Matrilizin hariç diğer MMP'ler prolinden zengin eklem bölgesine (4. bölge) sahiptirler. Bu bölge katalitik alan ile C-terminal bölgeyi birbirine bağlamaktadır. Jelatinazlar ayrıca katalitik alanla ilişkili bir kısma (5. bölge) sahiptirler. Membran tipi-metalloproteinazlarda (MT-MMP'ler) enzimleri hücre yüzeyine bağlayan transmembran yapılar (6. bölge) bulunmaktadır (Reynolds ve Meikle, 1999) (Şekil 5).



Şekil 5. Matriks Metalloproteinazların yapısı (Reynolds ve Meikle, 1997)

2.5.1. MMP'lerin Agresif Periodontitisteki Rolü

Periodontal hastalıkta gerçekleşen ekstraselluler matriks yıkımı doku harabiyetinin temelini oluşturmaktadır. Matriks makromoleküllerinin yıkımında rol oynayan proteinazlar metallo, serin, sistein ve aspartik aktif alanlı olmak üzere dört gruba ayrılmaktadır. Metallo ve serin ailesine ait proteinazlar çoğunlukla yıkımın başlangıç dönemlerinden sorumludur (Reynolds ve Meikle, 1997).

Periodontal hastalıklarda meydana gelen ve geri dönüşümü mümkün olmayan hasar bağ dokusu elemanlarının yıkımıyla gerçekleşmektedir. Bağ dokusu, hücreler ve bunların arasını dolduran ekstraselluler matriksten oluşmaktadır.

Fibroblastlar, savunma sistemi hücreleri, osteoblast ve osteoklastlar ile sementoblastlar bağ dokusunun hücresel elemanlarından bazılarıdır. Doku bütünlüğünün sağlanması, büyüme, yara yeri iyileşmesi, hücresel farklılaşma gibi çok sayıda olayda rol oynayan ekstraselluler matriks, esas madde '*ground substance*' ve şekilli elemanlar olan fibrillerden meydana gelmektedir. Esas madde glikoprotein (*fibronektin, laminin, elastin, tenaskin*), proteoglikan (*versikan, dekorin, biglikan ve sindekan*) ve glikozaminoglikan (*hyaluronik asit, kondroitin sülfat, heparan sülfat*) yapıdadır (Kinane, 2000). Bağ dokusunun iskeletini oluşturan fibriller ise büyük ölçüde kollajen yapıdadır. Periodontal dokularda en fazla tip I, daha az oranda da tip III kollajen bulunmaktadır (Embery, 1990; Bartold ve ark., 2000).

Matriks bileşenleri, hem ekstraselluler matriks metalloproteinazlara bağlı hem de plazmine bağlı parçalanma reaksiyonları ile yıkıma uğrayabilmektedir (Birkedal-Hansen, 1993). Kollajen yıkımı enflamasyon, doku hasarı, yeniden şekillenme, doku tamiri ve yara yeri iyileşmesi süreçleri boyunca meydana gelmektedir. Yıkım intraselluler ve ekstraselluler olmak üzere iki farklı yolla gerçekleşmektedir. Patolojik olmayan durumlarda kollajen fibrillerin intraselluler yıkımı dişeti ve periodontal ligament gibi dinamik bağ dokularında yüksek oranda gözlenmektedir. Periodontitis gibi patolojik durumlarda ise sentez ve yıkım arasındaki denge bozulmaktadır. Erken dönemdeki gingiviste bile dişetindeki kollajenlerin bir kısmı enflamatuvar hücrelerin

bölgeye göçü için yıkıma uğramaktadır. Bakterilerin bağ dokusuna invaze olmaları ile olay periodontitise doğru ilerlemekte ve periodontal ligamentteki kollajen fibriller ile birlikte destekleyici alveol kemiği de yıkıma uğramaktadır. Bu tür patolojik durumlarda, kollajen yıkımı MMP'lere bağlı ekstraselluler yolla gerçekleşmektedir (Kinane, 2000). Özellikle kollajenazlar (MMP-1, MMP-8 ve MMP-13), periodontal dokularda en fazla bulunan tip I, II ve III kollajeni parçalama yeteneğine sahiptir (Murphy ve Nagase, 2008).

Geçmişte yapılmış çalışmalarda MMP'lerin hücrel kaynağı tam olarak tanımlanmamıştır. *A.a.* ve *P. gingivalis* gibi periodontopatojenlerin bakteriyel kollajenaz üretebildiği bilinmektedir. Ancak bakteriyel proteinazların periodontal kollajen yıkımın da önemli bir rol oynadığı düşünülmemektedir (Sodek ve Overall,1992). Periodontitiste meydana gelen yıkımlardan sorumlu kollajenazın bakteriyel değil konak kaynaklı olduğu fikri daha fazla kabul görmektedir (Knauper ve ark., 1996). Bakterilerin hücre yüzeylerinde bulunan antijenlerin dolaşımdaki fagositler yardımıyla sitokin üretimini uyardığı, bu sitokin ve prostoglandinlerin de konak dişeti hücrelerinde metalloproteinaz sentezini uyararak ataşman yıkımını başlattığı (Heath ve ark., 1987; Meikle ve ark., 1989) ve kemik kaybını artırdığı (Meikle ve ark., 1986) düşünülmektedir.

Birkedal-Hansen (1993) yaptığı araştırma sonunda, sağlıklı ve enflame dişeti bölgelerinden aldığı örnekleri kültüre ettiğinde hücrelerin MMP eksprese edebildiklerini, çeşitli MMP'lerin dişeti hücrelerinde in vivo olarak bulunduğunu, gingivitis ve periodontitisli bireylerin dişeti oluşu sıvılarında polimorfonükleer lökosit, kollajenaz ve jelatinaz bulunduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışma, periodontal dokulardaki her bir hücre türünün uyarıldığında metalloproteinaz sentezleyebilme yeteneğine sahip olduğunu kanıtlamaktadır.

Matriks düzenleyici MMP'ler ve doku inhibitör (TIMP)'leri, kanser, artrit, kardiyovasküler hastalıklar gibi patolojik süreçlerde olduğu kadar yara yeri iyileşmesi, normal doku dönüşümü, tamir gibi fizyolojik olaylarda ve gingivitis gibi basit enflamasyonlarda da üretilmektedir. Bu unutulmaması gereken önemli bir noktadır.

Periodontitis gibi patolojik süreçleri fizyolojik olaylardan ayıran en önemli fark, MMP ve TIMP üretim miktarlarının değişmesi ve aralarındaki dengenin bozulmasıdır (Reynolds ve Meikle, 1997).

MMP'lerin AgP'deki rolünü ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır. Bu araştırmaların bazıları dişetinden alınan doku örneklerinde, bazıları da dişeti oluğu sıvısı (DOS) ve tükürükte yürütülmüştür.

12 sağlıklı, 15 KP'li ve 15 AgP'li bireyden alınan dişeti örneklerinde immunohistokimyasal ve '*reverse transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR)*' yöntemi ile ekstraselluler matriks metalloproteinaz indükleyici (EMMPRIN)'nin MMP-1 ve MMP-2 üretimi ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmada, EMMPRIN'nin periodontitis grubunda daha yüksek immunoreaktivite gösterdiği, EMMPRIN mRNA seviyeleri ile MMP-1 ve MMP-2 üretimi arasında bir korelasyon olduğu belirtilmiştir (Dong ve ark., 2009).

Yaşları 7 ila 19 arasında değişen sağlıklı ve AgP'li 44 Afro-Amerikan çocuk ile KP'li yetişkinlerin DOS MMP-1, -2, -3, -8, -9, -12 ve -13 seviyelerinin florometrik substrat yöntemiyle değerlendirildiği çalışmada, AgP'li bireylerin hastalıklı bölgelerindeki tüm MMP düzeylerinin diğer gruplara oranla yüksek çıktığı gözlenmiş, yine AgP grubunda hastalıklı bölgedeki MMP-8 seviyelerinin aynı bireylerin sağlıklı bölgelerine oranla belirgin biçimde arttığı ortaya konmuştur (Alfant ve ark., 2008).

10 periodontal açıdan sağlıklı birey ile 4mm ve üzerinde periodontal cebe sahip 10 KP'li bireyin dahil edildiği araştırmada, faz I periodontal tedavinin dişeti oluğu sıvı MMP-1 ve TIMP-1 seviyelerine etkisi ELISA yöntemi ile incelenmiştir. Tedavi öncesinde MMP-1 seviyelerinin KP'li grupta kontrol grubuna oranla yüksek olduğu, tedavi sonrasında MMP-1 düzeylerinde tedavi öncesine göre azalma meydana geldiği ortaya konmuştur. TIMP-1 seviyelerinin ise tedavi öncesinde düşük iken tedavi sonrasında yükseldiği ifade edilmiştir (Tüter ve ark., 2002).

13 ileri periodontitis ve 4 sağlıklı bireyden alınan dişeti örneklerinde MMP-1, MMP-2 ve MT1-MMP mRNA ekspresyonlarının RT-PCR ve *in situ* hibridizasyon yöntemleri kullanılarak incelendiği çalışmada, sadece hastalıklı dişetinde MMP-1 mRNA ekspresyonunun saptandığı belirtilmiş, MMP-2 ve MT1-MMP mRNA seviyeleri açısından hastalıklı ve sağlıklı doku örnekleri arasında belirgin bir fark olmadığı bildirilmiştir (Dahan ve ark., 2001).

İmplantasyon sonrası süreçte ve peri-implantitis lezyonlarında implant çevresindeki dişeti sıvısında (PICF) TIMP-1, MMP-1 ve MMP-8 seviyeleri ELISA yöntemi ile değerlendirilmiş, TIMP-1 seviyelerinin implantasyondan 1 hafta sonra belirgin derecede arttığı, sonra giderek azalmaya başladığı ve 4 hafta sonra sağlıklı bireylerdeki DOS değerleri ile aynı seviyeye geldiği ifade edilmiştir. Kollajenaz aktivitesinin artışına bağlı olarak MMP-1 ve MMP-8 seviyelerinin 1. haftada 2, 4 ve 12. haftalara göre daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Peri-implantitiste ise, TIMP1/MMP-1+MMP-8 oranının periodontitise göre daha düşük olduğu belirtilmiştir (Nomura ve ark., 2000).

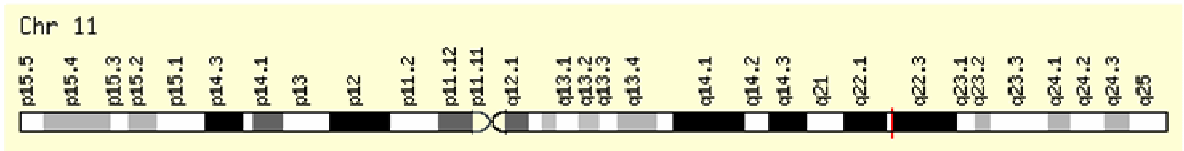
Sağlıklı, KP'li ve LJP'li bireylerin DOS ve tükürük MMP-1, -3, -8 ve -9 ile TIMP-1 değerlerinin ELISA yöntemiyle incelendiği çalışmada, DOS MMP-1 ve TIMP-1 seviyelerinin LJP grubunda diğer gruplara oranla daha yüksek olduğu, hem tükürük hem de DOS MMP-8 seviyelerinin KP grubunda belirgin şekilde arttığı ifade edilmiştir. MMP-3 oranlarının ise tüm gruplarda birbirine yakınlık gösterdiği, yine tüm gruplarda tükürük örneklerinde benzer oranlarda MMP-1 ve TIMP-1'e rastlandığı rapor edilmiştir (Ingman ve ark., 1996).

Farklı MMP türlerinin AgP'te sergiledikleri yıkıcı etkileri değerlendiren çalışmaların sonuçları birbirleriyle uyum göstermektedir. Hastalık ile direkt ilişkili bir MMP türünün varlığını gösteren kanıtlar bulunmamakla birlikte, doku yıkımı sürecinde MMP'lerin gereklilikleri ve üstlendikleri rolün önemi bilimsel araştırmalarla ortaya konmuştur (Kinane, 2000).

2.5.2. MMP-1

Kollajenaz-1, fibroblast kollajenaz ve interstisyel kollajenaz olarak da isimlendirilen MMP-1 tek bir polipeptittir ve proenzim formunda salgılanmaktadır. Glikolize olmamış majör yapı yaklaşık 57 kDa ağırlığındayken glikolize olmuş minör yapı 61 kDa ağırlığındadır (Pardo ve Selman, 2005).

8244 bazdan oluşan MMP-1 geni kromozom 11q22.2-22.3 'te yer almaktadır ve insanlarda 10 ekzona sahiptir (Şekil 6). Bu gen MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-12, MMP-13, MMP-20, MMP-27 ve iki psödogen ile yakından bağlantılıdır (Puente ve ark., 2003).



Şekil 6. MMP-1 geninin 11. kromozom üzerindeki yerleşimi (GeneLoc)

Normalde erişkin dokularında MMP-1 seviyeleri genellikle düşüktür fakat çeşitli patolojik olaylarda ya da yara yeri iyileşmesi ve tamir gibi durumlarda miktarları artmaktadır (Brinckerhoff ve Matrisian, 2002). Yara yeri iyileşmesinin erken döneminde gereken enflamatuvar infiltrasyon, damarlanma ve epitel oluşumu gibi hücrel yanıtlardan bazıları MMP'ler tarafından başlatılmaktadır. Bu nedenle, dokulardaki MMP seviyeleri iyileşmenin önemli belirleyicileri olarak görülmektedir (Kinane, 2000).

Çok sayıda sitokin ve büyüme faktörü MMP-1 transkripsiyonunu indüklemektedir. MMP-1 geni promotor bölgesi yaklaşık -30 baz ikilisi (bp) oluşan bir TATA bölgesi ile yaklaşık -70 bp'den oluşan aktivatör protein-1 (AP-1) bölgesi içermektedir (Vincenti ve Brinckerhoff, 2002). AP-1 bölgesi sistein-işleyen çeşitli sekanslarla işbirliği içindedir. AP-1 bölgesi -1602 bp özellikle önemlidir. Çünkü -1607 bp bölgesinde yer alan SNP'de ilave olan/silinen ekstra guanin (G) Ets transkripsiyon faktörleri için bir bağlantı alanı (5'-GGA-3') yaratmakta ve MMP-1 transkripsiyon etkinliğini 37 kata kadar artırabilmektedir. Oluşan 2G allelinin, normal fibroblastlarda

ve tümör hücrelerinde MMP-1 transkripsiyonunu artırdığı ve kanser gelişimi ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (Rutter ve ark., 1998).

Epidermal büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü -1, -2, -7 ve -9, hepatosit büyüme faktörü, granülosit-makrofaj koloni-stimüle edici faktör, IFN- α , IFN- β , platelet-deriveli büyüme faktörü, transforme olabilen büyüme faktörü (TGF) – α , IL -1, -4, -6, -8 ve -10 MMP-1 üretimini indükleyen sitokinlerdir (Woessner ve Nagase, 2000). TGF- β ve A vitamini türevi olan retinoik asit ise MMP-1 transkripsiyonunu baskılamaktadır. TGF- β etkisini TGF- β inhibitör elemanı aracılığıyla göstermektedir. TGF- β inhibitör elemanında var olan bir mutasyon hem bazal hem de doku polipeptit antijeninde belirgin artışa neden olmaktadır. Buna bağlı olarak fibroblastlarda MMP-1 gen transkripsiyonunu indüklenmektedir. Bu durum TGF- β inhibitör elemanının bu hücrelerde asıl MMP-1 baskılayıcı olarak rol oynayabileceğini düşündürmektedir (White ve ark., 2000).

MMP-1 *agrekan*, *versikan*, *perlekan*, *kazein*, *serpin* ve *tenaskin* gibi çeşitli matriks moleküllerinin yıkımında rol oynamaktadır (McCawley ve Matrisian, 2001). Bu durum, MMP-1'in ekstraselüler matriks bileşenlerinin yıkımıyla gerçekleşen periodontal patogeneizde önemli bir yere sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Son yıllarda MMP-1 'in hücre yüzey molekülleri ile matrikste yer almayan diğer substratları da ayrıştırdığı kanıtlanmıştır. Antikimotripsin, antitripsin, insülin büyüme faktörüne bağlanan protein (IGFBP) -3, -5, IL-1 β , L-selectin, ovostatin, TNF- α ve stromal hücre deriveli faktör-1 bu substratlardan bazılarıdır (McCawley ve Matrisian, 2001). Bu kadar çeşitli substrata etkiyebilmesi MMP-1' in multifonksiyonel bir protein olduğunun önemli bir göstergesidir.

MMP-1'in çeşitli kanser türleri, romatoid artrit, kardiyovasküler ve periodontitis gibi çok sayıda hastalıkla ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle yeni bir çalışma alanı olan MMP-1 modülasyonu, ileri araştırmalar ile aydınlatılarak başarılı klinik uygulamalar yapılmasına imkan sağlayacaktır (Pardo ve Selman, 2005).

2.5.3. Periodontal Hastalıklarda Matriks Metalloproteinaz-1 Polimorfizmleri

MMP'ler, ekstraselluler bağ dokusunun yeniden şekillenmesinde görev alan en önemli proteolitik enzim grubudur. MMP-1, MMP ailesinin bir üyesi olup bağ dokusunda en çok bulunan tip I, II, III, VII ile X kollajenin yıkımından sorumludur ve periodontitisin patogeneğinde önemli bir role sahiptir. Rutter ve ark. (1998), insanlarda MMP-1 geni promotor bölgesinde bir polimorfizm varlığını ilk olarak ortaya koymuşlardır. -1607 promotor bölgesinde Guanin ilavesi/silinmesiyle iki farklı (1G ve 2G) allel meydana gelmektedir. Oluşan 2G alleli transkripsiyon faktörlerinden biri olan Ets transkripsiyon faktörleri için bağlanma alanı (5'-GGA-3') yaratarak MMP-1 transkripsiyonunun artmasına neden olmaktadır. Birçok kanser türü ve enflamatuvar hastalığın gelişiminde rol oynadığı bilinen bu polimorfizmin, periodontal hastalıklar ile olası ilişkisi büyük merak uyandırmış ve farklı etnik toplumlarda incelemeler yapılmasına neden olmuştur.

MMP-1 -1607 1G/2G polimorfizminin KP ile ilişkisini inceleyen ilk çalışma Brezilya toplumunda yapılmıştır. Araştırma sonucunda, sigara içmeyen şiddetli KP'li bireyler ile MMP-1 -1607 1G/2G polimorfizminin ilişkili olduğu ortaya konmuştur (de Souza ve ark., 2003). Yine Brezilya toplumunda bu kez daha geniş hasta grubuyla yapılan bir çalışmada ise MMP-1 -1607 1G/2G polimorfizminin KP'ye yakınlıkla ilişkisi bulunmadığı ifade edilmiştir. (Astolfi ve ark., 2006).

Çek toplumunda yapılan araştırmada MMP-1 -1607 1G/2G polimorfizminin KP etiopatogeneğinde sadece küçük bir etkiye sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Izakovicova-Holla ve ark., 2004). Türk toplumunda MMP-1 -1607 1G/2G polimorfizminin KP ile ilişkisini inceleyen iki çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan bir tanesinde MMP-1 1G/2G polimorfizminin KP ile ilişkili olmadığı ifade edilirken (Ustun ve ark., 2008), diğer çalışmada MMP-1 -1607 1G/2G polimorfizminin KP ile sınırda bir ilişkisi olabileceği ifade edilmiştir (Pirhan ve ark., 2008).

Çin toplumunda yapılan bir araştırmada ise MMP-1 -1607 1G/2G polimorfizmin şiddetli KP ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Cao ve ark., 2006). Yine Çin toplumunda yapılan bir diğer çalışmada MMP-1 geni -1607 1G/2G polimorfizminin GAP ile de ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Cao ve ark., 2005).

Japon toplumunda yapılan çalışmada ise MMP-1 geni -1607 1G/2G polimorfizminin AgP'ye yatkınlığı etkilemediği bildirilmiştir (Itagaki ve ark., 2004).

MMP-1 -1607 1G/2G polimorfizminin farklı etnik gruplara sahip bireylerdeki periodontal hastalıklarla ilişkisi değerlendirildiğinde sonuçların birbirleriyle uyum göstermediği göze çarpmaktadır. Değişik etnik toplumlarda, genetik farklılıklar bulunabileceği gerçeği, bu durumun sadece bir kısmına açıklama getirmektedir (Sorsa ve ark., 2006).

MMP-1 -1607 1G/2G polimorfizminin periodontal hastalığa yatkınlıkla ilişkili olmamasının nedenleri şu şekilde açıklanabilir. MMP gen transkripsiyonu sitokinler, hormonlar, büyüme faktörleri ve bakteriyel metabolitler gibi çok sayıda lokal faktörün etkisi altındadır (Ryan ve Golub, 2000). Bazı MMP ailesi üyeleri ekstraselluler matriks substratlarının bir kısmını ortak kullanmaktadır. Bu tür bir durumda MMP'ler birbirinin fonksiyonunu kompanse edebilmektedir. Fonksiyon kompensasyon mekanizması, MMP geninde bulunan SNP'nin hastalığa yatkınlık ya da hastalık şiddeti üzerine yeterli etkiyi gösterememesine neden olmaktadır (Zhou ve ark., 2004). Genetik faktörler dışında farklı faktörler de doku yıkımında etkilidir. Periodontal doku yıkımında birçok basamak bulunmakta ve her basamakta farklı mekanizmalar rol oynamaktadır. Sitokin, MMP ve TIMP'ler bu mekanizmalardan bazılarında düzenleyici görevi yapmaktadır (Sorsa ve ark., 2006).

MMP-1 geni 2G alleli taşıyıcılığında, MMP-1 gen ekspresyonundaki artışa bağlı olarak aşırı MMP-1 üretimi gerçekleşmekte ve enzim etkinliği yükselmektedir. Böylesi bir durumda, aşırı kollajenolitik etki periodontitis gibi lokal bir hastalığın riskini, şiddetini ya da yapılan periodontal tedaviye cevabı etkileyebilir. Ancak, periodontitis gibi yaygın kompleks hastalıklar, genetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı

heterojen hastalıklar olduğundan, bu durum genetik ilişkilendirme çalışmalarını güçleştirmektedir.

MMP-1, ekstraselluler matriksin yeniden şekillenmesi gibi fizyolojik olaylarda olduğu kadar periodontitis gibi patolojik süreçlerde de rol oynayan önemli enzimlerden bir tanesidir. Bu nedenle, MMP-1 gen polimorfizminin genin transkripsiyon düzeyini ve/ya enzim aktivitesini etkileyerek AgP'ye duyarlılıkta rol oynayabileceği hipotezi kurulabilir. MMP-1 gen polimorfizminin AgP ile ilişkisini inceleyen sadece iki tane çalışma bulunması ve bu araştırmaların yalnız Asya ırklarını (Çin ve Japon toplumları) kapsamaması nedeniyle Türk toplumunda yürütmeyi planladığımız araştırmamızın amacı:

- AgP ile MMP-1 -1607 1G/2G polimorfizmi arasındaki ilişkiyi incelemek,
- MMP-1 -1607 1G/2G genotip dağılımlarının fenotipe yansımalarını değerlendirmektir.

3.MATERYAL-METOT

3.1.Çalışma Grubu

Araştırmamıza, 2007 ile 2009 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı kliniğine başvuran kardiyovasküler hastalığı, diyabeti, kronik böbrek yetmezliği olmayan, kronik antienflamatuvar ilaç kullanmayan, gebelik ya da süt verme döneminde bulunmayan, Hepatit A, B ve C virüsleri taşımayan toplam 165 birey dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen bireylere araştırmanın amacı ve içeriği anlatılıp gönüllü olarak araştırmaya katıldıklarına dair bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatıldı. Araştırma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Toplantı tarihi 25.12.2006, Etik Kurul Karar No: 138).

3.2.Periodontal Değerlendirme

Klinik olarak plak indeksi (O'Leary ve ark., 1972), sondalamada kanama (Bleeding on Probing-BOP) (Ainamo ve Bay, 1975), sondalanan cep derinliği ve klinik ataşman seviyeleri ve mobilite ölçümleri ile radyografik değerlendirmeler yapıldı.

Plak İndeksi (PI): Tüm dişlerin mezio-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, mezio-lingual, mid-lingual ve disto-lingual olmak üzere altı yüzeyinden plak boyayıcı bir solüsyon olan bazik fuksin yardımı ile ölçüldü. İki damla bazik fuksin pamuk pelete damlatılarak dişler yüzeyine sürüldü. Fazla boyanın tükürülmesinin ardından boyanan alanlar plak var (+), boyanmayan alanlar plak yok (-) şeklinde değerlendirildi.

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

Sondalanan Cep Derinliği (SCD): Tüm dişlerin mezio-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, mezio-lingual, mid-lingual ve disto-lingual olmak üzere altı yüzeyinden marjinal dişeti kenarından sondalanabilen cep tabanı arasındaki mesafe milimetrik olarak Williams sondu ile ölçüldü.

Klinik Ataşman Seviyesi (KAS): Tüm dişlerin mezio-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, mezio-lingual, mid-lingual ve disto-lingual olmak üzere altı yüzeyinden mine-sement sınırından sondalanabilir cep tabanına kadar olan mesafe milimetrik olarak Williams sondu ile ölçüldü.

Mobilite: Mobilite değerlendirmesinde iki metal el aletinin arasına alınan diş bukko-lingual yönde hareket ettirilmeye çalışıldı. Dereceler şu şekildedir:

Derece 0: Fizyolojik hareketlilik

Derece 1: Bukkolingual yönde 1mm hareketlilik

Derece 2: Bukkolingual yönde gözle rahatlıkla görülebilen 1-2 mm hareketlilik

Derece 3: 2mm'yi aşan, dudak ve dil baskısıyla dahi meydana gelebilen hareketlilik, dikey yönde hareketlilik de gözlenebilmektedir.

Periodontal teşhis: Periodontal hastalığın teşhisi sırasında ağız içinde var olan tüm dişler değerlendirilerek hastaların klinik ve radyografik muayenesi yapıldı. Gruplar aşağıdaki şekilde belirlendi.

Periodontal açıdan Sağlıklı Grup: Sistemik açıdan sağlıklı, yapılan klinik değerlendirmede sondalanan cep derinliği 3mm'in üzerinde olmayan, klinik ataşman kaybı bulunmayan, radyografik değerlendirmede de herhangi bir patoloji ya da kemik kaybı gözlenmeyen, yaşları 18-45 arasında değişen (yaş ortalaması 24.8686 ± 4.5036) 68'i kadın (% 68) , 32'si (% 32) erkek olmak üzere toplam 100 birey bu gruba dahil edildi.

Agresif Periodontitis Grubu (AgP): Sistemik açıdan sağlıklı, yaşları 18-41 arasında değişen (yaş ortalaması 28.6406 ± 5.8448) 47'si kadın (% 72,3), 18'i (% 27,7) erkek olmak üzere toplam 65 hasta bu gruba dahil edildi. AgP tanısı hastalardan alınan

dental anamnez, klinik periodontal ölçümler ve kemik kaybının radyografik görüntüsü değerlendirilerek Amerikan Periodontoloji Akademisi'nin belirlediği kriterlere göre yapıldı. Sekiz diştten daha fazla sayıda dişte -bu dişlerden üç tanesi 1. büyük azı ve kesici dişler dışında olmalı- en az bir bölgede 5mm'den fazla klinik ataşman kaybı bulunan bireyler araştırmamızın AgP grubuna dahil edildi.

3.3. DNA İzolasyonu

DNA izolasyonu Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı laboratuvarında yapıldı. Çalışmamızın ilk dönemlerinde DNA izolasyon kiti elimize ulaşmadığı için DNA eldesi manuel olarak aşağıdaki protokole göre yapıldı:

1. Çalışmaya dahil edilen bireylerden alınan 10 ml periferik kan materyali üzerine 25 ml Red Blood Cell lizis (RBC) solüsyonu eklendi. 10 dakika sert bir şekilde çalkalandı. 20 dakika buzda bekletildikten sonra +4 °C'de 4000 devirde 20 dakika boyunca santrifüj edildi.
2. Santrifüj işleminden sonra tüpteki sıvının yarısı dökülüp üzerine tekrar RBC solüsyonu eklendi. 10 dakika sert çalkalamanın ardından 20 dakika buzda bekletilip ve +4 °C'de 4000 devirde 20 dakika santrifüjlendi. Bu işlem tüpteki sıvı berraklaşınca kadar 3 defa tekrarlandı.
3. Tüpteki bütün sıvı döküldü. Dipteki pelet RBC ile bir kere yıkandı. Tüp 600 mikrolitre (µl) RBC solüsyonu eklenip vortekslendi. 600 µl olan sıvı 200 µl -400 µl şeklinde ayrıldı. 400 olan stok için -20 °C'ye kaldırıldı.
4. 200 µl'nin içine 30 µl sodyum dodesil sülfat (SDS) ve 500 µl sodyum tris-edta (STE) ile 20 µl proteinaz K kondu. Eppendorflar 56 °C'de su banyosunda bir gece bekletildi.
5. Ertesi gün su banyosundan alınan eppendorfların içine 750 µl fenol konulup 10 dakika sert çalkalandı, 10 dakika buzda bekletildi ve +4 °C'de 4000 devirde 20 dakika santrifüj edildi.
6. Supernatant kısım yeni bir eppendorfa aktarılıp üzerine 500 µl kloroform eklendi. 10 dakika sert çalkalanıp, 10 dakika buzda bekletildi ve +4 °C'de 4000 devirde 20 dakika santrifüjlendi. Yine supernatant başka bir eppendorfa alınıp

üzerine 75 µl sodyum asetat, 1000ml %95'lik etanol kondu. DNA iplikçikleri görünür hale getirildi. -20 °C'de bir gece bekletildi.

7. Sonraki gün eppendorflar -20 °C'den alınıp +4 °C'de 4000 devirde 20 dakika santrifüjlendi. Eppendorflar DNA dipte kalacak şekilde boşaltıldı.
8. Üzerine 500 µl % 70'lik etanol eklenip vortekslendi. +4 °C'de 4000 devirde 20 dakika santrifüjlendi. Alkol dökülüp eppendorflar ağzı açık bir şekilde ertesi güne kadar kurumaya bırakıldı.
9. Ertesi gün eppendorflara tris-edta eklendi. 37 °C'de bir gece su banyosunda bekletildi.
10. Elde edilen DNA'lar kullanıma hazır şekilde -20 °C'de saklandı.

Kitin elimize ulaşmasının ardından DNA izolasyonu High Pure PCR Template Preparation Kit (Roche, Mannheim, Almanya) ile gerçekleştirildi.

3.4.1. PCR

PCR, iki '*primer*' arasında yer alan bir DNA parçasının enzimatik amplifikasyonudur. Bir PCR siklusu 3 aşamadan oluşmaktadır:

1. Çift sarmallı halde bulunan DNA ortam ısısı artırılarak denature edilir ve tek zincirli hale dönüştürülür. Bu aşamaya '*denaturasyon*' adı verilir.
2. Primer adı verilen sentetik oligonükleotitler Taq DNA Polimeraz enziminin reaksiyonu başlatabilmesi için tek zincir haline gelen DNA'nın hedef bölgesine bağlanırlar. Bu aşamaya '*primer bağlanması*' (*annealing*) adı verilir.
3. Taq DNA Polimeraz enziminin DNA sentezlediği fazdır. Bu aşamaya '*uzama*' (*extension*) adı verilmektedir.

Bu sikluslar her tekrarlandığında hedeflenen DNA parçasının ekspansiyonel artışı söz konusudur. N adet siklus sonunda 2^N hedef DNA elde edilmiş olur (Yılmaz, 2005).

3.4.2. Matriks Metalloproteinaz-1 -1607 Polimorfizminin Araştırılması

Matriks Metalloproteinaz-1 geninin -1607 promotor bölgesi aşağıda belirtilen primerler kullanılarak PCR yöntemi ile çoğaltıldı.

Araştırma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı Laboratuvarı'nda yapıldı. Kullanılan primerlerin dizilimleri şu şekildedir:

Forward: 5' TCGTGAGAATGTCTTCCCATT 3'

Reverse: 5' TCTTGGATTGATTTGAGATAAGTGAAATC 3'.

PCR işlemi 25µl hacmindeki çalışma solüsyonu kullanılarak gerçekleştirildi. Solüsyonun içindeki maddeler ve miktarları aşağıda belirtilen şekildedir:

1. 1 µl DNA (100ng/µl)
2. 19,6 µl distile su
3. 2,5 µl 10x Taq Buffer (Dr Zeydanlı Hayat Bilimleri Ltd. Şti., Ankara, Türkiye)
4. 1 µl dNTP (her biri 2mM) (Larova GmbH, Teltow, Germany)
5. 0,3 µl forward primer (440 pmol/µl) (Alpha DNA, Quebec, Canada)
6. 0,3 µl reverse primer (480 pmol/µl) (Alpha DNA, Quebec, Canada)
7. 0,3 µl Taq polimeraz (5ünite/µl)(Dr Zeydanlı. Hayat Bilimleri Ltd. Şti., Ankara, Türkiye)

3.4.3.PCR Protokolü

PCR işlemi 'Auto-Q Server Gradient Termal Siklus (Quanta Biotech, UK) cihazı ile yapıldı. PCR amplifikasyon koşulları şu şekildedir:

95 °C'de 5 dakika başlangıç denatürasyonu

95 °C'de 30 saniye denatürasyon

56 °C'de 30 saniye primer bağlanması

72 °C'de 30 saniye uzama reaksiyonu

} 35 siklüs

72 °C’de 5 dakika son uzama

Bizim çalışmamızda yukarıda belirtilen PCR protokolü sonucunda elde edilen DNA 2³⁵ ‘tir.

3.4.4. Restriksiyon Endonükleaz Enzimi ile Kesim Protokolü

Elde edilen PCR ürünlerinde MMP-1 geni -1607 bölgesi için 1G allellerinde *XmnI* restriksiyon enzimi için bir tanıma bölgesi oluşturmaktadır. *XmnI* enzimi,

5’ ...GAANN[▼]NNTTC...3’

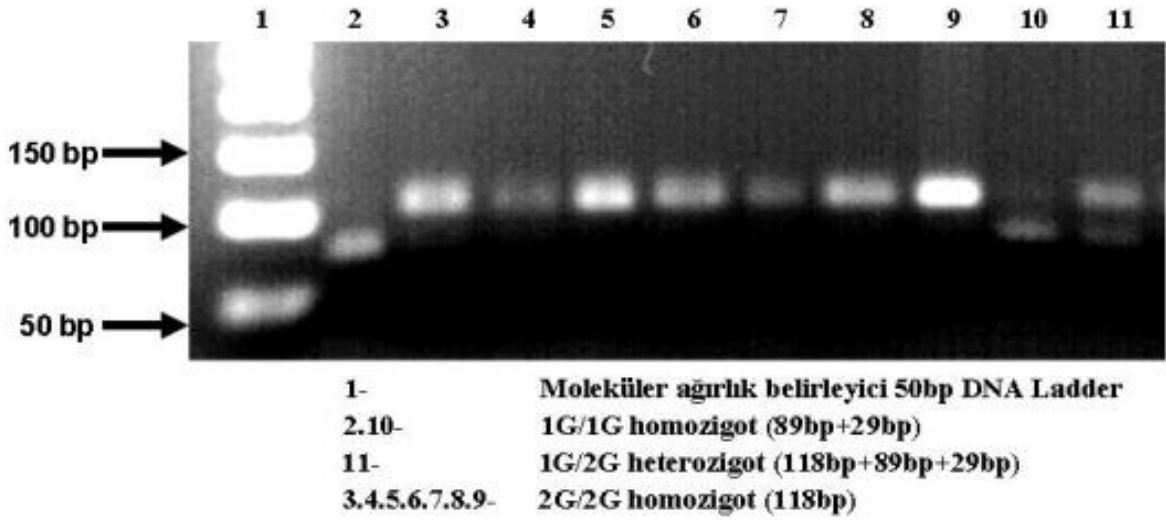
3’ ...CTTNN[▲]NNAAG...5’ bölgesini tanıyarak kesim işlemi uygulamaktadır.

MMP-1 geni -1607 promotor bölgesinde polimorfizm tayini için *XmnI* enzimi ile kesim yapıldığında 1G/1G genotipine sahip bireylerde 89 *base pair* (bp:baz ikilisi) ve 29bp’lik iki parça oluşmaktadır. 1G/2G genotipine sahip bireylerde, 118bp’lik kesilmemiş bir parça ile birlikte kesime uğramış 89bp ve 29bp’lik iki parça olmak üzere toplam üç parça oluşmaktadır. 2G/2G genotipine sahip bireylerde ise kesim gerçekleşmeyeceğinden 118bp’lik tek bir parça oluşmaktadır (Şekil 7).

Restriksiyon enzimi ile kesim reaksiyonu protokolü aşağıdaki gibidir:

1. 10 µl PCR ürünü
2. 2 µl 10xBuffer (New England Biolabs, Inc., Beverly, MA, USA)
3. 2 µl Bovine Serum Albumin (New England Biolabs, Inc., Beverly, MA, USA)
4. 0,5 µl *XmnI* (New England Biolabs, Inc., Beverly, MA, USA)
5. 5,5 µl distile su

Enzimle kesim reaksiyonu, PCR ürünününün 37 °C’de bir gece boyunca inkübe edilip %3’lük agaroz jelde elektroforez cihazında (Power Station 300, LabNet International, Inc., NJ, USA) 80V gerilimde 80 dakika yürütülmesiyle incelendi.



Şekil 7. MMP-1 geni -1607 bölgesi 1G/2G polimorfizminin jel elektroforez görüntüsü

3.5.Verilerin İstatistiksel Analizi

Bu çalışmanın istatistiksel analizleri R2.9.1 programı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Genotip dağılımlarının Hardy-Weinberg eşitliği ile uyumu Ki-kare (χ^2) ile test edildi. Allel frekansları hesaplaması gen sayma metoduna göre yapıldı. Allel frekanslarının kontrol ve AgP'li gruplarda karşılaştırılması Z testi ile yapıldı. Kontrol grubu ve AgP grubu arasındaki genotip frekansları arasındaki farklılıklar χ^2 testi ile karşılaştırıldı. Genotip grupları için Odds oranı ve ilgili % 95 güvenlik aralığı (confidence intervals) hesaplanarak, lojistik regresyon analizinde yaş, cinsiyet, sigara düzeltici faktörler olarak alındı. Sağlıklı kontrol grubu ve AgP grubu arasındaki nümerik değişkenler (yaş, cep derinliği, plak indeksi, sondalamada kanama ve benzeri) bağımsız iki grup student-t testi (2-tailed) ile kategorik veriler ise χ^2 testi ile karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Araştırmamıza, 65'i AgP hastası ve 100'ü periodontal açıdan sağlıklı olmak üzere toplam 165 (115 kadın, 50 erkek) birey dahil edildi. AgP grubunda 47 kadın (% 72.3) ve 18 erkeğin (% 27.7), sağlıklı kontrol grubunda 68 kadın (% 68.00) ve 32 erkeğin (% 32.00) yer aldığı belirlendi. Gruplar arasındaki cinsiyet dağılımları Pearson Ki-kare testi (χ^2) ile değerlendirildi ve arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,6592$) (Tablo 2). Araştırmamıza katılan AgP grubundaki bireylerden 11 tanesi sigara kullanıcısıydı. Kontrol grubumuz ise hiç sigara içmeyen bireylerden oluşturuldu.

Tablo 2. AgP ve sağlıklı kontrol grubunun cinsiyet dağılımları

Cinsiyet	AgP Grubu		Sağlıklı Kontrol Grubu		p
	n=65	%	n=100	%	
Kadın	47	72.3	68	68.00	0.6592
Erkek	18	27.7	32	32.00	

AgP grubunda yaş aralığı 18-41 arasında değişirken, yaş ortalaması 28.6406 ± 5.8448 olarak saptandı. Sağlıklı grupta ise yaş aralığı 18-45, yaş ortalaması 24.8686 ± 4.5036 olarak tespit edildi. İki grubun yaş ortalamaları Welch Two Sample T-test ile değerlendirildi ve istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu ortaya kondu ($p > 0.001$)(Tablo 3).

Tablo 3. AgP ve sağlıklı kontrol grubunun yaş dağılımları

	AgP Grubu	Sağlıklı Kontrol Grubu	p
	n=65	n=100	
Yaş ortalaması	28.6406 ± 5.8448	24.8686 ± 4.5036	> 0.001
Yaş aralığı	18-41	18-45	> 0.001

4.2.Klinik Periodontal Bulgular

AgP ve sağlıklı kontrol grubu bireylerine ait sondalanan cep derinliği, sondalamada kanama ve plak indeksi değerleri Welch Two Sample T-test kullanılarak değerlendirildi ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (Tablo 4).

Sondalanan cep derinliği: Cep derinliği ortalaması AgP grubunda 3.7145 ± 0.8149 mm iken sağlıklı kontrol grubunda $1,7046 \pm 0.3619$ mm olarak bulundu ($p > 0.001$) (Tablo 4).

Sondalamada kanama: Sondalamada kanama değerleri ortalaması AgP grubunda 48.4377 ± 31.0722 iken sağlıklı kontrol grubunda 15.5547 ± 11.9096 olarak bulundu ($p > 0.001$) (Tablo 4).

Plak indeksi: Plak indeksi ortalamaları AgP grubunda 52.7964 ± 38.4555 sağlıklı kontrol grubunda 24.8312 ± 16.2930 olarak bulundu ($p > 0.001$) (Tablo 4).

Tablo 4. AgP ve sağlıklı kontrol gruplarında klinik periodontal değerlerin dağılımı

Klinik Periodontal Değerlendirme	AgP Grubu n=65	Sağlıklı Kontrol Grubu n=100	p
Sondalanan cep derinliği (mm)	3.7145 ± 0.8149	$1,7046 \pm 0.3619$	> 0.001
Sondalamada kanama (%)	48.4377 ± 31.0722	15.5547 ± 11.9096	> 0.001
Plak indeksi (%)	52.7964 ± 38.4555	24.8312 ± 16.2930	> 0.001

4.3.Laboratuvar Bulguları

MMP-1 geni promotor -1607 bölgesi polimorfizmi 1G/2G genotip dağılımları, Hardy-Weinberg eşitliği değerleri ile uyumlu bulundu (AgP $p>0.05$; $\chi^2<3.84$).

AgP ve sağlıklı kontrol gruplarının MMP-1 geni -1607 bölgesi 1G/1G, 1G/2G, 2G/2G genotip dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.79$) (Tablo 5). 1G/1G genotipi dağılımı AgP grubunda %15.38, kontrol grubunda %18.00 olarak belirlendi. 1G/2G genotipi AgP grubunda %43.08, kontrol grubunda %38.00 oranında; 2G/2G genotipi ise sırasıyla %41.54 ve %44.00 olarak saptandı ($p=0.79$).

MMP-1 geni -1607 bölgesi 1G allel sıklığı AgP grubunda 0.369, sağlıklı kontrol grubunda 0.370 olarak belirlendi. 2G allel sıklığı ise AgP grubunda 0.631, kontrol grubunda 0.630 olarak tespit edildi ($p=0.99$) (Tablo 5). Çalışma grupları arasında gerek genotip dağılımları gerekse allel frekansları açısından istatistiksel olarak bir fark bulunamadı.

Tablo 5. AgP ve kontrol grubunda MMP-1 -1607 1G/2G polimorfizmine ait genotip ve allel sıklığı dağılımı

Genotip	AgP		Kontrol	
	n	%	n	%
1G/1G	10	15.38	18	18.00
1G/2G	28	43.08	38	38.00
2G/2G	27	41.54	44	44.00
Toplam	65		100	
Allel sıklığı				p=0.79
1G	0.369		0.370	p değeri
2G	0.631		0.630	z
				0.99
Yaş, cinsiyet, sigara durumları düzenlenerek OR				
1G/1G vs. 1G/2G+2G/2G			0.75(0.28-2.01;p=0.57)	
Düzenlenmeden OR				
			0.83(0.36-1.93;p=0.66)	

LAP ve sağlıklı kontrol gruplarının MMP-1 geni -1607 bölgesi 1G/1G, 1G/2G, 2G/2G genotip dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.99$) (Tablo 6). 1G/1G genotipi dağılımı LAP grubunda %18.37, kontrol grubunda %18.00 olarak belirlendi. 1G/2G genotipi LAP grubunda %36.73, kontrol grubunda %38.00 oranında; 2G/2G genotipi ise sırasıyla %44.90 ve %44.00 olarak saptandı ($p=0.99$).

MMP-1 geni -1607 bölgesi 1G allel sıklığı LAP grubunda 0.367, sağlıklı kontrol grubunda 0.370 olarak belirlendi. 2G allel sıklığı ise LAP grubunda 0.633, kontrol grubunda 0.630 olarak tespit edildi ($p=0.96$) (Tablo 6). Çalışma grupları arasında genotip dağılımları ve allel frekansları açısından istatistiksel olarak bir fark saptanamadı.

Tablo 6. LAP ve kontrol grubunda MMP-1-1607 1G/2G polimorfizmine ait genotip ve allel frekansı dağılımı

Genotip	LAP		Kontrol	
	n	%	n	%
1G/1G	9	18.37	18	18.00
1G/2G	18	36.73	38	38.00
2G/2G	22	44.90	44	44.00
Toplam	49		100	
Allel frekansı				p=0.99
1G	0.367		0.370	p değeri
2G	0.633		0.630	z
				0.96
Yaş, cinsiyet, sigara durumları düzenlenerek OR				
		1G/1G vs. 1G/2G+2G/2G		0.84(0.30-2.37;p=0.74)
		Düzenlenmeden OR		1.02(0.42-2.48;p=0.96)

Sigaranın yaratabileceği etkileri göz önüne alarak sigara içmeyen bireyleri ayrıca değerlendirdik. Sigara içmeyen 41 bireyin bulunduğu LAP grubunda 1G/1G genotip dağılımı %14.63, 1G/2G genotip dağılımı %39.02 ve 2G/2G genotip dağılımı %46.34 olarak, 1G allel sıklığı 0.341, 2G allel sıklığı ise 0.659 olarak tespit edildi (Tablo 7). Sigara içmeyen LAP'li hastalar ile kontrol grubunda yer alan bireylerin genotip dağılımları ve allel sıklıkları arasında bir fark bulunamadı.

Tablo 7. Sigara içmeyen LAP ve kontrol grubu bireylerinde MMP-1-1607 1G/2G polimorfizmine ait genotip ve allel frekansı dağılımı

Genotip	LAP		Kontrol	
	n	%	n	%
1G/1G	6	14.63	18	18.00
1G/2G	16	39.02	38	38.00
2G/2G	19	46.34	44	44.00
Toplam	41		100	
Allel frekansı				p=0.89
1G	0.341		0.370	z
2G	0.659		0.630	p değeri
				0.64
Yaş, cinsiyet durumları düzenlenerek OR				
		1G/1G vs. 1G/2G+2G/2G	0.84(0.30-2.37;	p=0.74)

Sigara içmeyen 54 bireyin bulunduğu AgP grubunda ise 1G/1G genotip dağılımı %13.21, 1G/2G genotip dağılımı %43.40 ve 2G/2G genotip dağılımı %43.40 olarak, 1G allel sıklığı 0.341, 2G allel sıklığı ise 0.659 olarak saptandı (Tablo 8). Sigara içmeyen AgP ve kontrol grubundaki bireylerin genotip dağılımları ve allel sıklıkları arasında bir fark bulunamadı.

Tablo 8. Sigara içmeyen AğP ve kontrol grubu bireylerinde MMP-1-1607 1G/2G polimorfizmine ait genotip ve allel frekansı dağılımı

Genotip	LAP		Kontrol	
	n	%	n	%
1G/1G	8	13.21	18	18.00
1G/2G	23	43.40	38	38.00
2G/2G	23	43.40	44	44.00
Toplam	54		100	
Allel frekansı				p=0.69
1G	0.341		0.370	z
2G	0.659		0.630	p değeri
				0.72
Yaş, cinsiyet durumları düzenlenerek OR				
		1G/1G vs. 1G/2G+2G/2G		0.75(0.28-2.01;p=0.57)

5. TARTIŞMA

Araştırmamızda, Türk toplumundaki bireylerde MMP-1 geni -1607 1G/2G polimorfizminin AgP'ye yakınlık ile ilişkisi ve genotip-fenotip ilişkileri incelendi. Çalışmamız sonunda, MMP-1 geni -1607 1G/2G polimorfizminin AgP'ye yakınlıkla ilişkili olmadığı ve 2G allel sıklığının hem AgP'li bireylerde hem de sağlıklı kontrol grubunda birbirine çok yakın olduğu sonucuna ulaştık. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma Türk toplumunda, MMP-1 geni -1607 1G/2G polimorfizminin AgP ile ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır.

Periodontal hastalık, dental plakta yer alan mikroorganizmalara karşı konak savunma mekanizmaları tarafından verilen yanıtla bağlı olarak gelişen, oluşumunda genetik ve çevresel faktörlerin de rol oynadığı kronik enflamatuvar bir hastalıktır (Nares, 2003). Bir bireyde periodontal hastalığın oluşabilmesi için mikrobiyal dental plak varlığı zorunludur, ancak tek başına yeterli değildir. Hastalığın gelişmesi ve ilerlemesinde çevresel, genetik ve sistemik faktörlerin de etkileri bulunmaktadır. Dental plakta yer alan patojen bakterilere karşı konak savunma sistemleri tarafından oluşturulan immün ve enflamatuvar yanıtlar periodontal hastalık patogenezinde büyük bir öneme sahiptir ve büyük oranda genetik kontrol altındadır. Bu nedenle, periodontal hastalığa sahip bazı bireylerde görülen aşırı düzeyde enflamatuvar yanıt oluşumunda genetik farklılıkların rol oynadığı düşünülmektedir (Salvi ve Lang, 2005).

Periodontal hastalıklar ile genetik faktörler arasındaki ilişkiyi değerlendiren çok sayıda araştırma bulunmaktadır (Sofaer, 1990; Hassell ve Harris, 1995; Hart, 1996; Hodge ve Michalowicz, 2001). İkiz çalışmaları ve aile bireyleri arasında geçiş gösteren AgP vakaları, genetik faktörlerin periodontal hastalıklarda rolü olduğunun en önemli kanıtıdır (Spector ve ark., 1985; Stabholz ve ark., 1998; Michalowicz ve ark., 2000). Geçmişte, AgP'nin patojenitesi yüksek majör bir genin kontrolünde olduğu düşünülmekteydi (Saxen ve Nevanlinna, 1984; Marazita ve ark., 1994). Fakat yapılan araştırmalar, hastalığın ortaya çıkışında hepsi küçük etkiye sahip birkaç majör genin etkili olduğunu göstermiştir (de Carvalho ve ark., 2009). Bugüne kadar AgP ile ilişkili olduğu düşünülen birçok aday gen tanımlanmıştır (Gwinn ve ark., 1999; Parkhill ve

ark., 2000; Loos ve ark., 2003). Çevresel faktörler ile etkileşime giren sorumlu genlerin kombine etkisinin AgP'ye duyarlılıkta rol oynadığı düşünülmektedir (Meng ve ark., 2007).

MMP'ler ekstraseluler matriksin hem fizyolojik hem de patolojik yıkım süreçlerinde rol oynayan önemli bir enzim ailesidir. Özellikle kollajenazlar (MMP-1, MMP-8 ve MMP-13) tip I, II ve III kollajeni parçalama yeteneğine sahiptir (Murphy ve Nagase, 2008). Periodontitisli bölgelerden elde edilen dişeti dokusu ve DOS örneklerinde saptanan kollajenaz seviyesi artışı, periodontal doku yıkımında MMP'lerin rolünü kanıtlamaktadır (Ingman ve ark.,1996; Nomura ve ark., 2000; Dahan ve ark., 2001; Tüter ve ark., 2002). Bu nedenlerle MMP genlerinin periodontitis patogenezinde rolü olan sorumlu aday genler arasında yer alabileceği düşünülmüştür.

MMP-1 geni -1607 promotor bölgesinde bir polimorfizm varlığına bağlı olarak iki farklı allel (1G/2G) meydana gelmektedir (Rutter ve ark., 1998). Bu durum sonucunda oluşan 2G alleli MMP-1 gen transkripsiyonunun ve enzim aktivitesinin artmasına neden olmaktadır. Bu polimorfizmin farklı toplumlarda periodontal hastalıkla ilişkisi incelenmiş ve birbiriyle çelişen sonuçlar elde edilmiştir. Sonuçların değişik etnik topluluklarda farklılık gösterdiği gözlenmiştir. İncelenen periodontal hastalığın türü ya da sigara kullanımı gibi çevresel faktörlere bağlı olarak da sonuçlarda farklılık ortaya çıktığı görülmüştür (Izakovičová Hollá ve ark., 2004; Astolfi ve ark., 2006; Cao ve ark., 2006). Hatta, benzer etnik topluluklarında bile hasta sayısındaki değişimlerin ya da değerlendirme yapılırken kullanılan analiz yöntemlerindeki farklılıkların değişik sonuçlar ortaya çıkmasına neden olduğu gözlenmiştir (de Souza ve ark., 2003; Astolfi ve ark., 2006).

Periodontitisli bireylerde MMP-1 -1607 1G/2G polimorfizminin periodontal hastalığa yatkınlıkla ilişkisini gösteren çok sayıda çalışma olmakla birlikte araştırmaların büyük bir kısmı KP'li bireyler üzerinde yapılmıştır. AgP'li bireyler üzerinde yapılmış sadece iki çalışma bulunmaktadır (Itagaki ve ark., 2004; Cao ve ark.,2005). Hem AgP hem de KP ile ilgili yapılan çalışmalar birbiriyle uyum

göstermeyen sonuçlar vermektedir. MMP-1 geni -1607 1G/2G polimorfizminin periodontal hastalıkla ilişkisini inceleyen tüm çalışmalar Tablo 7'de yer almaktadır.

MMP-1 -1607 1G/2G polimorfizminin KP ile ilişkisini inceleyen ilk araştırma Brezilya toplumunda, de Souza ve ark. (2003) tarafından yapılmıştır. Çalışmalarına 37'si sağlıklı, 24'ü orta şiddette periodontitisli ve 26'sı şiddetli periodontitis olmak üzere toplam 87 birey dahil etmişlerdir. Sağlıklı grupta 2G allel frekansının %48.7 iken şiddetli periodontitis grubunda % 69.2 olduğunu saptamışlardır. 2G/2G genotip dağılımını ise şiddetli KP grubunda %46.15, orta şiddette periodontitis grubunda %25, sağlıklı grupta ise %24.3 olarak belirlenmişlerdir. Araştırmacılar, Brezilya toplumunda sigara içmeyen şiddetli KP'li bireyler ile MMP-1 -1607 1G/2G polimorfizminin ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir. Astolfi ve ark. (2006) hasta sayısını artırarak, 114 sigara içmeyen KP'li ve 109 periodontal açıdan sağlıklı Brezilyalı bireyden oluşan toplulukta MMP-1 -1607 1G/2G polimorfizmini yeniden incelemişlerdir. Periodontitisli grupta 2G allel sıklığının %58.8, kontrol grubunda %54.1 olduğunu, 2G/2G genotip dağılımının hasta grubunda %36.8, sağlıklı grupta ise %30.3 olduğunu bildirmişlerdir. Her ne kadar 2G/2G genotip dağılımının hasta grubunda daha yüksek olduğunu belirtse de, dağılımın hasta ve kontrol gruplarında benzerlik gösterdiğini ve periodontitise yatkınlığa yol açamayacağını ifade etmişlerdir. Araştırmacılar, Brezilya toplumunda yapılan iki çalışma sonunda farklı sonuçlar elde edilmesinin incelenen birey sayısındaki ve/ya uygulanan metodolojideki farklılıktan kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir.

KP ile MMP-1 promotor -1607 bölgesi polimorfizminin incelendiği bir başka çalışma Izakovicova-Holla ve ark. (2004) tarafından Çek toplumu üzerinde yapılmıştır. 2G/2G genotip dağılımları incelendiğinde, KP'li grupta oranın %15.8, kontrol grubunda %22.4 olduğunu bildirmişlerdir. 2G allel sıklığının ise KP grubunda %39.1 iken kontrol grubunda % 46.2 olduğunu rapor etmişlerdir. Araştırma sonucunda 1G allel sıklığının KP'li bireylerde kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Itagaki ve ark. (2004) yaptıkları çalışma ile Japon toplumunda MMP-1 promotor -1607 bölgesi polimorfizminin farklı periodontal hastalıklarla ilişkisini incelemişlerdir. Araştırmalarına 37 GAP, hafiften şiddetliye kadar çeşitlilik gösteren KP

hastası ile 142 periodontal açıdan sağlıklı bireyi dahil etmişlerdir. 2G/2G genotipine sahip olanların oranının AgP'lilerde %35.1, KP'lilerde %47.3, periodontal açıdan sağlıklı bireylerde ise %41.5 olduğunu tespit etmişlerdir. 2G allel sıklığının ise AgP, KP ve sağlıklı bireylerde sırasıyla %58.1, %67.3 ve %63.4 olduğunu saptamışlardır. Araştırmacılar 2G/2G genotipi dağılımının Japon toplumunda Beyaz ırka oranla yaklaşık iki kat fazla olduğunu belirtmişlerdir. Fakat yine de Japon toplumunda genotip dağılımı, allel sıklığı ve taşıyıcılık oranları arasında belirgin bir fark bulunmadığını ve buna bağlı olarak da MMP-1 promotor -1607 polimorfizminin periodontitise yakınlıkla ilişkisinin olmadığını bildirmişlerdir.

MMP-1 -1607 1G/2G polimorfizminin GAP ile ilişkisini Çin toplumu üzerinde inceleyen Cao ve ark. (2005), araştırmalarına 40 GAP'li ve 52 periodontal açıdan sağlıklı birey dahil etmişlerdir. Elde ettikleri verilere göre 2G allelinin GAP'li bireylerde (%68.7), kontrol grubuna (%49) oranla belirgin şekilde yüksek olduğunu ifade etmişlerdir. 2G/2G genotipi dağılımına baktıklarında, oranın GAP'li bireylerde %52.5 iken kontrol grubunda %23.1 olduğunu bildirmişlerdir. Elde ettikleri veriler ışığında, 2G/2G genotipine sahip bireylerde hastalık gelişme riskinin 1G/1G ya da 1G/2G genotipine sahip bireylere oranla üç kat fazla olduğunu belirtmişlerdir. Çin toplumunda MMP-1 promotor -1607 bölgesi polimorfizminin GAP için risk faktörü olabileceği fikrini desteklemektedir. Yine Cao ve ark. (2006) yaptıkları çalışmada, bu kez MMP-1 geni promotor -1607 polimorfizminin Çin toplumunda KP'li ile ilişkisini araştırmışlardır. Çalışmalarına 60 KP'li, 50 periodontal açıdan sağlıklı bireyi dahil etmişlerdir. 2G allel sıklığının KP'lilerde %73.4, sağlıklı bireylerde ise %49 olduğu sonucuna ulaşmışlardır. 2G/2G genotipinin kontrol grubunda %24 iken hasta grubunda %58.5 olduğunu ifade etmişlerdir. Bu sonuçlara göre 2G alleleline sahip bireylerde KP gelişme riskinin üç kat daha fazla olduğu ve 2G/2G genotipine sahip bireylerde şiddetli kronik periodontitis gelişme riskinin dört kat fazla olduğunu bildirmişlerdir. Cao ve ark. Çin toplumunda, MMP-1 1G/2G polimorfizminin hem AgP hem de şiddetli KP ile de ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır.

Türk toplumunda MMP-1 geni promotor -1607 bölgesindeki polimorfizmi ile KP'nin ilişkisini inceleyen iki çalışma bulunmaktadır. Bunlardan ilki Pirhan ve ark.

(2008) tarafından yapılan çalışmadır. Araştırmalarına 102 KP hastası ile periodontal açıdan sağlıklı 98 birey dahil etmişlerdir. MMP-1 geni promotor -1607 bölgesindeki 1G/2G polimorfizmine ilaveten promotor -519 bölgesi A/G polimorfizmini de incelemişlerdir. MMP-1 geni -1607 bölgesinde 2G/2G genotipine sahip bireylerin oranının KP'li bireylerde %17.8, sağlıklı bireylerde %11.4 olduğunu, 2G allel sıklığının da KP'li grupta %33.7, sağlıklı grupta ise %25.3 olduğunu ifade etmişlerdir. Çalışma grupları arasında genotip dağılımları açısından önemli bir fark bulunmadığını belirtmişlerdir. Fakat, 2G allel sıklığının KP'li grupta sağlıklı gruba oranla daha yüksek olduğunu ve istatistiksel olarak sınırdan bir ilişki gösterdiğini bildirmişlerdir. MMP-1 -519 AA, AG ve GG genotip dağılımlarının çalışma grupları arasında farklılık göstermediğini bildirmişlerdir. AA, AG ve GG genotipinin oranlarını periodontitisli grupta sırasıyla %52, %39.2 ve %8.8 olarak, sağlıklı grupta ise sırasıyla %51.5, %41.3 ve %7.2 olarak saptamışlardır. Oranların birbirine çok yakın olduğunu gözlemlemişlerdir. Elde edilen tüm veriler ışığında araştırmacılar -1607 1G/2G ve -519 A/G genotip dağılımlarının periodontitisli ve sağlıklı bireylerde benzerlik gösterdiğini sonucuna varmışlardır. Ataşman seviyesi 4-6 mm arasında değişen bölgelerde cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası, MMP-1 -519G alleli taşıyan bireylerde DOS MMP-1 düzeylerinin AA genotipi taşıyanlara oranla daha yüksek olduğunu ifade etmişlerdir. Sonuç olarak, -519 AG ve GG genotiplerinin periodontal tedaviye yanıt verilmesinde rol oynayabileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca, -1607 2G alleli taşıyıcılarının Türk toplumunda KP gelişimine daha yatkın olabileceğini ifade etmişlerdir.

İkinci çalışma ise Üstün ve ark. (2008) tarafından yapılmıştır. Orta şiddetli ve şiddetli KP'li 126 hasta ile periodontal açıdan sağlıklı 54 birey üzerinde gerçekleştirdikleri araştırma sonucunda 2G/2G genotipinin sağlıklı grupta %27.8, orta şiddette KP grubunda %23.8, şiddetli periodontitis grubunda ise %29.8 olduğunu ifade etmişlerdir. 2G allel frekanslarını ise sağlıklı grupta %53.8, orta şiddette periodontitis grubunda %51.2, şiddetli periodontitis grubunda ise %57 olarak saptamışlardır. MMP-1 -1607 1G/2G polimorfizminin KP'ye yatkınlıkla ilişkili olmadığı sonucuna varmışlardır.

Yapılan iki çalışmanın sonuçları karşılaştırıldığında, Türk toplumunda KP ile MMP-1 geni -1607 polimorfizminin ilişkisinin farklı sonuçlar verdiğini görmekteyiz.

Pirhan ve ark. (2008) 2G allelinin KP'ye yatkınlıkla sınırda bir ilişkisi olduğunu belirtmişken, Üstün ve ark. (2008) 1G/2G polimorfizminin KP ile ilişkisi bulunmadığını ifade etmişlerdir. Üstün ve ark. (2008)'nin saptadığı 2G allel frekansı Pirhan ve ark. (2008)'nin allel frekansından 1.7 kat fazladır. Üstün ve ark. (2008)'nin çalışmasında 2G/2G genotip dağılımı Hardy-Weinberg eşitliğinde ve %29.8 olarak, Pirhan ve ark. (2008)'nin çalışması ise %17.8 olarak tespit edilmiştir ve Hardy-Weinberg eşitliğinde olmadığı bildirilmiştir. Hardy-Weinberg eşitliğinde sapma istatistikte rastlantısal olarak gerçekleşebilmektedir. Ancak, özellikle kontrol grubunda görülen sapmalar laboratuvar hataları olabileceğine işaret etmektedir.

Çalışmamıza 65'i AgP'li, 100'ü periodontal açıdan sağlıklı olmak üzere toplam 165 birey dahil edilmiştir. AgP'li grubun 49'u LAP, 16'sı ise GAP'li bireylerden oluşmaktadır. AgP hastalarını kendi içinde gruplandırmadan yaptığımız değerlendirmede 2G/2G genotipi dağılımının AgP'li grupta %41.54, sağlıklı kontrol grubunda ise %44; 1G/1G dağılımının sırasıyla %15.38 ve %18.0; 1G/2G dağılımının ise yine sırasıyla %43.08 ve %38.0 olduğu tespit edilmiştir. Çalışma grupları arasındaki oranların birbirine yakın çıkması nedeniyle istatistiksel açıdan bir fark bulunamamıştır. 2G allel sıklığı ise AgP'li grupta %63.1, kontrol grubunda %63 olarak saptanmıştır. Allel sıklığı açısından çalışma gruplarının birbirine son derece yakın sonuçlar vermiş olması nedeniyle istatistiksel olarak fark bulunamamıştır. Yapılan değerlendirmede çalışmamızdaki genotip dağılımlarının Hardy-Weinberg eşitliğinde olduğu gözlenmiştir.

Allel sıklıkları açısından karşılaştırıldığında, AgP ve kontrol grubumuzdaki 2G allel sıklığı değerlerinin birbirine çok yakın olduğunu gözlemledik. 2G allel sıklığımız KP'li Türk topluluklarındaki değerler ile karşılaştırıldığında, Üstün ve ark. (2008)'na oranla 1.1 kat, Pirhan ve ark. (2008)'na oranla ise 1.87 daha yüksek çıkmıştır. Astolfi ve ark (2006) nin KP'li Brezilyalı toplumda rastladıkları 2G allel sıklığı çalışmamız sonucuna en yakın olan değerdir. 2G allel sıklığımız sırasıyla Itagaki ve ark (2004)'nin AgP'li Japon toplumunda, Cao ve ark (2005) nin AgP'li Çin toplumunda, de Souza ve ark (2003)'nin KP'li Brezilya toplumunda ile Üstün ve ark.(2008)'nin KP'li Türk toplumunda saptadıkları 2G allel sıklığına yakınlık göstermektedir. Izakovicova-Holla ve ark (2004)'nin KP'li Çek toplumunda tespit ettikleri değerler ile Pirhan ve ark.

(2008)'nin KP'li Türk toplumunda elde ettikleri değerler 2G allel sıklığı açısından çalışmamıza en uzak grupları oluşturmaktadır.

2G/2G genotip dağılımı açısından bakıldığında, Pirhan ve ark. (2008)'nin KP'li Türk toplumunda rastladıkları oran %17.8 iken bizim AgP'li bireylerden oluşan grubumuzda oran %41.54'tür. Üstün ve ark (2008)'nin 2G/2G dağılımı ise KP'li grupta %29.8 olarak tespit edilmiştir. Bizim verilerimizle karşılaştırıldığında arada oldukça belirgin bir fark olduğu göze çarpmaktadır. Çalışmamızdaki hasta grubunun AgP'li bireylerden oluşmasının sonuçlardaki farklılığın nedeni olduğunu düşünüyoruz. AgP'li Çin toplumunda 2G/2G dağılımı bize göre daha yüksek bir oranda (%52.5) gözlenmektedir (Cao ve ark., 2005). Japon toplumundaki dağılım (%35.1) ise bize en yakındır (Itagaki ve ark., 2004). KP'li Brezilya toplumunda yapılan ilk (%46.15) ve ikinci incelemelerden (%36.8) elde edilen 2G/2G genotip dağılım oranları da oldukça yakındır (de Souza ve ark., 2003; Astolfi ve ark., 2006). Tıpkı 2G allel frekansında olduğu gibi Izakovicova-Holla ve ark. (2004) ile Pirhan ve ark.(2008)'nin 2G/2G genotip dağılımı çalışmamıza en uzak grupları oluşturmaktadır.

Türk toplumunda MMP-1 geni promotor - 1607 bölgesinde yer alan polimorfizmin KP ile ilişkisini değerlendiren çalışmalar birbiriyle çelişen sonuçlar vermiştir. Üstün ve ark.(2008) 1G/2G polimorfizminin KP ile ilişkisinin bulunmadığını vurgularken, Pirhan ve ark. (2008) 2G allelinin KP'ye yakınlıkla sınırda bir ilişkisi olabileceğini ifade etmişlerdir. Bizim çalışmamız da -1607 1G/2G polimorfizmi ile AgP arasında herhangi bir ilişkinin varlığını gösterememiştir.

Araştırmamızda incelediğimiz MMP-1 geni -1607 1G/2G polimorfizmi ile AgP arasında bir ilişki bulunamaması, MMP-1 geni promotor bölgesinde yer alan diğer polimorfizmlerin AgP ile arasında herhangi bir ilişki bulunup bulunamayacağı sorusunu aklımıza getirmektedir. Periodontitis gibi kompleks genetik hastalıklarda, hastalığa yakınlıkta çok sayıda gende görülen polimorfizmlerin kombine etkisinin rol oynadığı görüşü bu fikrimizle bağdaşmaktadır (Shapira ve ark., 2005).

AgP gibi periodontal hastalıklar multifaktöriyel hastalıklardır, yani hastalığın patogenezinde hem genetik hem de çevresel faktörler rol almaktadır. Hastalığın genetik

olarak kompleks olması, patogenezinde birden fazla genin rol oynaması, yapılan genetik ilişkilendirme çalışmalarının replikasyonunu güçleştirmektedir. Bazen aynı ırkta yapılan çalışmalar bile farklı sonuçlar doğurmaktadır.

Periodontal hastalıkta rol oynayan en önemli çevresel faktör sigaradır (Kinane ve Radvar, 1997; Tonetti ve Mombelli, 1999; Meisel ve ark., 2004). Sigara subgingival flora ekolojisini direkt etkileyebildiği gibi, kullanıcıların ağız hijyeni işlemlerine dikkat etmemeleri ve plak birikimlerinin fazla olması sebebiyle indirekt olarak da periodontal hastalığı etkileyebilmektedir. Sigara içenlerde cep derinliği, klinik ataşman kaybı ve dişeti çekilmesinin arttığı kanıtlanmış bir gerçektir. Sigara kullanımının dozu ve süresi risk oranını artırmaktadır (Mızrak ve Kaya, 2005). Kornman ve ark. (1997) yaptıkları araştırmada, sigara içmeyen bireylerde, IL-1 α ve IL-1 β polimorfizmlerinin şiddetli erişkin periodontitisi ile ilişkili olduğunu kanıtlamışlardır. Fakat, sigara içen bireylerde IL-1 gen polimorfizmi ile KP arasında bu tip bir ilişkinin söz konusu olmadığını özellikle belirtmişlerdir. Bu sonuç, sigaranın periodontitis gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır. Bu nedenle, periodontitise genetik yatkınlığı değerlendirirken sigara kullanmayan bireyler ile çalışmak daha doğru sonuçlar elde edilmesine imkan tanımaktadır. Çünkü var olan yıkımın periodontal hastalığa mı yoksa sigaraya mı bağlı olarak gerçekleştiğinin ayırımı yapmak zordur. Bahsi geçen tüm nedenlerden dolayı çalışma gruplarımızı oluştururken sigara içmeyen bireyleri araştırmamıza dahil etmeye çalıştık. Ancak hasta sayımızı yüksek tutmak istememiz nedeniyle sigara içen 11 kişiyi AgP grubumuza dahil ettik. Sigaranın yaratabileceği etkileri göz önüne alarak analizlerimizi aynı zamanda sigara içmeyen grupta yaptık. Sigara içmeyen tüm AgP'li bireylerin (p=0.57) yanında, sigara içmeyen LAP'li (p=0.74) bireylerin ayrıca incelendiği çalışmamızda, her iki değerlendirme sonunda hasta ve kontrol gruplarının dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ayrıca bütün verilerin analizi yapılırken, periodontal hastalığın etiyolojisinde etkili olan yaş, cinsiyet, sigara gibi diğer çevresel risk faktörleri lojistik regresyon analizinde düzeltici faktörler olarak değerlendirilerek analiz yapılmıştır.

Çalışmamızın limitasyonlarından bir diğeri, AgP (28.6406 \pm 5.8448) ile kontrol (24.8686 \pm 4.5036) grubunda yer alan bireylerin yaş ortalamaları birbirine yakın

olmasına rağmen, arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasıdır. Kontrol grubunda yaş aralığı 17 ila 45 arasında değişmektedir. Özellikle LAP'de hastalığın başlama yaşının ergenlik dönemi olduğunu düşünürsek kontrol grubundaki bireylerde, eğer bu kişiler bir risk grubuysa, hastalığın bu yaşa kadar ortaya çıkması gerekirdi. Bu sorun, yaşın lojistik regresyon analizinde bir değişken olarak ele alınması ile bertaraf edilmeye çalışılmıştır.

Diğer bir limitasyonumuz ise LAP ve GAP'li hastaların birlikte analiz edilmesidir. Bu iki hastalık farklı genetik faktörlerden etkilenebilmektedir, ancak her iki hastalıkla örtüşen genetik faktörlerin olabileceğine dair deliller de bulunmaktadır (de Carvalho ve ark., 2009). Çalışmamızda bu hastalıkların birlikte ya da ayrı analiz edilmeleri sonuçları değiştirmemiştir. Yapılan bir araştırmada LAP'lerin bireylerin yaklaşık %35'inde hastalığın zamanla GAP'ye ilerlediği gözlenmesi bu iki hastalığın benzer etiyolojiye sahip olabileceğine desteklemektedir (Brown ve ark., 1996). AgP'nin alt türleri olan LAP ve GAP'nin aslında birbirinden farklı iki hastalık olabileceğini ifade eden bir görüş de bulunmaktadır (Armitage ve Cullinan, 2010). Bu görüşe göre LAP erken yaşlarda başlaması, etkilenmiş diş yüzeylerinde sadece ince bir biyofilm tabakası bulunması ve klinik olarak düşük derecede enflamasyon göstermesi ile GAP'den ayrılmaktadır. Yine LAP ve GAP'ye ait subgingival mikroflorada (Armitage, 2010) ve genetik risk faktörlerinde (Shapira ve ark., 1994) görülen bazı farklılıklar da bu görüşü desteklemektedir. GAP, çoğunlukla 30 yaş altındaki bireyleri etkileyen (hastaların yaşı bazen daha ileri olabilir), LAP'nin tersine diş yüzeylerinde yoğun plak birikimi ve şiddetli enflamasyonla karakterize bir hastalıktır (Baer ve ark., 1971). GAP eskiden generalize erken yerleşimli periodontitis ana başlığı altında geçen, generalize juvenil periodontitis ve hızlı ilerleyen periodontitisin günümüzdeki karşılığıdır (Tonetti ve Mombelli, 1999). Bu hastalıklar karmaşık bir yapı sergilediklerinden dolayı klinik görünümlerinin ve tedaviye verdikleri yanıtın ayırımı yapmak oldukça zordur. Bazen ileri yaştaki bireylerde görülen şiddetli yıkımların GAP mı yoksa şiddetli KP mi olduğunu ayırt etmek de problem olabilmektedir. Dişsiz bireyler için de durum benzerdir. Bu nedenle heterojen yapı gösteren ve en şiddetli periodontitis türü olan GAP teşhisi koyarken tüm bu noktalar göz önünde bulundurulmalıdır. LAP ise daha özgün bir karakteristiğe sahiptir. Özgün kriterlerin varlığı LAP teşhisi koymak için yeterlidir.

Bu nedenle LAP'nin diğer periodontitis türleri ile ayırımını yapmak daha kolaydır. Homojen bir yapıya sahip olan LAP'li bireylerin MMP-1 1G/2G polimorfizmini değerlendirmede daha doğru sonuçlar vereceğini düşündüğümüz için LAP ve kontrol grubunu ayrıca değerlendirmeye aldık. LAP'li bireyler ile kontrol grubu kendi içinde tekrar değerlendirildiğinde ortaya çıkan sonuçlar yaptığımız genel değerlendirme ile birbirine çok benzemektedir. LAP grubunda 2G/2G genotip dağılımı %44.9, 2G allel sıklığı ise %63.3 olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubunda 2G/2G genotip dağılımı oranı (%44) ve 2G allel sıklığı (%63) sabittir.

MMP-1 gen transkripsiyonunun sitokinler, hormonlar, büyüme faktörleri, konak savunma sistemi elemanları ve bakteriyel ürünler gibi çok sayıda yerel faktörün kombine etkisi altında düzenlenmesi bir başka neden olarak düşünülebilir (Woessner ve Nagase, 2000). Ayrıca, MMP-1 gibi bazı MMP'ler ortak ekstrasellüler matriks substratlarına sahiptir (Zhou ve ark., 2000). Bu tür durumlarda MMP'ler birbirinin fonksiyonunu kompanse edebilmektedir. Kompansasyon mekanizmasının devreye girmesi 1G/2G polimorfizminin, hastalığı etkileme kapasitesinde azalmaya yol açabilir.

MMP enzim ailesinde çalışılan polimorfizmlerin büyük bir kısmı, genlerin promotor bölgelerinde yer alan SNP'lerdir. Promotor bölgede yer alan polimorfizmler genin transkripsiyon seviyesini artırmaktadır. Bunun bir sonucu olarak da enzim etkinliğinin arttığı düşünülmektedir. Periodontitiste meydana gelen doku yıkımı kollajenolitik aktivitenin artışına bağlı olarak gerçekleşmektedir. Ancak, yıkımdan sorumlu olan enzim etkinliğindeki artış sadece genetik faktörlerin kontrolü altında değildir. Periodontal doku yıkımı bakteriyel enfeksiyondan konak yanıtına kadar değişen çok sayıda basamak sonunda gerçekleşmektedir. Her basamakta farklı mekanizmalar rol oynamaktadır. Sitokin, MMP ve TIMP'ler bu mekanizmalardan bazılarında düzenleyici görevi yapmaktadır. Örneğin, MMP'lerin TIMP'ler tarafından ihbibe edilmesi, enzim etkinliğini değiştirebilmektedir (Birkedal-Hansen, 1993; Sorsa ve ark., 2004).

Sonuç olarak araştırmamızda, MMP-1 -1607 1G/2G polimorfizmi ile AgP'nin Türk toplumundaki ilişkisini değerlendirdik. Araştırmamız, MMP-1 geni -1607

polimorfizmde gerek 1G/2G genotip dağılımı, gerekse 2G allel sıklığı açısından AgP ve sağlıklı kontrol grubu arasında bir fark olmadığını ortaya koymuştur. MMP-1 geni biyolojik olarak periodontal hastalığın etiyolojisinde iyi bir aday gen olmasına rağmen bizim çalışmamız bu hipotezi doğrulamamaktadır. Ancak, MMP-1 genindeki diğer polimorfizmleri de inceleyen daha kapsamlı çalışmalar yapılmadan MMP-1 geninin periodontal hastalığın etiyolojisindeki rolü konusunda bir sonuca varmak mümkün değildir.

Tablo 9. MMP-1 geni -1607 1G/2G polimorfizminin periodontal hastalıklar ile ilişkisi

Araştırma	Hastalık türü	MMP-1 - 1607 1G/1G (%)	MMP-1 - 1607 1G/2G (%)	MMP-1 -1607 2G/2G (%)	1G Alleli (%)	2G Alleli (%)
de Souza ve ark. (2003) Brezilya	Şiddetli KP	7.7	46.15	46.15	30.8	69.2
	Kontrol	27.0	48.7	24.3	51.3	48.7
Astolfi ve ark (2006)Brezilya.	Şiddetli KP	19.3	43.9	36.8	41.2	58.8
	Kontrol	22.0	47.7	30.3	45.9	54.1
Izakovicova-Holla ve ark (2004) Çek	KP	37.6	46.6	15.8	60.9	39.1
	Kontrol	30.1	47.4	22.4	53.8	46.2
Itagaki ve ark. (2004) Japon	KP-AgP	12.7-18.9	40.0-46.0	47.3-35.1	32.7-41.9	67.3-58.1
	Kontrol	14.8	43.7	41.5	36.6	63.4
Cao ve ark. (2005) Çin	AgP	15.0	32.5	52.5	31.3	68.7
	Kontrol	25.0	51.9	23.1	51.0	49.0
Cao ve ark. (2006) Çin	Şiddetli KP	9.8	31.7	58.5	26.6	73.4
	Kontrol	26.0	50.0	24.0	51.0	49.0
Pirhan ve ark. (2008) Türk	KP	50.5	31.7	17.8	66.3	33.7
	Kontrol	60.8	27.8	11.4	74.7	25.3
Üstün ve ark. (2008) Türk	Şiddetli KP	17.9	52.4	29.8	43	57
	Kontrol	20.4	51.9	27.8	46.2	53.8
Çalışmamız (2010) Türk	AgP	15.38	43.08	41.54	36.9	63.1
	Kontrol	18.0	38.0	44.0	37.0	63.0

6. SONUÇLAR

1. Agresif periodontitis ve periodontal açıdan sağlıklı kontrol grubunda MMP-1 geni -1607 1G/2G genotip dağılımları farklılık göstermemiştir.
2. Agresif periodontitis ve sağlıklı kontrol grubu cinsiyet dağılımı açısından farklılık göstermemiştir.
3. Agresif periodontitis ve sağlıklı grup, MMP-1 geni 2G allel sıklığı açısından farklılık göstermemiştir.
4. Lokalize agresif periodontitis ve sağlıklı kontrol grubunda MMP-1 geni -1607 1G/2G genotip dağılımları farklılık göstermemiştir.
5. Lokalize agresif periodontitis ve sağlıklı kontrol grubu MMP-1 geni 2G allel sıklığı açısından farklılık göstermemiştir.
6. Agresif periodontitis ve sağlıklı grup sondalanan cep derinliği, sondalamada kanama ve plak indeksi açısından değerlendirildiğinde, sonuçlar tüm klinik bulguların agresif periodontitis grubunda önemli derecede yüksek olduğunu göstermiştir.

7. KAYNAKLAR

- Abe, T., Hara, Y., Aono, M. (1991). Penetration, clearance and retention of antigen en route from the gingival sulcus to the draining lymph node of rats. *Journal of Periodontal Research*, **26**, 429-439.
- Ainamo, J., Bay, I. (1975). Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International Dental Journal*, **25(4)**, 229-35.
- Albandar, J.M. (2002). Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontology 2000*, **29**, 177-206.
- Albandar, J.M., Brown, L.J., Löe, H. (1997). Putative periodontal pathogens in subgingival plaque of young adults with and without early-onset periodontitis. *Journal of Periodontology*, **68(10)**, 973-81.
- Albandar, J.M., Brunelle, J.A., Kingman, A. (1999). Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1988–1994. *Journal of Periodontology*, **70**, 13–29.
- Alfant, B., Shaddox, L.M., Tobler, J., Magnusson, I., Aukhil, I., Walker, C. (2008). Matrix metalloproteinase levels in children with aggressive periodontitis. *Journal of Periodontology*, **79(5)**, 819-826.
- Armitage, G.C. (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of Periodontology*, **4**, 1-6.
- Armitage, G.C. (2010). Comparison of the microbiological features of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontology 2000*, **53**, 70–88.
- Armitage, G.C., Cullinan, M.P. (2010). Comparison of the clinical features of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontology 2000*, **53**, 12–27
- Astolfi, C.M., Shinohara, A.L., da Silva, R.A., Santos, M.C.L.G., Line, S.R.P., de Souza, A.P. (2006). Genetic polymorphisms in the MMP-1 and MMP-3 gene may contribute to chronic periodontitis in a Brazilian population. *Journal of Clinical Periodontology*, **33**, 699-703.
- Baer, P.N. (1971). The case for periodontosis as a clinical entity. *Journal of Periodontology*, **42**, 516–520
- Bartold, P.M. (1995). Turnover in periodontal connective tissues: dynamic homeostasis of cells, collagen and ground substances. *Oral Diseases*, **1**, 238-253.
- Bartold, P.M., Narayanan, A.S. (2006). Molecular and cell biology of healthy and diseased periodontal tissues. *Periodontology 2000*, **40**, 29-49.

- Bartold, P.M., Walsh, L.J., Narayanan, S. (2000). Molecular and cell biology of the gingiva. *Periodontology 2000*, **24**, 28-55.
- Beaty, T.H., Boughman, J.A., Yang, P., Astemborski, J.A., Suzuki J.B. (1987). Genetic analysis of juvenile periodontitis in families ascertained through an affected proband. *American Journal of Human Genetics*, **40(5)**, 443–452.
- Berglundh, T. & Donati, M. (2005) Aspects of adaptive host response in periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, **32, (Suppl. 6)**, 87–107.
- Birkedal-Hansen, H. (1993). Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *Journal of Periodontology*, **64(Suppl. 5)**, 474-84.
- Birkedal-Hansen, H., Moore, W.G.I., Bodden, M.K., Windsor, L.J., Birkedal-Hansen, B., DeCarlo, A., Engler, J.A. (1993). Matrix metalloproteinases: a review. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*, **4(2)**, 197-250.
- Boughman, J.A., Astemborski, J.A., Suzuki, J.B. (1992). Phenotypic assessment of early onset periodontitis in sibships. *Journal of Clinical Periodontology*, **19**, 233-239.
- Boughman, J.A., Halloran, S.L., Roulston, D., Schwartz, S., Suzuki, J.B., Weitkamp, L.R., Wenk, R.E., Wooten, R., Cohen, M.M. (1986). An autosomal-dominant form of juvenile periodontitis: its localization to chromosome 4 and linkage to dentinogenesis imperfecta and Gc. *Journal of Craniofacial Genetics and Developmental Biology*, **6**, 341-350.
- Brinckerhoff, C.E., Matrisian, L.M. (2002). Matrix metalloproteinases: a tail of a frog that became a prince. *Nature Review Molecular Cell Biology*, **3**, 207–214.
- Brown, L.J., Albandar, J.M., Brunelle, J.A., Löe, H. (1996) Early-onset periodontitis: progression of attachment loss during 6 years. *Journal of Periodontology*, **67**, 968–975.
- Cao, Z., Li C., Zhu G. (2006). MMP-1 promoter gene polymorphism and susceptibility to chronic periodontitis in a Chinese population. *Tissue Antigens*, **68**, 38-43.
- Cao, Z., Li, C., Jin, L., Corbet E.F. (2005). Association of matrix metalloproteinase-1 promoter polymorphism with generalized aggressive periodontitis in a Chinese population. *Journal of Periodontal Research*, **40**, 427-431.
- Chakravarti, A. (2001). To a future genetic medicine. *Nature*, **409**, 822-823.
- Chen, G.K., Jorgenson, E., Witte, J.S. (2007). An empirical evaluation of the common disease-common variant hypothesis. *BMC Proceedings*, **1(Suppl 1)**, S5.

- Dahan, M., Nawrocki, B., Elkaim, R., Soell, M., Bolcato-Bellemin, A.L., Birembaut, P., Tenenbaum, H. (2001). Expression of matrix metalloproteinases in healthy and diseased human gingiva. *Journal of Clinical Periodontology*, **28(2)**,128-36.
- De Souza, A.P., Trevilatto, P.C., Scarel-Caminaga, R.M., Brito Jr, R.B., Line S.R.P. (2003). MMP-1 promoter polymorphism: association with chronic periodontitis severity in a Brazilian population. *Journal of Clinical Periodontology*, **30**, 154-158.
- Dinçer, P. (2005). Gen haritalaması ve insan genom projesi. *Thompson & Thompson Tıbbi Genetik (çeviri)'de*, **Altıncı Baskı** Editörler, Nussbaum, R.L., McInnes, R.R., Huntington, F.W. Güneş Kitabevi Ltd. Şti. ve Saunders, 111-134.
- Dong, W., Xiang, J., Li, C., Cao, Z., Huang, Z. (2009). Increased expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer is associated with matrix metalloproteinase-1 and -2 in gingival tissues from patients with periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, **44(1)**, 125-132.
- Eichner, J.E., Dunn, S.T., Perveen, G., Thompson, D.M., Stewart, K.E., Stroehla, B.C. (2002). Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review. *American Journal of Epidemiology*, **155**, 487-495.
- Embery G. (1990). An update on the biochemistry of the periodontal ligament. *European Journal of Orthodontics*, **12**, 77-80.
- Emre, S. (2005). İnsanlarda genetik varyasyon: mutasyon ve polimorfizm. *Thompson & Thompson Tıbbi Genetik (çeviri)'de*, **Altıncı Baskı** Editörler, Nussbaum, R.L., McInnes, R.R., Huntington, F.W. Güneş Kitabevi Ltd. Şti. ve Saunders, 79-94.
- Fleming, T. (1999). Periodontitis. *Annals of Periodontology*, **4**, 32-37.
- Golub, L., Ciancio, S., Ramamurthy, N., Leung, M., McNamara, T. (1990). Low dose doxycycline therapy: effect on gingival and crevicular fluid collagenase activity in humans. *Journal of Periodontal Research*, **25**, 321-330.
- Griffiths, G.S., Wilton, J.M., Curtis, M.A., Maiden, M.F., Gillett, I.R., Wilson, D.T., Sterne, J.A., Johnson, N.W. (1988). Detection of high-risk groups and individuals for periodontal diseases. Clinical assessment of the periodontium. *Journal of Clinical Periodontology*, **15(7)**, 403-10.
- Gwinn, M.R., Sharma, A., De Nardin, E. (1999). Single nucleotide polymorphisms of the N-formyl peptide receptor in localized juvenil periodontitis. *Journal of Periodontology*, **70**, 1194-1201.
- Haber, J., Wattles, J., Crowley, M., Mandell, R., Joshipura, K., Kent, R.L. (1993). Evidence for cigarette smoking as a major risk factor for periodontitis. *Journal of Periodontology*, **64(1)**, 16- 23.

- Hart, T.C. (1996). Genetic risk-factors for early-onset periodontitis. *Journal of Periodontology*, **67**, 355-366.
- Hart, T.C., Atkinson, J. (2007). Mendelian forms of periodontitis. *Periodontology 2000*, **45**, 95-112.
- Hart, T.C., Kornman, K.S. (1997). Genetic factors in the pathogenesis of periodontitis. *Periodontology 2000*, **14**, 202-215.
- Hart, T.C., Marazita, M., McKanna, K., Schenkein, H., Diehl, S. (1993). Re-evaluation of the chromosome 4q candidate region for early onset periodontitis. *Human Genetics*, **91**, 416-422.
- Hart, T.C., Marazita, M.L., Schenkein, H.A., Brooks, C.N., Gunsolley, J.G., Diehl, S.R. (1991). No female preponderance in juvenile periodontitis after correction for ascertainment bias. *Journal of Periodontology*, **62**, 745-749.
- Hart, T.C., Marazita, M.L., Schenkein, H.A., Diehl, S.R. (1992). Re-interpretation of the evidence for X-linked dominant inheritance of juvenile periodontitis. *Journal of Periodontology*, **63**, 169-173.
- Hassell, T.M., Harris, E.L. (1995). Genetic influences in caries and periodontal diseases. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*, **6**, 319-342.
- Heath, J.K., Atkinson, S.J., Hembry, R.M., Reynolds, J.J., Meikle, M.C. (1987). Bacterial antigens induce collagenase and prostoglandin E₂ synthesis in human gingival fibroblasts through a primary effect on circulating mononuclear cells. *Infection and Immunity*, **55**, 2148-2154.
- Hillman, J.D., Socransky, S.S. (1982). Bacterial interference in the oral ecology of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and its relationship to human periodontitis. *Archives of Oral Biology*, **27**, 75-77.
- Hodge, P., Michalowicz, B. (2001). Genetic predisposition to periodontitis in children and young adults. *Periodontology 2000*, **26**, 113-134.
- Ingman, T., Tervahartiala, T., Ding, Y., Tschesche, H., Haerian, A., Kinane, D.F., Kontinen, Y.T., Sorsa, T. (1996). Matrix metalloproteinases and their inhibitors in gingival crevicular fluid and saliva of periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology*, **23(12)**, 1127-1132.
- Itagaki, M., Kubota, T., Tai, H., Shimada, Y., Morozumi, T., Yamazaki, K. (2004). Matrix metalloprotenase-1 and -3 gene promoter polymorphisms in Japanese patients with periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, **31**, 764-769.
- Izakovicova Holla, L., Jurajda, M., Fassmann, A., Dvorakova, N., Znojil, V., Vacha, J. (2004). Genetic variations in the matrix metalloproteinase-1 promoter and risk of susceptibility and/or severity of chronic periodontitis in the Czech population.

Journal of Clinical Periodontology, **31**, 685-690.

- Jaber, B.L., Liangos, O., Pereira, B.J., Balakrishnan, V.S. (2004). Polymorphism of immunomodulatory cytokine genes: implications in acute renal failure. *Blood Purification*, **22**, 101-111.
- Jasinska, A., Michlewski, G., de Mezer, M., Sobczak, K., Kozłowski, P., Napierala, M., Krzyosiak, W.J. (2003). Structures of trinucleotide repeats in human transcripts and their functional implications. *Nucleic Acids Research*, **31**, 5463-5468.
- Kaneko, S., Kobayashi, T., Yamamoto, K., Jansen, M.D., van de Winkel, J.G.J., Yoshie, H. (2004). A novel polymorphism of Fc α RI (CD89) associated with aggressive periodontitis. *Tissue Antigens*, **64**, 572-577.
- Kinane, D.F. (2001). Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*, **25**, 8-20.
- Kinane, D.F., Attström, R. (2005). Advances in the pathogenesis of periodontitis consensus report of the fifth European workshop in periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*, **32(Suppl. 6)**, 130-131.
- Kinane, D.F., Hart, T.C. (2003). Genes and gene polymorphisms associated with periodontal disease. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*, **14(6)**, 430-449.
- Kinane, D.F., Peterson, M., Stathopoulou, P.G. (2006). Environmental and other modifying factors of the periodontal diseases, *Periodontology 2000*, **40**, 107-119.
- Kinane, D.F., Podmore, M., Ebersole, J. (2001). Etiopathogenesis of periodontitis in children and adolescents. *Periodontology 2000*, **26**, 54-91.
- Kinane, D.F., Radvar, M. (1997). The effect of smoking on mechanical and antimicrobial periodontal therapy, *Journal of Periodontology*, **68**, 467-472.
- Kinane, D.F., Shiba, H., Hart, T.C. (2005). The genetic basis of periodontitis. *Periodontology 2000*, **39**, 91-117.
- Knauper, V., Will, H., Lopez-Otin, C., Smith, B., Atkinson, S.J., Stanton, H., Hembry, R.M., Murphy, G. (1996). Cellular mechanisms for human procollagenase-3 (MMP-13) activation. Evidence that MT1-MMP (MMP-14) and gelatinase A (MMP-2) are able to generate active enzyme. *Journal of Biological Chemistry*, **271**, 17124-17131.
- Kocher, T., Sawaf, H., Fanghanel, J., Timm, R., Meisel, P. (2002). Association between bone loss in periodontal disease and polymorphism of N-acetyltransferase (NAT2). *Journal of Clinical Periodontology*, **29**, 21-27.

- Kornman K.S., Crane A., Wang H.Y., di Giovine F.S., Newman M.G., Pirk F.W., Wilson T.G. Jr, Higginbottom F.L., Duff G.W. (1997). The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease, *Journal of Clinical Periodontology*, **24**, 72-77.
- Kornman, K.S., Page, R.C., Tonetti, M.S. (1997). The host response to their microbial challenge in periodontitis: assembling the players, *Periodontology 2000*, **14**, 33-53.
- Lang, N.P., Bartold, P.M., Cullinan, M., Jeffcoat, M., Mombelli, A., Murakami, S., Page, R., Papapanou, P., Tonetti, M., Van Dyke, T. (1999). International classification workshop. Consensus report: Aggressive periodontitis. *Annals of periodontology*, **4**, 53.
- Lavine, W. S., Maderazo, E.G., Stolman, J., Ward, P.A., Cogen, R.B., Greenblatt, I., Robertson, P.B. (1979). Impaired neutrophil chemotaxis in patients with juvenile and rapidly progressing periodontitis. *Journal of Periodontal Reserach*, **14**, 10-19.
- Lee, W., Aitken, S., Sodek, J., McCulloch, C. (1995). Evidence of a direct relationship between neutrophil collagenase activity and periodontal tissue destruction *in vivo*: role of active enzyme in human periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, **30**, 23-33.
- Li,Y., Xu,L., Hasturk, H., Kantarcı, A., DePalma, S.R., Van Dyke, T.E. (2004). Localized aggressive periodontitis is linked to human chromosome 1q25. *Human Genetics*, **114**, 291-297.
- Listgarten; M.A. (1976). Structure of the microbial flora associated with periodontal health and disease in man. A light and electron microscopic study. *Journal of Periodontology*, **47(1)**, 1-18.
- Long, J.C., Nance, W.E., Waring, P., Burmeister, J.A., Ranney, R.R. (1987). Early onset periodontitis: a comparison and evaluation of two proposed modes of inheritance. *Genetic Epidemiology*, **4(1)**,13-24.
- Loos, B.G., Leppera-Van de Straat, F.G., Van de Winkel, J.G., Van der Velden, U. (2003). Fcgamma receptor polymorphisms in relation to periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, **30**, 595-602.
- Marazita, M.L., Burmeister, J.A., Gunsolley, J.C., Koertge, T.E., Lake, K., Schenkein, H.A. (1994). Evidence for autosomal dominant inheritance and race-specific heterogeneity in early-onset periodontitis. *Journal of Periodontology*, **65(6)**, 623-30.
- Masada, M.P., Persson, R., Kennedy, J.S., Lee, S.W., Page, R.C., Allison, A.C. (1990). Measurement of interleukin-1 α and -1 β in gingival crevicular fluid: implications for periodontal disease. *Journal of Periodontal Research*, **25**, 156-163.

- McCawley, L.J., Matrisian, L.M. (2001). Matrix metalloproteinases: they're not just for matrix anymore. *Current Opinion in Cell Biology*, **3**, 534–540.
- Meikle, M.C., Heath, J.K., Reynolds, J.J. (1986). Advances in understanding cell interactions in tissue resorption. Relevance to the pathogenesis of periodontal diseases and a new hypothesis. *Journal of Oral Pathology*, **15**, 239-250.
- Meikle, M.C., Atkinson, S.J., Ward, R.V., Murphy, G., Reynolds, J.J. (1989). Gingival fibroblasts degrade type I collagen films when stimulated with tumor necrosis factor and interleukin 1: evidence that breakdown is mediated by metalloproteinases. *Journal of Periodontal Research*, **24**, 207-213.
- Meisel, P., Schwahn, C., Gesch, D., Bernhardt, O., John, U., Kocher, T. (2004). Dose-effect relation of smoking and the interleukin-1 gene polymorphism in periodontal disease, *Journal of Periodontology*, **75**, 236-242.
- Meng, H., Li, X., Qiyang, L., Han, J., Zhao, Y. (2007). Determinants of host susceptibility in aggressive periodontitis. *Periodontology 2000*, **43**, 133-159.
- Michalowicz, B.S., Aeppli, D., Virag, J.G. (1991). Periodontal findings in adult twins. *Journal of Periodontology*, **62**, 293-299.
- Michalowicz, B.S., Diehl, S.R., Gunsolley, J.C., Sparks, B.S., Brooks, C.N., Koertge, T.E., Califano, J.V., Burmeister, J.A., Schenkein, H.A. (2000). Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *Journal of Periodontology*, **71**, 1699-1707.
- Mros, S.T., Berglundh, T. (2010). Aggressive periodontitis in children: a 14–19-year follow-up. *Journal of Clinical Periodontology*, **37**, 283–287.
- Murphy, G., Nagase, H. (2008). Progress in matrix metalloproteinase research. *Molecular Aspects of Medicine*, **29**, 290-308.
- Nagase, H. (1997). Activation mechanisms of matrix metalloproteinases. *Biological Chemistry*, **378**, 151–160.
- Nagase, H. Woessner, J.F. (1999). Matrix metalloproteinases. *The Journal of Biological Chemistry*, **274(31)**, 21491-21494.
- Naito, K., Takahashi, M., Kushida, K., Suzuki, M., Ohishi, T., Miura, M., Inoue, T., Nagano, A. (1999). Measurement of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) in patients with knee osteoarthritis: comparison with generalized osteoarthritis. *Rheumatology*, **38**, 510-515.
- Nares, S. (2003). The genetic relationship to periodontal disease. *Periodontology 2000*, **32**, 36-49.

- Neely, A.L. (1992). Prevalence of juvenile periodontitis in a circumpubertal population. *Journal of Clinical Periodontology*, **19**, 367-372.
- Nielsen, R. (2004). Population genetic analysis of ascertained SNP data. *Human Genomics*, **1**, 218-224.
- Nomura, T., Ishii, A., Shimizu, H., Taguchi, N., Yoshie, H., Kusakari, H., Hara, K. (2000). Tissue inhibitor of metalloproteinases-1, matrix metalloproteinases-1 and -8, and collagenase activity levels in peri-implant crevicular fluid after implantation. *Clinical Oral Implants Research*, **11(5)**, 430-40.
- O'Leary T.J., Drake R.B., Naylor J.E. (1972). The plaque control record. *Journal of Periodontology*, **43**, 38.
- Offenbacher, S., Heasman, P.H., Collins, J.G. (1993). Modulation of host PGE₂ secretion as a determinant of periodontal disease. *Journal of Periodontology*, **64**, 432-444.
- Page, R.C., Vandestein, G.E., Ebersole, J.L., Williams, B.L., Dixon, L.I., Altman, L.C. (1985). Clinical and laboratory studies of a family with a high prevalence of juvenile periodontitis. *Journal of Periodontology*, **56**, 602-610.
- Pardo, A., Selman, M.(2005). MMP-1: the elder of the family. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **37**, 283-288.
- Parkhill, J.M., Hennig, B.J., Chapple, I.L., Heasman, P.A., Taylor, J.J. (2000). Association of interleukin-1 gene polymorphisms with early-onset periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, **27**, 682-689.
- Pearce, E., Tregouet, D.A., Samnegård, A., Morgan, A.R., Cox, C., Hamsten, A., Eriksson, P., Ye, S. (2005). Haplotype effect of the matrix metalloproteinase-1 gene on risk of myocardial infarction. *Circulation Research*, **97 (10)**,1070-1076.
- Petit, M.D., van Steenberg, T.J., Scholte, L.M., van der Velden, U., de Graaff, J. (1993). Epidemiology and transmission of Porphyromonas gingivalis and Actinobacillus actinomycetemcomitans among children and their family members. A report of 4 surveys. *Journal of Clinical Periodontology*, **20(9)**, 641-650.
- Pihlstrom, B.L., Michalowicz, B.S., Johnson, N.W. (2005). Periodontal diseases. *Lancet*, **366**, 1809-1820.
- Pirhan, D., Atilla, G., Emingil, G., Sorsa, T., Tervahartiala. T., Berdeli, A. (2008). Effect of MMP-1 promoter polymorphisms on GCF MMP-1 levels and outcome of periodontal therapy in patients with severe chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, **35**, 862-870.
- Potempa, J., Banbula, A., Travis, J. (2000). Role of bacterial proteinases in matrix destruction and modulation of host responses. *Periodontology 2000*, **24**, 153-192

- Puente, X.P., Sánchez, L.M., Overall, C.M., López-Otín, C. (2003). Human and mouse proteases: a comparative genomic approach. *Nature Review Genetics*, **4**, 544–549.
- Reich, D.E., Lander, E.S. (2001). On the allelic spectrum of human disease. *Trends in Genetics*, **17**, 502–510.
- Reynolds, J.J., Hembry, R.M., Meikle, M.C. (1994). Connective tissue degradation in health and periodontal disease and the roles of matrix metalloproteinases and their natural inhibitors. *Advances in Dental Research*; **8 (2)**, 312-319.
- Reynolds, J.J., Meikle, M.C. (1997). Mechanisms of connective tissue matrix destruction in periodontitis. *Periodontology 2000*, **14**, 144-157.
- Risch, N. (2000). Searching for genetic determinants in the new millennium. *Nature*, **405**, 847-856.
- Rutter, J.L., Mitchell, T.I., Buttici, G., Meyers, J., Gusella, J.F., Ozelius, L.J., Brinckerhoff, C.E. (1998). A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 promoter creates an Ets binding site and augments transcription. *Cancer Research*, **58**, 5321-5325.
- Ryan, M.E., Golub, L.M. (2000). Modulation of matrix metalloproteinase activities in periodontitis as a treatment strategy. *Periodontology 2000*, **24**, 226–238.
- Salvi, G.E., Lang, N.P. (2005). Host response modulation in the management of periodontal diseases, *Journal of Clinical Periodontology*, **32 (Suppl 6)**, 130-131.
- Saxén L. (1980a). Heredity of juvenile periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, **7(4)**, 276-288.
- Saxén, L. (1980b). Prevalence of juvenile periodontitis in Finland. *Journal of Clinical Periodontology*, **7**, 177-186.
- Saxén, L., Nevanlinna, H.R. (1984). Autosomal recessive inheritance of juvenile periodontitis: test of a hypothesis. *Clinical Genetics*, **25(4)**, 332-335.
- Schenkein, H.A. (2002). Finding genetic risk factors for periodontal diseases: is the climb worth the view? *Periodontology 2000*, **30**, 79-90.
- Shapira, L., Eizenberg, S., Sela, M.N., Soskolne, A., Brautbar, H. (1994). HLA A9 and B15 are associated with the generalized form, but not the localized form, of early-onset periodontal diseases. *Journal of Periodontology*, **65**, 219–223.
- Shapira, L., Wilensky, A., Kinane, D. F.(2005) Effect of genetic variability on the inflammatory response to periodontal infection. *Journal of Clinical Periodontology*, **32 (Suppl. 6)**, 72–86.

- Shapira, L., Smidt, A., Van, D.T.E., Barak, V., Soskolne, A.W., Brautbar, C., Sela, M.N., Bimstein, E. (1994). Sequential manifestation of different forms of early-onset periodontitis. A case report. *Journal of Periodontology*, **65**, 631-635.
- Shiau, H.J., Reynolds, M.A. (2010). Gender differences in destructive periodontal disease: a systematic review. *Journal of Periodontology*, May 3. [Epub ahead of print]
- Sjodin B, Matsson L, Unell L, Egelberg J. (1993). Marginal bone loss in the primary dentition of patients with juvenile periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, **20**, 32-36.
- Slots, J., Reynolds, H.S., Genco, R.J. (1980). Actinobacillus actinomycetemcomitans in human periodontal disease: a cross-sectional microbiological investigation. *Infection and Immunity*, **29(3)**, 1013-1020.
- Slots, J., Ting, M. (1999). Actinobacillus actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis in human periodontal disease: occurrence and treatment. *Periodontology 2000*, **20**, 82-121.
- Slots, J., Zambon, J.J., Rosling, B.G., Reynolds, H.S., Christersson, L.A., Genco, R.J. (1982). Actinobacillus actinomycetemcomitans in human periodontal disease: association, serology, leukotoxicity, and treatment. *Journal of Periodontal Research*, **17(5)**, 447-448.
- Sodek, J., Overall, C. (1992). Matrix metalloproteinases in periodontal tissue remodelling. *Matrix*, **Suppl 1**, 352-362.
- Sofaer, J.A. (1990). Genetic approaches in the study of periodontal diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, **17**, 401-408.
- Sorsa, T., Tjäderhane, L., Konttinen, Y.T., Lauhio, A., Salo, T., Lee, H.M., Golub, L.M., Brown, D.L., Mäntylä, P. (2006). Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation. *Annals of Medicine*, **38(5)**, 306-21.
- Sorsa, T., Tjaderhane, L., Salo, T. (2004). Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases. *Oral Diseases*, **10**, 311-8.
- Spektor, M.D., Vandesteen, G.E., Page, R.C. (1985). Clinical studies of one family manifesting rapidly progressive, juvenile and prepubertal periodontitis. *Journal of Periodontology*, **56(2)**, 93-101.
- Stabholz, A., Mann, J., Agmon, S., Soskolne, W.A. (1998). The description of a unique population with a very high prevalence of localized juvenile periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, **25**, 872-878.
- Takashiba, S., Naruishi, K. (2006). Gene polymorphisms in periodontal health and

- disease. *Periodontology 2000*, **40**, 94-106.
- Taylor, J.J., Preshaw, P.M., Donaldson, P.T. (2004). Cytokine gene polymorphisms and immunoregulation in periodontal disease. *Periodontology 2000*, **35**, 158-182.
- Thomson, G. (1988). HLA disease associations: models for insulin dependent diabetes mellitus and the study of complex human genetic disorders. *Annual Review of Genetics*, **22**, 31-50.
- Tonetti, M.S., Mombelli, A. (1999). Early-onset periodontitis. *Annals of Periodontology*, **4**, 39-52.
- Tüter, G., Kurtiş, B., Serdar, M. (2002). Effects of phase I periodontal treatment on gingival crevicular fluid levels of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1. *Journal of Periodontology*, **73(5)**, 487-93.
- Ustun, K., Alptekin, N.Ö., Hakki, S.S., Hakki, E.E. (2008). Investigation of matrix metalloproteinase-1 -1607 1G/2G polymorphism in a Turkish population with periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, **35**, 1013-1019.
- Van Dyke, T.E., Levine, M.J., Tabak, L.A., Genco, R.J. (1983). Juvenile periodontitis as a model for neutrophil function: reduced binding of the complement chemotactic fragment, C5a. *Journal of Dental Research*, **62(8)**, 870-872.
- Van Dyke, T.E., Schweinebraten, M., Cianciola, L.J., Offenbacher., S., Genco, R.J. (1985). Neutrophil chemotaxis in families with localized juvenile periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, **20**, 503-514.
- Vincenti, M.P., Brinckerhoff, C.E. (2002). Transcriptional regulation of collagenase (MMP-1, MMP-13) genes in arthritis: integration of complex signaling pathways for the recruitment of genespecific transcription factors. *Arthritis Research*, **4**, 157-164.
- Visse, R., Nagase, H. (2003). Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circulation Research*, **92**, 827-839.
- White, L.A., Mitchell, T.I., Brinckerhoff, C.E. (2000). Transforming growth factor beta inhibitory element in the rabbit matrix metalloproteinase-1 (collagenase-1) gene functions as a repressor of constitutive transcription. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1490**, 259-268.
- Woolley, D., Davies, R. (1981). Immunolocalization of collagenase in periodontal disease. *Journal of Periodontal Research*, **16**, 292-297.
- Yamamoto, K., Kobayashi, T., Grossi, S., Ho, A.W., Genco, R.J., Yoshie, H., De Nardin, E. (2004). Association of Fcγ receptor IIa genotype with chronic periodontitis in Caucasians. *Journal of Periodontology*, **75**, 517-522.

- Yamazaki,K. Yoshie,H. Seymour,G.J. (2003).T cell regulation of the immune response to infection in periodontal diseases. *Histology and Histopathology*, **18**, 889–896.
- Yılmaz, E. (2005). İnsan moleküler genetiği için araçlar. *Thompson & Thompson Tıbbi Genetik (çeviri)'de*, **Altıncı Baskı** Editörler, Nussbaum, R.L., McInnes, R.R., Huntington, F.W. Güneş Kitabevi Ltd. Şti. ve Saunders, 33-50.
- Zambon, J.J., Christersson, L.A., Slots, J. (1983). Actinobacillus actinomycetemcomitans in human periodontal disease. Prevalence in patient groups and distribution of biotypes and serotypes within families. *Journal of Periodontology*, **54(12)**, 707-711.
- Zhou, Z., Apte, S.S., Soininen, R., Cao, R., Baaklini, G.Y., Rauser, R.W., Wang, J., Cao, Y., Tryggvason, K. (2000). Impaired endochondral ossification and angiogenesis in mice deficient in membrane-type matrix metalloproteinase I. *Proceedings of national Academy of Sciences USA*, **97**, 4052-4057.

EK 1.Genetik Terminoloji

Genetik konularının daha rahat anlaşılabilmesi için kullanılan terminolojinin bilinmesi büyük önem taşımaktadır. Sıklıkla kullandığımız bazı terimlerin anlamları şu şekildedir:

Allel: Genlerin belli bir lokusta yer alan alternatif kopyalarından biri.

DNA (Deoksiribonükleik asit): Canlı organizmaların yapı ve fonksiyonlarından sorumlu genleri kodlayan ve genetik bilginin kuşaktan kuşağa aktarılmasını sağlayan molekül.

Ekzon: mRNA’da bulunan genin transkripsiyona uğrayan bölgesi.

Fenotip: Genotip ve içinde bulunduğu çevrede gözlenen biyokimyasal, fizyolojik ve morfolojik karakterler.

Gen: Kalıtımda fonksiyonel ürün için gerekli olan kromozomal DNA dizisi.

Genotip: Bir lokustaki tüm alleller ya da fenotipten ayrı olarak kişinin genetik yapısı.

Heterozigot: Bir genin belli bir lokusunda iki farklı allel taşıyan kişi veya genotip.

Homozigot: Bir genin belli bir lokusunda aynı allelleri taşıyan kişi ya da genotip.

Intron: Bir genin başlangıçta transkripsiyona uğrayan ancak primer RNA dizisinde iki yanındaki ekzonların birleşmesi sırasında çıkarılan DNA dizisi.

Kromozom: Kromatinden oluşan, DNA taşıyan hücre çekirdeğindeki iplikli yapılar.

Lokus: Bir genin kromozom üzerindeki pozisyonu. Lokusta genin farklı şekilleri (allel) yerleşik olabilir.

Mutasyon: Genomik DNA dizisinde kalıcı ve kalıtılan değişiklik.

Polimorfizm: Tekrarlayan mutasyon sonucu meydana gelme olasılığından daha yüksek oranda iki veya daha fazla genotip alternatifinin toplumda birlikte görülmesi.

Primer: Tek iplikli DNA kalıbına hibridize olarak DNA polimerazın kalıba komplementer DNA sentezletmesi amacıyla serbest DNA ucu sağlayan oligonükleotit.

Promotor: Genin 5’ ucunda transkripsiyonun başlatıldığı DNA dizisi.

Restriksiyon Parça Uzunluğu Polimorfizmleri(Restriction Fragment Length Polymorphism)(RFLP): Bireylerde restriksiyon endonükleaz enzimleri tarafından belirlenebilen DNA dizilerindeki polimorfik değişiklik.

Tek nükleotit polimorfizmi (Single Nucleotide Polymorphism)(SNP): Tek bir baz dizisi değişikliğine bağlı DNA’daki polimorfik diziler.

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURUL BAŞKANLIĞI

Sayı: EK: 4

29.12.2006

Sayın Dt.Elif KONAŞ

Etik kurulumuza sunmuş olduğunuz "Matriks metalloproteinaz-1 (MMP-1) gen polimorfizminin agresif periodontitis ile ilişkisi" başlıklı **ilaç dışı** araştırma projeniz ile ilgili değerlendirme çalışmaları sonuçlandırılmıştır.

Projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamalarınızı dikkate alarak değerlendirilmiş olup, OMÜ Tıp Fakültesi Etik Kurul yönergesinin 5. maddesi gereği sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere ve 6 ayda bir etik kurula bilgi verilerek etik yönden uygulanabilir olduğuna araştırma tamamlandıktan sonra sonucunun etik kurulumuza bildirilmesi gereğine 25.12.2006 tarihli etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Ancak DNA ekstraksiyonu için 20ml kan örneği fazla bulunmuştur. Bu miktarın azaltılması, gönüllü olur formunuzun yeniden düzenlenmesi ve bütçe hesaplarınızın kontrol edilmesinden ve bütçenize fon desteği sağlandıktan sonra araştırmanız için etik kurul olurumuz size verilecektir.

Bilgilerinize rica ederim.



Prof.Dr.Yüksel KESİM
Etik Kurul Başkanı

Eki1. Altı aylık bildirim formu
2. Sonuç Raporu

ÖZGEÇMİŞ

7 Ekim 1981 yılında Samsun'da doğdum. İlkokulu 23 Nisan İlköğretim Okulu'nda okudum. Orta öğrenimimi Samsun Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 1999 yılında İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ne girdim ve 2004 yılında mezun oldum. 2004 Eylül ayında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda doktora eğitimime başladım. 2005 Eylül ayında atandığım Araştırma Görevlisi kadrosunda halen çalışmaya devam etmekteyim.