

Agresif Periodontitis'li Türk Hastalarda Vitamin D Reseptör Geni Apa I ve Taq I Polimorfizmlerinin Görülme Sıklığı

The Frequency of Apa I and Taq I Polymorphisms of the Vitamin D Receptor Gene in Turkish Patients with Localized Aggressive Periodontitis

*Dr. Melda MISIRLIOĞLU, **Prof.Dr. Sebahat GÖRGÜN

* Kırıkkale Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi, Oral Diagnoz ve Radyoloji Anabilim Dalı
** Ankara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi, Oral Diagnoz ve Radyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Giriş: Agresif periodontal hastalıklar (AP); heterojen hastalıklar grubuna giren, erken başlangıç ve değişik periodontal yıkımlarla farklı karakteristik özellikler gösteren bir hastalıktır. Hastalığın ilerlemesinde patojenik bakteriler, primer etyolojik ajanlar olarak bilinse de, kişilerin genetik ve çevresel risk faktörlerine bağlı olarak etkilenmeleri de çok önemli bir unsurdur. Agresif periodontitis vakalarında aileden gelen bir veya birden fazla genin hastalıktan sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

Amaç: AP' nin bir özelliği olan kemik kaybı, hastalık varlığında kemik hemostazı parametreleri ile Vitamin D reseptör (VDR) genindeki polimorfizimlerin birlikte değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Çalışmamızda AP ile VDR genindeki Apa I ve Taq I polimorfizmlerinin birlikteliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 46 tane agresif periodontitis hastası ve 49 tane sağlıklı kontrol grubundan oluşturulmuştur. VDR gen bölgesi PCR (Polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemi çoğaltılıp, genotipler PCR-RFLP (restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi) yöntemi ile saptanmıştır.

Sonuç: kontrol grubu ve LAP hasta grubu arasında genotip dağılımı veya allel sıklığı arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

ABSTRACT

Objectives: Aggressive periodontal diseases (AP) are a heterogeneous group of diseases, sharing several characteristics including aggressive and severe periodontal destruction. Although periodontopathogenic bacteria are primary etiologic agents in the disease process, affected individuals suggest genetic factors also are important.

Aim: Both genetic and environmental risk factors are important in AP. Genetic polymorphisms in the Vitamin D receptor (VDR) gene are associated with parameters of bone homeostasis and with diseases in which bone loss is one feature of AP. There for, to determine whether AP is associated with a polymorphism in the VDR gene. In this study, we aimed to investigate the relationship between AP and Apa I, Taq I polymorphisms of the VDR gene.

Materials and Methods: 46 cases of early onset periodontitis patients and 49 healthy controls were recruited. VDR gene is amplified by using PCR (Polymerase chain reaction) technology. Genotypes are determined by PCR-RFLP (Restriction fragment length polymorphism) method.

Conclusion: There was no significant difference in the genotype distribution or the allele frequencies between the control samples and the L-EOP patient group ($p>0.05$).

ANAHTAR KELİMELELER

Agresif, Periodontal hastalıklar, Periodontitis, Gen polimorfizmi, Vitamin D reseptörü

KEYWORDS

Aggressive, Periodontal disease, Periodontitis, Gene polymorphism, vitamin D receptor.

GİRİŞ

Agresif Periodontal hastalıklar (Localized Aggressive Periodontal=LAP), belirli patojenik faktörlerle birlikte ortaya çıkan enflamatuvar özelikte, genç ya da yetişkinliğin erken dönemlerinde görülen lokalize veya generalize alveolar kemik kaybıyla karakterizedir¹. LAP' nin etyolojisinde; eksojen faktörler, partiküler periodontal bakteri ve genetik faktörler yer alır². LAP' de spesifik periodontal bakterilerin varlığı bilinmekte ancak bu bakteri ürünlerinin kronik yetişkin periodontal hastalıklardaki ilerlemenin yavaşlığı, LAP üzerinde genetik faktörlerin de güçlü bir etkisi olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle LAP üzerindeki genetik etkilerin rolünün açıklanabilmesi ve hastalığın etyolojisinin anlaşılabilmesi için bu alanda araştırmalar başlatılmıştır.

Kemik hemostazını kodlayan genlerdeki gen polimorfizimleri ile kemik mineral densitesi (BMD) ölçüm değerleri ve kemik metabolizmasındaki düzensizlikler arasında bir bağlantı olduğu sonucuna varılmıştır^{3,4}. BMD' yi saptamak için VDR genotipi ve osteokalsin seviyeleri arasındaki ilişkiyi görmek açısından VDR' nin 3' bölgesindeki polimorfizmler araştırılmıştır. Sonuç olarak alveolar kemik kaybının AP' nin kardinal belirtisi olduğu ve enflamatuvar periodontal hastalıklar için bir risk faktörü oluşturduğu saptanmıştır⁵. VDR, Vitamin D' nin hormonal fonksiyonlarının düzenlenmesinde aracılık eden ve Vitamin D' nin akışkanlığını sağlayan gendir⁶. Bu nedenle de kemik hemostazının ve kalsiyum metabolizmasının sağlanmasında temel rol oynar. VDR, ayrıca Vitamin D' nin bir diğer görevi olan monosit değişiminin sağlanmasında da aracılık yapar⁷. VDR molekülünde meydana gelen değişiklikler, hücre ve doku hemostazının düzenlenmesinde kritik değerler oluşturarak aksamalara neden olabilir^{6,7}.

VDR geni, kromozom 12' de yerleşik olup 8 intron ve 9 eksondan oluşmaktadır. VDR geni üzerindeki çalışmalarda proteine çevrimlenmeyen 3' bölgesinde (UTR =untranslated region) polimorfizmler bildirilmiştir⁵. Apa I ve Taq I restriksiyon enzimleri ile karakterize edilmiştir. Apa

I ve Taq I ekson 9' da yer almaktadır. Bölgelere adını veren restriksiyon enzimleri ile polimorfizm analizi yapılmıştır. Taq I polimorfizmi kodon 352' de (ATT/ATC) T-C nükleotid değişimine, Apa I polimorfizmi ise kodon 358' de (CAG/TAG) C-T nükleotid değişimine neden olmaktadır⁵.

AMAÇ

VDR geni üzerindeki çalışmalarda ekson 9' daki Apa I polimorfizminin görülme sıklığı ile ilgili olarak LAP hastalarında henüz herhangi bir araştırma yapılmamıştır. Bu nedenle

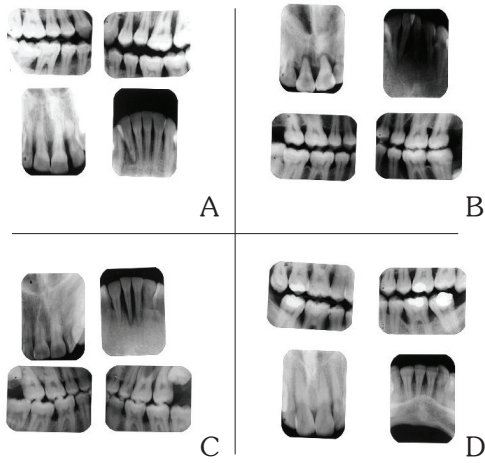
çalışmamızda, agresif periodontitis hastalarında ve sağlıklı bireylerde VDR Apa I ve Taq I gen polimorfizmlerinin genotipinin görülme sıklığının ve etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Oral Diagnoz ve Radyoloji Anabilim ve Periodontoloji Anabilim Dalına başvuran agresif periodontitis teşhisi koyulmuş veya daha öncesinde LAP hikayesi bulunan ve herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan 14-29 yaş grubu arasındaki kişilerden cinsiyet farkı gözetmeksizin, 46 hasta ve 49 kontrol grubu, etik kurul onayı (A.Ü Diş Hekimliği fakültesi Araştırma Etik kurul kararları, 21.03.2001, toplantı sayısı:3) alınarak çalışmaya dahil edildi.

Hasta grubu: Lokalize olarak periodontal kemik kaybı bulunan ve yalnızca birinci molarlar, ikinci molarlar ve kesiciler bölgesinde ve dişlerin birbirine bitişik olan yüzeylerini de içeren en az 3mm' lik kemik kayıplarının olduğu hastalarda, mine-sement hududundan cep tabanına kadar olan bölge kalibreli periodontal sond kullanılarak 6 ayrı yüzeyden ölçüm yapıldı ve ataçman kaybı tespit edildi. Bleeding and probing (BOP) (sondlamada kanama) kontrolü yapıldı ve klinik bulgular radyograflarla desteklendi. Radyografları, şekil 1A, 1B, 1C ve 1D' de verilmiştir.

PCR-RFLP yöntemi: Çalışma grubuna dahil edilen hasta grubu ve sağlıklı kontrollerden



ŞEKİL 1

Lokalize olarak periodontal kemik kaybı bulunan klinik bulguların radyografik görüntüleri

A-Özellikle kesici diş bölgesiyle, birinci büyük azı dişleri etrafındaki alveol kemik kaybı

B-22 yaşında bir hastada alt-üst kesiciler bölgesi ve 1. molarlar bölgesinde alveol kemik kaybı. C-Alt ve üst birinci ve ikinci molar dişler bölgesinde tek ve çift yönlü kemik kayıpları

D- Alt anterior ve alt- üst molarlar bölgesinde vertikal kemik kayıpları

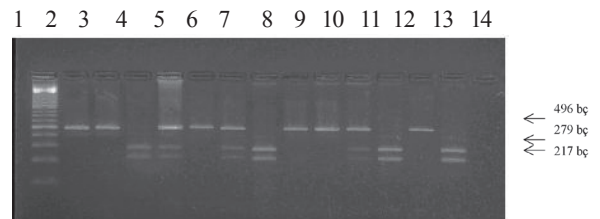
0.5M EDTA'lı tüplere 5cc kan örnekleri alınarak -20°C ' de saklandı. Genomik DNA saflaştırılması, MoBio UltraClean DNA BloodSpin Kit (CLP, ABD) kullanılarak yapıldı. PCR amplifikasyon için 1.5mM MgCl_2 (DNamp, İngiltere), 100 μM dNTP (DNamp, İngiltere), 50 pmol/ μl her primerden (Tibmolbiol, Almanya) 5'CAGAGCATGGACAGGGAGCAA3' ve 5'CGAGCACAA-GGGGCGTTAGC3', 1.0U/ μl Taq DNA polimeraz enzimi (DNamp, İngiltere) ve PCR tamponu (10 mM Tris-HCl pH 8.3, 50 mM KCl, %0.1 Triton-X 100) kullanıldı. Amplifikasyonlar, 94°C 'de 5 dakika denatürasyonu takiben 94°C 'de 30 saniye, 68°C 'de 1.5 dakika basamaklarından oluşan 35 döngü ve son olarak 5 dakika 72°C 'de tutularak gerçekleştirildi. Amplifikasyon ürünleri %2'lik agaroz jelde yürütüldükten sonra UV transiluminator altında 496 baz çifti (bç) büyüklüğüne denk gelen bant aranarak analiz edildi.

Apa I polimorfizminin olduğu 46084. nükleotitte kesim noktası Apa I restriksiyon enziminin kesim noktası mevcuttur. Sitozin' den (C) Timin' e (T) bir nükleotid değişimi olması halinde Apa I

enziminin kesim noktası ortadan kalkmaktadır. Apa I genotipini belirlemek üzere, amplifikasyon ürünleri 10 ünite/ μl Apa I (5'GGGCC/C3') restriksiyon enzimi ile 37°C 'de bir gece inkübe edildi. Taq I polimorfizminin olduğu 46068. nükleotitte kesim noktası Taq I restriksiyon enziminin kesim noktası mevcut değildir. Timin (T) den Sitozin' e (C) bir nükleotid değişimi olması halinde bu polimorfizm Taq I enzime kesim noktası yaratmaktadır. Taq I genotipini belirlemek üzere, amplifikasyon ürünleri 10 ünite/ μl Taq I (5'T/CGA3') restriksiyon enzimi ile 65°C 'de bir gece inkübe edildi. Kesim ürünleri %2' lik agaroz jel elektroforezi sonrası UV transilimnatörde DNA moleküler ağırlık belirteci ile değerlendirildi. Apa I genotipi için, nükleotid değişimini taşımayan normal bireylerde (aa genotip) 279 ve 217 bç'lik iki bant, heterozigot bireylerde (Aa genotip) 496, 279 ve 217 bç'lik üç bant, homozigot mutant bireylerde (AA genotip) 496 bç'lik tek bant olarak görüldü (Şekil 2).

Taq I genotipi için, nükleotid değişimini taşımayan normal bireylerde (TT genotip) 496 baz çiftlik tek bant, heterozigot bireylerde (Tt genotip) 496, 294 ve 202 baz çiftlik üç bant, homozigot mutant bireylerde (tt genotip) 294 ve 202 baz çiftlik iki bant olarak görüldü (Şekil 3).

Elde edilen verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde, Fischer' in kesin Ki-kare testi kul-



ŞEKİL 2

Apa I restriksiyon enzim kesim sonuçlarının %2' lik agaroz jeldeki görüntüsü

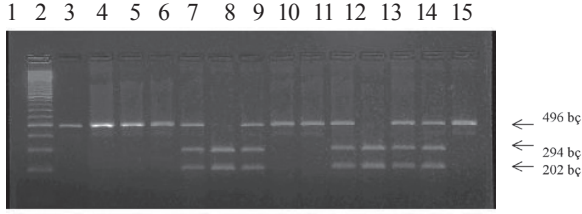
1 nolu kolon -100 baz çiftlik moleküler ağırlık belirteci

2 nolu kolon - Kesilmemiş PCR ürünü

3, 6, 9, 10 ve 13 nolu kolonlar - Homozigot mutant bireyler (AA genotip)

5, 7 ve 11 nolu kolonlar - Heterozigot bireyler (Aa genotip)

4, 8, 12 ve 14 nolu kolonlar- Homozigot normal bireyler (aa genotip)



ŞEKİL 3

Taq I restriksiyon enzim kesim sonuçlarının %2' lik agaroz jeldeki görüntüsü
 1 nolu kolon-100 baz çiftlik Moleküler ağırlık belirteci
 2 nolu kolon- Kesilmemiş PCR ürünü
 3, 4, 5, 9, 10 ve 15 nolu kolonlar- Homozigot normal bireyler (TT genotip)
 6, 8, 11, 13 ve 14 nolu kolonlar – Heterozigot bireyler (Tt genotip)
 7 ve 12 nolu kolonlar - Homozigot mutant bireyler (tt genotip)

lanıldı. p değeri 0.05'ten küçük olanlar anlamlı kabul edildi. Genotip ve allelerin rölatif risk oranları için 'Odds oranı' hesaplandı. Odds oranı için güven aralığı Wholf'un metodu ile hesaplandı. Gen frekansları estimation / maximization (E/M) algoritmi ile hesaplandı.

BULGULAR

Çalışmamızda Apa I genotip sıklığı, LAP hikayesi bulunan 46 hastada; AA genotip sıklığı %10.9, Aa genotip sıklığı %41.3, aa genotip sıklığı %47.8 olarak saptanırken, kontrol grubunda AA genotip sıklığı %4.0, Aa genotip sıklığı %47, aa genotip sıklığı %49 olarak saptandı. Kontrol grubu ile LAP' li hastalar arasında Apa I polimorfizm sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). AP' li hastalarda A allel sıklığı 29/92 (%31.5), a allel sıklığı 63/92 (%68.5) olarak saptandı. Kontrol grubunda ise A allel sıklığı 27/98 (%27.5), a allel sıklığı 71/98 (%72.5) olarak saptandı. Hasta ve kontrol grupları arasında A veya a allel sıklıkları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo I).

Taq I genotip sıklığı incelendiğinde, LAP hikayesi bulunan 46 hastanın; TT genotip sıklığı %52.1, Tt genotip sıklığı %32.7, tt genotip sıklığı %15.2 olarak saptanırken, kontrol grubunda TT genotip sıklığı %53.1, Tt genotip sıklığı %34.6, tt

TABLO I

AP' li Hasta ve kontrol gruplarında Apa I polimorfizminin (AA, Aa, aa) ve A, a allellerinin dağılımı

Genotip	Hasta grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)	p değeri χ^2 değeri
AA	5 (%10.9)	2 (%4.0)	$p>0.05$ $\chi^2=1.647$
Aa	19 (%41.3)	23 (%47)	
aa	22 (%47.8)	24 (%49)	
Toplam	46	49	
A alleli	29 (%31.5)	27 (%27.5)	$p>0.05$ $\chi^2=0.1942$
a alleli	63 (%68.5)	71 (%72.5)	
Toplam	92	98	

A genotipi için Odds Oranı (OR): 2.866 (0.5273-15.576)
 A alleli için Odds Oranı (OR): 1.210 (0.6482-2,260)

genotip sıklığı %12.3 olarak saptanmıştır. Kontrol grubu ile AP' li hastalar arasında Taq I polimorfizm sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). EOP' li hastalarda T allel sıklığı 63/92 (%63.5), t allel sıklığı 29/92 (%31.5) olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda ise T allel sıklığı 69/98 (%70.5), t allel sıklığı 29/98 (%29.5) olarak saptanmıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında T veya t allel sıklıkları açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo II).

TABLO II

AP' li Hasta ve kontrol gruplarında Taq I polimorfizminin (TT, Tt, tt) ve T, t allellerinin dağılımı

Genotip	Hasta grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)	p değeri χ^2 değeri
TT	24 (%52.1)	26 (%53.1)	$p>0.05$ $\chi^2=0.1874$
Tt	15 (%32.7)	17 (%34.6)	
tt	7 (%15.2)	6 (%12.3)	
Toplam	46	49	
T alleli	63 (%68.5)	69 (%70.5)	$p>0.05$ $\chi^2=0.0171$
t alleli	29 (%31.5)	29 (%29.5)	
Toplam	92	98	

tt genotipi için Odds Oranı (OR): 1.286 (0.3978-4.160)
 t alleli için Odds Oranı (OR): 1.095 (0.5904-2.032)

SONUÇ

Enfeksiyon veya otoimmüniteye bağlı olarak görülen ve biyolojik gelişmeleri etkileyen, berabere enfeksiyon nedeniyle oluşan düzensizliklerin çeşitlenmesine yol açan genetik polimorfizmlerin araştırılmasına karşı gittikçe artan bir ilgi mevcuttur. Bireysel genetik polimorfizmler ya da polimorfizmlerin bir kombinasyonunun popülasyonda yer almasının avantajı; hemostaz regülasyonunu sağlaması ile birlikte bazı immün kökenli hastalıklara karşı koruyucu olmasındandır⁵.

Agresif periodontitis vakalarında; AP' nin, genetik predispozan faktör olarak tek başına hastalığın gelişmesini sağlamakta yeterli olmadığını, hastalığın gelişmesi ve ortaya çıkması için mikrobiyal enfeksiyona da gerek olduğunu bildirilmiştir⁸. AP için bu anlamda kompleks bir hastalıktır denebilir çünkü, hastalığın ortaya çıkması ve klinik fenotiplerin görülmesi açısından, gen ve çevresel etkileşimlerin birarada olması gerektiği, buna ek olarak; hastalık genotipi, gen-gen etkileşimleri ve genetik heterojenite bağlantısıyla da karakterize edilebileceğini söylenmiştir⁹.

Klasik epidemiyolojik çalışmaların periodontal hastalıklarda çevresel, mikrobiyal ve kişiye özgü faktörlerin henüz bireysel riskleri ortadan kaldırmaya yetmediğini, enfeksiyöz hastalıkların patogenezinin mikroplarla immün sistem arasındaki karşılıklı etkileşimlerle düzenlendiğini, periodontal hastalıklarda immün cevabın etkinliğinin hem internal - eksternal çevreye, hem de internal-eksternal etkiye bağlı olduğu söylenmiştir. Örn. Sigara içme ve sitokinlerin genetik kontrolüyle; oral bakterilerin, periodontal hastalığın ve hastalığın klinik görünümünün daha hafif seyretmesini sağladığını bildirmişlerdir^{9,10}. Bazı hasta gruplarındaki fenotiplerle, immün cevaptaki polimorfizimler arasındaki korelasyon; AP' de FcγII a reseptörüyle, yetişkin periodontitiste ki IL-1 arasında da tanımlandığını, gelecekte belki de mikrobiyal enfeksiyona karşı kişinin vereceği cevabın, hastalığa neden olan mikrobu durdurarak inflamatuvar hasarı minime indirmek şeklinde olabileceğini, moleküler biyomarkerların bireysel risk profilleriyle beraber tanımlanmasıyla yeni tedavi stratejilerinin gelişmesinde yardımcı olacağını bildirmişlerdir¹⁰.

Periodontal hastalıklardaki risk faktörlerini tanımlayabilmek için öncelikle bakteriolojik ve immünolojik parametrelere odaklanılması gerektiği, primer etyolojik ajanın bakteriyel plak olduğu ve ne bakterinin tipinin ne de miktarının bütün popülasyonda tek başına hastalık oluşturmalarının söz konusu olmadığını bildirilmiştir¹¹. Periodontitisin de içinde bulunduğu tek gen düzensizlikleri ile ilgili yapılan çalışmalarda, hastalık için spesifik genetik risk faktörlerinin rolünün ileride yapılacak olan çalışmalara ışık tutacağını bildirmişler^{12,14}. Risk faktörlerinin organ sistemlerinde pek çok zarar meydana getirebileceğini, bu nedenle de hastalığın patogeneziyle birlikte bu organ sistemlerinin de risk faktörleriyle beraber değerlendirilmesi gerekliliği söylenmiştir¹¹. Biyokimyasal ve yapısal defektlerin bir çok genetik düzensizliğin tanımlanmasında rol oynadığını, ve spesifik kalıtsal veya genetik predispozan faktörlerin klinik görünüm ve başlangıç yaşı açısından farklılıklar gösterdiğini ve bunun da değerlendirmeleri güçleştirmektedir¹¹⁻¹³. Örn. Juvenil periodontitisin aile kökenli olduğu son 10 yıldır bilinmektedir. Bu nedenle genetik faktörlerin hastalıktaki etkisini belirleyebilmek için çevresel risk faktörlerinin de mutlaka göz önünde bulundurulmasının ve değerlendirilmesinin gerektiği söylenmiştir. Ayrıca periodontal hastalıklardaki spesifik risk faktörlerinin tanımlanmasının bir kural değil, bir istisna olduğunu bildirmişler¹¹.

VDR molekülünün fonksiyonunda veya yapısında meydana gelen küçük değişikliklerin, hücre ve doku hemostazının düzenlenmesinde büyük değişikliklere neden olabileceği; bunun yanı sıra elde edilen verilere göre, VDR polimorfizmlerinin gen fonksiyonu üzerindeki etkisinin, BMD ve hastalık arasında iki yönlü bir ilişkiye neden olabileceğini bildirmişlerdir¹⁵.

VDR gen polimorfizmlerinin kemik mineral densitesi ölçümleri ve osteoporöz arasında bir ilişki olduğunu ve VDR geninin AP üzerinde bir rolü olduğunu söylemişlerdir^{8,16,17}. AP' nin alt yapısında; immün sistemde ve periodonsiyum üzerinde defektlere neden olabilecek genler bulunabileceğini ve çevresel faktörlerin de genotipi etkileyerek başlangıç yaşındaki farklılıklarla, hastalığın yayılması arasındaki ilişkinin açıklanabileceğini söylenmiştir¹⁸. Hastalık gelişiminde risk faktörü ola-

bileceği düşünölen diğör aday genlerle (örn. IL 1), AP' nin generalize formu arasında bir ilişki kuramamışlardır^{19,20}.

Periodontal hastalıklardaki genetik polimorfizmlerin rolünün açıklanabilmesi için AP hastalarında VDR gen polimorfizmlerini incelemişler; AP' li hastalarda Taq I polimorfizmine bakıldığında hem VDR genotipinde hem de VDR allel taşıyıcısı olan hastalarla kontrol grubu arasında klinik bulgularla yapılan karşılaştırma sonucunda belirgin bir fark bulunmadığını, LAP gelişiminde t alleli taşımanın bir risk faktörü olduğunu ama AP gelişiminde VDR genotiplerinin bir etkisi olmadığını bildirilmiştir. Buna göre başlangıç yaşı (on-set), temel alındığında VDR genotipinin AP üzerinde bir etkisinin olmadığını ve/veya bu hasta grubundaki heterojenite sebebiyle, genetik birleşmelerin maskelendiği sonucuna varılabileceğini bildirmişlerdir⁵.

Biz bu çalışmada periodontal hastalıklarda genetik polimorfizmlerin rolünü ve LAP'li hastalarda VDR gen polimorfizmleri ile ortaya çıkabilecek olası birleşmeleri inceledik. Bizim amacımız bir grup LAP hastasıyla VDR genotip dağılımındaki belirgin değişikliklerle, VDR allel sıklıklarını karşılaştırmak ve bu farklılığın etkisini incelemektir, bunun sonucunda; Apa I polimorfizmi açısından LAP' li hastalar ve kontrol grubu değerlendirildiği zaman ön çalışma sonucu olarak en sık görölen allelin, a alleli olduğu tespit edilmiştir.

LAP' li hastalar ve kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmalar sonucunda Apa I genotiplerinin istatistiksel olarak bir anlam ifade etmediği bulunmuştur. Çalışma grubu sayısının artırılmasına bağlı olarak sonuçların daha anlamlı olabileceği düşünülebilir. Eğer genetik polimorfizmler hastalığın ilerlemesinde etkili ise, bu durumda polimorfizmlerin popülasyonda tanımlanması; teşhis, tedavi ve periodontal hastalıktan korunma anlamında yeni stratejilerin oluşturulabilmesine yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Sandallı P. Periodontoloji. Erler Matbaası, 1981: s: 4-25
2. Ishikawa I, Arakawa S, Nagasawa N, Nishihara TK, Nitta H, Koseki T, Watanabe H. Induction of the immune response to periodontopathic bacteria and its role in the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol* 2000. 1997; 14; 79-111.
3. Struan FA, Ralston SH. Genes and Osteoporosis. *TEM* 1997; Vol. 8. No. 6
4. Morrison NA, Eisman JA, Kelly PJ, Yeoman R. Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: Vitamin D receptor gene polymorphisms and circulating osteocalcin. *Proc Natl Acad Sci (USA)*. 1992; 89; 6665-6669.
5. Hennig JWB, Parkhill JM, Chapple LC, Heasman PA, Taylor JJ. Association of a vitamin D receptor gene polymorphism with localized Early-Onset periodontal diseases. *J Periodontol*. 1999; 70 (9); 1032-1038.
6. Brown AJ, Dusso A, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am. J. Physiol*. 1999; 277. F157-F175.
7. Kato S. The Function of Vitamin D Receptor in Vitamin D Action. *J. Biocem*. 2000;127, 717-722.
8. Hodge P, Michalowicz B. Genetic predisposition to periodontitis in children and young adults. *Periodontol*. 2000. 2001; 26, 2001. 113-114.
9. Hart TC. Genetic risk factors for early onset periodontitis. *J Periodontol*. 1996; 67: 355-366.
10. Hart TC, Kornman KS. Genetic factors in the pathogenesis of periodontitis. *Periodontology* 2000. 1997; 4; 202-215.
11. Michalowicz BS. Genetic and Heritable Risk Factors in Periodontal Disease. *J Periodontol*. 1994;65; 479-488.
12. Thomas CH. Genetic risk factors for Early-Onset Periodontitis. *J Periodontol*. 1996; 67 (3); 355-366.
13. Hassel TM, Harris EL. Genetic influences in caries and periodontal diseases. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1995;6; 319-342.
14. Sofer JA. Genetic approaches in the study of periodontal diseases. *J Clin Periodontol*. 1990; 17; 401-408.
15. Grant SFA, Ralston SH. Genes and osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab*. 1997; 8; 232-236.
16. Wewern N, Klausen B, Kollerup G. Osteoporosis: A Risk Factor in Periodontal Disease. *J Periodontol*. 1994; 65; 1134-1138.
17. Morrison NA, Crofts L, Eisman JA ve ark. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature*. 1994; 367; 284-287.
18. Hart TC, Shapira L, Van Dyke TE. Neutrophil defects as risk factors for periodontal diseases. *J Periodontol*. 1994; 65; 521-529.
19. Parkhill JM, Chapple ILC, Heasman PA, Hennig BJW, Taylor JJ. Association of interleukin-1 gene polymorphisms with early-onset periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2000;27; 682-689.
20. Kornman KS, Crane A, Duff GW ve ark. The Interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1997; 24; 72-77.

İLETİŞİM ADRESİ

Dr. Melda MISIRLIOĞLU

Kırıkkale Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi, Oral Diagnoz ve Radyoloji Anabilim Dalı, 71200, Kırıkkale
Tel: 0318 224 49 27 Faks: 0318 225 06 85 E-mail: meldamsr@hotmail.com