Periodontal Hastalıklarla İlişkili Genler ve Gen Polimorfizimleri

Genes and Gene Polymorphisms Associated with Periodontal Diseases

Özgün ÖZÇAKA

Nurgün BIÇAKCI

Ege Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD, İZMİR

Özet

Genetik polimorfizmler ile çeşitli medikal hastalıkların, kronik immün ve enflamatuvar durumların ilişkilerini inceleyen çalışmalar son on yılda bir artış göstermiştir. Günümüzde periodontal araştırmalar bu büyüyen alana katkıda bulunmaktadır. Bu yeni araştırmalar, gen ürünlerinin birbirleri ile olan fonksiyonel ilişkileri ve çevresel ajanlarla olan ilişkilerini anlamaya katkı sağlayan, genomu anlama yönünde de etkilemektedir. Bu araştırmaların sonuçları ışığında, periodontitisi de içine alan birçok hastalık için genetik temellerinin olduğuna dair kanıtlar ortaya çıkmaktadır. Bu kanıtlar da, hastalıkların genetik temellerini anlarsak hastalık riskini belirlemeye yönelik genetik testler ve etiyoloji temelli tedavilerin gelişimi de yakın zaman da gerçekleşecektir, fikrini desteklemektedir. Sonuç olarak, periodontal hastalıkların hastalık riskini belirlemede kullanılan genlerin allelik çeşitliliğini tanımlamak oldukça önemlidir.

Anahtar sözcükler: Periodontal hastalık, Patogenez, Genetik, Polimorfizm

Abstract

The scientific literature during the last ten years has seen an increase in the number of reports claiming links for genetic polymorphisms with a variety of medical diseases, particularly chronic immune and inflammatory conditions. Recently, periodontal research has contributed to this growth area. These new research affects the understanding of the genome which, in turn, has permitted the functional relationships of gene products with each other and with environmental agents to be understood. As a result of this knowledge explosion, it is evident that there is a genetic basis for most diseases, including periodontitis. This realization has fostered the idea that if we can understand the genetic basis of diseases, genetic tests to assess disease risk and to develop etiology-based treatments will soon be reality. Consequently, it is important to identify the allelic variants of genes that can be used to assess disease risk for periodontal diseases.

Keywords: Periodontal disease, Pathogenesis, Genetics, Polymorphism

Giriş

Periodontal hastalıklar subgingival bölgede kolonize olan spesifik patojen bakterilerin ve buna karşı verilen spesifik konak cevapları arasındaki etkileşim sonucu oluşan enfeksiyöz hastalıklardır. Başta *Porphyromonas gingivalis* ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* olmak üzere çok sayıda periopatojenin periodontal hastalık etkeni oldukları belirlenmiştir.¹

Periodontal hastalıklar, genel olarak dişler ve çevresindeki sert ve yumuşak dokuları etkileyen, histolojik olarak dişeti ekstrasellüler bağ dokusunda enflamatuvar hücre birikimi, klinik olarak

ise alveoler kemik kaybı, periodontal cep oluşumu ve bunu izleyen diş kaybı ile karakterizedir.^{2,3} Bağlantı epitelinin apikale göç etmesinin ardından ataşman kaybı gözlenmektedir. Periodontal hastalıkların en sık görülen formu olan kronik periodontitis, yavaş seyreden periodontal ataşman kaybı ile karakterizedir. Ancak, bir çok kronik enfeksiyonda olduğu gibi periodontal enfeksiyonların da başlaması ya da ilerlemesi çeşitli lokal ve sistemik etkenlerin diğer bir deyişle risk faktörlerinin varlığında konağın bu patojenlere karşı gösterebildiği direnç ile doğrudan ilgilidir.⁴⁻⁷

Günümüzde periodontal hastalıkların gelişiminde en önemli sistemik risk faktörü olarak diabetes mellitus ve sigara alışkanlığı kabul görmekte ise de,^{8,9} bu faktörlere osteopeni ve nötrofil bozuklukları da eklenmektedir.^{10,11} Periodontal hastalıkların şiddetindeki bireysel farklılıklar, hastalık etkeni ile periodontal doku yıkım derecesi arasındaki ilişkinin her zaman pozitif yönde olmayışı, enflamatuvar periodontal hastalıkların etyolojisini karmaşık bir duruma sokmaktadır. Bazı bireyler, bazı dişler veya dişlerin bazı yüzeyleri periodontal hastalıktan daha şiddetli etkilenirken, sağlıklı durum ile hastalığın farklı safhaları aynı hastada ve aynı dişlerde birlikte bulunabilir.^{12,13}

Epidemiyolojik çalışmalarda erişkin popülasyonunun %80-90'ında geçirilmiş veya aktif periodontitise işaret eden klinik ataşman kaybı veya radyografik kemik kaybı görüldüğü, yanı sıra aynı popülasyonun ancak %7-15'inin şiddetli ve yaygın periodontitisten etkilendiği bildirilmektedir.¹⁴⁻¹⁷ Yaygın olarak görülen periodontal hastalıkların etyolojisinin belirlenmesi ve sınıflandırılmasının yanı sıra, hastalığın genetik özelliklerinin tanımlanması, hastalığın tanı ve tedavisinde de oldukça önemlidir.

Konağın savunma sistemi, bakterilerin antijenleri, lipopolisakkarit ve diğer virulans faktörlerine karşı, antikorlar ve polimorfonükleer lökositler ile yanıt verir. Konak savunmasının bakteriler tarafından aktivasyonu ile bağ dokusu ve kemikte yıkım meydana gelir. Bağışıklık ve konak savunma sistemi hücreleri, periodontal dokuların savunmasını ve bütünlüğünü sağlamanın yanı sıra doku hasarına ve yıkımına da yol açabilirler. Çevresel ve genetik faktörler ise konak bağışıklık yanıtını, bağ dokusu ve kemik metabolizmasını etkileyerek periodontal hastalığın oluşmasına katkıda bulunurlar.^{18,19}

Hart ve Kenneth,² periodontal hastalıkları genetik olarak inceledikleri çalışmada, riskli ve sağlıklı bireyler arasındaki farklılıkların immün sistemin elemanlarını kodlayan genlerdeki polimorfizmler olduğunu belirtmişlerdir.

Periodontal Hastalığın Patogenezi

Periodontal hastalıkların en yaygın formu olan kronik periodontitis, erişkin popülasyonunun %30'unda görülmekte, bunun da %7-15'inin ileri periodontitisli bireyler oluşturmaktadır.²⁰

Populasyonda bu kadar yaygın olarak gözlenen periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesinde, dental plakta bulunan mikroorganizmalar ve ürünlerinin periodontal hastalıktan sorumlu primer etyolojik ajanlar olduğu ve konak savunma mekanizmaları ile etyolojik ajanlar arasındaki etkileşimlerin önemli belirleyici faktörler olduğu bilinmektedir.^{22,23}

İnsanlarda bugüne kadar, oral kaviteden 300'den fazla bakteri türü izole edilmiş olmasına karşın, bunların sadece %5'i periodontitis ile yakından ilişkilidir. Subgingival plaktan izole edilen birçok bakteri türünden, Gram (-) çomak ve hareketli bakterilerin periodontal hastalığın başlaması, ilerlemesi ve aktif doku yıkımı ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, çeşitli *Bacteroides* ve *Porphyromonas* türleri, *Wolinella recta* ve *Fusobacterium nucleatum* gibi spesifik bazı bakterilerin özel virülans faktörlerine sahip oldukları ve periodontitise özgü doku yıkımından sorumlu oldukları bilinmektedir.^{24,25} Periodontal patojenler, konak savunma sistemini aktive ederek dolaylı olarak bağ dokusu ve kemikte yıkım meydana getirmekte ve periodontal hastalık oluşumunda primer rol oynamaktadırlar. Periodontitisin ortaya çıkması ve ilerlemesi, spesifik patojen bakterilerin yanı sıra, diabetes mellitus, sigara alışkanlığı, stres gibi çevresel ve genetik risk faktörlerinin varlığında konağın bu patojenlere karşı gösterebildiği immün yanıt ile doğrudan ilgilidir.^{1,2,24,26} (Şekil 1)

Bilindiği gibi, enflamasyon doku travmasını takiben gelişen ve doku onarımının azalması ile tamamlanan kompleks bir süreçtir.^{27,28} Enflamasyonun başlamasını takiben doğal ve kazanılmış (adaptif) immün sistem doku onarımında rol oynamaktadır. Doğal immün sistem, kazanılmış immün sistemden önce ilk savunma hattını oluşturur. Ayrıca enflamatuvar yanıtın başlamasında, ilerlemesinde ve sınırlandırılmasında da doğal immün sistem önemli rol oynar. Bu yüzden doku yaralanmasına karşı oluşan yanıtta gözlenen bireysel farklılıklar ve klinik olarak enflamasyonun oluşumundaki çeşitlilik, genetik varyasyonlar ile açıklanabilmekte ve anormal enflamatuvar yanıtın gelişmesinde bu varyasyonlar bireyleri hastalığın görülme sıklığı açısından yüksek riskli olarak tanımlanmasına da neden olmaktadır.

Şekil 1. Periodontal hastalığın patogenezi²

Periodontal hastalıkta genetik faktörlerin rolü

2000'li yılların başlarında, insan vücudunun, insan davranış ve düşüncesinin merkezini oluşturan 16 trilyon hücrenin dizilimi, yani genetik kodu konusunda büyük gelişmeler olmuştur. Bu gelişmeler patogenezi hala tam olarak açıklanamamış olan periodontal hastalıklar ve diğer birçok hastalığın diagnozu ve tedavisinde önemli ilerlemelerin yapılmasında öncülük etmektedir

Doğadaki canlıların tümüne yakın kısmının genetik materyali deoksiribonükleik asit (DNA)'dır. Birbirini tamamlayıcı ikili sarmal yapıda uzun bir polimer olan DNA'nın temelini şeker ve fosfat tekrarları oluşturur. Fosfatlar deoksiriboz yapısındaki şekere 3' ve 5' hidroksil gruplarından bağlanır.²⁹ Şekerin 1' bölgesine ise nitrojen içeren nükleotid bazları bağlanır. Bu bazlardan adenin (A) ve guanin (G) purin yapısında, sitozin (C) ve timin (T) ise pirimidin yapısındadır. Nükleotid baz çiftlerinin farklı diziler halinde sıralanması ile genetik bilgi oluşur. Bir bireyin taşıdığı tüm genler "Genom" olarak adlandırılırken, bu gen havuzunda genlerin bir ya da daha fazla

biçimi bulunmaktadır ve bir genin belirli bir kromozomal alanda (lokus) haritalandığı bölge "Allel" olarak adlandırılmaktadır.³⁰ Allel çeşitliliği, toplumların genetik çeşitliliği sayılmaktadır. Genetik çeşitliliği tanımlamak için ise "heterozigotluk" ve "polimorfizm" tanımları kullanılmaktadır. Bireylerin heterozigot olduğu, genlerin yüzdesi veya oranı ile tanımlanır. Her gen lokusu, bir allelin birbirinin aynı kopyasını (homozigot) ya da farklı iki allelin birer kopyasını (heterozigot) taşımaktadır. Genom üzerindeki bir bölgenin popülasyondaki bireylerde anlamlı oranda çeşitlilik göstermesine ise "Polimorfizm" denilmektedir. İnsan geninde polimorfizmin gelişebildiği bir veya birkaç bölge bulunmaktadır (Şekil 2):

1. Promoter bölge veya 5'- kenar (flanking) bölge
2. Ekzon veya gen kodlama bölgesi
3. İntron (Ekzonlar arasına yerleşen ve amino-asit kodlamayan) bölge
4. Kodlanmayan bölge veya 3'- UTR (untranslated) bölge

Şekil 2. İnsan geninin genel yapısı ve polimorfizmin gelişebileceği bölgeler²⁸

Genomik DNA'daki tek baz çiftindeki değişiklikler polimorfizimlerin en yaygın formu olan "Tek Nükleotid Polimorfizmi" Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) olarak adlandırılmaktadır. Tek nükleotid polimorfizimleri genin fonksiyonunu etkilemektedir.²⁸

Polimorfizimlerin diğer bir formu olan "Tek Dizi Tekrarları" (Simple Sequence Repeats) dinükleotid ve trinükleotid tekrarlarıdır. Ardışık tekrarların belirli sayılarda olması, genin fonksiyonunu etkileyebilse de, bu tekrarlar genellikle gendeki fonksiyonel bir polimorfizm ile ilişkilendirilmektedir. İnsan genomunda gözlenen diğer bir polimorfizm olan "Ekleme veya Silme" (Insertions or deletions) de proteinlerin yapısı ve fonksiyonunda değişiklikler meydana gelmektedir. Ekleme ve silmeler 1 baz kadar küçük olabilirler, böyle durumlarda tek nükleotid polimorfizmi ile aynı grupta sınıflandırılabilirler. Fakat birkaç bazın, bir veya daha fazla ekzonunda veya genin tümünde de olabilir.

Doğada en kompleks canlı türü olarak bilinen insan genomu, bilinen 30,000 – 40,000 genin farklı dizilimleri ile oluşmaktadır. Dizilimlerdeki farklılıklar sonucunda ortaya çeşitli genetik hastalıklar da çıkabilmektedir.³⁰

Genetik çalışma yapan araştırmacılar, genetik hastalıkları 2 ana gruba ayırmışlardır;

- Basit Mendel Kalıtımı Hastalıkları (Tek gen hastalıkları)
- Kompleks Hastalıklar (Poligenik hastalıklar)

Basit Mendel kalıtımı hastalıkları, adından da anlaşılacağı gibi klinik hastalık fenotipinin görülmesi, ailede basit modellerinin olması, kromozom veya genomik DNA'nın bir parçasını tutan fiziksel lokasyondaki bir tek gen lokusunda genetik farklılaşmanın görülmesi ile tanımlanmaktadır. Mendel hastalıklarının popülasyonlarda görülme prevalansı oldukça düşüktür (%0,1'den az). Amelogenesis Imperfecta, Ehlers-Danlos sendromu, Chediak Higashi, Papillon Lefevre sendromu gibi hastalıklar Mendel hastalıklarındandır.

Kompleks hastalıklar ise Basit Mendel Kalıtımı hastalıklarından farklı olarak ailesel geçiş göstermezler ve hastalığın ortaya çıkmasına birçok gendeki allellerin (genin alternatif versiyonu) farklılaşması neden olmaktadır. Etiyolojik olarak çevresel faktörler, kompleks hastalıkların gelişmesinde önemlidir. Bu tür hastalıkların popülasyonlarda görülme prevalansı Mendel hastalıklarına oranla daha fazladır (%1'den fazla).³

Genetik polimorfizimlerle ilişkili hastalıklar popülasyonlarda yaygın olarak görülmektedir. Geniş popülasyonları kapsayan çalışmalarda, böyle hastalıklarda genellikle allel görülme frekansının (sıklığının) %20'den fazla olduğu gösterilmiştir. Kompleks hastalıklarda, hastalığın görülmesinde genetik farklılıkların olması yeterli olmamaktadır. Hastalıkla ilişkili alleller, hastalıktan etkilenmemiş popülasyonun büyük bir bölümünde de bulunabilir. Bu nedenle de

hastalıkla ilişkili alleli taşıyan bireyde klinik tanının konulmasında yetersiz kalınmaktadır.³

Bir popülasyonun allel frekansının araştırılması, hastalıkla ilişkili allelin hastalığın seyrine etkisi ve şiddetinin tanımlanmasında büyük önemi vardır. Nitekim periodontal hastalıkların şiddetindeki bireysel farklılıklar, hastalık etkeni ile periodontal doku yıkım derecesi arasındaki ilişkinin her zaman pozitif yönde olmayışı, enflamatuvar periodontal hastalıkların etiyolojisini karmaşık bir duruma sokmakta ve olaya karışan başka etkenlerin de olabileceğinin sorgulanmasını gerekli kılmaktadır. Örneğin sigara içicisi olmak ve plak kontrolünün yetersiz olması, periodontal hastalık fenotipi için çevresel risk faktörleri olarak belirtilebilir. Periodontal hastalıkta rol oynayan genetik faktörler ise hastalığın etiyolojisinde, tanı ve tedavisinde oldukça önemli bir yere sahiptir.

Erişkinlerde yaygın olarak görülen kronik periodontitiste hastalığın gelişimi yıllarca sürebilmektedir.^{28,45} Bireyin ailesel genetik geçmişi, periodontal hastalığa yatkınlığını ve hastalığın görülme şiddetini etkileyebilmektedir. Periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesinde etkili interleukin-1 (IL-1), tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) gibi sitokinler, insan lökosit antijenleri (HLA) ve matris metalloproteinazlar (MMPs), katepsin-C, vitamin D gibi proteaz ve yapısal moleküllerin ekspresyonunda etkili genlerin yanı sıra, immünoreseptörler ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır.^{22,31-41}

Tedavi edilen ve edilmeyen periodontitisli hastalarda yapılan uzun dönemli çalışmalara göre periodontitisin ilerlemesinde kişisel değişiklikler olduğu belirlenmiştir.^{17,42,43} Löe ve arkadaşları,¹⁷ ağız bakımının bulunmadığı veya zayıf günlük mikrobiyal dental plak kontrolüne sahip Sri Lanka çay bitkisi işçileri üzerinde 15 yıl süren çalışmaları sonucunda, toplumun %81'inde orta ve %8'inde hızlı seviyede periodontal hastalık ilerlemesi görülürken, %11'inde ise periodontal hastalığın ilerlemediğini saptamışlardır. Periodontal tedavinin etkinliğinin değerlendirildiği uzun dönem çalışmalarda, hastalar arasında periodontal hastalığın ilerlemesine yatkın olan

bireylerin bulunduğu belirtilmiştir.^{17,42} Bu çalışmalarda, hastaların birçoğunun periodontal durumlarının değişmediği veya tedaviye olumlu yanıt verdikleri saptanırken, az sayıda hastanın düzenli idame tedavisine karşın periodontal hastalığın ilerleme riskinin yüksek olduğu saptanmıştır.

İlk olarak Kornman ve arkadaşları³⁸ IL-1 geninin periodontitis ile ilişkisini bildirmişler ve günümüze kadar periodontal hastalıklar ile IL-1 allellerinin ilişkisini inceleyen çok sayıda çalışma yayınlanmıştır (Tablo1). Bu genin periodontal hastalıklarla ilişkisini belirten çalışmalardan daha fazla sayıda çalışmada ilişkinin olmadığı belirtilmiştir. Özellikle beyaz ırkta yapılan çalışmaların sonuçları incelendiğinde, IL-1 allel sıklığının önemli ölçüde değişiklikler gösterdiği ortaya çıkmıştır. IL-1 alleli sağlıklı bireylerde %35-60 sıklıkta bulunurken, hastalarda %34-64 oranında gözlenmiştir. IL-1 gen polimorfizminin periodontitis veya periodontal doku yıkımının şiddeti için risk faktörü olarak tanımlanamayacağı ileri sürülmüştür.⁴⁴

IL-1 gibi periodontitisin patogeneğinde önemli role sahip olan TNF- α 'nın gen polimorfizmi ile periodontitis arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalara göre TNF- α geninin allel sıklığı da IL-1 gibi farklı etnik toplumlarda çeşitlilik göstermektedir. TNF- α gen polimorfizmi ile periodontitis arasında ilişki olduğunu belirten çalışmalara⁴⁷ karşın, ilişkinin olmadığını ileri süren çalışmalar da^{47-50,70-73} bulunmaktadır. Periodontal hastalıkta etkili olabilen bir diğer antienflamatuvar sitokin de IL-10'nun promoter polimorfizmleridir. Bu gen polimorfizminin periodontitisle ilişkisini inceleyen çalışmalar Tablo 2 'de belirtilmiştir.

İmmünoglobulin G moleküllerinin Fc bölgesi için lökositlerden salınan reseptörler (Fc γ R), periodontitis patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Fc γ RI, Fc γ RII ve Fc γ RIII olmak üzere üç temel reseptör bulunmaktadır. Farklı etnik gruplar için Fc γ reseptörlerini kodlayan genlerin gerek agresif gerekse de kronik periodontitis ile ilişkisinin saptanması ümit verici olsa da,

Tablo 1. IL-1 gen polimorfizmlerinin periodontal hastalıklarla olan ilişkileri

Araştırmacılar	Etnik Köken	Tanı	Hasta Grubu (N)	Kontrol Grubu (N)	Periodontitis ile İlişki
IL-1A -889/+4845 Polimorfizmi					
Gore ve ark. ⁵⁵ (1998)	Beyaz ırk	KP	32	32	-
Hodge ve ark. ⁵⁶ (2001)	Beyaz ırk	AgP	56	56	-
Rogers ve ark. ⁵⁷ (2002)	Beyaz ırk	KP	69	60	-
Tai ve ark. ⁵⁸ (2002)	Japon	AgP	47	97	-
Gonzales ve ark. ⁵⁹ (2003)	Beyaz ırk	AgP	28	33	-
Sakellari ve ark. ⁶⁰ (2003)	Beyaz ırk	KP	45	110	-
Quappe ve ark. ⁶¹ (2004)	Şili	AgP	36	75	-
McDevitt ve ark. ⁶² (2000)	Beyaz ırk	KP	44	46	+
Wagner ve ark. ⁶³ (2007)	Beyaz ırk	KP	97	97	+
Geismar ve ark. ⁶⁴ (2008)	Beyaz ırk	KP	51	168	-
Kobayashi ve ark. ⁶⁵ (2007)	Japon	KP	100	100	-
Gonçalves ve ark. ⁶⁶ (2006)	Brazilya	KP	29	17	-
Moreira ve ark. ⁶⁷ (2007)	Brezilya	KP	67	41	+
IL-1B +3954 Polimorfizmi					
Gore ve ark. ⁵⁵ (1998)	Beyaz ırk	KP	32	32	-
Galbraith ve ark. ⁵¹ (1999)	Beyaz ırk	KP	40	45	+
Hodge ve ark. ⁵⁶ (2001)	Beyaz ırk	AgP	56	56	-
Rogers ve ark. ⁵⁷ (2002)	Beyaz ırk	KP	69	60	-
Tai ve ark. ⁵⁸ (2002)	Japon	AgP	47	97	-
Gonzales ve ark. ⁵⁹ (2003)	Beyaz ırk	AgP	28	33	-
Quappe ve ark. ⁶¹ (2004)	Şili	AgP	36	75	-
McDevitt ve ark. ⁶² (2000)	Beyaz ırk	KP	44	46	+
Wagner ve ark. ⁶³ (2007)	Beyaz ırk	KP	97	97	+
Geismar ve ark. ⁶⁴ (2008)	Beyaz ırk	KP	51	168	-
Kobayashi ve ark. ⁶⁵ (2007)	Japon	KP	100	100	-
Gonçalves ve ark. ⁶⁶ (2006)	Brazilya	KP	29	17	-
Moreira ve ark. ⁶⁷ (2007)	Brezilya	KP	67	41	+
Kaarthikeyan ve ark. ⁶⁸ (2009)	Hint	KP	30	31	-

Tablo 2. IL-1, IL-10 ve TNF- α gen polimorfizmlerinin periodontal hastalıklarla olan ilişkileri

Araştırmacılar	Etnik Köken	Tanı	Hasta Grubu (N)	Kontrol Grubu (N)	Periodontitis ile İlişki
TNF-α Polimorfizmi					
Soga ve ark. ⁴⁷ (2003)	Japon	KP	64	64	+
Endo ve ark. ⁶⁹ (2001)	Japon	AgP	46	104	-
Craandijk ve ark. ⁴⁸ (2002)	Karışık	KP	90	264	-
Galbraith ve ark. ⁴⁶ (1998)	Beyaz ırk	KP	32	32	-
Fassmann ve ark. ⁴⁹ (2003)	Beyaz ırk	KP	132	114	-
Folwaczny ve ark. ⁵⁰ (2003)	Beyaz ırk	KP	81	80	-
Brett ve ark. ⁷⁰ (2005)	Beyaz ırk	KP	57	100	-
Tervonen ve ark. ⁷¹ (2007)	Beyaz ırk	KP	51	178	-
De menezes ve ark. ⁷² (2008)	Brezilya	KP	74	51	-
Schulz ve ark. ⁷³ (2008)	Beyaz ırk	KP	54	52	-
IL-10 Polimorfizmi					
Berglund ve ark. ⁷⁴ (2003)	Beyaz ırk	KP	60	39	+
Scarel-Caminaga ve ark. ⁷⁵ (2004)	Karışık	KP	67	43	+
Gonzales ve ark. ⁷⁶ (2002)	Beyaz ırk	KP	41	21	-
Brett ve ark. ⁷⁰ (2005)	Beyaz ırk	KP	57	100	-
Tervonen ve ark. ⁷¹ (2007)	Beyaz ırk	KP	51	178	-
Reichert ve ark. ⁷⁷ (2008)	Beyaz ırk	KP	27	34	-
Larsson ve ark. ⁷⁸ (2011)	Beyaz ırk	KP	25	-	+

Tablo 3. Fcγ ve VDR gen polimorfizmlerinin periodontal hastalıklarla olan ilişkileri

Araştırmacılar	Etnik Köken	Tanı	Hasta Grubu (N)	Kontrol Grubu (N)	Periodontitis ile İlişki
FcγRII Polimorfizmi					
Kobayashi ve ark. ⁷⁹ (1997)	Japon	KP	100	105	-
Colombo ve ark. ⁸⁰ (1998)	Beyaz ırk	KP	54	24	-
Kobayashi ve ark. ⁸¹ (2000)	Japon	KP	83	104	-
Kobayashi ve ark. ⁸² (2000)	Japon	AgP	38	104	-
Fu ve ark. ⁸³ (2002)	Afrika kökenli Amerikalı	AgP	48	67	-
Chung ve ark. ⁸⁴ (2003)	Tayvanlı	KP	75	48	-
Loos ve ark. ⁴⁴ (2003)	Beyaz ırk	AgP/KP	68	61	-/+
Wolf ve ark. ⁸⁶ (2006)	Beyaz ırk	KP	132	72	-
Kobayashi ve ark. ⁶⁵ (2007)	Japon	KP	100	100	-
FcγRIII Polimorfizmi					
Kobayashi ve ark. ⁸² (2000)	Japon	AgP	38	104	+
Colombo ve ark. ⁸⁰ (1998)	Beyaz ırk	KP	54	24	-
Kobayashi ve ark. ⁸¹ (2000)	Japon	KP	83	104	-
Fu ve ark. ⁸³ (2002)	Afrika kökenli Amerikalı	AgP	48	67	+
Chung ve ark. ⁸⁴ (2003)	Tayvanlı	KP	75	48	-
Loos ve ark. ⁴⁴ (2003)	Beyaz ırk	AgP/KP	68	61	-/-
Kobayashi ve ark. ⁷⁹ (1997)	Japon	KP	100	105	-
Wolf ve ark. ⁸⁶ (2006)	Beyaz ırk	KP	132	72	-
Kobayashi ve ark. ⁶⁵ (2007)	Japon	KP	100	100	-
VDR Polimorfizmi					
Tachi ve ark. ⁵³ (2003)	Japon	KP	74	94	-
De Brito Junior ve ark. ⁸⁵ (2004)	Brezilya	KP	69	44	+
Yoshihara ve ark. ⁵⁴ (2001)	Japon	AgP/KP	94	55	-/+
Sun ve ark. ⁸⁷ (2002)	Çin	AgP/KP	61	39	+/-
Hennig ve ark. ⁵² (1999)	Beyaz ırk	AgP	69	72	-
Nibali ve ark. ⁸⁸ (2008)	Beyaz ırk	KP	58	140	+
Naito ve ark. ⁸⁹ (2007)	Japon	KP	17	80	+
Güneş ve ark. ⁹⁰ (2008)	Beyaz ırk	KP	72	102	+

bugüne kadar bu polimorfizmlerden bir ya da ikisinin periodontal hastalık için doğru risk faktörü olduğunu belirten kesin veriler bulunmamaktadır.⁴⁴ Vitamin D reseptör (VDR) genindeki polimorfizmler çeşitli enfeksiyöz hastalıklarda etkili bulunmuş ve son zamanlarda yapılan çalışmalarda da periodontitis ile ilişkisi tanımlanmıştır.^{52-54,88-90} (Tablo 3)

Sonuç

Sonuç olarak, periodontal hastalıkların fenotipleri ile enflamatuvar hastalıkların gen polimorfizimleri arasındaki ilişki, hastalığın gelişimini

de etkileyebilmektedir. Genetik farklılıklar ise mikrobiyal enfeksiyonda immün ve enflamatuvar yanıtı da etkilemektedir. Periodontitisin başlamasında mikrobiyal dental plak temel etken olmasına karşın, çevresel ve genetik faktörler de periodontitisin şiddeti ve ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır.

Birey ne kadar çok sayıda genetik risk faktörlerine sahipse periodontitis görülme şansı da o kadar artmaktadır. Her ne kadar genetik olarak belirlenen aşırı enflamatuvar cevaba sahip bireylerde şiddetli periodontitis riskinin artabileceği ileri sürülse de, günümüzde periodontitiste

etkili olabileceği düşünülen hastalığı modifiye edebilen genler konusunda çok az bilgi bulunmakta ve kronik periodontitise özgü gen mutasyonları henüz tam olarak belirlenememiştir.

Hastalıkta rolü olabilecek risklerin saptanması için genetik analizlerin kullanılabilmesi, genetik olarak hastalık kontrolünde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Belirlenecek aday genlerin, mikrobiyal enfeksiyona karşı gelişen konak cevabında, enflamasyon ve immün reaksiyonun veya doku reaksiyonunun düzenlenmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Socransky SS, Haffajee AD. Microbiology of periodontal disease. In: Lindhe J, Karring T, Lang NP, eds. Clinical Periodontology and Implant Dentistry, 4th ed., Copenhagen: Blackwell Munksgaard, 2003; 106-139.
2. Hart TC, Kornman KS. Genetic Factors in the Pathogenesis of Periodontitis *Periodontol 2000* 1997; 14: 202-215.
3. Kinane DF, Peterson M, Stathopoulou PG. Environmental and Other Modifying Factors of The Periodontal Disease *Periodontol 2000* 2006; 40: 107-119.
4. Beck JD, Slade GD. Epidemiology of periodontal diseases. *Cur Op Periodon* 1996; 3: 3-9.
5. Kinane DF, Hart TC. Gene and gene polymorphisms associated with periodontal disease. *Critical Rev Oral Biol Med* 2003; 14: 430-49.
6. Seymour GJ. Possible Mechanisms Involved in the Immunoregulation of Chronic Inflammatory Periodontal Disease, *J Dent Res* 1987; 66: 2-9.
7. Offenbacher S, Barros SP, Beck JD. Rethinking periodontal inflammation. *J Periodontol* 2008; 79: 1577-1584.
8. Genco R J. Current View of Risk Factors for Periodontal Diseases, *J Periodontol* 1996; 67: 1041-1049.
9. Genco RJ, Ho AW, Kopman J, Grossi SG, Dunford RG, Tedesco LA. Models to Evaluate the Role of Stress in Periodontal Disease. *Ann Periodontol* 1998; 3: 288-302.
10. Daniel MA, Van Dyke TE. Alterations in Phagocyte Function and Periodontal Infection. *J Periodontol* 1996; 67: 1070-1075.
11. Wactawski-Wende J, Grossi SG, Trevisan M. The Role of Osteopenia in Oral Bone Loss and Periodontal Disease. *J Periodontol* 1996; 67: 1076-1084.
12. Listgarten MA. A Perspective on Periodontal Diagnosis, *J Clin Periodontol* 1986; 13: 175-181.
13. Listgarten MA. Pathogenesis of Periodontitis. *J Clin Periodontol* 1986; 13: 418-425.
14. Brown LJ, Brunelle JA, Kingman A. Periodontal Status in the United States, 1988-91: Prevalence, Extent and Demographic Variation, *J Dent Res* 1996; 75: 672-683.
15. Griffiths GS, Wilton JMA, Curtis MA. Detection of High Risk Groups and Individuals for Periodontal Diseases, *J Clin Periodontol* 1988; 13: 403-410.
16. Hugoson A, Laurell L. A Prospective Longitudinal Study on Periodontal Bone Height Changes in a Swedish Population, *J Clin Periodontol* 2000; 27: 665-674.
17. Löe H, Anerud A, Boysen H, Mortrison E. Natural History of Periodontol Disease in Man. Rapid, Moderate and No Loss of Attachment in Sri Lankan Laborers 14 to 46 Years of Age. *J Clin Periodontol* 1986; 13: 431-440.
18. Hodge PJ, Riggio MP, Kinane DF. Failure To Detect An Association With IL1 Genotypes in European Caucasians with Generalised Early Onset Periodontitis *J Clin Periodontol* 2001; 28: 430-436.
19. Mathur A, Michalowicz BS. Cell-Mediated Immune System Regulation in Periodontal Diseases. *Crit Rev Oral Biol Med* 1997; 8: 76-89.
20. Petit MD, Van Steenberg TJ, Timmerman MF, De Graaf J, Van Der Velden U. Prevalence of Periodontitis and Suspected Periodontal Pathogens in Families of Adult Periodontitis Patients, *J Clin Periodontol* 1994; 21: 76-85.
21. Heitz-Mayfield LJA. Disease Progression: Identification of High-Risk Groups and Individuals for Periodontitis, *J Clin Periodontol* 2005; 32: 196-209.
22. Loos BG, Leppers-Van De Straat FGJ, Van De Winkel JGJ, Van Der Velden U. Fcγ Receptor Polymorphisms in Relation to Periodontitis, *J Clin. Periodontol* 2003; 30: 595-602.
23. Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolley JC, Sparks BS, Brooks CN, Koertge TE, Califano JV, Burmeister JA, Schenkein HA. Evidence of Substantial Genetic Basis for Risk of Adult Periodontitis, *J Periodontol* 2000; 71: 1699-1707.
24. Kornman KS. Host Modulation as a Therapeutic Strategy in The Treatment of Periodontal Disease, *Clin Infect Dis* 1999; 28: 520-526.

25. Page R. The Role of Inflammatory Mediators in The Pathogenesis of Periodontal Disease *J Periodontol Res* 1991; 26: 230-242.
26. Lamster IB, Grbic JT. Diagnosis of Periodontal Disease Based on Analysis of the Host Response. *Periodontol 2000* 1995; 7: 83-89.
27. Minchinton RM, Dean MM, Clark TR, Heatley S, Mullighan CG. Analysis of the Relationship Between Mannose-Binding Lectin (MBL) Genotype, MBL Levels and Function in an Australian Blood Donor Population, *J Immunol* 2002; 56: 630-641.
28. Takashiba S, Naruishi K. Gene Polymorphism in Periodontal Health and Disease, *Periodontol 2000* 2006; 40: 94-106.
29. Watson JD. İkili Sarmal, Tübitak Popüler Bilim Kitapları İşletme Müdürlüğü, Ankara 2005
30. Nares S. The Genetic Relationship to Periodontal Disease, *Periodontol 2000* 2003; 32: 36-49.
31. Amer A, Singh G, Darke C, Dolby AE. Association Between HLA Antigens and Periodontal Disease. *Tissue Antigens* 1988; 31: 53-58
32. Annells MF, Hart PH, Mullighan CG, Heatley SL, Robinson JS, McDonald HM. Interleukins-1, -4, -6, -10, Tumor Necrosis Factor, Transforming Growth Factor- β , FAS, and Mannose-Binding Protein C Gene Polymorphisms in Australian Women: Risk Of Preterm Birth, *Am J Obst Gynecol* 2004; 191: 2056-2067.
33. Berglundh T, Donati M, Hahn-Zoric M, Hanson LA, Padyukov L. Association of the - 1087 IL 10 Gene Polymorphism with Severe Chronic Periodontitis in Swedish Caucasians, *J Clin Periodontol* 2003; 30: 249-254.
34. Pirhan D, Atilla G, Emingil G, Tervahartiala T, Sorsa T, Berdeli A. MMP-13 promoter polymorphisms in patients with chronic periodontitis: effects on GCF MMP-13 levels and outcome of periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 2009; 36: 474-481.
35. Özçaka Ö, Bıçakcı N, Köse T, Berdeli A. Are Monocyte Chemoattractant Protein-1-2518 G and Regulated Activation Normal T Cell Expressed and Secreted -403 A Alleles Risk Factor for Periodontitis? *Türk J Biochem* 2009; 34: 139-147.
36. De Souza A, Trevilatto P, Scarel-Caminaga R, Brito Jr R, Line SRP. MMP-1 Promoter Polymorphism: Association with Chronic Periodontitis Severity in a Brazilian Population, *J Clin Periodontol* 2003; 30: 154-158.
37. Hennig BJW, Parkill JM, Chapple ILC, Heasman PA, Taylor JJ. Association of a Vitamin D Receptor Gene Polymorphism with Localized Early-Onset Periodontal Disease, *J Periodontol* 1999; 70: 1032-1038.
38. Kornman KS, Crane A, Wang HY, Di Giovine FS, Newman MG, Pirl FW, Wilson TGJr, Higginbottom FL, Duff GW. The Interleukin-1 Genotype as a Severity Factor in Adult Periodontal Disease, *J Clin Periodontol* 1997; 24: 72-77.
39. Reinholdt J, Bay I, Svejgaard A. Association between HLA-Antigens and Periodontal Disease, *J Dent Res* 1977; 56: 1261-1263.
40. Özçaka Ö, Bıçakcı N, Nalbantsoy A, Köse T, Berdeli A. Association between mannose-binding lectin levels and gene polymorphisms in chronic periodontitis and response to treatment. *Arch Oral Biol* 2010; 55: 235-241.
41. Shimada Y, Tai H, Endo M, Kobayashi T, Akazawa K, Yamazaki K. Association of Tumor Necrosis Factor Receptor Type 2 + 587 Gene Polymorphism with Severe Chronic Periodontitis, *J Clin Periodontol* 2004; 31: 464-469.
42. Hirschfeld L, Wasserman B. A long-term survey of tooth loss in 600 treated periodontal patients. *J Periodontol* 1978; 49: 225-237.
43. Lindhe J, Nyman S. Long-term maintenance of patients treated for advanced periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1984; 11: 504-514.
44. Loos BG, John RP, Laine ML. Identification of Genetic Risk Factors for Periodontitis and Possible Mechanisms of Action, *J Clin Periodontol* 2005; 32: 159-179.
45. Kinane DF, Shiba H, Hart TC. The Genetic Basis of Periodontitis, *Periodontol 2000* 2005; 39: 91-117.
46. Galbraith GM, Steed RB, Sanders JJ, Pandey JP. Tumor necrosis factor alpha production by oral leukocytes: influence of tumor necrosis factor genotype. *J Periodontol*. 1998; 69: 428-433.
47. Soga Y, Nishimura F, Ohyama H, Maeda H, Takashiba S, Murayama Y. Tumor necrosis factor-alpha gene (TNF-alpha) -1031/-863, -857 single-nucleotide polymorphisms (SNPs) are associated with severe adult periodontitis in Japanese. *J Clin Periodontol*. 2003; 30: 524-31.
48. Craandijk J, van Krugten MV, Verweij CL, van der Velden U, Loos BG. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 28-34.
49. Fassmann A, Holla LI, Buckova D, Vasku A, Znojil V, Vanek J. Polymorphisms in the +252(A/G) lymphotoxin-alpha and the -308(A/G) tumor necrosis factor-alpha genes and susceptibility to chronic periodontitis in a Czech population. *J Periodontal Res* 2003; 38: 394-399.
50. Folwaczny M, Glas J, Török HP, Mende M, Folwaczny C. Lack of association between the TNF alpha G -308 A promoter polymorphism and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 449-453.

51. Galbraith GM, Hendley TM, Sanders JJ, Palesch Y, Pandey JP. Polymorphic cytokine genotypes as markers of disease severity in adult periodontitis. *J Clin Periodontol*. 1999; 26: 705-709.
52. Hennig BJ, Parkhill JM, Chapple IL, Heasman PA, Taylor JJ. Association of a vitamin D receptor gene polymorphism with localized early-onset periodontal diseases. *J Periodontol*. 1999; 70: 1032-1038.
53. Tachi Y, Shimpuku H, Nosaka Y, Kawamura T, Shinohara M, Ueda M, Imai H, Ohura K. Vitamin D receptor gene polymorphism is associated with chronic periodontitis. *Life Sci*. 2003; 73: 3313-3321.
54. Yoshihara A, Sugita N, Yamamoto K, Kobayashi T, Miyazaki H, Yoshi H. Analysis of vitamin D and Fcγ receptor polymorphisms in Japanese patients with generalized early-onset periodontitis. *J Dent Res* 2001; 80: 2051-2054.
55. Gore EA, Sanders JJ, Pandey JP, Palesch Y, Galbraith GM. Interleukin-1β+3953 allele 2: association with disease status in adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 781-785.
56. Hodge PJ, Riggio MP, Kinane DF. Failure to detect an association with IL1 genotypes in European Caucasians with generalised early onset periodontitis. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 430-436.
57. Rogers MA, Figliomeni L, Baluchova K, Tan AE, Davies G, Henry PJ, Price P. Do interleukin-1 polymorphisms predict the development of periodontitis or the success of dental implants? *J Periodontol Res* 2002; 37: 37-41.
58. Tai H, Endo M, Shimada Y, Gou E, Orima K, Kobayashi T, Yamazaki K, Yoshie H. Association of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms with early onset periodontitis in Japanese. *J Clin Periodontol*. 2002; 29: 882-888.
59. Gonzales JR, Michel J, Rodríguez EL, Herrmann JM, Bödeker RH, Meyle J. Comparison of interleukin-1 genotypes in two populations with aggressive periodontitis. *Eur J Oral Sci* 2003; 111: 395-399.
60. Sakellari D, Koukoudetsos S, Arsenakis M, Konstantinidis A. Prevalence of IL-1A and IL-1B polymorphisms in a Greek population. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 35-41.
61. Quappe L, Jara L, López NJ. Association of interleukin-1 polymorphisms with aggressive periodontitis. *J Periodontol* 2004; 75: 1509-1515.
62. McDevitt MJ, Wang HY, Knobelmann C, Newman MG, di Giovine FS, Timms J, Duff GW, Kornman KS. Interleukin-1 genetic association with periodontitis in clinical practice. *J Periodontol*. 2000; 71: 156-163.
63. Wagner J, Kaminski WE, Aslanidis C. Prevalence of OPG and IL-1 gene polymorphisms in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 823-827.
64. Geismar K, Enevold C, Sorensen LK. Involvement of interleukin-1 genotypes in the association of coronary heart disease with periodontitis. *J Periodontol* 2008; 79: 2322-2330.
65. Kobayashi T, Ito S, Kuroda T. The interleukin-1 and Fcγ receptor gene polymorphisms in Japanese patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol* 2007; 78: 2311-2318.
66. de S. Goncalves L, Ferreira SMS, Souza CO, Colombo APV. IL-1 gene polymorphism and periodontal status of HIV Brazilians on highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2006; 20: 1779-1781.
67. Moreira PR, Costa JE, Gomez RS, Gollob KJ, Dutra WO. The IL1A (-889) gene polymorphism is associated with chronic periodontal disease in a sample of Brazilian individuals. *J Periodontol Res* 2007; 42: 23-30.
68. Kaarthikeyan G, Jayakumar ND, Padmalatha O, Sheeja V, Sankari M, Anandan B. Analysis of e association between interleukin-1 beta (+3954) gene polymorphism and chronic periodontitis in a sample of the South Indian population. *Indian J Dent Res* 2009; 20: 37-40.
69. Endo M, Tai H, Tabeta K, Kobayashi T, Yamazaki K, Yoshie H. Analysis of single nucleotide polymorphisms in the 5'-flanking region of tumor necrosis factor-α gene in Japanese patients with early-onset periodontitis. *J Periodontol* 2001; 72: 1554-1559.
70. Brett PM, Zygiogianni P, Griffiths GS. Functional gene polymorphisms in aggressive and chronic periodontitis. *J Dent Res* 2005; 84: 1149-1153.
71. Tervonen T, Raunio T, Knuuttila M, Karttunen R. Polymorphisms in the CD14 and IL-6 genes associated with periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 377-383.
72. de Menezes NG, Colombo APV. Lack of association between the TNF-α-308 (G/A) genetic polymorphism and periodontal disease in Brazilians. *Brazilian Oral Research* 2008; 22: 322-327.
73. Schulz S, Machulla HKG, Altermann W. Genetic markers of tumour necrosis factor α in aggressive and chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 493-500.
74. Berglundh T, Donati M, Hahn-Zoric M, Hanson LA, Padyukov L. Association of the -1087 IL 10 gene polymorphism with severe chronic periodontitis in Swedish Caucasians. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 249-254.

75. Scarel-Caminaga RM, Trevilatto PC, Souza AP, Brito RB, Camargo LE, Line SR. Interleukin 10 gene promoter polymorphisms are associated with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 443-448.
76. Gonzales JR, Michel J, Diete A, Herrmann JM, Bödeker RH, Meyle J. Analysis of genetic polymorphisms at the interleukin-10 loci in aggressive and chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 816-822.
77. Reichert S, MacHulla HKG, Klapproth J. The interleukin-10 promoter haplotype ATA is a putative risk factor for aggressive periodontitis. *J Periodontol Res* 2008; 43: 40-47.
78. Larsson L, Thorbert-Mros S, Rymo L, Berglundh T. Interleukin-10 (IL-10) Genotypes of the -1087 Single Nucleotide Polymorphism Influence Sp1 Expression in Periodontitis Lesions. *J Periodontol* 2011 Feb 10 (doi:10.1902/jop.2011.100623)
79. Kobayashi T, Westerdaal NA, Miyazaki A, van der Pol WL, Suzuki T, Yoshie H, van de Winkel JG, Hara K. Relevance of immunoglobulin G Fc receptor polymorphism to recurrence of adult periodontitis in Japanese patients. *Infect Immun* 1997; 65: 3556-3560.
80. Colombo AP, Eftimiadi C, Haffajee AD, Cugini MA, Socransky SS. Serum IgG2 level, Gm(23) allotype and FcγRIIIa and FcγRIIIb receptors in refractory periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 465-474.
81. Kobayashi T, Yamamoto K, Sugita N, van der Pol WL, Yasuda K, Kaneko S, van de Winkel JG, Yoshie H. The Fc gamma receptor genotype as a severity factor for chronic periodontitis in Japanese patients. *J Periodontol* 2001; 72: 1324-1331.
82. Kobayashi T, Sugita N, van der Pol WL, Nunokawa Y, Westerdaal NA, Yamamoto K, van de Winkel JG, Yoshie H. The Fcγ receptor genotype as a risk factor for generalized early-onset periodontitis in Japanese patients. *J Periodontol* 2000; 71: 1425-1432.
83. Fu Y, Korostoff JM, Fine DH, Wilson ME. Fc gamma receptor genes as risk markers for localized aggressive periodontitis in African-Americans. *J Periodontol* 2002; 73: 517-523.
84. Chung HY, Lu HC, Chen WL, Lu CT, Yang YH, Tsai CC. Gm (23) allotypes and Fcγ receptor genotypes as risk factors for various forms of periodontitis. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 954-960.
85. de Brito Júnior RB, Scarel-Caminaga RM, Trevilatto PC, de Souza AP, Barros SP. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene are associated with periodontal disease. *J Periodontol* 2004; 75: 1090-1095.
86. Wolf DL, Neiderud AM, Hinckley K, Dahlen G, Van de Winkel JGJ, Papapanou PN. Fcγ receptor polymorphisms and periodontal status: a prospective followup study. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 691-698.
87. Sun JL, Meng HX, Cao CF, Tachi Y, Shinohara M, Ueda M, Imai H, Ohura K. Relationship between vitamin D receptor gene polymorphism and periodontitis. *J Periodontol Res* 2002; 37: 263-267.
88. Nibali L, Parkar M, D'Aiuto F. Vitamin D receptor polymorphism (-1056 Taq-I) interacts with smoking for the presence and progression of periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 561-567.
89. Naito M, Miyaki K, Naito T. Association between vitamin D receptor gene haplotypes and chronic periodontitis among Japanese men. *Int J Med Science* 2007; 4: 216-222.
90. Gunes S, Sumer AP, Keles GC. Analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms in patients with chronic periodontitis. *Indian J Med Research* 2008; 127: 58-64.

Yazışma Adresi:

Dr. Özgün ÖZÇAKA
Ege Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı
35100 Bornova, İZMİR
Tel : (232) 388 11 05
E-posta : ozgunozcaka@yahoo.com