

Agresif Periodontitisli Bireylerde Sitokin Gen Polimorfizmlerinin Rolü

The Role of Cytokine Gene Polymorphisms in Patients with Aggressive Periodontitis: Review

Meltem KARŞIYAKA,^a
H. Ebru OLGUN ERDEMİR^a

^aPeriodontoloji AD,
Kırıkkale Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi, Kırıkkale

Geliş Tarihi/Received: 16.09.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 25.03.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Meltem KARŞIYAKA
Kırıkkale Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi,
Periodontoloji AD, Kırıkkale,
TÜRKİYE/TURKEY
mltmksyk@yahoo.com

ÖZET Genel olarak, bir kişinin genetik geçmişi o kişinin birçok hastalık ve duruma olan yatkınlığını belirler. Bilimsel literatürde, özellikle kronik immün ve inflamatuvar durumlar olmak üzere, çeşitli hastalıklarda genetik polimorfizmlerle ilgili raporların sayısında artış görülmektedir. Son zamanlarda, periodontal hastalıklar bu gelişen alanın kapsamında yer almaktadır. Periodontal hastalıklarda, hastalık riskini değerlendirmek için yararlanılan genlerdeki allelik varyasyonların belirlenmesi büyük bir ilgi çekmektedir. Birçok araştırmacı periodontitisin önlenmesinde ve tedavisinde polimorfizm içeren bilgilerin yararlı olacağını tahmin etmektedir. Periodontal hastalıklarda genetik araştırmaların çoğu, sitokinler, hücre-yüzey reseptörleri, kemokinler ya da enzimler gibi faktörleri içeren immüno-regülasyonda veya metabolizmada rol oynayan gen polimorfizmleri üzerinde yoğunlaşmıştır. En yaygın polimorfizm formu genomik DNA'da tek bir baz çiftindeki değişimden oluşan tek nükleotid polimorfizmdir. Diğer bir polimorfizm formu, en yaygın formu dinükleotid ve trinükleotid tekrarları olan basit sıra tekrarlarıdır. Gen polimorfizmlerinin üçüncü bir kategorisi de insersiyonları ve delesyonları içerir. Agresif periodontitiste ise en çok araştırılan gen polimorfizmlerinden biri konak savunma mekanizmasında önemli rol oynayan sitokin gen polimorfizmidir. Sitokin gen polimorfizmleri bireyler arasında sitokin cevabında fenotipik farklılıklar yaratabilir ve bu da bireyin hastalığa olan duyarlılığında, hastalığın ilerlemesinde veya tedaviye verilen yanıtta önem taşır. Bu derlemede, farklı ırk ve etnik gruplarda sitokin gen polimorfizmlerinin agresif periodontitis ile olan ilişkisi PubMed elektronik veri tabanı ve kaynak kitaplar kullanılarak özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Genetik, gen, polimorfizm, periodontitis, sitokin

ABSTRACT In general, a person's genetic background determines his/her susceptibility to many kinds of diseases and conditions. The scientific literature has seen an increase in the number of reports for genetic polymorphisms with a variety of medical diseases, particularly chronic immune and inflammatory conditions. Recently, periodontal research has contributed to this growth area. There has been great interest in identifying allelic variants of genes that can be used to assess disease risk for periodontal diseases. Many investigators predict that information concerning polymorphism will be useful in the prevention and therapy of periodontitis. Most genetic research in periodontitis has focused on gene polymorphisms that play roles in immunoregulation or metabolism, such as cytokines, cell-surface receptors, chemokines or enzymes. The most common form of polymorphism is the single nucleotide polymorphism, which is a change in a single base pair in the genomic DNA. Another form of polymorphism is the simple sequence repeats, of which the common forms are the dinucleotide and trinucleotide repeats. A third category of gene polymorphism involves insertions or deletions. One of the most searched gene polymorphisms is cytokine gene polymorphism that plays role in human defense mechanism in aggressive periodontitis. Cytokine gene polymorphism can create phenotype differences on cytokine response between individuals and so it is very important in susceptibility, progression of disease and answer of treatment. This review summarizes the relation between aggressive periodontitis and cytokine gene polymorphisms in different ethnic groups and races using pubmed electronic database and the textbooks.

Key Words: Genetics, genes; polymorphism, genetic; periodontitis; cytokines

Bireyin genetik kodu, DNA'yı oluşturan adenin (A), timin (T), sitozin (C), guanin (G)'den oluşan nükleotid baz diziliminde yer almaktadır. İnsan genomu 22 çift otozom ve 2 cinsiyet kromozomunda yer alan 3 milyar çiftten daha fazla sayıda baz çiftinden oluşmaktadır. Genler tekrarlanmayan bölgeleri içeren nükleotid dizileri üzerinde dizilim gösterir. Bu tekrarlanmayan bölgelere ekzon adı verilir. Ekzonlar DNA kalıbından tüm gelişimsel, fizyolojik ve immünolojik olayları düzenleyen polipeptitlerin sentezlenmesini sağlar. Son çalışmalara göre insan genomu 25.000-35.000 genden oluşmaktadır.¹

Bir organizmanın genetik yapısı genotip, özelliklerin ve karakteristiklerin tümü ise fenotip olarak bilinir. Fenotip çevresel faktörler ile genler arasındaki etkileşimin sonucudur.² Kromozomlar üzerindeki spesifik bölgeler loci, bir bölgedeki nükleotid dizilimindeki değişimler ise allel olarak bilinir. Belirli bir bölgede homolog kromozomlardaki alleller benzer ise kişi homozigot, farklı ise heterozigottur. Organizmaya ait özellikler veya hastalık sadece tek gene bağlıysa monogenik, birden fazla gene bağlıysa oligogenik veya çok sayıda gene bağlıysa poligenik olarak tanımlanır. Etiyolojisinde hem genetik hem de çevresel faktörlerin rol oynadığı hastalıklar ise multifaktöriyel hastalıklardır. Monogenik hastalıklarda genler hastalık nedeni olup söz konusu genin mutasyona uğraması hastalıkla sonuçlanır. Multifaktöriyel hastalıklarda ise genler nedensel olmayıp yatkınlık genleridir. Bu tür hastalıklarda yatkınlık genini kalıtsal olarak taşıyan kişi zararlı çevresel faktörlere maruz kaldıkça hastalık geliştirmez.

Tek yumurta ikizleri hariç, tüm insanlar DNA'larının içerdiği genetik bilgilerinde küçük farklılıklar taşırlar ve bu herkesi "eşsiz" yapar. Bu farklılıklara varyasyon denir. Eğer bu varyasyonlar doğrudan bir hastalığa yol açıyorsa buna "mutasyon" denir. Mutasyonlar, toplumun %1'inden daha azını etkileyen genetik değişikliklerdir. Eğer bir varyasyon toplumun %1'inden daha çoğunda görülüyorsa ve bireyler arasında bir fiziksel farklılık, hastalıklara yatkınlık veya direnç açısından bir farklılık yaratıyorsa buna "polimorfizm" denir.³ Polimorfizmler doğrudan hastalıklara yol açmazlar.

Gen polimorfizmleri, promoter, ekzon, intron ya da "untranslated region" gibi alanlarda görülebilir. En yaygın görülen polimorfizm formu, genomik DNA üzerinde tek bir baz çiftinde görülen tek nükleotid polimorfizmi (SNP)'dir. Diğer bir polimorfizm formu, dinükleotid ve trinükleotid tekrarlarından oluşan "basit sıra tekrarları"dır. Üçüncü polimorfizm formu ise "delesyonlar" ve "insersiyonlar"dır. Bu polimorfizmlerde genin bir kısmı veya tamamının 'silinmesi' yani bulunmaması söz konusudur. Bu durumda genin 'silinmiş' versiyonuna 'delesyon', 'silinmemiş' versiyonuna ise 'insersiyon' adı verilmektedir.⁴

Periodontal hastalıklarda en fazla genetik araştırma, sitokinler, hücre-yüzey reseptörleri, kemokinler ya da enzimler gibi faktörleri içeren immüno-regülasyonda veya metabolizmada rol oynayan gen polimorfizmi üzerinde yoğunlaşmıştır.⁵ Sitokinler, organizmada immün sisteminin regülasyonunda ve inflamatuvar olaylarda önemli rol oynayan moleküllerdir.⁶ Agresif periodontitis (AP)'te ise en çok araştırılan gen polimorfizmlerinden biri de konak savunma mekanizmasında önemli rol oynayan sitokin gen polimorfizmidir. Özellikle pro-inflamatuvar sitokinler olmak üzere sitokin ekspresyonundaki farklılıklar, periodontal araştırmalarda büyük bir ilgi çekmektedir.⁷⁻⁹ Günümüze kadar birçok farklı ırkta sitokin gen polimorfizmi ile ilgili çok fazla araştırma yapılmıştır.

Sitokin genleri ve bunların salınımını etkileyen faktörlerde allelik varyasyonlar bireyler arasında sitokin cevabında fenotipik farklılıklar verirler ve bu da hastalığın ilerlemesinde ve hastalığa olan duyarlılıkta önemlidir.¹⁰

İnterlökin (IL)-1 ailesinin biyolojik aktivitesi, moleküler biyolojisi ve klinik ilişkisi üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Bu sitokini kodlayan gen, 2. kromozomun uzun kolu (2q13-21) üzerindedir. IL-1 geni, periodontal hastalıklarla ilişkili genetik çalışmalarda üzerinde en fazla çalışılan genidir. Fakat, farklı popülasyonlarda IL-1 allellerini taşıma oranları değişiklik göstermektedir.⁷ Kornman ve ark. bu sitokin ailesiyle ilgili IL-1 α -889 ile IL-1 β +3953 noktalarında SNP olmak üzere 2 polimorfik lokus tanımlamışlardır.⁷ Bu daha sonraları perio-

odontitis ile ilişkili genotip olarak tanımlanmıştır. Çalışmalar periodontitisle ilişkili genotip ile AP arasında korelasyon olmadığını desteklemektedir. Kronik periodontitis (KP)'in tersine AP ile ilgili raporlar genotipin bu hastalıkla ilgili olmadığını göstermiştir.¹¹⁻¹⁴ Hodge ve ark., generalize agresif periodontitis (GAP)'li İskoçlarda IL-1 α ve IL-1 β gen polimorfizmlerini değerlendirmişler ve hastalar ile sağlıklı bireyler arasında genotip sıklığı açısından herhangi bir ilişki bulamamışlardır.¹⁵ Bazı çalışmalar, IL-1 β +3953 noktasında allel 1'in allel 2'ye göre AP ile anlamlı ilişkili olduğunu göstermiştir.^{11,12} Buna zıt olarak, Quappe ve ark., Şilili bireylerde IL-1 β +3953 noktasında allel 2 için heterozigot genotipinin AP ile anlamlı ilişkili olduğunu göstermişlerdir.¹⁶ Yine aynı çalışmada IL-1 α -889 noktasında allel 1 için homozigot ve heterozigot genotip sıklığı kontrol grubunda AP'li gruba göre; allel 2 homozigot genotipi de AP grubunda kontrollere göre daha fazla görülmüştür, fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Japonlarda yapılan bir çalışmada da IL-1 β +3953, IL-1 β -511 ve IL-1 α +4845 noktasında SNP ile AP arasında genotip sıklığı bakımından anlamlı ilişki bulunmamıştır, ancak IL-1ra polimorfik allel sıklığı ve intron 2 polimorfizm oranına GAP'lı bireylerde sağlıklılara göre daha fazla rastlanmıştır.¹⁴ İtalyanlarda ise IL-1ra intron 2 basit sıra tekrar genotipi ile GAP arasında pozitif bir ilişki bulunmuş ve genotip dağılımlarının GAP ile kontrol grupları arasında anlamlı bir şekilde farklı olduğu ve özellikle IL-1 β +3953 SNP'nin GAP ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁷ Çin popülasyonunda IL-1 gen polimorfizmleri ile GAP arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Fakat hastalar cinsiyete göre ayrıldığında IL-1 α +4845 SNP'inde allel 2 sıklığı ve pozitifliği hasta erkeklerde sağlıklı erkeklere göre anlamlı bir şekilde daha fazla bulunmuştur. Yine IL-1 β -511 noktasında heterozigot genotip durumuna GAP'lı erkeklerde daha fazla rastlanmıştır. IL-1 α +4845 ve IL-1 β +3954 noktasında kompozit pozitif olan bireylerde diş eti oluşu sıvısı (DOS)'ndaki IL-1 β seviyesinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Fakat bu pozitifliğin DOS hacmi ya da sondalamada kanama yüzdesi ile ilgisi yoktur.¹⁸ Taylandlı bireylerde IL-1 β +3954 ile IL-1 α -889

noktasında gen polimorfizminin periodontitis ile anlamlı bir ilişkisine rastlanmıştır. Her iki noktada da allel 2 için homozigot genotipe sahip bir bireye rastlanmamıştır.¹⁹ Buna benzer olarak IL-1 α +4845 ile IL-1 β +3954 gen polimorfizmleri ile AP arasında Kuzey Avrupalılarda da Orta Amerika İspanyollarında da anlamlı ilişki bulunmamıştır. IL-1 α +4845 genotipi açısından her iki popülasyonda da AP'li bireylerde allel 1 pozitif olma durumu %100, kontrollerde bu oran sırasıyla %90.9, %92.9 olarak bulunmuştur.²⁰ Yine Avrupalılarda IL-1 α -889 noktasında ne genotip ne de allel sıklığı açısından GAP hastaları ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farka rastlanmıştır (Tablo 1).²¹

IL-2 geni 4. kromozomun uzun kolu (4q26) üzerindedir.²² Bu genle ilgili polimorfizmler -330 ile +166 noktalarında belirlenmiştir.⁸ -330 polimorfizminde iki yaygın allel vardır.²³ Beyaz ırklar üzerinde yapılan periodontal çalışmalarda T allel taşıyıcılarında ciddi periodontal problemlerin gelişme olasılığının daha az olduğu gösterilmiştir. Hatta TT genotipli bireylerde, heterozigot ya da GG homozigot genotipli bireylere göre 2.5 kat daha az periodontal problemin gelişme olasılığının olduğu belirtilmiştir (Tablo 1).²⁴

IL-4 geni 5. kromozomun uzun kolu (5q31.1) üzerindedir. Bu genle ilgili promoter bölgede -590 noktasında SNP ile intron 2'de 70bp (baz çifti) basit sıra tekrarları tanımlanmıştır. Japonlarda ve beyaz ırklarda bu polimorfizmlerin araştırıldığı bir çalışmada AP'li ve sağlıklı bireyler arasında IL-4 promoter allelleri için anlamlı bir ilişki bulunamamış, ancak Japonlarda her iki grupta da allel 2 için homozigot bireyler (2,2); beyaz ırklarda ise heterozigot bireyler (1,2) daha fazla bulunmuştur. Aynı şekilde intron 2 polimorfizmi için de her iki popülasyonda da iki grup arasında anlamlı fark bulunamamış ve Japonlarda allel 1 için homozigot bireyler (1,1) daha fazla görülmüştür.¹³ Aynı polimorfizmlerin Brezilyalı Afrikalı-Amerikan popülasyonunda bakıldığı bir çalışmada da periodontitis ile sağlıklı bireyler arasında genotip sıklığı açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.²⁵ İran popülasyonunda periodontitise olan yakınlıkta IL-4 (C-590T) ve interferon- γ (G5644A) gen polimorfizmlerinin olası rolünün değerlendirildiği bir

TABLO 1: Farklı ırk ve etnik gruplarda periodontitiste görülen sitokin gen polimorfizmleri.

Sitokin	Kromozom	Lokus	Allel	Etnik	İlişki	Kaynaklar
IL-1	2q13-21					
IL-1 α , -1 β				İskoç	GAP ile ilişkili değil	15
IL-1 β		+3953	Allel1		AP ile ilişkili	11, 12
IL-1 β		+3953	Allel2	Şili	heterozigot genotipi AP ile ilişkili	16
IL-1 β		+3953		Japon	AP ile ilişkili değil	14
IL-1 β		-511				
IL-1 α		+4845				
IL-1ra		intron 2 basit sıra tekrar genotipi,		İtalyan	GAP ile pozitif ilişkili	17
IL-1 β		+3953				
IL-1 α		5956		Çin	GAP ile ilişkili değil	18
IL-1 β		-511				
IL-1 β		+3954				
IL-1 β		+3954		Tayland	Periodontitis ile ilişkili	19
IL-1 α		-889				
IL-1 α		+4845		Kuzey Avrupalılar	AP ile ilişkili değil	20
IL-1 β		+3954				
IL-1 α		+4845		Orta Amerika İspanyolları	AP ile ilişkili değil	20
IL-1 β		+3954				
IL-1 α		-889		Avrupalılar	GAP ile ilişkili değil	21
IL-2	4q26	-330 +166				8
IL-2				Beyaz ırk	T allel taşıyıcılarında ciddi periodontal problemlerin gelişme olasılığı daha az	24
IL-4	5q31.1	-590, intron 2'de 7bp (baz çifti) basit sıra tekrarları				
IL-4		-590	Allel1 Allel2	Japon	allel 2 için homozigot bireyler (2,2) daha fazla	13
IL-4		-590	Allel1 Allel2	Beyaz ırk	heterozigot bireyler (1,2) daha fazla	13
IL-4		-590	C/T	İran	Hastalıkla ilişkili değil	26
IFN- γ		5644	G/A	İran	Hastalıkla ilişkili değil	26
IL-4		-590	C/T		TT genotipi AP'ta fazla	27
IL-4		-34	C/T		TT genotipi AP'ta fazla	27
IL-13		-1112	C/T		Hastalıkla ilişkili değil	27
IL-13		-1512	A/C		Hastalıkla ilişkili değil	27
IL-6	7p21	-6106 -1480 -1363 -572 -174		Siyah ve beyaz ırk	her iki etnik grupta da AP için -1363 gen polimorfizmi, LAP için -1480 gen polimorfizmi, Beyaz ırkta; LAP için -1480 ve -6106 gen polimorfizmleri hastalıkla ilişkisi	31
IL-10	1. kromozom	-1082 -819, -592	G/A C/T C/A			
IL-10		-1082	G/A	Japon	G alleli bulunmamaktadır, 2 haplotip (ACC, ATA)'e rastlanmıştır	40, 41
IL-10		-1082	G/A	İran	GAP ile ilişkili değil	42

TABLO 1 devamı					
IL-10	-824	T/C	Beyaz ırk	homozigot pozitif genotip sıklığı	43
	-597	C/A		her iki noktada da anlamlı bir fark oluşturmamaktadır,	
IL-10	-1082	G/A	Avustralya	ATA/ACC ya da ACC/ACC genotipi	44
	-819	C/T		taşıyan bireylerde diğer genotipleri taşıyan bireylere göre 4 mm'den fazla	
	-592	C/A		cep derinliği bulunma oranı %20 daha az.	
IL-10	-1082	G/A		ATA/ATA kombinasyonuna sadece	45
	-819	C/T		GAP'lı bireylerde rastlanmıştır.	
	-590	C/A			
TNF	6p21.3	-1031	T/C,		9
		-863	C/A,		
		-857	C/T,		
		-575	G/A,		
		-376	G/A,		
		-308	G/A,		
		-244	G/A,		
		-238	G/A		
TNF		-308	G/A	TNF üretimi ile ilişkisi yok	47,48
TNF		-308	G/A	A alleli ile fazla miktarda TNF salınımı ile ilişkili	49,50
TNF- α		-308	G/A	AP ve KP ile ilişkili değil	54
		-238	G/A		
IL-1 α	+4845,		Türk	IL-1 α +4845 noktasında allel 1 için	53
IL-1 β	+3954,			heterozigot genotipi,	
TNF- α	-308			IL-1 β +3954 noktasında allel 1 için	
				homozigot genotipi LAP ile ilişkili	
TGF- β 1	19q13.1	ekzon 1'de 915, ekzon 5'te Thr263Ile, intron 4'te 713-8delC			56
TGF- β 1	+915	C	Türk	GAP ile ilişkili değil KP ile ilişkili	58
IFN- γ	874	T/A	Yunan	AP ve KP ile ilişkili değil	60
IL-12	1188	A/C			
koloni stimule eden faktör-1	intron 3'te 103269, intron 1'de 106176 ekzon 6'da 705574	G/A G/A G/A	Japon	AP ile ilişkili	59

çalışmada periodontal olarak hastalıklı ve sağlıklı bireyler arasında bu polimorfizmlerle ilgili allel ve genotip sıklığı açısından anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir.²⁶ Gonzales ve ark. AP'li ve periodontal olarak sağlıklı bireylerde IL-4 (C-590T), (C-34T) ile IL-13 (C-1112T), (A-1512C) gen polimorfizmlerini araştırdıkları diğer bir çalışmada ise IL-4 -590T/T ve -34T/T genotip sıklığının AP'li bireylerde anlamlı daha fazla olduğu bulunurken, IL-13 gen polimorfizminin allel ve genotip sıklığı

açısından gruplar arası anlamlı fark yaratmadığı belirtilmiştir (Tablo 1).²⁷

IL-6 geninin 7. kromozomun kısa kolu (7p21) üzerinde kodlandığı belirlenmiştir.²⁸ Birçok çalışmada IL-6 gen polimorfizminin romatoid artrit ve kemik mineral yoğunluğu gibi bazı durum ve hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{29,30} Nibali ve ark. AP'li ve periodontal olarak sağlıklı siyah ve beyaz ırklarda IL-6 (-6106, -1480, -1363, -572, -174) gen polimorfizmlerini araştırdıkları bir çalışmada

her iki etnik grupta da AP için -1363, lokalize agresif periodontitis (LAP) için -1480 gen polimorfizminin, beyaz ırklarda ise LAP için -1480 ve -6106 polimorfizmlerinin ilişkili olduğunu göstermişlerdir (Tablo 1).³¹

İn vitro olarak IL-10 için sitokin cevabında genotipik varyasyonlar gösterilmiş ve romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus gibi hastalıklarda spesifik alleller belirlenmiştir.³²⁻³⁹ IL-10 geninin 1. kromozom üzerinde kodlandığı ve promoter bölgede -1082, -819, -592. pozisyonlarda ise 3 biallelik polimorfizm olduğu belirtilmiştir. İlk polimorfizm G ile A bazlarının değişimi, ikinci polimorfizm C ile T bazlarının değişimi, üçüncü polimorfizm ise C ile A bazlarının değişimi ile görülmüştür. Bu polimorfizmler ile AP ve KP arasındaki ilişkinin Japon popülasyonu üzerinde araştırıldığı bir çalışmada -1082 pozisyonunda G allelin bulunmaması en önemli bulgu olarak gösterilmiş ve sadece 2 haplotipe rastlanmıştır (ACC, ATA) ve bu haplotiplerin sıklığı açısından Japonlarda periodontitisli ve sağlıklı bireyler arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Aynı çalışmada, Japonlarda görülen haplotip sıklıklarının beyaz ırklardan oldukça farklı; ırk bakımından Japonlara yakın olan Güney Çinlilerden ise çok az farklı olduğu belirtilmiştir.^{40,41} Aynı noktada genotip sıklığının ve G ile A allel dağılımlarının İranlı sağlıklı ve GAP'lı bireyler arasında karşılaştırıldığı bir çalışmada ise iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.⁴² IL-10 geninde -824 noktasında T ile C; -597 noktasında C ile A allel sıklığının AP ve KP ile sağlıklı beyaz ırklı bireyler arasında karşılaştırıldığı bir çalışmada ise homozigot pozitif genotip sıklığının her iki noktada da anlamlı bir fark oluşturmadığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada -824 noktasında T ile C allellerinin -597 noktasında C ile A allelleriyle ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu, bir bireyde eğer -824 noktasında T alleli varsa -597 noktasında A allelinin; -824 noktasında C alleli varsa -597 noktasında C allelinin olduğu anlamına gelmektedir.⁴³ Cullinan ve ark. yetişkin Avustralya popülasyonunda periodontal hastalıkların ilerlemesinde IL-10 gen polimorfizmleri ve çevresel risk faktörleri arasındaki ilişkiyi inceledikleri bir çalışmada -1082 (G/A), -819 (C/T) ve -592 (C/A) noktalarında ya ATA/ACC ya da ACC/ACC genotipi

taşıyan bireylerde diğer genotipleri taşıyan bireylerle göre 4 mm'den fazla cep derinliği bulunma oranının %20 daha az olduğunu belirtmişlerdir.⁴⁴ Generalize kronik periodontitis (GKP), GAP ve periodontal olarak sağlıklı bireylerde -1082 G/A, -819 C/T, -590 C/A noktalarında üç gen polimorfizminin incelendiği bir çalışmada, ATA/ATA kombinasyonuna sadece GAP'lı bireylerde rastlanıldığı gösterilirken, *Prevotella intermedia*'nın ACC-pozitif, ATA-pozitif, ACC/ATA-pozitif bireylerde daha az, GCC/GCC-pozitif bireylerde ise daha fazla oranda bulunduğu gözlenmiştir (Tablo 1).⁴⁵

Tümör nekroz faktör (TNF), 6. kromozomun kısa kolu üzerinde kodlanır (6p21.3).⁴⁶ Bu genin promoter bölgesinde -1031 T/C, -863 C/A, -857 C/T, -575 G/A, -376 G/A, -308 G/A, -244 G/A, -238 G/A noktalarında olmak üzere toplam 8 tane SNP tanımlanmıştır.⁹ Bazı çalışmalar özellikle -308 G/A noktasındaki gen polimorfizminin TNF üretimini etkilemediğini gösterirken, bazıları da -308 noktasında A alleli ile fazla miktarda TNF salınımının ilişkili olduğunu rapor etmiştir.⁴⁷⁻⁵⁰ Yunan popülasyonu üzerinde yapılan bir çalışmada ise IL-1 α +4845, IL-1 β +3954, TNF- α -308 ve IL-1RN intron 2 gen polimorfizmlerinin periodontitis ile kontrol grupları arasında anlamlı farklılık yaratmadığı gösterilmiştir.⁵¹ Birinci ve ikinci jenerasyonun incelendiği AP'lı Brezilya ailesindeki bireylerde IL-1 α -889'da allel 2, IL-1 β +3953'de allel 1, IL-1 β -511'de allel 1 ve 2, TNF- α -308'de allel 1'e rastlanmıştır.⁵² Güzeldemir ve ark. Türk popülasyonunda LAP'lı ve periodontal sağlıklı bireylerde IL-1 α +4845, IL-1 β +3954, TNF- α -308 noktalarında gen polimorfizmlerini değerlendirdikleri bir çalışmada ise, TNF- α -308 noktasında her iki grupta da allel 1 için homozigot genotipinin en sık görüldüğü ancak gruplar arasında genotip sıklığı açısından belirgin bir fark olmadığını belirtmişlerdir.⁵³ Ayrıca IL-1 α +4845 noktasında allel 1 için heterozigot genotipi ile IL-1 β +3954 noktasında allel 1 için homozigot genotipinin LAP'a olan yatkınlığı artırdığı gösterilmiştir. AP ve KP'li bireylerde TNF- α -308G>A, -238G>A noktalarındaki gen polimorfizmlerinin ve haplotiplerinin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise ilgili polimorfizmlerin *P. intermedia*'nın subgingival kolonizasyonu ile ilişkili olduğu; ancak

periodontitis için bağımsız bir risk faktörü olmadığı gösterilmiştir (Tablo 1).⁵⁴

Doku yaralanması boyunca inflamatuvar hücreler tarafından bakteri ve ürünlerine karşı salınan bir diğer sitokin, transforme edici büyüme faktörleri (TGF)- β 1'dir. Bu gen 19. kromozomun uzun kolu (19q13.1) üzerinde kodlanır.⁵⁵ Bu genle ilgili ekzon 1'de +915 G/C, ekzon 5'te Thr263Ile, intron 4'te 713-8delC'yi içeren sekiz polimorfizm tanımlanmıştır.⁵⁶ Bu polimorfizmlerin gen transkripsiyonunu etkileyerek bu faktörün üretiminde, sekresyonunda ve aktivitesinde inhibe etki yarattığı gösterilmiştir.⁵⁷ Türk popülasyonunda bu gen polimorfizminin incelendiği bir çalışmada ise +915C pozitif genotip sıklığının GAP'lı ve sağlıklı bireyler arasında anlamlı bir fark oluşturmadığı ve bu genotipin klinik parametrelerle anlamlı bir ilişkide olmadığı ortaya konmuştur. Ayrıca KP ile kontrol grupları arasında çok az anlamlı bir fark olduğu ve +915C pozitif ile negatif KP'lı bireyler arasında sondalamada cep derinliği ve klinik ataşman

kaybı açısından anlamlı bir fark olduğu da bulunmuştur (Tablo 1).⁵⁸

Gen polimorfizmi araştırılan diğer bir sitokin ise koloni stimüle eden faktör-1'dir. Rabello ve ark., Japonlarda yaptıkları bir çalışmada bu sitokin geni üzerinde lokalize olan 3 polimorfizmin (intron 3'de G 103269 A, intron 1'de G 106176 A, ekzon 6'da G 705574 A) AP ile pozitif ilişkili olduğunu göstermişlerdir.⁵⁹ Yunan popülasyonunda AP ve KP'lı bireylerde IFN- γ 874 T/A ve IL-12 1188 A/C gen polimorfizmlerinin araştırıldığı bir diğer çalışmada ise her iki noktada da allel ve genotip sıklığı açısından periodontitisli ve periodontal sağlıklı bireyler arasında belirgin bir fark gözlenmemiştir (Tablo 1).⁶⁰

Sonuç olarak, sitokin gen polimorfizmleri bireyler arasında sitokin cevabında fenotipik farklılıklar yaratabilir ve bu da bireyin hastalığa olan duyarlılığında, hastalığın ilerlemesinde veya tedaviye verilen yanıtta önem taşır. Daha sonraki çalışmalarda farklı ırk ve etnik gruplarda diğer sitokin gen polimorfizmleri değerlendirilebilir.

KAYNAKLAR

- Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291(5507):1304-51.
- Michalowicz BS, Pihlstrom BL. Genetic factors associated with periodontal disease. In: Newman MG, Takei HH, Carranza FA, eds. *Carranza's Clinical Periodontology*. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2002. p.168-81.
- Nares S. The genetic relationship to periodontal disease. *Periodontol* 2000 2003; 32:36-49.
- Takashiba S, Naruishi K Gene polymorphisms in periodontal health and disease. *Periodontol* 2000 2006;40:94-106.
- Yoshie H, Kobayashi T, Tai H, Galicia JC. The role of genetic polymorphisms in periodontitis. *Periodontol* 2000 2007;43:102-32.
- Baykal Y, Karaayvaz M, Kutlu M. [Interleukins]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 1998;18(2):77-84.
- Kornman KS, Crane A, Wang HY, di Giovine FS, Newman MG, Pirk FW, et al. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1997;24(1):72-7.
- John S, Turner D, Donn R, Sinnott P, Worthington J, Ollier WE, et al. Two novel biallelic polymorphisms in the IL-2 gene. *Eur J Immunogenet* 1998;25(6):419-20.
- Wilson AG, di Giovine FS, Blakemore AI, Duff GW. Single base polymorphism in the human tumour necrosis factor alpha (TNF alpha) gene detectable by NcoI restriction of PCR product. *Hum Mol Genet* 1992;1(5):353.
- Haukim N, Bidwell JL, Smith AJ, Keen LJ, Gallagher G, Kimberly R, et al. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases. *Genes Immun* 1999;1(1):3-19.
- Diehl SR, Wang Y, Brooks CN, Burmeister JA, Califano JV, Wang S, et al. Linkage disequilibrium of interleukin-1 genetic polymorphisms with early-onset periodontitis. *J Periodontol* 1999;70(4):418-30.
- Parkhill JM, Hennig BJ, Chapple IL, Heasman PA, Taylor JJ. Association of interleukin-1 gene polymorphisms with early-onset periodontitis. *J Clin Periodontol* 2000;27(9):682-9.
- Gonzales JR, Kobayashi T, Michel J, Mann M, Yoshie H, Meyle J. Interleukin-4 gene polymorphisms in Japanese and Caucasian patients with aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 2004;31(5):384-9.
- Tai H, Endo M, Shimada Y, Gou E, Orima K, Kobayashi T, et al. Association of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms with early onset periodontitis in Japanese. *J Clin Periodontol* 2002;29(10):882-8.
- Hodge PJ, Teague PW, Wright AF, Kinane DF. Clinical and genetic analysis of a large North European Caucasian family affected by early-onset periodontitis. *J Dent Res* 2000; 79(3):857-63.
- Quappe L, Jara L, López NJ. Association of interleukin-1 polymorphisms with aggressive periodontitis. *J Periodontol* 2004;75(11):1509-15.
- Scapoli C, Trombelli L, Mamolini E, Collins A. Linkage disequilibrium analysis of case-control data: an application to generalized aggressive periodontitis. *Genes Immun* 2005; 6(1):44-52.
- Li QY, Zhao HS, Meng HX, Zhang L, Xu L, Chen ZB, et al. Association analysis between interleukin-1 family polymorphisms and generalized aggressive periodontitis in a Chinese population. *J Periodontol* 2004;75(12):1627-35.
- Anusaksathien O, Sukboon A, Sitthiphong P, Teanpaisan R. Distribution of interleukin-1beta(+3954) and IL-1alpha(-889) genetic variations in a Thai population group. *J Periodontol* 2003;74(12):1796-802.

20. 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(5):395-9.
21. 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(5):430-6.
22. Seigel LJ, Harper ME, Wong-Staal F, Gallo RC, Nash WG, O'Brien SJ. Gene for T-cell growth factor: location on human chromosome 4q and feline chromosome B1. *Science* 1984;223(4632):175-8.
23. Nieters A, Linseisen J, Becker N. Association of polymorphisms in Th1, Th2 cytokine genes with hayfever and atopy in a subsample of EPIC-Heidelberg. *Clin Exp Allergy* 2004;34(3):346-53.
24. Scarel-Caminaga RM, Trevisatto PC, Souza AP, Brito RB, Line SR. Investigation of an IL-2 polymorphism in patients with different levels of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002;29(7):587-91.
25. Pontes CC, Gonzales JR, Novaes AB Jr, Taba Júnior M, Grisi MF, Michel J, et al. 'Interleukin-4 gene polymorphism and its relation to periodontal disease in a Brazilian population of African heritage. *J Dent* 2004;32(3):241-6.
26. Hooshmand B, Hajilooi M, Rafiei A, Mani-Kashani KH, Ghasemi R. Interleukin-4 (C-590T) and interferon-gamma (G5644A) gene polymorphisms in patients with periodontitis. *J Periodontol Res* 2008;43(1):111-5.
27. Gonzales JR, Mann M, Stelzig J, Bödeker RH, Meyle J. Single-nucleotide polymorphisms in the IL-4 and IL-13 promoter region in aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 2007;34(6):473-9.
28. Bowcock AM, Kidd JR, Lathrop GM, Daneshvar L, May LT, Ray A, et al. The human "interferon-beta 2/hepatocyte stimulating factor/interleukin-6" gene: DNA polymorphism studies and localization to chromosome 7p21. *Genomics* 1988;3(1):8-16.
29. Pascual M, Nieto A, Matarán L, Balsa A, Pascual-Salcedo D, Martín J. IL-6 promoter polymorphisms in rheumatoid arthritis. *Genes Immun* 2000;1(5):338-40.
30. Ota N, Nakajima T, Nakazawa I, Suzuki T, Hosoi T, Orimo H, et al. A nucleotide variant in the promoter region of the interleukin-6 gene associated with decreased bone mineral density. *J Hum Genet* 2001;46(5):267-72.
31. Nibali L, Griffiths GS, Donos N, Parkar M, D'Aiuto F, Tonetti MS, et al. Association between interleukin-6 promoter haplotypes and aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008;35(3):193-8.
32. Fiorentino DF, Zlotnik A, Vieira P, Mosmann TR, Howard M, Moore KW, et al. IL-10 acts on the antigen-presenting cell to inhibit cytokine production by Th1 cells. *J Immunol* 1991;146(10):3444-51.
33. Romagnani S. The Th1/Th2 paradigm. *Immunol Today* 1997;18(6):263-6.
34. Malefyt RDW, Moor KW. IL-10. In: Thomson A, ed. *The Cytokine Handbook*. 3rd ed. London: Academic Press Ltd; 1998. p.333-64.
35. Goutoudi P, Diza E, Arvanitidou M. Effect of periodontal therapy on crevicular fluid interleukin-1beta and interleukin-10 levels in chronic periodontitis. *J Dent* 2004;32(7):511-20.
36. Turner DM, Williams DM, Sankaran D, Lazarus M, Sinnott PJ, Hutchinson IV. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. *Eur J Immunogenet* 1997;24(1):1-8.
37. Mok CC, Lanchbury JS, Chan DW, Lau CS. Interleukin-10 promoter polymorphisms in Southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998;41(6):1090-5.
38. Hajeer AH, Lazarus M, Turner D, Mageed RA, Vencovsky J, Sinnott P, et al. IL-10 gene promoter polymorphisms in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1998;27(2):142-5.
39. Lio D, Licastro F, Scola L, Chiappelli M, Grimaldi LM, Crivello A, et al. Interleukin-10 promoter polymorphism in sporadic Alzheimer's disease. *Genes Immun* 2003;4(3):234-8.
40. Kim JM, Brannan CI, Copeland NG, Jenkins NA, Khan TA, Moore KW. Structure of the mouse IL-10 gene and chromosomal localization of the mouse and human genes. *J Immunol* 1992;148(11):3618-23.
41. Yamazaki K, Tabeta K, Nakajima T, Ohsawa Y, Ueki K, Itoh H, et al. Interleukin-10 gene promoter polymorphism in Japanese patients with adult and early-onset periodontitis. *J Clin Periodontol* 2001;28(9):828-32.
42. Mellati E, Arab HR, Tavakkol-Afshari J, Ebadian AR, Radvar M. Analysis of -1082 IL-10 gene polymorphism in Iranian patients with generalized aggressive periodontitis. *Med Sci Monit* 2007;13(11):CR510-14.
43. Gonzales JR, Michel J, Diète 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(9):816-22.
44. Cullinan MP, Westerman B, Hamlet SM, Palmer JE, Faddy MJ, Seymour GJ, et al. Progression of periodontal disease and interleukin-10 gene polymorphism. *J Periodontol Res* 2008;43(3):328-33.
45. Reichert S, Machulla HK, Klapproth J, Zimmermann U, Reichert Y, Gläser CH, et al. The interleukin-10 promoter haplotype ATA is a putative risk factor for aggressive periodontitis. *J Periodontol Res* 2008;43(1):40-7.
46. Ragoussis J, Bloemer K, Weiss EH, Ziegler A. Localization of the genes for tumor necrosis factor and lymphotoxin between the HLA class I and III regions by field inversion gel electrophoresis. *Immunogenetics* 1988;27(1):66-9.
47. Tarkowski E, Liljeroth AM, Nilsson A, Ricksten A, Davidsson P, Minthon L, et al. TNF gene polymorphism and its relation to intracerebral production of TNFalpha and TNFbeta in AD. *Neurology* 2000;54(11):2077-81.
48. de Jong BA, Westendorp RG, Bakker AM, Huizinga TW. Polymorphisms in or near tumour necrosis factor (TNF)-gene do not determine levels of endotoxin-induced TNF production. *Genes Immun* 2002;3(1):25-9.
49. Louis E, Franchimont D, Piron A, Gevaert Y, Schaaf-Lafontaine N, Roland S, et al. Tumour necrosis factor (TNF) gene polymorphism influences TNF-alpha production in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated whole blood cell culture in healthy humans. *Clin Exp Immunol* 1998;113(3):401-6.
50. Fernandes H, Koneru B, Fernandes N, Hameed M, Cohen MC, Raveche E, et al. Investigation of promoter polymorphisms in the tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 genes in liver transplant patients. *Transplantation* 2002;73(12):1886-91.
51. Sakellari D, Katsares V, Georgiadou M, Kouvatsi A, Arsenakis M, Constantinidis A. No correlation of five gene polymorphisms with periodontal conditions in a Greek population. *J Clin Periodontol* 2006;33(11):765-70.
52. Trevisatto PC, Tramontina VA, Machado MAN, Gonçalves RB, Sallum AW, Line SRP. Clinical, genetic and microbiological findings in a Brazilian family with aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002;29(3):233-9.
53. Guzeldemir E, Gunhan M, Ozcelik O, Tastan H. Interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms in Turkish patients with localized aggressive periodontitis. *J Oral Sci* 2008;50(2):151-9.
54. Schulz S, Machulla HK, Altermann W, Klapproth J, Zimmermann U, Gläser C, et al. Genetic markers of tumour necrosis factor alpha in aggressive and chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008;35(6):493-500.
55. Fujii D, Brissenden JE, Derynck R, Francke U. Transforming growth factor beta gene maps to human chromosome 19 long arm and to mouse chromosome 7. *Somat Cell Mol Genet* 1986;12(3):281-8.

56. Derynck R, Rhee L, Chen EY, Van Tilburg A. Intron-exon structure of the human transforming growth factor-beta precursor gene. *Nucleic Acids Res* 1987;15(7):3188-9.
57. Kim SJ, Glick A, Sporn MB, Roberts AB. Characterization of the promoter region of the human transforming growth factor-beta 1 gene. *J Biol Chem* 1989;264(1):402-8.
58. Atilla G, Emingil E, Köse T, Berdeli A. TGF-beta 1 gene polymorphisms in periodontal diseases. *Clin Biochem* 2006;39(9):929-34.
59. Rabello D, Soedarsono N, Kamei H, Ishihara Y, Noguchi T, Fuma D, et al. CSF1 gene associated with aggressive periodontitis in the Japanese population. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;347(3):791-6.
60. Reichert S, Machulla HK, Klapproth J, Zimmermann U, Reichert Y, Gläser C, et al. Interferon-gamma and interleukin-12 gene polymorphisms and their relation to aggressive and chronic periodontitis and key periodontal pathogens. *J Periodontol* 2008;79(8):1434-43.