



RESEARCH ARTICLE

Association of NF- κ B gene polymorphism with aggressive and chronic periodontitis

Emine Pirim Görgün, DDS, PhD^a, Hlya Toker, DDS, PhD^a, Ertan Mahir Korkmaz^b, Habeş Bilal Aydemir^c

^aCumhuriyet University, Faculty of Dentistry, Department of Periodontology, Sivas, Turkey

^bCumhuriyet University, Faculty of Science, Department of Molecular Biology and Genetics, Sivas, Turkey

^cGaziosmanpaşa University, Faculty of Science, Department of Molecular Biology and Genetics, Tokat, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Received 07 July 2014

Accepted 13 October 2014

Keywords:

Aggressive periodontitis

Chronic periodontitis

NF- κ B

Gene polymorphisms

ABSTRACT

Objectives: Transcription factor nuclear factor-kappa B (NF- κ B) is involved in the immune response against infection by a wide variety of cytokines and also plays a key role in gene expression. The aim of this study was to evaluate the gene polymorphism of NF- κ B1(-94ins/del) in patients with chronic and aggressive periodontitis.

Materials and Methods: 188 subjects, 75 AgP patients, 72 chronic periodontitis patients and 41 periodontally healthy subjects, were included in our study. Blood samples were obtained from all subjects and DNA was isolated. Polymorphisms in NF- κ B1(-94ins/del) were determined by polymerase chain reaction- restriction fragment length polymorphism method.

Results: There was no significant difference in terms of age and gender among periodontitis patients enrolled in the study group and the control group ($p > 0.05$). Genotype distribution and allele frequencies of NF- κ B1 gene in AgP and KP groups showed no significant difference in comparison with the control group ($p > 0.05$).

Conclusions: Within the limits of this study, there was no association between NF- κ B1 (-94 ins / del) promoter polymorphism and periodontal disease.



ARAŞTIRMA MAKALESI

NF-κB Gen polimorfizminin agresif ve kronik periodontitis ile ilişkisi

Emine Pirim Görgün, DDS, PhD^a, Hülya Toker, DDS, PhD,^a Ertan Mahir Korkmaz^b,
Habeş Bilal Aydemir^c

^aCumhuriyet Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

^bCumhuriyet Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Sivas, Türkiye

^cGaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Tokat, Türkiye

MAKALE BİLGİ

Makale geçmişi:

Alınan 07 July 2014

Kabul 13 October 2014

Anahtar kelimeler:

Agresif periodontitis

Kronik periodontitis

NF-κB1

Gen polimorfizmi

ÖZET

Amaç: Transkripsiyon faktörü olan Nükleer Faktör-kappa B (NF-κB) enfeksiyona karşı immün cevapta rol alan çok çeşitli sitokinlerin gen ekspresyonunda anahtar rol oynar. Bu çalışmada kronik ve agresif periodontitis hastalarında NF-κB1(-94ins/del) gen polimorfizminin saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 75 AgP, 72 KP ve 41 periodontal açıdan sağlıklı toplam 188 birey dahil edildi. Hastalardan plak ve gingival indeks, cep derinliği ve ataşman seviyesi ölçümleri alındı. Tüm bireylerden kan örnekleri toplandı ve DNA izolasyonu yapıldı. NF-κB polimorfizmi polimeraz zincir reaksiyonu-restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (PZR-RFLP) yöntemi ile belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan periodontitis hasta grupları ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$). NF-κB1 genine ait genotip dağılımları ve alel frekansları açısından AgP ve KP grupları ile kontrol grubu karşılaştırmalarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuçlar: Bu çalışmanın sınırları dahilinde, NF-κB1 geni (-94ins/del) promotör polimorfizmi ile agresif ve kronik periodontitis arasında ilişki bulunmamıştır.

GİRİŞ

Periodontitis gram negatif bakterilerin dişetinde başlattığı iltihabi olayın, dişi destekleyen dokulara yayılması sonucu; periodontal bağ dokusunun yıkımı, ataşman kaybı, alveoler kemik rezorbsiyonu ve sonuçta diş kaybı ile sonuçlanabilen kronik enfeksiyöz bir hastalıktır.^{1,2} Periodontitisin başlama yaşında, şiddetinde ve gelişiminde çevresel faktörler kadar sistemik immün cevap ve genetiğin etkisi artık güçlü kanıtlarla bilinmektedir.^{1,3,4} İmmün cevapta rol alan kompleks sitokin ağında gözlenen genetik varyasyonlar periodontitise duyarlılığı etkilemektedir ve kompleks etyolojiye sahip bir hastalık olan periodontitiste gen polimorfizmleri hastalığın gelişimine katkıda bulunmaktadır. Literatürde hangi genlerin ya da varyasyonlarının hastalığa ne derecede katkıda bulunduğu konusundaki bilgiler çelişkilidir.^{1,3,4}

Bir transkripsiyon faktörü olan NF-κB enfeksiyona karşı hem doğal ve hem de kazanılmış immün cevapta çok çeşitli gen ekspresyonlarının koordine edilmesinde anahtar rol oynayan bir moleküldür.⁵ NF-κB, B ve T lenfositler, fibroblastlar, keratinositler ve monositik makrofaj soyları gibi çeşitli hücre tiplerinde eksprese edilen ve çok sayıda genin uyarılabilir ekspresyonu için önemli bir düzenleyici proteindir.⁶

Memelilerde NF-κB ailesi; NF-κB1 (p50/p105), NF-κB2 (p52/p100), RelA(p65), RelB, cRel olmak üzere 5 alt üniteden oluşmaktadır.^{5,7,8} NF-κB1 (p105=p50) geni 4q23-q24 kromozomu üzerinde lokalizedir⁹ ve 40 bin ile 323 baz çifti arasında değişen 24 ekzon ve introndan oluşmaktadır, 156 kb uzunluğundadır.⁹⁻¹¹

NF-κB ve onun inhibitör proteini NF-κB1A geninde birçok polimorfik bölge tanımlanmıştır. NF-κB1'in promotor bölgesinde, -94 ATTG 4-baz çifti ins/del polimorfizmi bulunmaktadır. Bu alandaki

4 baz çiftlik delesyonun sonucu nükleer proteinlerin bağlanmasında kayıp gözlenmektedir ve NF-κB1'in promotor aktivitesini azaltmaktadır. Bu polimorfizm ilk kez 2004 yılında keşfedilmiştir ve birçok otoimmün ve enflamatuvar hastalıklarda çalışılmıştır ancak çelişkili sonuçlar bulunmuştur.¹²⁻¹⁶ Borm ve arkadaşlarının¹⁵ yaptığı çalışmada, Nf-κB1 ins/del gen polimorfizmini, gastrointestinal sistem hastalıkları bulunan 266 hastayı (139'u Crohn hastalığı ve 127'sini ülseratif kolit) 155 sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmıştır. Ülseratif kolit hastalarında delesyon alel frekansları daha yüksek bulunmuştur.

Genetik polimorfizm çalışmalarında, genotip prevalansları farklı ırk ve etnik kökenlerde çeşitlilik göstermektedir.^{1,3,17} Literatürde NF-κB'nin promoter bölgesinde tanımlanan polimorfizmin periodontitis ile ilişkisini araştıran tek çalışma Schulz ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yapılmıştır.¹⁷ Generalize kronik ve agresif periodontitisli hastalarda NF-κB-94 ins/del ATTG polimorfizmi araştırılmış ve sadece agresif periodontitis ile del/del genotipi arasında anlamlı ilişki rapor edilmiştir. Ayrıca NF-κB1 del/del genotipi *Actinobacillus actinomycetamcomitans*'ın subgingival kolonizasyonu ile ilişkili bulunmuştur ve bu genotip varlığının yüksek oranda saptanmasının agresif periodontitis için güçlü bir belirleyici olduğu öne sürülmüştür.¹⁷ Bununla beraber, periodontal hastalığın poligenik bir hastalık olduğu ve NF-κB'nin enflamatuvar yanıtta önemli bir oynadığı göz önünde bulundurulduğunda literatürde bu konuda çalışmanın az olması dolayısıyla, bu çalışmada NF-κB1 (-94 ins/del) gen polimorfizmi ile periodontal hastalık arasındaki ilişkinin Türk populasyonunda AgP, KP hastalarında ve periodontal sağlıklı kontrol bireylerinde karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamıza, 2011-2013 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniğine başvuran, 75 generalize agresif periodontitis hastası, 72 kronik periodontitis hastası ve 41 sistemik ve periodontal olarak sağlıklı kontrol bireyi dahil edildi. Çalışma için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay alındı. Çalışmaya dahil edilen bireylere araştırmanın amacı ve içeriği anlatılıp gönüllü olarak araştırmaya katıldıklarına dair bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri: Herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, sigara içmeyen, kronik anti-enflamatuvar ilaç kullanmayan, herhangi bir immüsupresif ilaç kullanmayan, son 6 ay içinde periodontal tedavi görmemiş olan, son 3 ayda antibiyotik kullanmamış olan, gebelik ya da laktasyon döneminde bulunmayan, ölçüm bölgesindeki dişlerde herhangi bir protetik restorasyon bulunmayan hastalar dahil edildi.

Araştırma kapsamına alınan hastalara klinik ve radyografik değerlendirmeler sonrası tanı konuldu. Amerikan Periodontoloji Akademisinin 1999 yılındaki sınıflamasına göre, 8'den fazla dişinde ≥ 5 mm ataşman kaybı olan ve ≥ 6 mm sondalama derinliği olan ve 1. molar, anterior dişler haricinde etkilenmiş en az 3 dişi olan hastalar generalize agresif periodontitis teşhisi ile çalışmaya dahil edilmiştir.

Generalize kronik periodontitis teşhisi dişlerinin % 30'dan fazlasında ≥ 5 mm sondalama derinliği ve ≥ 5 mm klinik ataşman kaybı olan hastalara konuldu.

Periodontal açıdan sağlıklı gruba sistemik açıdan sağlıklı, klinik açıdan ağızda 3mm'den fazla cep derinliği

olmayan ve radyografide alveol kemik kaybı gözlenmeyen bireyler dahil edildi.

Hastalarda klinik değerlendirme Gingival İndeks (Gİ),¹⁸ Plak İndeksi (PI),¹⁸ Sondalama Cep Derinliği (CD) ve Ataşman Seviyesi (AS) ölçümleri tek bir araştırmacı tarafından gerçekleştirildi. CD ve AS ölçümleri Williams tipi periodontal sond (Hu-Friedy, Chicago, IL, USA) ile gerçekleştirildi.

Her bireyden 2 ml kan örneği alındı. Bu kan EDTA'lı tüplerde genetik analizler için çalışma zamanına kadar -80°C 'de saklandı. DNA analizi, üretici firmanın önerisi doğrultusunda DNA izolasyon kiti (İnvitrogen, Cambrillo, USA) ile yapıldı. Tüm DNA örnekleri NF-κB (-94 ATTG) insersiyon/delesyon polimorfizmi için analiz edildi. PCR protokolü; 94°C 'de 3 dk (başlangıç denatürasyonu), 94°C 'de 30 s (denatürasyon), 51.5°C 'de 40 s (primer bağlanması), 72°C 'de 40 s (uzama). Toplam 35 döngüden sonra, 72°C 'de 5 dk (son uzama). *Pf1M1* enzimi kesim için üretici firma önerisi doğrultusunda kullanıldı (Şekil 1). Elde edilen PZR ürünleri % 3'lük agaroz jel üzerinde görüntülendi. Elektroforezden sonra DNA ultraviyole ışığı altında görüntülendi.

İstatistiksel analizler

İstatistiksel analizlerde SPSS (SPSS 14.0, Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Demografik ve klinik veriler, ortalama±standart sapma olarak verildi. Gruplarda genotip sıklıkları tanımlayıcı istatistiklerle hesaplandı. Alel frekansları ise hastalara ait alellerin direk olarak toplanması ile elde edildi. Gruplarda alel ve genotip dağılımları arasındaki farkların analizi için ki-kare testi kullanıldı. Ayrıca NF-κB1 geni del/del genotipi ile periodontal hastalıklar arasındaki ilişki yaş ve cinsiyet gözönünde bulundurularak ikili lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Örneklem analizi anlamlılık değeri 0.05

olarak kabul edildi ve testin gücü % 80 olarak bulundu.

SONUÇLAR

Çalışma gruplarının demografik özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir. Yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları değerlendirildiğinde, gruplar arasında cinsiyet açısından fark bulunmadı ($p>0.05$). Yaş ortalamaları açısından ise AgP ile K, KP ile K grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmezken, AgP ile KP grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$).

Del/del genotipi AgP hastalarında %2.7, KP hastalarında %11.1 ve K grubunda %9.8 oranlarında gözlenmiştir (Tablo 2). Ayrıca, ins/del genotipinin çalışma popülasyonunda AgP hastalarında %62.7, KP hastalarında %58.3 ve K grubunda %68.3 oranlarında baskın genotip olduğu gözlemlendi. Bununla beraber, NF-κB1 geninin ins/del, del/del, ins/ins genotip dağılımları periodontal hastalık grupları ile kontrol grubu karşılaştırmalarında anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$). Çalışma gruplarında ins aleli del alelinden daha yüksek sıklıkta gözlemlendi. Del aleli ise AgP hastalarında %34, KP hastalarında %40.2, K grubunda %44

Tablo 1. Grupların demografik özellikleri.

	AgP (n=75)	KP (n=72)	K (n=41)
Yaş			
Ort±SS	30.4±6.2	33.7±6.5	31.5±6.3
Yaş aralığı	16-47	20-47	22-46
Cinsiyet			
Erkek n(%)	34(45.3)	25(34.7)	13(%31.7)
Kadın n(%)	41(54.7)	47(65.3)	28(%68.3)

AgP: Agresif periodontitis, KP: Kronik Periodontitis, K: kontrol, Ort: ortalama, SS: Standart sapma, n: Birey sayısı

Tablo 2. Gruplardaki NF-κB1 genine ait genotip ve alel frekansları yüzdeleri.

Genotip dağılımları	AgP	KP	AgP+KP	K	AgP vs. K <i>p</i> -değeri	KP vs. K <i>p</i> -değeri	AgP+KP vs. K. <i>p</i> -değeri
ins/ins	26(34.7)	22(30.6)	48(32.7)	9(22.0)	0.12	0.55	0.38
ins/del	47(62.7)	42(58.3)	89(60.5)	28(68.3)			
del/del	2(2.7)	8(11.1)	10(6.8)	4(9.8)			
Alel frekansları							
Ins	99(66)	86(59.7)	185(62.9)	46(56)	0.13	0.59	0.26
Del	51(34)	58(40.2)	109(37.1)	36(44)			

AgP: Agresif periodontitis, KP: Kronik periodontitis, K: Kontrol

oranında saptanırken, gruplar arasında alel frekansları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0.05$).

Periodontal hastalığı modifiye edici faktörler olan yaş ve cinsiyete göre NF-κB1 geni del/del genotipi ile periodontal hastalık ilişkisi regresyon analizi ile değerlendirilmiş, fakat kronik ve agresif periodontitis ile NF-κB1 del/del genotipi arasında ilişki saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Populasyon çalışmalarında, genotip prevalansı farklı ırk ve/veya etnik kökenlerde çeşitlilik göstermektedir.¹⁹ Son yıllarda yapılan birçok araştırma periodontal hastalığın başlamasında ve/veya ilerlemesinde bireysel farklılıklara yol açan genlerin etkileri olduğunu göstermektedir. Hastalıkla ilişkili olabileceği düşünülen bazı aday genlerin genetik analizler yardımı ile tespitinin ve bunların immüno-enflamatuvar olaylardaki rolünün belirlenmesinin hastalığın etiyolojisini daha anlaşılır hale getireceği, uygun teşhis ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine olanak sağlayacağı düşünülmektedir.²⁰

Hastalığa yatkınlığın incelenmesinde kilit nokta ise hastalığın klinik görüntüsünü değiştirebilecek düzeyde önemli olan bir genetik faktörün saptanabilmesidir.²³ Bu çalışmada agresif ve kronik periodontitis hastalarında ve periodontal olarak sağlıklı kontrol grubunda NF-κB1 ins/del gen polimorfizmi araştırıldı.

Çalışmamızda cinsiyet açısından gruplar benzerken, çalışmaya katılan agresif periodontitis ve kronik periodontitis gruplarındaki hastaların yaş ortalaması farklı bulunmuştur. Bu beklenen sonucu, agresif periodontitisin daha genç bireylerde görülmesi, kronik periodontitisin ise daha yaşlı bireylerde görülmesi ile açıklayabiliriz.

NF-κB1 geni immün sistemin koordinasyonunda ve pro-enflamatuvar

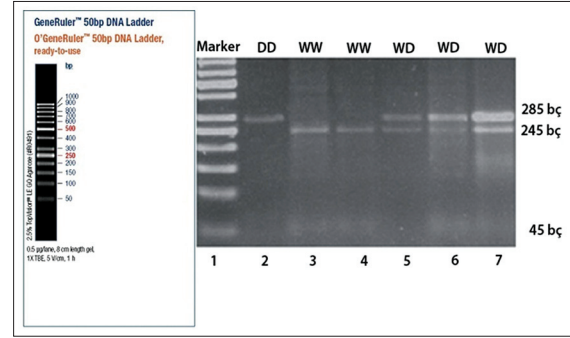
ve anti-enflamatuvar sitokinlerin salınımının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır, özellikle pro-enflamatuvar genlerin transkripsiyonunu indüklediği için enflamasyonda merkezi bir rol oynar. B lenfositlerde RANKL ekspresyonunun Aa'ya ait spesifik antijenler tarafından düzenlendiği ve RANKL'ın NF-κB'yi aktive ederek hücrelerde IL-6, IL-1β, TNF-α gibi enflamatuvar sitokinlerinin salınımını arttırıp, osteoklastların olgunlaşmasını sağlayarak kemik rezorbsiyonuna sebep olduğu rapor edilmiştir.⁵ Ayrıca, agresif periodontitiste meydana gelen kemik yıkımının kronik periodontitisten daha hızlı olmasında artmış RANKL ekspresyonunun NF-κB'yi aktive etmesi ile osteoklast olgunlaşmasını hızlandırmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.⁵ Ishikawa ve arkadaşlarının çalışmasında, NF-κB1'den yoksun farelerde bakteriyel enfeksiyonlara duyarlılık ve kronik enflamasyon varlığı gösterilmiştir.²⁴ Ayrıca birçok çalışmada, bozulmuş NF-κB sinyal sistemi, romatoid artrit, tip 1 diyabet, multiple skleroz, sistemik lupus eritematöz, tiroid otoimmün hastalıkları gibi birçok enflamatuvar hastalığın patogenezi etkilemektedir.^{21,22}

Ankiloz spondilit, Behçet hastalığı, Crohn hastalığı, romatoid artrit, sistemik lupus eritematöz, tip 1 diyabet, ülseratif kolit gibi otoimmün ve enflamatuvar hastalıklar ile NF-κB1 (-94 ins/del) promotor polimorfizmi ilişkisinin değerlendirildiği bir meta-analizde, otoimmün ve enflamatuvar hastalıklar ile NF-κB1 gen polimorfizmi arasında bir ilişki bulunmamıştır. Bununla beraber, bu meta-analizde etnik kökene göre gruplandırma yapıldığında Kafkas populasyonunda ilişki bulunmazken, Asya populasyonunda NF-κB1 (-94 ins/del) promotor polimorfizmi otoimmün ve enflamatuvar hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Otoimmün ve enflamatuvar hastalıklar, hastalık türüne göre gruplandırıldığında ise ankiloz

spondilit, Graves hastalığı ve enflamatuvar bağırsak hastalığında ilişki tespit edilememiştir.⁹

Brezilyalılarda sistemik sklerozlu 151 hastanın ve sağlıklı 147 bireyin, IL-10 gen polimorfizmi ve NF-κB1 (-94 ins/del) polimorfizmi ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada ise, NF-κB1 (-94 ins/del) polimorfizminin genotip ve alel dağılımları ile sistemik skleroz arasında bir ilişki tespit edilmemiştir.¹¹

Literatürde periodontal hastalık ile NF-κB gen polimorfizmi ilişkisi tam olarak açığa kavuşmamıştır. Bu konuda yapılan ilk ve tek çalışma Schulz ve arkadaşlarının Alman popülasyonunda yaptığı çalışmada NF-κB1 (-94 ins/del) geninin del/del genotipi agresif periodontitis ile ilişkilendirilirken, bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak kronik periodontitis ile ilişki gösterilmemiştir.¹⁷ Bu çalışmada, del/del genotip yüzdesi, tüm periodontitis hastalarında % 19.9, agresif periodontitis hastalarında % 23.1, kronik periodontitis hastalarında %15.9 ve kontrol grubunda % 9.9 oranlarında saptanmıştır. Bu sonuçlara zıt olarak bizim çalışmamızda del/del genotip yüzdesi daha düşük saptanmış olup (AgP, %2.7; KP, %11.1; K, 9.8; AgP+KP,% 6.8) agresif periodontitis hastalarında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir. Aynı hastalık türünde gen polimorfizmleri için farklı sonuçların elde edilmesinde, ırk ve etnik grup farklılıklarının, periodontal hastalığın tanımlanmasında farklı kriterler kullanılmış olmasının, az sayıda hasta gruplarında değerlendirme yapılmış olmasının, periodontal durumu tam olarak bilinmeyen kontrol gruplarının referans alınmış olmasının sonuçlarda çeşitliliğe neden olduğu bildirilmektedir. Ayrıca Schafer ve arkadaşları²⁵ genetik polimorfizm çalışmalarında örneklem hesaplamasının mutlaka yapılması gerektiği, çalışma gruplarındaki birey sayısının genetik çalışmalar için çok



Şekil 1. NF-κB1 geni için PZR-RFLP kesimjel görüntüsü. *Pf*MI enzim kesim sonrası oluşan NF-κB1-94 ins/del polimorfizm genotipleri; 2 numaralı örnek del/del genotipi (285 bp), 3 ve 4 numaralı örnek ins/ins genotipi (240bp+45bp); 5, 6 ve 7 numaralı örnek ins/del genotipi (285 bp+280 bp+45 bp)

önemli olduğu ve sonuçları değiştirdiği vurgulanmıştır.

Bu çalışmanın sınırları dahilinde, NF-κB1 (-94 ins/del) promotör polimorfizmi ile periodontal hastalık arasında ilişki bulunmamıştır. Bununla beraber, bu gene ait diğer polimorfik bölgeler ve haplotip kombinasyonlarının periodontal hastalık ile olan ilişkisi bu çalışmada değerlendirilmemiştir. Ayrıca, çalışma popülasyonunun az olması göz önünde bulundurularak daha fazla sayıda hasta ile ve farklı etnik gruplarda yapılan çalışmalarla NF-κB polimorfizminin periodontitis patogeneziindeki rolünün açığa çıkarılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Moreira PR, Costa JE, Gomez RS, Gollob KJ, Dutra WO. TNFA and IL10 gene polymorphisms are not associated with periodontitis in Brazilians. *Open Dent J* 2009;3:184-190.
2. Caranza FA. *Clinical Periodontology*. 8th Ed. 1996 W.B. Saunders Company, Philadelphia.
3. Brett PM, Zygogianni P,

- Griffiths GS, Tomaz M, Parkar M, D'Aiuto F, Tonetti M. Functional gene polymorphisms in aggressive and chronic periodontitis. *J Dent Res* 2005;84: 1149-1153.
4. Zhang J, Sun X, Xiao L, Xie C, Xuan D, Luo G. Gene polymorphisms and periodontitis. *Periodontol* 2000 2011;56:102-124.
 5. Arabaci T, Cicek Y, Canakci V, Canakci CF, Ozgoz M, Albayrak M, Keles ON. Immunohistochemical and Stereologic Analysis of NF-kappaB Activation in Chronic Periodontitis. *European journal of dentistry* 2010;4:454-461.
 6. Sun XF, Zhang H. NFKB and NFKBI polymorphisms in relation to susceptibility of tumour and other diseases. *Histology and histopathology* 2007; 22:1387-1398.
 7. Beinke S, Ley SC. Functions of NF-kappaB1 and NF-kappaB2 in immune cell biology. *The Biochemical journal* 2007;382:393-409.
 8. Li Q, Verma IM. NF-kappaB regulation in the immune system. *Nature reviews Immunology* 2002; 2:725-734.
 9. Zou YF, Wang F, Feng XL, Tao JH, Zhu JM, Pan FM, Su H. Association of NFKB1 -94ins/delATTG promoter polymorphism with susceptibility to autoimmune and inflammatory diseases: a meta-analysis. *Tissue antigens* 2011;77: 9-17.
 10. Liptay S, Schmid RM, Perkins ND, Meltzer P, Altherr MR, McPherson JD, Wasmuth J J, Nabel GJ. Related subunits of NF-kappa B map to two distinct loci associated with translocations in leukemia, NFKB1 and NFKB2. *Genomics* 1992;13:287-292.
 11. Salim PH, Jobim M, Bredemeier M, Chies JA, Brenol JC, Jobim LF, Xavier RM. Interleukin-10 gene promoter and NFKB1 promoter insertion/deletion polymorphisms in systemic sclerosis. *Scandinavian journal of immunology* 2013;77:162-168.
 12. Karban AS, Okazaki T, Panhuysen CI, Gallegos T, Potter JJ, Bailey-Wilson JE, Silverberg MS, Duerr RH, Cho JH, Gregersen PK, Wu Y, Achkar JP, Dassopoulos T, Mezey E, Bayless TM, Novet FJ, Brant SR. Functional annotation of a novel NFKB1 promoter polymorphism that increases risk for ulcerative colitis. *Human molecular genetics* 2004;13: 35-45.
 13. Orozco G, Sanchez E, Collado MD, Lopez-Nevot MA, Paco L, Garcia A, Jimenez-Alonso J, Martin J. Analysis of the functional NFKB1 promoter polymorphism in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Tissue antigens* 2005; 65:183-186.
 14. Oliver J, Gomez-Garcia M, Paco L, Lopez-Nevot MA, Pinero A, Correro F, Martin L, Brieva JA, Nieto A, Martin J. A functional polymorphism of the NFKB1 promoter is not associated with ulcerative colitis in a Spanish population. *Inflammatory bowel diseases* 2005; 11:576-579.
 15. Borm ME, van Bodegraven AA, Mulder CJ, Kraal G, Bouma G. A NFKB1 promoter polymorphism is involved in susceptibility to ulcerative colitis. *International journal of immunogenetics* 2005;32:401-405.
 16. Martin J, Perez-Armengol C, Miranda-Fillooy JA, Vilchez JR, Lopez-Nevot MA, Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA. Lack of association of a functional -94ins/delATTG NFKB1 promoter polymorphism with susceptibility and clinical expression of biopsy-proven giant cell arteritis in northwest Spain. *The Journal of rheumatology* 2006; 33:285-288.
 17. Schulz S, Hierse L, Altermann W, Klapproth J, Zimmermann U, Reichert Y, Glaser C, Kluttig A,

- Stein JM, Schaller HG, Reichert S. The del/del genotype of the nuclear factor-kappaB -94ATTG polymorphism and its relation to aggressive periodontitis. *Journal of periodontal research* 2010;45:396-403.
18. Loe H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. *J Periodontol* 1967;38,Suppl:610-616.
 19. Ianni M, Bruzzesi G, Pugliese D, Porcellini E, Carbone I, Schiavone A, Licastro F. Variations in inflammatory genes are associated with periodontitis. *Immunity & ageing: I & A* 2013;10:39.
 20. Takashiba S, Naruishi K. Gene polymorphisms in periodontal health and disease. *Periodontology* 2000 2006;40:94-106.
 21. Tak PP, Firestein GS. NF-kappaB: a key role in inflammatory diseases. *The Journal of clinical investigation* 2001;107:7-11.
 22. Kurylowicz A, Nauman J. The role of nuclear factor-kappaB in the development of autoimmune diseases: a link between genes and environment. *Acta biochimica Polonica* 2008; 55:629-647.
 23. Hart TC, Kornman KS. Genetic factors in the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol* 2000 1997;14:202-215.
 24. Ishikawa H, Claudio E, Dambach D, Raventos-Suarez C, Ryan C, Bravo R. Chronic inflammation and susceptibility to bacterial infections in mice lacking the polypeptide (p)105 precursor (NF-kappaB1) but expressing p50. *The Journal of experimental medicine* 1998;187: 985-996.
 25. Schafer AS, Jepsen S, Loos BG. Periodontal genetics: a decade of genetic association studies mandates better study designs. *Journal of clinical periodontology* 2011;38:103-107.

How to cite this article: Emine Pirim Görgün, Hülya Toker, Ertan Mahir Korkmaz, Habeş Bilal Aydemir. NF-κB gen polimorfizminin agresif ve kronik periodontitis ile ilişkisi. *Cumhuriyet Dent J* 2014;17(4):389-397.