الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية طب الأسنان
قسم علم النسج حول السنية

دراسة التعدد الشكلي لمورثة الانترلوكين-6 عند المرضى السوريين المصابين بالتهاب النسج حول السنية الجائح والمزمن

Study of Interleukin-6 gene polymorphisms in Syrian patients with aggressive and chronic periodontitis

أطروحة قدمت لجامعة دمشق لنيل درجة الماجستير في علوم طب الأسنان في اختصاص علم النسج حول السنية

إعداد الباحث:

سامي جوزيف فتوح

إشراف:

م.د. علي أبو سليمان

المدرس في قسم علم النسج حول السنية

المشرف المشارك:

م.د. شادي سكرية

المدرس في قسم علم الحياة الحيوانية

كلية العلوم

2013

SYRIAN ARAB REPUBLIC
Damascus University
School of Dentistry

الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية طب الأسنان

قرار لجنة الحكم على رسالة الماجستير

الإخوة الزملاء - أخواتي الطلبة

بناءً على قانون تنظيم الجامعات الصادر بالقانون رقم /٦/ تاريخ ٢٠٠٦/١/٤ وعلى المادة/١٦٤/من اللائحة التنفيذية لقانون تنظيم الجامعات الصادر بالمرسوم /٢٥٠/ تاريخ ٢٠٠٦/٧/١٠ وعلى قرار مجلس التعليم العالي رقم /٦٨/تاريخ ٢٠٠٦/١١/١٦ وقرار مجلس الجامعة رقم ٨/١٤٣٧ تاريخ ٢٠١٠/١/١٥(المتضمن إجراءات القيد في الدراسات العليا وتشكيل لجان الحكم وإجراءات المناقشة العلنية للرسائل و الأطروحات والدفاع عنها ومنح الدرجات العلمية) والمادة الأولى من نظام الدراسات العليا لكلية طب الأسنان التي تهدف "إلى إعداد المختصين في مختلف ميادين طب الأسنان وتأهيل الطلاب وتزويدهم بمستوى عال من المعرفة في مجال اختصاصهم والنهوض والمشاركة بالبحوث العلمية في مجالات طب الأسنان وفي هذه المناسبة نقدم إليكم موضوع رسالة الماجستير للباحث سامي فتوح من مواليد نيويورك ١٩٨٦م حيث تخرج من كلية طب الأسنان جامعة دمشق عام ٢٠٠٨م، وانتسب الى الدراسات العليا عام ٢٠٠٨م ، وسجل موضوع الماجستير في عام ٢٠١١م، جامعة دمشق وقضى سنتين في تحضير رسالته وكان خلال فترة دراسته مثالا للطالب النشيط الذي يتابع أموره بكل دقة ومهارة.

((قرار لجنة الحكم))

بناء على قرار مجلس الشؤون العلمية في جامعة دمشق رقم /٢١٦٥/ تاريخ ١٥/ ٤/ ٢٠١٣م المتخذ بجلسة رقم /١٥/ بالموافقة على تأليف لجنة الحكم على رسالة الماجستير للسيد الباحث سامي فتوح وذلك من السادة الأساتذة التالية أسماؤهم:

١- الأستاذة الدكتورة رزان خطاب (عضواً)
٢- المدرسة الدكتورة ريم ندرة (عضواً)
٣- المدرس الدكتور علي أبو سليمان (مشرفاً)

وبعد أن تمت مناقشة هذه الأطروحة والاطلاع عليها و الدفاع عنها بحضور أساتذة و طلاب الدراسات العليا في كلية طب الأسنان وعدد من المهتمين بالبحث العلمي، وذلك في تمام الساعة الثانية عشرة ظهراً من يوم الأربعاء الواقع في تاريخ ٢٠١٣/٦/١٩م على مدرج كلية طب الأسنان بجامعة دمشق

((عنوان البحث))

دراسة التعدد الشكلي لمورثة الإنترلوكين-٦ عند المرضى السوريين المصابين بالتهاب النسج حول السنية الجانح والمزمن

وبعد أن تداولت اللجنة في تقويم الأطروحة و الدفاع عنها ، فقد قررت اللجنة بالإجماع ما يلي

تقييم الأطروحة(٤٥)	العرض والدفاع (٤٥)	نشر البحث (٥)	براءة اختراع (٥)	المجموع (١٠٠)
٤٤	٤٤	٥	/	٩٣

١-منح السيد الباحث سامي فتوح من مواليد عام ١٩٨٦م درجة الماجستير في اختصاص علم النسج حول السنية بتقدير ..... وعلامة قدرها .....

٢- يرفع هذا القرار إلى المجالس المختصة للمصادقة عليها أصولا

المدرس الدكتور
علي أبو سليمان

المدرسة الدكتورة
ريم ندرة

الأستاذة الدكتورة
رزان خطاب

SYRIAN ARAB REPUBLIC
DAMASCUS UNIVERSITY
Damascus University Journal
for Medical Sciences
/ISSN 2072-2265/

الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
مديرية مجلات جامعة دمشق
مجلة جامعة دمشق للعلوم الصحية

الرقم: 669 / ص
التاريخ : 2013/6/19

السيد الأستاذ الدكتور نائب رئيس جامعة دمشق لشؤون البحث العلمي والدراسات العليا

تقدم السيد سامي فتوح طالب الماجستير في كلية طب الأسنان بجامعة دمشق ببحث للنشر في مجلة جامعة دمشق وهو بحث أصيل بعنوان:

« دراسة التعدد الشكلي لمورثة الانترلوكين -6 عند المرضى السوريين المصابين بالتهاب النسج حول السنية المزمن »

بإشراف الدكتور علي أبو سليمان ومشاركة الدكتور شادي سكرية

وتم تحكيمه وقبوله للنشر.

رئيس تحرير
مجلة جامعة دمشق للعلوم الصحية
الأستاذ الدكتور محمد إياد الشطي

ملاحظة : لا تعتبر هذه الوثيقة صالحة ما لم تكن مصورة بختم المجلة.

تصريح

" لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة تم أخذه بالكامل من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في هذه الجامعة أو في أية جامعة أخرى أو أي معهد تعليمي "

إهداء

إلى قدوتي و مثلي الأعلى... أبي الحبيب

إلى نبع العطاء و الحنان... أمي الحبيبة

إلى من ساندني دوما... أخواتي الأعزاء

إلى حبيبتي و إلهامي... زوجتي الغالية

كلمة شكر

في البداية أود أن أشكر أستاذي **المدرس الدكتور علي أبو سليمان** الذي وضع ثقته بي و كان على مدى سنين الدراسة المعلم الحكيم و الأهم الأخ الصديق .

والشكر الجزيل أيضاً **للمدرس الدكتور شادي سكرية** المدرس في قسم علم الحياة الحيوانية – كلية العلوم لما له من فضل في سير هذا البحث و الذي لم يبخل علي يوم بمعلوماته القيمة.

أتوجه بالشكر الجزيل **للأستاذة الدكتورة رزان خطَّـاب** عميد كلية طب الأسنان لتفضلها بقبول المشاركة في تحكيم هذه الرسالة ولدعمها المتواصل طوال سنين دراستي فكانت و ستبقى مثلاً يحتذى به في العلم و التفاني في العمل.

كما أتوجه بالشكر إلى عضو لجنة التحكيم **المدرسة الدكتورة ريم ندرة** لتفضلها بقبول المشاركة في تحكيم هذه الرسالة ولتقديمها النصح والملاحظات القيمة.

كما أتوجه بالشكر **للأستاذة الدكتورة رويدة صايمة** رئيس قسم علم النسج حول السنية وجميع أعضاء الهيئة التدريسية في قسم علم النسج حول السنية لما قدموه لي من علم و معرفة أثناء دراستي.

وأتقدم بالشكر إلى **الأستاذ الدكتور إياد الشعراني** وكيل كلية طب الأسنان للشؤون العلمية وإلى **الأستاذ الدكتور ياسر المدلل** وكيل كلية طب الأسنان للشؤون الإدارية لدعمهم مسيرة البحث العلمي.

و أتقدم بالشكر إلى قسم علم الحياة الحيوانية–كلية العلوم ممثلاً **بالأستاذ الدكتور حسن ناصر الدين** لقبول إنجاز التحاليل الوراثية في مخبر الدراسات العليا و لجميع طلاب الماجستير والدكتوراه في قسم علم الحياة الحيوانية الذين ساعدوني و قدموا لي المشورة أثناء إنجاز التحاليل الوراثية.

وأتقدم بكل الشكر والامتنان والتقدير لطلاب الماجستير والدكتوراه في قسم علم النسج حول السنية لما قدموه لي من مساعدة في إنجاز البحث و الذين لم يكونوا فقط زملاء دراسة بل أصدقاء و أخوة أعتز بمعرفتهم.

الفهرس

قائمة المحتويات	1
الهدف من البحث	11
الباب الأول:المراجعة النظرية	12
1- التهاب النسج حول السنية	13
2- تصنيف الجمعية الأمريكية لأمراض النسج حول السنية	13
3- التهاب النسج حول السنية المزمن	14
3-1 تعريف	14
3-2 الصفات الأساسية	14
4- التهاب النسج حول السنية الجائح	16
4-1 تعريف	16
4-2 الصفات الأساسية	17
5- مقارنة بين المرض حول السني الجائح و المزمن	18
6- وبائيات المرض حول السني	20
7- عوامل الخطورة للإصابة بالمرض حول السني	22
7-1 عوامل الخطورة السببية	22
7-1-1 مستوى الصحة الفموية	22
7-1-2 العوامل الموضعية	23
7-1-3 التغذية	23
7-1-4 التدخين	23
7-1-5 الكحولية	24
7-1-6 الشدة النفسية	25
7-1-7 السكري	25
7-1-8 ترقق العظام	26
7-1-9 الفيروسات	26

7-1-10 الجراثيم الممرضة حول السنية	27
7-2 عوامل الخطورة المحددة	29
7-2-1 العرق	29
7-2-2 العمر	29
7-2-3 الجنس	30
7-2-4 الحالة الاجتماعية الاقتصادية	30
7-2-5 المنطقة الجغرافية	31
7-2-6 الوراثة	31
8- الآلية الإمراضية للمرض حول السني	32
9- دور الاستجابة المناعية للمضيف في المرض حول السني	34
10- دور السيتوكينات في المرض حول السني	35
10-1 تعريف	35
10-2 عائلة السيتوكينات	35
10-3 الدراسات حول دور السيتوكينات في المرض حول السني	36
10-3-1 الأنترلوكين-1 (IL-1)	37
10-3-2 عامل التنخر الورمي ألفا (TNF-α)	38
10-3-3 الإنترلوكين-8 (IL-8)	38
10-3-4 الأنترفرون غاما (INF-γ)	39
10-3-5 السيتوكينات الأخرى	39
10-4 التفاعل بين السيتوكينات	41
11- الدراسات الوراثية للمرض حول السني	41
11-1 DNA	41
11-2 التعدد الشكلي للنكليوتيد الواحدSNP	43
12- علاقة SNPs في المورثات المرمزة للسيتوكينات المختلفة بالمرض حول السني	44
13- الانترلوكين-6 (IL-6)	49

13-1 تعريف	49
13-2 انتاجه	49
13-3 وظائفه	49
13-4 علاقته بالأمراض العامة	51
14- IL-6 و الأمراض حول السنية	52
15- التعدد الشكلي لمورثة IL-6	53
16- التعدد الشكلي لمورثة IL-6 وعلاقته بالمرض حول السني	56
16-1 علاقة التعدد الشكلي لمورثة IL-6 بالتهاب النسج حول السنية المزمن	56
16-2 علاقة التعدد الشكلي لمورثة IL-6 بالتهاب النسج حول السنية الجائح	59
الباب الثاني: المواد و الطرائق	63
1- مخطط الدراسة	64
2- الدراسة السريرية	65
2-1 مرضى الدراسة	65
2-1-1 شروط قبول المرضى	65
2-1-2شروط استبعاد المرضى	67
2-2 الفحص السريري	67
2-3 تحديد شدة المرض حول السني	68
2-4 الدراسة الشعاعية	68
3- الدراسة الوراثية	72
3-1 جمع العينات الدموية	72
3-2 استخلاص DNA	72
3-2-1 المواد و الأجهزة المستخدمة	72
3-2-2 المراحل المخبرية	74
3-3 تقنية التفاعل السلسلي للبوليميراز	75

3-3-1 المواد و الأجهزة المستخدمة	75
3-3-2 المراحل المخبرية	76
3-4 الرحلان الكهربائي باستخدام جيل الأغاروز	78
3-4-1 المواد و الأجهزة المستخدمة	78
3-4-2 المراحل المخبرية	79
4- الدراسة الإحصائية	81
الباب الثالث: النتائج	82
1- نتائج الدراسة الوصفية	83
2- نتائج الدراسة الوراثية	89
2-1 تفسير نتائج الـــ PCR	89
2-2 توازن هاردي فاينبرغ Hardy-Weinberg equilibrium	90
2-3: نتائج الموقع -174	91
2-4 نتائج الموقع -572	97
الباب الرابع: المناقشة	103
1- مناقشة تصميم الدراسة	104
2- مناقشة صفات العينة	105
3- مناقشة الدراسة الوراثية	106
3-1 مناقشة المرض حول السني المزمن	106
3-1-1 الموقع -174	106
3-1-2 الموقع -572	108
3-2 مناقشة المرض حول السني الجائح	109
2-2-1 الموقع -174	109
2-2-2 الموقع -572	110

3-3 خلاصة مناقشة الدراسة الوراثية	110
الباب الخامس: الاستنتاجات	115
الباب السادس: المقترحات و التوصيات	117
الباب السابع: المراجع	120
الملخص العربي	151
الملخص الأجنبي	152

قائمة الجداول

الرقم	عنوان الجدول	صفحة
1	تصنيف الأكاديمية الأمريكية لأمراض النسج حول السنية AAP1999	13
2	الصفات الأساسية للمرض حول السني	16
3	مقارنة بين أنماط المرض حول السني	19
4	تقسيم السيتوكينات	36
5	دور السيتوكينات في المرض حول السني	40
6	أهم الدراسات حول علاقة التعدد الشكلي لمرثات السيتوكينات مع المرض حول السن	48
7	أمثلة على الدراسات المعنية بالتعدد الشكلي لمورثة IL-6 و المرض حول السني	61
8	المرئسات المستخدمة	77
9	خليط الـPCR المستخدم	77
10	برنامج الـPCR المستخدم	77
11	توزع المرضى حسب العمر و الجنس في مجموعات الدراسة	83
12	مقارنة المتوسط الحسابي للعمر بين مجموعتي AgP و H1	84
13	مقارنة المتوسط الحسابي للعمر بين مجموعتي ChP و H2	84
14	توزع المرضى حسب التدخين في مجموعات الدراسة	85
15	المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للنسبة المئوية لأعماق الجيوب وفقاً لمجموعتي H1 و AgP	86

16	المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للنسبة المئوية لأعماق الجيوب وفقاً لمجموعتي ChP و H2	86
17	المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للنسبة المئوية لفقد الارتباط وفقاً لمجموعتي H1 و AgP	87
18	المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للنسبة المئوية لفقد الارتباط وفقاً لمجموعتي ChP و H2	87
19	النسبة المئوية لتوزع المرضى حسب شدة التهاب النسج حول السنية	88
20	تفسير النتائج	89
21	احتمالات الأنماط الجينية في الموقعين	89
22	تكرار الأنماط الوراثية المشاهد والمتوقع حسب مبدأ التوازن لدى Hardy-Weinberg equilibrium	90
23	توزع المرضى حسب النمط الجيني و الأليلات للموقع -174 في مجموعتي AgP و H1	91
24	توزع المرضى حسب النمط الجيني و الأليلات للموقع -174 في مجموعتي ChP و H2	93
25	توزع المرضى حسب النمط الجيني للموقع -174 في مجموعة AgP مقسمة حسب شدة المرض	95
26	توزع المرضى حسب النمط الجيني للموقع -174 في مجموعة ChP مقسمة حسب شدة المرض	96
27	توزع المرضى حسب النمط الجيني و الأليلات للموقع -572 في مجموعتي AgP و H1	97
28	توزع المرضى حسب النمط الجيني و الأليلات للموقع -572 في مجموعتي ChP و H2	99
29	توزع المرضى حسب النمط الجيني للموقع -572 في مجموعة AgP مقسمة حسب شدة المرض	101
30	توزع المرضى حسب النمط الجيني للموقع -572 في مجموعة ChP مقسمة حسب شدة المرض	102
31	مقارنة بين نتائج عدة دراسات عالمية مع دراستنا بالنسبة للموقع -174	113
32	مقارنة بين نتائج عدة دراسات عالمية مع دراستنا بالنسبة للموقع -572	114

قائمة المخططات

الرقم	عنوان المخطط	صفحة
1	توزع أفراد العينة ضمن المجموعات حسب الجنس	83
2	توزع أفراد العينة ضمن المجموعات حسب التدخين	85
3	توزع أفراد العينة ضمن المجموعات حسب شدة المرض حول السني	88
4	توزع أفراد العينة ضمن مجموعتي AgP و H1 حسب النمط الجيني للموقع -174	92
5	توزع أفراد العينة ضمن مجموعتي AgP و H1 حسب الأليلات للموقع -174	92
6	توزع أفراد العينة ضمن مجموعتي ChP و H2 حسب النمط الجيني للموقع -174	94
7	توزع أفراد العينة ضمن مجموعتي ChP و H2 حسب الأليلات للموقع -174	94
8	توزع أفراد العينة ضمن مجموعة AgP مقسمة حسب شدة المرض حسب النمط الجيني للموقع -174	95
9	توزع أفراد العينة ضمن مجموعة ChP مقسمة حسب شدة المرض حسب النمط الجيني للموقع -174	96
10	توزع أفراد العينة ضمن مجموعتي AgP و H1 حسب النمط الجيني للموقع -572	98
11	توزع أفراد العينة ضمن مجموعتي AgP و H1 حسب الأليلات للموقع -572	98
12	توزع أفراد العينة ضمن مجموعتي ChP و H2 حسب النمط الجيني للموقع -572	100
13	توزع أفراد العينة ضمن مجموعتي ChP و H2 حسب الأليلات للموقع -572	100
14	توزع أفراد العينة ضمن مجموعة AgP مقسمة حسب شدة المرض حسب النمط الجيني للموقع -572	101
15	توزع أفراد العينة ضمن مجموعة ChP مقسمة حسب شدة المرض حسب النمط الجيني للموقع -572	102

قائمة الأشكال

الرقم	عنوان الشكل	صفحة
1	المعقدات الجرثومية تحت اللثوية	28
2	العلاقة بين النمط الظاهري و النمط الجيني و البيئة	32
3	تطور مفهوم الآلية الإمراضية للمرض حول السني	33
4	شكل توضيحي لسلسلة DNA	42
5	رسم توضيحي للبنية العامة للمورثة البشرية	44
6	الوظائف الحيوية للإنترلوكين–6 و الخلايا المفرزة له	51
7	موقع مورثة IL-6 على الصبغي رقم 7	54
8	شكل ترسيمي لمورثة IL-6	54
9	مراحل إنجاز البحث	64

قائمة الصور

الرقم	عنوان الصورة	صفحة
1	بطاقة استجواب المريض	69
2	تتمة 1 بطاقة استجواب المريض	70
3	تتمة 2 بطاقة استجواب المريض	71
4	عتيدة استخلاص DNA	73
5	مثفلة	73
6	حمام جاف	73
7	جهاز Vortex	73
8	جهاز المدور الحراري	78
9	صفيحة PCR	78
10	هلامة الأغاروز عند صبها ضمن القواعد	80
11	جهاز الرحلان الكهربائي	80

12	هلامات الآغاروز بعد وضعها في حوض الرحلان	80
13	جهاز موثق هلام من شركة Cleaver	80
14	نتائج الPCR بعد الرحلان الكهربائي على هلامة الأغاروز	89

قائمة الاختصارات List of abbreviations

المصطلح العربي	المصطلح الأجنبي	الاختصار
الأكاديمية الأمريكية لأمراض النسج حول السنية	**American Academy of Periodontology**	**AAP**
الجمعية الأمريكية لطب الأسنان	**American Dental Association**	**ADA**
التهاب النسج حول السنية الجائح	**Aggressive Periodontitis**	**AgP**
متلازمة نقص المناعة المكتسب	**Acquired immunodeficiency syndrome**	**AIDS**
استجابة الطور الحاد	**Acute-Phase Response**	**APR**
زوج ثنائي	**base pair**	**bp**
فقد الارتباط السريري	**Clinical attachment loss**	**CAL**
التهاب النسج حول السنية المزمن	**Chronic Periodontitis**	**CHP**
مستوى الثقة	**Confidence Interval**	**CI**
البروتين التفاعلي C	**C Reactive Protein**	**CRP**
فيروس أبشتاين بار	**Epstein-Barr virus**	**EBV**
التهاب النسج حول السنية الجائح المعمم	**Generalized Aggressive Periodontitis**	**GAgP**
الفيروس المضخم للخلايا	**Human cytomegalovirus**	**HCMV**
فيروس الحلأ البسيط – النمط1	**Herpes Simplex Virus-1**	**HSV-1**
الانترلوكين	**Interleukin**	**IL**
الإنترفيرون	**Interferon**	**INF**
الانترلوكين1	**Interleukin1**	**IL1**
الانترلوكين1 ألفا	**Interleukin1 Alpha**	**IL-1α**
الانترلوكين1 بيتا	**Interleukin1 Beta**	**IL-1β**

IL-6	**Interleukin6**	الانترلوكين6
KDa	**Kilo Dalton**	كيلو دالتون
LAgP	**Localized Aggressive Periodontitis**	التهاب النسج حول السنية الجائح الموضع
min	**minute**	دقيقة
MMP	**Matrix Metalloproteinase**	أنزيم القالب المعدني
NK	**Natural Killer**	القتلة الطبيعيون
OR	**Odds Ratio**	نسبة الأرجحية
PCR	**Polymirase Chain Reaction**	تفاعل سلسلة البلمره
PPD	**Probing Probing Depth**	مشعر عمق السبر
SNP	**Single Nucleotide Polymorphism**	التعدد الشكلي المورثي المفرد
TNF	**Tumor Necrotizing Factor**	عامل التنخر الورمي

قائمة اختصارات الجراثيم

الاختصار	الجرثوم
Aa	***Actinobacillus actinomycetemcomitans***
Cr	***Campylobacter rectus***
Cs	***Capnocytophaga spp***
Ec	***Eikenella corrodens***
En	***Eubacterium nodatum***
Fn	***Fusobacterium nucleatum***
Pg	***Porphyromonas gingivalis***
Pi	***Prevotella intermedia***
Pm	***Peptostreptococcus micros***
Td	***Treponema denticola***
Tf	***Tannerella forsythia***

الهدف من البحث:

بحثت العديد من الدراسات في العلاقة بين التعدد الشكلي لمورثة IL-6 والمرض حول السني لدى شعوب مختلفة، ووجدبعضها علاقة ارتباط ايجابية في حين لم يجد البعض الآخر أية علاقة، الأمر الذي يمكن تفسيره بالاختلاقات العرقية بين الشعوب المدروسة مما يتطلب المزيد من البحث على الأعراق من كافة أنحاء العالم. وفي غياب الدراسات التي تتناول هذه العلاقة في سوريا فقد ارتأينا أنه من الأهمية بمكان تحري دور التعدد الشكلي لمورثة IL-6 في تطور المرض حول السني في المجتمع السوري وذلك عن طريق:

I. دراسة نسب انتشار الأنماط المورثية (alleles) لمورثة الانترلوكين-6 في المواقع النكليوتيدية **174-**، **572-** عند الأشخاص السليمين من الناحية حول السنية وكذلك عند مرضى التهاب النسج حول السنية الجائح و المزمن.

II. التحقق إذا كانت إحدى الأنماط المورثية تؤهب لزيادة قابلية الإصابة بالتهاب النسج حول السنية الجائح أو المزمن.

III. تحري علاقة الأنماط المورثية المدروسة بشدة الإصابة بالمرض حول السني.

الباب الأول

المراجعة النظرية

Literature Review

1- **التهاب النسج حول السنية: Periodontitis** (Novak, 2002) هو مرض التهابي يصيب النسج حول السنية عبر مجموعات محددة من الجراثيم مؤدية إلى تخرب مترقٍ في الرباط حول السني و العظم السنخي مع تشكل جيوب أو انحسار أو كليهما. إن ما يميز التهاب النسج حول السنية سريريا عن التهاب اللثة هو وجود فقد الارتباط الملموس سريرا من خلال تشكل الجيب أو الانحسار .

2- تصنيف الجمعية الأمريكية لأمراض النسج حول السنية (APP 1999) :

أدى تطور فهم الإمراضية السببية للمرض حول السني، و تطور تقنيات تشخيص حديثة متنوعة إلى تغير تصنيف الأمراض حول السنية على مر السنين. تم الاتفاق على تصنيف حديث للمرض في الورشة العالمية لتصنيف المرض حول السني المعقودة بين 30 أكتوبر- 2نوفمبر 1999، و لا يزال هذا التصنيف معتمداً حتى الآن (Armitage, 1999, Devi and Pradeep, 2009) يلخص الجدول تصنيع الجمعية الأمريكية لأمراض النسج حول السنية(AAP1999):

الجدول رقم 1: تصنيف الأكاديمية الأمريكية لأمراض النسج حول السنية AAP1999

1) الأمراض اللثوية Gingival Disease
2) التهاب النسج حول السنِّية المزمن Chronic Periodontitis a) الموضع Localized b) المعمم Generalized
3) التهاب النسج حول السنِّية الجائح Aggressive Periodontitis a) الموضع Localized b) المعمم Generalized
4) التهاب النسج حول السنِّية كتظاهر للأمراض الجهازية Periodontitis as a Manifestation of Systemic Disease
5) أمراض النسج حول السنِّية التموتية Necrotizing Periodontal Disease
6) خرَّاجات النسج حول السنِّية Abscesses of the Periodontium
7) التهاب النسج حول السنِّية المترافق مع آفات لبِّية Periodontitis Associated with Endodontic Lesions
8) حالات التشوُّهات التطوُّرية أو المكتسبة Developmental or Acquired Deformities

مقتبس من (Armitage 1999)

3- التهاب النسج حول السنية المزمن: Chronic Periodontitis

3-1 تعريف

هو مرض التهابي يصيب النسج الداعمة للسن, تسببه مجموعة من العضويات الدقيقة (اللويحة السنية Dental plaque) مما يؤدي إلى تخرب الارتباط البشري والعظم السنخي لتتشكل الجيوب حول السنية. ويتصف بتطور بطيء تتخلله فترات من التخرب السريع وأكثر ما يشاهد عند الكهول لكن يمكن أن يصيب الأعمار الأصغر ويترافق مع عناية فموية سيئة و\أو حشوات وتيجان سيئة. وهناك العديد من العوامل المفاقمة للمرض مثل (التدخين-الحمل- الأمراض العامة كداء السكري). (Kinane and Lappin, 2001)

3-2 الصفات الأساسية

تُشاهد مجموعة من العلامات السريرية من بينها الوذمة و الحمامى والنزف اللثوي عند السبر و/أو التقيح، وتشكل الجيوب حول السنية و فقد الارتباط السريري، يتواجد القلح تحت اللثوي في مواقع الإصابة. تتناسب كميِّة التخرب في النسج حول السنّية مع الصحّة الفموية وتجمّعات اللويحة والعوامل الموضعية و التدخين والشدة النفسية وعوامل الخطورة الجهازيَّة.

يشاهد بالفحص الشعاعي فقد في العظم السنخي بشكلٍ أفقي أو زاوي، و قد تشاهد حركة أو هجرة في الأسنان في المراحل المتقدمة. كما أن مقدار الامتصاص العظمي قد يختلف من موقع إلى آخر عند نفس المريض، حيث يمكن أن يشاهد تخرب شديد في بعض المواقع في حين تكون مواقع أخرى بالكاد مصابة تحتوي اللويحة تحت اللثوية أنواعاً مختلفة من الجراثيم و قد يختلف تركيبها من مريض إلى آخر و من موقع إلى آخر. غير المعالجة (Kinane et al., 2008, Wiebe and Putnins, 2000)

ويعتبر التهاب النسج حول السنية المزمن موضعاً عندما يكون عدد الأسنان المصابة بفقد الارتباط السريري أقل أو يساوي % 30 من عدد الأسنان الكلي. ويعتبر معمماً عندما يكون عدد الأسنان المصابة بفقد الارتباط السريري أكبر من % 30 من عدد الأسنان الموجودة.

يقسم التهاب النسج حول السنية حسب فقد الارتباط السريري إلى:

1. بدئي :عندما يكون فقد الارتباط السريري 2 – 1 ممم.
2. متوسط :عندما يكون فقد الارتباط السريري 4 – 3 ممم.
3. شديد :عندما يكون فقد الارتباط السريري 5 ممم أو أكثر (Armitage, 1999)

يلخص الجدول2 أهم الصفات الأساسية للمرض حول السني المزمن(Armitage, 2004)

الجدول رقم 2: الصفات الأساسية للمرض حول السني

أكثر انتشاراً بين البالغين لكن يمكن حدوثه عند الأطفال و المراهقين
تتناسب شدة التخرب مع وجود عوامل موضعية
يشاهد القلح تحت اللثوي بكثرة عند المرضى
لا يترافق بنمط جرثومي محدد
تقدم بطي إلى متوسط لكن يمكن أن يتخلله فترات من التقدم السريع
يمكن أن يترافق بعوامل مؤهبة موضعية(عوامل لها علاقة بالسن، عوامل غير عضوية)
يمكن أن يعدل و/أو يترافق مع عوامل جهازية مثل الداء السكري
يمكن أن يعدل بعوامل غير الأمراض الجهازية مثل التدخين و الشدة النفسية

مقتبس من (Armitage, 2004)

4- التهاب النسج حول السنية الجائح: Aggressive Periodontitis

1-4-1تعريف

تعرف الأكاديمية الأمريكية لعلوم أمراض النسج حول السنية (AAP 2000) التهاب النسج حول السنية الجائح بأنه مرض يتألف من أنماط مختلفة من إلتهاب النسج حول السنية التي تصيب أفراداً يكونون في معظم الحالات سليمين من أي إصابات مرضية أخرى. يشمل إلتهاب النسج حول السنية الجائح مجموعة من الأمراض تشخص عند أشخاص تحت سن 35، وتتصف بفقدان عظمي متقدم، و توزع الآفات بشكل مختلف عن الالتهاب المزمن ، و معالم سببية مميزة، وميل إلى التجمع العائلي(Kinane and Lappin, 2001).

أوصت ورشة العمل الدولية في علوم أمراض النسج حول السنية في عام 1999 بأن يحل مصطلح التهاب النسج حول السنية الجائح Aggressive Periodontitis مكان مصطلحات التهاب النسج حول السنية المبكر "Early –Onset Periodontitis" وإلتهاب النسج حول السنية الشبابي " Juvenille Periodontitis" .

1-4-2 الصفات الأساسية

يتصف التهاب النسج حول السنية الجائح بفقد الارتباط و التخرب العظمي السريع لدى المرضى الأصحاء من الناحية الجهازية و غياب التراكمات الكبيرة من اللويحة و القلح بما لا يتناسب مع شدة الإصابة و التجمع العائلي للإصابة بما يوحي بالصفة الوراثية(Novak, 2002)

هناك بعض الخصائص الثانوية التي تشاهد بشكل عام في التهاب النسج حول السنية الجائح ولكن ليس في جميع الحالات من ضمن هذه الخصائص الثانوية : المواقع المصابة تحتوي على جراثيم *Aa* ،خلل في عملية البلعمة، فرطُ استجابة من النمط الظاهري للبالعات الكبيرة، قد يتوقف تقدم المرض بشكل ذاتي(Lang et al., 1999)

يظهر التهاب النسج حول السنية الجائح بأحد الشكلين التاليين:

- التهاب نسج داعمة جائح موضع Localized Agressive Periodontitis
- التهاب نسج داعمة جائح معمم Generalized Aggressive Periodontitis

تبدأ الإصابة بالمرض حول السني الجائح الموضع (LAgP) في فترة البلوغ عادة، و تتوضع الإصابة على سّنين أحدهما رحى أولى على الأقل،على الأرحاء الأولى و القواطع و سنين آخرين على الأكثر، و غالباً ما تلاحظ استجابة شديدة للأجسام الضدية في المصل تجاه العوامل الإمراضية، أما المرض حول السني الجائح المعمم(GAgP) ،فيظهر لدى أشخاص تحت عمر الثلاثين، لكن يمكن أن يشاهد في أعمار أكبر،وتظهر خسارة معممة في الارتباط على ثلاثة أسنان أو أكثر بالإضافة إلى الأرحاء الأولى والقواطع، و غالباً ما تلاحظ استجابة ضعيفة للأجسام الضدية في المصل تجاه العوامل الممرضة بالإضافة إلى النمط الدوري الواضح في التخرب حول السني(Novak, 2002)

يظهر كلا الشكلين تطوراً سريعاً للمرض وفي غياب أي كشف و/ أو علاج مبكرين فإن الأسنان المشمولة بالإصابة تبدي عادةً حركة زائدة بسبب الفقد الشديد للنسج حول السنية ويمكن أن يخسر المريض هذه الأسنان في نهاية المطاف.

1-5 مقارنة بين المرض حول السني الجائح و المزمن:

إن فهم الاختلافات بين أنماط التهاب النسج حول السنية يساعد على التشخيص الدقيق للحالة حول السنية و بالتالي التوصل إلى خطة المعالجة الأنسب. يوضح الجدول التالي أهم الصفات و الاختلافات بين التهاب النسج حول السنية المزمن و الجائح الموضع و المعمم.(Armitage, 2004).

الجدول رقم 3: مقارنة بين أنماط المرض حول السني		
التهاب النسج حول السنية الجائح المعمم	**التهاب النسج حول السنية الجائح الموضع**	**التهاب النسج حول السنية المزمن**
يصيب عادة المرضى تحت 30 سنة لكن يمكن أن يصيب الأعمار الأكبر	يحدث عادة في افترة المراهقة (يبدأ في فترة البلوغ)	أكثر انتشاراً بين البالغين لكن يمكن حدوثه عند الأطفال و المراهقين
تقدم سريع للمرض مع وجود واضح للتخرب	تقدم سريع للمرض	يتقدم بسرعة بطيئة إلى متوسطة
تتناسب شدة التخرب أحياناً مع التوضعات الجرثومية	لا تتناسب شدة التخرب مع التوضعات الجرثومية	تتناسب شدة التخرب مع التوضعات الجرثومية
يصيب التخرب عدة أسنان إضافة إلى الأرحاء الأولى و القواطع – يلاحظ التجمع العائلي للمرض – يمكن أن يشاهد القلح تحت اللثوي أو لا.	يتوضع التخرب على الأرحاء الأولى و القواطع – يلاحظ التجمع العائلي للمرض – لا يوجد القلح تحت اللثوي عادة	توزع مختلف للتخرب حول السني دون وجود نمط محدد –لا يلاحظ تجمع عائلي – يشاهد القلح تحت اللثوي بكثرة

مقتبس من (Armitage, 2004)

6 - وبائيات المرض حول السني:

تختلف نسبة انتشار المرض حول السني من منطقة إلى أخرى حول العالم ، فكثرت الدراسات الوبائية التي تعنى بنسب انتشار المرض حول السني لدى الفئات العمرية المختلفة و قدمت نتائج متباينة بسبب الاختلافات بين المجتمعات من جهة و اختلاف المعايير المعتمدة في تشخيص المرض حول السني، لكن بشكل عام تتراوح نسبة الإصابة بالتهاب النسج حول السني المتقدم المعمم في أي مجتمع بين 5-15% بالرغم من إصابة أغلبية البالغين بدرجة متوسطة من المرض.(Oliver et al., 1998, Burt, 2005)

وجد(Papapanou, 1996) في دراسته أن نسبة انتشار التهاب النسج حول السنية الجائح في الولايات المتحدة لا تزيد عن 0.1% بينما كانت هذه النسبة في دراسة Loe 0.51%. أما في آسيا فوجدت دراسة(Corbet et al., 2002) أن نسبة انتشار الاصابة الاجتياحية بين 0,1-0,4%.

أجرى (Lopez et al., 2001) دراسة على 9203 طالب تتراوح أعمارهم بين 12-21 سنة في تشيلي لتحري انتشار فقد الارتباط على الأرحاء الأولى الثانية و القواطع فوجد فقد ارتباط ≤1 مم بنسبة 69.2% من الطلاب و فقد ارتباط ≤2 مم بنسبة 16% من الطلاب و انخفضت النسبة إلى 4.5% من الطلاب لديهم فقد ارتباط ≤3مم.

أما في البرازيل فدرس (Cortelli et al., 2002) 600 شخص تتراوح أعمارهم بين 14-25 سنة و وجد أن نسبة انتشار التهاب النسج حول السنية الجائح الموضع 1.66 % و المعمم 3.66% . أيضاً درس (Susin et al., 2004) عينة مؤلفة من 1460

شخص بحثاً عن الانحسار اللثوي و وجد أن 51.6% من المرضى و 17% من أسنان الأفراد لديهم انحسار >3 مم و 22% من المرضى و 5.8% من أسنان الأفراد لديهم انحسار>5مم. كما وجدت دراسة أخرى لنفس الباحث أجريت على 612 شخص أعمارهم بين 14–29 سنة أن نسبة انتشار التهاب النسج حول السنية الجائح 5.5% بشكل متساوي بين الذكور و الإناث و لدى غير البيض أكثر بعشرين مرة من البيض(Susin and Albandar, 2005)

وجدت دراسة أجريت على 428 طالباً بعمر 15سنة في محافظة الخرطوم في السودان أن نسبة وجود جيوب حول سنية 26.2%(Faysal Idris 2012) و في دراسة أخرى في السودان وصلت نسبة الإصابة بالتهاب النسج حول السنية الجائح إلى 3.4% عند دراسة 1200 يافعاً أعمارهم بين 13–19 عاما ووجدت الدراسة أن نسبة انتشار الاصابة أكبر بين الأفراد من القبائل الأفريقية مقارنة مع القبائل الأفريقية–العربية(Elamin et al., 2010)

في إيران وجد (Sadeghi, 2010) أن نسبة الإصابة بالتهاب النسج حول السنية الجائح AgP هي 0.13% بعد دراسة 5590 مريضا" بين 15–18 عاما.

تم إجراء عدة دراسات وبائية لانتشار المرض حول السني في سوريا ففي دراسة (بولص 1996) بلغت نسبة التهاب النسج حول السنية الشبابي الموضع في دمشق 5,9% و 9,25% في ريفها و 11,38% في محافظات, حماه , السويداء, وطرطوس.

وفي دراسة(أبو سليمان" 2001) وصلت نسبة التهاب النسج الداعمة المبكر إلى 20% من مراجعي المراكز الصحية في المحافظات الجنوبية ، وعيادات أمراض النسج حول السنية في جامعة دمشق.

ووجد (كاظم 2005) أن نسبة الإصابة الاجتياحية في المناطق الوسطى والساحلية من سورية تصل إلى 2,74% ، وهذا يؤكد انتشار المرض من خلال توزع جغرافي معين حيث بلغت نسبة الإصابة الاجتياحية في حماه 4,67% وفي حمص 2,9% وفي اللاذقية 2,24% وأخيراً في طرطوس 1,22%.

درس (الشيباني 2011) 1216 طالباً وطالبة من المرحلة الإعدادية والثانوية في محافظتي السويداء ودرعا. بلغت نسبة المصابين 2.8% من مجمل العينة، يتوزعون إلى 1.1% مصاباً بالشكل الموضع و1.7% مصاباً بالشكل المعمم.

7- عوامل الخطورة للإصابة بالمرض حول السني:

تشمل عوامل الخطورة للإصابة بالمرض حول السني عدة عوامل منها :

7-1 مؤشرات الخطورة:Risk Indicators

و هي الشروط / الظروف المتغيرة من البيئة والعادات المكتسبة

7-1-1 مستوى الصحة الفموية:

أظهرت عدة دراسات بشكل واضح أنَّ مستوى الصحة الفموية في مجتمع ما مرتبطٌ إيجابياً بانتشار وشدة المرض حول السني. أشارت الدراسات الوبائية إلى أن المجموعات

ذات مستوى العناية المتدنية بالصحة الفموية لديها انتشار أكبر وأشد للمرض حول السني من المجموعات ذات مستوى العناية الفموية الجيدة (Loe et al., 1965).

7-1-2 العوامل الموضعية Local factors:

يمكن ربط اختلاف مستوى الفقد في النسج حول السنية لدى الشخص نفسه بالعوامل الموضعية التي تشمل: سوء توضع الأسنان وشكلها وتشكل القلح السني والخور المجاورة للحواف اللثوية والرض الإطباقي ونموذج الصحة الفموية وشكل العظم السني السني وشكل ومكان نقاط التماس بين السنية.

تسبب الحشوات والتعويضات السنية السيئة Overhangs صعوبة بالعناية الفموية وانحصار الفضلات الطعامية و تجمع اللويحة السنية.

7-1-3 التغذية:

يمكن للعادات الاجتماعية المتعلقة بالطعام عند الشعوب المختلفة مثل أنواع الطعام وطريقة تحضير الطعام أن تؤثر على شدة وانتشار الأمراض حول السنية.

7-1-4 التدخين:

وجد Albandar أن التدخين (سجائر،سيجار،غليون) عامل خطر مهم في حدوث وتقدم المرض حول السني(Albandar et al., 2000, Albandar and Tinoco, 2002) كما تبين في مراجعة أخرى أن التدخين يفاقم من عمق السبر و فقد الارتباط و فقد العظم مقارنة مع غير المدخنين و تراوح احتمال الاصابة بالمرض حول السني عند المدخنين

بين 2.36-3.39 (وسطي 2.82)(Tonetti, 1998) .أكدت دراسة (Kibayashi et al., 2007) أن التدخين عامل خطر مهم للمرض حول السني حيث يمكن أن يكبت الاستجابة المناعية للمضيف مما يعزز من تقدم المرض حول السني.كما وجد (الشيباني 2011) أنه لم يكن لبعض عوامل الخطورة المدروسة (العمر والجنس والحالة المدنية) تأثير على انتشار الإصابة الاجتياحية في المنطقة الجنوبية , في حين ظهر جليا" التأثير الواضح للتدخين وتراجع الصحة الفموية عليها. أما الأرجيلة فقد وجدت دراسة (Natto et al., 2005) علاقة بين تدخين الأرجيلة وعمق السبر و لاحظت أن تأثير تدخين الأرجيلة مشابه لتأثير تدخين السجائر.

7-1-5 الكحولية:

وجدت دراسة (Tezal et al., 2001) أن استهلاك الكحول يرتبط بزيادة متوسطة في شدة المرض حول السني. أما (Amaral Cda et al., 2008) فقد اقترح أن استهلاك الكحول مرتبط بزيادة شدة مشعري فقد الارتباط و عمق السبر. تبين وجود نزف لثوي أكثر و فقد في الارتباط السريري أكثر شدة عند متعاطي الكحول بمقدار خمس مرات أسبوعيا فأكثر لكن دون تأثيرات واضحة على الحمل الجرثومي حول السني. كما تبين وجود علاقة بين الجرعة المتناولة من الكحول و المرض حول السني فكلما ازدادت الجرعة من 5 إلى 10 و 15و 20 مرة أسبوعياً كلما زاد التأثير السلبي للكحول على النسج حول السنية (العوا وزملاؤه 2007).

7-1-6 الشدة النفسية:

لوحظ زيادة ظهور التهاب اللثة التقرحي التموتي خلال فترات الشدة النفسية و الفيزيولوجية مما يقترح علاقة بين الاثنين. حيث يمكن أن تتدخل الشدة النفسية في الوظيفة المناعية الطبيعية و يمكن أن تؤدي إلى زيادة مستوى الهرمونات في الدوران التي يمكن أن تؤثر في النسج حول السنية(Carranza, 2003). أظهرت الدراسات أن احتمال إصابة الأفراد تحت الشدة النفسية بفقد الارتباط و العظم أكبر من الأشخاص الطبيعيين(Rosania et al., 2009, Hugoson et al., 2002, Genco et al., 1999) و هذا ما أكدت عليه مراجعة للأدبيات الطبية Systemic Review قام بها (Peruzzo et al., 2007) يمكن تفسير ذلك بزيادة إفراز IL-6 تحت تأثير زيادة الشدة النفسية (Kiecolt-Glaser et al., 2003) بينما اقترحت دراسة أخرى أن رد فعل المضيف تجاه جراثيم P. gingivalis لدى الأشخاص تحت الشدة النفسية يكون أضعف(Houri-Haddad et al., 2003)

7-1-7 السكري:

قدمت العديد من الدراسات دلائلاً على أن الداء السكري بنمطيه الأول و الثاني يزيد من خطر الإصابة و شدة المرض حول السني(Pontes Andersen et al., 2007) و أكدت دراسة حديثة على دور الداء السكري نمط 2 في تقدم فقد الارتباط(Abdo et al., 2012) كما بينت الدراسات أن العلاقة متبادلة حيث تؤثر شدة المرض حول السني على الداء السكري.

7-1-8 ترقق العظام:

أظهرت عدة دراسات معترضة أن كثافة العظم السنخي تختلف لدى المرضى المصابين بترقق العظام. بينما وجد تضارب في الدراسات التي تدرس العلاقة بين ترقق العظام و مستوى الارتباط.(Van Dyke and Sheilesh, 2005) .

وجدت دراسة Inagaki علاقة بين ترقق العظام والمرض حول السني(Inagaki et al., 2007). كما بينت دراسة (عمام 2008) أنه يمكن اعتبار ترقق العظم كعامل خطورة للمرض حول السني ولنقص الكثافة المعدنية العظمية في الفك السفلي.

7-1-9 الفيروسات:

بدأت الدراسات تشير إلى احتمال وجود دور لفيروسات الحلأ في المرض حول السني في التسعينيات, وبالأخص كل من فيروسي HCMV وEBV في الحالات الشديدة من المرض حول السني، حيث ظهر الحمض النووي لكلا الفيروسين بتواتر مرتفع في العينات حول السنية المأخوذة من مرضى التهاب النسج حول السنية الجائح والمزمن والمرض حول السني المترافق مع متلازمة العوز المناعي المكتسب (AIDS), والتهاب النسج حول السنية التقرحي التموتي، والخراجات حول السنية(Saygun et al., 2004).

أيضاً في دراسة أخرى وجدت علاقة بين وجود فيروسي HCMV وEBV في الجيوب و عمق السبر و فقد الارتباط(Saygun et al., 2002). كما أشارت دراسة (الملحم

2010) إلى وجود علاقة بين فيروسي HCMV وEBV و المرض حول السني. وجدت دراسة أجريت على مرضى التهاب النسج حول السنية الجائح و المزمن وجود علاقة بين المرض حول السني و فيروسات HSV-1 و EBV ووجدت ارتباط بين HSV-1 و شدة المرض(Das et al., 2012). لاحظت دراسة (Bilichodmath et al., 2009) وجود فيروسات الحلأ بشكل أكبر لدى مرضى التهاب النسج حول السنية المزمن مقارنة مع الجائح. كما بين (ملحم 2010) ترافق المرض حول السني مع تواتر كشف مرتفع لـ DNA فيروسي EBV و HCMV مقارنة مع الأفراد غير المصابين بالمرض كما وجد ارتباطاً بين وجود DNA الفيروسين مع شدة المشعرات حول السنية.

7-1-10 الجراثيم الممرضة حول السنية:

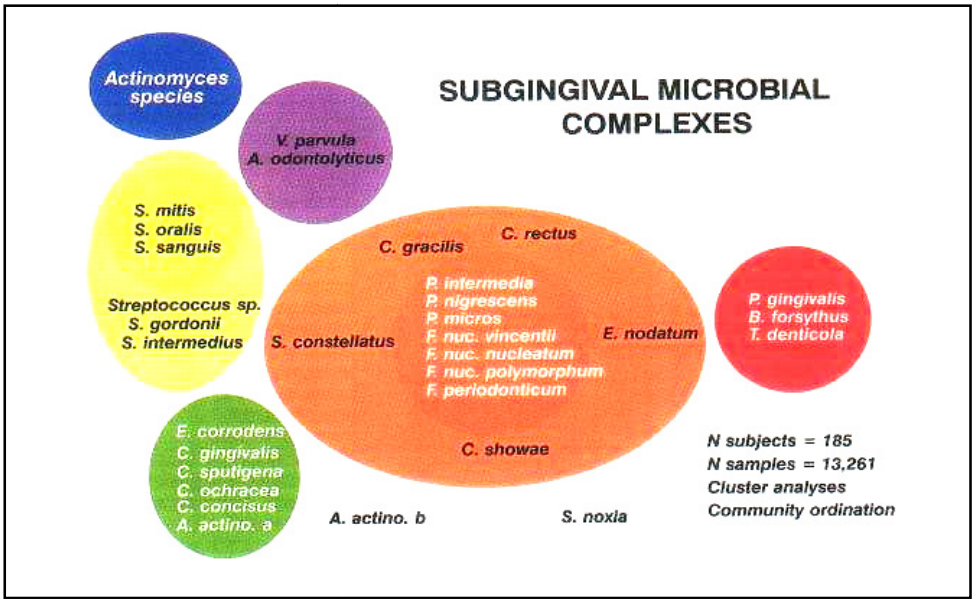
لا تتوضع الجراثيم ضمن اللويحة بشكل عشوائي بل تتوضع في ترتيب محدد يحترم خصوصية كل نوع جرثومي، حيث تنتظم اللويحة ضمن ست مجموعات مبينة بالشكل رقم1 .(Socransky et al., 1998)

تتكون الطبقة الأولى من اللويحة من المعقدات الأرجوانية (V.parvula, Actinomyces odontolyticus) و المعقدات الصفراء (Eubacterium nodatum, Peptostreptococcus micros, Streptococcus constellatus) ذات الإمراضية المتوسطة حيث تمتلك هذه الجراثيم مستقبلات لها القدرة على الارتباط القوي مع الميناء و الملاط و النسج اللثوي.

تمتلك المجموعة البرتقالية (Prevotella intermedia Prevotella nigrescens, Campylobacter rectus, Fusobacterium nucleatum) دور أساسي في توفير

المواد الغذائية اللازمة لنمو الجراثيم الممرضة حول السنية إضافة إلى خفض الأوكسجين في عمق الميزاب اللثوي مما يسمح بنمو و تكاثر الجراثيم اللاهوائية وتسمى هذه المجموعة بالمجموعة الجسرية حيث ترتبط من جهة مع الطبقة الأولى و من جهة أخرى مع جراثيم المجموعة الحمراء سلبية الغرام شديدة الإمراضية (Porphyromonas gingivalis, Tannerella forsythia Treponema denticola) التي تلعب دوراً أساسياً في تقدم المرض حول السني من خلال انتاج عوامل الفوعة.

أما المجموعة الخضراء فهي تتألف من الجراثيم اللاهوائية المخيرة القادرة على العيش في أكثر من بيئة وهي أقل ارتباطا بالمجموعات الأخرى. يزداد تعداد هذه المجموعة في الجيوب العميقة حيث تمتلك جراثيم(Actinobacillus actinomycetemcomitans) إمراضية شديدة في حين تمتلك جراثيم (Eikenella corrodens, Capnocytophaga spp. gingivalis, sputigena, ochracea) إمراضية متوسطة.



الشكل 1: المعقدات الجرثومية تحت اللثوية حسب (Socransky & Haffajee 1998)

7-2 عوامل الخطورة المحددة:Risk Determinants

وهي العوامل التي لايمكن أن نغيرها أو نؤثر فيها

7-2-1 العرق:

تختلف نسبة انتشار المرض حول السني في المجموعات العرقية المختلفة حيث يميل لأن يكون المرض حول السني أكثر شدة و انتشارا عند الزنوج مقارنة مع البيض. في نتائج دراسة Wilson&Kalmar عام 1996 كان الزنوج أكثر ميلا للاصابة بالمرض الحول السني الجائح الموضع حوالي 15مرة من البيض كما أن الاسبانين أكثر ميلاً من غير الاسبانيين لتطور المرض بـــ 2.4 مرة. أيضا وجد Albandar و زملاؤه أن نسبة انتشار التهاب النسج حول السنية الجائح و المزمن أعلى لدى العرق الأسود و وسطياً أكثر انتشارا لدى الاسبانيين- الأمريكيين مقارنة مع العرق الأبيض لدى الفئة العمرية نفسها (العوا وزملاؤه 2007).

7-2-2 العمر

يزداد انتشار و شدة الأمراض حول السنية بشكل مباشر مع ازدياد العمر،حيث يكون الانسان قد تعرض بشكل أكبر لباقي عوامل الخطورة مع تقدم عمره مما يؤدي إلى تأثيرات تراكمية و بالتالي لا يعتبر العمر لوحده عامل خطورة للمرض حول السني حيث وجد أن فقد الارتباط يكون بحدوده الدنيا عند الأشخاص المسنين الخاضعين لبرنامج رعاية سنية متواصل. يعدُّ العمر عامل خطورة له أثره في انتشار الإصابات حول السنية الاجتياحية حيث تترافق هذه الإصابات عند الأشخاص اليافعين مع عوامل خطورة محددة

أخرى مثل الوراثة و بالتالي يكون هؤلاء المرضى تحت خطر مستمر للإصابة مع تقدمهم في العمر(Carranza, 2003) . وجد (كاظم 2005) أن نسبة الإصابة بالمرض الجائح كانت أعلى في الفئة العمرية 17–18 سنة, وأقل نسبة للإصابة في الفئة العمرية 13–14 سنة. كما بين (الشيباني 2011) أن نسبة الإصابة الأعلى وجدت ضمن الفئة العمرية 15–16 عاماً (4% من حجم الفئة) لكن دون دلالة إحصائية.

7–2–3 **الجنس:**

أشارت العديد من الأبحاث إلى أن الإناث في المجموعة العمرية التي تقع قبل عمر 14 سنة يتأثرون أكثر من الذكور لكن بعد عمر 14 سنة يميل انتشار المرض حول السني لأن يكون أكثر عند الذكور منه عند الإناث تقريباً في كل الأعمار (العوا وزملاؤه 2007). بالإضافة لذلك يمكن ملاحظة أن الصحة الفموية عند الإناث أفضل من الذكور و الدليل على ذلك كمية تراكم اللويحة و القلح و بالتالي يمكن تفسير الاختلاف في انتشار و شدة المرض بين الجنسين بمستوى العناية أكثر من الفوارق الجنسية(Carranza, 2003)

7–2–4 **الحالة الاجتماعية الاقتصادية:**

يمكن ربط التهاب اللثة و العناية السنية السيئة مع الحالة الاجتماعية الاقتصادية حيث يعزى ذلك إلى ضعف الوعي السني و قلة تواتر الزيارات لتلقي العناية السنية مقارنة مع الأشخاص الأكثر وعياً. مع ذلك بعد تعديل عوامل الخطورة الأخرى مثل التدخين و سوء الصحة الفموية وجد أن تدني الحالة الاجتماعية الاقتصادية وحده لا يؤدي إلى زيادة خطر الإصابة بالمرض حول السني(Carranza, 2003)

7-2-5 المنطقة الجغرافية:

تُظهِر المناطق الجغرافية المختلفة اختلافاتٍ ملحوظةً في البيئة الديموغرافية، وكذلك قد تختلف في خصائص البيئة المحيطة، مما قد يسبب اختلافات ملحوظة في حدوث المرض حول السني بين المجتمعات السكانية في هذه المناطق(Loe et al., 1986) تكون شدة و انتشار المرض حول السني أكبر في المناطق الريفية منها في المناطق المدنية (العوا وزملاؤه 2007)

7-2-6 الوراثة :

يمكن تفسير إصابة بعض الأشخاص بالمرض حول السني دون سواهم بالاختلافات الجينية بينهم حيث أكدت الدراسات والملاحظات السريرية أن العوامل الوراثية تؤدي دوراً حاسماً في امكانية إصابة الفرد بالمرض حول السني(Hassell and Harris, 1995) وبالتالي تعدد الدلائل على دور الوراثة في المرض حول السني من خلال مجموعة من الدراسات منها الدراسات التي أجريت على التوائم Twin Studies والتي أظهرت تأثير العوامل الوراثية على المشعرات السريرية (التهاب اللثة، وعمق السبر، وفقد الارتباط، ومستوى العظم بين السني) (Carranza, 2003) كما بينت الدراسات العائلية Family Studies أن تجمع الإصابة في عائلات معينة دفع نحو الإعتقاد بأهمية العوامل الوراثية، وأصبح معروفاً أنه عند تشخيص وجود إصابة عند شخص ما يكون احتمال إيجاد شقيق مصاب أعلى، حيث قد تصل نسبة الأشقاء المصابين في عائلات معينة إلى 40 – 50% (Michalowicz et al., 2000). كذلك فقد بينت الدراسات التي اعتمدت على تحليل "Segregation Analysis" أن إنتقال المرض يتم وفق قوانين

ماندل، وأن الطريقة الأكثر إحتمالاً للصفة الوراثية تكون عبر المورثة ذات النمط الجسمي السائد (Marazita et al., 1994).

يعد المرض حول السني حالياً من الأمراض الوراثية المعقدة complex genetic diseases والتي تحدث نتيجة التفاعل بين تأثير عدة تعددات شكلية مورثية وظيفية متفاعلة معاً وما بين العوامل البيئية المؤثرة في المريض(Hodge and Michalowicz, 2001)

التفاعلات الحيوية Biological Interaction	+	البيئة Environment	+	النمط الجيني Genotype	=	النمط الظاهري Phenotype

الشكل (2) العلاقة بين النمط الظاهري و النمط الجيني و البيئة

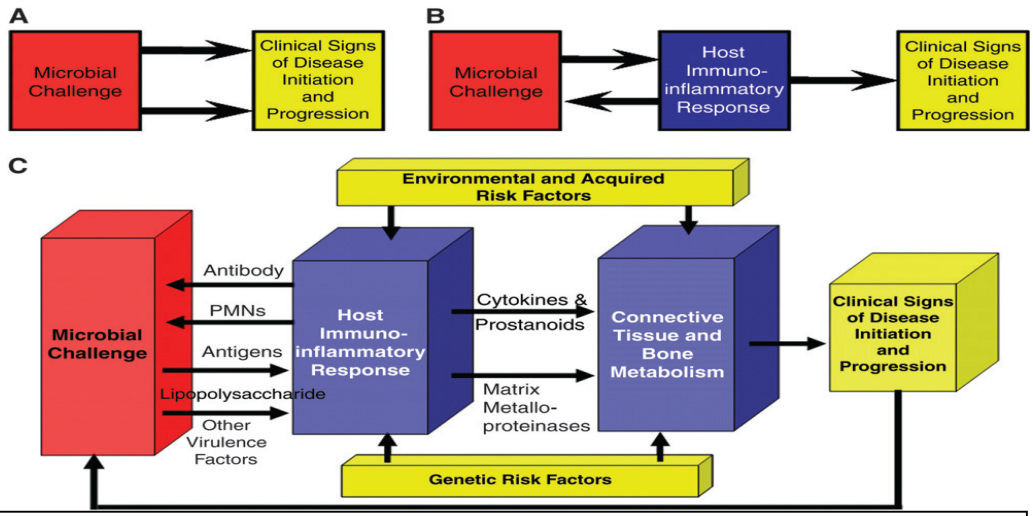
النمط الظاهري: هو وجود أو غياب المرض
النمط الجيني: تأثير الجينات بحد ذاتها
البيئة: التأثيرات البيئية مثل التدخين في حالة المرض حول السني
التفاعلات الحيوية: تتضمن التفاعلات بين الجينات مع بعضها من جهة و بين الجينات و البيئة من جهة أخرى
مقتبس من (Kinane et al., 2005)

8- الآلية الإمراضية للمرض حول السني

في البداية كان يعتقد أن الآلية الإمراضية للمرض حول السنية هي آلية خطية بسيطة (الشكل 3 A) تتلخص بأن وجود الجراثيم يؤدي إلى الإصابة بالمرض حول السني و ظهور علاماته السريرية ثم في ثمانينيات القرن الماضي تم تتطوير نفس النموذج الخطي عند إدراك دور رد الفعل الالتهابي عند المضيف في ظهور الأعراض و العلامات السريرية.(الشكل 3 B)

ثم بدأ إدراك دور عوامل الخطورة المعدلة (مثل التدخين) في الآلية الإمراضية فهي بحد ذاتها ليست مسببا للمرض لكن وجودها أدى إلى تعديل عوامل الخطورة. في عام 1997

طرح Page و المجموعة مخططاً غير خطي للآلية الأمراضية للمرض حول السني حيث اعترف صراحة بدور عوامل الخطورة البيئية و المكتسبة بما فيها الجينية كمعدلات للاستجابة الالتهابية للمضيف و استقلاب النسيج الضام و العظم. و بالتالي فالتظاهرات السريرية و تطور المرض إضافة إلى الاستجابة للمعالجة هي نتيجة الاستجابة الالتهابية للمضيف بعد تعديلها بالعوامل الجينية و المكتسبة. إن هذا المخطط ليس خطياً فوجود الجراثيم الممرضة لا يؤدي بشكل تلقائي إلى نمط وحيد من الاستجابة التهابية و تدمير شديد للنسج بل على العكس يؤكد هذا المخطط على وجود مجموعة متنوعة من استجابات المضيف مع مجموعة متنوعة من التظاهرات السريرية للمرض يتم تحديدها من قبل العوامل الجينية و البيئية التي تعدل استجابة المضيف. تحدد كل تركيبة من العوامل الجينية و البيئية نمط التعبير الجيني و بالتالي تحدد المظهر السريري للإصابة (الشكل 3 C) (Kornman, 2008)



الشكل (3)/ تطور مفهوم الآلية الإمراضية للمرض حول السني
A) الشكل الخطي المبدئي الذي يؤكد على دور الجراثيم في تطور المرض حول السني
B) مخطط Circa1980 ظهور الدور الرئيسي للاستجابة المناعية للمضيف في تطور و ظهور المرض حول السني
C) 1997 مخطط يظهر العوامل المختلفة المساهمة في إمراضية المرض حول السني) مقتبس من (Kornman, 2008)

9 – دور الاستجابة المناعية للمضيف في المرض حول السني

تحدد طبيعة الاستجابة الالتهابية صفات التخرب الحاصل في المرض. تتفاعل المنتجات الجرثومية مع الظهارة اللثوية لتؤدي إلى ظهور جزيئات الالتصاق وإنتاج السيتوكينات قبل الالتهابية والكيموكينات. كما تزداد نفوذية الأوعية الدموية تحت الظهارة اللثوية وتظهر أيضا جزيئات الالتصاق ويتشكل منسوب تركيز من عوامل الجذب الكيميائية الذي يجذب الكريات البيضاء إلى النسج اللثوية. تعبر العدلات بشرة الارتباط إلى الميزاب اللثوي لكن مع استمرار التحدي الجرثومي تنتشر رشاحة التهابية في النسج اللثوية مكونة بشكل أساسي من اللمفاويات التائية والبالعات الكبيرة. بعد هذه المرحلة لدى الأشخاص غير المؤهبين تنجح العدلات والمناعة خلوية الوساطة في وضع حد لفقد الارتباط وتقدم المرض أما عند الأشخاص المؤهبين تفشل هذه الاستجابة المكتسبة (Adaptive) في احتواء التحدي الجرثومي و تتحول الرشاحة الالتهابية إلى رشاحة تسيطر عليها اللمفاويات البائية والخلايا البلازمية التي بدورها يمكن من خلال إنتاج الأجسام الضدية أن تحمي الجسم و تقضي على الجراثيم أو تفشل بذلك وبالتالي تخرب النسج و فقد العظم(Gemmell et al., 2002) .

تقسم الاستجابة المناعية إلى قسمين رئيسين هما المناعة الطبيعية (غير النوعية)، والمناعة المكتسبة (النوعية). تكون المناعة الطبيعية موجودة منذ الولادة، قبل التعرض للعوامل والأجسام الممرضة مثل الجراثيم وغيرها من الأجسام الأجنبية، وتشكل الخط الدفاعي الأول ضد العواملالإمراضية تتميز هذه المناعة بالسرعة، لكن

ينقصها النوعية والذاكرة وقد تسبب الأذية النسيجية للمضيف (Kinane and Lappin, 2001) تتضمن المناعة الطبيعية مجموعة من العناصر، منها الحواجز الفيزيائية والخلايا البالعة phagocytic cells والكريات البيض الحمضة eosinophils والخلايا القتلة الطبيعيون(NK) natural killers والعديد من الجزيئات المحمولة في الدم.

10- دور السيتوكينات في المرض حول السني:

10-1 تعريف

إن المكونات الرئيسية للتخريب الحادث في النسج الرخوة والقاسية المرافق لالتهاب النسج حول السنية هو نتيجة لتنشيط الاستجابة المناعية المكتسبة لدى المصاب تجاه التحدي الجرثومي. تتصف الآليات الحيوية المسيطرة في هذه الاستجابة بظهور جزيئات الإلتصاق البطانية وبين الخلوية (Salvi and Lang, 2005) وبإنتاج المصاب للعديد من الوسائط الالتهابية مثل السيتوكينات، وهي بروتينات مفرزة ترتبط إلى مستقبلات خاصة على سطوح الخلايا المستهدفة وتحدث استجابة داخل خلوية (Preshaw and Taylor, 2011).

10-2 عائلة السيتوكينات

لا تعمل السيتوكينات بمعزل عن بعضها بل تعمل كشبكة معقدة مرنة تربط عناصر من كلتا الاستجابتين المناعيتين الطبيعية والمكتسبة مع بعضها في مواجهة الأذية التي تسببها الجراثيم (Banyer et al., 2000). تضم عائلة السيتوكينات أنواعاً عديدة من

الجزيئات منها السيتوكينات التهابية والسيتوكينات المضادة للالتهاب والكيموكينات وعوامل النمو والمنظمات المناعية (الجدول) (Arend, 2001, Waykole et al., 2009)

الجدول رقم 4: تقسيم السيتوكينات	
العائلة FAMILY	MEMBERS
عوامل الجذب الكيميائي Chemotactic	IL-8, MIP-1, MCP-1, RANTES
معززة للالتهاب Pro-inflammatory	IL-1α, IL-1β, TNF-α, IL-6
مضادة للالتهاب Anti-inflammatory	IL-1Ra, IL-4, IL-10
عوامل النمو Growth factor	PDGF, EGF, FGF, IGF, VEGF
منظمات مناعية Immunoregulatory	IFN-γ, IL-2, 4, 5, 7

الجدول مقتبس من (Arend, 2001, Waykole et al., 2009)

MIP = macrophage inflammatory protein, MCP = monocyte chemotactic protein, RANTES = regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted, IL-1Ra = interleukin 1 receptor antagonist, PDGF = platelet derived growth factor, EGF = epidermal growth factor, FGF = fibroblast growth factor, IGF = insulin-like growth factor, VEGF = vascular endothelial growth factor, IFN = interferon)

10-3 الدراسات حول دور السيتوكينات في المرض حول السني

هناك غنى في الدراسات والأبحاث التي تدعم مبدأ كون السيتوكينات تؤدي دوراً رئيسياً في إمراضية إلتهاب النسج حول السنية من خلال مساهمتها في المراحل المختلفة للإستجابة المناعية، لذلك فإن طبيعة الإستجابة السيتوكينية تكون هامة جداً

في تحديد تطور المرض حول السني حيث أن استجابة غير مناسبة عبر إنتاج سيتوكينات معززة للإلتهاب ومخربة للنسج سيقود إلى نتائج مؤذية وإلى تطور المرض، في حين أن إنتاج أنماطٍ أخرى من السيتوكينات المناسبة ستقود إلى استجابة مناعية وقائية وآفة حول سنية مستقرة (Seymour et al., 2007).

10-3-1 الأنترلوكين-1 (IL-1)

تلعب السيتوكينات الالتهابية دوراً حيوياً في بدء وتنظيم واستمرارية الاستجابة المناعية في النسيج حول السني. يقوم IL-1β بدور محرض فعال للتخرب في النسج الضامة بما فيها العظم السنخي والرباط السني (Kornman et al., 1997) كما وجدت الدراسات أن كل من IL-1 و TNF-α يحرض امتصاص العظم ويثبط تشكيله كما يعزز إنتاج البروستغلاندينات والبروتياز (Stashenko et al., 1991). ربطت دراسة (Ejeil et al., 2003) بين IL-1β وتخرب الكولاجين الحاصل في التهاب اللثة حيث وجد بتراكيز مرتفعة في النسج لدى المرضى المصابين بالتهاب متوسط وشديد.

وجدت دراسة حديثة ارتفاعاً في محتوى السائل الميزابي اللثوي من IL-1β و IL-11 لدى مرض التهاب النسج حول السنية مقارنة مع المجموعة الشاهدة (Becerik et al., 2012). و ربطت دراسة أخرى بين محتوى السائل الميزابي اللثوي من IL-1β وشدة المرض والأعراض السريرية (Stashenko et al., 2011). كما أظهرت دراسة على مرضى التهاب النسج حول السنية المزمن تراجع مستويات IL-1β كاستجابة للمعالجة حول السنية (Sexton et al., 2011) .

10-3-2 عامل التنخر الورمي ألفا (TNF-α)

يعد TNF-α من الوسائط الالتهابية المهمة إضافة إلى دوره في الامتصاص العظمي، و أُقترِحَ وجود دوراً له في الآلية الإمراضية للمرض حول السني (Galbraith et al., 1998)، حيث يمتلك تأثيرات مؤازرة لـــIL-1 بالرغم من أن دور TNF-α أقل أهمية من دور IL-1 (Okada and Murakami, 1998). كما أشارت دراسة أخرى إلى المستويات المرتفعة من TNF-α في لعاب مرضى التهاب النسج حول السنية مقارنة مع الأصحاء(Frodge et al., 2008). في حين وجدت دراسة أخرى مستويات مرتفعة من TNF-α في السائل الميزابي اللثوي والبلازمة لدى مرضى التهاب اللثة والتهاب النسج حول السنية مقارنة مع الأصحاء واقترحت هذه الدراسة أن المستويات المنخفضة أو غياب TNF-α في السائل الميزابي اللثوي توحي باستقرار الحالة حول السنية بينما تدل المستويات المرتفعة على نشاط المرض(Gokul, 2012).

10-3-3 الإنترلوكين-8 (IL-8)

يفرز IL-8 من قبل وحيدات النوى بشكل أساسي وأيضا من العديد من الخلايا (مصورات الليف، والخلايا البشروية) بتحريض من IL-1 و TNF-α (Ozmeric et al., 1998). يؤدي IL-8 دوراً في عملية الجذب الكيميائي وتفعيل العدلات. وجدت مستويات مرتفعة من IL-8 و IL-1β لدى مرضى التهاب النسج حول السنية المزمن ولوحظ تراجع هذه المستويات بعد المرحلة الأولى من المعالجة (Tsai et al., 1995). كمالاحظت دراسة حديثة تراجع مستويات IL-8 في السائل الميزابي اللثوي

بعد المعالجة حول السنية (Goutoudi et al., 2012) وفي دراسة أخرى وجدت مستويات مرتفعة من IL-8 وIL-1β في المواقع السليمة سريرياً لدى مرضى التهاب النسج حول السنية مقارنة مع المواقع السليمة لدى الأصحاء (Teles et al., 2010).

10-3-4 الأنترفرون غاما (INF-γ)

وجدت إحدى الدراسات أن تراكيز INF-γ في السائل الميزابي اللثوي في المواقع النشطة تكون مرتفعة مقارنة مع المواقع غير النشطة لدى مرضى التهاب النسج حول السنية المزمن المتقدم (Dutzan et al., 2009).

10-3-5 السيتوكينات الأخرى

بينت دراسة أجريت على خزعات نسيجية من لثة أسنان معدة للقلع أن تراكيز IL-1β، IL-6, IL-23, IL-17 ، وINF-γ كانت أعلى في مواقع فقد الارتباط المتوسط مقارنة مع مواقع فقد الارتباط البسيط والمواقع السليمة، بينما كانت تراكيز IL-1β، IL-17, IL-6, IL-23 ، وTNF-α أعلى في مواقع فقد الارتباط الشديد مقارنة مع مواقع فقد الارتباط البسيط والمواقع السليمة بالإضافة إلى ذلك كانت تراكيز IL-6, IL-17,-23 IL، و TNF-α أعلى و تراكيز IL-12 و INF-γ أخفض في مواقع فقد الارتباط الشديد مقارنة مع المتوسط (Lester et al., 2007).

في دراسات أخرى مشابهة وجدت علاقة إيجابية بين التراكيز المرتفعة من كلٍ IL-6 و IL-18 مع عمق السبر بينما كانت العلاقة سلبية للتراكيز المرتفعة من IL-12 و IL-15 و INF-γ(Johnson and Serio, 2005, Johnson and Serio, 2007).

بينت دراسة أخرى أن تراكيز IL-11 و IL-17 النسيجية تغيرت مع تقدم المرض من التهاب اللثة إلى التهاب النسج حول السنية حيث كانت مرتفعة في جيوب 3–5 مم ومنخفضة في الجيوب >6 (Johnson et al., 2004).

كما أظهرت دراسة تركيز IL-17 في المصل لدى مرضى التهاب النسج حول السنية الجائح علاقة بين تركيز هذا الستوكين والمرض حيث كانت أعلى لدى المجموعة المصابة مقارنة بالمجموعة الشاهدة (Schenkein et al., 2010).

بالمقابل لم تجد دراسة أخرى أية علاقة بين IL-17 و المرض حول السني عند دراسة تركيزه في السائل الميزابي اللثوي بينما أكدت نفس الدراسة على علاقة IL-18 بالمرض (Pradeep et al., 2009).

الجدول رقم 5: دور السيتوكينات في المرض حول السني

السيتوكين	دوره
IL-1	تعزيز امتصاص العظم تحفيز انتاج الميتالوبروتيناز تحفيز مفعل البلاسمينوجين تحفيز تصنيع البروستغلاندين
IL-6	تفعيل الخلايا البائية الذي يؤدي إلى انتاج أصداد غير نوعية و انتاج IL-1
IL-8	تحفيز جذب و تفعيل العدلات
TNF-α	تعزيز امتصاص العظم، يمتلك تأثير تآزي مع IL-1

يبين الجدول المقتبس من (Okada and Murakami, 1998) أهم السيتوكينات المساهمة في تخريب النسج حول السنية ودورها الإمراضي

10-4 التفاعل بين السيتوكينات

يمكن الحد والإنقاص من شدة وامتداد الالتهاب من خلال دارات التنظيم المناعي حيث يمكن للسيتوكينات المضادة للالتهاب أن تعارض عمل السيتوكينات الالتهابية، حيث تقوم السيتوكينات المضادة للالتهاب مثل IL-10 ،IL-4 ، IL-13 ، TGF-β وأحيانا IL-11 بخفض إنتاج البالعات الكبيرة للسيتوكينات الالتهابية (IL-1 ، IL-12 ، TNF-α ، INF-α) كما أنها تثبط إنتاج الخلايا التائية لـ IL-2 و INF-γ (Seymour and Gemmell, 2001).

بينت دراسة مخبرية أجريت على خلايا مصورات ليف بشرية مأخوذة من مرضى التهاب نسج حول سنية أن IL-4 يثبط وظيفة IL-1 في تحفيز انتاج الميتالوبروتيناز-3 (Jenkins et al., 2004).

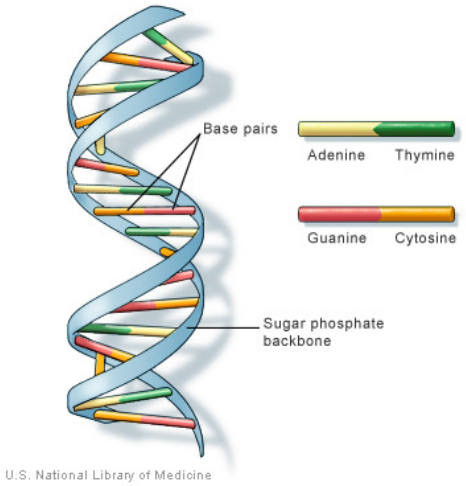
11- الدراسات الوراثية للمرض حول السني

11-1 الحمض النووي الريبي منقوص الهيدروجين DNA

يمتلك الإنسان في خلاياه الجسمية 23 شفعاً من الصبغيات Chromosoms، 22 شفعاً من الصبغيات الجسدية وشفعاً من الصبغيات الجنسية.. يتألف كل صبغي من شريط طويل من DNA يلتف حول مجموعة من البروتينات الهستونية ليشكل الخيط الكروماتيني الذي يلتف بدوره من جديد حول مجموعة من البروتينات غير الهيستونية ليشكل ذراع الصبغي. شريط DNA عبارة عن حلزون مزدوج يتألف من سلسلتين متقابلتين متتامتين تربطهما روابط هدروجينية.

يحمل DNA في تسلسلاته كل المعلومات الضرورية لبناء الكائن الحي بجميع أعضائه ونسجه وخلاياه ولقيام هذه البنى بجميع وظائفها. تتألف كل سلسلة من سلاسل DNA من

تتالي لنكليوتيدات ترتبط معاً برابطة فوسفورية ثنائية الإستر. يتكون النكليوتيد الواحد من سكر خماسي منقوص الأكسجين هو الريبوز، ومن أحد الأساس الآزوتية الأربعة السيتوززين أو التيمين من البيريميدينات أو الأدنين أو الغوانين من البورينات. يتألف الجينوم البشري من نحو 3.2 ملياراً من أشفاع الأسس، ويضم مابين 20000 و24000 مورثة مرمزة للبروتينات Protein coding gene المسؤولة عن كل وظائف الجسم. تتألف المورثات من وحدة منظمة regulatory unit تنظيم انتساخ المورثة وتضم عناصر المحضض القريب Promoter-proximal elements، حيث يرتبط أنزيم RNA بوليميراز وعوامل الانتساخ العامة، والمحضض البعيد الذي يحتوي تسلسلات معززة للانتساخ Enhancers أو مثبطة له Silencer. يتبع الوحدة المنظمة مباشرة الوحدة المنتسخة Transcription unit من المورثة والتي تتألف من تتالي مناطق مرمزة تعرف بالإكسونات Exons تفصل بينها مناطق غير مرمزة تعرف بالإنترونات Introns (Venter et al., 2001).



الشكل 4 شكل توضيحي لسلسلة DNA مقتبس من National Library of Medicine- Genetics Home Reference(2013)

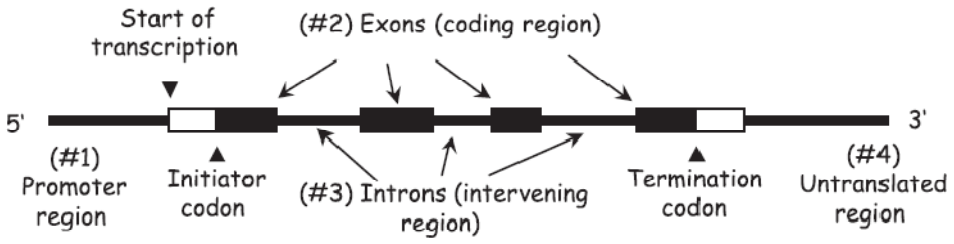
11-2 التعدد الشكلي للنكليوتيد الواحد

(SNP) Single Nucleotide Polymorphism

هو تغاير Variation في تسلسل DNA يحدث عندما يختلف نكليوتيد واحد في موقع معين من الجينوم بين أفراد النوع الواحد. يحدث هذا التغاير وسطياً مرة كل 200 نكليوتيد، ويقدر عدد SNPs في الجينوم البشري بـــ15 مليوناً. Nature 467 –1061 1073 (28 October 2010)

تتوزع SNP في الجينوم بشكلٍ غير متجانس حيث يمكن أن توجد ضمن التسلسلات المرمزة للبروتينات في المورثات (الإكسونات) أو في التسلسلات غير المرمزة (إنترونات ووحدات منظمة)، كما يمكن أن توجد في التسلسلات بين المورثات. يمكن للـــSNP الموجود في تسلسل مورثي مُرَمز أن يغير في بعض الحالات تسلسل الحموض الأمينية للبروتين الناتج عنه، لكنه في أغلب الحالات لا يُحدث هذا التغير، ويعود السبب إلى تعدد الروامز الوراثية المرمزة لنفس الحمض الأميني degeneracy of the genetic code. بينما يمكن للـــSNP الموجود في تسلسلات غير مرمزة من المورثة أن تؤثر في عملية تضفير الرسيل splicing وفي ثبات أو تدرك الرسيل mRNA degradation، كما يمكن لها أن تؤثر بشكلٍ فعال، في حال وجودها في الوحدات المنظمة قبل المورثات، في عملية إنتساخ المورثة وفي مستوى الانتساخ وبالتالي في كيفية التعبير المورثي. وفي جميع الأحوال يكون لمعظم SNP شكلين فقط أو أليلين في موقع Locus معين من الجينوم، وغالباً ما يختلف تواتر الأليلين في هذا الموقع بين المجموعات البشرية، إذ يكون لأحدهما تواتر ظهور أكبر من الثاني، يعرف هذا الأليل بالأليل 1 allele1، بينما يعرف

الأليل الثاني ذو التواتر الأقل بالأليل 2 allele2.(العوا وزملاؤه 2007). يختلف تواتر ظهور أليل معين، في موقع محدد من الجينوم، بشدة باختلاف الجماعات البشرية، فالـ SNP الشائع في منطقة جغرافية معينة أو في جماعة عرقية معينية يمكن أن يكون أقل شيوعاً بكثير في مناطق جغرافية أخرى وفي جماعاتٍ أخرى. أشارت الدراسات الحديثة إلى ارتباط SNP بكثير من الأمراض البشرية كالسرطان والإيدز والتهابات الكبد وأمراض المناعة الذاتية وأنماطٍ كثرة من فقر الدم، والتليف الكيسي وغيرها، وقد أثبتت العلاقة بين أليل معين من SNP وبين استعداد الشخص للإصابة بمرض ما وبكيفية تطور المرض لديه.



الشكل 5: رسم توضيحي للبنية العامة للمورثة البشرية
يظهر الشكل المواقع التي يمكن حدوث التغيرات المفردة فيها
مقتبس من(Takashiba and Naruishi, 2006)

12 -علاقة SNPs في المورثات المرمزة للسيتوكينات المختلفة بالمرض حول السني:

يبدو أن العواقب السريرية للعديد من الأمراض المركبة، والإنتانية، والمناعية الذاتية والخبيثة تتأثر بنمط الاستجابة المناعية وما ينتج عنها من توازن دقيق بين الكميات المفرزة من السيتوكينات المساعدة على الإلتهاب والسيتوكينات المضادة للإلتهاب، لذلك

ركزت الكثير من الأبحاث، المهتمة بالأمراض حول السنية، على آلية تنظيم التعبير عن المورثات المرمزة لهذه السيتوكينات، والتي يمكن للـــ SNPs أن تتحكم فيها.

فقد أشارت الدراسات إلى أن الاختلافات ما بين الأفراد في مستويات السيتوكينات المفرزة تعزى ولو بشكل جزئي إلى وجود أليلات معينة من SNPs في المناطق المنظمة لإنتساخ المورثات المرمزة لهذه السيتوكينات والتي تلعب هذه التعددية الشكلية دوراً هاماً في قابلية الإصابة بالمرض وتطوره(Bidwell et al., 1999).

وجدت دراسة(Brett et al., 2005) علاقة بين التعدد الشكلي لمورثة IL-1β في الموقع +3954 والمرض حول السني. و في مراجعة للمقالات MetaAnalysis وجد Nicolopoulus علاقة قوية للمرض حول السني المزمن مع التعدد الشكلي المورثي لـــ IL-1α في الموقع −889 و IL-1β في الموقعين +3953 و+3954 و علاقة إيجابية و لكن ضعيفة مع IL-1β في الموقع −511 (Nikolopoulos et al., 2008).

في بحثٍ آخر هدف لإيجاد علاقة بين التعدد الشكلي لبعض الجينات المرمزة للسيتوكينات والإصابة بـــ AgP لدى عدد من العائلات في سوريا، تم دراسة المورثات والمواقع التالية:(889−) IL−1α، (3953+) IL−1β, (511+) IL−β, (2018+) IL−1RN وتبين بنتيجة هذه الدراسة علاقة SNP في الموقع (511+) للمورثة IL−1β بالإصابة واقترحت أن هذا الموقع هو مشعر الإصابة حول السنية الاجتياحية لدى السوريين (كاظم 2005).

وجدت دراسة (الشيباني 2011) ارتباطاً بين وجود IL-1α(-889) allele 2 و IL-1β allele 2 (+3953) وحدوث الإصابة الاجتياحية, في حين لم تجد علاقة للمواقع IL-1RN(+2018) allele 1، IL-1RN(+2018) allele 2، IL-1α(-889) allele 1، و IL-1β (+3953) allele 1 بهذا النمط من الإصابات. بينت دراسة (بشور2012) وجود علاقة بين التعدد الشكلي لمورثة الانترلوكين1 في الموقع IL-1α+4845 والإصابة بكل من التصلب العصيدي والتهاب النسج حول السنية المزمن(المتوسط والمتقدم) معاً, وبقيت العلاقة موجودة بعد استبعاد عوامل الخطورة الأخرى.

كما وجدت دراسة Erciyas علاقة بين التعدد الشكلي في الموقع 308-للمورثة المرمزة لـــ TNF-α والتهاب النسج حول السنية الجائح المعمم(Erciyas et al., 2010)، وكذلك ربطت دراسة Settin بين التعدد الشكلي لكلٍ من المورثة لـــTNF-α في الموقع -308، والمورثة IL-10 في الموقع -1082 والتهاب النسج حول السنية (Settin et al., 2006). كما أكدت دراسة أجريت في تركيا على وجود علاقة بين التعدد الشكلي المورثي في المواقع والمورثات التالية: IL-1β (+3954), IL-1a (+4845), TNF-a(-308) وقابلية الإصابة بالتهاب النسج حول السنية الجائح الموضع، وخلصت إلى اعتبار المواقع المذكورة عامل خطورة هام للإصابة بالتهاب النسج حول السنية الجائح الموضع لدى الأتراك (Guzeldemir et al., 2008). وأظهرت دراسة أخرى في إيران أن الأليل G في الموقع (1082-) لمورثة IL-10 allele هو الأكثر تواتراً لدى المرضى المصابين بالتهاب النسج حول السنية الجائح المعمم بالمقارنة مع العينة الشاهدة ، بينما كان تواتر الأليل A في ذات الموقع (1082-) أكبر في العينة الشاهدة وبالتالي يمكن اعتبار وجود

الأليل allele A في الموقع (1082–) لهذه المورثة يحمي من الإصابة بالتهاب النسج حول السنية الجائح (Mellati et al., 2007).بينما وجدت دراسة Sumer علاقة بين التعدد الشكلي لمورثة IL-10 في الموقع –597 والتهاب النسج حول السنية المزمن المتقدم (Sumer et al., 2007). أيضا وجدت دراسة أبو سليمان (Abou Sulaiman, 2006) علاقة بين الموقعين –592 و –819 مع التهاب النسج حول السنية الجائح في حين لم تجد نفس الدراسة علاقة للموقع –1082 مع المرض، وفي الدراسة نفسها، وجد أبو سليمان مشاركة للتعدد الشكلي لمورثة IL-13 في الموقع +2043 مع المرض الجائح و يشير ظهور الأليل G إلى زيادة انتاج البروتين IL-13 وبالتالي تحرض استجابة مناعية تسيطر عليها اللمفاويات T helper2 Th2 في حين أن ظهور الأليل A يؤدي إلى تناقص انتاج IL-13 عند الأصحاء و يترافق مع استجابة مناعية تسيطر عليها Th1. أما فيما يتعلق بالتعدد الشكلي لمورثة TGF-β1 في الموقع +869، وجد أبو سليمان علاقة مع المرض الجائح حيث سيطر النمط المورثيCC الذي يؤدي إلى انخفاض TGF-β1 وسيطرة ضعيفة على الالتهاب وزيادة في السيتوكينات المعززة للالتهاب وMMPs مما يسبب تخرب الكولاجين وامتصاص العظم لدى المجموعة المرضية، بينما سيطر النمط المورثي TT لدى المجموعة السليمة مما يشير إلى زيادة في إنتاج TGF-β1 وحماية أفضل تجاه الاستجابة الالتهابية والفعاليات الحالة لـــMMPs. (Abou Sulaiman 2006)

ربطت دراسة في البرازيل بين التعدد الشكلي لمورثة IL-8 في الموقع (rs4073)251- و المرض حول السني المزمن (Andia et al., 2011) بينما لم تجد دراسة أخرى لنفس الباحث علاقة للموقع 251- مع المرض حول السني الجائح(Andia et al., 2012).

يبين الجدول التالي أمثلة على الدراسات المعنية بالتعدد الشكلي لمورثات السيتوكينات و المرض حول السني (Abou Sulaiman, 2006)

الجدول رقم 6: أهم الدراسات حول علاقة التعدد الشكلي لمرثات السيتوكينات مع المرض حول السني

الباحثون Authors	الارتباط Association	المرض Disease	المورثة Gene
Lopez et al. 2005	+	ChP	IL-1α (-899) and IL-1β(+3954)
Lie *et al.*. 2005	+	GAgP	IL-1α(+4845) and IL-1β(-511)
Quappe *et al.* 2004	+	AgP	IL-1β(+3954)
Gonzales *et al.* 2003	-	AgP	IL-1α(-899) and IL-1β(+3954)
Rogers *et al.* 2002	-	ChP,AgP	IL-1α(-899) and IL-1β(+3954)
Hodge *et al.* 2001	-	GAgP	IL-1α(-899) and IL-1β(+3954)
Hodge *et al.* 2000	-	AgP	IL-1α(-899) and IL-1β(+3954)
Parkhill *et al.* 2000	+	AgP	IL-1RA and IL-1β(+3954)
Deihl *et al.* 1999	-	AgP	IL-1α(-899) and IL-1β(+3954)
Scarel-Caminaga *et al*.	+	ChP	IL-2(-330)
Gonzales *et al.* 2004	-	AgP	IL-4(PP and IP)
Michel *et al.* 2001	+	AgP	IL-4(PP and IP)
Folwaczny *et al.* 200	-	ChP	IL-16 (-295)
Folwaczny *et al.* 200	-	ChP,AgP	IL-18(-656,-607,-137, +113,+127)
Donati *et al.* 2005	-	ChP	TNF-α(-308)
Craandijk *et al.* 200	-	ChP	TNF-α(-308,-376,-238,+489)
Shapira *et al.* 2001	-	AgP	TNF-α(-308)
Endo *et al.* 2001	-	AgP	TNF-α(-308,-1081,-863,-857,-238)

مقتبس من(Abou Sulaiman, 2006)

13- الانترلوكين-6 (IL-6):

13-1 تعريف

هو غليكوبروتين يتألف من 212 حمض أميني من بينها 28 حمض أميني تشكل عديد ببتيد كاره للماء خاص بالإشارة، يحذف هذا الببتيد في البروتين الناضج المؤلف من 184 حمض أميني. يختلف الوزن الجزيئي للإنترلوكين-6 باختلاف تعديلات ما بعد الترجمة التي يعانيها من فسفرة phosphorylation أو إضافة السكاكر glycosylation، إذ يتراوح بين 21-28 KDa. (Keller et al., 1996)

13-2 انتاجه

لا ينتج IL-6 بشكل دائم لكن يخضع انتاجه للتحريض من قبل مجموعة من المثيرات الالتهابية مثل IL-1، وعامل النمو المشتق من الصفيحات، و TNF-α، والمنتجات الجرثومية مثل الذيفانات الداخلية والإنتانات الفيروسية (Terry et al., 2000).

ينتج IL-6 من قبل العديد من الخلايا المناعية وغير المناعية منها: وحيدات النوى، واللمفاويات، والبالعات الكبيرة، والخلايا البطانية، والخلايا الظهارية المعوية، الخلايا البدينة، ومصورات الليف وغيرها (Terry et al., 2000).

13-3 وظائفه

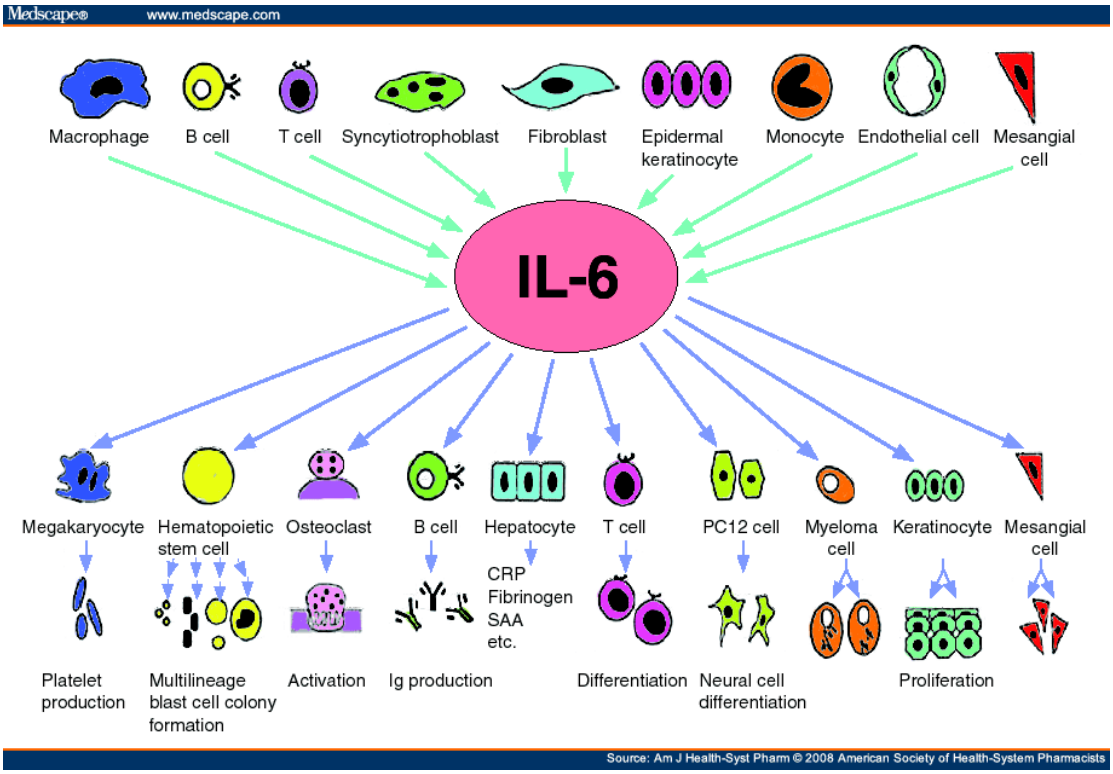
يعد IL-6 واحداً من أكثر الوسائط الالتهابية أهمية حيث يمكن أن يؤدي دوراً كوسيط معزز للالتهاب Pro-inflammatory أو كوسيط مضاد للالتهاب Anti-inflammatory (Seruga et al., 2008)، حيث يلعب دوراً أساسياً في دفاعات المتعضية كوسيط بين

المناعة الطبيعية والمناعة المكتسبة، و ذلك عبر تحريض إنتاج الإنترفرون غاما في الخلايا التائية وتعزيز إفراز الغلوبولينات المناعية من الخلايا البائية البلازمية المفعلة. من الوظائف التي يقوم بها IL-6: تمايز و تفعيل كلٍ من البالعات الكبيرة والخلايا التائية، والنمو و التمايز النهائي للخلايا البائية، و تسريع الامتصاص العظمي عبر زيادة تشكل كاسرات العظم (Ishimi et al., 1990, Tamura et al., 1993)، تثبيط تشكل العظم (Hughes and Howells, 1993) والتشكل الدموي haematopoiesis حيث يعزز من تكاثر الخلايا السليفة للخلايا الدموية (Heinrich et al., 1990). يعد IL-6 السيتوكين الأساسي في ما قبل التخثر Procoagolant حيث يزيد من التراكيز البلاسمية للفيبرينوجين ولمثبط مفعل البلاسمينوجين النمط1 plasminogen activator inhibitor (Marcaccini et al., 2009).

يلعب IL-6 دوراً في الانتقال بين الالتهاب الحاد و المزمن من خلال تجنيد و تفعيل و من ثم إزالة الخلايا الالتهابية (عدلات، ووحيدات النوى، والبالعات الكبيرة) (Raunio et al., 2009)

يتميز IL-6 بأنه المنظم الأساسي لطور الاستجابة الحاد Acute Phase Response (APR) في الخلايا الكبدية البشرية وذلك لوحده أو بالتآزر مع IL-1 و TNF-α. و APR هو استجابة العضوية لأي خلل في توازنها نتيجة الإنتان، والأذية النسيجية، والتنشؤات الورمية، والإضطرابات المناعية ويهدف إلى إعادة التوازن إلى العضوية، وذلك من خلال ارتفاع درجة الحرارة، وإفراز الستيروئيدات القشرية وإفراز مجموعة من البروتينات تسمى بروتينات الطور الحاد ومن بينها البروتين C الارتكاسي C Reactive

Protein (CRP)، حيث يعمل IL-6 على تحفيز تصنيع هذه البروتينات من قبل الخلايا الكبدية (Xing et al., 1998, Heinrich et al., 1990) .



الشكل 6 الوظائف الحيوية للإنترلوكين-6 و الخلايا المفرزة له. مقتبس من (Sebba, 2008)

13-4 علاقته بالأمراض العامة

أثبتت الدراسات أن للـــ IL-6 دوراً هاماً في الآلية الإمراضية للعديد من الأمراض الالتهابية مثل الصدف Psoriasis (Grossman et al., 1989) والتهاب المفاصل الرثياني (Houssiau et al., 1988) وخمج الدم Sepsis (Schluter et al., 2002) والتصلب العصيدي (Beckman et al., 2005) والألزهايمر (Licastro et al., 2000) والربو عند الأطفال (Settin et al., 2008) والسكري (Joshi et al., 2008) والتنشؤات الورمية Neoplasms(Hirano et al., 1990)

14- IL-6 و الأمراض حول السنية

يرتفع مستوى IL-6 في الدم عند مرضى التهاب النسج حول السنية (Loos et al., 2000)، كما وجدت عدة دراسات أن المعالجة حول السنية تؤدي إلى انخفاض في مستوى IL-6 في الدم (Shimada et al., 2010, Marcaccini et al., 2009, Vidal et al., 2009).وجد IL-6 في السائل الميزابي اللثوي لمرضى التهاب النسج حول السنية (Kurtis et al., 1999) وتبين أن هناك علاقة بين محتوى الجيب من IL-6 وعمق السبر (Geivelis et al., 1993)، كما أظهرت إحدى الدراسات ارتفاع محتوى السائل الميزابي من IL-6 لدى مرضى التهاب النسج حول السنية المزمن والجائح المعمم مقارنة مع المجموعة الشاهدة (Becerik et al., 2012)، وتبين وجود ارتباط بين محتوى السائل الميزابي اللثوي من IL-6 وشدة التهاب النسج حول السنية المزمن (Lin et al., 2005).

ينتج IL-6 من قبل صانعات الليف اللثوية بوجود IL-1 (Gornstein et al., 1999)، كما تبين أن صانعات الليف الرباطية لدى مرضى التهاب النسج حول السنية تنتج كميات أكبر من IL-6 من تلك لدى المرضى الأصحاء (Dongari-Bagtzoglou and Ebersole, 1998)، إذ تحرض العوامل الممرضة حول السنية إنتاج كميات كبيرة من IL-1 وIL-6 ويرتبط ذلك باستمرار التخرب النسيجي الحاصل في التهاب النسج حول السنية (McCauley and Nohutcu, 2002) وبالتالي يتراكم IL-6 بكميات كبيرة في النسيج الضام للنسج حول السنية المصابة بالالتهاب المزمن ويمكن بشكل نظري أن

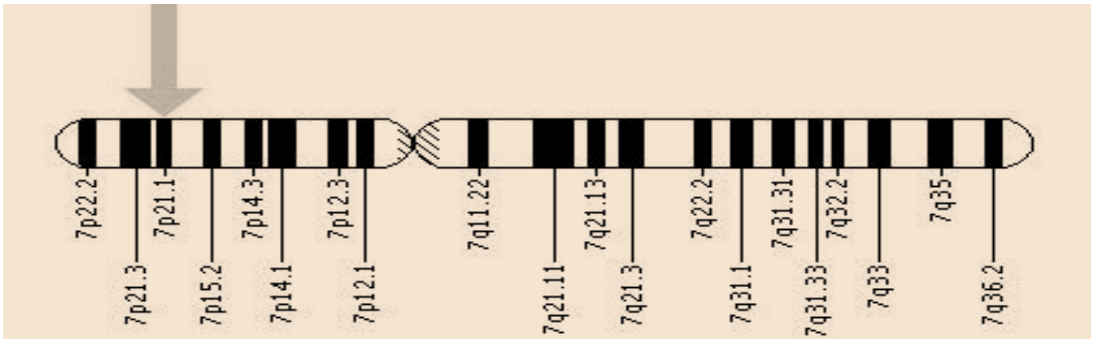
تفيض هذه الكميات الكبيرة إلى الدوران الدموي و يؤدي إلى تأثيرات عامة (Page, 1998).

يعد مستوى IL-6 مؤشراً واضحاً للمرض حول السني حيث وجد بتراكيز مرتفعة في مواقع التهاب اللثة مقارنة بالمواقع السليمة (Takahashi et al., 1994).درس Costa تركيز IL-6 في اللعاب ووجد أن هذا التركيز يكون أعلى لدى مرضى التهاب النسج الداعمة مقارنة بالأصحاء (Costa et al., 2010b)، كما وجد Morton أن أحد الآليات الإمراضية للضخامات اللثوية الدوائية قد تكون زيادة إفراز الـ IL-6 من قبل صانعات الليف الرباطية نتيجة تناول هذه الأدوية (Morton and Dongari-Bagtzoglou, 1999). بينت دراسة Martelli أن للـ IL-6 و TGF-B1 دوراً في آلية تشكل الضخامة الليفية الوراثية من خلال تثبيط الوظيفة الحالة وتنشيط التصنيع في صانعات الليف الرباطية مما يؤدي إلى تراكم القالب خارج الخلوي المشاهد عند هؤلاء المرضى (Martelli-Junior et al., 2003). واقترحت دراسة أجريت في الزجاج *in vitro* أن التراكيز المرتفعة للبروجسترون أثناء الحمل تؤثر في الالتهاب الموضعي من خلال خفض إنتاج IL-6 وبالتالي خفض المقاومة الطبيعية للعوامل الممرضة (Lapp et al., 1995).

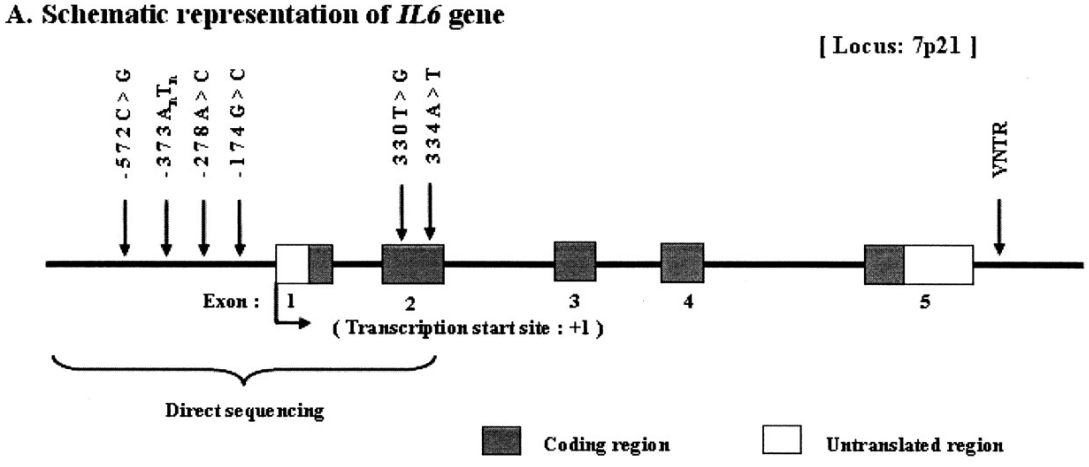
15 -التعدد الشكلي لمورثة IL-6

تقع مورثة IL-6 على الذراع القصير للصبغي رقم 7 في الموقع 7p21-15، طولها 4856 bp (Tan et al., 2005) وتتألف هذه المورثة من 5 إكسونات و4 إنترونات

(Zilberstein et al., 1986). يوجد العديد من SNPs في مورثة IL-6 منها ثلاثة مدروسة بشكل جيد ضمن الوحدة المنظمة لانتساخ الجين وذلك في المواقع: -174(G > C)(rs 1800795) ، -572(C > G)(rs 1800796)، و-597(G > A)(rs 1800797)، يمكن لهذه التعددية الشكلية أن تؤثر في مستوى انتساخ المورثة وبالتالي إلى إختلافات بين الأفراد في إنتاج البروتين IL-6 (Xiao et al., 2009)، وتؤدي هذه الاختلافات إلى تهيئة بعض الأفراد للإصابة بمجموعة متنوعة من الأمراض (Terry et al., 2000).



الشكل 7: موقع مورثة IL-6 على الصبغي رقم 7 مقتبس من http://ghr.nlm.nih.gov/gene/IL6



الشكل 8: شكل ترسيمي لمورثة IL-6 مقتبس من (Jeon et al., 2010)

تخضع المنطقة المنظمة لمورثة IL-6 لتأثيرات تفاعلية مختلفة في عدة مواقع من بينها التسلسل بين −123 إلى −180 والذي يستجيب للـــ IL-1 TNF-α وغيرها من العوامل (Terry et al., 2000)، وبالتالي يؤثر SNP في الموقع −174 في التعبير عن IL-6، فقد وجد أن حاملي الأليل G في هذا الموقع لديهم فعالية انتساخ مرتفعة لمورثة IL-6 ومستويات مصلية من IL-6 أعلى من حاملي الأليل C، كما يتطور لديهم استجابات أشد للـــIL-6 مقارنة بحاملي النمط C (Fishman et al., 1998, Hulkkonen et al., 2001).

ارتبطت SNPsالمنطقة المنظمة لمورثة IL-6 بالعديد من الأمراض: وجدت علاقة بين SNP المواقع −174، و−572، و−597 وتطور التنشؤات الورمية للخلايا البلازمية (Cozen et al., 2006)، وبين SNP الموقعين −597 و−174 واضطرابات فرط الأندروجينية (Villuendas et al., 2002). كما أثبتت العلاقة بين SNP الموقع −174 وكلٍ من خطر الإصابة بسرطان كابوسي لدى مرضى نقص المناعة المكتسب (Foster et al., 2000)، والإصابة بالتهاب المفاصل الرثياني (Honsawek et al., 2011)، وازدياد احتمال الإصابة بالربو القصبي الشديد لدى الأطفال (Settin et al., 2008). وأثبتت دراسة راجعة العلاقة بين SNP الموقع −572 والإصابة بأمراض القلب الإكليلية (Zheng et al., 2012).

16- التعدد الشكلي لمورثة IL-6 وعلاقته بالمرض حول السني

اهتمت العديد من الدراسات بالعلاقة بين SNPs لمورثة IL-6 والمرض حول السني وكانت نتائج هذه الدراسات متباينة حسب الموقع المدروس ونوع المرض حول السني وحجم العينة المدروسة والمجتمع الذي أجريت فيه الدراسة والخلفية العرقية للعينة المدروسة (الجدول)

16-1 علاقة التعدد الشكلي لمورثة IL-6 بالتهاب النسج حول السنية المزمن

تختلف نتائج الدراسات التي بحثت في العلاقة بين SNPs المنطقة المنظمة لانتساخ مورثة IL-6 باختلاف الأعراق والمناطق الجغرافية التي أجريت فيها الدراسات، حتى أنها تتناقض ضمن المجموعة البشرية الواحدة، وفي نفس المنطقة الجغرافية. بحثت واحدة من أوسع الدراسات، أجريت في الهند في دور خمسة مواقع متخلفة من المنطقة المنظمة لمورثة IL-6 هي: -174، -572، -1363، -1480، -6106 بحدوث الإصابة بالتهاب النسج حول السنية المزمن، بينت هذه الدراسة أن هناك علاقة بين النمط GG في الموقع -174 فقط والمرض حول السني المزمن لدى غير المدخنين من الفئة العمرية >45 سنة،، بينما لم تجد أية علاقة بالنسبة لباقي المواقع (Franch-Chillida et al., 2010). وجائت دراسة أخرى أجريت في نفس المجتمع لتدعم هذه النتيجة (Kalburgi et al., 2010)، كما وجدت دراسة أجريت على مجموعة من المرضى البرازيليين المتقدمين في العمر علاقة بين المرض حول السني المزمن ومورثة IL-6 وكانت الإصابة الأشد لدى المرضى الحاملين النمط الجيني GG في الموقع -174 (Costa et

al., 2010a)، وأكدت نتائج دراستين أخرتين في البرازيل أن النمط الجيني GG و الأليل G في الموقع −174 يرتبط مع المرض حول السني المزمن (Trevilatto et al., 2003, Casado et al., 2013)، و قد وجدت دراسة أخرى وجود أعلى للنمط الجيني G− في الموقع −174عند المرضى غير المدخنين المصابين بالتهاب النسج حول السنية المتوسط الشدة و لدى العينة الشاهدة مقارنة مع المرضى المصابين بالتهاب النسج حول السنية الشديد، مما يقترح أن النمط G− يلعب دوراً وقائياً في شدة التهاب النسج حول السنية، و بالتالي يترافق التعدد الشكلي لمورثة IL−6في الموقع −174 مع المرض حول السني لدى البرازيليين(Moreira et al., 2007) أيضاً، وجدت دراسة أخرى علاقة بين النمط الجيني GG و امتداد المرض حول السني عند القوقازيين الفلنديين(Tervonen et al., 2007)

وجد Rivera في دراسة ex vivo أن النمط الجيني المتعدد Haplotype لمورثة IL−6 يترافق بإنتاج أقل للـــ Il−6 في حال كان المريض متماثل اللواقح AA في الموقع −597 و CC في الموقع −174 و بالتالي تتأثر استجابة الـــ IL-6 في ال ex vivo للذيفانات الداخلية بالنمط الجيني المتعدد و يمكن أن يعود هذا إلى التأثير الوظيفي للتعدد الشكلي في الموقع −174 (Rivera-Chavez et al., 2003)

وبالتالي وبالاعتماد على نتائج هذه الدراسات يمكن اعتبار النمط GG في الموقع −174 مؤهب للإصابة بالمرض حول السني والنمط CC موقي من الإصابة. بينما أعطت دراسات أخرى نتائج معاكسة، فمثلاً وجدت إحدى الدراسات أن النمط الجيني CC في الموقع −174 يترافق مع الإصابة بالمرض حول السني المزمن (Babel et al., 2006)

وأكدت دراسة (Settin et al., 2006) في مصر على علاقة النمط CC مع الالتهاب النسج حول السنية الكهلي والتهاب النسج حول السنية المبكر واعتبرت أن وجود هذا النمط المورثي يؤهب للإصابة وقد يساعد على التنبؤ بخطر حدوث المرض. من جهة أخرى وجد Brett et al فروقاً دالة احصائياً بين العينة الشاهدة و مجموعة المرض حول السني بشكل عام و وجد أن النمط الجيني GC مرتبط بزيادة خطر الإصابة بالمرض المزمن بشكل خاص (Brett et al., 2005)

بينما لم تجد دراسات أخرى أي علاقة للموقع -174 مع المرض حول السني المزمن مثل دراسة (Holla et al., 2004) في التشيك، ودراسة (Wohlfahrt et al., 2006) في أمريكا، ودراسة (Loo et al., 2012) في الصين.

وجدت دراسة على الموقع -373 لمورثة IL-6 أن النمط الجيني A9T11 يترافق مع خطر أقل للإصابة بالتهاب النسج حول السنية المزمن لدى اليابانيين بينما لم يجد علاقة للموقع -572 (Komatsu et al., 2005)

درس Holla et al التعدد الشكلي لمورثة IL-6 في الموقع -572 على مرضى تشيكيين مصابين بالتهاب نسج حول سنية مزمن و وجد أن النمط الجيني GC يمكن أن يكون من العوامل الحامية من الإصابة بالتهاب النسج حول السنية المزمن(Holla et al., 2004)

وجدت دراسة Xiao et al على المرضى الصينيين المصابين بالتهاب النسج حول السنية المزمن و داء السكري نمط 2 أن النمط الجيني CC في الموقع -572 لمورثة IL-6 كان أقل ظهوراً في مجموعة المرض حول السني مع السكري من المجموعة الشاهدة.(Xiao

(et al., 2009) و كذلك ربطت دراسة Jingjin بين المرض حول السني المزمن و التعدد الشكلي لمورثة IL-6 في نفس الموقع حيث وجد ان النمط الجيني GG و الأليل G بنسبة أكبر في مجموعة المرض مقارنة مع المجموعة الشاهدة(Jingjin et al., 2010) في حين وجدت دراسة(Zhang et al., 2013) نتائج معاكسة للدراسة السابقة حيث لم تجد علاقة للموقع −572 مع المرض المزمن بل وجدت علاقة للموقع −1363.

16−2 علاقة التعدد الشكلي لمورثة IL−6 بالتهاب النسج حول السنية الجائح

يعتبر Nibali et al من أكثر الباحثين اهتماماً بالتعدد الشكلي لمورثة IL-6 و علاقته بالمرض حول السني فوجد في إحدى دراساته على التعدد الشكلي لمورثة IL−6 لدى المرضى البريطانيين المصابين بالتهاب النسج حول السنية الجائح ارتباطاً بين الموقع −1363 و الاصابة الاجتياحية لدى جميع الأثنيات(الآسيويين−القوقازيين−السود) بينما وجد علاقة بين الموقع −1480 و الإصابة الاجتياحية الموضعة لدى جميع الأثنيات بالإضافة إلى علاقة بين الموقع −1480 و −6106 و الإصابة الاجتياحية الموضعة لدى القوقازيين. و وجد أن النمط الجيني Haplotype المحدد بالموقعين −1363 و −1480 مرتبط بالإصابة الاجتياحية.(Nibali et al., 2008b)

أيضاً وجد في دراسة أخرى على مجموعة أكبر من المرضى المصابين بالتهاب النسج حول السنية المزمن و الجائح علاقة متوسطة الشدة بين النمط الجيني 1363Tallele− و 174GG− و 1363GG− و المرض حول السني بشكل عام لدى القوقازيين. بينما ارتبطت الأنماط الجينية Haplotypes التي تحتوي 174G>C− و 1363G>T− و −

1480C>G مع المرض حول السني. و عندما حدد المجموعات الفرعية (المزمن- الجائح) وجد علاقة بين الجائح الموضع و 1480C>G- ، و 6106A>T-. حيث يزيد النمط الجيني 1480CC- و 6106TT- من احتمال الإصابة بالمرض حول السني الجائح الموضع عند القوقازيين.(Nibali et al., 2009)

كما أكدت دراسة رائدة ثالثة لـــنفس الباحث على زيادة احتمال وجود أقارب مرضى التهاب النسج حول السنية الجائح مصابين بالمرض نفسه (10%) اقترحت الدراسة وجود دور للتعدد الشكلي لمورثة IL-6 في الآلية الإمراضية حيث تكرر نفس النمط الظاهري و النمط الجيني عند المصابين الأقارب.(Nibali et al., 2008a)

من ناحية أخرى، وجدت دراسة في ايطاليا علاقة بين التعدد الشكلي لمورثة IL-6 في الموقع -572 و المرض حول السني الجائح حيث وجد الاليل C بنسب أكبر لدى المجموعة المصابة، بينما لم تجد نفس الدراسة علاقة للمواقع (-174،-1363،-1480،-6106) مع المرض(Scapoli et al., 2011).

و على العكس لم تجد دراسة أخرى مجراة في تركيا علاقة بين التعدد الشكلي لمورثة IL-6 في الموقع -174 مع التهاب النسج حول السنية الجائح(Erciyas et al., 2010)

أخيراً، وضح (Shao et al., 2009) في مراجعة لمجموعة من الدراسات Meta Analysis حول علاقة التعدد الشكلي لمورثة IL-6 و المرض حول السني أنه لا يوجد علاقة بين الأليل 174G- و المرض حول السني المزمن لكنه يزيد من خطر الإصابة

بالجائح. بينما ارتبط النمط الجيني 572CG- مع المرض حول السني الجائح و المزمن.

الجدول رقم 7 : أمثلة على الدراسات المعنية بالتعدد الشكلي لمورثة IL-6 و المرض حول السني

Locus الموقع	Association الارتباط	Diseaseالمرض	Country البلد	Sample Size حجم العينة		Authors الباحثون	Year السنة
				Case	Control		
-572	-	ChP	China	199	216	Zhang	2013
-1363	+						
-174	+	ChP	Brazil	43	60	Casado	2013
-174	-	ChP	China	850	440	Loo	2012
-174	-	AgP	Italy	122	246	Scapoli	2011
-572	+						
-622	-						
-1363	-						
-1480	-						
-6106	-						
-572	+	ChP	China	93	96	Jingjin	2010
-174	+	ChP	Brazil	38	27	Costa	2010
-174	-	Agp	Turkey	35	85	Erciyas	2010
-174	+	ChP	India	15	15	Kalburgi	2010
-174	+	ChP	India	105	146	Franch-Chillida	2010
-572	-						
-1363	-						
-1480	-						
-6106	-						
-174	+	AgP and ChP	England	534	231	Nibali	2009
-572	+						
-1363	+						
-1480	+						
-6106	+						

يتبع في الصفحة التالية

-174	+	Agp	England	224	231	Nibali	2008
-572	+						
-1363	+						
-1480	+						
-6106	+						
-174	+	AgP and ChP	Brazil	155	54	Moreira	2007
-174	+	ChP	Finland	51	178	Tervonen	2007
-174	+	AgP and ChP	Egypt	46	98	Settin	2006
-174	+	ChP	German	122	114	Babel	2006
-174	-	ChP	USA	137	82	Wohlfahrt	2006
-174	+	AgP and ChP	England	108	100	Brett 2005	2005
-373	+	ChP	Japan	112	97	Komatso	2005
-572	-						
-174	-	Chp	Czech	148	107	Holla	2004
-572	+						
-597	-						
-174	+	ChP	Brazil	48	36	Trevilatto	2003

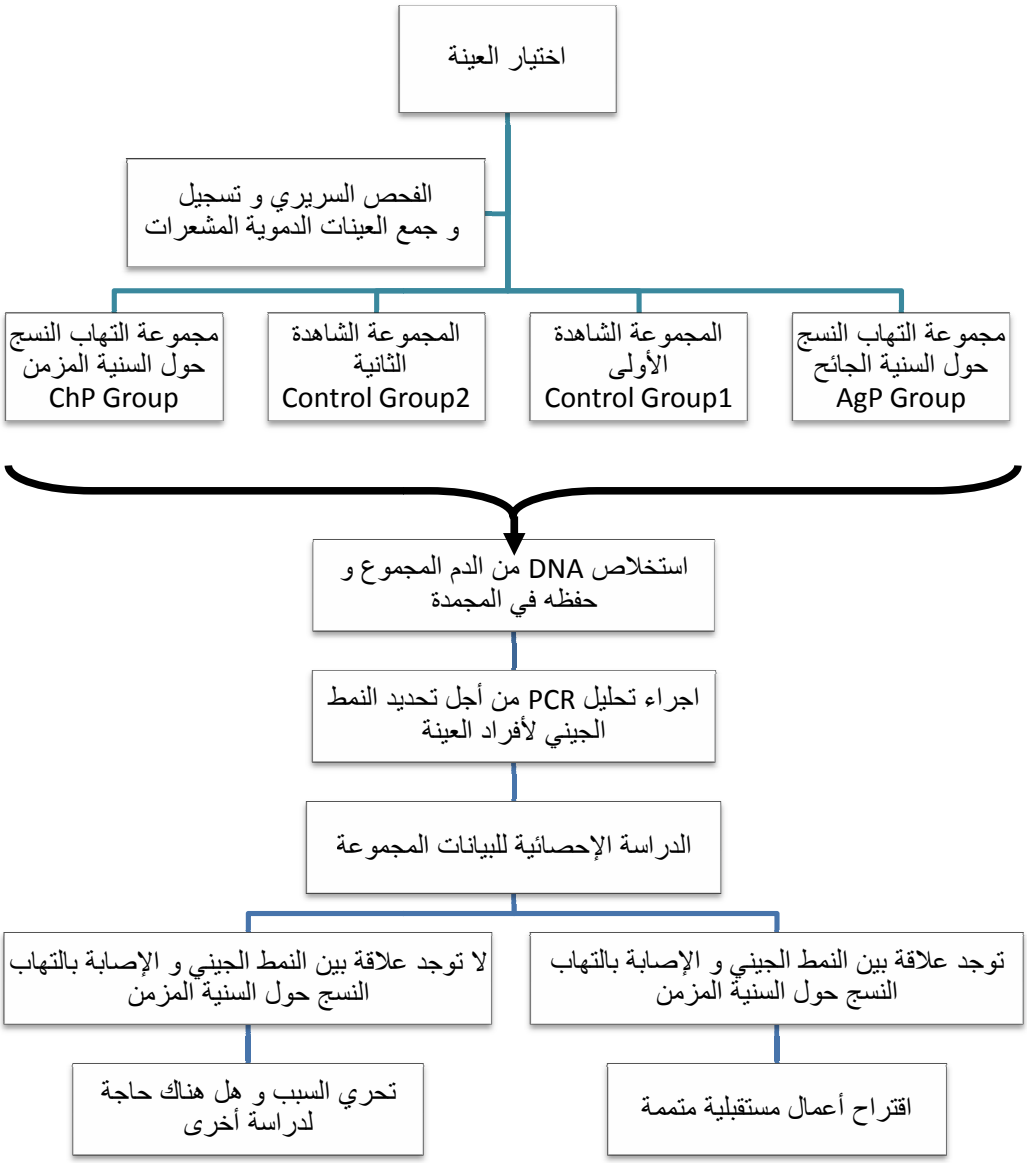
الباب الثاني

المواد و الطرائق

Materials and Methods

1- مخطط الدراسة

يوضح المخطط رقم 1 مراحل العمل التي اتبعت لإجراء البحث



الشكل 9: مراحل إنجاز البحث

2- الدراسة السريرية:

2-1 مرضى الدراسة:

ضمت عينة البحث 269 مريضاً سورياً من مراجعي قسم أمراض النسج حول السنية في كلية طب الأسنان في جامعة دمشق بين عامي 2011-2012.

تم توزيع المرضى وفق معايير تشخيصية وسريرية محددة ضمن أربع مجموعات:

1. 72 مريضاً في مجموعة التهاب النسج حول السنية الجائح AgP Group
2. 58 فرداً في المجموعة الشاهدة المطابقة الأولى Matched Control Group (H1)
3. 77 مريضاً في مجموعة التهاب النسج حول السنية المزمن Ch.P Group
4. 62 فرداً في المجموعة الشاهدة المطابقة الثانية Matched Control Group (H2)

2-1-1 شروط قبول المرضى

بعد إجراء التشخيص حول السني يتم توزيع المشاركين على المجموعات حسب الشروط التالية:

- مجموعة (AgP) :
  - عدد الأسنان الموجودة في الفم أكثر من 20 سن

- العمر من 15 سنة إلى 35 سنة
- يتم تشخيص المرض بناءً على ورشة العمل حول تصنيف AAP1999 : تعد الإصابة معممة في حال وجود فقد ارتباط سريري في المنطقة بين السنية مع خسارة 30% من العظم السنخي على ثلاثة أسنان على الأقل غير الرحى الأولى أو القواطع، بينما تعتبر موضعة في حال شملت الإصابة سنين غير الرحى الأولى أو القواطع.

- مجموعة (H1):
  - أعمارهم بين 15-35 سنة
  - لا يوجد لديهم مرض حول سني
- مجموعة (ChP) :
  - عدد الأسنان الموجودة في الفم أكثر من 20 سن
  - العمر من 35 سنة فما فوق
  - يتم تشخيص المرض بناءً على ورشة العمل حول تصنيف AAP1999 (Armitage, 1999) و يتم تقسيم المرضى حسب شدة المرض إلى متوسط الشدة إذا كان فقد الارتباط 4-5 مم و شديد إذا كان فقد الارتباط >5مم. و تكون الإصابة موضعة إذا كانت على أقل من 30% من الأسنان و معممة إذا كانت على أكثر من 30% من الأسنان
- مجموعة (H2):

- أعمارهم أكبر من 35 سنة
- لا وجود لجيوب أعمق من 4 ملم
- لا وجود للمرض حول السني
- غياب فقد الارتباط السريري

2-1-2 شروط استبعاد المرضى

استُبعد المرضى الذين لديهم أي من المعايير التالية:

- أقل من 20 سن طبيعي باستثناء الأرحاء الثالثة
- المصابين بأ جهازية
- استخدام الصادات الحيوية خلال الأشهر الثلاثة الأخيرة
- معالجات حول سنية خلال الأشهر الثلاث الأخيرة
- الحوامل والمرضعات
- ذوي مشعر كتلة الجسم <30 كغ/م^2
- المرضى الذين ليس لديهم أصولاً عربية سورية.

2- 2 الفحص السريري:

يشمل جمع تفاصيل عن التاريخ الطبي و السني في استمارة معلومات خاصة بالإضافة إلى الفحص السريري حول السني باستخدام مسبر UNC15 من أجل تسجيل المشعرات حول السنية التالية:

2-2-1 مشعر عمق السبر Propping Depth Index:

(Lindhe et al., 2003)

يتم قياس أعماق الجيوب عند كل سن في ستة مواقع (دهليزي أنسي-دهليزي-دهليزي وحشي-لساني أنسي-لساني-لساني وحشي)

2-2-2 مشعر فقد الارتباط السريري Clinical Attachment Loss:

(Lindhe et al., 2003)

و هو المسافة بين الملتقى الميناني الملاطي و قاع الجيب

2-3 تحديد شدة المرض حول السني

تم تحديد شدة المرض حول السني بناء على المعيار الذي حدده (Stein et al., 2009) و ذلك بحساب نسبة المواقع التي فيها فقد ارتباط >3 مم حيث اعتبر المرض خفيفاً إذا كانت نسبة المواقع بين 1 و 32% و متوسطاً بين 33 و 66% و شديداً >66%.

2-4 الفحص الشعاعي:

تم إجراء الصور الشعاعية البانورامية لتأكيد التشخيص وتحري مستوى العظم مع إجراء الصور الذروية عند الحاجة.

صورة تبين بطاقة استجواب المريض

جامعة دمشق
كلية طب الأسنان
قسم أمراض النسج حول السنية

استمارة بحث علمي ( ) **التاريخ: / /**

استمارة بحث علمي أعد لنيل درجة الماجستير

في علوم طب الأسنان

قسم أمراض النسج حول السنية

دراسة التعدد الشكلي لمورثة الانترلوكين –6 عند المرضى السوريين المصابين بالتهاب النسج حول السنية الجائح و المزمن

إعداد: سامي فتوح

إشراف: م.د علي أبو سليمان

المشرف المشارك: م.د شادي سكرية

صورة 1: بطاقة استجواب المريض

البيانات الشخصية:

الاسم: .....

العمر:.....

الجنس:

.....**المهنة:**.....

العنوان: .....**الهاتف:**.....

التاريخ: .....

التشخيص الرئيسي:

الرقم التسلسلي:

القصة المرضية

القصة العائلية

المعالجات السنية السابقة

القصة الطبية العامة:

1 -وجود أمراض عامة:

.....

.....

.....

2-الادوية المتناولة:

.....

.....

.....

3-معالجات لثوية جراحية سابقة:

.....

4-هل المريض مدخن؟ ماعدد السجائر التي يدخنها في اليوم؟منذ متى يدخن المريض؟

.....

صورة 2: تتمة 1 بطاقة استجواب المريض

5-العادات الفموية:

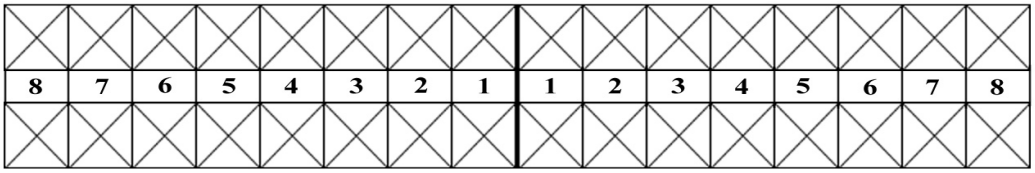
.....

6-التصوير الشعاعي

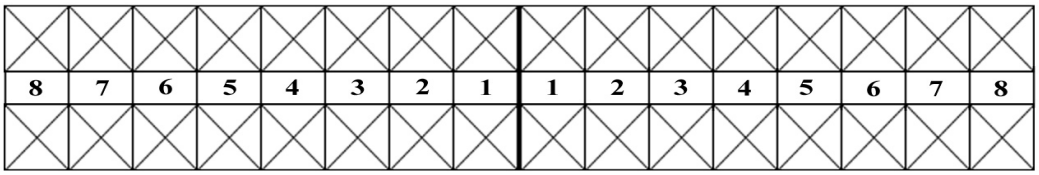
.....

الفحص حول السني الأولي:

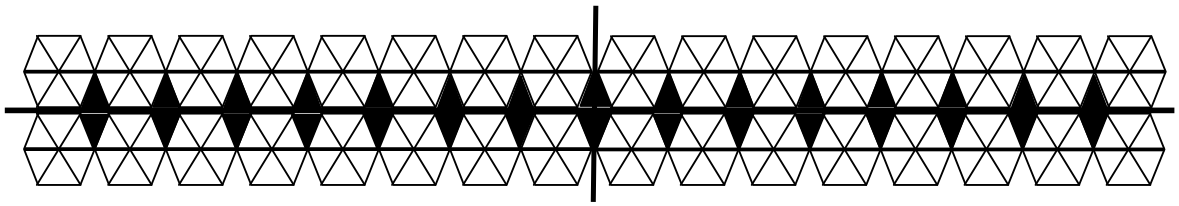
- مشعر اللويحة السنية Dental Plaque index (Silness & Löe 1964) =PI



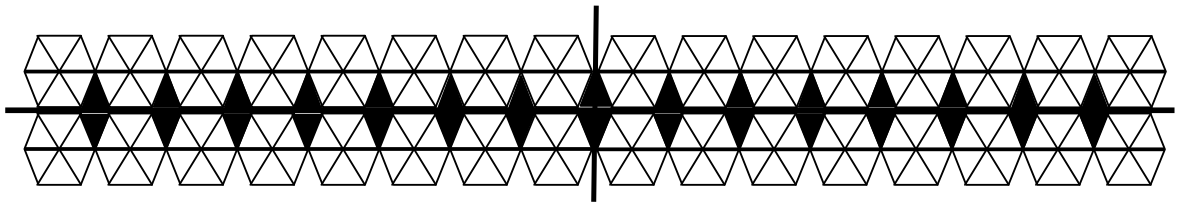
- مشعر التهاب اللثة Gignival Index:(Loe and Silness 1963) =GI



- مشعر عمق السبر: Probing Depth PD =PD



- مشعر فقد الارتباط السريري Clinical attachment loss index =CAL



صورة رقم 3 تتمة 2 بطاقة استجواب المريض

3- الدراسة الوراثية:

تم إجراء التحاليل الوراثية في مخبر الدراسات العليا في قسم البيولوجيا-كلية العلوم- جامعة دمشق

3-1 جمع العينات الدموية

تم أخذ عينة من الدم الوريدي(5مل) لكل مشارك في البحث بعد أخذ موافقته على المشاركة في البحث باستخدام إبر و أنابيب خاصة بجمع الدم تحتوي على EDTA كمانع للتخثر. حفظت العينات الدموية في الدرجة +4° بانتظار المرحلة التالية.

3-2 استخلاص الـــDNA

3-2-1 المواد و الأجهزة المستخدمة

- كيت استخلاص DNA من شركة Promega الأمريكية Wizard® Genomic DNA Purification Kit (الصورة4) يحتوي على المحاليل التالية:
  - محلول حال للخلايا 100مل Cell Lysis Solution
  - محلول حال للنوى 50مل Nuclei Lysis Solution
  - محلول ترسيب البروتينات 25مل Protein Precipitation Solution
  - محلول إعادة حل DNA 50مل DNA Rehydration Solution
- أنابيب مخبرية خاصة (Eppendorf) سعة 1.5ملم.
- ممصات دقيقية micro-pipettes.

- رؤوس ممصات مفلترة filter tips بقياسات مختلفة.
- كحول إيزوبروبانول Isopropanol
- كحول إيتانول Ethanol %70
- مثفلة(الصورة5)
- حمام جاف (للتبخير)(الصورة6)
- جهاز رجاج Vortex(الصورة7)

صورة 4 عتيدة استخلاصDNA

صورة 5 مثفلة

صورة 6 حمام جاف

صورة 7 جهاز رجاج

3-2-2 المراحل المخبرية

تم استخلاص الدنا باتباع البروتوكول الموصى به من قبل الشركة المصنعة:

1. تجهز أنابيب Eppendorf 1.5مل و ترقم بحسب أرقام العينات و يوضع فيها 900 µl من المحلول الأول (حال الخلايا).
2. يضاف 300 µl دم لكل أنبوب، يمزج الخليط بلطف بقلب الأنبوب مرة أو مرتين كل دقيقتين لمدة 10 دقائق فتنحل كريات الدم البيض والحمر.
3. تثفيل على سرعة 14500g لمدة دقيقة واحدة فتترسب نوى كريات الدم البيض.
4. يرمى معظم السائل الطافي و ترج الرسابة على جهاز Vortex لمدة 20-30 ثا حتى يعاد حلها فيما تبقى من السائل.
5. يضاف 300 µl من المحلول الثاني (حال النوى) و يخلط باستخدام الممص ليصبح قوام المحلول لزجاً.
6. يضاف 100 µl من المحلول الثالث (مرسب البروتينات) و نقوم برج الأنبوب على جهاز Vortex لمدة 30-60ثا.
7. تثفيل على سرعة 14500 g لمدة ثلاث دقائق فتترسب البروتينات و يبقى DNA في السائل الطافي.
8. نضيف السائل الطافي إلى أنبوب يحوي 300 µl كحول إيزوبروبانول و يرج جيداً باليد فيترسب الدنا بشكل خيوط بيض بشكل واضح.

9. تثفيل على سرعة 14500g لمدة دقيقة واحدة فتترسب كتلة DNA و يرمى الكحول الطافي.
10. نغسل الرسابة بـــ 300 µl من الإيتانول 70% من أجل إزالة بقايا الأملاح المرتبطة بالدنا.
11. تثفيل على سرعة 14500g لمدة دقيقة واحدة.
12. نرمى الكحول و نجفف الأنبوب بالتبخير ضمن الحمام الجاف على درجة حرارة 65° لمدة 10 دقائق.
13. نضيف المحلول الرابع (إعادة الحل) من أجل حل DNA المترسب و يحفظ الأنبوب في المجمدة في درجة حرارة عشرين تحت الصفر بانتظار المرحلة التالية

3-3 تقنية التفاعل السلسلي للبوليميراز باستخدام مرئسة خاصة بالتسلسل

Polymerase Chain Reaction Sequence Specific Primer (SSP-PCR)

3-3-1 المواد و الأجهزة المستخدمة:

- عتيدة Go Taq Polymerase من شركة Promega تضم:
  - أنزيم Gotaq
  - بفر Buffer
  - كلور المغنيزيوم Mgcl2
- dNTPs من شركة Promega
- ممصات دقيقة
- رؤوس ممصات مفلترة
- مرئسات نوعية من شركة Alpha
- مرئسات شاهدة Control Primers من شركة Alpha

- صفيحة PCR تضم 96 بئر

3-3-2 المراحل المخبرية

تعد تقانة (SSP-PCR) أحد أنواع تقانات PCR التي تستخدم في الكشف عن تغير نكليوتيدي في تسلسل معين من الدنا وبالتالي تحديد التعدد الشكلي لهذا الموقع الجينومي. يعتمد مبدأ هذه التقانة على استخدام مرئسة عكسية generic primer ترتبط في مكان ثابت من التسلسل المراد كشف التغير النكليوتيدي فيه وعدد من المرئسات الأمامية، التي يتنوع النكليوتيد الأخير في نهايتها `3 بحسب التغير المدروس. يستخدم في كل تفاعل مرئسة عكسية ومرئسة أمامية واحدة وتحدد ايجابية تفاعل PCR نمط هذا النكليوتيد حيث سيكون التفاعل ايجابي باستخدام المرئسة التي يرتبط نكليوتيد النهاية `3 بالتسلسل المدروس وسلبياً في حال عدم الارتباط. في هذه الدراسة، ونظراً لقرب المسافة بين الموقعين المدروسين، استعملنا 4 أشفاع من المرئسات القادرة على كشف التعدد الشكلي للنكليوتيدات في الموقعين معاً. يوضح الجدول رقم 8 تسلسل المرئسات المسخدمة وهي من إنتاج شركة Alpha DNA الكندية (Terry et al., 2000) كما تم إضافة مرئسات شاهدة لضمان عدم حدوث سلبية كاذبة للتحليل. استعمل لانجاز التفاعل طاقم Go Taq Polymerase من شركة Promega الأمريكية ، ويوضح الجدول رقم (9) المواد المستخدمة في التفاعل مع تراكيزها النهائية. أجريت تفاعلات PCR ضمن صفائح خاصة تحوي 96 بئراً باستعمال جهاز مدور حراري من شركة PeQlab الألمانية، ويوضح الجدول رقم (10) البرنامج المستخدم للتفاعل

الجدول رقم 8: المرئسات المستخدمة

5’-GGCCAGGCAGTTCTACAACAGCCG-3’	IL6-572G (AS3)
5’-GGCCAGGCAGTTCTACAACAGCCC-3’	IL6-572C (AS4)
5’-TGCAATGTGACGTCCTTTAGCATC-3’	IL6-174C (AS7)
5’-TGCAATGTGACGTCCTTTAGCATG-3’	IL6-174G (AS8)
5'-TCCTAAGCCAGTGCCAGAAG-3’	Hu-hbb-gb -F
5’-GAATTCGTCTGTTTCCCATTCTAAAC-3’	Hu-hbb-gb -R

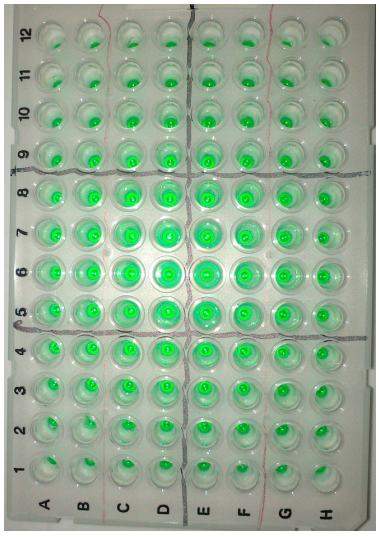
الجدول رقم 9: خليط الـــPCR المستخدم

Buffer	5 µl
MgCl2	2 µl
Twine	0.25 µl
dNTPs	1 µl
Taq	0.2 µl
Primer mix	1 µl
H2o	12.55 µl
DNA	3 µl

(الجدول رقم 10) يبين برنامج الـــPCR المستخدم

عدد الدورات	درجة الحرارة	المدة
1 cycle	95˚C	60 sec
5 cycles	95˚C	35 sec
	70˚C	45 sec
	72˚C	35 sec
21 cycles	95˚C	25 sec
	65˚C	50 sec
	72˚C	40 sec
4 cycles	95˚C	35 sec
	55˚C	60 sec
	72˚C	90 sec

الصورة 8 المدور الحراري



الصورة 9 صفيحة PCR

3-4 الرحلان الكهربائي باستخدام هلام الأغاروز Agarose gel electrophoresis

3-4-1 المواد و الأجهزة المستخدمة

- جهاز الرحلان الكهربائي الأفقي ووحدة توليد من شركة Peqlab
- جهاز تصوير بالأشعة فوق البنفسجية مع كاميرا من شركة Cleaver.
- جيل أغاروز 1% من شركة Promega.
- Ethidium bromide من شركة Roth
- TAE Buffer.
- سلم دنا (واسمات أطوال معيارية) 100 bp DNA Ladder من شركة Promega
- ممصات دقيقة micro-pipettes.
- رؤوس ممصات مفلترة filter tips بقياسات مختلفة.

3-4-2 المراحل المخبرية

يعتمد مبدأ الرحلان الكهربائي على فصل قطع الدنا حسب وزنها الجزيئي أو حجمها وذلك بناء على حركتها وانتقالها داخل هلام عندما يطبق حقل كهربائي وبالتالي ينتقل الدنا المشحون سلبياً باتجاه القطب الموجب وقطع الدنا الأقل حجماً تنتقل مسافة أكبر داخل الهلام من تلك الأكبر حجماً خلال نفس الزمن.

حللت نتائج تفاعلات PCR بترحيل 10µl من كل ناتج كل تفاعل ضمن هلامة من الأغاروز Promega بتركيز 1%، تحوي 5µg/ml من الاتيديوم بروماید Roth. اجري الرحلان لمدة 20 دقيقة ضمن دارئة من TBE باستعمال جهاز رحلان كهربائي PeQlab. وثقت النتائج باستعمال جهاز موثق هلام من شركة Cleaver الانكليزية مزود بآلة تصوير رقمية تحوي مرشحة خاصة بالأشعة فوق البنفسجية.

صورة 10 هلامة الأغاروز عند صبها ضمن القواعد

صورة 11 جهاز الرحلان الكهربائي من شركة PeQLab

صورة 12 هلامات الآغاروز بعد وضعها في حوض الرحلان و تحميل نواتج الـ PCR ضمن الآبار

صورة 13 جهاز موثق هلام من شركة Cleaver

4- الدراسة الإحصائية:

استخدم برنامج CLUMP(version 2,3) من أجل التحقق من توافق مجموعات البحث مع قانون HARDEY-WEINBERG Equilibrium

تم ادخال البيانات إلى الحاسوب بواسطة برنامج SPSS ثم أجري تحليل Chi^2 من أجل مقارنة الاختلافات في توزع الأنماط الوراثية (Genotypes) و الـ(Alleles) بين المجموعات. كما تم تطبيق اختبار Logistic Regression من أجل تصحيح الفوارق الناتجة عن العمر , الجنس و التدخين . تم حساب Odds Ratio (OR) و Confidence Interval (C I) 95% و تعد قيمة p value < 0,05 هامة احصائياً.

الباب الثالث

النتائج

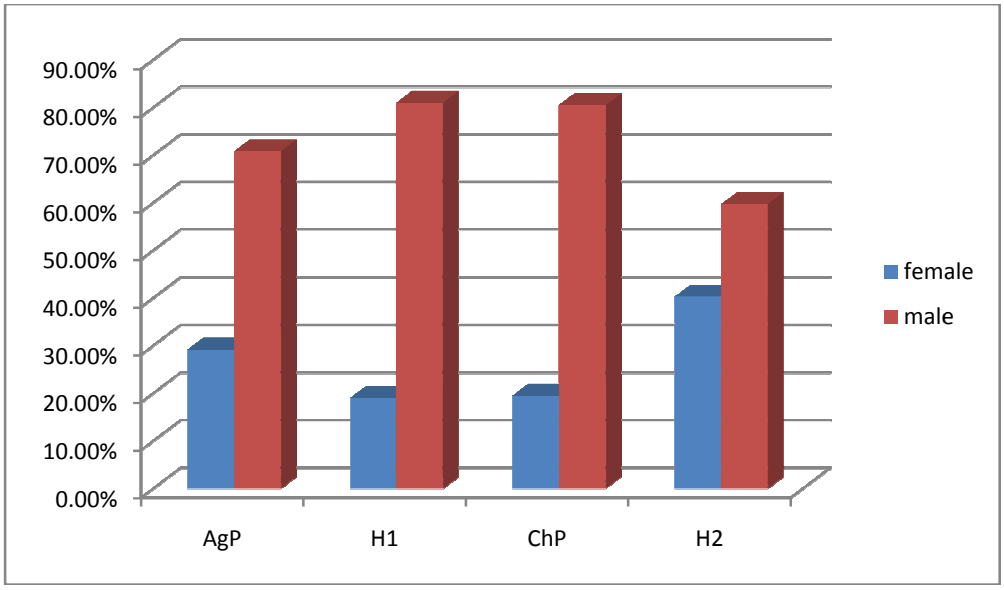
Results

1- نتائج الدراسة الوصفية:

الجدول (11) توزع المرضى حسب العمر و الجنس في مجموعات الدراسة

مجموعات الدراسة		AgP	H1	ChP	H2
العدد		72	58	77	62
متوسط العمر(الحد الأدنى-الأعلى)		25.8(16-35)	22.55(18-30)	(36-69) 46.40	(35-60) 45.45
الجنس	إناث	21(29.2%)	11(19%)	15(19.5%)	25(40.3%)*
	ذكور	51(70.8%)	47(81%)	62(80.5%)	37(59.7%)
*Chi Square test P=0.008<0.05 (significant)					

يبين الجدول 11 أن نسبة الإناث أكبر في مجموعة H2 مقارنة مع مجموعة ChP بفرق دال إحصائياً بينما لم يوجد فرق دال إحصائياً في نسبة الذكور إلى الإناث بين مجموعتي H1 و AgP.



المخطط البياني 1: توزع أفراد العينة ضمن المجموعات حسب الجنس

الجدول 12 مقارنة المتوسط الحسابي للعمر بين مجموعتي AgP و H1

مجموعة الدراسة	المتوسط الحسابي للعمر	إحصاء t ستودنت	المعنوية P	دلالة المعنوية
AgP	25.08	3.565	0.001	دال إحصائياً
H1	22.55			

يبين الجدول وجود فرق دال إحصائياً في متوسط العمر بين المجموعتين حيث أن قيمة 0.05>p

الجدول 13 مقارنة المتوسط الحسابي للعمر بين مجموعتي ChP و H2

مجموعة الدراسة	المتوسط الحسابي للعمر	إحصاء t ستودنت	المعنوية P	دلالة المعنوية
ChP	46.40	0.960	0.339	غير دال إحصائياً
H2	45.22			

يبين الجدول عدم وجود فرق دال إحصائياً في متوسط العمر بين المجموعتين حيث أن قيمة 0.05<p

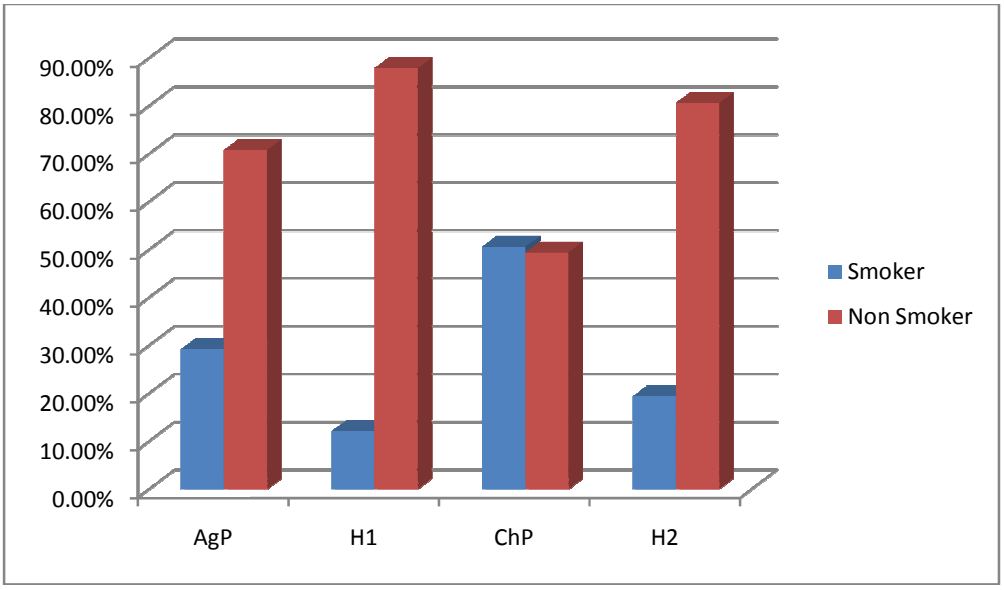
الجدول (14) توزع المرضى حسب التدخين في مجموعات الدراسة

مجموعات الدراسة		AgP	H1	ChP	H2
العدد		72	58	77	62
التدخين	مدخن	21(29.2%)*	7(12.1%)*	39(50.6%)¶	12(19.4%)¶
	غير مدخن	51(70.8%)	51(87.9%)	38(49.4%)	50(80.6%)

¶ chi square test: P=0.000<0.05 (significant)

* chi square test: P=0.03<0.05(significant)

يبين الجدول وجود فرق دال إحصائيا بين نسبة المدخنين في كل من مجموعتي التهاب النسج حول السنية مقارنة مع المجموعة الشاهدة المطابقة



المخطط البياني 2: توزع أفراد العينة ضمن المجموعات حسب التدخين

الجدول 15: المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للنسبة المئوية لأعماق الجيوب وفقاً لمجموعتي H1 و AgP

المجموعة المدروسة	النسبة المئوية لرتب مشعر عمق السبر	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
AgP	PD 1-3	61.48	18.65	13.41	94.65
	PD 4-6	32.67	14.79	5.35	65.60
	PD >6	6.97	7.75	00.00	25.96
H1	PD 1-3	100.00	0.000	100.00	100.00
	PD 4-6	0.00	0.00	0.00	0.00
	PD >6	0.00	0.00	0.00	0.00

الجدول 16: المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للنسبة المئوية لأعماق الجيوب وفقاً لمجموعتي H2 و ChP

المجموعة المدروسة	النسبة المئوية لرتب مشعر عمق السبر	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
ChP	PD 1-3	67.3	21.54	15.65	100.00
	PD 4-6	29.733	20.069	00.00	80.23
	PD >6	2.96	5.08	0.00	25.00
H2	PD 1-3	100.00	0.000	100.00	100.00
	PD 4-6	0.00	0.00	0.00	0.00
	PD >6	0.00	0.00	0.00	0.00

يبين الجدولان السابقان عدم وجود جيوب أكبر من 4 مم في كل من مجموعتي H1 و H2 في حين تباينت نسب الجيوب بين 4-6 مم و >6 مم في مجموعتي المرض حول السني الأمر الذي يعكس شدة المرض حول السني

الجدول 17 المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للنسبة المئوية لفقد الارتباط وفقاً لمجموعتي H1 و AgP

المجموعة المدروسة	النسبة المئوية لرتب مشعر فقد الارتباط	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
AgP	CAL 0	60.48	21.26	19.21	94.65
	CAL 4-6	33.17	14.75	5.35	65.60
	CAL >6	7.56	8.75	00.00	33.92
H1	CAL 0	100.00	0.000	100.00	100.00
	CAL 4-6	0.00	0.00	0.00	0.00
	CAL >6	0.00	0.00	0.00	0.00

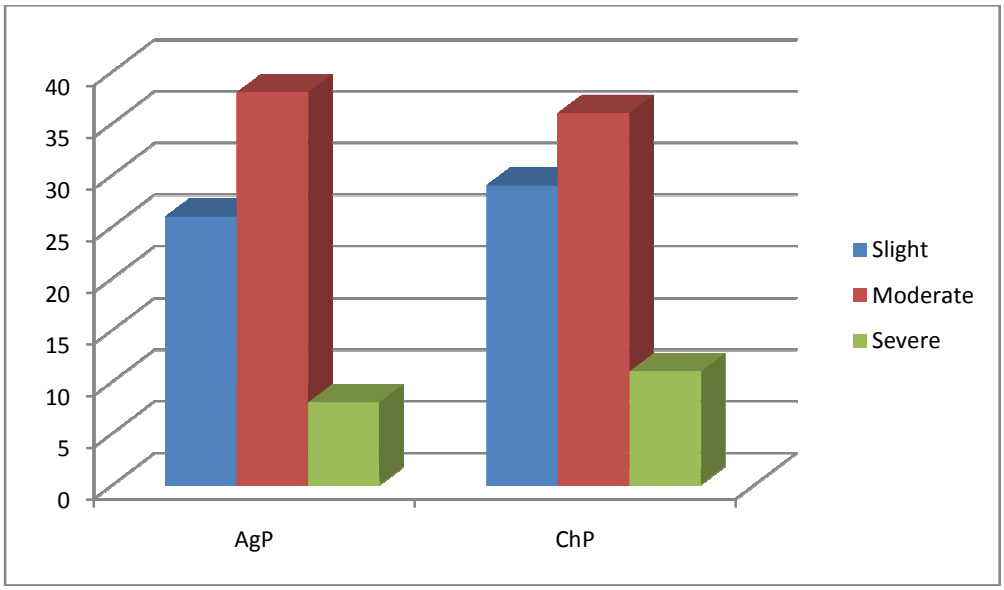
الجدول 18 المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للنسبة المئوية لفقد الارتباط وفقاً لمجموعتي H2 و ChP

المجموعة المدروسة	النسبة المئوية لرتب مشعر فقد الارتباط	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
ChP	CAL 0	57.99	22.42	3.8	90.00
	CAL 4-6	36.49	18.83	9.3	80.5
	CAL >6	5.50	7.51	0.0	32.81
H2	CAL 0	100.00	0.000	100.00	100.00
	CAL 4-6	0.00	0.00	0.00	0.00
	CAL >6	0.00	0.00	0.00	0.00

يبين الجدولان السابقان عدم وجود أي فقد ارتباط في كل من مجموعتي H1 و H2 في حين تباينت نسب المواقع التي فيها فقد ارتباط بين 4–6 مم و >6 مم في مجموعتي المرض حول السني الأمر الذي يعكس شدة المرض حول السني

الجدول 19: النسبة المئوية لتوزع المرضى حسب شدة التهاب النسج حول السنية

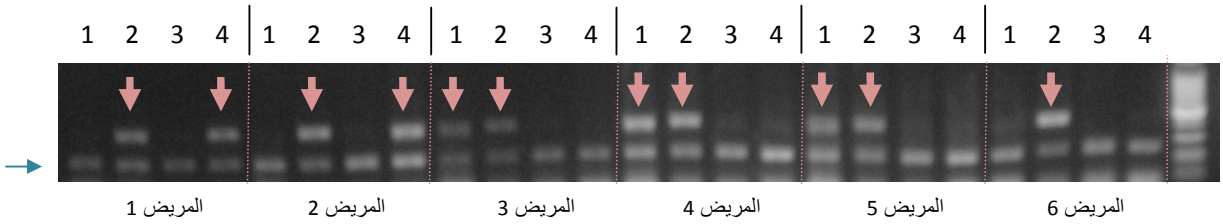
Chronic	Aggressive	مجموعات الدراسة
77	72	العدد الكلي
29(38%)	26(36.1%)	خفيف
37(47.9%)	38(52.8%)	متوسط
11(14.1%)	8(11.1%)	شديد



المخطط البياني3: توزع أفراد العينة ضمن المجموعات حسب شدة المرض حول السني

2- نتائج الدراسة الوراثية:

2-1 تفسير نتائج الـــ PCR



صورة 14 نتائج الPCR بعد الرحلان الكهربائي على هلامة الأغاروز(كل أربع آبار من عينة واحدة، السهم الوردي يشير إلى الآبار الإيجابية و السهم النيلي يشير إلى إيجابية المرئس الشاهد)

بعد الرحلان يتم تفسير النتائج بناءً على الجدول التالي:

الجدول رقم 20: تفسير النتائج

البئر	مزيج المرئسات	-572	-174
الأول	As3/As8	G	C
الثاني	As3/As7	G	G
الثالث	As4/As8	C	C
الرابع	As4/As7	C	G

و بالتالي نكون أمام أحد الاحتمالات التالية

الجدول رقم 21: احتمالات الأنماط الجينية في الموقعين

البئر أو الآبار الإيجابية	الأنماط الجينية	
	-572	-174
الأول فقط	GG	CC
الثاني فقط	GG	GG
الثالث فقط	CC	CC
الرابع فقط	CC	GG
الأول + الثاني	GG	GC
الأول + الثالث	GC	CC
الثاني +الرابع	GC	GG
الثاني+ الثالث	GC	GC
الثالث + الرابع	CC	GC

بناء على الجداول 11+12 يمكن تفسير نتائج الرحلان الظاهرة في الصورة كما يلي

- المريض1 و2: الآبار الإيجابية(2+4)>> النمط الجيني -572*GC و -174*GG
- المريض3 و4 و5: الآبار الإيجابية(1+2)>>النمط الجيني -572*GG و -174*GC
- المريض6: الآبار الإيجابية(2 فقط)>> النمط الجيني -572*GG و -174*GG

2-2 توازن هاردي فاينبرغ Hardy-Weinberg equilibrium

الجدول 22: تكرار الأنماط الوراثية المشاهد والمتوقع حسب مبدأ التوازن لدى Hardy-Weinberg equilibrium

	الأنماط الوراثية	التكرار المشاهد	التكرار المتوقع حسب HWE	معنوية HWE P value	الدلالة
-174	GG	197	192.3	P=0.766	غير دال إحصائياً
	GC	62	69.5		
	CC	10	6.2		
-572	GG	198	195.8	P= 0.284	غير دال إحصائياً
	GC	63	67.4		
	CC	8	5.8		

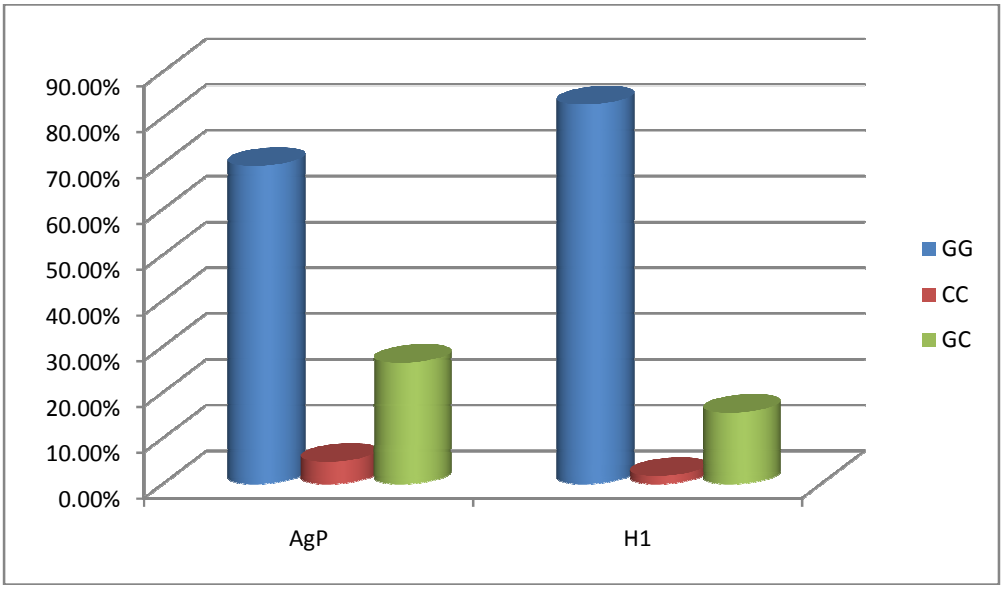
يبين الجدول أن قيمة P>0.05 في الموقعين المدروسين وبالتالي نستنتج أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرار الأنماط الوراثية المشاهد في عينة البحث وتكرار الأنماط الوراثية المتوقع حسب Hardy-Weinberg equilibrium(HWE) مما يؤكد توافق عينتنا مع HWE.

2-3: نتائج الموقع -174

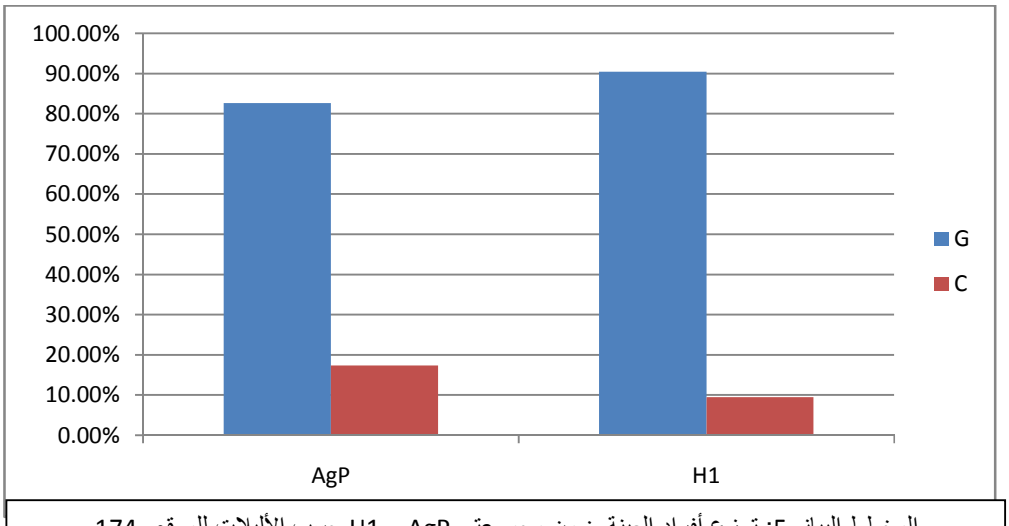
(الجدول رقم 23) توزع المرضى حسب النمط الجيني و الأليلات للموقع -174 في مجموعتي AgP و H1

مجموعات الدراسة		AgP	H1	χ^2 value	OR	CI	P value
الأنماط الجينية Genotypes							
العدد		72	58				
-174	GG	50(69.4%)	48(82.8%)	3.718			0.156
	CC	3(4.8%)	1(1.7%)				
	CG	19(26.4%)	9(15.5%)				
الأليلات Alleles							
العدد		144	116				
-174	G	119(82.63%)	105(90.51%)	2.5	0.95	0.912 – 1.006	0.113
	C	25(17.37%)	11(9.49%)	3.666	2.3	0.99 – 5.34	0.056
حامل الأليل +G							
العدد		72	58				
-174	(GG+GC) G+	69 (95.8%)	57 (98.3%)	0.643	0.404	0.041 - 3.98	0.423
	(CC) G-	3 (4.2%)	1 (1.7%)				

يبين الجدول عدم وجود اختلاف في توزع الأنماط الجينية للموقع -174 بين مجموعتي AgP و H1 حيث أن قيمة P>0.05



المخطط البياني4: توزع أفراد العينة ضمن مجموعتي AgP و H1 حسب النمط الجيني للموقع -174

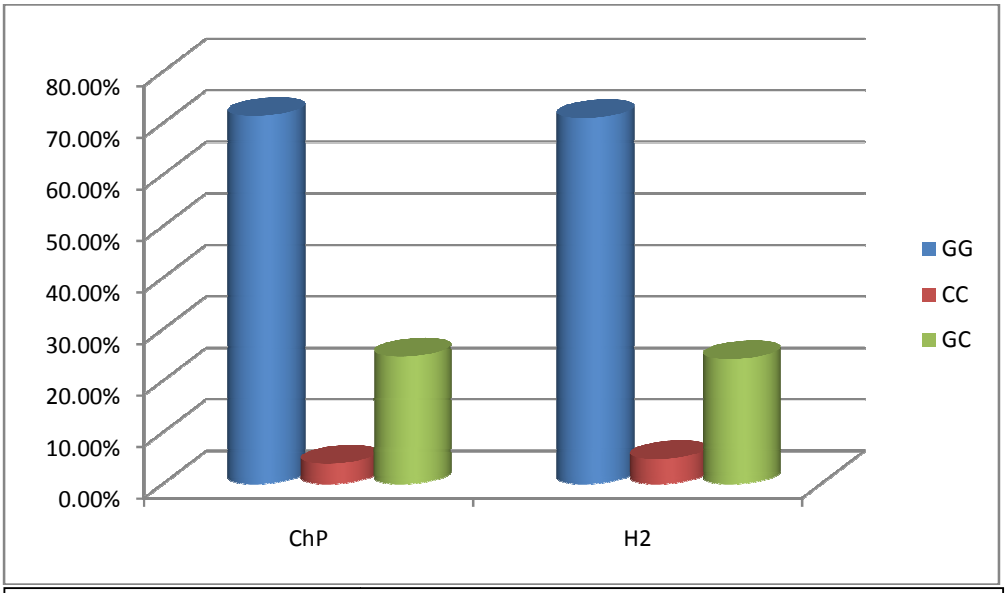


المخطط البياني5: توزع أفراد العينة ضمن مجموعتي AgP و H1 حسب الأليلات للموقع -174

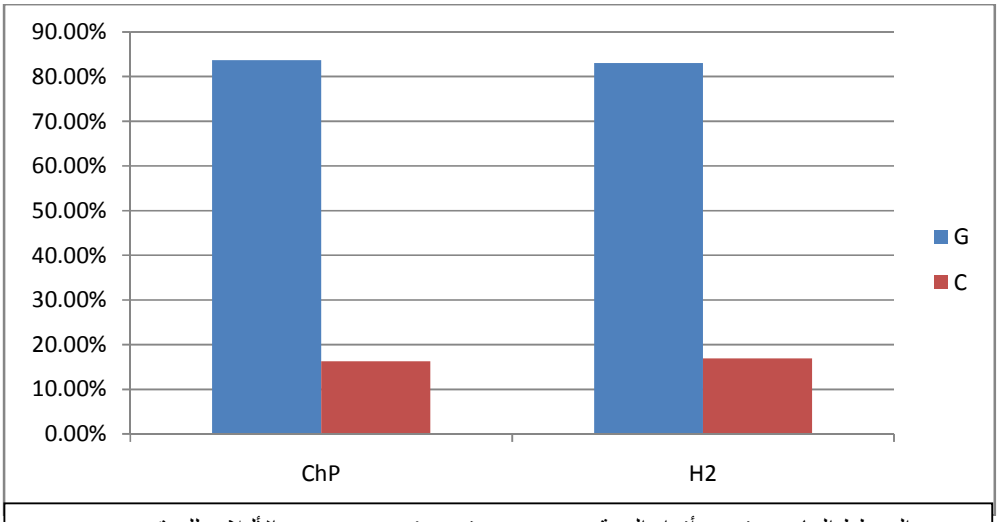
(الجدول رقم 24) توزع المرضى حسب النمط الجيني و الأليلات للموقع −174 في مجموعتي ChP و H2

مجموعات الدراسة		ChP	H 2	χ^2 value	OR	CI	P value
الأنماط الجينية Genotypes							
العدد		**77**	**62**				
174−	**GG**	**55(71.4%)**	**44(71%)**	**0.075**			**0.963**
	CC	**3(3.9%)**	**3(4.8%)**				
	CG	**19(24.7%)**	**15(24.2%)**				
الأليلات Alleles							
العدد		154	124				
174−	**G**	**129(83.76%)**	**103(83.06%)**	**0.074**	**0.797**	**0.155– 4.09**	**0.786**
	C	**25(16.24%)**	**21(16.94%)**	**0.004**	**1.023**	**0.489 – 2.1**	**0.952**
حامل الأليل +G							
العدد		**77**	**62**				
174−	**(GG+GC) G+**	**74 (96.1%)**	**59 (95.2%)**	**0.074**	**0.797**	**0.155– 4.09**	**0.786**
	(CC) G-	**3 (3.9%)**	**3 (4.8%)**				

يبين الجدول عدم وجود اختلاف في توزع الأنماط الجينية للموقع −174 بين مجموعتي ChP و H2 حيث أن قيمة P>0.05



المخطط البياني6: توزع أفراد العينة ضمن مجموعتي ChP و H2 حسب النمط الجيني للموقع -174

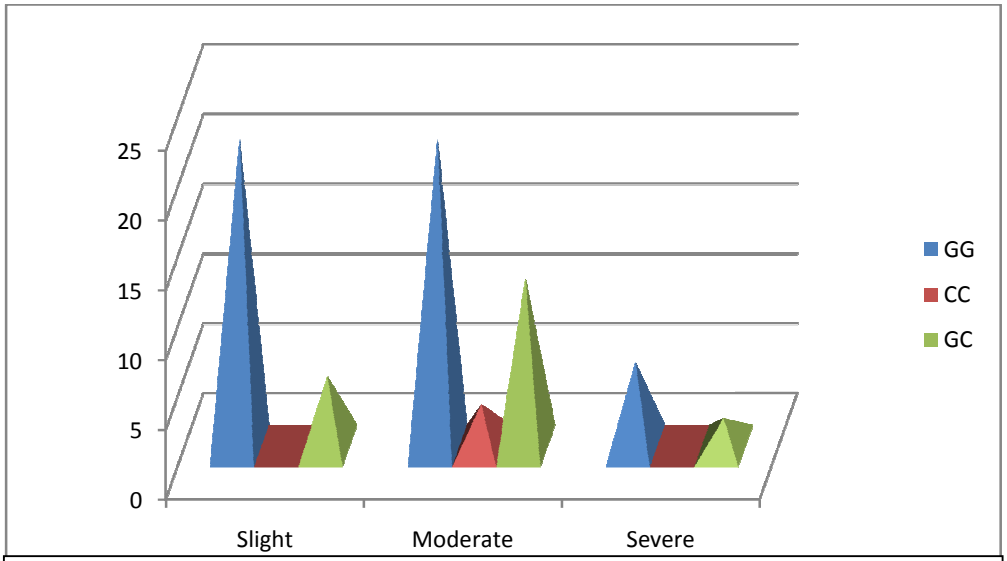


المخطط البياني7: توزع أفراد العينة ضمن مجموعتي ChP و H2 حسب الأليلات للموقع -174

الجدول 25: توزع المرضى حسب النمط الجيني للموقع -174 في مجموعة التهاب النسج حول السنية الجائح مقسمة حسب شدة المرض

مجموعات الدراسة		AgP			χ^2 value	P value
		Slight	Moderate	Severe		
الأنماط الجينية Genotypes						
العدد		26	38	8		
174-	GG	21(41.2%)	23(45.2%)	6(13.6%)	4.259	0.372
	CC	0	3(100%)	0		
	CG	5(36.4%)	12(54.5%)	2(9.1%)		
الأليلات Alleles						
العدد		52	76	16		
174-	G	47	58	14	2.735	0.255
	C	5	18	2	3.244	0.198
حامل الأليل +G						
العدد		26	38	8		
174-	(GG+GC) G+	26	35	8	2.735	0.255
	(CC) G-	0	3	0		

يبين الجدول توزع الأنماط الجينية للموقع -174 في مجموعة AgP مقسمة حسب شدة المرض و لدى إجراء اختبار كاي مربع لم توجد دلالة إحصائية حيث قيمة $p > 0.05$

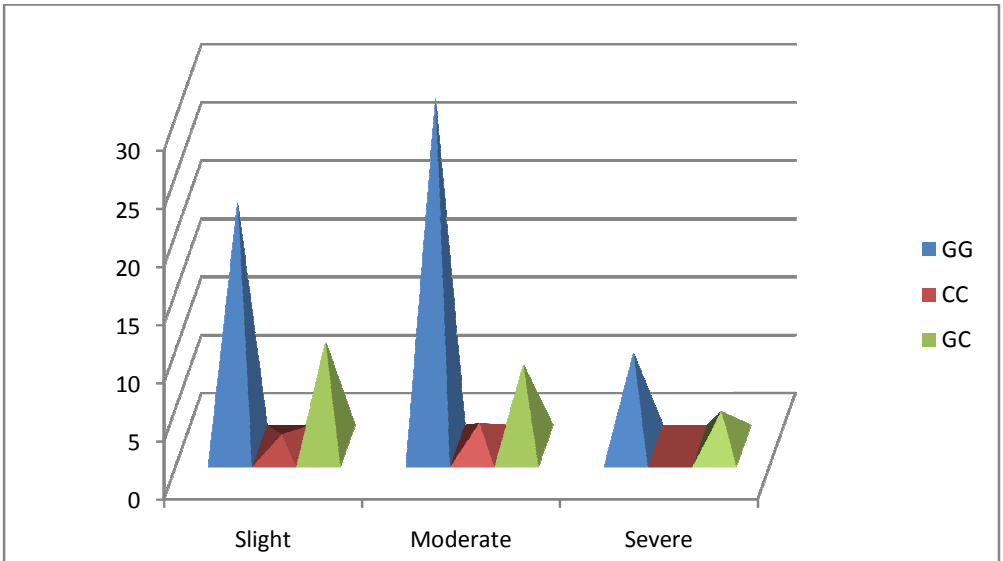


المخطط البياني8: توزع أفراد العينة ضمن مجموعة AgP مقسمة حسب شدة المرض حسب النمط الجيني للموقع -174

الجدول 26: توزع المرضى حسب النمط الجيني للموقع -174 في مجموعة التهاب النسج حول السنية المزمن مقسمة حسب شدة المرض

مجموعات الدراسة		ChP			χ^2 value	P value
		Slight	Moderate	Severe		
الأنماط الجينية Genotypes						
العدد		29	37	11		
174-	GG	20(34.7)	27(51%)	8(14.3%)	5.8	0.444
	CC	1(42.9%)	2(47.1%	0		
	CG	8(46.7%)	8(33.3%)	3(20%)		
الأليلات Alleles						
العدد		58	74	22		
174-	G	48	62	19	5.1	0.078
	C	10	12	3	2.03	0.362
حامل الأليل +G						
العدد		29	37	11		
174-	(GG+GC) G+	28	35	11	5.1	0.078
	(CC) G-	1	2	0		

يبين الجدول توزع الأنماط الجينية للموقع -174 في مجموعة ChP مقسمة حسب شدة المرض و لدى إجراء اختبار كاي مربع لم توجد دلالة إحصائية حيث قيمة $p > 0.05$



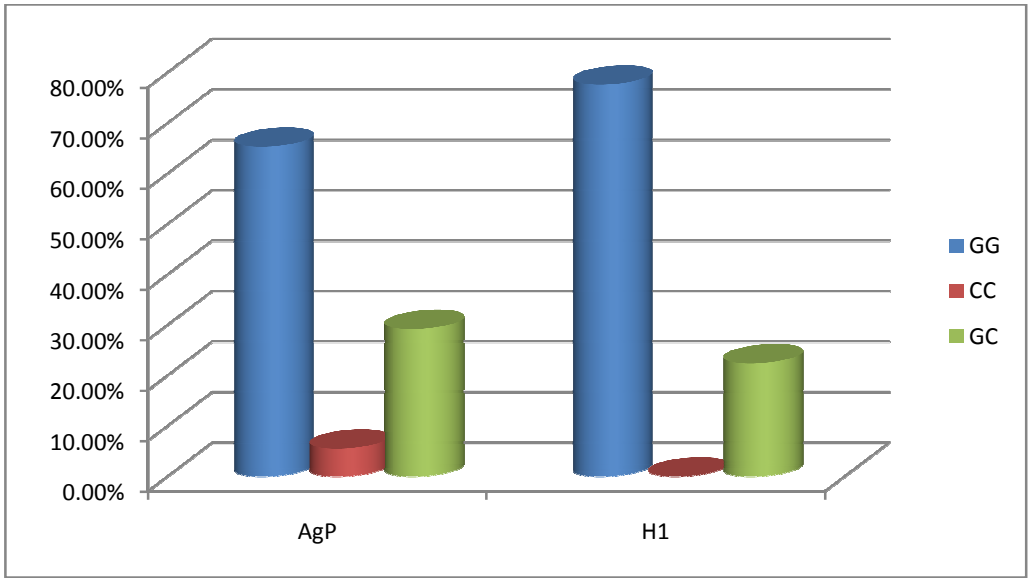
المخطط البياني9: توزع أفراد العينة ضمن مجموعة ChP مقسمة حسب شدة المرض حسب النمط الجيني للموقع -174

4-2 نتائج الموقع -572

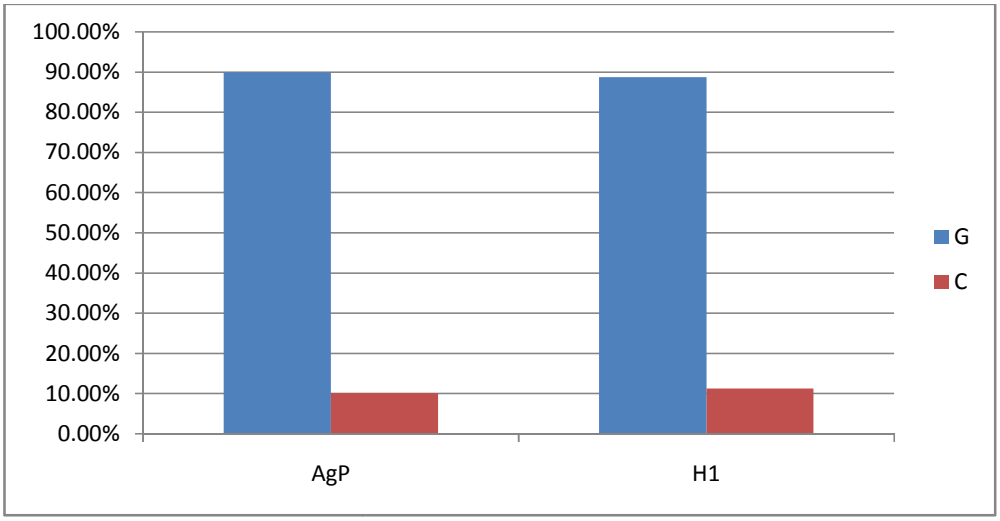
(الجدول رقم 27) توزع المرضى حسب النمط الجيني و الأليلات للموقع −572 في مجموعتي AgP و H1

مجموعات الدراسة		AgP	H1	χ^2 value	OR	CI	P value
الأنماط الجينية Genotypes							
العدد		72	58				
572−	GG	47(65.3%)	45(77.6%)	4.4			0.107
	CC	4 (5.5%)	0(0%)				
	CG	21(29.2%)	13(22.4%)				
الأليلات Alleles							
العدد		144	116				
572−	G	115(89.86%)	103(88.79%)	3.372	0.944	0.892-0.999	0.066
	C	29(10.14%)	13(11.21%)	2.516	1.88	0.857-4.12	0.113
حامل الأليل +G							
العدد		72	58				
572−	(GG+GC) G+	68 (94.4%)	58 (100%)	3.32	0.944	0.893-0.999	0.068
	(CC) G-	4 (5.6%)	0				

يبين الجدول عدم وجود اختلاف في توزع الأنماط الجينية للموقع −572 بين مجموعتي AgP و H1 حيث أن قيمة P>0.05



المخطط البياني10: توزع أفراد العينة ضمن مجموعتي AgP و H1 حسب النمط الجيني للموقع -572

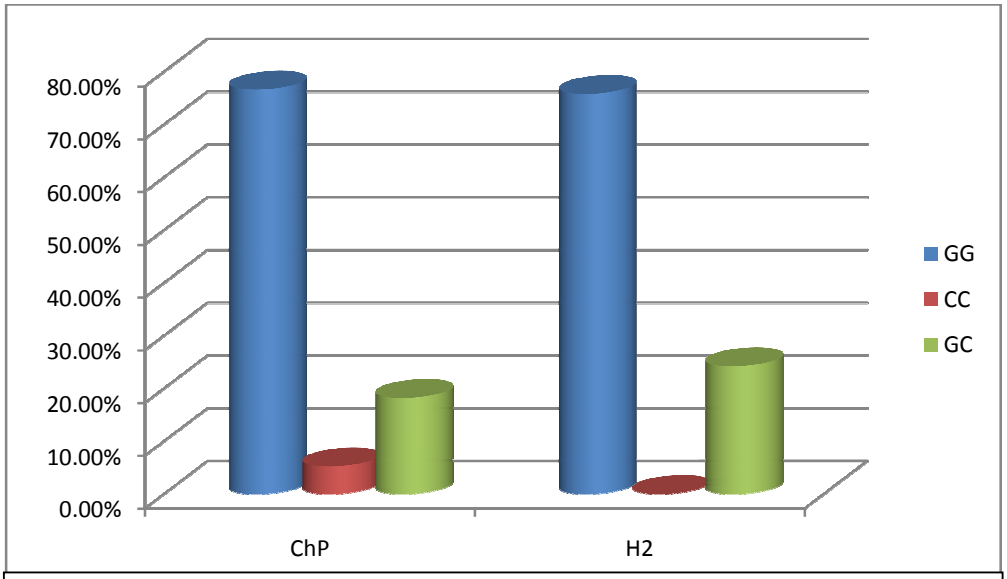


المخطط البياني11: توزع أفراد العينة ضمن مجموعتي AgP و H1 حسب الأليلات للموقع -572

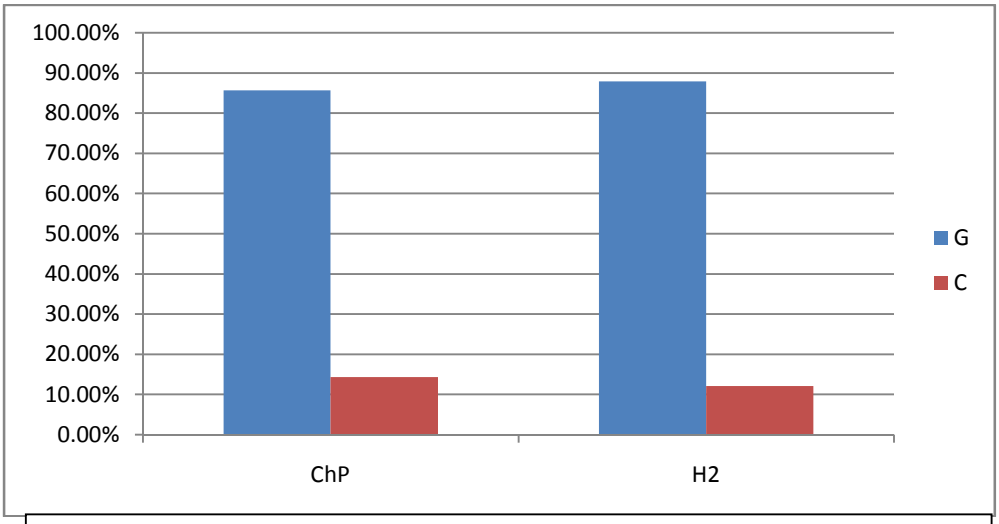
(الجدول رقم 28) توزع المرضى حسب النمط الجيني و الأليلات للموقع −572 في مجموعتي ChP و H2

مجموعات الدراسة		ChP	H 2	χ^2 value	OR	CI	P value
الأنماط الجينية Genotypes							
العدد		**77**	**62**				
572−	**GG**	**59(76.6%)**	**47(75.8%)**	**3.81**			**0.148**
	CC	**4(5.2%)**	**0(0%)**				
	CG	**14(18.2%)**	**15(24.2%)**				
الأليلات Alleles							
العدد		154	124				
572−	**G**	**132(85.71%)**	**109(87.9%)**	**3.316**	**1.055**	**1.001-1.111**	**0.069**
	C	**22(14.29%)**	**15(12.1%)**	**0.012**	**0.956**	**0.431-2.118**	**0.912**
حامل الأليل +G							
العدد		**77**	**62**				
572−	**(GG+GC) G+**	**73(94.8%)**	**62 (100%)**	**3.316**	**1.055**	**1.001-1.111**	**0.069**
	(CC) G-	**4 (5.2%)**	**0**				

يبين الجدول عدم وجود اختلاف في توزع الأنماط الجينية للموقع −572 بين مجموعتي ChP و H2
حيث أن قيمة P>0.05



المخطط البياني12: توزع أفراد العينة ضمن المجموعتي ChP و H2 حسب النمط الجيني للموقع -572

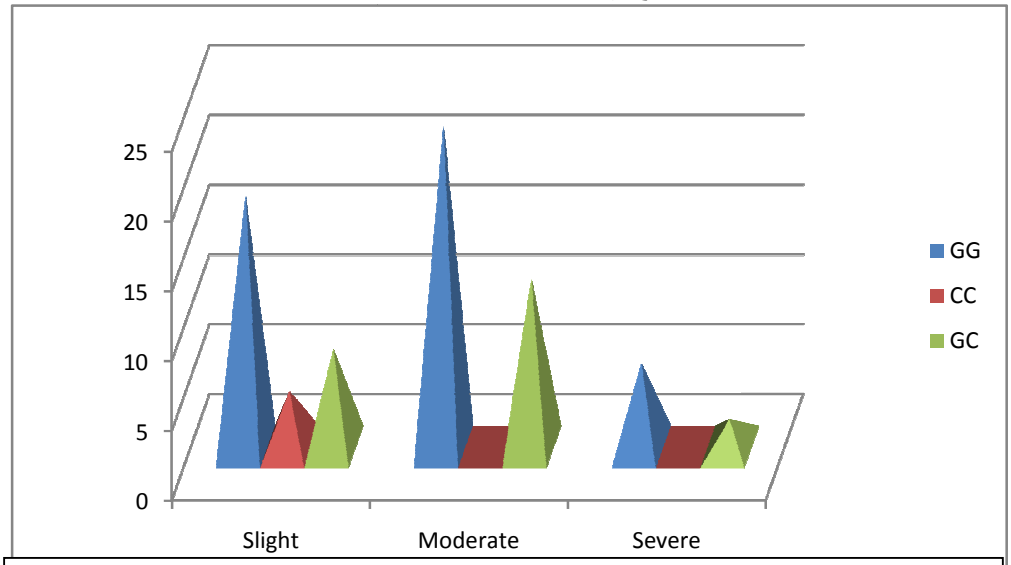


المخطط البياني13: توزع أفراد العينة ضمن مجموعتي ChP و H2 حسب الأليلات للموقع -572

الجدول 29: توزع المرضى حسب النمط الجيني للموقع -572 في مجموعة التهاب النسج حول السنية الجائح مقسمة حسب شدة المرض

مجموعات الدراسة		AgP			χ^2 value	P value
		Slight	Moderate	Severe		
الأنماط الجينية Genotypes						
العدد						
572-	GG	18(39.1%)	23(47.8%)	6(13%)	2.33	0.675
	CC	4(100%)	0	0		
	GC	7(33.3%)	12(58.3%)	2(8.3%)		
الأليلات Alleles						
العدد		58	70	16		
572-	G	43	58	14	2.17	0.338
	C	15	12	2	0.281	0.617
حامل الأليل +G						
العدد		29	35	8		
572-	(GG+GC) G+	25	35	8	2.170	0.338
	(CC) G-	4	0	0		

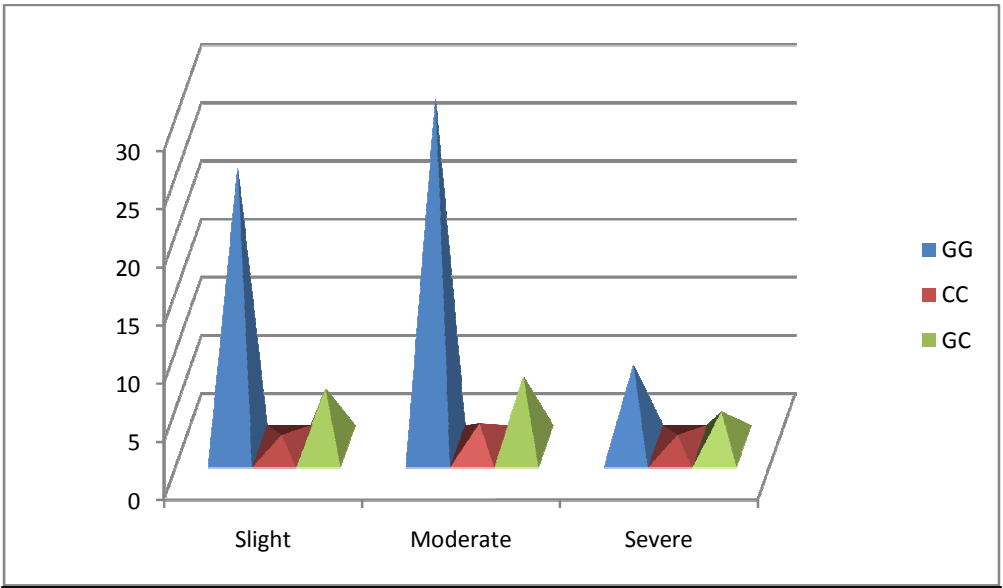
يبين الجدول توزع الأنماط الجينية للموقع -572 في مجموعتي ChP و AgP مقسمة حسب شدة المرض و لدى إجراء اختبار كاي مربع لم توجد دلالة إحصائية حيث قيمة $p > 0.05$



المخطط البياني14: توزع أفراد العينة ضمن مجموعة AgP مقسمة حسب شدة المرض حسب النمط الجيني للموقع -572

الجدول 30: توزع المرضى حسب النمط الجيني للموقع -572 في مجموعة التهاب النسج حول السنية المزمن مقسمة حسب شدة المرض

مجموعات الدراسة		ChP			χ^2 value	P value
		Slight	Moderate	Severe		
الأنماط الجينية Genotypes						
العدد		30	38	11		
572-	GG	24(40%)	30(49.1%)	7(10.9%)S	1.96	0.742
	CC	1(25%)	2(50%)	1(25%)		
	GC	5(33.3%%	6(41.7%)	3(25%)		
الأليلات Alleles						
العدد		60	76	22		
572-	G	53	66	17	0.552	0.759
	C	7	10	5	1.54	0.462
حامل الأليل +G						
العدد		30	38	11		
572-	(GG+GC) G+	29	36	10	0.552	0.759
	(CC) G-	1	2	1		



المخطط البياني15: توزع أفراد العينة ضمن مجموعة ChP مقسمة حسب شدة المرض حسب النمط الجيني للموقع -572

الباب الرابع

المناقشة

Discussion

1- مناقشة تصميم الدراسة

تحتاج الدراسات الوراثية إلى عينات كبيرة الحجم لتعكس الواقع الجيني لمجتمع ما و مع ذلك نشاهد في المراجعة للأدب الطبي دراسات أجريت على أعداد صغيرة نوعاً ما و دراسات أخرى أجريت بشكل موسع و ضمت أعداد كبيرة من المشاركين. حاولنا في تصميم هذه الدراسة جمع أكبر عدد ممكن من المشاركين في المجموعات الأربعة بحيث نحقق قوة إحصائية 90%. و كان التحدي الأكبر في جمع كل من أفراد مجموعة AgP و مجموعة H2 لقلة أعداد المراجعين للعيادات في كلية طب الأسنان في جامعة دمشق الذين تتحقق فيهم شروط هاتين المجموعتين. تم إجراء الفحوص السريرية في عيادة أمراض النسج حول السنية في كلية طب الأسنان-جامعة دمشق لأعداد كبيرة من المرضى بحثاً عمن تتوفر فيهم شروط القبول في البحث.ثم أخذت عينة من الدم الوريدي لكل مشارك في البحث بمعدل 3-5مل وقد اعتمدنا هذه الطريقة كونها تؤمن كمية كبيرة من الـــDNA عند الاستخلاص لكن من ناحية أخرى كان الكثير من المرضى و خاصة النساء يتراجعون عن المشاركة في البحث خوفاً من عملية سحب الدم إضافة إلى سرعة تخرب الدم في حال عدم حفظه بشكل جيد و بالتالي تقل كمية الـــDNA المستخلصة كثيراً كلما تأخرت عملية الاستخلاص.

أجريت التحاليل الوراثية في مخبر الدراسات العليا-قسم علم الحياة الحيوانية- كلية العلوم. تم في البداية إجراء عدة تحاليل PCR باتباع التعليمات التي اعتمدها (Terry et al., 2000) و تم التحقق من مصداقية التحليل بإجراء عدة تحاليل منفصلة لنفس العينات

و التأكد من تكرار نفس النتائج. كما تم وضع آلية للعمل تقلل من الأخطاء البشرية الحاصلة و تسهل وتختصر زمن العمل.

2- مناقشة صفات العينة

ضمت عينة البحث 270 مريضاً موزعين على أربع مجموعات: 77 مريضاً مصاباً بالتهاب النسج حول السنية المزمن (62 ذكور و 15 إناث) و 59 مريضاً أصحاء من الناحية حول السنية (35 ذكور و 24 إناث) ويلاحظ أن نسبة الذكور إلى الاناث مرتفعة في مجموعة المرضى ومنخفضة في مجموعة الأصحاء، ويمكن أن يعود الفرق في نسبة الذكور إلى الإناث بين المجموعتين إلى كثرة عدد الذكور المرضى من الناحية حول السنية المراجعين للمراكز الطبية مقارنة مع الإناث، حيث لوحظ زيادة اهتمام النساء بالعناية السنية وبالتالي كان انتشار المرض حول السني لديهن أقل من الذكور. وتتفق هذه الملاحظةمع الأدبيات الطبية التي تبين وجود فوارق في انتشار المرض حول السني بين الذكور و الإناث وتظهر قلة عدد الإناث المصابات بالأمراض حول السنية بالنسبة للذكور، وتعزي الأدبيات الطبية هذه الفروق إلى العناية الصحية أكثر من كونها مرتبطة وراثياً بالجنس (Carranza, 2003). فيما يتعلق بالتدخين، كانت نسبة المدخنين في مجموعة ChP أعلى من مجموعة H و توافقت دراستنا بذلك مع دراسة Wolfhart (Wohlfahrt et al., 2006) و مع الأدبيات الطبية التي تؤكد على زيادة انتشار المرض حول السني بين المدخنين(Johnson and Hill, 2004, Tonetti, 1998). كما ظهر فرق دال إحصائياً في متوسط العمر بين مجموعتي AgP و H1 لكن يبقى متوسط عمر المجموعتين ضمن الحد المسموح به و يمكن تفسير ظهور هذا الفرق بمشاركة مجموعة

من طلاب كلية طب الأسنان في جامعة دمشق ذوي الأعمار 21–22 سنة في البحث ضمن مجموعة H1.

3- مناقشة الدراسة الوراثية

3-1 مناقشة المرض حول السني المزمن

3-1-1 الموقع -174

لقد وجدت دراستنا الأنماط الجينية الثلاث GG وGC وCC في الموقع 174- في كل العينات المدروسة من مرضى وأصحاء حيث كان النمط GG هو السائد والنمط CC هو الأقل انتشاراً، في حين لم تجد هذه الدراسة فرقاً دالاً احصائياً في توزع هذه الأنماط الجينية في هذا الموقع بين عينتي الدراسة المرضى والأصحاء.و اتفقت بذلك دراستنا مع دراسة Wohlfahrt (Wohlfahrt et al., 2006)المجراة في الولايات المتحدة الأمريكية على 137 مريضاً مصاباً بالتهاب النسج حول السنية الشديد مقارنة مع 82 مريضاً سليماً، و كذلك و مع دراسة Holla (Holla et al., 2004) في التشيك (148 مريض/107 شاهد) التي لم تجد فرقاً في توزع النمطين GC و GG بين المجموعتين و لم تجد النمط الثالث CC لدى أي من المجموعتين، و مع دراسة Jansson (Jansson et al., 2006) في السويد التي درست التعدد الشكلي لمورثة IL-6 لدى 20 مريضاً من أصول شمال أوروبية مصابين بالتهاب النسج حول السنية المزمن، وفي الصين أجرى Lao دراسة ضخمة على (850 شاهد/440 مريض) و لم يجد اختلافا في تواتر الأليلات بين المجموعة الشاهدة و مجموعة المرض حول السني المزمن (Loo et al., 2012)،

كما أشار (Shao et al., 2009) في مراجعته لخمسة دراسات مجتمعة إلى عدم وجود اختلاف في الأنماط الجينية و توزع الأليلات في الموقع –174 بين المرض حول السني المزمن و المجموعة الشاهدة.

في حين اختلفت هذه الدراسة مع دراسة Costa (Costa et al., 2010a) في البرازيل التي ركزت على المرض حول السني المزمن لدى عينة من السيدات المتقدمين في العمر المصابين بالتهاب النسج حول السنية المزمن المتوسط و الشديد مقارنة مع مجموعة شاهدة (.38 مصاب/27 شاهد) و وجدت الدراسة علاقة للأليل G مع الإصابة حول السنية حيث وجد بنسبة 94.1% و 88.1% لدى المصابين بالتهاب النسج حول السنية المزمن المتوسط و الشديد على الترتيب بينما بلغت نسبته لدى المجموعة الشاهدة 66.7% و أيضاً وجدت أن النمط GG هو المسيطر في المجموعة المريضة مقارنة مع النمطين GC و CC. يمكن تفسير هذا الاختلاف في النتائج إلى صغر حجم العينة في دراسة كوستا من ناحية، اقتصارها على السيدات المسنات(>60 سنة) من ناحية أخرى، إضافة إلى الاختلافات العرقية بين الشعوب.

اختلفت هذه الدراسة مع دراسة Kalburgi (Kalburgi et al., 2010) في الهند التي ربطت النمط GG مع المرض حول السني المزمن و النمط CC مع النسج حول السنية السليمة. يعزى هذا الاختلاف إلى صغر حجم العينة (15/15) إضافة إلى الاختلافات العرقية.

كما اختلفنا مع دراسة أخرى أجراها Franch-Chilida في الهند (Franch-Chillida et al., 2010) التي وجد علاقة للتعدد الشكلي في الموقع -174 مع المرض حول السني لدى المرضى غير المدخنين و أعمارهم >45 سنة فقط في حين اتفقت هذه الدراسة مع دراستنا في الفئة العمرية 35-45 سنة و لدى المدخنين.

بين Casado (Casado et al., 2013) في دراسة على عينة من البرازيليين ارتباطاً للنمط الجيني GG*174- و الأليل G*174- مع المرض حول السني المزمن. يمكن أن يعود الاختلاف مع دراستنا إلى الفروق الوراثية بين الأعراق.

3-1-2 الموقع -572

وجدت دراستنا بشكل مشابه للموقع -174 جميع الأنماط الجينية الثلاث GG وGC وCC في الموقع -572 في كل العينات المدروسة من مرضى وأصحاء حيث كان النمط GG هو السائد والنمط CC هو الأقل انتشاراً. لم تجد دراستنا علاقة بين توزع النمط الجيني و مجموعتي الدراسة و اتفقنا بذلك مع دراستي Franch-Chilida (Franch-Chillida et al., 2010) في الهند و Komatso (Komatsu et al., 2005) في اليابان وZhang (Zhang et al., 2013)في الصين. في حين اختلفنا مع دراسة Holla (Holla et al., 2004) في التشيك التي وجدت أن النمط الجيني GC يمكن أن يكون من العوامل الحامية من الإصابة بالتهاب النسج حول السنية المزمن حيث يمكن تفسير ذلك بالاختلافات العرقية بين الشعوب المدروسة. وجدت المراجعة التي أجراها (Shao et al., 2009)

لعدة دراسات حول هذا الموقع أن حاملي النمط الجيني GG هم أكثر عرضةً للإصابة بالمرض حول السني المزمن مقارنة مع حاملي النمطين GC و CC

3-2 مناقشة المرض حول السني الجائح

3-2-1 الموقع -174

لم تجد هذه الدراسة فرقاً دالاً احصائياً في توزع النمط الجيني في الموقع -174 بين عينتي الدراسة و اتفقت بذلك دراستنا مع دراسة Erciyas (Erciyas et al., 2010)المجراة في تركيا، و مع دراستي Brett و Nibali (Nibali et al., 2008b, Brett et al., 2005) في انجلترا التي لم تجد علاقة مع المرض حول السني الجائح عند دراسته لوحده لكنها وجدت علاقة عند مقارنة التهاب النسج حول السنية بنوعيه سويةً مع المجموعة الشاهدة. في حين اختلفنا مع دراسة Moreira (Moreira et al., 2007) التي ذكرناها سابقاً ، و دراسة Settin (Settin et al., 2006) في مصر التي ربطت النمط الجيني CC مع الإصابة بالمرض حول السني بشكل عام و كل من التهاب النسج حول السنية المبكر Earlyonset Periodontitis (EoP) و التهاب النسج حول السنية الكهلي(AoP) Adult onset Periodontitis كل على حدا. يمكن أن يعزى هذا الاختلاف بشكل أساسي إلى الاختلاف العرقي بين السوريين و المصريين من جهة، وصغر حجم العينة من جهة أخرى (17 EoP,29 AoP, 98 Control) إضافة لعدم انسجام عينة Settin مع توازن Hardy-Weinberg. كما اختلفنا مع (Nibali et al., 2008b) الذي بين وجود ارتباط محدود لكن دال إحصائيا بين IL-6*-174G>C و المرض حول السني الجائح و أكدت مراجعة

(Shao et al., 2009) على نتائج دراسة Nibali. يمكن تفسير الاختلاف بأن Nibali درس المرض حول السني الجائح الموضع و المعمم سوية بينما اقتصرت دراستنا على المعمم إضافة إلى الاختلافات الوراثية بين الشعوب.

3-2-2 الموقع -572

لم تجد هذه الدراسة رابطاً بين التعدد الشكلي لمورثة IL-6 في الموقع -572 و التهاب النسج حول السنية الجائح. اختلفت دراستنا مع دراسة Nibali (Nibali et al., 2008b) التي ربطت النمط الكلي Haplotype لخمسة مواقع في مورثة IL-6 من ضمنها الموقع -572 مع المرض حول السني الجائح الموضع. كما اختلفنا مع دراسة (Scapoli et al., 2011) التي وجدت ارتباطاً قوياً للموقع نفسه مع المرض حول السني الجائح لدى عينة من القوقازيين الإيطاليين. يمكن أن يفسر الاختلاف مع هاتين الدراستين بالاختلافات العرقية بين المجتمعات المدروسة.

4- خلاصة المناقشة

فسرت الدراسات التي وجدت علاقة بين التعدد الشكلي لمورثة IL-6 و المرض حول السني بأن التغيرات المورثية تؤدي إلى زيادة في تركيز IL-6 و بالتالي تزداد قابلية إصابة الشخص بالمرض أو على العكس تؤدي إلى خفض تراكيز IL-6 و بالتالي يمتلك الشخص مقاومة أعلى تجاه المرض.إذ وجد أن حاملي الأليل C*174- لديهم تثبيط في انتساخ مورثة IL-6 تحت تأثير IL-1 و عديدات السكاكر الجرثومية(LPS) و وجد أن حاملي الأليل G*174- لديهم مستويات بلازمية أعلى من IL-6 و لديهم فعالية نسخ جينية

أعلى للانترلوكين-6 higher IL-6 gene transcriptional activity و بالتالي زيادة إنتاج IL-6 التي تؤدي عبر خواصه المحفزة للالتهاب Pro-Inflamatory إلى حدوث استجابات التهابية أشد للـــ IL-6 (Fishman et al., 1998, Hulkkonen et al., 2001) و ذلك من خلال التفعيل غير المضبوط للمفاويات البائية و الانتاج المفرط المزمن للـــ IL-1 بحيث ينتج عنه في النهاية تخرب النسج حول السنية(Okada and Murakami, 1998)

لكن و بنفس الوقت أكدت العديد من الدراسات أن ذلك لا يحدث بآلية مباشرة بسيطة فـــ IL-6 لا يعمل بمعزل عن السيتوكينات الأخرى بل تعمل السيتوكينات كشبكة معقدة مرنة تربط عناصرمن كلا المناعتين الطبيعية و المكتسبة مع بعضها في مواجهة الأذية التي تسببها الجراثيم(Banyer et al., 2000) و بالتالي فإن التشارك بين عدة تعددات شكلية في المورثة الواحدة معاً من جهة و مع المورثات المسؤولة عن السيتوكينات الأخرى من جهة أخرى يؤثر بشكل أو بآخر على الاستجابة الالتهابية للمضيف(Holla et al., 2004, Rivera-Chavez et al., 2003, Terry et al., 2000) . على الرغم من أن نتائج هذه الدراسة لم تربط التعدد الشكلي لمورثة IL-6 في الموقعين -174 و -572 بالمرض حول السني المزمن في سوريا، فإننا نعتقد أن دور IL-6 في الإصابة حول السنية قد يرتبط بتعددات شكلية أخرى لمورثة IL-6 التي أظهرت بعض الدراسات(Komatsu et al., 2005, Nibali et al., 2009) احتمالية مشاركتها في إمراضية التهاب النسج حول السنية مثل -373، -1363، -1480، و6106- من جهة و بالتعددات الشكلية لمورثات أخرى مثل IL-1، TNF-α لذلك فإن فهم الطبيعة المعقدة

للمرض حول السني و اختلاف العوامل البيئية و الوراثية المؤثرة في تطوره يتطلب المزيد من الدراسات و خاصة الوراثية لتحديد دور التعدد الشكلي لمورثات السيتوكينات المختلفة في الآلية الإمراضية للمرض حول السني في سوريا.

الجدول 31: مقارنة بين نتائج عدة دراسات عالمية مع دراستنا بالنسبة للموقع -174

Author/ Year/ Country		Loo et al./ 2012/ China		Brett et al./ 2005/ UK		Costa et al./ 2009/ Brazil		Erciyas et al/ 2010/ Turkey		Syria(AgP)		Syria(ChP)	
		Case	Cont	Case	Cont	Case	Cont	Case	Cont	Case	Cont	Case	Cont
GG	110 (25)	408 (48)	52 (49)	55 (55.5)	31	12 (44.4)	22 (62.9)	49 (57.6)	50 (69.4)	48 (82.8)	55 (71.4)	44 (71)
CC	25 (8)	221 (26)	37 (35)	19 (19.2)	0	3 (11.2)	1 (2.8)	5 (5.9)	3 (4.8)	1 (1.7)	3 (3.9)	3 (4.8)
GC	295 (67)	221 (26)	17 (16)	25 (25.3)	7	12 (44.4)	12 (34.3)	31 (36.5)	19 (26.4)	9 (15.5)	19 (24.7)	15 (24.2)
G allele	510 (58)	1037 (61)	121	135	69	36 (66.7)	56	129	119 (82.6)	105 (90.5)	129 (83.8)	103 (83.1)
C allele	370 (42)	663 (39)	91	63	7	18 (33.3)	14	41	25 (17.4)	11 (9.5)	25 (16.2)	21 (16.9)

الجدول 32: مقارنة بين نتائج عدة دراسات عالمية مع دراستنا بالنسبة للموقع -572

Author/ Year/ Country	Holla et al./ 2004/ Czech		Franch-Chillida et al./ 2009/		Komatso et al./ 2005/ Japan		Nibali et al./ 2008/ UK		Zhang et al/ 2013/ China		Syria(AgP)		Syria(ChP)	
	Case	Cont	Case	Cont	Case	Cont	Case	Cont	Case	Cont	Case	Cont	Case	Cont
GG	139 (93.9)	86 (80.4)	22 (21.0)	21 (16.2)	5 (4.5)	4 (5.2)	9 (4.1%)	3 (1.3%)	21 (10.6)	22 (10.2)	47 (65.3)	45 (77.6)	55 (76.6)	47 (75.8)
CC	0	0	33 (31.4)	53 (40.8)	71 (63.4)	41 (53.2)	166 (75.1%)	194 (84.0%)	94 (47.2)	117 (54.2)	4 (5.5)	0	4 (5.2)	0
GC	9 (6.1)	21 (19.6)	50 (47.6)	56 (43.1)	36 (32.1)	32 (41.6)	46 (20.8%)	34 (14.7%)	84 (42.2)	77 (35.6)	21 (29.2)	13 (22.4)	14 (18.2)	15 (24.2)
G allele			94 (44.8)	98 (37.7)	46 (20.5)	40 (26.0)			126 (31.7)	121 (28.0)	115 (90)	103 (88.8)	132 (85.7)	109 (87.9)
C allele			116 (55.2)	162 (62.3)	178 (79.5)	114 (74.0)			272 (68.3)	311 (72.0)	29 (10)	13 (11.2)	22 (14.3)	15 (12.1)

الباب الخامس

الاستنتاجات

Conclusions

وجدنا ضمن حدود هذه الدراسة أنه:

1. لا توجد علاقة ذات دلالة إحصائيا بين التعدد الشكلي لمورثة IL-6 في الموقعين -174 و -572 و الإصابة بالمرض حول السني المزمن و الجائح لدى السوريين.
2. لا يوجد اختلاف دال احصائياً في توزع الأليلات بين المجموعتين المصابتين بالتهاب النسج حول السنية الجائح و المزمن و المجموعة الشاهد المطابقة بالنسبة للموقعين -572 و -174.
3. لا توجد علاقة بين شدة المرض حول السني و أي من الأنماط الوراثية في الموقعين
4. لا توجد علاقة بين شدة المرض حول السني و توزع الأليلات بالنسبة للموقعين -572 و -174

الباب السادس

المقترحات و التوصيات

Suggestions and Recommentdations

في ضوء نتائج هذه الدراسة نقترح:

1 إجراء دراسة لتحري المواقع الأخرى لمورثة IL-6 التي يمكن أن يكون لها علاقة مع المرض حول السني مثل الموقع -597.

2 إجراء دراسة لتحري علاقة التعدد الشكلي لمورثات السيتوكينات الأخرى مثل IL-8، IL-4، و IL-13 مع المرض حول السني.

3 إجراء دراسة للكشف عن مستويات السيتوكينات الالتهابية المختلفة في الميزاب اللثوي و علاقة التعدد الشكلي المورثي معها.

4 إجراء دراسة لمعايرة مستويات السيتوكينات في المصل و تقييم أثر المعالجة حول السنية عليها.

5 إجراء دراسة تربط بين التعدد الشكلي للستوكينات المختلفة مع الجراثيم الممرضة حول السنية

الباب السابع

المراجع

References

المراجع العربية:

العوا عصام, درويش محمد عاطف, خطاب رزان, ابراهيم أسامة, الأشقر شريف, صايمة رويدة و آخرون. المرجع في أمراض النسج حول السنية. منشورات جامعة دمشق- كلية طب الأسنان.2006-2007; الجزء الأول. الفصل 8: 166-171. الفصل 19: 399-402.

أبو سليمان, علي . دراسة جرثومية وبائية لالتهاب النسج الداعمة المبكرة في سوريا وتطبيق الدوكسي سيكلين و الطعوم العظمية في المعالجة باستخدام مسابر . رسالة ماجستير 2001

الشيباني،كنان. دراسة وبائية ووراثية لالتهاب النسج حول السنية الإجتياحي عند طلاب مدارس المنطقة الجنوبية في سوريا. رسالة ماجستير 2011

الملحم، رامي. دراسة سريرية مخبرية لفيروسات الحلأ في المرض حول السني. رسالة ماجستير 2010

بشور،لينا. دراسة التعدد الشكلي لمورثة الانترلوكين-1 لدى مرضى التصلب العصيدي المصابين بالتهاب النسج حول السنية المزمن. رسالة ماجستير 2012

بولص , وفاء. انتشار التهاب النسج الداعمة الشبابي الموضع والمعمم في سوريا وتأثير الصادات الحيوية في معالجة التهاب النسج الداعمة الشبابي الموضع وسريع التطور . رسالة دكتوراه 1996

كاظم, مهند. دراسة وبائية لالتهاب النسج حول السنية الاجتياحي وعوامل خطورة انتشاره في منطقتين جغرافيتين في سوريا. رسالة ماجستير 2005

المراجع الأجنبية

A

ABDO, J. A., CIRANO, F. R., CASATI, M. Z., RIBEIRO, F. V., GIAMPAOLI, V., VIANA CASARIN, R. C. & PIMENTEL, S. P. 2012. Influence of Dyslipidemia and Diabetes Mellitus on Chronic Periodontal Disease. *J Periodontol*.

ALBANDAR, J. M., STRECKFUS, C. F., ADESANYA, M. R. & WINN, D. M. 2000. Cigar, pipe, and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss. *J Periodontol,* 71**,** 1874-81.

ALBANDAR, J. M. & TINOCO, E. M. 2002. Global epidemiology of periodontal diseases in children and young persons. *Periodontol 2000,* 29**,** 153-76.

AMARAL CDA, S., LUIZ, R. R. & LEAO, A. T. 2008. The relationship between alcohol dependence and periodontal disease. *J Periodontol,* 79**,** 993-8.

ANDIA, D. C., DE OLIVEIRA, N. F., LETRA, A. M., NOCITI, F. H., JR., LINE, S. R. & DE SOUZA, A. P. 2011. Interleukin-8 gene promoter polymorphism (rs4073) may contribute to chronic periodontitis. *J Periodontol,* 82**,** 893-9.

ANDIA, D. C., LETRA, A., CASARIN, R. C., CASATI, M. Z., LINE, S. R. & DE SOUZA, A. P. 2012. Genetic analysis

of the IL8 gene polymorphism (rs4073) in generalized aggressive periodontitis. *Arch Oral Biol*.

AREND, W. P. 2001. Physiology of cytokine pathways in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum,* 45**,** 101-6.

ARMITAGE, G. C. 1999. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol,* 4**,** 1-6.

ARMITAGE, G. C. 2004. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontol 2000,* 34**,** 9-21.

B

BABEL, N., CHEREPNEV, G., BABEL, D., TROPMANN, A., HAMMER, M., VOLK, H. D. & REINKE, P. 2006. Analysis of tumor necrosis factor-alpha, transforming growth factor-beta, interleukin-10, IL-6, and interferon-gamma gene polymorphisms in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol,* 77**,** 1978-83.

BANYER, J. L., HAMILTON, N. H., RAMSHAW, I. A. & RAMSAY, A. J. 2000. Cytokines in innate and adaptive immunity. *Rev Immunogenet,* 2**,** 359-73.

BECERIK, S., OZGEN OZTURK, V., ATMACA, H., ATILLA, G. & EMINGIL, G. 2012. Gingival Crevicular Fluid and Plasma Acute Phase Cytokine Levels in Different Periodontal Diseases. *J Periodontol*.

BECKMAN, J. A., PREIS, O., RIDKER, P. M. & GERHARD-HERMAN, M. 2005. Comparison of usefulness of inflammatory markers in patients with versus without peripheral arterial disease in predicting adverse cardiovascular outcomes (myocardial infarction, stroke, and death). *Am J Cardiol,* 96**,** 1374-8.

BIDWELL, J., KEEN, L., GALLAGHER, G., KIMBERLY, R., HUIZINGA, T., MCDERMOTT, M. F., OKSENBERG, J., MCNICHOLL, J., POCIOT, F., HARDT, C. & D'ALFONSO, S. 1999. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases. *Genes Immun,* 1**,** 3-19.

BILICHODMATH, S., MANGALEKAR, S. B., SHARMA, D. C., PRABHAKAR, A. K., REDDY, S. B., KALBURGI, N. B., PATIL, S. R. & BHAT, K. 2009. Herpesviruses in chronic and aggressive periodontitis patients in an Indian population. *J Oral Sci,* 51**,** 79-86.

BRETT, P. M., ZYGOGIANNI, P., GRIFFITHS, G. S., TOMAZ, M., PARKAR, M., D'AIUTO, F. & TONETTI, M. 2005. Functional gene polymorphisms in aggressive and chronic periodontitis. *J Dent Res,* 84**,** 1149-53.

BURT, B. 2005. Position paper: epidemiology of periodontal diseases. *J Periodontol,* 76**,** 1406-19.

C

CARRANZA, F. A., NEWMAN, M. G., TAKEI, H. H.,, 9TH EDITION, 2003. *Clinical Periodontology*.

CASADO, P. L., VILLAS-BOAS, R., DE MELLO, W., DUARTE, M. E. & GRANJEIRO, J. M. 2013. Peri-implant Disease and Chronic Periodontitis: Is Interleukin-6 Gene Promoter Polymorphism the Common Risk Factor in a Brazilian Population? *Int J Oral Maxillofac Implants,* 28**,** 35-43.

CORBET, E. F., ZEE, K. Y. & LO, E. C. 2002. Periodontal diseases in Asia and Oceania. *Periodontol 2000,* 29**,** 122-52.

CORTELLI, J. R., CORTELLI, S. C., PALLOS, D. & JORGE, A. O. 2002. [Prevalence of aggressive periodontitis in adolescents and young adults from Vale do Paraiba]. *Pesqui Odontol Bras,* 16**,** 163-8.

COSTA, A. M., GUIMARAES, M. C., DE SOUZA, E. R., NOBREGA, O. T. & BEZERRA, A. C. 2010a. Interleukin-6 (G-174C) and tumour necrosis factor-alpha (G-308A) gene polymorphisms in geriatric patients with chronic periodontitis. *Gerodontology,* 27**,** 70-5.

COSTA, P. P., TREVISAN, G. L., MACEDO, G. O., PALIOTO, D. B., SOUZA, S. L., GRISI, M. F., NOVAES, A. B., JR. & TABA, M., JR. 2010b. Salivary interleukin-6, matrix metalloproteinase-8, and osteoprotegerin in patients with periodontitis and diabetes. *J Periodontol,* 81**,** 384-91.

COZEN, W., GEBREGZIABHER, M., CONTI, D. V., VAN DEN BERG, D. J., COETZEE, G. A., WANG, S. S., ROTHMAN, N., BERNSTEIN, L., HARTGE, P.,

MORHBACHER, A., COETZEE, S. G., SALAM, M. T., WANG, W., ZADNICK, J. & INGLES, S. A. 2006. Interleukin-6-related genotypes, body mass index, and risk of multiple myeloma and plasmacytoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,* 15**,** 2285-91.

D

DAS, S., KRITHIGA, G. S. & GOPALAKRISHNAN, S. 2012. Detection of human herpes viruses in patients with chronic and aggressive periodontitis and relationship between viruses and clinical parameters. *J Oral Maxillofac Pathol,* 16**,** 203-9.

DEVI, P. & PRADEEP, A. R. 2009. Classification of periodontal diseases: the dilemma continues. *N Y State Dent J,* 75**,** 30-4.

DONGARI-BAGTZOGLOU, A. I. & EBERSOLE, J. L. 1998. Increased presence of interleukin-6 (IL-6) and IL-8 secreting fibroblast subpopulations in adult periodontitis. *J Periodontol,* 69**,** 899-910.

DUTZAN, N., VERNAL, R., HERNANDEZ, M., DEZEREGA, A., RIVERA, O., SILVA, N., AGUILLON, J. C., PUENTE, J., POZO, P. & GAMONAL, J. 2009. Levels of interferon-gamma and transcription factor T-bet in progressive periodontal lesions in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol,* 80**,** 290-6.

E

EJEIL, A. L., GAULTIER, F., IGONDJO-TCHEN, S., SENNI, K., PELLAT, B., GODEAU, G. & GOGLY, B. 2003. Are cytokines linked to collagen breakdown during periodontal disease progression? *J Periodontol,* 74**,** 196-201.

ELAMIN, A. M., SKAUG, N., ALI, R. W., BAKKEN, V. & ALBANDAR, J. M. 2010. Ethnic disparities in the prevalence of periodontitis among high school students in Sudan. *J Periodontol,* 81**,** 891-6.

ERCIYAS, K., PEHLIVAN, S., SEVER, T., IGCI, M., ARSLAN, A. & ORBAK, R. 2010. Association between TNF-alpha, TGF-beta1, IL-10, IL-6 and IFN-gamma gene polymorphisms and generalized aggressive periodontitis. *Clin Invest Med,* 33**,** E85.

F

FISHMAN, D., FAULDS, G., JEFFERY, R., MOHAMED-ALI, V., YUDKIN, J. S., HUMPHRIES, S. & WOO, P. 1998. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest,* 102**,** 1369-76.

FOSTER, C. B., LEHRNBECHER, T., SAMUELS, S., STEIN, S., MOL, F., METCALF, J. A., WYVILL, K., STEINBERG, S. M., KOVACS, J., BLAUVELT, A.,

YARCHOAN, R. & CHANOCK, S. J. 2000. An IL6 promoter polymorphism is associated with a lifetime risk of development of Kaposi sarcoma in men infected with human immunodeficiency virus. *Blood,* 96**,** 2562-7.

FRANCH-CHILLIDA, F., NIBALI, L., MADDEN, I., DONOS, N. & BRETT, P. 2010. Association between interleukin-6 polymorphisms and periodontitis in Indian non-smokers. *J Clin Periodontol,* 37**,** 137-44.

FRODGE, B. D., EBERSOLE, J. L., KRYSCIO, R. J., THOMAS, M. V. & MILLER, C. S. 2008. Bone remodeling biomarkers of periodontal disease in saliva. *J Periodontol,* 79**,** 1913-9.

G

GALBRAITH, G. M., STEED, R. B., SANDERS, J. J. & PANDEY, J. P. 1998. Tumor necrosis factor alpha production by oral leukocytes: influence of tumor necrosis factor genotype. *J Periodontol,* 69**,** 428-33.

GEIVELIS, M., TURNER, D. W., PEDERSON, E. D. & LAMBERTS, B. L. 1993. Measurements of interleukin-6 in gingival crevicular fluid from adults with destructive periodontal disease. *J Periodontol,* 64**,** 980-3.

GEMMELL, E., YAMAZAKI, K. & SEYMOUR, G. J. 2002. Destructive periodontitis lesions are determined by the nature of the lymphocytic response. *Crit Rev Oral Biol Med,* 13**,** 17-34.

GENCO, R. J., HO, A. W., GROSSI, S. G., DUNFORD, R. G. & TEDESCO, L. A. 1999. Relationship of stress, distress and inadequate coping behaviors to periodontal disease. *J Periodontol,* 70**,** 711-23.

GOKUL, K. 2012. Estimation of the level of tumor necrosis factor-alpha in gingival crevicular fluid and serum in periodontal health and disease: a biochemical study. *Indian J Dent Res,* 23**,** 348-52.

GORNSTEIN, R. A., LAPP, C. A., BUSTOS-VALDES, S. M. & ZAMORANO, P. 1999. Androgens modulate interleukin-6 production by gingival fibroblasts in vitro. *J Periodontol,* 70**,** 604-9.

GOUTOUDI, P., DIZA, E. & ARVANITIDOU, M. 2012. Effect of periodontal therapy on crevicular fluid interleukin-6 and interleukin-8 levels in chronic periodontitis. *Int J Dent,* 2012**,** 362905.

GROSSMAN, R. M., KRUEGER, J., YOURISH, D., GRANELLI-PIPERNO, A., MURPHY, D. P., MAY, L. T., KUPPER, T. S., SEHGAL, P. B. & GOTTLIEB, A. B. 1989. Interleukin 6 is expressed in high levels in psoriatic skin and stimulates proliferation of cultured human keratinocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A,* 86**,** 6367-71.

GUZELDEMIR, E., GUNHAN, M., OZCELIK, O. & TASTAN, H. 2008. Interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha gene

polymorphisms in Turkish patients with localized aggressive periodontitis. *J Oral Sci,* 50**,** 151-9.

H

HASSELL, T. M. & HARRIS, E. L. 1995. Genetic influences in caries and periodontal diseases. *Crit Rev Oral Biol Med,* 6**,** 319-42.

HEINRICH, P. C., CASTELL, J. V. & ANDUS, T. 1990. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J,* 265**,** 621-36.

HIRANO, T., AKIRA, S., TAGA, T. & KISHIMOTO, T. 1990. Biological and clinical aspects of interleukin 6. *Immunol Today,* 11**,** 443-9.

HODGE, P. & MICHALOWICZ, B. 2001. Genetic predisposition to periodontitis in children and young adults. *Periodontol 2000,* 26**,** 113-34.

HOLLA, L. I., FASSMANN, A., STEJSKALOVA, A., ZNOJIL, V., VANEK, J. & VACHA, J. 2004. Analysis of the interleukin-6 gene promoter polymorphisms in Czech patients with chronic periodontitis. *J Periodontol,* 75**,** 30-6.

HONSAWEK, S., DEEPAISARNSAKUL, B., TANAVALEE, A., YUKTANANDANA, P., BUMRUNGPANICHTHAWORN, P., MALILA, S. & SAETAN, N. 2011. Association of the IL-6 -174G/C

gene polymorphism with knee osteoarthritis in a Thai population. *Genet Mol Res,* 10**,** 1674-80.

HOURI-HADDAD, Y., ITZCHAKI, O., BEN-NATHAN, D. & SHAPIRA, L. 2003. The effect of chronic emotional stress on the humoral immune response to Porphyromonas gingivalis in mice. *J Periodontal Res,* 38**,** 204-9.

HOUSSIAU, F. A., DEVOGELAER, J. P., VAN DAMME, J., DE DEUXCHAISNES, C. N. & VAN SNICK, J. 1988. Interleukin-6 in synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum,* 31**,** 784-8.

HUGHES, F. J. & HOWELLS, G. L. 1993. Interleukin-6 inhibits bone formation in vitro. *Bone Miner,* 21**,** 21-8.

HUGOSON, A., LJUNGQUIST, B. & BREIVIK, T. 2002. The relationship of some negative events and psychological factors to periodontal disease in an adult Swedish population 50 to 80 years of age. *J Clin Periodontol,* 29**,** 247-53.

HULKKONEN, J., PERTOVAARA, M., ANTONEN, J., PASTERNACK, A. & HURME, M. 2001. Elevated interleukin-6 plasma levels are regulated by the promoter region polymorphism of the IL6 gene in primary Sjogren's syndrome and correlate with the clinical

manifestations of the disease. *Rheumatology (Oxford),* 40**,** 656-61.

I

INAGAKI, K., KUROSU, Y., SAKANO, M., YAMAMOTO, G., KIKUCHI, T., NOGUCHI, T., YANO, H., IZAWA, H. & HACHIYA, Y. 2007. [Oral osteoporosis: a review and its dental implications]. *Clin Calcium,* 17**,** 157-63.

ISHIMI, Y., MIYAURA, C., JIN, C. H., AKATSU, T., ABE, E., NAKAMURA, Y., YAMAGUCHI, A., YOSHIKI, S., MATSUDA, T., HIRANO, T. & ET AL. 1990. IL-6 is produced by osteoblasts and induces bone resorption. *J Immunol,* 145**,** 3297-303.

J

JANSSON, H., LYSSENKO, V., GUSTAVSSON, A., HAMBERG, K., SODERFELDT, B., GROOP, L. & BRATTHALL, G. 2006. Analysis of the interleukin-1 and interleukin-6 polymorphisms in patients with chronic periodontitis. A pilot study. *Swed Dent J,* 30**,** 17-23.

JENKINS, K., JAVADI, M. & BORGHAEI, R. C. 2004. Interleukin-4 suppresses IL-1-induced expression of matrix metalloproteinase-3 in human gingival fibroblasts. *J Periodontol,* 75**,** 283-91.

JEON, J. Y., KIM, H. A., KIM, S. H., PARK, H. S. & SUH, C. H. 2010. Interleukin 6 gene polymorphisms are associated

with systemic lupus erythematosus in Koreans. *J Rheumatol,* 37**,** 2251-8.

JINGJIN, L., ZEMIN, G., XIN, M., DONGHONG, W., JIANHUA, G., JIE, Y. & YONGGONG, W. 2010. Correlation between an interleukin-6 -572C/G polymorphism and chronic periodontitis. *Int J Periodontics Restorative Dent,* 30**,** 301-5.

JOHNSON, G. K. & HILL, M. 2004. Cigarette smoking and the periodontal patient. *J Periodontol,* 75**,** 196-209.

JOHNSON, R. B. & SERIO, F. G. 2005. Interleukin-18 concentrations and the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol,* 76**,** 785-90.

JOHNSON, R. B. & SERIO, F. G. 2007. The contribution of interleukin-13 and -15 to the cytokine network within normal and diseased gingiva. *J Periodontol,* 78**,** 691-5.

JOHNSON, R. B., WOOD, N. & SERIO, F. G. 2004. Interleukin-11 and IL-17 and the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol,* 75**,** 37-43.

JOSHI, S. V., TAMBWEKAR, S. R. & KHADALIA, K. 2008. Role of Inflammatory Marker Interleukin 6 (IL-6) and Insulin in Diabetes and Diabetic Neuropathy. . *Bombay Hospital Journal,* 50**,** 466-71.

K

KALBURGI, N. B., BHATIA, A., BILICHODMATH, S., PATIL, S. R., MANGALEKAR, S. B. & BHAT, K. 2010. Interleukin-6 promoter polymorphism (-174 G/C) in Indian patients with chronic periodontitis. *J Oral Sci,* 52**,** 431-7.

KELLER, E. T., WANAGAT, J. & ERSHLER, W. B. 1996. Molecular and cellular biology of interleukin-6 and its receptor. *Front Biosci,* 1**,** d340-57.

KIBAYASHI, M., TANAKA, M., NISHIDA, N., KUBONIWA, M., KATAOKA, K., NAGATA, H., NAKAYAMA, K., MORIMOTO, K. & SHIZUKUISHI, S. 2007. Longitudinal study of the association between smoking as a periodontitis risk and salivary biomarkers related to periodontitis. *J Periodontol,* 78**,** 859-67.

KIECOLT-GLASER, J. K., PREACHER, K. J., MACCALLUM, R. C., ATKINSON, C., MALARKEY, W. B. & GLASER, R. 2003. Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6. *Proc Natl Acad Sci U S A,* 100**,** 9090-5.

KINANE, D., LINDHE, J. & TROMBELLI, L. 2008. Chronic Periodontitis. *In:* LINDHE J, KARRING T & LANG NP (eds.) *Clinical Periodontology and Implant Dentistry.* 5 ed.: Blackwell Munksgaard

KINANE, D. F. & LAPPIN, D. F. 2001. Clinical, pathological and immunological aspects of periodontal disease. *Acta Odontol Scand,* 59**,** 154-60.

KINANE, D. F., SHIBA, H. & HART, T. C. 2005. The genetic basis of periodontitis. *Periodontol 2000,* 39**,** 91-117.

KOMATSU, Y., TAI, H., GALICIA, J. C., SHIMADA, Y., ENDO, M., AKAZAWA, K., YAMAZAKI, K. & YOSHIE, H. 2005. Interleukin-6 (IL-6)--373 A9T11 allele is associated with reduced susceptibility to chronic periodontitis in Japanese subjects and decreased serum IL-6 level. *Tissue Antigens,* 65**,** 110-4.

KORNMAN, K. S. 2008. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *J Periodontol,* 79**,** 1560-8.

KORNMAN, K. S., PAGE, R. C. & TONETTI, M. S. 1997. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol 2000,* 14**,** 33-53.

KURTIS, B., DEVELIOGLU, H., TANER, I. L., BALOS, K. & TEKIN, I. O. 1999. IL-6 levels in gingival crevicular fluid (GCF) from patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM), adult periodontitis and healthy subjects. *J Oral Sci,* 41**,** 163-7.

L

LANG, N. P., BARTOLD, M. & CULLINAN, M. 1999. Consensus report: aggressive periodontitis. . *Annals of Periodontology* 4**,** 53.

LAPP, C. A., THOMAS, M. E. & LEWIS, J. B. 1995. Modulation by progesterone of interleukin-6 production by gingival fibroblasts. *J Periodontol,* 66**,** 279-84.

LESTER, S. R., BAIN, J. L., JOHNSON, R. B. & SERIO, F. G. 2007. Gingival concentrations of interleukin-23 and -17 at healthy sites and at sites of clinical attachment loss. *J Periodontol,* 78**,** 1545-50.

LICASTRO, F., PEDRINI, S., CAPUTO, L., ANNONI, G., DAVIS, L. J., FERRI, C., CASADEI, V. & GRIMALDI, L. M. 2000. Increased plasma levels of interleukin-1, interleukin-6 and alpha-1-antichymotrypsin in patients with Alzheimer's disease: peripheral inflammation or signals from the brain? *J Neuroimmunol,* 103**,** 97-102.

LIN, S. J., CHEN, Y. L., KUO, M. Y., LI, C. L. & LU, H. K. 2005. Measurement of gp130 cytokines oncostatin M and IL-6 in gingival crevicular fluid of patients with chronic periodontitis. *Cytokine,* 30**,** 160-7.

LINDHE, J., KARRING, T. & LANG, N. P. 2003. *Clinical periodontology and implant dentistry,* Oxford, UK ; Malden, MA, Blackwell.

LOE, H., ANERUD, A., BOYSEN, H. & MORRISON, E. 1986. Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. *J Clin Periodontol***,** 431-445.

LOE, H., THEILADE, E. & JENSEN, S. B. 1965. Experimental Gingivitis in Man. *J Periodontol 2000***,** 177-187.

LOO, W. T., FAN, C. B., BAI, L. J., YUE, Y., DOU, Y. D., WANG, M., LIANG, H., CHEUNG, M. N., CHOW, L. W., LI, J. L., TIAN, Y. & QING, L. 2012. Gene polymorphism and protein of human pro- and anti-inflammatory cytokines in Chinese healthy subjects and chronic periodontitis patients. *J Transl Med,* 10 Suppl 1**,** S8.

LOOS, B. G., CRAANDIJK, J., HOEK, F. J., WERTHEIM-VAN DILLEN, P. M. & VAN DER VELDEN, U. 2000. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol,* 71**,** 1528-34.

LOPEZ, R., FERNANDEZ, O., JARA, G. & BAELUM, V. 2001. Epidemiology of clinical attachment loss in adolescents. *J Periodontol,* 72**,** 1666-74.

M

MARAZITA, M. L., BURMEISTER, J. A., GUNSOLLEY, J. C., KOERTGE, T. E., LAKE, K. & SCHENKEIN, H. A. 1994. Evidence for autosomal dominant inheritance and

race-specific heterogeneity in early-onset periodontitis. *J Periodontol,* 65**,** 623-30.

MARCACCINI, A. M., MESCHIARI, C. A., SORGI, C. A., SARAIVA, M. C., DE SOUZA, A. M., FACCIOLI, L. H., TANUS-SANTOS, J. E., NOVAES, A. B. & GERLACH, R. F. 2009. Circulating interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein decrease after periodontal therapy in otherwise healthy subjects. *J Periodontol,* 80**,** 594-602.

MARTELLI-JUNIOR, H., COTRIM, P., GRANER, E., SAUK, J. J. & COLETTA, R. D. 2003. Effect of transforming growth factor-beta1, interleukin-6, and interferon-gamma on the expression of type I collagen, heat shock protein 47, matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-2 by fibroblasts from normal gingiva and hereditary gingival fibromatosis. *J Periodontol,* 74**,** 296-306.

MCCAULEY, L. K. & NOHUTCU, R. M. 2002. Mediators of periodontal osseous destruction and remodeling: principles and implications for diagnosis and therapy. *J Periodontol,* 73**,** 1377-91.

MELLATI, E., ARAB, H. R., TAVAKKOL-AFSHARI, J., EBADIAN, A. R. & RADVAR, M. 2007. Analysis of -1082 IL-10 gene polymorphism in Iranian patients with generalized aggressive periodontitis. *Med Sci Monit,* 13**,** CR510-514.

MICHALOWICZ, B. S., DIEHL, S. R., GUNSOLLEY, J. C., SPARKS, B. S., BROOKS, C. N., KOERTGE, T. E., CALIFANO, J. V., BURMEISTER, J. A. & SCHENKEIN, H. A. 2000. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *J Periodontol,* 71**,** 1699-707.

MOREIRA, P. R., LIMA, P. M., SATHLER, K. O., IMANISHI, S. A., COSTA, J. E., GOMES, R. S., GOLLOB, K. J. & DUTRA, W. O. 2007. Interleukin-6 expression and gene polymorphism are associated with severity of periodontal disease in a sample of Brazilian individuals. *Clin Exp Immunol,* 148**,** 119-26.

MORTON, R. S. & DONGARI-BAGTZOGLOU, A. I. 1999. Regulation of gingival fibroblast interleukin-6 secretion by cyclosporine A. *J Periodontol,* 70**,** 1464-71.

N

NATTO, S., BALJOON, M. & BERGSTROM, J. 2005. Tobacco smoking and periodontal health in a Saudi Arabian population. *J Periodontol,* 76**,** 1919-26.

NIBALI, L., D'AIUTO, F., DONOS, N., GRIFFITHS, G. S., PARKAR, M., TONETTI, M. S., HUMPHRIES, S. E. & BRETT, P. M. 2009. Association between periodontitis and common variants in the promoter of the interleukin-6 gene. *Cytokine,* 45**,** 50-4.

NIBALI, L., DONOS, N., BRETT, P. M., PARKAR, M., ELLINAS, T., LLORENTE, M. & GRIFFITHS, G. S. 2008a. A familial analysis of aggressive periodontitis - clinical and genetic findings. *J Periodontal Res,* 43**,** 627-34.

NIBALI, L., GRIFFITHS, G. S., DONOS, N., PARKAR, M., D'AIUTO, F., TONETTI, M. S. & BRETT, P. M. 2008b. Association between interleukin-6 promoter haplotypes and aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol,* 35**,** 193-8.

NIKOLOPOULOS, G. K., DIMOU, N. L., HAMODRAKAS, S. J. & BAGOS, P. G. 2008. Cytokine gene polymorphisms in periodontal disease: a meta-analysis of 53 studies including 4178 cases and 4590 controls. *J Clin Periodontol,* 35**,** 754-67.

NOVAK, N. G. 2002. Classification of diseases and conditions affecting the periodontium. *In:* NEWMAN M G, TAKEI H H & CARRANZA F A (eds.) *Clinical periodontology.* 9 ed.: W.B.Saunders company.

O

OKADA, H. & MURAKAMI, S. 1998. Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med,* 9**,** 248-66.

OLIVER, R. C., BROWN, L. J. & LOE, H. 1998. Periodontal diseases in the United States population. *J Periodontol,* 69**,** 269-78.

OZMERIC, N., BAL, B., BALOS, K., BERKER, E. & BULUT, S. 1998. The correlation of gingival crevicular fluid interleukin-8 levels and periodontal status in localized juvenile periodontitis. *J Periodontol,* 69**,** 1299-304.

P

PAGE, R. C. 1998. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Ann Periodontol,* 3**,** 108-20.

PAPAPANOU, P. N. 1996. Periodontal diseases: epidemiology. *Ann Periodontol,* 1**,** 1-36.

PERUZZO, D. C., BENATTI, B. B., AMBROSANO, G. M., NOGUEIRA-FILHO, G. R., SALLUM, E. A., CASATI, M. Z. & NOCITI, F. H., JR. 2007. A systematic review of stress and psychological factors as possible risk factors for periodontal disease. *J Periodontol,* 78**,** 1491-504.

PONTES ANDERSEN, C. C., FLYVBJERG, A., BUSCHARD, K. & HOLMSTRUP, P. 2007. Relationship between periodontitis and diabetes: lessons from rodent studies. *J Periodontol,* 78**,** 1264-75.

PRADEEP, A. R., HADGE, P., CHOWDHRY, S., PATEL, S. & HAPPY, D. 2009. Exploring the role of Th1 cytokines: interleukin-17 and interleukin-18 in periodontal health and disease. *J Oral Sci,* 51**,** 261-6.

PRESHAW, P. M. & TAYLOR, J. J. 2011. How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? *J Clin Periodontol,* 38 Suppl 11**,** 60-84.

R

RAUNIO, T., KNUUTTILA, M., HILTUNEN, L., KARTTUNEN, R., VAINIO, O. & TERVONEN, T. 2009. IL-6(-174) genotype associated with the extent of periodontal disease in type 1 diabetic subjects. *J Clin Periodontol,* 36**,** 11-7.

RIVERA-CHAVEZ, F. A., PETERS-HYBKI, D. L., BARBER, R. C. & O'KEEFE, G. E. 2003. Interleukin-6 promoter haplotypes and interleukin-6 cytokine responses. *Shock,* 20**,** 218-23.

ROSANIA, A. E., LOW, K. G., MCCORMICK, C. M. & ROSANIA, D. A. 2009. Stress, depression, cortisol, and periodontal disease. *J Periodontol,* 80**,** 260-6.

S

SADEGHI, R. R. 2010. Prevalence of aggressive periodontitis in 15-18 year old school-children in Tehran, Iran. *Community Dent Health,* 27**,** 57-59.

SALVI, G. E. & LANG, N. P. 2005. Host response modulation in the management of periodontal diseases. *J Clin Periodontol,* 32 Suppl 6**,** 108-29.

SAYGUN, I., SAHIN, S., OZDEMIR, A., KURTIS, B., YAPAR, M., KUBAR, A. & OZCAN, G. 2002. Detection of human viruses in patients with chronic periodontitis and the relationship between viruses and clinical parameters. *J Periodontol,* 73**,** 1437-43.

SAYGUN, I., YAPAR, M., OZDEMIR, A., KUBAR, A. & SLOTS, J. 2004. Human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus type 1 in periodontal abscesses. *Oral Microbiol Immunol,* 19**,** 83-7.

SCAPOLI, C., MAMOLINI, E., CARRIERI, A., GUARNELLI, M. E., ANNUNZIATA, M., GUIDA, L., ROMANO, F., AIMETTI, M. & TROMBELLI, L. 2011. Gene--gene interaction among cytokine polymorphisms influence susceptibility to aggressive periodontitis. *Genes Immun,* 12**,** 473-80.

SCHENKEIN, H. A., KOERTGE, T. E., BROOKS, C. N., SABATINI, R., PURKALL, D. E. & TEW, J. G. 2010. IL-17 in sera from patients with aggressive periodontitis. *J Dent Res,* 89**,** 943-7.

SCHLUTER, B., RAUFHAKE, C., ERREN, M., SCHOTTE, H., KIPP, F., RUST, S., VAN AKEN, H., ASSMANN, G. & BERENDES, E. 2002. Effect of the interleukin-6 promoter polymorphism (-174 G/C) on the incidence and outcome of sepsis. *Crit Care Med,* 30**,** 32-7.

SEBBA, A. 2008. Tocilizumab: the first interleukin-6-receptor inhibitor. *Am J Health Syst Pharm,* 65**,** 1413-8.

SERUGA, B., ZHANG, H., BERNSTEIN, L. J. & TANNOCK, I. F. 2008. Cytokines and their relationship to the symptoms and outcome of cancer. *Nat Rev Cancer,* 8**,** 887-99.

SETTIN, A., SEIF, M. A., AL SHAHAT, M., EL-BAZ, R. & ABOU EL-KHEIR, E. 2006. Gene Polymorphisms of TNF- α -308(G/A), IL-10-1082(G/A), IL6-174(G/C) and IL1Ra(VNTR) in Egyptian Cases with Adult and Early Onset Periodontitis. . *The Internet Journal of Dental Science,* 4.

SETTIN, A., ZEDAN, M., FARAG, M., EZZ EL REGAL, M. & OSMAN, E. 2008. Gene polymorphisms of IL-6(-174) G/C and IL-1Ra VNTR in asthmatic children. *Indian J Pediatr,* 75**,** 1019-23.

SEXTON, W. M., LIN, Y., KRYSCIO, R. J., DAWSON, D. R., 3RD, EBERSOLE, J. L. & MILLER, C. S. 2011. Salivary biomarkers of periodontal disease in response to treatment. *J Clin Periodontol,* 38**,** 434-41.

SEYMOUR, G. J., FORD, P. J., CULLINAN, M. P., LEISHMAN, S. & YAMAZAKI, K. 2007. Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clin Microbiol Infect,* 13 Suppl 4**,** 3-10.

SEYMOUR, G. J. & GEMMELL, E. 2001. Cytokines in periodontal disease: where to from here? *Acta Odontol Scand,* 59**,** 167-73.

SHAO, M. Y., HUANG, P., CHENG, R. & HU, T. 2009. Interleukin-6 polymorphisms modify the risk of periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B,* 10**,** 920-7.

SHIMADA, Y., KOMATSU, Y., IKEZAWA-SUZUKI, I., TAI, H., SUGITA, N. & YOSHIE, H. 2010. The effect of periodontal treatment on serum leptin, interleukin-6, and C-reactive protein. *J Periodontol,* 81**,** 1118-23.

SOCRANSKY, S. S., HAFFAJEE, A. D., CUGINI, M. A., SMITH, C. & KENT, R. L., JR. 1998. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol,* 25**,** 134-44.

STASHENKO, P., JANDINSKI, J. J., FUJIYOSHI, P., RYNAR, J. & SOCRANSKY, S. S. 1991. Tissue levels of bone resorptive cytokines in periodontal disease. *J Periodontol,* 62**,** 504-9.

STASHENKO, P., VAN DYKE, T., TULLY, P., KENT, R., SONIS, S. & TANNER, A. C. 2011. Inflammation and genetic risk indicators for early periodontitis in adults. *J Periodontol,* 82**,** 588-96.

STEIN, J. M., SMEETS, R., REICHERT, S., CHROBOT, J., FICKL, S., STANZEL, S. & KUCH, B. 2009. The role of the composite interleukin-1 genotype in the association

between periodontitis and acute myocardial infarction. *J Periodontol,* 80**,** 1095-102.

SUMER, A. P., KARA, N., KELES, G. C., GUNES, S., KOPRULU, H. & BAGCI, H. 2007. Association of interleukin-10 gene polymorphisms with severe generalized chronic periodontitis. *J Periodontol,* 78**,** 493-7.

SUSIN, C. & ALBANDAR, J. M. 2005. Aggressive periodontitis in an urban population in southern Brazil. *J Periodontol,* 76**,** 468-75.

SUSIN, C., HAAS, A. N., OPPERMANN, R. V., HAUGEJORDEN, O. & ALBANDAR, J. M. 2004. Gingival recession: epidemiology and risk indicators in a representative urban Brazilian population. *J Periodontol,* 75**,** 1377-86.

T

TAKAHASHI, K., TAKASHIBA, S., NAGAI, A., TAKIGAWA, M., MYOUKAI, F., KURIHARA, H. & MURAYAMA, Y. 1994. Assessment of interleukin-6 in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol,* 65**,** 147-53.

TAKASHIBA, S. & NARUISHI, K. 2006. Gene polymorphisms in periodontal health and disease. *Periodontol 2000,* 40**,** 94-106.

TAMURA, T., UDAGAWA, N., TAKAHASHI, N., MIYAURA, C., TANAKA, S., YAMADA, Y., KOISHIHARA, Y., OHSUGI, Y., KUMAKI, K., TAGA, T. & ET AL. 1993.

Soluble interleukin-6 receptor triggers osteoclast formation by interleukin 6. *Proc Natl Acad Sci U S A,* 90**,** 11924-8.

TAN, D., WU, X., HOU, M., LEE, S. O., LOU, W., WANG, J., JANARTHAN, B., NALLAPAREDDY, S., TRUMP, D. L. & GAO, A. C. 2005. Interleukin-6 polymorphism is associated with more aggressive prostate cancer. *J Urol,* 174**,** 753-6.

TELES, R., SAKELLARI, D., TELES, F., KONSTANTINIDIS, A., KENT, R., SOCRANSKY, S. & HAFFAJEE, A. 2010. Relationships among gingival crevicular fluid biomarkers, clinical parameters of periodontal disease, and the subgingival microbiota. *J Periodontol,* 81**,** 89-98.

TERRY, C. F., LOUKACI, V. & GREEN, F. R. 2000. Cooperative influence of genetic polymorphisms on interleukin 6 transcriptional regulation. *J Biol Chem,* 275**,** 18138-44.

TERVONEN, T., RAUNIO, T., KNUUTTILA, M. & KARTTUNEN, R. 2007. Polymorphisms in the CD14 and IL-6 genes associated with periodontal disease. *J Clin Periodontol,* 34**,** 377-83.

TEZAL, M., GROSSI, S. G., HO, A. W. & GENCO, R. J. 2001. The effect of alcohol consumption on periodontal disease. *J Periodontol,* 72**,** 183-9.

TONETTI, M. S. 1998. Cigarette smoking and periodontal diseases: etiology and management of disease. *Ann Periodontol,* 3**,** 88-101.

TREVILATTO, P. C., SCAREL-CAMINAGA, R. M., DE BRITO, R. B., JR., DE SOUZA, A. P. & LINE, S. R. 2003. Polymorphism at position -174 of IL-6 gene is associated with susceptibility to chronic periodontitis in a Caucasian Brazilian population. *J Clin Periodontol,* 30**,** 438-42.

TSAI, C. C., HO, Y. P. & CHEN, C. C. 1995. Levels of interleukin-1 beta and interleukin-8 in gingival crevicular fluids in adult periodontitis. *J Periodontol,* 66**,** 852-9.

V

VAN DYKE, T. E. & SHEILESH, D. 2005. Risk factors for periodontitis. *J Int Acad Periodontol,* 7**,** 3-7.

VENTER, J. C., ADAMS, M. D., MYERS, E. W., LI, P. W., MURAL, R. J., SUTTON, G. G., SMITH, H. O., et al. 2001. The sequence of the human genome. *Science,* 291**,** 1304-51.

VIDAL, F., FIGUEREDO, C. M., CORDOVIL, I. & FISCHER, R. G. 2009. Periodontal therapy reduces plasma levels of interleukin-6, C-reactive protein, and fibrinogen in patients with severe periodontitis and refractory arterial hypertension. *J Periodontol,* 80**,** 786-91.

VILLUENDAS, G., SAN MILLAN, J. L., SANCHO, J. & ESCOBAR-MORREALE, H. F. 2002. The -597 G-->A and -174 G-->C polymorphisms in the promoter of the IL-6 gene are associated with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab,* 87**,** 1134-41.

W

WAYKOLE, Y. P., DOIPHODE, S. S., RAKHEWAR, P. S. & MHASKE, M. 2009. Anticytokine therapy for periodontal diseases: Where are we now? *J Indian Soc Periodontol,* 13**,** 64-8.

WIEBE, C. & PUTNINS, E. 2000. The periodontal disease classification system of the American Academy of an update. *J Can Dent Assoc,* 66**,** —Periodontology 595,96.

WOHLFAHRT, J. C., WU, T., HODGES, J. S., HINRICHS, J. E. & MICHALOWICZ, B. S. 2006. No association between selected candidate gene polymorphisms and severe chronic periodontitis. *J Periodontol,* 77**,** 426-36.

X

XIAO, L. M., YAN, Y. X., XIE, C. J., FAN, W. H., XUAN, D. Y., WANG, C. X., CHEN, L., SUN, S. Y., XIE, B. Y. & ZHANG, J. C. 2009. Association among interleukin-6 gene polymorphism, diabetes and periodontitis in a Chinese population. *Oral Dis,* 15**,** 547-53.

XING, Z., GAULDIE, J., COX, G., BAUMANN, H., JORDANA, M., LEI, X. F. & ACHONG, M. K. 1998. IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *J Clin Invest,* 101**,** 311-20.

Z

ZHANG, H. Y., FENG, L., WU, H. & XIE, X. D. 2013. The association of IL-6 and IL-6R gene polymorphisms with chronic periodontitis in a Chinese population. *Oral Dis*.

ZHENG, G. H., CHEN, H. Y. & XIONG, S. Q. 2012. Polymorphisms of -174G>C and -572G>C in the interleukin 6 (IL-6) gene and coronary heart disease risk: a meta-analysis of 27 research studies. *PLoS One,* 7**,** e34839.

ZILBERSTEIN, A., RUGGIERI, R., KORN, J. H. & REVEL, M. 1986. Structure and expression of cDNA and genes for human interferon-beta-2, a distinct species inducible by growth-stimulatory cytokines. *EMBO J,* 5**,** 2529-37.

الملخص:

خلفية و هدف البحث: أجريت عدة دراسات عالمية لدراسة علاقة التعدد الشكلي لمورثة IL-6 مع المرض حول السني و أعطت هذه الدراسات نتائج متباينة حسب الموقع المورثي المدروس و نوع المرض حول السني(مزمن/جائح) و حجم العينة و المجموعة البشرية المدروسة. تهدف هذه الدراسة إلى تحري علاقة التعدد الشكلي لمورثة IL-6 في الموقعين −572 و −174 مع المرض حول السني في عينة من المجتمع السوري.

المواد و الطرائق: شملت عينة البحث 269 مريضاً موزعين ضمن أربع مجموعات:مجموعة(AgP) تضم 72 مريضاً مصابين بالتهاب نسج حول سنية جائح(21 إناث،51 ذكور، متوسط أعمارهم 25,8 سنة)، مجموعة (H1) تضم 58 فرداً أصحاء من الناحية حول السنية (11 إناث،47 ذكور، متوسط أعمارهم 22,55 سنة) ،مجموعة(ChP) تضم 77 مريضاً مصابين بالتهاب نسج حول سنية مزمن (15 إناث،62 ذكور، متوسط أعمارهم 46,40 سنة)، مجموعة (H2) تضم 62 فرداً أصحاء من الناحية حول السنية (25 إناث، 37 ذكور، متوسط أعمارهم 45,54 سنة). تم تسجيل المشعرات السريرية حول السنية.استُخلص الـDNA من عينة من الدم الوريدي و أنجز تحليل التفاعل السلسلي للبوليميراز SSP-PCR لتحديد الأنماط الجينية في الموقعين المدروسين. تمت الدراسة الإحصائية باستخدام برنامج SPSS v19.

النتائج: أجري اختبار كاي مربع عند مستوى دلالة (P>0.05). لم تلاحظ اختلافات هامة إحصائياً في تكرار الأليلين alleles G*174 - ،و C*174 - ، و الأليلين G*572- ، و C*572- بين مجموعة (ChP) و مجموعة (H1) من جهة و بين مجموعة (AgP) و مجموعة (H2) من جهة ثانية حيث كانت (p>0.05) .كما لم نجد علاقة بين توزع الأنماط الجينية في الموقعين (−174، −572) مع المرض حول السني المزمن و الجائح.

الاستنتاج: لا يوجد ارتباط بين التعدد الشكلي لمورثة IL-6 في الموقعين −174 و −572 مع الإصابة بالمرض حول السني الجائح و المزمن لدى السوريين

الكلمات المفتاحية: التهاب النسج حول السنية ، IL-6، التعدد الشكلي المورثي

Abstract

Background and Objectives: Several international studies have been preformed to investigate the role of IL-6 polymorphism in the pathogenesis of Periodontitis and reported different results depending on the polymorphism studied, sample size, and the study population. This study aims to assess the role of IL-6 gene polymorphism (-174,-572) in the pathogenesis of Chronic and Aggressive Periodontitis in a sample of Syrian population.

Materials and Methods: 269 individuals were recruited to participate in this study and allocated in four groups,(AgP) group:72 patient diagnosed with Aggressive periodontitis(21 female,51male,mean age 25,8years), (H1) group:58 periodontaly healthy individuals (11 female, 47 male, mean age 22,55 years), (ChP) group: 77 patients diagnosed with chronic periodontitis (15 female,62 male, mean age 46,45years), (H2) group: 62 periodontaly healthy individuals (25 female, 37 male, mean age 45,54 years). Clinical periodontal parameters were recorded, DNA was extracted from a sample of venous blood and SSP-PCR was preformed to detected the genotype in the studied locations. Statistical analysis was carried out using SPSS v19.

Results: no statistically significant differences were detected between ChP and H2 grpups and betweemd AgP and H1 groups in alleles 174G , 174C ,-572G and -572C frequencies. In addition there was no difference in the distribution of the detected genotypes between control and periodontitis groups.

Conclusion: it could be concluded that there is no association between IL-6 gene polymorphisms at positions (-174,-572) and Chronic and aggressive Periodontitis in a sample of Syrian population.

Keywords: Periodontitis, Il-6, Polymorphism