

Evaluation of the Relationship between rs17561 and rs1143634 Genetic Polymorphisms and the Risk of Chronic Periodontitis

Jaber Yaghini¹ 

Amir Farmohammadi² 

Mohammad Karimian³ 

Mina Jamshidi⁴ 

1. Professor, Department of Periodontology, Dental Implants Research Center, Dental Research Institute, School of Dentistry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

2. Dentist, Department of Periodontology, Torabinejad Dental Research Center, School of Dentistry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

3. Assistant Professor, Department of Molecular and Cell Biology, Faculty of Basic Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran.

4. **Corresponding Author:** Post Graduate Student, Dental Students Research Committee, Department of Periodontics, School of Dentistry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Email: mina.jamshidi0098@gmail.com

Abstract

Introduction: Genetic diversity in cytokines such as interleukin $\alpha 1$ and interleukin 1β is involved in altering the immune response in inflammatory diseases such as chronic periodontitis and changes the risk of this disease. The aim of this study was to investigate the association of genetic polymorphisms 4845G> T interleukin 1α and 3954C> T interleukin 1β with the risk of chronic periodontitis.

Materials & Methods: Participants including 133 healthy individuals and 133 individuals with chronic periodontitis referred to Isfahan Dental School, were included in the study. The genotype of blood samples at the site of the above polymorphism was determined by PCR-RFLP method. The relationship between the studied polymorphisms and chronic periodontitis was calculated by logistic regression test. Statistical analyzes were performed by SPSS software. The p value level < 0.05 was statistically significant.

Results: Data analysis showed a significant relationship between CT and TT genotypes and T allele of polymorphism 3954C> T interleukin 1β and increased risk of chronic periodontitis and no significant relationship between polymorphism 4845G> T of interleukin 1α and the risk of chronic periodontitis.

Conclusion: Based on the above data, T> 3954C polymorphism is a risk factor for chronic periodontitis and serves as a potential biomarker for screening people prone to this disease.

Key words: Chronic periodontitis; Interleukin 1; Genetic polymorphism.

Received: 17.08.2022

Revised: 11.11.2022

Accepted: 06.12.2022

How to cite: Yaghini J, Farmohammadi A, Karimian M, Jamshidi m. Evaluation of the Relationship between rs17561 and rs1143634 Genetic Polymorphisms and the Risk of Chronic Periodontitis. J Isfahan Dent Sch 2022; 18(4): 408-15.

بررسی ارتباط پلی مورفیسم های ژنتیکی rs17561 و rs1143634 با ریسک پریودنتیت مزمن

۱. استاد، گروه پریودنتولوژی، مرکز تحقیقات ایمپلنت های دندان، پژوهشکده دندان پزشکی، دانشکده دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
 ۲. دندان پزشک، گروه پریودنتولوژی، مرکز تحقیقات دندان تراپی نژاد، دانشکده دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
 ۳. استادیار، گروه زیست شناسی سلولی و مولکولی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران.
 ۴. نویسنده مسؤول: دانشجوی دکترای تخصصی پریودنتیکس، کمیته تحقیقات دانشجویان دندان پزشکی، گروه پریودنتولوژی، دانشکده دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
 Email: mina.jamshidi0098@gmail.com

جابر یقینی^۱ ID

امیر فرحمحمدی^۲ ID

محمد کریمیان^۳ ID

مینا جمشیدی^۴ ID

چکیده

مقدمه: تنوع ژنتیکی در سایتوکین های مانند اینترلوکین 1α و اینترلوکین 1β از طریق تغییر در پاسخ ایمنی در بیماری های التهابی مثل پریودنتیت مزمن نقش دارد و ریسک ابتلا به این بیماری را تغییر می دهد. هدف این مطالعه، بررسی ارتباط پلی مورفیسم های ژنتیکی $4845G>T$ اینترلوکین 1α و $3954C>T$ اینترلوکین 1β با ریسک ابتلا به پریودنتیت مزمن می باشد.

مواد و روش ها: در این مطالعه ی مورد- شاهدی، ۲۶۶ شرکت کننده از مراجعین به دانشکده دندان پزشکی اصفهان در سال ۱۳۹۸ شامل ۱۳۳ فرد سالم و ۱۳۳ فرد مبتلا به پریودنتیت مزمن وارد مطالعه شدند، ژنوتایپ نمونه های خون افراد شرکت کننده در محل پلی مورفیسم فوق با روش PCR-RFLP تعیین شد. میزان ارتباط پلی مورفیسم های مورد مطالعه با پریودنتیت مزمن توسط آزمون رگرسیون لجستیک محاسبه شد. سطح p value < 0.05 از لحاظ آماری معنی دار بود.

یافته ها: آنالیز داده ها وجود ارتباط معنی دار بین ژنوتایپ های CT، TT و آلل T پلی مورفیسم $3954C>T$ اینترلوکین 1β و افزایش ریسک ابتلا به پریودنتیت مزمن و عدم وجود ارتباط معنی دار بین پلی مورفیسم $4845G>T$ از اینترلوکین 1α و خطر ابتلا به پریودنتیت مزمن را نشان داد.

نتیجه گیری: بر اساس داده های فوق پلی مورفیسم $3954C>T$ فاکتور خطر برای پریودنتیت مزمن به شمار می رود و به عنوان یک بیومارکر بالقوه برای غربالگری افراد مستعد به این بیماری می باشد.

کلید واژه ها: پریودنتیت مزمن؛ اینترلوکین ۱؛ پلی مورفیسم ژنتیکی.

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۹/۱۵

تاریخ اصلاح: ۱۴۰۱/۸/۲۰

تاریخ ارسال: ۱۴۰۱/۵/۲۲

استناد به مقاله: یقینی جابر، فرحمحمدی امیر، کریمیان محمد، جمشیدی مینا. بررسی ارتباط پلی مورفیسم های ژنتیکی rs17561 و rs1143634 با ریسک پریودنتیت مزمن. مجله دانشکده دندان پزشکی اصفهان. ۱۴۰۱؛ ۱۸(۴): ۴۱۵-۴۰۸.

مقدمه

Mao و همکاران که به صورت متاآنالیز انجام بود، دیده شد که ارتباط احتمالی بین ژن IL1A و پریدونتیت مزمن وجود دارد (۹). با توجه به این که مطالعات روی پلی مورفیسم های ژن IL-1 در نژاد قفقازی متناقض بوده و به طور ویژه در جمعیت ایرانی انجام نگرفته است؛ هدف از این مطالعه، بررسی شیوع پلی مورفیسم های $4845G>T$ اینترلوکین- 1α و $3954C>T$ اینترلوکین- 1β در افراد مبتلا به پریدونتیت مزمن در نژاد قفقازی و جمعیت ایرانی می باشد. این دو پلی مورفیسم، واریته های رایج اینترلوکین های 1α و 1β محسوب می شوند که طبق گزارش بانک داده NCBI به ترتیب فراوانی حدود ۳۰ و ۲۰ درصد در جمعیت دارند. مطالعه واریته های رایج این ژن ها می تواند اطلاعات مفیدی در مورد پاتوفیزیولوژی این پلی مورفیسم ها ارائه دهد. فرضیه ی صفر مطالعه این بود، پلی مورفیسم های $4845G>T$ اینترلوکین $\alpha 1$ و $3954C>T$ اینترلوکین $\beta 1$ با ریسک ابتلا به پریدونتیت مزمن ارتباط ندارد.

مواد و روش ها

جمع آوری و غربالگری نمونه ها: مطالعه ی مورد-شاهدی حاضر در سال ۱۳۹۸ با همکاری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان (دانشکده ی دندان پزشکی) و دانشگاه علوم پزشکی کاشان (مرکز تحقیقات علوم تشریح) انجام گرفت. ۲۶۶ نفر از افراد مراجعه کننده به بخش پریدونتیکس دانشکده ی دندان پزشکی اصفهان به روش نمونه گیری تصادفی ساده انتخاب شده و بر اساس وجود یا عدم وجود چسبندگی اتصالات پریدونشیوم روی سطح دندان، به دو گروه تقسیم شدند؛ گروه اول شامل ۱۳۳ نفر (۴۷ مرد و ۸۶ زن) با میانگین سنی $51/01 \pm 8/83$ که از دست رفتن اتصالات پریدونتال نداشتند. گروه دوم شامل ۱۳۳ نفر (۵۲ مرد و ۸۱ زن) با میانگین سنی $52/20 \pm 7/26$ مبتلا به پریدونتیت مزمن که دارای از دست رفتن اتصالات پریدونتال بودند.

معیارهای ورود برای گروه شاهد به صورت: ۱- بالای ۳۰ سال باشند، ۲- عمدتاً از همراهان بیمار باشند و یا برای چک آپ مراجعه نموده باشند، ۳- از نظر سنی و جنسی با گروه بیمار تطابق داشته باشند و ۴- حداقل ۲۰ دندان داشته باشند. معیارهای خروج: ۱- از نظر کلینیکی و رادیوگرافی علائم بیماری پریدونتال را داشته باشند، ۲- دارای هر گونه شرایط یا بیماری سیستمیک که بر وضعیت پریدونتال تأثیرگذار باشد مانند دیابت نوع I و II و آرتریت روماتوئید و شرایط مانند استعمال دخانیات، حاملگی و یا تحت درمان ارتودنسی باشند، ۳- مصرف داروهای مؤثر بر روند بیماری پریدونتال از جمله داروهای ضد التهاب، بیس فسفونات ها و هورمون ها. معیارهای ورود برای گروه بیمار: ۱- مبتلا به پریدونتیت مزمن باشند، ۲- سن آن ها بالای ۳۰ سال باشد، ۳- حداقل ۲۰ دندان داشته باشند. معیارهای خروج: ۱- فاقد هر گونه شرایط یا بیماری سیستمیک که بر وضعیت پریدونتال تأثیرگذار باشد مانند دیابت نوع I و II و آرتریت روماتوئید و شرایط مانند استعمال دخانیات، حاملگی و یا تحت درمان ارتودنسی باشند، ۲- عدم مصرف داروهای مؤثر بر روند بیماری پریدونتال از جمله داروهای ضد التهاب، بیس فسفونات ها و هورمون ها.

از تمامی افراد شرکت کننده در مطالعه رضایت نامه ی کتبی و آگاهانه گرفته شده و تمامی اطلاعات مورد نیاز شامل اطلاعات فردی، تاریخچه ی پزشکی و دندان پزشکی و همچنین یافته های حاصل از معاینات کلینیکی پریدونشیوم برای همه ی افراد ثبت شد و بیماران فقط توسط یک کد شناخته شدند. برای پیشگیری از خطای بین معاینه گر ها، تمامی معاینات توسط یک نفر متخصص پریدونتیکس صورت گرفت.

وضعیت پریدونتال افراد بر اساس میزان چسبندگی اتصالات پریدونشیوم روی سطح دندان (clinical attachment level) CAL با استفاده از از پروب پریدونتال ویلیامز (United Kingdom) و با اندازه گیری فاصله ی CEJ (Cemento-enamel junction) تا عمق

پاکت اندازه گیری شد. جهت بررسی و تعیین وضعیت ژنوتیپی هر فرد، از نمونه های خون محیطی استفاده شد. بدین صورت که از هر فرد با استفاده از روش های استاندارد حدود ۲ سی سی نمونه خون گرفته شد. جهت جلوگیری از انعقاد خون تا زمان استخراج DNA، نمونه ها در لوله های فالکون حاوی (Ethylene diamine tetra acetic acid) EDTA جمع آوری شده و تا موقع ارسال به آزمایشگاه در یخچال نگهداری شد.

استخراج ژنوم و تعیین ژنوتایپ نمونه ها: ژنوم

نمونه ها به وسیله ی کیت استخراج DNA (شرکت سیناژن، تهران، ایران) ایزوله شد. ژنوتایپ نمونه ها در نواحی پلی مورفیک به وسیله ی تکنیک (PCR-RFLP) Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism تعیین شد. توالی ژن های اینترلوکین 1α و اینترلوکین β1 از پایگاه داده N به دست آمد. نواحی پلی مورفیک روی توالی ژن ها به دست آمد و پرایمرهای اختصاصی برای پلی مورفیسم های مورد مطالعه توسط نرم افزار الیگو ۶ طراحی شد که در جدول ۱ خلاصه شده است. جهت تکثیر قطعات حاوی پلی مورفیسم های مورد مطالعه، فرایند PCR در یک دستگاه ترموسایکلر Peqlab و با برنامه ی موجود در جدول ۲ انجام شد. مخلوط PCR شامل ۲۰ میکرولیتر محلول حاوی ۱۰ میکرولیتر بافر PCR (2X premix)، ۰/۵ میکرولیتر از پرایمرهای فوروارد و ریورس و ۶۰ نانوگرم DNA بود. پس از تکثیر قطعات مورد نظر، ژنوتایپ نمونه ها را به وسیله ی آنزیم های محدودکننده تعیین نمودیم. برای تعیین ژنوتایپ پلی مورفیسم های rs17561 و rs1143634 به ترتیب از آنزیم های محدودکننده SatI و TaqI استفاده شد. به این

صورت که حدود ۵ میکرولیتر از محصولات PCR با ۰/۵ میکرولیتر از آنزیم های محدودکننده ی مذکور با بافرهای اختصاصی به مدت ۱۶ ساعت در دمای ۳۷ درجه ی سانتی گراد انکوبه شد. جهت خوانش ژنوتایپ نمونه ها، محصولات دایجست آنزیمی برای پلی مورفیسم rs17561 روی ژل اکریل آمید و برای پلی مورفیسم rs1143634 روی ژل آگارز بارگذاری شد. جهت تأیید فرایند PCR-RFLP، حدود ۲ درصد از نمونه ها با ژنوتایپ های متفاوت جهت تعیین توالی به شرکت تکاپوزیست ارسال شد.

روش تجزیه و تحلیل داده ها: تعادل هاردی-واینبرگ

واینبرگ (Hardy-Weinberg Equilibrium) HWE برای نمونه های کنترل و بیمار برای هر SNP با استفاده از سرور آنلاین محاسبه گردید (http://www.oege.org/ software/hardy-weinberg.html). تفاوت فراوانی ژنوتیپ ها بین گروه شاهد و بیمار به وسیله ی آزمون Chi Square محاسبه شد. میزان وابستگی پلی مورفیسم ها با پریدنتیت مزمن، OR (Odd Ratio) و CI ۹۵٪ برای هر یک از ژنوتیپ ها توسط رگرسیون لجستیک محاسبه می شود. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ از لحاظ آماری معنی دار در نظر گرفته شد. آنالیزهای آماری به وسیله ی نرم افزار SPSS نسخه ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام شد.

یافته ها

استخراج DNA: ژنوم انسان از خون به وسیله ی کیت استخراج DNA استخراج شد و جهت بررسی کیفیت و غلظت DNA استخراج شده، نمونه ها روی ژل آگارز بارگذاری شدند.

جدول ۱: پرایمرها و مشخصات آن ها

ژن	SNP ID	نام پرایمر	توالی پرایمر	سایز محصول PCR
IL1α	Rs17561	IL1A F	5'- AGAAATCATCAAGCCTAGGGCA -3'	167-bp
		IL1A R	5'- CATCCAGATTATGTAATGCAGC -3'	
IL1β	Rs1143634	IL1B F	5'- GCTAGTGTATGACCATCACCA -3'	454-bp
		IL1B R	5'- CAGGATGTTTCCATTTACCTTG -3'	

جدول ۲: برنامه ی PCR برای تکثیر ژن های $IL-1\alpha$ و $IL-1\beta$

ژن	SNP ID	Initial denaturation	Repetitive cycle numbers	Denaturation	Annealing	Extension	Final extension
$IL1\alpha$	Rs17561	94°C for 5 min	32	94°C for 30 sec	57.2°C for 30 sec	72°C for 45 sec	72°C for 7 min
$IL1\beta$	Rs1143634	94°C for 5 min	32	94°C for 30 sec	55.2°C for 30 sec	72°C for 45 sec	72°C for 7 min

آنالیز پلی مورفیسم $rs17561$ و $rs1143634$:

تکثیر قطعه $IL1\alpha$ حاوی پلی مورفیسم $rs17561$

قطعه ای از ژن $IL1\alpha$ که حاوی پلی مورفیسم $rs17561$ بود به وسیله ی تکنیک PCR تکثیر گردید. جهت بهینه سازی دمای اتصال ابتدا گستره ای از دما در مرحله ی اتصال به کار برده شد (Gradient PCR) و در نهایت دمای بهینه اتصال $57/5$ درجه ی سانتی گراد به دست آمد. و قطعه ای از ژن $IL1\beta$ که حاوی پلی مورفیسم $rs1143634$ بود به وسیله ی تکنیک PCR تکثیر گردید و دمای بهینه ی اتصال، $55/2$ درجه ی سانتی گراد به دست آمد.

تعیین ژنوتایپ پلی مورفیسم $rs17561$ و $rs1143634$

ژنوتایپ نمونه ها با استفاده از تکنیک PCR-RFLP انجام شد.

$rs17561$: نمونه های هوموزیگوت TT دارای

۲ باند (۱۴۷ و ۲۰ نوکلئوتیدی)، نمونه های هوموزیگوت

GG دارای ۳ باند (۲۰، ۲۱ و ۱۲۶ نوکلئوتیدی) و نمونه های با ژنوتایپ GT، دارای ۴ باند روی ژل اکریل آمید بودند.

$rs1143634$: نمونه های هوموزیگوت TT دارای ۱ باند

(۴۵۴ نوکلئوتیدی)، نمونه های هوموزیگوت CC دارای

۲ باند (۲۸۴ و ۱۷۰ نوکلئوتیدی) و نمونه های با ژنوتایپ

CT، دارای ۳ باند روی ژل آگارز بودند. که داده های

حاصل از PCR-RFLP هر دو با روش تعیین توالی مستقیم DNA تأیید شد.

توزیع فراوانی ژنوتایی و آلی پلی مورفیسم

$rs17561$ و $rs1143634$: آنالیز داده ها نشان داد که

ژنوتایپ های پلی مورفیسم $rs17561$ در گروه شاهد و بیمار

در تعادل هاردی واینبرگ بود. فراوانی ژنوتایی و آلی

برای گروه شاهد و بیمار $rs17561$ در جدول ۳ و

$rs1143634$ در جدول ۴ نشان داده شده است.

 جدول ۳: توزیع فراوانی ژنوتایی و آلی پلی مورفیسم $rs17561$ در گروه سالم و بیمار

p value	نسبت شانس (۹۵٪ فاصله ی اطمینان)	فراوانی و درصد فراوانی		آل / ژنوتیپ
		گروه بیمار درصد (تعداد = ۱۳۳)	گروه سالم درصد (تعداد = ۱۳۳)	
-	-	۵۳-۳۸ (۷۱)	۵۸-۶۵ (۷۸)	GG
۰/۶۶۱	۱/۱۲ (۰/۶۷-۱/۸۸)	۳۶-۹ (۴۸)	۳۵-۳۴ (۴۷)	GT
۰/۱۶۷	۱/۹۲ (۰/۷۶-۴/۸۵)	۱۰-۵۳ (۱۴)	۶-۱ (۸)	TT
۰/۳۸۷	۱/۲۴ (۰/۷۶-۲/۰۱)	۶۲ (۴۶-۶۲)	۵۵ (۴۱-۳۵)	GT+TT
-	-	۱۹۰ (۷۱-۴۳)	۲۰۳ (۷۶-۳۲)	G
۰/۲۰۰	۱/۲۹ (۰/۸۷-۱/۹۰)	۷۶ (۲۸-۵۷)	۶۳ (۲۳-۶۸)	T

جدول ۴: توزیع فراوانی ژنوتایپی و آلی پلی مورفسم rs1143634 در گروه سالم و بیمار

P	نسبت شانس (۹۵٪ فاصله ی اطمینان)	فراوانی و درصد فراوانی		آل / ژنوتیپ
		گروه بیمار درصد (تعداد = ۱۳۳)	گروه سالم درصد (تعداد = ۱۳۳)	
-	-	۶۸ (۵۱-۱۳)	۷۸ (۶۹-۹۳)	CC
۰/۰۰۶	۲/۱۱ (۱/۲۳-۳/۶۲)	۵۱ (۳۸-۳۴)	۳۳ (۲۴-۸۱)	CT
۰/۰۴۰	۲/۷۴ (۱/۰۵-۷/۱۴)	۱۴ (۱۰-۵۳)	۷ (۵-۲۶)	TT
۰/۰۰۲	۲/۲۲ (۱/۳۴-۳/۶۷)	۶۲ (۴۸-۸۷)	۴۰ (۳۰-۷)	CT+TT
-	-	۱۸۷ (۷۰-۳۰)	۲۱۹ (۸۲-۳۳)	C
۰/۰۰۱	۱/۹۷ (۱/۳۱-۲/۹۷)	۷۹ (۲۹-۷۰)	۴۷ (۱۷-۶۷)	T

بحث

نتایج مطالعه ی ما نشان داد که پلی مورفسم 4845G>T از اینترلوکین 1α ارتباطی با افزایش ریسک ابتلا به پرودنتیت مزمن ندارد. در حالی که پلی مورفسم 3954C>T اینترلوکین 1β ریسک ابتلا به این بیماری را افزایش می دهد. مطالعات قبلی نتایج متناقضی در این باره گزارش کرده اند. در مطالعه ی متآنالیز توسط Yin و همکاران در سال ۲۰۱۶، نتایج ارتباط مستقیمی میان این دو پلی مورفسم با بیماری پرودنتیت مزمن را نشان داد (۷).

در مطالعه ی مروری و متآنالیز در سال ۲۰۱۲ نشان داده شد (۱۰) که پلی مورفسم rs17561 در ژن اینترلوکین 1α و پلی مورفسم rs1143634 در ژن اینترلوکین 1β هر دو به طور مستقیم با بیماری پرودنتیت مزمن در سفیدپوستان ارتباط دارند.

برخی نیز نتایج مخالف با مطالعه ی حاضر گزارش کرده اند؛ مطالعه ی مورد-شاهدی Gayathri و همکاران (۱۱) در سال ۲۰۱۱ در هند، عدم ارتباط بین پلی مورفسم rs17561 در ژن اینترلوکین 1α و مطالعه ی Tanaka و همکاران (۱۲) و Gayathri و همکاران (۱۱)، عدم ارتباط rs1143634 در ژن اینترلوکین 1β با بیماری پرودنتیت مزمن را نشان دادند. متآنالیز Mao و همکاران (۹)، نشان داد، پلی مورفسم rs17561 در ژن اینترلوکین 1α باعث افزایش ریسک ابتلا به بیماری پرودنتیت مزمن می شود که با نتایج مطالعه ی حاضر متفاوت بود. نتایج متناقض حاصل از مطالعات

مختلف می تواند ناشی از تفاوت های نژادی، جغرافیایی و فاکتورهای محیطی باشد.

پرودنتیت مزمن با تخریب بافت های ساپورت کننده ی دندان شناخته می شود (۱۳). اینترلوکین ۱ با افزایش تحلیل استخوان و القای تولید ماتریس متالوپروتئیناز در ارتباط است که هر دو مورد با تخریب بافت ها مرتبط می باشد (۱۴). به نظر می رسد که مایع شیار لثه ای در محل هایی که التهاب بیشتری دارند، حاوی مقدار بیشتری از سیتوکین های التهابی از جمله اینترلوکین 1α و اینترلوکین 1β می باشد (۱۵). اینترلوکین ۱، هم نقش التهابی هم نقش ضدالتهابی دارد (۱۶). اینترلوکین 1α و اینترلوکین 1β از سیتوکین های التهابی هستند در حالی که آنتاگونیست گیرنده ی آن ها یعنی اینترلوکین 1 Ra یک سیتوکین ضدالتهابی می باشد (۱۶). مطالعات زیادی وجود اینترلوکین 1α و اینترلوکین 1β در بافت جینجیوال و مایع شیار لثه ای در افراد مبتلا به پرودنتیت مزمن را نشان دادند که بیانگر اهمیت نقش این دو سیتوکین در بیماری پرودنتیت مزمن می باشد (۷، ۸).

اینترلوکین 1β دارای ویژگی های پیش التهابی می باشند (۱۸). تولید آن ممکن است بر اثر القای ناشی از میکروارگانیسم ها، محصولات میکروبی، عوامل التهابی و آنتی ژن ها باشد (۶). برخی از اثرات بیولوژیکی آن شامل تحریک لنفوسیت های T، تکثیر لنفوسیت های B و تولید آنتی بادی، تکثیر فیبروبلاست، تحریک پروستاگلاندین (PGE) آزاد شده توسط مونوسیت ها و فیبروبلاست ها و

این پلی مورفیسم در فرایند اسپیلیسینگ نشأت بگیرد.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج موجود در این مطالعه، واریته‌ی موجود در ژن کلیدی اینترلوکین $\beta 1$ می‌تواند یک فاکتور خطر برای پریودنتیت مزمن قلمداد شود این در حالی‌ست که هیچ ارتباط معنی‌داری بین پلی مورفیسم rs17561 از اینترلوکین $\alpha 1$ و خطر ابتلا به پریودنتیت مزمن مشاهده نشد. بنابراین، پلی مورفیسم rs1143634 ژن اینترلوکین $\beta 1$ می‌تواند به عنوان بیومارکرهای بالقوه جهت غربالگری افراد مستعد به پریودنتیت مزمن مورد توجه محققان قرار گیرد.

محدودیت‌ها: ۱- امکان خارج شدن افراد به دلیل ریزش در طی مطالعه زیاد بود که مجبور به جایگزینی آن‌ها شدیم.
۲- شرایط سنی افراد برای ما محدودیت ایجاد می‌کرد و جمعیت مورد مطالعه کوچک می‌شد.

پیشنهادها: ۱- بررسی ارتباط پلی مورفیسم‌های ژنتیکی دیگر با پریودنتیت مزمن

۲- مطالعات بعدی با حجم نمونه‌ی بیشتر و در قومیت‌های متفاوت می‌تواند نتایج دقیق‌تری از تأثیر این پلی مورفیسم در ریسک ابتلا به پریودنتیت مزمن ارائه دهد.

سپاسگزاری

با تشکر و قدردانی از همکاری مؤثر و ارزشمند مرکز تحقیقات ایمپلنت‌های دندان‌ی ترابی‌نژاد و مرکز تأمین بودجه: دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

آزاد کردن متالوپروتئینازها می‌باشد که منجر به تخریب پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی می‌شود (۱۹). اینترلوکین $\beta 1$ باعث افزایش تشکیل استئوکلاست و تحلیل استخوان نیز می‌شود (۲۰). در بیماران مبتلا به پریودنتیت، افزایش میزان اینترلوکین $\beta 1$ در هر دو مایع شیار لثه‌ای و بافت‌های پریودنتال گزارش شده است (۱۹). مقدار اینترلوکین $\beta 1$ طبق گفته‌های Masada و همکاران، ارتباط نزدیکی با شدت بیماری پریودنتال داشته و ممکن است به عنوان نشانگر تخریب بافت پریودنتال باشد (۲۱).

هرگونه تغییر در ساختار و بیان دو ژن اینترلوکین $\alpha 1$ و $\beta 1$ در پاتوژنز بیماری پریودنتیت مزمن مؤثر می‌باشد. تنوعات ژنتیکی به خصوص پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی بسته به جایگاه‌شان روی ژن می‌توانند تغییرات چشمگیری در ساختار و سطح پروتئین ایجاد کنند (۲۲). پلی مورفیسم rs17561 یک واریته اگزونی می‌باشد که می‌تواند باعث جایگزینی اسیدآمینه سرین به جای آلانین در کدون شماره ۱۱۴ پروتئین شود. بنابراین اثرات پاتولوژیک این پلی مورفیسم می‌تواند از همین ویژگی نشأت بگیرد (۲۳). اما نتایج مطالعه‌ی ما نشان داد که این پلی مورفیسم نقشی در ریسک ابتلا به پریودنتیت مزمن ندارد.

مطالعات بعدی با حجم نمونه‌ی بیشتر و در قومیت‌های متفاوت می‌تواند نتایج دقیق‌تری از تأثیر این پلی مورفیسم در ریسک ابتلا به پریودنتیت مزمن ارائه دهد. نتایج مطالعه‌ی ما هم نشان داد که این پلی مورفیسم، ریسک ابتلا به پریودنتیت مزمن را افزایش می‌دهد که این تأثیر ممکن است از مداخله‌ی

References

1. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. Carranza's clinical periodontology. Elsevier health sciences. 11th ed. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Health Sciences; 2011.
2. Tonetti MS, Claffey N, European Workshop in Periodontology group C. Advances in the progression of periodontitis and proposal of definitions of a periodontitis case and disease progression for use in risk factor research: Group C Consensus report of the 5th European workshop in periodontology. J Clin Periodontol 2005; 32(Suppl 6): 210-3.
3. Lindhe J, Hamp SE, Löe H. Experimental periodontitis in the beagle dog. J Periodontal Res 1973; 8(1): 1-0.
4. Lamster IB, Novak MJ. Host mediators in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. Crit Rev Oral Biol Med 1992; 3(1-2): 31-60.
5. Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. Blood 2011;

- 117(14): 3720-32.
6. Preiss DS, Meyle J. Interleukin-1β concentration of gingival crevicular fluid. *J Periodontol* 1994; 65(5): 423-8.
7. Yin WT, Pan YP, Lin L. Association between IL-1α rs17561 and IL-1β rs1143634 polymorphisms and periodontitis: a meta-analysis. *Genet Mol Res* 2016; 15(1): 15017325.
8. Tanaka K, Miyake Y, Hanioka T, Arakawa M. Relationship between IL1 gene polymorphisms and periodontal disease in Japanese women. *DNA Cell Biol* 2014; 33(4): 227-33.
9. Mao M, Zeng XT, Ma T, He W, Zhang C, Zhou J. Interleukin-1α-899 (+4845) C→T polymorphism increases the risk of chronic periodontitis: Evidence from a meta-analysis of 23 case-control studies. *Gene* 2013; 532(1): 114-9.
10. Karimbux NY, Saraiya VM, Elangovan S, Allareddy V, Kinnunen T, Kornman KS, et al. Interleukin-1 gene polymorphisms and chronic periodontitis in adult whites: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2012; 83(11): 1407-19.
11. Gayathri R, Saadi AV, Bhat KM, Bhat SG, Satyamoorthy K. Allele, genotype, and composite genotype effects of IL-1A +4845 and IL-1B +3954 polymorphisms for chronic periodontitis in an Indian population. *Indian J Dent Res* 2011; 22(4): 612.
12. Tanaka K, Miyake Y, Hanioka T, Arakawa M. Relationship between IL1 gene polymorphisms and periodontal disease in Japanese women. *DNA Cell Biol* 2014; 33(4): 227-33.
13. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res* 2014; 93(11): 1045-53.
14. Okada H, Murakami S. Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998; 9(3): 248-66.
15. Darabi E, Kadkhoda Z, Amirzargar A. Comparison of the levels of tumor necrosis factor-α and interleukin-17 in gingival crevicular fluid of patients with peri-implantitis and a control group with healthy implants. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2013; 12(1): 75-80.
16. Schett G, Dayer JM, Manger B. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* 2016; 12(1): 14-24.
17. Shirodaria S, Smith J, McKay IJ, Kennett CN, Hughes FJ. Polymorphisms in the IL-1A gene are correlated with levels of interleukin-1α protein in gingival crevicular fluid of teeth with severe periodontal disease. *J Dent Res* 2000; 79(11): 1864-9.
18. Tatakis DN. Interleukin-1 and bone metabolism: a review. *J Periodontol* 1993; 64(5 Suppl): 416-31.
19. Dewhirst FE, Stashenko PP, Mole JE, Tsurumachi T. Purification and partial sequence of human osteoclast-activating factor: identity with interleukin 1 beta. *J Immunol* 1985; 135(4): 2562-8.
20. Westmacott D, Wadsworth J, Bloxham DP. Chemotactic activity of recombinant human interleukin-1. *Agents Actions* 1987; 21(3): 323-4.
21. Masada MP, Persson R, Kenney JS, Lee SW, Page RC, Allison AC. Measurement of interleukin-1α and-1β in gingival crevicular fluid: Implications for the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol* 1990; 25(3): 156-63.
22. Ng PC, Henikoff S. Accounting for human polymorphisms predicted to affect protein function. *Genome Res* 2002; 12(3): 436-46.
23. Kawaguchi Y. Role of the interleukin-1 family in the fibrogenic phenotype in systemic sclerosis. In: Takehara K, Fujimoto M, Kuwana M, editors. *Systemic sclerosis*. Berlin/Heidelberg, Germany: Springer; 2016. p. 93-102.