دور مورثات الانترلوكين1 في التصلب العصيدي والتهاب الأنسجة حول السنية المزمن لدى عينة من السوريين

إعداد طالبة الماجستير

لينا بشور*

إشراف الأستاذة الدكتورة **ومشاركة الأستاذة الدكتورة**

رزان خطاب** **الهام حرفوش*****

الملخص

خلفية البحث وهدفه: ما يزال الجدل قائماً حول دور مورثات الانترلوكين1 في الربط بين التهاب الأنسجة حول السنية المزمن والمرض القلبي الوعائي. هَدَفَتْ هذه الدِّراسة إلى مقارنة وجود المتعدد الشكلي للانترلوكين1 بين مرضى التهاب الأنسجة حول السنية المزمن غير المصابين والمصابين بالتصلب العصيدي.

المواد وطرائق البحث: تألفت عينة البحث من 200 فردٍ سوري مصابين بالتهاب الأنسجة حول السنية المزمن (184 ذكور و16 إنثى) بمتوسط 52.61 سنة موزعين على مجموعتين: الأولى 100 (92 ذكوراً و8 إناث) بمتوسط عمر 52.06 سنة مصابين بالتصلب العصيدي والثانية 100 (92 ذكوراً و8 إناث) بمتوسط عمر 53.16 سنة غير مصابين بالتصلب العصيدي. أُخذَ مشعرا عمق السبر وفقد الارتباط لأفراد عينة البحث. كما درس فقد العظم السنخي لديهم بالصور الشعاعية الذروية الرقمية. وجُمِعَت العينات الدموية لأفراد عينة البحث لإجراء الاختبارات الوراثية للمتعدد الشكلي للانترلوكين1 في المواقع: IL-1α+4845 وIL-1ß+3954 وIL-1ß-511 وIL-1RN VNTR؛ وذلك باستخدام تقنية (PCR-RFLP). واستخدم اختبار Mann-Whitney U واختبار Chai square للدراسة الإحصائية (P<0.05) ببرنامج SPSS. V17.

النتائج: كان مشعرا فقد الارتباط وفقد العظم السنخي أعلى بدلالة إحصائية في مجموعة المصابين بالتصلب العصيدي. ووجدنا علاقة ارتباط بين الإصابة بالتصلب العصيدي وتوزع الأنماط الوراثية للموقع IL-1α+4845 إذْ كان ظهور النمط 1.1 أعلى بدلالة إحصائية في مجموعة المصابين بالتصلب العصيدي. كما وجدنا علاقة ارتباط بين فقد العظم السنخي وتوزع الأنماط الوراثية للمواقع IL-1a+4845, IL-1ß+3954, IL-1ß-511. وكذلك وجدنا علاقة ارتباط بين مشعر فقد العظم السنخي والإصابة بالتصلب العصيدي تبعاً لتوزع الأنماط الوراثية للموقعين IL-1α+4845 وIL-1ß-511.

الاستنتاج: يمكن أن يكون لتوزع الأنماط الوراثية للموقعين IL-1α+4845 وIL-1ß-511 دور في العلاقة بين التهاب الأنسجة حول السنية المزمن والتصلب العصيدي في العينة المدروسة.

الكلمات المفتاحية: التهاب الأنسجة حول السنية المزمن، التصلب العصيدي، المرض القلبي الوعائي، المتعدد الشكلي لمورثات الانترلوكين1.

* قسم علم النسج حول السنية - كلية طب الأسنان-جامعة دمشق.

** أستاذ- قسم علم النسج حول السنية - كلية طب الأسنان-جامعة دمشق.

*** مدرسة- قسم الطب المخبري - كلية الطب البشري-جامعة دمشق.

Role of Interleukin 1 Genes in Atherosclerosis and Chronic Periodontitis in Syrian Population

Lina Bashour*

Razan Khattab** **Elham Harfoush*****

Abstract

Background & Objective: The role of Interleukin-1 genes in the association between chronic periodontitis and atherosclerosis has been under debate. The purpose of this study is to compare the existence of interleukin1 genes polymorphism in the chronic periodontitis subjects with and without atherosclerosis.

Material& methods: 200 chronic periodontitis patients (184 male, 16 female ,mean age 52.61**) were divided into two groups: first group 100 subjects with atherosclerosis (92 male, 8 female, mean age** 52.06**); second group 100 subjects without atherosclerosis (92 male, 8 female, mean age** 53.16**). Probing depth and clinical attachment loss were performed for each patient. Alveolar bone loss was performed for the patients using apical digital radiography. Blood samples were collected from the patients for genotyping analysis of IL-1α+4845, IL-1ß+3954, IL-1ß-511 and IL-1RN VNTR using PCR-RFLP technique. The Mann-Whitney U and Chai square tests were used for the statistical study (P<0.05) with the computer program SPSS.V17.**

Results: Clinical attachment loss and alveolar bone loss were significantly higher in the atherosclerosis group. An association between IL-1α+4845 genotypes and atherosclerosis was shown; genotype 1.1 was higher significantly in the atherosclerosis and periodontitis group. An association between IL-1α +4845, IL1 ß+3954, IL-1ß-511 genotypes and alveolar bone loss was also shown. An association between IL-1α+4845, IL-1ß-511 genotypes and both alveolar bone loss and atherosclerosis was also shown.

Conclusion: The IL-1α+4845, IL-1ß-511 genotypes may play a role in the association between chronic periodontitis and atherosclerosis in the studied sample.

Key words: Chronic Periodontitis, Atherosclerosis, Cardiovascular disease, Interleukin1 genes polymorphism.

* Department of Periodontology Faculty of Dentistry Damascus University.

** Prof. Department of Periodontology Faculty of Dentistry Damascus University.

*** Prof. Department of Labozatozy Faculty of Medicine, Damascus University.

مقدمة:

يوصف التهاب الأنسجة حول السنية المزمن Chronic Periodontitis كالتهاب مزمن ناتج عن إنتان جرثومي يخرب الأنسجة حول السنية؛ مما يقود إلى فقدان الأسنان[1]. وهو مرض متعدد الأسباب تشترك في آليته الإمراضية عوامل الخطورة الأساسية وهي الجراثيم الممرضة حول السنية والاستجابة المناعية للمضيف والعامل البيئي والعامل الوراثي[2]. فقد قدم (Kornman et al. 1997) التعدد الشكلي لمورثات عائلة الانترلوكين1 كواسم وراثي يمكن أن يتنبأ بقابلية الإصابة بالتهاب الأنسجة حول السنية المتقدم لدى الكهول[3]. وبيّنت مراجعة (Abusaleh et al. 2010) أن الدراسات المتوافرة عززت دور الوراثة كعامل خطورة في التهاب الأنسجة حول السنية المزمن بالاعتماد على العلاقة بين مورثات السيتوكينات والتهاب الأنسجة حول السنية المزمن، كما وجدت أن المتعدد الشكلي لمورثات الانترلوكين1 هو الأكثر دراسةً في البحوث كعامل خطورة لالتهاب الأنسجة حول السنية المزمن[4]. ويضاف لعوامل الخطورة الأساسية لالتهاب الأنسجة حول السنية عدد من عوامل الخطورة الإضافية مثل التدخين والضغوط النفسية والجنس وتقدم العمر والمستوى الاقتصادي الاجتماعي والأمراض الجهازية[2]. فقد درست العلاقة بين التهاب الأنسجة حول السنية والعديد من الأمراض الجهازية، وأهمها الأمراض القلبية الوعائية Cardiovascular Diseases[2].

يعدُّ التصلّب العصيدي Atherosclerosis السبب الأكثر شيوعاً للأمراض القلبية الوعائية5. ويمثل حالةً مرضيةً مزمنةً تسبب سماكةً بؤريةً في جدران الأوعية الدموية الكبيرة والأوعية متوسطة الحجم تسمى العصيدة Atheroma[6]. ويعدُّ مرضاً معقداً تتداخل فيه الآلية الالتهابية أكثر من الفكرة السائدة بأنه مجرد تراكم بسيط للشحوم[7]. وتتضمن عوامل الخطورة للإصابة بالأمراض القلبية الوعائية تقدم العمر والجنس والتدخين وفرط الضغط الشرياني والسويات المرضية لشحوم الدم والداء السكري والعامل الوراثي[8]. وقد بيّنت مراجعة (Vicenova et al. 2009) أن الاختلافات الوراثية لمورثات الانترلوكين1 ترتبط مع فرط تظاهر الوسائط الالتهابية المرتبط أيضاً مع ارتفاع خطورة الأمراض القلبية الوعائية، ومن ثَمَّ الانترلوكين1 له دور أساسي في تطور الأمراض القلبية الوعائية[9].

تقدم الدراسات المتوافرة مؤشرات قوية تؤكد العلاقة بين المرض حول السني والتصلّب العصيدي. فقد توصلت ورشة العمل الأوروبية 2008[10] إلى أن التهاب الأنسجة حول السنية يمكن أن يؤدي إلى أمراض قلبية وعائية وحدوث السكتة الدماغية عند الأشخاص الحساسين، ووجدت ارتفاع أرجحية الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية من 1.04-3.8 مرة مقارنة بالأشخاص السليمين حول سني. كما وجدت دراسة الطيب 2007[11] زيادة أرجحية الإصابة بالتصلب العصيدي لدى المصابين بالتهاب الأنسجة حول السنية إذْ بلغت نسبة الأرجحية 2.8 (OR: 2.85:1, 95% CI: 1.89 - 4.29, P<0.05). وقد وضعت أربع فرضيات للتفسير الحيوي[12] للعلاقة بين التهاب الأنسجة حول السنية المزمن والأمراض القلبية الوعائية وهي التأثير الجرثومي المباشر أو غير المباشر وتحريض استجابة التهابية جهازية وعوامل الخطورة المشتركة بين المرضين حول السني والقلبي الوعائي والعوامل الوراثية المشتركة التي تزيد من فرصة الإصابة بكلا المرضين.

وقد جرى البحث عن المورثات التي تمتلك دوراً مشتركاً في كلا المرضين حول السني والقلبي الوعائي. ولوحظ أن المتعدد الشكلي لمورثات الانترلوكين1 مرشح ليؤدي

دور عامل ربط بين التهاب الأنسجة حول السنية والمرض القلبي الوعائي[13]. إذْ يعّد الانترلوكين1 أحد أهم الانترلوكينات المعدلة للاستجابة المناعية وتتألف عائلته من ثلاث عديدات ببتيد (IL-1α, IL-1ß, IL-1Ra) وتقع المورثات المرمزة لها على الذراع الطويل للصبغي الثاني(2q13) [14]. كما يعّد المتعدد الشكلي المورثي الوحيد(Single Nucleotide Polymorphism(SNP أكثر أنواع الواسمات الوراثية التي دُرِسَتْ لدى البشر لأنه الأكثر شيوعاً15. وهو عبارة عن تغيّر في أحد الأزواج في شريط DNA يحدث كل 100-1000 زوج نتيجة الحذف أو الإضافة أو الاستبدال بنسبة 1% أو أكثر[16]. وأكثر المواقع الوراثية التي درست للمتعدد الشكلي للانترلوكين1 هي: IL-1α+4845, IL-1ß+3954, IL-1ß-511, IL-1RN VNTR18,17. ووجد (Kornman et al. 1999) أن الاختلافات الوراثية في مورثات الانترلوكين1 على علاقة مع كل من المرض حول السني والمرض القلبي الوعائي[13]. ووجدت دراسة(Geismar et al. 2008) أن المتعدد الشكلي لمورثة IL-1 RN VNTR*1 مرتبط مع كل من المرض حول السني والمرض القلبي الوعائي[19]. ووجد (Goteiner et al. 2008) اختلافاً في وجود المتعدد الشكلي لمورثة الانترلوكين1 بين المجموعة الشاهدة ومجموعة المصابين بالمرض القلبي الوعائي[20]؛ مما يوحي بوجود علاقةً بين المرض القلبي الوعائي والمرض حول السني. في حين لم تجد دراسة (Stein et al. 2009) دوراً للنمط الوراثي المركب للانترلوكين1 في الربط بين المرض حول السني واحتشاء العضلة القلبية الحاد[21].

هدف البحث:. دراسة المتعدد الشكلي لمورثات عائلة الانترلوكين1 عند مرضى التهاب الأنسجة حول السنية المزمن غير المصابين بالتصلب العصيدي مقارنةً بمرضى التهاب الأنسجة حول السنية المزمن المصابين بالتصلب العصيدي لدى عينة من السوريين.

المواد والطرائق:

عينة البحث: هي دراسة حالة-شاهدة Case-control study متجانسة من حيت العمر والجنس. تألفت من 200 فردٍ سوري مصابين بالتهاب أنسجة حول سنية مزمن (184 ذكوراً و16 إناثاً) راوحت أعمارهم بين 40-70 سنة بمتوسط عمر 52.61 سنة. شُخِّصَ التهاب الأنسجة حول السنية المزمن لديهم بوجود 4 أسنان أو أكثر يتضمن كل منها موقعاً أو أكثر يبلغ عمق السبر فيه ≥4ملم و/أو فقد الارتباط ≥3ملم بحسب American Academy of Periodontology(AAP)[14]. وصُنِّفَتْ شدة التهاب الأنسجة حول السنية المزمن لديهم بحسب تصنيف مستوى فقد العظم السنخي للجمعية الأمريكية لطب الأسنان American Dental Association (ADA) [22] إلى: بدئي ومتوسط ومتقدم. ثم قسمت عينة البحث إلى مجموعتين: المجموعة الأولى التهاب الأنسجة حول السنية المزمن مع تصلب عصيدي 100 (92 ذكوراً و8 إناث) بمتوسط عمر 52.06 سنة جرى انتقاؤهم من المصابين بالتصلب العصيدي الذي شُخِّصَ اعتماداً على التصوير الوعائي للشرايين القلبية الإكليلية، من شعبة جراحة القلب في مشفى الأسد الجامعي-جامعة دمشق في أثناء وجودهم للخضوع لتطعيم الشرايين الإكليلية في المدة بين عامي 2010-2011. المجموعة الثانية التهاب الأنسجة حول السنية المزمن فقط 100 (92 ذكور و8 إناث) بمتوسط عمر 53.16 سنة جرى انتقاءهم من مراجعي عيادة علم الأنسجة حول السنية-كلية طب الأسنان-جامعة دمشق في المدة بين عامي 2010-2011. وأخذت الموافقة المستنيرة informed consent لكل أفراد العينة على المشاركة بالبحث بعد شرح مفصل لأهداف البحث. اِسْتُبْعِدَ المصابون المصابين بداء السكري وارتفاع التوتر الشرياني وهشاشة العظام والحوامل والمرضعات والأفراد ذوو مشعر كتلة الجسم >30 كغ/م2 ومن كان لديه أقل

من 6 أسنان. كما اِسْتُبْعِدَ المعالجون بالأدوية خافضة الشحوم ومن كان أحد والديه أو أجداده غير سوري.

الفحص السريري والشعاعي حول السني: أُخِذَت لأفراد العينة المشعرات حول السنية الثلاث الآتية: مشعر عمق السبر(Pocket Probing Depth (PPD [14] باستخدام مسبر UNC15–Medesy بقياس المسافة الممتدة من الحافة اللثوية الحرة إلى أعمق نقطة يصل إليها رأس المسبر في الجيب اللثوي لأربعة مواقع لكل سن; دهليزي ودهليزي-إنسي ودهليزي- وحشي ولساني. ومشعر فقد الارتباط Clinical Attachment Loss (CAL) [14] للمواقع الأربعة نفسها بقياس المسافة من الملتقى الميناني الملاطي إلى اللثة الحرة. ومشعر فقد العظم السنخي[22] وقد أُخِذَت الصور الشعاعية الذروية باستخدام حساس الأشعة الرقمي وجهاز الأشعة السينية المتوافرين في قسم أمراض الفم في كلية طب الأسنان-جامعة دمشق.

الفحص الوراثي للمتعدد الشكلي لمورثات الانترلوكين1: أُنجِزَت التحاليل الوراثية في مخبر البحوث والدراسات الوراثية في كلية الطب البشري– جامعة دمشق. جُمِعَت عينات دموية وبمعدل (3مل) من أوردة الحفرة المأبضية لكل أفراد عينة البحث ووزِّعَت العينات على أنابيب تحتوي على مادة (EDTA) ثم أجري استخلاص DNA باستخدام كيت استخلاص ماركة Macherey-Nagel (MN) لإجراء الاختبارات الوراثية للكشف عن المتعدد الشكلي لمورثات الانترلوكين1 في المواقع الأربعة الآتية: 4845+ IL-1α وIL-1ß-511 وIL-1ß+3954 وIL-1RN VNTR؛ وذلك باستخدام تقنية (PCR-RFLP) Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism للمواقع الثلاثة الأولى وتقنية PCR للموقع الرابع نظراً إلى أن التعدد الشكلي لمورثة IL-1Ra عبارة عن تكرار 68 bp مرتين أو ثلاث أو أربع أو خمس مرات[18] الجدول (1).

الدراسة الإحصائية:جمعت النتائج وأُخْضِعَتْ للتحليل الإحصائي لدراسة الفروق بين المجموعتين باستخدام اختبار Mann-Whitney عند مستوى دلالة (P<0.05) واِسْتُخْدِمَ اختبار Chai square لدراسة العلاقة بين المتعدد الشكلي لمورثات الانترلوكين1 وكل من الإصابة بالتصلب العصيدي ومشعر فقد العظم السنخي عند مستوى دلالة (P<0.05). وأُجْرِيَتِ الحسابات الإحصائية للبحث عن طريق الحاسب باستخدام برنامج SPSS . V17

النتائج:

وصف عينة البحث:

كان توزع عينة البحث تبعاً للعدد والعمر والجنس والتدخين ومشعر كتلة الجسم BMI كما هو مبين في الجدول(2). لم نجد فرقاً دالاً إحصائياً بالنسبة إلى العمر والجنس والتدخين (P>0.05) بين مجموعتي المصابين بالتصلب العصيدي والتهاب الأنسجة حول السنية معاً ومجموعة التهاب الأنسجة حول السنية فقط. ووقعت قيم المتوسطات الحسابية جميعها لقيم BMI في فئة الوزن الزائد 25-30 كغ/م2. الجدول (2).

نتائج المشعرات حول السنية:

لم نجد فرقاً دالاً إحصائياً في تكرارات قيم مشعر عمق السبر بين مجموعتي غير المصابين والمصابين بالتصلب العصيدي بالنسبة (P=0.158). في حين أظهر اختبار Mann-Whitney U وجود فرق دال إحصائياً بالنسبة إلى مشعر فقد الارتباط (P=0.00) بين هاتين المجموعتين. الجدول(3).

نتائج الدراسة الشعاعية:

كان توزع عينة البحث تبعاً لتصنيف فقد العظم السنخي للجمعية الأمريكية لطب الأسنان كما هو مبيّن في الجدول(4). إذْ كان 52% من مجموعة التصلب العصيدي والتهاب الأنسجة حول السنية معاً لديهم فقد عظمي من

الصنف ADAIV. بإجراء اختبار Chai square وجدنا علاقة بين الإصابة بالتصلب العصيدي ومشعر فقد العظم السنخي. الجدول (4)، المخطط (1).

نتائج الدراسة الوراثية لمورثات عائلة الانترلوكين1:

لم يكن هناك فرق دال إحصائياً (P>0.05) في تكرار الأنماط الوراثية المشاهدة في عينة البحث وتكرار الأنماط الوراثية المتوقع بحسب Hardy-Weinberg equilibrium بالنسبة إلى المواقع الأربعة المدروسة. ومن ثَمَّ حققت الأنماط الوراثية في عينة بحثنا توازناً Hardy-Weinberg equilibrium مما يعني أن التزاوج في عينة الدراسة يجري عشوائياً ولا يوجد في المجتمع طفرات وراثية أو اختيار معين يؤثر في تكرار الأنماط الوراثية الجدول (5).

العلاقة بين التصلب العصيدي والأنماط الوراثية:

بإجراء اختبارChai square تبيّن وجود ارتباط بين الإصابة بالتصلب العصيدي وتوزع الأنماط الوراثية للموقع IL-1α+4845 الجدول (6). وكانت نسبة أرجحية الأليل1/الأليل2 للموقع IL-1α+4845 (OR: 2.286:1, 95% CI: 1.470 - 3.554, P<0.05). في حين لم نجد علاقة ارتباط بين الإصابة بالتصلب العصيدي وتوزع الأنماط الوراثية في كل من المواقع: IL-1ß+3954 وIL-1ß-511 وIL-1RN VNTR الجدول(6).

العلاقة بين مشعر فقد العظم السنخي والأنماط الوراثية:

بإجراء اختبار Chai square وجدت علاقة ارتباط بين مشعر فقد العظم السنخي وتوزع الأنماط الوراثية في كل من المواقع IL-1α+4845 وIL-1ß+3954 وIL-1ß-511 الجدول (7).في حين لم نجد علاقة ارتباط بين مشعر فقد العظم السنخي وتوزع الأنماط الوراثية في الموقع IL-1RA-VNTR. الجدول (7).

العلاقة بين مشعر فقد العظم السنخي والتصلب العصيدي والأنماط الوراثية:

وجدنا علاقة ارتباط بين مشعر فقد العظم السنخي والإصابة بالتصلب العصيدي في الموقعين IL-1α+4845 وIL-1ß-511 في مجموعتي المصابين بالتصلب العصيدي وغير المصابين بالتصلب العصيدي. في حين لم نجد علاقة ارتباط في الموقعين IL-1ß+3954 و IL-1RN VNTR بين مشعر فقد العظم السنخي والإصابة بالتصلب العصيدي في مجموعتي المصابين بالتصلب العصيدي وغير المصابين بالتصلب العصيدي الجدول (8).

المناقشة:

يتشارك كلا المرضين حول السني والقلبي الوعائي بعوامل خطورة مشتركة هي العرق وتقدم العمر والجنس والتدخين والبدانة وارتفاع ضغط الدم وداء السكري ومستويات الشحوم المرضية. لذلك قُمنا في هذه الدراسة بضبط عوامل الخطورة المشتركة بين المرضين لتحقيق تجانس مجموعتي البحث ونظراً إلى أن تصميم الدراسة هو دراسة حالة-شاهدة، فاختير أفراد المجموعة الثانية بما يتوافق مع أفراد المجموعة الأولى من حيث العمر والجنس. كما اِسْتُبْعِدَ المصابون بداء السكري والمصابون بارتفاع ضغط الدم والمصابون بارتفاع مستويات الشحوم في الدم والبدينون (BMI >30 كغ/م2). ولم يظهر اختبارChai square علاقة بين التدخين والإصابة بالتصلب العصيدي إِذْ كان عدد المدخنين متقارباً في مجموعتي البحث. وكانت نسبة الإناث منخفضة في عينة البحث وبلغت 8%، وذلك يعود إلى أن التصلّب العصيدي يصيب الرجال أكثر من النساء بنسبة 1:4 وقد اِسْتُبْعِدَ في هذا البحث البدينون والمصابون بداء السكري ونظراً إلى أن الأعمار كانت أكبر من 40 عاماً فإن أغلب الإناث اللواتي كانت أعمارهن أكبر من 40 عاماً ومصابات بالتصلب العصيدي كُنَّ يعانين من داء السكري والبدانة مما أدى إلى استبعادهم من البحث، فضلاً عن رفض بعض الإناث

المشاركة في البحث لدى علمهنّ بالحاجة إلى أخذ عينة دم منهن.

أظهر اختبارMann-Whitney عدم وجود فرق إحصائي لمشعر عمق السبر(P=0.158) بين مجموعتي البحث في حين أظهر وجود فرق إحصائي لمشعر فقد الارتباط (P=0.00) بينهما، وقد كان مشعر فقد الارتباط أعلى لدى مجموعة المصابين بالتصلب العصيدي من مجموعة غير المصابين. وبالمقابل كان مشعرا عمق السبر وفقد الارتباط في دراسة (Stein et al 2009) [21] أعلى عند مرضى التهاب الأنسجة حول السنية المصابين باحتشاء العضلة القلبية الحاد بدلالة إحصائية، ولكن في دراستنا وجدنا فرقاً دالاً إحصائياً بالنسبة إلى مشعر فقد الارتباط فقط الذي يعدُّ المعيار التشخيصي للمرض حول السني[1, 14].

استخدم في دراساتنا مشعر فقد العظم السنخي لتحديد شدة التهاب الأنسجة حول السنية المزمن اعتماداً على ما أكدته ورشة العمل الأوروبية 102008 التي اعتمدت على قواعد التحاليل المتعددة Meta analyze بأن الدراسات وجدت تشاركاً بين المرضين عندما استخدمت معيار فقد العظم السنخي كدليل على التهاب الأنسجة حول السنية أكثر من اعتمادها على عمق السبر وفقد الارتباط إذْ يُعدَّان دلائل على التهاب مرحلي الذي ليس من شأنه أن يحدث ترافقاً مع المرض القلبي الوعائي. وقد وجدت دراستنا علاقة ارتباط ايجابية بين الإصابة بالتصلب العصيدي ومشعر فقد العظم السنخي بحسب تصنيف ADA. وقد شكل الامتصاص العظمي المتقدم 52% في مجموعة التهاب الأنسجة حول السني والتصلب العصيدي معاً. وتتفق هذه النتائج مع نتائج دراستي (Goteiner et al. 2008) [20] و (Geismar et al 2008) [19] إذْ وجدتا نسبة امتصاص عظمي أعلى لدى المصابين بالتهاب أنسجة حول سنية المزمن في عينة المرض القلبي الوعائي.

توصلت مراجعة Vicenova [9] إلى أن الاختلافات الوراثية لمورثات الانترلوكين1 على علاقة مع فرط تظاهر الوسائط الالتهابية المرتبط مع ارتفاع خطورة الحوادث القلبية الوعائية. في دراستنا وجدنا علاقة ارتباط بين الإصابة بالتصلب العصيدي وتوزع الأنماط الوراثية للموقع-IL-1α+484 IL. إذْ كان ظهور النمط 1.1 للموقع IL-1α+4845 أعلى بدلالة إحصائية في مجموعة التهاب الأنسجة حول السنية المزمن والتصلب العصيدي معاً، في حين ارتفع النمطان 1:2 و2:2 وبدلالة إحصائية في مجموعة المصابين بالتهاب الأنسجة حول السنية المزمن فقط مقارنة بمجموعة التهاب الأنسجة حول السنية المزمن والتصلب العصيدي معاً(النمط 1:2 49% مقابل 29%) و(النمط 2:2 14% مقابل 7%). بينما لم نجد علاقة ارتباط بين الإصابة بالتصلب العصيدي وتوزع الأنماط الوراثية في كل من المواقع: IL-1ß+3954 وIL-1ß-511 وIL-1RN VNTR فكان توزع الأنماط الوراثية في هذه المواقع متقارباً بين مجموعتي البحث.

نختلف في هذه النتائج مع دراسة (Geismar et al. 2008) [19] في الدنمارك التي لم تجد علاقة بين توزع التعدد الشكلي لمورثات الانترلوكين1 والإصابة بالتصلب العصيدي في الموقع الأول. في حين نتوافق معها بعدم وجود علاقة بين توزع التعدد الشكلي لمورثات الانترلوكين1 والإصابة بالتصلب العصيدي في المواقع الثاني والثالث والرابع. حيث كان توزع المتعدد الشكلي لمورثات الانترلوكين1 في دراسة (Geismar et al. 2008) متقارباً في المواقع الأربعة كلها بين مجموعتي المصابين بالتصلب العصيدي والمرض حول السني معاً والمصابين بالمرض حول السني فقط. وقد يعزى الاختلاف في النتائج بين دراستنا وهذه الدراسة إلى عدم استبعاد المصابين بداء السكري وارتفاع التوتر الشرياني من أفراد عينة هذه الدراسة

فضلاً عن ارتفاع أعمار المشاركين في هذه الدراسة مقارنة بأفراد عينة دراستنا إذْ بلغ المتوسط الحسابي لأعمار أفراد هذه الدراسة 65.8 عاماً فضلاً عن الاختلافات العرقية بين أفراد هذه الدراسة وأفراد دراستنا. كما تبيّن عدم وجود توافق في نتائجنا مع دراسة (Stein et al. 2009) [21] في ألمانيا التي لم تجد اختلافاً في توزع المتعدد الشكلي لمورثات الانترلوكين1 في الموقعين: IL-1α+4845 وIL-1ß+3954 بين مجموعتي المصابين باحتشاء العضلة القلبية الحاد والمرض حول السني والمصابين بالمرض حول السني فقط. ووجدنا اختلافاً في توزع الأنماط الوراثية في الموقع الأول فقط ولم يكن هناك اختلاف في توزع الأنماط الوراثية بالنسبة إلى الموقع الثاني. علماً أن هذه الدراسة لم تأخذ دور المتعدد الشكلي لمورثات الانترلوكين1 في الموقعين الثالث والرابع واكتفت فقط بالموقعين الأول والثاني. ويمكن أن يعزى الاختلاف بين نتائجنا ونتائج دراسة (Stein et al 2009) إلى اعتمادها مشعر فقد الارتباط في توزيع أفراد العينة وليس مشعر فقد العظم السنخي فضلاً عن صغر حجم عينة هذه الدراسة نسبياً(104 فرد فقط) الذي قد يكون غير كافٍ لظهور الأليلات alleles النادرة في المواقع المدروسة فضلاً عن الاختلافات العرقية.

وجدت مراجعة Abusaleh [4] أن الدراسات المتوافرة عززت دور الوراثة بوصفه عامل خطورة في التهاب الأنسجة حول السنية المزمن باعتمادها على مورثات السيتوكينات، ولكن لا تزال نتائج هذه الدراسات متضاربة حول علاقة المتعدد الشكلي لمورثات الانترلوكين1 والتهاب الأنسجة حول السنية المزمن. في دراستنا وجدنا علاقة ارتباط بين مشعر فقد العظم السنخي وتوزع الأنماط الوراثية في كل من المواقع IL-1α+4845 وIL-1ß+3954 وIL-1ß-511. في حين لم نجد علاقة ارتباط بين مشعر فقد العظم السنخي وتوزع الأنماط الوراثية للموقع IL-1RN VNTR.

نختلف في هذه النتائج مع دراسة (Geismar et al. 2008) [19] إذْ لم يكن هناك فرق دال إحصائياً في توزع الأنماط الوراثية للموقع الأول والثاني والثالث ومجموعات فقد العظم السنخي ABL الثلاث. بينما نتفق معه بالنسبة إلى المواقع الرابع إذْ لم يكن هناك فرق دال إحصائياً في توزع الأنماط الوراثية لهذه المواقع بين مجموعات ABL الثلاث. ويمكن أن يعزى الاختلاف في النتائج بين دراستنا وهذه الدراسة إلى عدم استبعاد المصابين بداء السكري وارتفاع التوتر الشرياني من أفراد عينة هذه الدراسة فضلاً عن ارتفاع أعمار المشاركين في هذه الدراسة مقارنة بأفراد عينة دراستنا إذْ بلغ المتوسط الحسابي لأعمار أفراد دراستهم 65.8 عاماً وكانت 52.61 سنة في دراستنا فضلاً عن الاختلافات العرقية.

وجد (Kornman et al. 1999) أن الاختلافات الوراثية في مورثات الانترلوكين1 على علاقة مع كل من المرض حول السني والمرض القلبي الوعائي[13]. في دراستنا وجدنا علاقة ارتباط بين مشعر فقد العظم السنخي والإصابة بالتصلب العصيدي في الموقعين IL-1α+4845 وIL-1ß-511في مجموعتي المصابين بالتصلب العصيدي وغير المصابين بالتصلب العصيدي. في حين لم نجد علاقة ارتباط بين مشعر فقد العظم السنخي والإصابة بالتصلب العصيدي في الموقعين IL-1ß+3954 وIL-1RN VNTR في مجموعتي المصابين بالتصلب العصيدي وغير المصابين بالتصلب العصيدي.

من جهة أخرى تتفق نتائجنا مع دراسة (Geismar et al. 2008) [19] في ألمانيا التي وجدت علاقة بين التعدد الشكلي لمورثات الانترلوكين1 في الموقعين الأول والثالث وتصنيف ABL لدى المصابين بالتصلب العصيدي. كما نتوافق بعدم وجود علاقة بين التعدد الشكلي لمورثات

الانترلوكين1 RN VNTR وتصنيف ABL لدى كل من المصابين وغير المصابين بالتصلب العصيدي. وبالعكس لم تجد دراسة (Geismar et al. 2008) علاقة بين التعدد الشكلي لمورثات الانترلوكين1 في المواقع الثلاثة الأولى وتصنيف ABL لدى غير المصابين بالتصلب العصيدي. لكننا وجدنا علاقة في الموقعين الأول والثالث، ولم نجد علاقة للموقع الثاني في كلتا المجموعتين المصابين بالتصلب العصيدي وغير المصابين. وقد يعزى الاختلاف في النتائج بين دراستنا ودراسة (Geismar et al. 2008) أيضاً إلى عدم استبعادهم المصابين بداء السكري وارتفاع التوتر الشرياني فضلاً عن ارتفاع أعمار المشاركين في هذه الدراسة فضلاً عن الاختلافات العرقية بين أفراد هذه الدراسة التي أجريت في الدنمارك وأفراد دراستنا في سورية.

الاستنتاجات: بيّنت الدراسة ارتفاع مشعر فقد الارتباط وفقد العظم السنخي عند مرضى التصلب العصيدي ووجود علاقة ارتباط واضحة بين فقد العظم السنخي والإصابة بالتصلب العصيدي بالموقعين IL-1α+4845 وIL-1ß-511؛ مما يشير إلى دور هذين الموقعين في العلاقة بين التهاب الأنسجة حول السنية المزمن والتصلب العصيدي. نقترح بناءً على هذه النتائج ضرورة تركيز الدراسات المستقبلية على دور النمط الكلي للانترلوكين1 في العلاقة بين المرضين عند السوريين.

جدول 1 يبيّن التحليل الوراثي للمواقع الأربعة المدروسة

اسم الموقع	المبدئ Primer	حرارة الالتصاق	اسم الإنزيم	درجة حرارة الحضن	مدة الحضن	قياسات القطع
IL-1α+4845	FW: 5' -ATGGTTTTAGAAATCATCAAGCCTAGGGCA-3' Rev: 5'ATGAAAGGAGGGGAGGATGACAGAAATGT-3'	56	SatI	37	16 ساعة	153bp
IL-1□+3954	FW: 5' -CTCAGGTGTCCTCCAAGAAATCAAA-3' Rev: 5' -GCTTTTTTGCTGTGAGTCCCG-3	57	TaqI	65	2 ساعة	. 182bp
IL-1□-511	FW: 5' -TGGCATTGATCTGGTTCATC-3' Rev: 5' -GTTTAGGAATCTTCCCACTT-3'	55	AvaI	37	16 ساعة	304bp
IL-1RA VNTR	FW: 5' CTCAGCAACACTCCTAT 3' Rev: 5' TCCTGGTCTGCAGGTAA 3	55				410bp=4 repeats 240bp=2 repeats

جدول 2 يلخص توزع عينة البحث بحسب العدد والعمر والجنس والتدخين وBMI

	التهاب أنسجة حول سنية وتصلب عصيدي معاً		التهاب أنسجة حول سنية فقط		عينة البحث		
العدد	100		100		200		
العمر	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	المعنوية P=0.225
	52.06	6.899	53.16	5.832	52.61	6.395	غير دال إحصائياً
الجنس	ذكر	أنثى	ذكر	أنثى	ذكر	أنثى	المعنوية P=1.00
	92	8	92	8	184	16	غير دال إحصائياً
التدخين	مدخن	غير مدخن	مدخن	غير مدخن	مدخن	غير مدخن	المعنوية P =0.757
	68	32	63	37	131	69	غير دال إحصائياً
BMI	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	فئة وزن زائد
	26.17	2.03	25.87	1.91	25.77	1.97	25-30 كغ/م^2

جدول 3 يبيّن متوسط الرتب ونتائج اختبار Mann Whitney U لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجات مشعري عمق السبر وفقد الارتباط بين مجموعة المرضى المصابين وغير المصابين بالتصلب العصيدي

	التصلب العصيدي	متوسط الرتب	مجموع الرتب	قيمةU	المعنوية	الدلالة
مشعر عمق السبر	مصاب	106.11	10610.50	4439.500	.158	غير دال
	غير مصاب	94.90	9489.50			
مشعر فقد الارتباط	مصاب	121.07	12107.00	2943.000	.000	دال
	غير مصاب	79.93	7993.00			

جدول 4 يبيّن توزع عينة البحث بحسب مشعر فقد العظم السنخي ونتائج اختبار كاي مربع لدراسة استقلالية فقد العظم السنخي عن الإصابة بالتصلب العصيدي

		التصلب العصيدي		المجموع	قيمة إحصاء كاي مربع	المعنوية	دلالة المعنوية
		مصاب	غير مصاب				
فقد العظم السنخي	بدئي	8	12	20	8.229	0.016	دال إحصائياً
	متوسط	40	56	96			
	متقدم	52	32	84			
	المجموع	100	100	200			

جدول 5 يبيّن تكرار الأنماط الوراثية المشاهد والمتوقع بحسب مبدأ التوازن لدى Hardy-Weinberg equilibrium ونتائج اختبار كاي مربع لدراسة استقلالية تكرار الأنماط الوراثية المشاهد عن تكرار الأنماط المتوقع بحسب مبدأ التوازن المذكور

	الأنماط الوراثية	التكرار المشاهد	التكرار المتوقع	معنوية HWE P value	الدلالة
الموقع IL-1α+4845	النمط 1.1	101	98	P=0.3124	غير دال إحصائياً
	النمط1.2	78	84		
	النمط2.2	21	18		
الموقع IL-□+3954	النمط 1.1	107	101.73	P= 0.0591	غير دال إحصائياً
	النمط1.2	71	81.94		
	النمط2.2	22	16.53		
الموقع IL-□-511	النمط 1.1	83	84.5	P= 0.547	غير دال إحصائياً
	النمط1.2	94	91		
	النمط2.2	23	24.5		
الموقع IL-1RAVNTR	النمط 1.1	103	97.3	P= 0.562	غير دال إحصائياً
	النمط1.2	73	84.4		
	النمط2.2	24	18.03		

جدول 6 يبيّن تكرارات الأنماط الوراثية للمواقع الأربعة المدروسة ونتائج اختبار كاي مربع لدراسة استقلال تكرار الأنماط الوراثية للمواقع الأربعة المدروسة عن الإصابة بالتصلب العصيدي

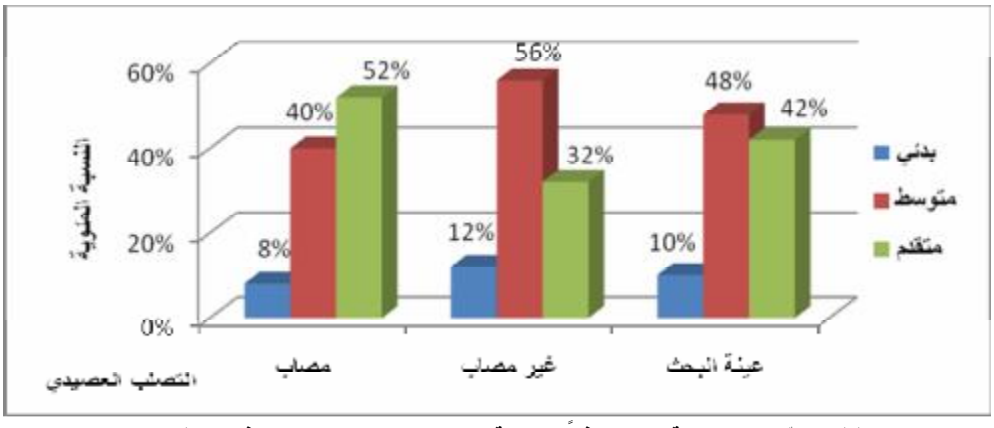
الموقع	النمط الوراثي	التصلب العصيدي		قيمة إحصاء كاي مربع	المعنوية	دلالة المعنوية
		مصاب	غير مصاب			
IL-1α +4845	1.1	64	37	15.29	0.000	دال إحصائياً
	1.2	29	49			
	2.2	7	14			
IL-1□+3954	1.1	55	52	3.874	0.144	غير دال إحصائياً
	1.2	37	34			
	2.2	8	14			
IL-1□-511	1.1	43	40	0.404	0.817	غير دال إحصائياً
	1.2	45	49			
	2.2	12	11			
IL-1RA-VNTR	1.1	46	57	3.457	0.178	غير دال إحصائياً
	1.2	43	30			
	2.2	11	13			

جدول 7 يبيّن تكرارات الأنماط الوراثية للمواقع الأربعة المدروسة ونتائج اختبار كاي مربع لدراسة استقلال تكرار الأنماط الوراثية للمواقع الأربعة المدروسة عن فقد العظم السنخي

			فقد العظم السنخي				
الموقع	النمط الوراثي	البدئي	المتوسط	المتقدم	قيمة إحصاء كاي مربع	المعنوية	دلالة المعنوية
IL-1α +4845	1.1	19	49	33	20.56	0.00	دال إحصائياً
	1.2	0	38	40			
	2.2	1	9	11			
IL-1□+3954	1.1	14	57	36	21.85	0.00	دال إحصائياً
	1.2	6	28	37			
	2.2	0	11	11			
IL-1□-511	1.1	9	25	49	22.48	0.00	دال إحصائياً
	1.2	10	54	30			
	2.2	1	17	5			
IL-1RA-VNTR	1.1	9	44	50	7.835	0.09	غير دال إحصائياً
	1.2	6	42	25			
	2.2	5	10	9			

جدول 8 يبيّن تكرارات الأنماط الوراثية للتعدد الشكلي للمواقع الأربعة المدروسة وفقاً لفقد العظم السنخي ووفقاً للإصابة بالتصلب العصيدي، ونتائج اختبار كاي مربع لدراسة استقلالية توزع الأنماط الوراثية للمواقع الأربعة عن فقد العظم السنخي في مجموعتي المصابين وغير المصابين بالتصلب العصيدي

الموقع	التصلب العصيدي	النمط	فقد العظم السنخي			إحصاء كاي مربع	المعنوية P value	دلالة المعنوية
			بدئي	متوسط	متقدم			
IL-1α +4845	مصاب	1.1	7	31	26	17.214	0.028	دال إحصائياً
		1.2	0	8	21			
		2.2	1	1	5			
	غير مصاب	1.1	12	18	7	39.342	0.00	دال إحصائياً
		1.2	0	30	19			
		2.2	0	8	6			
IL-1□+3954	مصاب	1.1	5	27	23	5,872	0.211	غير دال إحصائياً
		1.2	3	10	24			
		2.2	0	3	5			
	غير مصاب	1.1	9	30	13	4,998	0.322	غير دال إحصائياً
		1.2	3	18	13			
		2.2	0	8	6			
IL-□-511	مصاب	1.1	5	9	29	15.746	0.046	دال إحصائياً
		1.2	2	25	18			
		2.2	1	6	5			
	غير مصاب	1.1	4	16	20	22.392	0.004	دال إحصائياً
		1.2	8	29	12			
		2.2	0	11	0			
IL-1RA VNTR	مصاب	1.1	5	14	27	5.646	0.687	غير دال إحصائياً
		1.2	2	22	19			
		2.2	1	4	6			
	غير مصاب	1.1	4	30	23	12.907	0.115	غير دال إحصائياً
		1.2	4	20	6			
		2.2	4	6	3			



مخطط 1 يبيّن توزع عينة البحث وفقاً للإصابة بالتصلب العصيدي ومشعر فقد العظم السنخي

References

1. Newman Michael, P.R.J., Carranza F.A., Taka Henri. Clinical Periodontology 9th ed. 2002. Chapter 4 ;classification of diseases and conditions affecting the periodontium p. 67-70.
2. Kornman KS. Mapping the Pathogenesis of Periodontitis: A New Look. J Periodontol 2008; 79(8 Suppl):1560-8.
3. Kornman KS, Crane A, Wang HY, et al. The interleukin 1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. J Clin Periodontol 1997; 24:72-7.
4. Abu-Saleh T. Interleukin-1 composite polymorphism as a risk factor for chronic periodontitis: a review. SADJ. 2010 May;65(4):160-2, 164-6.
5. Becker AE, de Boer OJ, van der Wal AC. The role of inflammation and infection in coronary artery disease. Annu Rev Med 2001; 52:289-97.
6. Beck JD, Slade G, Offenbacher S. Oral disease, cardiovascular disease and systemic inflammation. Periodontol 2000; 23:110-20.
7. Koenig W. Atherosclerosis involves more than just lipid: focus on inflammation. J Eur Heart 1999;(Suppl1) T19-T26.
8. AHA American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics: 2004. Update. Dallas, Texas: American Heart Association; 2004.
9. Vicenova B,. Vopalensky V,. Burysek L, Pospisek M. Emerging Role of Interleukin-1 in Cardiovascular Diseases. Mini review. Physiol Res 2009; 58:481-98.
10. The 6th European Workshop on Periodontology Contemporary Periodontics. Cardiovascular disease and periodontitis: an update on the associations and risk. J Clin Periodontol 2008; 35:362-79.
11. Al Tayebb, W., Khattab, R., Evaluating periodontitis role as a risk factor in atherosclerosis. [PhD, Thesis], Syria, Damascus, Damascus University, 2007;165.
12. Armitage GC. Periodontal infections and cardiovascular disease – How strong is the association? Oral Dis 2000; 6:335-50.
13. Kornman KS, Pankow J, Offenbacher S, Beck J, di Giovine F, Duff GW. Interleukin-1 genotypes and the association between periodontitis and cardiovascular disease. J Periodontal Res. 1999; 34:353-7.
14. AL Awwa, I., et al. , Practical periodontology. 2002. Chapter1; 18-32. Chapter18; 166-171. Chapter19; 399-402.
15. Kwok PY, Gu Z. Single nucleotide polymorphism libraries: why and how are we building them? Molecular Medicine Today 1999; 5(12):538-43.
16. Hodge P, Michalowicz B. Genetic predisposition to periodontitis in children and young adult (Review). J Periodontol 2001; 26:113-34.
17. Nicklin MJ, Weith A, Duff GW. A physical map of the region encompassing the human interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-1 receptor antagonist genes. Genomics 1994; 15; 19(2):382–4.
18. Tarlow J, Blakmore A, Lennard A, Solari R, Hughes H, Steinkasserer A, et al. Polymorphism in human IL-1 receptor antagonist gene intron 2 is caused by variable numbers of an 86-bp tandem repeat. Hum Genet 1993; 91: 403-4.
19. Geismar K, Enevold CH, Sorensen LK, Gyntelberg F, Bendtzen K, Sigurd B, et al. Involvement of Interleukin-1 penotypes in the association of Coronary Heart Disease with Periodontitis. J Periodontol 2008; 79:12:2322-30
20. Goteiner A, Ashmen R, Lehrman N, Janal MN, Eskin B. Presence and significance of Interleukin-1 polymorphism in patients who present with Acute coronary Syndrom, Angine, and Chronic Priodontitis: An Epidemiologic Pilot Study. J Periodontol 2008; 79:1:138-43.
21. Stein JM, Smeets R, Reichert S, Chrobot J, Fickl S, Stanzel S,et al. The Role of the Composite Interleukin-1 Genotype in the Association between Periodontitis and Acute Myocardial Infarction. J Periodontol 2009; 80:7:1095-102.
22. Haring JI, Howerton LJ. Dental Radiography: Principle and Techniques, 3rd edition. Chapter 33, 473-5.

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق 2012/5/30.

تاريخ قبوله للنشر 2012/7/10.