Journal of Health in the Field, Vol.5, No.1, Spring 2017

Evaluation of association between polymorphisms in IL17A, IL17F and IL2 genes and chronic periodontal disease in some health care centers, north Tehran, 2015-2016

Hossein Hatami[1], Sepanta Hosseinpour[*2]

1-Professor, School of Public Health, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2- MPH candidate, Dentist, School of Public Health, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Background and Aims: Periodontal diseases encompass a wide range of oral diseases in which world health organization concerns about them. The literature already includes several reports of genetics leading role in the development and intensity of periodontal diseases. The purpose of the present study was to investigate the association between IL-17A,F gene polymorphisms and susceptibility to chronic periodontitis in an Iranian population.

Material and Methods: Totally 99 patients with chronic periodontal disease and 75 healthy periodontal cases or those with gingivitis were selected through clinical factors (GI, PD, BOP, CAL), as the study population. They were then divided into four groups and 3mL peripheral blood sample were collected. Total DNA was extracted from samples and extracted DNA was stored at -80°C until genotyping and polymorphisms detection using restriction fragment length polymorphism polymerase chain reaction (RFLP-PCR). Ethical issues were all considered. Informed consent was obtained from all volunteers before the study began.

Results: Our data of IL-17 polymorphisms did not show a significant difference amongst study groups ($p>0.05$).

Conclusion: We did not find statistically significant differences between study groups in Iranian population. Stratification analysis based on the severity of the chronic periodontitis indeed declared no significant difference in relation to genotype distribution and allelic polymorphisms frequencies.

Keywords: Gene polymorphisms, Interleukin-17 (A-7383G), chronic periodontitis

Corresponding Author: School of Public Health, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
Email: sp.hosseinpour@gmail.com

Received: 30 April 2017
Accepted: 24 July 2017

فصلنامه بهداشت در عرصه
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- دانشکده بهداشت
دوره۵ شماره۲، تابستان ۱۳۹۶، صفحات ۵ تا ۱۱

بررسی ارتباط بین پریودنتیت مزمن و پلی‌مورفیسم ژن اینترلوکین ۱۷ در برخی از مراکز بهداشتی درمانی شمال تهران، ۹۵-۱۳۹۳

حسین حاتمی[۱]، سپنتا حسین پور[۲*]

۱- استاد، گروه بهداشت عمومی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- دانشجوی MPH، دندانپزشک، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

چکیده

زمینه و اهداف: بیماری‌های پریودنتال بخش عظیمی از بیماری‌های دهانی مطرح برای سازمان بهداشت جهانی را شامل می‌شوند. مطالعات بسیاری نشان می‌دهد که ژنتیک نقش بسیار مهمی را برروی پیشرفت و شدت بیماریهای پریودنتال دارد. هدف این مطالعه مقایسه پلی‌مورفیسم ژن اینترلوکین ۱۷ در بیماران مبتلا به پریودنتیت مزمن و افراد سالم در جمعیت ایرانی است.

مواد و روش‌ها: ۹۹ بیمار مبتلا به بیماری پریودنتال مزمن به همراه ۷۵ نفر که از نظر پریودنتال سالم و یا مبتلا به ژنژیویت بودند، به وسیله پارامترهای کلینیکی (CAL , BOP , PD , GI) به عنوان جمعیت مورد مطالعه انتخاب و به ۴ گروه تقسیم شدند. سپس از کل جمعیت ۳ سی‌سی نمونه خون محیطی جمع آوری شد. پس از استخراج دی ان ای نمونه‌های جمع آوری شده در دمای ^{o}C ۸۰- منجمد شدند تا در نهایت تعیین ژنوتایپ توسط آبشار آنزیمی پلیمراز صورت گرفت. در کلیه مراحل انجام پژوهش، موازین اخلاقی مراعات گردید و رضایت آگاهانه از تمامی داوطلبین اخذ گردید.

یافته‌ها: بین پلی‌مورفیسم ژنوتایپهای مختلف ژن اینترلوکین ۱۷ و پریودنتیت در جمعیت مورد مطالعه هیچگونه رابطه معناداری یافت نشد. همچنین در مقایسه‌های گروه بندی شده نیز اختلاف از نظر آماری معنادار نبود ($p>۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: در نهایت این مطالعه نشان داد که بین هیچ یک از ژنوتایپها و پریودنتیت مزمن در جمعیت ایرانی مورد بررسی، ارتباط وجود ندارد و برای یافتن نتایج قابل تعمیم به جمعیت ایرانی نیاز به مطالعات گسترده‌تری در آینده می‌باشد.

کلید واژه‌ها: پلی‌مورفیسم ژنی، اینترلوکین ۱۷، پریودنتیت مزمن

*نویسنده مسئول: تهران - بزرگراه شهید چمران خیابان یـــمن - میدان شهید شهریاری بلوار دانشجو - دانشکده بهداشت
Email: sp.hosseinpour@gmail.com

تاریخ دریافت:۹۶/۲/۱۰
تاریخ پذیرش: ۹۶/۵/۲

مقدمه

بیماری پریودنتال یک بیماری التهابی است که نسج سخت و نرم نگهدارنده دندان را درگیر می‌کند. بیماریهای پریودنتال بخش عظیمی از بیماریهای دهانی مطرح برای سازمان بهداشت جهانی را تشکیل می‌دهند [۱]. پریودنتیت یک بیماری چند عاملی است و پاتوفیزیولوژی آن در رابطه با درگیری‌های حفره دهان، ریسک فاکتورهایی مانند سیگار کشیدن و پاسخ ایمنی میزبان است [۴-۲]. در واقع از مهمترین عوامل محیطی که در این بیماری مشارکت دارد، می‌توان به استعمال دخانیات اشاره کرد. عامل به وجود آورنده اصلی این بیماری وجود پلاک میکروبی است [۱]. از اینرو رعایت بهداشت دهان و دندان، آموزش و ارتقای سواد سلامت در این حوزه، می‌تواند بسیار کمک کننده باشد. بیماریهای پریودنتال از شایع‌ترین بیماریهای عفونی جهان محسوب می‌شوند، به طوری که تخمین زده می‌شود، حدود ۴۷/۲٪ (۶۴/۷ میلیون نفر) از جمعیت زیر ۶۵ سال بالغ آمریکا مبتلا به این نوع بیماریها باشند [۵] و در کشورهای پیشرفته دیگر مانند آلمان ۶۳/۱٪ از بالغین ۴۰ تا ۴۹ ساله مبتلا به پریودنتیت هستند. در بیشتر کشورهای در حال توسعه آمار دقیقی از مبتلایان به بیماریهای پریودنتال وجود ندارد [۶] و از آنجایی که ابتلا به این بیماریها ارتباط مستقیم با سطح بهداشت دهان دارد، شیوع در کشورهای در حال توسعه به مراتب بالاتر تخمین زده می‌شود [۱]. با توجه به شیوع بالای این بیماری، به نظر می‌رسد، توجه بیش از پیش برای پیشگیری و تشخیص زودرس آن امری حیاتی باشد. از طرفی هزینه بسیار زیادی سالانه بر نظام سلامت تحمیل می‌شود که اغلب به دلیل مراجعه دیر هنگام به دندانپزشک و شدت بیماری است. این هزینه در کشورهای در حال توسعه به مراتب آسیب‌زاتر می‌باشد. امروزه بسیاری از کشورها در زمینه بهداشت دهان و دندان، توجه بسیار زیادی را درباره بیماریهای پریودنتال مبذول داشته‌اند. ارتباط بین بیماریهای پریودنتال و بسیاری از بیماریهای در گیر کننده کل بدن ثابت شده است [۸,۷]. پریودنتیت مزمن یک بیماری عفونی و شایع‌ترین فرم پریودنتیت می‌باشد. این بیماری سیر پیشرفت کندی دارد و زمان ابتلا تا ظاهر شدن علائم کلینیکی، مدت زمان زیادی طول می‌کشد. پریودنتیت مزمن در حدود ۳۵٪ از جمعیت جهان را درگیر کرده است [۱۰,۹]. پاتوفیزیولوژی این بیماری شامل عفونت میکروبی دهانی، ریسک فاکتورهایی مانند سیگار کشیدن و پاسخ ایمنی میزبان است [۱۱]. مطالعات اخیر، بطور قوی وجود زمینه ژنتیکی را در پاتوفیزیولوژی بیماریهای پریودنتال به خصوص پریودنتیت مزمن، موثر می‌دانند [۱۲]. به طوری که تخمین زده می‌شود فاکتورهای ژنتیکی تا ۵۰٪ در استعداد ابتلا به پریودنتیت نقش داشته باشند [۱۳]. نقش فاکتورهای ژنتیکی به عنوان یک عامل ضروری در پاسخ ایمنی، در نگه داری و پیشرفت بیماری پریودنتال تعیین کننده است [۱۴,۴]. از این رو در سالهای اخیر مطالعه پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی در بیماریهای پریودنتال به خصوص پریودنتیت مزمن به عنوان شایع‌ترین فرم پریودنتیت، به منظور توضیح نقش ژنها در پیشرفت بیماری، مورد توجه قرار گرفته است [۱۵]. به دلیل تاثیر نژاد بر الگوهای پلی‌مورفیسم [۱۶]، مطالعه بر نژادهای مختلف به طور خاص، حائز اهمیت است.

لنفوسیت‌های کمک کننده نوع ۱۷ (Th 17) در سال ۲۰۰۵، به عنوان یک زیر گروه از لنفوسیت‌های CD4+ شناسایی شدند [۱۷]. این سلولها با تولید سایتوکاینهای اینترلوکین ۱۷، نقش پیش التهابی خود را ایفا می‌کنند. مطالعات اخیر نشان می‌دهند که بیان اینترلوکین ۱۷ در بیماریهای پریودنتال افزایش می‌یابد [۲۰-۱۸]. همچنین در نمونه برداری های صورت گرفته از بافت‌های لثه‌ای ملتهب در پریودنتیت مزمن، افزایشی را در تعداد سلول‌های Th 17 نشان می‌دهد [۲۱]. به نظر می‌رسد، پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی در اینترلوکین ۱۷ در چندین بیماری التهابی [۲۴-۲۲]، پیشرفت و شدت [۲۷-۲۵] آنها نقش داشته باشد. با این وجود، اهمیت این ژنها در بیماریهای پریودنتال کمتر شناخته شده است.

اینترلوکین ۱۷ یک سایتوکاین پیش التهابی است که از Th-1 آزاد می‌شود [۲۸]. به نظر می‌رسد این سایتوکاین در تحریک استئوکلاستها در فرایندهای تحلیل استخوانی نقش داشته باشد [۲۹]. در نهایت به دلیل کارکردهای بیولوژیک متفاوت به نظر می‌رسد، این سایتوکاین به عنوان یک مارکر در فعالیتهای پاتولوژیک بیماریهای سیستمیک [۳۰] و وضعیت پریودنتال [۳۱] قابل استفاده باشد. از اینرو هدف مطالعه حاضر مقایسه پلی‌مورفیسم ژن اینترلوکین ۱۷ در بیماران مبتلا به پریودنتیت مزمن و افراد سالم در جمعیت ایرانی است.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه، ۹۹ بیمار مبتلا به پریودنتیت مزمن و ۷۵ فرد سالم از نظر پریودنتال از مراجعه کنندگان به مراکز درمانی دندانپزشکی شمال شهر تهران، به صورت غیرتصادفی انتخاب شدند. در گروه افراد سالم (بدون بیماری عمومی) به عنوان کنترل، افراد بزرگسال، حداقل با ۲۰ دندان طبیعی ومعیارهای کلینیکی زیر بود. در گروه افراد مبتلا به بیماری پریودنتیت مزمن، افراد بزرگسال، حداقل با ۲۰ دندان طبیعی و معیارهای کلینیکی زیر بودند. افرادی که دارای فعالیت غیرطبیعی غدد بزاق، مصرف داروهای نسخه‌ای، مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها، مصرف داروهای بدون نسخه به جز ضد دردها، بیماریهای بافت‌های نرم و سخت دهانی، مشکلات سیستمیکی که آنها را افراد با ریسک بالا ایجاد بیماری پریودنتال یا داروهای تاثیر گذار کرده است و درمان

پریودنتیک در ۶ ماه گذشته بوده‌اند، از جامعه خارج شدند. از تمامی داوطلبین براساس موازین اخلاقی، پس از توضیح کامل پروژه و اطمینان از محرمانه بودن نتایج، رضایت نامه آگاهانه کتبی اخذ شد. معیارهای بالینی و رادیوگرافیک به وسیله یک معاینه‌گر که معاینه وی به تایید متخصص رسیده است، بررسی شدند و از پروب ویلیامز استفاده شد و برای هر فرد احتمال ترشح چرک، خونریزی حین معاینه (Bleeding on probing :BOP)، میزان اتصال کلینیکی لثه (Clinical attachment loss : CAL) و عمق لثه (Probing depth : PD) در ۴ نقطه از هر دندان در ۴ کوادرانت به جز دندانهای مولر ۳ ثبت شد. BOP بیش از ۳۰ ثانیه کنترل شد. افراد بر اساس تعداد دندانهای دارای عمق پاکت و CAL بزرگتر یا مساوی ۴ میلیمتر و BOP ، به چهار زیر گروه تقسیم شدند. گروه اول؛ افراد سالم از نظر پریودنتال و ژنژیویت (وجود نشانه‌های کلینیکی التهاب بدون عمق پاکت افزایش یافته و CAL) – عمق پاکت و CAL کمتر از ۱ میلیمتر و فاقد BOP در بیش از ۳۰٪ نواحی- گروه دوم؛ افراد دارای پریودنتیت مزمن ملایم- عمق پاکت و CAL بین ۲ تا ۳ میلیمتر و دارای BOP در بیش از ۳۰٪ نواحی- گروه سوم؛ افراد دارای پریودنتیت مزمن متوسط- عمق پاکت و CAL بزرگتر یا مساوی ۴ میلیمتر و دارای BOP در بیش از ۳۰٪ نواحی - گروه چهارم؛ افراد دارای پریودنتیت مزمن شدید- عمق پاکت و CAL بزرگتر یا مساوی ۴ میلیمتر و دارای BOP در بیش از ۳۰٪ نواحی. از بین این زیرگروه‌ها افرادی که در زیر گروه اول قرار گرفتند، یعنی از نظر پریودنتالی سالم بودند، به عنوان گروه شاهد و افرادی که در سه زیر گروه دوم، سوم و چهارم با شدتهای مختلف پریودنتال بودند، در گروه مورد قرار گرفتند. در نهایت شدت بیماری، میانگین عمق پاکت و CAL و بیشترین تعداد دندانهای دارای عمق پاکت و CAL مورد نظر با پلی‌مورفیسم ژنهای اینترلوکین ۱۷ مقایسه شد. نمونه‌ها تا زمان آزمایشات در محیط انجماد (۸۰- °C) نگه‌داری شدند. پس از استخراج DNA، PCR-RFLP با پرایمرهای (rs879576, GGTCGGCTGAGTAGATGATCCAGAC]C/T]TT) برای اینترلوکین ۱۷ انجام شد. به طورکلی معیارهای بالینی (عمق پروب، میزان از دست رفتن اتصال بالینی و خونریزی حین پروب) مورد بررسی توصیفی قرار گرفت و توزیع فراوانی آنها در بین موردها و شاهد، بررسی گردید. برای تعیین نرمال بودن توزیع داده‌ها از تست Kolmogorov–Smirnov استفاده شد. میانگین معیارهای بالینی در دو گروه به وسیله T-test مقایسه شد. برای مقایسه میانگین BOP از Chi-squared test و برای PD و CAL از un paired T-test استفاده گردید. همچنین توزیع ژنوتیپی نیز به وسیله Chi-squared test مورد بررسی قرار گرفت. تمامی آنالیزهای آماری با فرض ضریب اطمینان ۹۵٪ و سطح معنی‌داری ۵٪ انجام گرفت. تمامی آنالیزهای آماری به وسیله ی نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ انجام گرفته است.

یافته‌ها

در مجموع ۱۷۴ فرد بین ۲۱ تا ۷۰ سال در این مطالعه وارد شدند که از این میان ۹۹ نفر مبتلا به پریودنتیت مزمن و ۷۵ افراد سالم از نظر پریودنتال بودند. ۴۳٪ از افراد شاهد و ۳۹٪ از موارد مرد بودند و بقیه زن بودند. توزیع سنی در میان دو گروه مبتلا به بیماری و افراد سالم به طور معناداری اختلاف داشت (جدول ۱). در مجموع توزیع ژنوتایپی و اللی برای اینترلوکین – ۱۷ در جدول ۲ ارائه شده است.

جدول ۱- توزیع جنسی، سنی و معیارهای بالینی در گروه شاهد و مورد (انحراف معیار ± میانگین)

متغیرها	مورد	شاهد	P-value
جنس*			
مذکر	۴۳ (٪۴۳)	۲۹ (٪۳۹)	
مونث	۵۶ (٪۵۷)	۴۶ (٪۶۱)	
سن	۴۰/۲۸±۱۲/۷۳	۳۱/۶۷ ±۱۲/۰۰	۰/۰۰۱
میزان اتصال کلینیکی لثه	۲/۴۳ ± ۰/۶۸	۱/۲۳ ± ۰/۸۶	۰/۰۰۱
عمق لثه	۲/۰۶ ± ۰/۳۹	۱/۷۰ ± ۰/۲۵	۰/۰۰۱
خونریزی حین معاینه	۲۲/۶۰ ± ۲۶/۳۰	۸/۱۱ ± ۱۶/۵۰	۰/۰۰۱

* بر حسب تعداد (درصد) میباشد.

جدول ۲- توزیع فراوانی ژنوتایپهای مختلف در گروه شاهد و مورد

ژنوتایپ اینترلوکین ۱۷	مورد (درصد)	شاهد (درصد)	P-value
AA	۸۱ (٪۸۳/۵)	۶۴ (٪۸۵/۳)	۱
AG	۱۶ (٪۱۶/۵)	۱۱ (٪۱۴/۷)	

بین پلی‌مورفیسم ژنوتایپهای مختلف ژن اینترلوکین ۱۷ و پریودنتیت در جمعیت مورد مطالعه هیچ‌گونه رابطه معناداری بین گروه شاهد و مورد یافت نشد. همچنین بین زیرگروه‌های مورد بررسی نیز از نظر ژنوتایپها اختلاف معناداری وجود نداشت. همچنین بررسی توزیع اللی با رگرسیون لوجستیک نیز هیچ‌گونه ارتباط معناداری را بین گروه‌های بیمار دسته بندی شده و پلی‌مورفیسمها نشان نداد.

بحث

در سالهای اخیر مطالعه بر پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی در بیماریهای پریودنتال به خصوص پریودنتیت مزمن به عنوان شایعترین فرم پریودنتیت، به منظور توضیح نقش ژنها در پیشرفت بیماری، مورد توجه قرار گرفته است [۱۵]. به دلیل تاثیر نژاد بر الگوهای پلی‌مورفیسم [۱۶]، مطالعه بر نژادهای مختلف به طور خاص، حائز اهمیت است. مطالعات پیشین نشان دادند که بین ژنوتایپهای مختلف ژنهای اینترلوکینهای ۱، ۲، ۶، ۱۰ و پریودنتیت در این مطالعات ارتباط معناداری وجود دارد. پریودنتیت به عنوان یک بیماری مزمن و پیچیده التهابی با اتیولوژی اصلی پلاک میکروبی وابسته به تولید فاکتورهای التهابی از میزبان است. یک شبکه پیچیده از سایتوکاینهای پیش التهابی و ضد التهابی مانند اینترلوکین ۱، ۲ و ۱۷ در بافت پریودنتال ملتهب یافت شده است [۳۲]. پریودنتیت یک بیماری چندعاملی است که ارتباطات ژنی و محیطی متفاوت با آن به اثبات رسیده است. تفاوتهای ژنتیکی مانند پلی‌مورفیسم در ژنهای کُد کننده سایتوکاینهای پیش التهابی و فاکتورهای التهابی می‌توانند به عنوان کاندیداهای احتمالی برای مستعد کردن فرد به بیماری عمل کنند [۳۳]. این مطالعه نشان داد که بین پلی‌مورفیسم ژنوتایپهای مختلف ژن اینترلوکین ۱۷ و پریودنتیت در جمعیت مورد مطالعه، هیچ‌گونه رابطه معناداری یافت نشد.

بررسی پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی یک ابزار ارزشمند در مطالعه ریسک اللی در مورد بیماریهاست. بین ژنوتایپهای مختلف ژنهای اینترلوکینهای ۱، ۶، ۸، ۱۰ و ۱۷ و پریودنتیت به طور معناداری ارتباط وجود دارند. به عنوان مثال این سایتوکاینهای پیش التهابی در پاتوژنز بیماریهای پریودنتال نقش داشته باشند. اینترلوکین ۱ به عنوان یکی از فاکتورهای دخیل در تمایز سلولی سلولهای اپی‌تلیال و اکتودرمال در بافت همبندی مطرح است، همچنین این سایتوکاین در بازسازی بافت همبند نقش دارد [۳۵،۳۴]. اینترلوکین ۱۷ نیز به نظر می‌رسد، در پاتوژنز بیماریهای اتوایمیون نقش داشته باشد و در بیماریهایی از قبیل روماتوئید آرترایتیس و بیماری بولنقش آن اثبات شده است [۳۶،۲۴،۲۳] از یافتن رابطه بین پلی‌مورفیسم این ژن و پریودنتیت به عنوان یک بیماری التهابی مزمن دور از انتظار نبود. به عنوان مثال فاکتورهای دیگر مانند اینترلوکین ۸ به عنوان یک سایتوکاین پیش التهابی که در پروسه‌های حاد و مزمن التهابی نقش دارد، شناخته می‌شود و از سلولهای مختلفی از جمله لنفوسیتها، مونوسیتها، ماکروفاژها و فیبروبلاستها ترشح می‌شود. اینترلوکین ۱۰ به عنوان یکی از سایتوکاینهای مهم در تنظیم پروسه‌های ایمنی در پاسخ به عفونت برای فعال سازی بعضی از انواع T-cells مطرح است [۳۷] و از آنجایی که اتیولوژی اصلی پریودنتیت عفونت میکروبیال است، به نظر می‌رسد، یافتن رابطه بین پلی مورفیسم ژنی این سایتوکاین و پریودنتیت امکان پذیر باشد.

مقدارهای تغییر یافته اینترلوکین ۱۷ در ارتباط با سایر بیماریهای التهابی نظیر آرتریت روماتوئید گزارش شده است [۳۸]. همچنین مطالعات نشان داده‌اند که این سایتوکاین در ارتباط با پروسه‌های تخریبی در بیماریهای پریودنتال می‌باشد [۲۳-۱۹، ۳۹،۴۰،۴۶]. در مطالعه ما همانند مطالعات دیگر، شایعترین ژنوتایپ AA و شایعترین الل A بود [۴۱،۴۲]. همچنین نتایج ما بسیار مشابه مطالعه جین و همکاران در جمعیت دراویدین بود که در این مطالعه نیز بین ژنوتایپهای مختلف ژن اینترلوکین ۱۷ و پریودنتیت مزمن ارتباط معناداری یافت نشد [۳۹]. به نظر می‌رسد، فاکتورهای ژنتیکی در به وجود آوردن و تنظیم تعادل ترشح سایتوکاینهای پیش التهابی نقش به سزایی داشته باشند که این موضوع می‌تواند در توضیح بیماریهای التهابی از قبیل پریودنتیت نیز کارایی دارند [۴۱]. همچنین اپی‌نتیک نیز در بیماری مالتی فاکتوریالی مانند پریودنتیت، نقش پر رنگی را ایفا می‌کند [۴۲]. به علاوه به نظر می‌رسد، ماهیت مالتی فاکتوریال این بیماری و نقش چندین ژن در آن می‌تواند در توضیح عدم یافتن رابطه معنادار بین یک نوکلئوتید در یک توالی ژنی خاص باشد.

نتیجه‌گیری

در نهایت این مطالعه نشان داد که بین هیچ یک از ژنوتایپها و پریودنتیت مزمن در جمعیت مورد بررسی ارتباط وجود ندارد و برای یافتن نتایج قابل تعمیم به جمعیت ایرانی نیاز مطالعات گسترده‌تری در زمینه پلی مورفیسمهای ژنی در جمعیتهای مختلف ایرانی در آینده می‌باشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی برای کمک به انجام این پروژه کمال تشکر را دارند.

References

1- Petersen PE, Ogawa H. Strengthening the prevention of periodontal disease: The WHO approach. Journal of Periodontology 2005; 76(12):2187-93.

2- Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Annals of Periodontology 1999; 4(1):1-6.

3- Laine ML, Loos BG, Crielaard W. Gene polymorphisms in chronic periodontitis. International Journal of dentistry 2010. http://dx.doi.org/10.1155/2010/324719

4-Cochran DL. Inflammation and bone loss in periodontal disease. Journal of Periodontology 2008; 79(8S):1569-76.

5- Malamud D. Salivary diagnostics. The Journal of the American Dental Association 2006; 137(3):286.

6- Dye BA. Global periodontal disease epidemiology. Periodontology 2000 2012; 58(1):10-25.

7- Grossi SG, Genco RJ. Periodontal disease and diabetes mellitus: A two-way relationship. Annals of Periodontology 1998; 3(1):51-61.

8- Noma H, Sakamoto I, Mochizuki H, Tsukamoto H, Minamoto A, Funatsu H, et al. Relationship between periodontal disease and diabetic retinopathy. Diabetes Care 2004; 27(2):615-15.

9- Albandar J, Brunelle J, Kingman A. Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. Journal of Periodontology 1999; 70(1):13-29.

10- Peterson JD, Umayam LA, Dickinson T, Hickey EK, White O. The comprehensive microbial resource. Nucleic Acids Research 2001; 29(1):123-25.

11- Lima PMA, Souza PEA, Costa JE, Gomez RS, Gollob KJ, Dutra WO. Aggressive and chronic periodontitis correlate with distinct cellular sources of key immunoregulatory cytokines. Journal of Periodontology 2011; 82(1):86-95.

12- Lee A, Ghaname CB, Braun TM, Sugai JV, Teles RP, Loesche WJ, et al. Bacterial and salivary biomarkers predict the gingival inflammatory profile. Journal of Periodontology 2012; 83(1):79-89.

13- Michalowicz BS, Aeppli D, Virag JG, Klump DG, Hinrichs E, Segal NL, et al. Periodontal findings in adult twins. Journal of Periodontology 1991; 62(5):293-99.

14- Loos BG, John RP, Laine ML. Identification of genetic risk factors for periodontitis and possible mechanisms of action. Journal of Clinical Periodontology 2005; 32(s6):159-79.

15- Laine ML, Crielaard W, Loos BG. Genetic susceptibility to periodontitis. Periodontology 2000 2012; 58(1):37-68.

16-Romualdi C, Balding D, Nasidze IS, Risch G, Robichaux M, Sherry ST, et al. Patterns of human diversity, within and among continents, inferred from biallelic DNA polymorphisms. Genome Research 2002; 12(4):602-12.

17- Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, et al. Interleukin 17–producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. Nature Immunology 2005; 6(11):1123-32.

18- Moutsopoulos NM, Kling HM, Angelov N, Jin W, Palmer RJ, Nares S, et al. Porphyromonas gingivalis promotes Th17 inducing pathways in chronic periodontitis. Journal of Autoimmunity 2012; 39(4):294-303.

19- Ohyama H, Kato-Kogoe N, Kuhara A, Nishimura F, Nakasho K, Yamanegi K, et al. The involvement of IL-23 and the Th17 pathway in periodontitis. Journal of Dental Research 2009; 88(7):633-38.

20- Honda T, Aoki Y, Takahashi N, Maekawa T, Nakajima T, Ito H, et al. Elevated expression of IL-17 and IL-12 genes in chronic inflammatory periodontal disease. Clinica Chimica Acta 2008; 395(1):137-41.

21- Allam JP, Duan Y, Heinemann F, Winter J, Götz W, Deschner J, et al. IL-23-producing CD68+ macrophage-like cells predominate within an IL-17-polarized infiltrate in chronic periodontitis lesions. Journal of Clinical Periodontology 2011; 38(10):879-86.

22- Takahashi N, Okui T, Tabeta K, Yamazaki K. Effect of interleukin-17 on the expression of chemokines in gingival epithelial cells. European Journal of Oral Sciences 2011; 119(5):339-44.

23- Lin Z, Poritz L, Franke A, Li T-Y, Ruether A, Byrnes KA, et al. Genetic association of nonsynonymous variants of the IL23R with familial and sporadic inflammatory bowel disease in women. Digestive Diseases and Sciences 2010; 55(3):739-46.

24- Chen B, Zeng Z, Hou J, Chen M, Gao X, Hu P. Association of interleukin-17F 7488 single nucleotide polymorphism and inflammatory bowel disease in the Chinese population. Scandinavian Journal of Gastroenterology 2009; 44(6):720-26.

25- Wu X, Zeng Z, Chen B, Yu J, Xue L, Hao Y, et al. Association between polymorphisms in interleukin-17A and interleukin-17F genes and risks of gastric cancer. International Journal of Cancer 2010; 127(1):86-92.

26- Tew J, Engel D, Mangan D. Polyclonal B-cell activation in periodontitis. Journal of Periodontal Research 1989; 24(4):225-41.

27- Ries WL, Seeds MC, Key LL. Interleukin-2 stimulates osteoclastic activity; Increased acid production and radioactive calcium release. Journal of Periodontal Research 1989; 24(4):242-46.

28- John S, Turner D, Donn R, Sinnott P, Worthington J, Ollier W, et al. Two novel biallelic polymorphisms in the IL-2 gene. International Journal of Immunogenetics 1998; 25(6):419-20.

29- McFarlane CG, Meikle MC. Interleukin-2, interleukin-2 receptor and interleukin-4 levels are elevated in the sera of patients with periodontal disease. Journal of Periodontal Research 1991; 26(5):402-408.

30- Hart TC, Kornman KS. Genetic factors in the pathogenesis of periodontitis. Periodontology 2000 1997; 14(1):202-15.

31- Vijayalakshmi R, Geetha A, Ramakrishnan T, Emmadi P. Genetic polymorphisms in periodontal diseases: an

overview. Indian Journal of Dental Research 2010; 21(4):568.

32- Brett P, Zygogianni P, Griffiths G, Tomaz M, Parkar M, D'Aiuto F, et al. Functional gene polymorphisms in aggressive and chronic periodontitis. Journal of Dental Research 2005; 84(12):1149-53.

33- Takashiba S, Naruishi K. Gene polymorphisms in periodontal health and disease. Periodontology 2000 2006; 40(1):94-106.

34- Takahashi K, Azuma T, Motohira H, Kinane D, Kitetsu S. The potential role of interleukin-17 in the immunopathology of periodontal disease. Journal of Clinical Periodontology 2005; 32(4):369-74.

35- Preshaw PM, Taylor JJ. How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? Journal of Clinical Periodontology 2011; 38(s11):60-84.

36- Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. New England Journal of Medicine 2009; 361(9):888-98.

37- Queiroz-Junior CM, Madeira MFM, Coelho FM, Costa VV, Bessoni RLC, da Cunha Sousa LF, et al. Experimental arthritis triggers periodontal disease in mice: involvement of TNF-α and the oral microbiota. The Journal of Immunology 2011; 187(7):3821-30.

38- Eskan MA, Jotwani R, Abe T, Chmelar J, Lim J-H, Liang S, et al. The leukocyte integrin antagonist Del-1 inhibits IL-17-mediated inflammatory bone loss. Nature Immunology 2012; 13(5):465-73.

39- Jain N, Joseph R, Balan S, Arun R, Banerjee M. Association of interleukin-4 and interleukin-17F polymorphisms in periodontitis in Dravidian ethnicity. Indian Journal of Human Genetics 2013; 19(1):58-64.

40- Saraiva AM, e Silva MRMA, Silva JdFC, da Costa JE, Gollob KJ, Dutra WO, et al. Evaluation of IL17A expression and of IL17A, IL17F and IL23R gene polymorphisms in Brazilian individuals with periodontitis. Human Immunology 2013; 74(2):207-14.

41- Baker PJ, Dixon M, Evans RT, Dufour L, Johnson E, Roopenian DC. CD4+ T cells and the proinflammatory cytokines gamma interferon and interleukin-6 contribute to alveolar bone loss in mice. Infection and Immunity 1999; 67(6):2804-09.

42- Kinane D, Hodge P, Eskdale J, Ellis R, Gallagher G. Analysis of genetic polymorphisms at the interleukin-10 and tumour necrosis factor loci in early-onset periodontitis. Journal of Periodontal Research 1999; 34(7):379-86.