





Periodontal hastalıklı bireylerde pro-inflamatuar sitokin gen polimorfizmlerinin değerlendirilmesi

Evaluation of the pro-inflammatory cytokine gene polymorphisms in patients with periodontal disease

Özlem FENTOĞLU¹ 
Eda Evgen TÜLÜCEOĞLU² 
Esra Sinem KEMER DOĞAN³ 
Burak DOĞAN³ 

¹Süleyman Demirel, Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi,
Periodontoloji Anabilim Dalı,
Isparta, Türkiye

²Süleyman Demirel, Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim
Dalı, Isparta, Türkiye

³Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi,
Periodontoloji Anabilim Dalı, Hatay,
Türkiye

ÖZ

Amaç: Periodontal hastalıklar, pro-inflamatuar sitokin yanıtındaki artışla gözlenen epigenetik karakterli kronik inflammatuar patolojilerdir. Bu çalışmada, periodontal hastalıklı bireylerde pro-inflamatuar sitokin (interlökin (IL)-1 β , tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve IL-6) gen polimorfizmlerini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntemler: Bu çalışmaya periodontitisli (n = 25), gingivitisli (n = 22) ve periodontal olarak sağlıklı kontroller (n = 18) olmak üzere toplam 65 birey dahil edildi. Periodontal parametreler (plak indeksi, gingival indeks, sondalama cebi derinliği, sondalamada kanama yüzdesi ve klinik tutunma seviyesi) kaydedildi ve açlık venöz kan örnekleri alındı. TNF- α -308, -238, IL-1 β -511, +3953 ve IL-6 -174 ve -572 polimorfizmlerinin genotipleri ve alel frekansları polimeraz zincir reaksiyonu-kısıtlı parça uzunluğu polimorfizmi tekniği kullanılarak yapıldı.

Bulgular: IL-1 β +3953, IL-6 -174 ve TNF- α -238 heterozigot genotipleri, klinik periodontal parametreler ve demografik özellikler periodontitisli bireylerde artış gösterdi. IL-1 β +3953 (risk alel 2 (A alel) (GA genotipi) periodontitis riskini arttırırken, IL-6 -174 (risk aleli 2 (G/T alleli) (CG/CT genotipleri) gingivitis ile ilişkiliydi.

Sonuç: Bulgularımız, pro-inflamatuar sitokin gen polimorfizmlerinin gingivitis ve periodontitis patogenezinde etkili olabileceğine dair önemli kanıtlar sunmaktadır. Periodontal hastalıklarla ilişkili sitokin yanıtının kontrolü pek çok enfeksiyöz-inflamatuar hastalıkla ilişkili mortalite ve morbidite oranlarının azaltarak halk sağlığını artırılmasına yönelik bir adım oluşturabilir.

Anahtar Kelimeler: Interlökin 6, interlökin-1 beta, diş eti iltihabı, periodontit, polimorfizm, tümör nekrozis faktör alfa

ABSTRACT

Objective: Periodontal diseases are chronic inflammatory pathologies including in pro-inflammatory cytokine-mediated pathogenesis and epigenetic characteristics. We aimed to evaluate pro-inflammatory cytokine [interleukin (IL)-1 β , tumour necrosis factor-alpha (TNF- α), and IL-6] gene polymorphisms in patients with periodontal disease.

Methods: Patients with periodontitis (n = 25), gingivitis (n = 22), and periodontally healthy controls (n = 18) were enrolled in this study. The periodontal parameters (plaque index, gingival index, probing pocket depth, percentage of bleeding on probing, and clinical attachment level) were recorded, and fasting venous blood samples were obtained. The genotypes and allele frequencies of TNF α -308, -238, IL-1 β -511, +3953, IL-6 -174, -572 polymorphisms were performed using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism technique.

Results: Patients with periodontitis had the highest IL-1 β +3953, IL-6 -174 ve TNF- α -238 heterozygot genotypes, clinical periodontal parameters and demographic characteristics. IL-1 β +3953 [the risk allele 2 (A allele) (GA genotype)] led to an increased risk of periodontitis, IL-6 -174 [the risk allele 2 (G/T allele) (CG/CT genotypes)] was associated with gingivitis.

Conclusion: Our findings provide important evidence that pro-inflammatory cytokine gene polymorphisms may be involved in the pathogenesis of gingivitis and periodontitis. Control of the cytokine response associated with periodontal diseases may constitute a step towards improving public health by reducing mortality and morbidity rates associated with many infectious-inflammatory diseases.

Keywords: Interleukine-6, interlökin-1 beta, gingivitis, periodontitis, polymorphism, tumor necrosis factor alpha

GİRİŞ

Periodontal hastalıklar dünyada yaygın olarak gözlenen, pro-inflamatuar sitokin yanıtının bozulduğu, multifaktöriyel-epigenetik karakterli kronik patolojilerdir.^{1,2} Periodontal hastalıklar, modifiye edilebilir (sigara, diyabet, kardiyovasküler hastalık vb) ya da edilemeyen faktörler (yaş, cinsiyet, etnik köken ve genetik faktörler) ile oluşsa da, klinik bulgularının ortaya çıkmasında genotip-fenotip etkileşimlerinin rolü göz ardı edilemez.^{3,4} Bu prensipten hareketle ağız ve diş sağlığında gen tedavilerine yönelik çalışmaların da devam ettiği aşikardır.⁵

Geliş Tarihi/Received: 25.10.2021

Kabul Tarihi/Accepted: 18.03.2022

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:
Özlem FENTOĞLU
E-mail: ofentoglu@yahoo.com

Cite this article: Fentoğlu Ö, Tülüceoğlu EE, Kemer Doğan ES, Doğan B. Evaluation of the pro-inflammatory cytokine gene polymorphisms in patients with periodontal disease. *Curr Res Dent Sci*. 2022; 32(3): 196-200.



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

Tablo 1. Sitokin polimorfizmleri için primerler, hibridizasyon sıcaklığı, kısıtlı enzimler ve genotip durumları

Polimorfizm	rs no	Primerler	Hibridizasyon Sıcaklığı	Kısıtlı Enzim	Alel, genotip, bp
TNF- α -308 G>A	rs1800629	F: 5'-AGG CAA TAG GTT TTG AGG GCC AT-3' R: 5'-TCC TCC CTG CTC CGA TTC CG -3'	59°C	NcoI	A: 107 G: 87+20 bp
TNF- α -238 G>A	rs361525	F: 5'-AGA AGA CCC GCC TCG GAA CC-3' R: 5'-ATC TGG AGG AAG CGG TAG TG-3'	58.5°C	MspI	A: 152 G: 132+20 bp
IL-1 β -511 T>C	rs16944	F: 5'-TGG CAT TGA TCT GGT TCA TC-3' R: 5'-GTT TAG GAA TCT TCC CAC TT-3'	55°C	AvaI	C: 190+115 T: 305 bp
IL-1 β +3953 G>A	rs1143634	F: 5'-AAT TTT GCC GCC TCG CCT CA-3' R: 5'-CGG AGC GTG CAG TTC AGT GAT-3'	67°C	TaqI	C: 86+66 T: 152 bp
IL-6 -174 C>G/T	rs1800795	F: 5'-ATG CCA AAG TGC TGA GTC ACT A-3' R: 5'-GCT GGG CTC CTG GAG GGG-3'	70°C	NlaIII	C: 125+232 G/T: 357
IL-6 -572 G>C/A	rs1800796	F: 5'-GGA GAC GCC TTG AAG TAA CTG C-3' R: 5'-GAG TTT CCT CTG ACT CCA TCG CAG-3'	55°C	Mbil/BsrBI	G: 102+61 C/A: 163 bp

Tablo 2. Çalışma gruplarının demografik özellikleri ve klinik periodontal parametreleri

Parametreler	Periodontal sağlıklı (n = 18)	Gingivitis (n = 22)	Periodontitis (n = 25)	P
Yaş (ort ± SS)	39,44 ± 5,91	41,95 ± 6,20	42,00 ± 5,77	,315
Pİ	0,86 ± 0,36b	0,99 ± 0,34ab	1,13 ± 0,32a	,044
Gİ	0,62 ± 0,32b	1,16 ± 0,47a	1,10 ± 0,45a	<,001
SK%	6,22 ± 2,34c	25,91 ± 12,58b	48,02 ± 26,78a	<,001
SCD (mm)	1,55 ± 0,60c	2,07 ± 0,32b	3,03 ± 0,77a	<,001
KAS (mm)	1,63 ± 0,67b	2,07 ± 0,32b	3,25 ± 0,96a	<,001

Pİ, plak indeksi; Gİ, gingival indeks; SK%, sondalama kanama yüzdesi; SCD, sondalama cep derinliği; KAS, klinik tutunma seviyesi

Aynı satırdaki farklı harfler istatistiksel anlamlı farklılığı ifade etmektedir (P <,05).

Farklı alellerdeki varyasyonlar doğal ve kazanılmış bağışıklık ile inflamatuvar belirteçlerde çeşitliliklere yol açarak periodontitis patogenezinde risk faktörü olarak yol alabilmektedirler.⁶ Periodontal hastalık patogenezinde genlerin rolüyle ilişkili 2 hipotez ortaya sürülmüş olup ilki popülasyonda yaygın görülen ancak bireysel olarak zayıf bir etkiye sahip genetik varyasyonun hastalığın kompleks hale gelmesinde daha önemli olabileceği ve bunların tek nükleotid polimorfizmlerini kapsadığını ifade edilen yaygın hastalık/yaygın varyant hipotezidir.⁷ Diğerleri ise hastalığı karmaşık hale getiren ana faktörlerin genomda daha nadir görülen varyantları içerdiği yaygın hastalık/nadir varyant hipotezidir.⁸ Sitokinlerin farklı sinyal yollarını aktive ederek osteoklastik aktivite ve alveoler kemik kaybında rol aldığı ve sitokin gen polimorfizmlerinin sadece periodontal hastalık gelişme riskiyle ilişkili olmayıp hastalığın ilerlemesi ve şiddetini de etkileyebileceği bildirilmiştir.^{9,10}

İnterlökin (IL)-1 β , tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinler, dişeti oluşu sırasında artışla gözlenen nötrofil akümüasyonu, ardından T lenfosit, B lenfosit ve plazma hücrelerinin kemotaksisini içeren pro-inflamatuvar belirteçleri tetiklemektedir.^{2,11,12} Böylece, dişeti bağ dokusu kollajeninin yıkıldığı gingivitis ya da alveoler kemik rezorbsiyonuna bağlı ataçman kaybının klinik belirtisi olan periodontitis patogenezinin temelini oluşturmaktadır.¹³ Fizyolojik, patolojik ve pro-aterojenik özellikleri içeren bu pro-inflamatuvar moleküllerin pleiotropik etkileri, periodontal sağlıktan hastalığa geçişin yanısıra, periodontal ve sistemik hastalık ilişkisinin ortak patogenezinin yönelik önemli kanıtlar sunmaktadır.¹⁴

Literatürde periodontal hastalıklı bireylerde bu üç pro-inflamatuvar sitokin polimorfizminin birarada değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Dolayısıyla bu çalışmada, IL-1 β , TNF- α ve IL-6 gen varyasyonlarının periodontal hastalık fenotipinde etkili olabileceği hipoteziyle, periodontal hastalıklı bireylerde IL-1 β +3953, IL-1 β -511, TNF- α -238, TNF- α -308, IL-6 -174 ve IL-6 -572 genotiplerini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Popülasyonu

Süleyman Demirel Üniversitesi (SDÜ), Tıp Fakültesi Etik Kurulu (05.12.2006 Sayı: 09/11) tarafından onaylanan çalışmamız, 2000 yılında revize edilmiş Helsinki Deklarasyonu çerçevesinde yapılmıştır. Popülasyonumuzu SDÜ Diş Hekimliği Fakültesi'ne dental veya periodontal şikayetleri ile başvuran sistemik olarak sağlıklı bireyler oluşturdu. Endokrin-metabolik hastalıkları, bağ dokusu hastalıkları, hematolojik hastalıkları olanlar, son üç ayda anti-inflamatuvar ilaç ya da antibiyotik kullananlar, sigara kullananlar, hamile veya laktasyonda olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Klinik Periodontal Parametreler

Tüm bireylerden yaklaşık 5 ml venöz kan örnekleri elde edilerek, Williams periodontal sondu ile klinik periodontal ölçümler [plak indeksi (Pİ),¹⁵ gingival indeks (Gİ),¹⁶ sondalama cep derinliği (SCD), klinik tutunma seviyesi (KAS) ve sondalamada kanama yüzdesi (SK%) tek bir hekim (ÖF) tarafından kaydedildi. Bireyler 2018 yılında yayımlanan periodontal tanı kriterleri doğrultusunda periodontal olarak sağlıklı (n = 18), gingivitisli (n = 22) ve periodontitisli (n = 25) olarak gruplandırıldı.^{17,18}

Genetik Analizler

Genomik DNA, DNA izolasyon kiti (Thermo Scientific, ABD) kullanılarak, periferik kan örneklerinden izole edildi. Genotiplendirme, polimeraz zincir reaksiyonu-kesim parçası uzunluk polimorfizmi (PCR-RFLP) tekniği kullanılarak belirlendi. TNF- α -308, TNF- α -238, IL-1 β -511, IL1 β +3953, IL6 -174 ve IL-6 -572 polimorfizmlerinin PCR-RFLP teknikleri Tablo 1'de gösterildiği gibi uygulandı.¹⁹⁻²¹

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için IBM SPSS versiyon 20.0 (IBM Statistical Package for Social Sciences Corp., Armonk, NY, ABD) kullanıldı. Post hoc güç analizi yapıldı. Verilen parametrelerle çalışmanın ortalamada elde edilen gücü 0,90 olarak bulundu ($\alpha = 0,05$; sonuçlarda anlamlı bulunan istatistiklerden hesaplanan etki büyüklüğü) (PASS 13.0.6, NCSS, LLC, Kaysville, Utah, ABD). Dağılım ve varyansın homojenliği için LSD post hoc testi ve t testleri ile çok değişkenli ANOVA kullanıldı. Alt grup karşılaştırmaları Kruskal-Wallis testi ve Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U-testi ile yapıldı. Sitokin gen polimorfizmleri ile periodontal durum arasındaki ilişkileri belirlemek için ki-kare bağımsız testi kullanıldı. Genotip ve alel frekansları için Hardy-Weinberg Dengesi (HWE) istatistikleri kullanıldı.

BULGULAR

Sistemik olarak sağlıklı 65 birey (32 kadın ve 33 erkek) bu çalışmaya katıldı. Hastaların yaş ortalaması 41,27 ± 5,95 olup periodontal

sağlıklı grupta $39,44 \pm 5,91$, gingivitisli grupta $41,95 \pm 6,2$ ve periodontitisli grupta $42 \pm 5,77$ idi ve gruplar arasında yaş ortalamaları açısından farklılık yoktu ($P > ,05$) (Tablo 2). Gruplar arası karşılaştırma periodontal parametrelerin istatistiksel olarak farklı olduğu ($P < ,05$), farklılığın Gİ, SK%, SCD ve KAS'da $P < ,001$ düzeyinde olduğu görüldü (Tablo 2). Grup içi karşılaştırmalarda ise gingivitis grubunda periodontal sağlıklı gruba kıyasla Gİ, SK% ve SCD seviyelerinin periodontal sağlıklı gruba göre anlamlı derecede arttığı izlendi ($P < ,05$). Periodontitis grubunda, periodontal sağlıklı gruba kıyasla bütün periodontal parametrelerin ve gingivitis grubuna göre ise SK%, SCD ve KAS düzeylerinin yükseldiği tespit edildi ($P < ,05$) (Tablo 2).

Çalışma popülasyonundaki en yaygın polimorfizmler heterozigot IL-1 β +3953, heterozigot IL-6 -174 ve heterozigot TNF α -238 idi

Tablo 3. Sitokin gen polimorfizmlerinin periodontal tanıya göre dağılımı (n (%))

	Periodontal Sağlıklı (n = 18)	Gingivitis (n = 22)	Periodontitis (n = 25)	Toplam
IL-1 β -511				
Wild tip	18 (100,0)	22 (100,0)	25 (100,0)	65
Polimorfik Homozigot	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0
Heterozigot	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0
IL-1 β +3953				
Wild tip	16 (88,9)	20 (90,9)	13 (52,0)	49
Polimorfik Homozigot	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0
Heterozigot	2 (11,1)	2 (9,1)	12 (48,0)	16
IL-6 -174				
Wild tip	16 (88,9)	21 (95,5)	24 (96,0)	61
Polimorfik Homozigot	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0
Heterozigot	2 (11,1)	1 (4,5)	1 (4,0)	4
IL-6 -572				
Wild tip	18 (100,0)	22 (100,0)	23 (92,0)	63
Polimorfik Homozigot	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0
Heterozigot	0 (0)	0 (0)	2 (8,0)	2
TNF- α -308				
Wild tip	18 (100,0)	22 (100,0)	24 (96,0)	64
Polimorfik Homozigot	0 (0)	0 (0)	1 (4,0)	1
Heterozigot	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0
TNF- α -238				
Wild tip	17 (94,4)	19 (86,4)	22 (88,0)	58
Polimorfik Homozigot	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0
Heterozigot	1 (5,6)	3 (13,6)	3 (12,0)	7

(Tablo 3). Periodontitisli hastalarda heterozigot IL-1 β +3953 genotip sıklığı (%48) gingivitis ve periodontal olarak sağlıklı kontrollere göre daha yüksekti ($P < ,01$) (Tablo 3).

IL-1 β +3953 GG, GA ve AA genotip frekansları sırasıyla %75,75, %24,24 ve %0 idi (Tablo 4). IL-6 -174 CC, CG/CT ve GG/TT genotip frekansları sırasıyla %93,84, %6,15 ve %0 idi (Tablo 5).

Periodontitisli bireyler, gingivitis ve periodontal olarak sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek IL1 β +3953 polimorfizmi gösterdi ($P < ,05$). Her iki grup için risk aleli 2 (A aleli) periodontitis ile ilişkilendirilmiştir (OR = %6,632, %95 CI = 1,394-31,557, OR = %5,684, %95 CI = 1,189-27,181) (Tablo 4). Gingivitisli bireyler periodontitis ile karşılaştırıldığında daha yüksek IL-6 -174 polimorfizmi gösterdi ($P < ,05$). Risk aleli 2 (G/T aleli) gingivitis ile ilişkilendirilmiştir ($P = ,019$) (Tablo 5).

TARTIŞMA

Bu çalışma, periodontal hastalıklı bireylerde üç pro-inflamatuar sitokin gen polimorfizminin birarada değerlendirildiği ilk çalışmadır. Periodontal hastalık ile ilişkili kronik patolojilerde pro-inflamatuar sitokinlerin genotipik özelliklerine ilişkin rolleri büyük önem taşımaktadır.²² Periodontitisli hastalarda sistemik pro-aterojenik göstergelerde önemli artışlar bildirilirken, periodontal patojene karşı artmış pro-inflamatuar konak yanıtı, periodontal hastalık patogenezi en iyi açıklayan mekanizmadır.^{23,24} Nitekim, serum ve dişeti oluğu sıvısı IL-1 β , TNF- α ve IL-6 düzeyleri ile klinik periodontal parametreler arasında anlamlı korelasyonlar bildirilmiştir.²⁵

Çalışma popülasyonumuzda en yaygın görülen polimorfizmler IL-1 β +3953, IL-6 -174 ve TNF- α -238 varyant genotipleri idi. Ayrıca, IL-1 β +3953 (risk aleli 2 (A aleli) (GA genotipi) periodontitis ile ilişkilendirilirken, IL-6 -174 (risk aleli 2 (G/T aleli) (CG/CT genotipleri) gingivitis ile ilişkilendirilmiştir. IL-1 β , konak pro-inflamatuar yanıtının oluşumu ve düzenlenmesinde anahtar bir role sahiptir.^{26,27} IL-1 β polimorfizimleri^{26,27} ve TNF- α ^{28,29} polimorfizmler ile periodontitis insidansı arasında önemli korelasyonlar rapor edilmiştir.

Çalışma popülasyonumuzda en sık görülen ikinci polimorfizm IL-6 -174 olup, IL-6 -174 (risk aleli 2 (G/T aleli) (CG/CT) genotipleri gingivitis ile ilişkilendirilmiştir. IL-6 -572 C/G polimorfizmi-

Tablo 4. IL-1 β +3953 polimorfizmlerine ait genotipler ve alel frekansları

IL-1 β +3953 Gruplar	Genotipler			HWE (P)	MAF	Genetik model	ATT			
	11	12	22			Allele	Homozigot	Dominant	Recessive	
Gingivitis	20	2	0	1,000	0,045	1 versus 2 OR = 6,632 CI = (1,394-31,557) P = ,008	11 versus 22 OR = 1,519 CI = (0,028-81,240) P = 1,000	11 versus 12+22 OR = 9,231 CI = (1,770-48,151) P = ,003	11+12 versus 22 OR = 1,133 CI = (0,022-59,494) p = 1,000	OR = 9,231 P = ,003
Periodontitis	13	12	0	,276	0,240	1 versus 2	11 versus 22	11 versus 12+22	11+12 versus 22	
Periodontal sağlıklı	17	2	0	1,000	0,052	OR = 5,684 CI = (1,189-27,181) P = ,017	OR = 1,296 CI = (0,024-69,631) P = 1,000	OR = 7,846 CI = (1,489-41,349) P = ,008	OR = 1,308 CI = (0,025-68,875) p = 1,000	OR = 7,846 P = ,008
Periodontitis	13	12	0	,276	0,240	P = ,017	P = 1,000	P = ,008	p = 1,000	

HWE, Hardy-Weinberg equilibrium; MAF, minor allele frequency; OR, odds ratio; 95% CI, confidence interval; vs, versus; ATT, Armitage's trend test

Tablo 5. IL-6 -174 polimorfizmlerine ait genotipler ve alel frekansları

IL-6-174 Gruplar	Genotipler			HWE (P)	MAF	Genetik model	ATT			
	11	12	22			Allele	Homozygote	Dominant	Recessive	
Gingivitis	26	9	1	1,000	0,152	1 versus 2 OR = 0,113 CI = (0,014-0,907) P = ,026	11 versus 22 OR = 0,361 CI = (0,014-9,274) P = ,341	11 versus 12+22 OR = 0,108 CI = (0,013-0,911) P = ,017	11+12 versus 22 OR = 2,155 CI = (0,084-55,067) P = ,400	OR = 0,117 P = ,019
Periodontitis	24	1	0	1,000	0,02					

HWE, Hardy-Weinberg equilibrium; MAF, minor allele frequency; OR, odds ratio; 95% CI, confidence interval; vs, versus; ATT, Armitage's trend test

nin kronik periodontitis ile ilişkili olmadığı bildirilse de³⁰ çalışma popülasyonumuzda IL-6 -174 CG/CT polimorfizmi, periodontal hastalık için potansiyel bir risk faktörü olabilir. IL-6 nın akut faz reaktanlarının salınımını indükleyerek ateroskleroza neden olabileceği bildirilmiştir.³¹ IL-6 -174 G/C genotipinin periodontitis riski ile negatif ilişkili olabileceği ortaya konulmuştur.³² IL-6 -572 C/G polimorfizminin kronik periodontitis ile ilişkili olmadığı bildirilse de³⁰ gingivitisli popülasyonumuz daha yüksek oranda IL-6 -174 polimorfizmine sahiptir ($P < ,05$). Bulgularımıza göre, IL-6/IL-1 β , IL-1 β /TNF- α veya IL-6/TNF- α kombine gen polimorfizm varyantları artmış periodontal hastalık riski ile ilişkili bulunmamıştır. Struch et al.³³ IL-6/IL-1 β kombine varyantlarının diabetes mellitus varlığında periodontal hastalık ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Farklı sonuçlar etnik köken ve demografik özelliklerden kaynaklına da çalışma popülasyonumuzdaki gingivitisli hastalarda IL-6 -174 genotiplerinin (risk alel 2) de önemli olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışma sonuçlarımız pro-inflamatuar sitokin gen polimorfizmlerinin periodontal hastalık patogenezinde etkili olabileceğine dair önemli kanıtlar sunmaktadır.

Sonuç olarak, geniş popülasyonlarda periodontitisin farklı şiddet ve derecelerine sahip gruplarında yürütülecek olan kohort dizaynlarıyla gerçekleştirilecek longitudinal çalışmalar, pro-inflamatuar sitokin polimorfizmlerinin periodontal hastalık patogenezindeki rollerine ilişkin yorumlarımıza çok daha önemli kanıtlar sağlayabilecektir. Bu yaklaşım periodontal hastalığın önlenmesi ve periodontal tedavinin sistemik fazına dikkat çekilerek hasta yaşam kalitesinin artırılması adına da bir basamak oluşturabilecektir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Süleyman Demirel Üniversitesi'nden (Tarih: 5 Aralık 2006, Sayı: 09/11) alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – Ö.F.; Tasarım – Ö.F., E.E.T., B.D.; Denetleme – E.E.T., E.S.K.D.; Kaynaklar – E.E.T., E.S.K.D.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – Ö.F., E.E.T., B.D.; Analiz ve/veya Yorum – Ö.F., E.S.K.D.; Literatür Taraması – B.D., E.S.K.D.; Yazıyı Yazan – Ö.F., E.E.T., E.S.K.D., B.D.; Eleştirel İnceleme – Ö.F.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Çalışmamızı 107S506 (SBAG-3583) proje numarası ile destekleyen TÜBİTAK-Sağlık Bilimleri Araştırma Grubu' na, katkılarından dolayı teşekkürlerimizi sunarız.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Süleyman Demirel University (Date: December 5, 2006, Number: 09/11).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – Ö.F.; Design – Ö.F., E.E.T., B.D.; Supervision – E.E.T., E.S.K.D.; Resources – E.E.T., E.S.K.D.; Data Collection and/or Processing – Ö.F., E.E.T., B.D.; Analysis and/or Interpretation – Ö.F., E.S.K.D.; Literature Search – B.D., E.S.K.D.; Writing Manuscript – Ö.F., E.E.T., E.S.K.D., B.D.; Critical Review – Ö.F.

Declaration of Interests: The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding: We would like to thank the TÜBİTAK-Health Sciences Research Group, which supported our study with the project number 107S506 (SBAG-3583) for their contributions.

KAYNAKLAR

1. Eke PI, Dye BA, Wei L, Thornton-Evans GO, Genco RJ. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *J Dent Res*. 2012;91(10):914-920. [\[Crossref\]](#)
2. Armingohar Z, Jorgensen JJ, Kristoffersen AK, Schenck K, Dembic Z. Polymorphisms in the interleukin-1 gene locus and chronic periodontitis in patients with atherosclerotic and aortic aneurysmal vascular diseases. *Scand J Immunol*. 2014;79(5):338-345. [\[Crossref\]](#)
3. Loos BG, Van Dyke TE. The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2020;83(1):26-39. [\[Crossref\]](#)
4. Beck JD, Papapanou PN, Philips KH, Offenbacher S. Periodontal medicine: 100 years of progress. *J Dent Res*. 2019;98(10):1053-1062. [\[Crossref\]](#)
5. Kasımoğlu Y, Koruyucu M, Seymen F. Diş hekimliğinde gen tedavisi (Derleme). *Curr Res Dent Sci*. 2019;29(4):691-700. [\[Crossref\]](#)
6. Kinane DF, Shiba H, Hart TC. The genetic basis of periodontitis. *Periodontol 2000*. 2005;39(1):91-117. [\[Crossref\]](#)
7. Hart TC, Marazita ML, Wright JT. The impact of molecular genetics on oral health paradigms. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2000;11(1):26-56. [\[Crossref\]](#)
8. Pritchard JK. Are rare variants responsible for susceptibility to complex diseases?. *Am J Hum Genet*. 2001;69(1):124-137. [\[Crossref\]](#)
9. Alayan J, Gemmell E, Ford P, et al. The role of cytokines in a Porphyromonas gingivalis-induced murine abscess model. *Oral Microbiol Immunol*. 2007;22(5):304-312. [\[Crossref\]](#)
10. Darveau RP. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nat Rev Microbiol*. 2010;8:481-490. [\[Crossref\]](#)
11. Jahandideh B, Derakhshani M, Abbaszadeh H, et al. The pro-inflammatory cytokines effects on mobilization, self-renewal and differentiation of hematopoietic stem cells. *Hum Immunol*. 2020;81(5):206-217. [\[Crossref\]](#)
12. Williams JW, Huang LH, Randolph GJ. Cytokine circuits in cardiovascular disease. *Immunity*. 2019;50(4):941-954. [\[Crossref\]](#)
13. Kumar S. Evidence-based update on diagnosis and management of gingivitis and periodontitis. *Dent Clin North Am*. 2019;63(1):69-81. [\[Crossref\]](#)
14. Fentoglu O, Oz G, Tasdelen P, Uskun E, Aykac Y, Bozkurt FY. Periodontal status in subjects with hyperlipidemia. *J Periodontol*. 2009;80(2):267-273. [\[Crossref\]](#)
15. Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontologica Scandinavica*. 1964;22(1):121-135. [\[Crossref\]](#)
16. Loe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand*. 1963;21(6):533-551. [\[Crossref\]](#)
17. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions. *J Clin Periodontol*. 2018;45(Suppl 20):S68-S77. [\[Crossref\]](#)
18. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Clin Periodontol*. 2018;45(Suppl 20):S149-S161. [\[Crossref\]](#)
19. Heidari Z, Moudi B, Sagheb HM, Moudi M. Association of TNF- α gene polymorphisms with production of protein and susceptibility to chronic hepatitis B infection in the south east Iranian population. *Hepatitis Monthly*. 2016;16(11):e41984. [\[Crossref\]](#)
20. Singh PK, Chandra G, Bogra J, et al. Association of interleukin-6 genetic polymorphisms with risk of OSCC in Indian population. *Meta Gene*. 2015;4:142-151. [\[Crossref\]](#)
21. Zhang PA, Li Y, Xu P, Wu JM. Polymorphisms of interleukin-1B and interleukin-1 receptor antagonist genes in patients with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol*. 2004;10(12):1826-1829. [\[Crossref\]](#)

22. Fentoğlu Ö, Köroğlu BK, Hiçyılmaz H, et al. Pro-inflammatory cytokine levels in association between periodontal disease and hyperlipidaemia. *J Clin Periodontol*. 2011;38(1):8-16. [\[Crossref\]](#)
23. Boyapati R, Vudathaneni V, Nadella SB, Ramachandran R, Dhulipalla R, Adurty C. Mapping the link between cardiac biomarkers and chronic periodontitis: a clinico-biochemical study. *J Indian Soc Periodontol*. 2020;24(4):309-315.
24. Sanz M, Marco Del Castillo A, Jepsen S, et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *J Clin Periodontol*. 2020;47(3):268-288. [\[Crossref\]](#)
25. Fentoglu O, Bozkurt FY. The bi-directional relationship between periodontal disease and hyperlipidemia. *Eur J Dent*. 2008;2(2):142-146. [\[Crossref\]](#)
26. Citterio F, Romano F, Ferrarotti F, Gualini G, Aimetti M. Quality of methods and reporting in association studies of chronic periodontitis and IL1A -889 and IL1B +3953/4 SNPs: A systematic review. *J Periodontal Res*. 2019;54(5):457-467. [\[Crossref\]](#)
27. Sharma N, Joseph R, Arun R, Chandni R, Srinivas KL, Banerjee M. Cytokine gene polymorphism (interleukin-1 β + 3954, Interleukin-6 [- 597/- 174] and tumor necrosis factor- α - 308) in chronic periodontitis with and without type 2 diabetes mellitus. *Indian J Dent Res*. 2014;25(3):375-380. [\[Crossref\]](#)
28. Majumder P, Thou K, Bhattacharya M, Nair V, Ghosh S, Dey SK. Association of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) gene promoter polymorphisms with aggressive and chronic periodontitis in the eastern Indian population. *Biosci Rep*. 2018;38(4):BSR20171212. [\[Crossref\]](#)
29. Craandijk J, van Krugten MV, Verweij CL, van der Velden U, Loos BG. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2002;29(1):28-34. [\[Crossref\]](#)
30. Fan W, Liu D, Xiao L, Xie C, Sun S, Zhang J. Coronary heart disease and chronic periodontitis: is polymorphism of interleukin-6 gene the common risk factor in a Chinese population? *Oral Dis*. 2011;17(3):270-276. [\[Crossref\]](#)
31. Tanaka T, Narazaki M, Masuda K, Kishimoto T. Regulation of IL-6 in immunity and diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2016;941:79-88. [\[Crossref\]](#)
32. Zhao B, Li R. The association between periodontitis and interleukin-6 genetic polymorphism-174 G/C: A meta-analysis. *Arch Oral Biol*. 2018;96:13-20. [\[Crossref\]](#)
33. Struch F, Dau M, Schwahn C, Biffar R, Kocher T, Meisel P. Interleukin-1 gene polymorphism, diabetes, and periodontitis: results from the Study of Health in Pomerania (SHIP). *J Periodontol*. 2008;79(3):501-507. [\[Crossref\]](#)